

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23225004

研究課題名(和文)高分子の自己集合を用いる機能材料の創製と生医学領域への応用

研究課題名(英文)Creation of Functional Materials Using Polymer Self Assembly and Biomedical Application

研究代表者

明石 満 (AKASHI, Mitsuru)

大阪大学・生命機能研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：20145460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 163,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、世界に先駆けて報告してきた「弱い高分子間相互作用を利用した交互積層(LbL)法」に関する基礎研究と、これを利用して得られるLbL高分子材料を創出した。立体規則性等を有する高分子を基板上に交互積層してステレオコンプレックス構造を作製すると、力学的機能が向上することを解明した。また、細胞が産生する細胞外マトリックスを細胞表面に交互積層することで細胞同士が接着する足場を人工的に構築でき、生体類似の三次元組織体を作製することに成功した。さらに、歯科材料や新規ワクチンの創製も実現した。以上、化学及び高分子化学の基礎研究の深化が生医学領域の新しい分野を生み、医療分野へ展開できることを示した。

研究成果の概要(英文)：We studied the fundamental research of Layer-by-Layer (LbL) technique which employed weak polymer-polymer interactions, and created the polymeric materials made by LbL method. We demonstrated that the stereocomplexes prepared by LbL of stereoregular polymers showed high thermal stability, mechanical strength, and so on. On the other hand, we successfully fabricated the 3D tissues by coating extracellular matrix (ECM) nanofilms onto cell surfaces using LbL assembly. Moreover, our method could introduce blood vessel structures into tissues. By using these techniques, we could fabricate cancer models, cardiac tissues, skin models and revealed that these tissues would be useful for pharmaceutical applications and regenerative medicine. We also created the dental materials and novel vaccine systems. These results clearly demonstrated that fundamental researches of chemistry and polymer chemistry created a new field in biomedical area, and could provide novel approaches to the medical field.

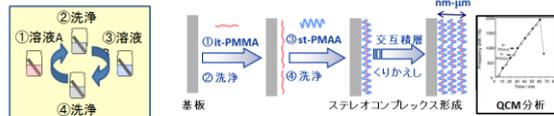
研究分野：高分子化学

キーワード：高分子化学 高分子薄膜・表面 交互積層法

1. 研究開始当初の背景

交互積層法 (LbL 法) とは、互いに相互作用する高分子溶液へ基板を交互に浸漬することで、基板上にナノレベルの薄膜を調製する手法であるが、我々の研究グループでは、高分子間に見られる弱い相互作用をこのシステムに導入することに初めて成功した。低分子系では弱い相互作用であっても、高分子となることで、分子間相互作用は強く発現する。このことを利用して調製したナノ粒子やナノ薄膜などは、特にバイオマテリアル分野で重要な新しい材料・システムであることを示してきた (図 1)。

● 弱い相互作用を用いる LbL 法: **Van der Waals 力の利用**



➡ 高分子間相互作用を用いた LbL 法: 分子認識能の発現と形態の次元制御を達成

図 1. 交互積層法 (LbL 法) の操作と解析.

2. 研究の目的

本研究では、世界に先駆けて開発した「弱い高分子間相互作用を利用した LbL 法」に関する基礎研究と、これに基づいて高分子機能材料を創製する。また、生体適合性の合成高分子や天然高分子を素材に用いて構造を制御し、安全性が担保された新しい高分子バイオマテリアルへ展開する。さらに、種々の材料の機能評価の後、臨床応用を最終目的とした細胞実験、動物実験を行い、化学・高分子化学に立脚した臨床研究基盤科学技術を構築する。

3. 研究の方法

臨床研究の基盤となる材料を創製するために、弱い高分子間相互作用を示すポリマーを用いた LbL 法や交互浸漬法、ヒドロキシアパタイト法を基盤技術として、ナノ構造体を創製したり、インクジェットプリンタを活用したりすることで、機能性バイオマテリアルや三次元細胞組織を構築する。

4. 研究成果

(1) LbL 法によるナノ薄膜の作製とインクジェット LbL 法の創案: Van der Waals 力を用いた LbL 法ナノ薄膜の基礎研究を充実させた。例えば、立体規則性を持つポリメタクリル酸メチル (PMMA) とポリメタクリル酸 (PMAA) のステレオコンプレックス化を利用した鋳型重合において、基板の存在が重要であることを示した。インクジェットプリンタの 2 つのノズル (ヘッド) から LbL の要素となる高分子化合物を吐出することによってナノ薄膜が形成されることを見出した。このインクジェット LbL 法では、弱い高分子間相互作用を駆使して立体規則性 PMMA や光学活性を有するポリ乳酸 (PLA) のステレオコンプレックス構造体形成に成功した (図 2)。この手法により LbL を自動化することが出来ることが明らかになった。

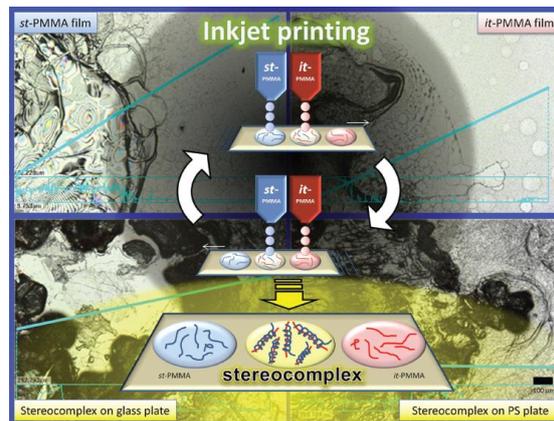


図 2. インクジェット LbL 法により構築された PMMA ステレオコンプレックス.

(2) LbL 法による新しい DDS 等への展開:

次に、バイオメディカル分野への応用を図り、薬物担持材料に応用できることを明らかにした。インクジェット法で PLA ステレオコンプレックスが生成するが、3 つ目のヘッドから薬物を吐出し、PLA 医薬品複合体が得られる。これらは当研究を実用化する上で格段に発展をもたらす可能性があり、JST の支援を受けて、PCT 出願へ至った。

また生体材料への応用を目指して、生分解性高分子である PLA ステレオコンプレックスの耐熱化や、生体温度付近で感熱応答するポリマーを分子設計した。ステント材料については、表面偏析材料を構築し、表面特性制御を実現した。また、水素結合を利用してポリエチレングリコール (PEG) とポリ (N-ビニルアセトアミド) ゲルの力学的強度が向上することを示し、この組み合わせが、高分子間相互作用の発現に有効であることを示した。

ここで生み出した材料の DDS への応用を目指して、インクジェット LbL 法により PLA ステレオコンプレックスを調製し、得られたステレオコンプレックス会合体への薬物コンジュゲーションを行った。インクジェット LbL 法を用いることで、PLA ステレオコンプレックス会合体に薬物を高効率に担持することが可能であり、PLA の結晶構造を制御することで、内包薬物の放出挙動をコントロールすることに成功した。

(3) LbL 法を基盤とするナノカプセル:

一方、研究代表者らが近年見出した、ポリ D-乳酸 (PDLA) とポリ L-乳酸 (PLLA) のステレオコンプレックス薄膜からなるナノカプセルの一次元融合によるナノチューブ形成挙動 (*J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 8236 (2010)) について、その融合に関わる因子を明らかにするために、ポリビニルアルコール (PVA) 積層膜からなる新規ナノカプセルを調製し、それらの融合によるナノチューブ形成について検討した。その結果、カプセル膜を構成する PVA の分子量の低下や PVA 水酸基のアセチル化、あるいは、カプセル水分散液乾燥時の温度上昇によりナノカプセル

間の融合が促進されることがわかった。これより、カプセル膜内の PVA 分子の運動性の向上がナノカプセル間の融合に大きな影響を与えることが明らかとなった。また、カプセル膜の厚さを約 2 倍に増加させたところ、ナノカプセル間の融合によるナノチューブ形成が大きく促進されることも明らかとなり、カプセル膜最外層のポリマーの運動性が融合挙動に密接に関与していることが示された。これらの知見は、研究代表者らが見出した「ナノカプセルの一次元融合を利用してナノチューブを作製する」という新規概念を、PLA ナノカプセルにとどまらず、その他の多岐にわたるポリマーカプセルにも適用できることを示唆しており、学術的にも工業的にも重要な意味をもつと考えている。

(4) LbL 法を用いる三次元生体組織構築：

臨床研究基盤科学技術を構築するために、弱い相互作用を利用した LbL 技術を組織工学分野へも応用展開した。生体中の組織では、細胞外マトリックス (ECM) と呼ばれるタンパク質等が足場となって細胞同士が相互作用することで秩序だった構造体を形成している。これまでにフィブロネクチンとゼラチンの弱いタンパク質間相互作用を利用して、細胞表面上にナノレベルの LbL 薄膜を構築することで細胞間接着させる三次元細胞積層化を報告してきたが、この技術をさらに発展させることで生体類似の三次元組織体を短期間で構築可能な新規手法の開発に成功した。ECM からなる LbL 薄膜でコートした細胞を培養基材に播種することで、1 日で数十層からなる三次元組織体の構築を達成した (細胞集積法)。また、この組織構築時に血管内皮細胞を播種することで、毛細血管様構造を有する三次元組織体の構築に成功した (図 3a)。さらに、細胞へのダメージが従来の方法より少なく、高い生存率かつ収率で細胞の回収が可能な新規 LbL 薄膜のコーティング方法を編み出した。典型的な例を示すと、これらの技術を駆使し毛細血管様構造を含む iPS 由来心筋細胞から成る心筋組織の構築を達成した (図 3b)。臨床研究への展開を考えて、ヒト iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞を用いて毛細血管様ネットワークを有する三次元心筋組織体の構築と薬剤評価への応用について研究を進めてきたが、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (iPSC-CM)、正常ヒト心臓線維芽細胞 (NHCF) および正常ヒト心臓微小血管内皮細胞 (NHCMEC) の 3 種類の細胞を用いて、iPSC-CM と NHCF を FN/G でコーティングし、NHCMEC と共培養することで、毛細血管網様構造を含む三次元心筋組織が構築できた。iPSC-CM のみではなく、NHCF および NHCMEC を任意の割合で共培養することで、組織体の安定性、拍動同調性の向上が認められた。得られた三次元心筋組織体にモデル薬剤として抗がん剤であるドキソルビシンを添加して、心筋組

織の拍動数の変化を評価した。結果、単層培養 (2D) では濃度依存的に拍動数が減少したのに対して、三次元組織体ではある濃度域の範囲で薬剤耐性を示すことが明らかとなった。

本手法では播種時の細胞数や細胞の混合比を制御できるが、心筋細胞と心筋線維芽細胞、血管内皮細胞の割合を変えることで血管構造のでき方や拍動挙動 (同調性など) が変わることが明らかとなった (図 3c)。また、構築した心筋組織が薬剤応答を示すことを見出した。以上、LbL 法三次元生体組織の典型的な例として心筋組織モデルを示したが、この他、皮膚組織モデル、肝臓モデル、血管およびリンパ管含有モデル、血管壁モデル、癌細胞含有組織モデル等を生み出した。生医学研究者との共同研究が展開していることを示しておきたい。

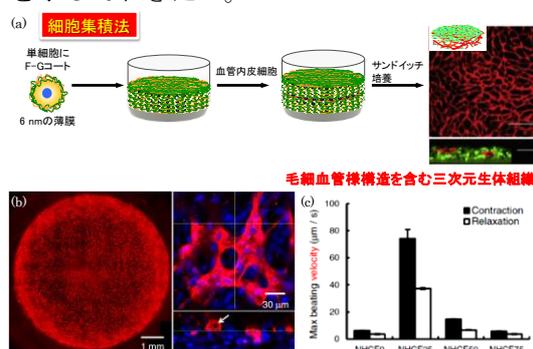


図 3. (a) 細胞表面への ECM 薄膜の LbL コーティングによる毛細血管様構造を含んだ三次元組織体の構築. (b) 毛細血管様構造を含む iPS 由来心筋組織の構築. (c) 心筋線維芽細胞 (NHCF) の含有率の違いによる拍動挙動変化.

また、今後の展開のためには、安全性の担保と自動化が不可欠である。インクジェット LbL 法をここでも展開し、インクジェットプリントシステムを細胞工学に持ち込み、高速で多量の細胞組織チップを作製可能であることを示した。LbL 技術を応用して構築した三次元生体組織モデルは、薬剤スクリーニングなどの創薬分野と再生医療分野への応用が期待される。動物代替のシステム構築とヒト細胞を用いた生体組織モデルの構築は極めて重要である。

(5) 自己組織化ナノ粒子：次に、分子設計された高分子鎖の自己組織化で形成した

ナノ粒子が、薬剤送達キャリアとして有用であることを明らかにした。ポリ (γ-グルタミン酸) (γ-PGA) の側鎖に PLA をグラフト

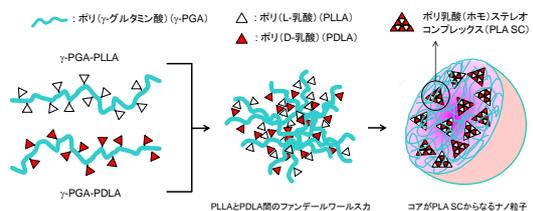


図 4. 側鎖に導入した PLA 間のステレオコンプレックス形成による自己組織化ナノ粒子の調製.

することで、PLLA と PDLA のステレオコンプレックス形成を駆動力とする自己組織化でナノ粒子を調製することができた (図 4)。このナノ粒子は、ワクチンの抗原を担持でき、細胞性免疫を優位的に誘導することが可能であった。また、 γ -PGA の側鎖に導入する疎水基の導入率 (疎水化度) や疎水基の種類を精密に制御することで、異なる疎水性を有するナノ粒子の調製を実現した。得られたナノ粒子はその疎水化度や疎水基の種類で免疫細胞との相互作用や、免疫誘導効果が変わることが明らかとなった。これらの知見より、ナノ粒子の性状で細胞との相互作用や免疫誘導を制御できることが期待される。一方、疎水化 γ -PGA にボロン酸を修飾することで、siRNA を担持可能なキャリアを調製することができた。さらに、疎水化 γ -PGA の疎水性会合を精密に制御することで、1 本の高分子鎖からなるユニマーナノ粒子を調製し、得られたユニマーナノ粒子にシステインを導入することで、細胞内還元環境に応答して薬剤を徐放可能な抗がん剤キャリアとしての有用性を解明した。以上より、高分子鎖の分子設計で自己組織化や薬剤の担持/徐放能、さらには細胞との相互作用を制御できることが明らかとなり、ナノ粒子を用いた薬剤開発の発展が期待される。

がんペプチドワクチン療法が注目されているが、効率的ながん免疫誘導のためには抗原ペプチドを抗原提示細胞の細胞質に送達することが重要であり、高効率なデリバリーシステムの開発が求められている。従来、デリバリーキャリアとして主に球状ナノ粒子が用いられてきたが近年、キャリア形態は、細胞による取り込みおよび細胞内での局在に影響を与える重要な因子であることが明らかとされ、異方性形態を持つナノ構造体の DDS キャリアとしての機能に関心が高まっている。このような背景のもと、①高いアスペクト比、②設計の自在性および③生体適合性を有する点に着目し、 β -シートペプチドの自己組織化により形成するペプチドナノファイバーを異方性キャリアとして選択した。該当研究機関において、抗原ペプチドをナノファイバーに担持することで、フリーの抗原ペプチドと比較して効率よく細胞内へと送達できることを明らかにした。また、線維長の異なるナノファイバーを作製し、線維長が細胞取り込みに与える影響を評価した。その結果、線維長の長いナノファイバーはエンドサイトーシス機構で取り込まれるのに対して、短いナノファイバーは細胞膜を直接透過して細胞内へと取り込まれることを明らかにした。細胞膜を直接透過する性質をもつナノマテリアルはこれまでにほとんど報告されておらず、DDS キャリアの開発において大変重要な知見であると考えられる。

交互浸漬法アパタイトの臨床研究： 塩化カルシウム水溶液とリン酸水素ナトリウム

水溶液にヒドロゲルを交互に浸漬するとヒドロキシアパタイトがゲル内部に生成することを見出している。この交互浸漬法により調製したアパタイト/アガロースゲルハイブリッド材料を用いて、歯科医師主導の臨床研究を行った。その結果、歯槽部のポリウムも良く保持されることが明らかとなった。次にインプラント植立時に組織採取を行い、光学顕微鏡レベルでの骨化の検索を行ったところ、ゲル自体に骨ができていたことがわかり、この材料自体が骨化の足場となり、骨に徐々に置換されている事が示唆された。そこで光顕材料から戻し電顕資料を作成し、透過型電子顕微鏡による観察を行った。アパタイト/アガロースゲル上にコラーゲン繊維が認められる知見が得られた。つまり、アパタイト/アガロース上でコラーゲン繊維ができ、その繊維上に石灰化物ができるという、本来の骨化と同様な骨形成過程が起こっている事が示唆された。30 例を超える医師主導の臨床研究から、交互浸漬法アパタイトの有用性が明らかにされ、本格的な臨床応用が期待される。

以上、研究成果から特に LbL 法を応用展開したものを中心にまとめた。基本となる考えを、再度、述べる。高分子の重要な性質のひとつに「**弱い相互作用の発現**」がある。合成、天然の如何を問わず、高分子間の水素結合、静電的、そして疎水性相互作用は、高分子の形状、形態や強度発現に極めて重要である。低分子系では機能分子創製に組み込むことが難しい弱い相互作用が高分子系では強く増幅されて発現し、自己組織化を通して多くの高分子材料に活用されている。本科研費研究において、弱い相互作用を高分子設計・創製に積極的に活用し、高分子合成の反応場設計や、多くの機能材料を創製した。研究期間内に当該研究室から世界に先駆けて報告してきた交互積層法 (LbL 法) を用いて、すなわち弱い高分子間相互作用を積極的に利用して得られる様々な形態の LbL 高分子材料を創出し、まず基礎研究を充実させ、さらにバイオマテリアル分野へ展開した。最終的に、化学及び高分子化学の基礎研究の深化が生医学領域の新しい分野を生み出し、ワクチン、インプラント、再生医療などの医療分野へ展開できることを示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 86 件)

① Yuto Amano, Akihiro Nishiguchi, Michiya Matsusaki, Hiroko Iseoka, Shigeru Miyagawa, Yoshiki Sawa, Manabu Seo, Takashi Yamaguchi, Mitsuru Akashi, “Development of vascularized iPSC derived 3D-cardiomyocyte tissues by filtration Layer-by-Layer technique and their application for pharmaceutical assays”,

Acta Biomater., **33**, 110-121 (2016). 査読有 DOI: 10.1016/j.actbio.2016.01.033

② Fumiaki Shima, Takami Akagi, Mitsuru Akashi, “Effect of Hydrophobic Side Chains in the Induction of Immune Responses by Nanoparticle Adjuvants Consisting of Amphiphilic Poly(γ -glutamic acid)”, *Bioconjugate Chem.*, **26**, 890-898 (2015). 査読有 DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b01016

③ Hiroharu Ajiro, Ayaka Kuroda, Kai Kan, Mitsuru Akashi, “Stereocomplex Film Using Triblock Copolymers of Polylactide and Poly(ethylene glycol) Retain Paclitaxel on Substrates by Aqueous Inkjet System”, *Langmuir*, **31**, 10583-10589 (2015). 査読有 DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b03169

④ Akihiro Nishiguchi, Michiya Matsusaki, Yoshiya Asano, Hiroshi Shimoda, Mitsuru Akashi, “Effects of Angiogenic Factors and 3D-Microenvironments on Vascularization within Sandwich Cultures”, *Biomaterials*, **35**, 4739-4748 (2014). 査読有 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.079

⑤ Toshiyuki Kida, Tomoya Ohta, Kenta Kondo, Mitsuru Akashi, “Fabrication of poly(vinyl alcohol)s (PVAs) nanotubes through the fusion of nanocapsules composed of PVAs multilayer films”, *Polymer*, **55**, 2841-2847 (2014). 査読有 DOI: 10.1016/j.polymer.2014.04.043

⑥ Hiroharu Ajiro, Tomoaki Hinoue, Mitsuru Akashi, “Inkjet Approaches Contribute to Facile Isotactic Poly(Methyl)/Syndiotactic Poly(Methyl Methacrylate) Stereocomplex Surface Preparation”, *Macromol. Chem. Phys.*, **214**, 1590-1595 (2013). 査読有 DOI: 10.1002/macp.201300207

⑦ Takami Akagi, Tomoko Fujiwara, Mitsuru Akashi, “Rapid fabrication of polylactide stereocomplex using layer-by-layer deposition by inkjet printing”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 5493-5496 (2012). 査読有 DOI: 10.1002/anie.201201586

[学会発表] (計 236 件)

① 明石 満、弱い相互作用に基づく自己組織化を利用した次元制御高分子材料の開発、日本化学会 学会賞受賞講演 (招待講演)、2015 年 3 月 26 日、日本大学 (千葉県)

② 赤木隆美、朱 葉、明石 満、ステレオコンプレックス形成を使用したポリ (γ -グルタミン酸)-ポリ乳酸グラフト共重合体からなるナノ粒子の調製とワクチンキャリアとしての機能評価、第 63 回高分子年次大会、2014 年 5 月 28 日~5 月 30 日、名古屋国際会議場 (愛知県)

③ 網代広治、高橋良和、藤原知子、明石 満、ポリトリメチレンカーボネート誘導体とポリ乳酸から成るブロック共重合体膜の分解

挙動、第 35 回日本バイオマテリアル学会大会、2013 年 11 月 25 日~11 月 26 日、タワーホール船堀 (東京都)

④ 松崎典弥、明石 満、ナノ及びマイクロ薄膜コーティングによる細胞の三次元組織化制御、第 62 回高分子討論会、2013 年 9 月 11 日、金沢大学 (石川県)

⑤ 木田敏之、太田智也、近藤健太、明石 満、ポリビニルアルコール多層薄膜からなるナノカプセルの作成と一次元融合挙動、第 62 回高分子年次大会、2013 年 5 月 31 日、京都国際会議場 (京都府)

[図書] (計 14 件)

① 西口昭広、松崎典弥、明石 満、NTS、第 2 編 第 2 章 細胞外マトリックスのレイヤーバイレイヤーによる組織構築、三次元ティッシュエンジニアリング、2015 年、281-291.

② 松崎典弥、明石 満、電子ジャーナル、第 3 編 第 5 章 細胞積層組織チップへの応用、2014 インクジェット技術大全、2014 年、59-63.

③ 松崎典弥、門脇功治、西口昭広、明石 満、日本生理学会、細胞積層技術による生体外での血管モデルの構築と血管機能評価への応用、日本生理学雑誌、2012 年、250-251.

④ Takeshi Serizawa, Mitsuru Akashi, Michiya Matsusaki, Hiroharu Ajiro, Toshiyuki Kida, LbL Assemblies Using van der Waals or Affinity Interaction and Their Applications, Mutlilayer Thin Films E2 (Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim), 2012, 99-133.

⑤ 松崎典弥、明石 満、高分子学会、ナノ薄膜を用いた細胞の界面制御によるハイブリッド血管組織の創製、高分子、2011、749-750.

[産業財産権]

○出願状況 (計 17 件)

名称：ポリ乳酸系ステレオコンプレックス及びその製造方法

発明者：網代広治、鬮凱、明石満

権利者：同上

種類：特許

番号：2015-164121

出願年月日：2015 年 8 月 21 日

国内外の別：国内

名称：水性液体吸収性樹脂組成物

発明者：明石 満、網代広治、ヨクサン ランロン、進藤康浩

権利者：同上

種類：特許

番号：2014-151364

出願年月日：2014 年 7 月 25 日

国内外の別：国内

名称：三次元組織体及びその製造方法

発明者：明石 満、松崎典弥

権利者：同上

種類：特許
番号：JP-2013-245261
出願年月日：2013年11月27日
国内外の別：国内

名称：ステレオコンプレックスポリマーの製造方法
発明者：明石 満、赤木隆美、藤原知子
権利者：同上
種類：特許
番号：JP-2012-010385
出願年月日：2012年1月20日
国内外の別：国内

名称：新規トリメチレンカーボネート誘導体及び該ポリマー
発明者：明石 満、網代広治、山本一博、南部伸介
権利者：同上
種類：特許
番号：JP-2011-101393
出願年月日：2011年4月28日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/akashi/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

明石 満 (AKASHI, Mitsuru)
大阪大学・大学院生命機能研究科・特任教授 (常勤)
研究者番号：20145460

(2)研究分担者

木田 敏之 (KIDA, Toshiyuki)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：20234297
(平成26年度まで分担者)

松崎 典弥 (MATSUSAKI, Michiya)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：00419467

赤木 隆美 (AKAGI, Takami)
大阪大学・大学院生命機能研究科・招聘研究員
研究者番号：00527236

島 史明 (SHIMA, Fumiaki)
大阪大学・大学院生命機能研究科・特任助教 (常勤)
研究者番号：60756659

網代 広治 (AJIRO, Hiroharu)
奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究推進センター・特任准教授

研究者番号：50437331

田畑 雅士 (TABATA, Masashi)
独立行政法人国立病院機構都城病院・歯科口腔外科・センター長
研究者番号：60207214

村岡 雅弘 (MURAOKA, Masahiro)
大阪工業大学・工学部・教授
研究者番号：80411411

和久 友則 (WAKU, Tomonori)
京都工芸繊維大学・工芸科学研究科・助教
研究者番号：30548699
(平成24年度まで分担者)

平野 寛 (HIRANO, Hiroshi)
独立行政法人大阪市立工業研究所・加工技術研究部・室長
研究者番号：10416349
(平成24年度のみ分担者)

(3)連携研究者

澤 芳樹 (SAWA, Yoshiki)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00243220

橋本 公二 (HASHIMOTO, Koji)
愛媛大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：00110784