

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 8 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23350038

研究課題名(和文)カーボンナノ構造薄膜電極の創成と薬物代謝スクリーニングチップの開発

研究課題名(英文)Design of nanostructured carbon film electrode for developing drug metabolizing screening chip

研究代表者

丹羽 修(Niwa, Osamu)

独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・総括研究主幹

研究者番号：70392644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：ナノ構造カーボン電極を利用して薬物代謝と阻害剤のスクリーニングを目的としたセンサの開発を行った。まず、カーボン薄膜に紫外線/オゾン処理を行い、表面にとげ状構造を有する電極を形成し、酵素との直接電子移動を調べた。ビリルビン酸化酵素の様な比較的小さな酵素は、酵素-電極間に電子移動が起こったが、代謝酵素であるチトクロームP450(CYP)では、大きな効果は観測されなかった。より大きなナノ空間をもつカーボンナノファイバー電極にCYPを固定化し、薬物代謝と阻害効果を確認できた。最近では、表面ナノ構造を有するITO電極がマイクロゾーム分画の精製度の低いCYPを修飾しても薬剤代謝を効率よく行うことが分かった。

研究成果の概要(英文)：Electrochemical biosensors consisting of cytochrome P450 modified electrodes have been developed for screening the metabolism of a drug and its inhibitor by using nanostructured carbon materials. First, we developed nanostructured carbon film electrode by UV/ozone treatment of sputtered carbon film. This electrode is suitable for efficient direct electron transfer with small enzymes such as bilirubin oxidase but not good for cytochrome P450(CYP) which is well known drug metabolism enzyme. Then, carbon nanofiber(CNF) modified and CYP modified electrode was applied for drug metabolism and inhibitor screening. DET between CYP and CNF was observed at -0.302V. The electrocatalytic reduction current increased with the addition of drugs. In contrast, the current was greatly reduced in the presence of inhibitor. Recently, we found that polycrystalline ITO electrode with rough surface structure is suitable as drug metabolism and inhibitor screening sensor even with CYP microsome.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・分析化学

キーワード：ナノバイオテクノロジー 電気化学 カーボン材料 酵素センサ 薬剤代謝 代謝 阻害剤

1. 研究開始当初の背景

① ヒトCYPは臨床薬の約8割の代謝に関与している酵素であり、基質特異性の異なる約20種の分子種が存在している。近年ヒトCYP遺伝子の一塩基多型(SNPs)が薬物代謝に大きく影響することが明らかになってきており、テーラーメイド医療において、各CYP分子種の天然型およびSNP型の薬物代謝反応を理解することには極めて大きな意義がある。しかしながら、現在用いられているCYPの活性計測はNADPHとCYP還元酵素およびNADPH再生のための酵素反応系を用いる煩雑・高価な系で行われている。

② 代謝活性の検出には、目的物をHPLCによって分離し分光検出するか、蛍光プローブ等で標識された基質薬物あるいは基質阻害剤を用いる蛍光検出法が主流であるが、HPLC機器、プローブ試薬など高価であり、CYP研究の大きな弊害となっている。以上のことから、より安価で簡便なCYPの活性計測法が強く望まれている。

③ CYP活性の電気化学的検出は、電極上に酵素を固定化するだけの簡便な機構であるため、多くの研究Gによって行われている(例えばFantuzzi et al., JACS, 2004, 126, 5040)。連携研究者の三重は、表面を荒らした金電極と自己組織化膜を組み合わせ、チトクロームP450を固定化した薬物代謝センサを報告した(Mie et al., JACS, 2009, 131, 6646)。しかしながら、固定化した酵素の安定化、更なる電子移動の高効率化など課題も多く未だ実用的なものはない。

④ 提案者らは、電子サイクロトロン共鳴(ECR)スパッタ法を利用して、 sp^2 と sp^3 結合がハイブリッドしたナノ微結晶構造を有するカーボン薄膜を形成し、膜がボロンドープダイヤモンド(BDD)電極に匹敵する広い電位窓と高い電気化学活性を有することを示した(Niwa et al., JACS, 2006, 128, 7144)。最近、化学的に安定な sp^3 結合を多く含むカーボン膜表面に紫外光照射しオゾンに暴露したところ、ホトマスク等を全く使用せずにナノワイヤ構造が得られることを発見し(特願2009-216486)、本提案に至った。

2. 研究の目的

本研究では、酵素と高効率かつ安定に直接電子移動を行うことが可能なナノ電極材料として、ナノワイヤ、ナノホール等の構造をボトムアップ的な方法とトップダウン的な方法を組み合わせて簡便にスパッタカーボン薄膜表面に形成する方法を確立する。また、作製したナノ構造電極を利用し、薬物代謝酵素シトクロームP450(CYP)の酵素反応を安定かつ高感度に電気化学的計測する手法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) スパッタカーボン膜の構造とUV/オゾン処理によるナノワイヤ、とげ状ナノ構造と電気化学特性の関係把握

スパッタカーボン膜の構造とUV/オゾン処理により形成される棘状ナノ構造の関係を把握する。基板上に形成したカーボン薄膜(40nm)に、182nmと254nmにピークを持つ低圧水銀ランプを照射すると、表面にワイヤ状や棘状のナノ構造が形成できる。加速電圧を変化させて形成したカーボン薄膜に処理を行って作製したナノ構造のサイズやピッチを原子間力顕微鏡(AFM)で、表面組成をXPSで評価した。また、エッチング時間と光強度が構造に及ぼす影響を把握した。作製したナノ構造カーボンについて、数種の電気化学活性種を用いて電気化学特性を把握した。

(2) カーボンナノファイバー(CNF)を修飾した薄膜電極の作製

CYPは、比較的大きな酵素の為(1)の方法で作製したナノ構造では、サイズなどの問題で高効率にDETが起きない可能性がある。そこで、より大きな3次元的なナノ空間を実現する方法としてCNFをスパッタカーボン薄膜電極に修飾することで簡便にナノ構造電極を形成した。作製したCNF修飾電極について、UV/オゾン処理前後の膜について、ラマン、XPS及び走査型電子顕微鏡等により構造を把握した。作製した電極は、鉄イオンなどの電気化学活性種を用いてナノ構造カーボン膜の基本的な電気化学特性を把握した。

(3) カーボン膜表面への酵素(CYPなど)の共固定化、電気化学評価

UV/オゾン処理によって作製したナノ構造電極やCNF修飾電極にCYP等の酵素を修飾し、酵素と電極間のDETを酵素反応を介した酸素還元電流の大きさを評価した。まず、比較的小さなビリルビン酸化酵素やチトクロームCを修飾して基本特性を把握した。次にCYPを修飾して酸素還元電流をボルタンメトリで評価した後、テストステロンなどの薬物代謝に伴う還元電流の測定した。また、阻害剤を加えた時のCYPの薬物代謝の抑制についても電流値の減少量から定量した。

(4) 新規電極材料を用いたCYP代謝センサ

CYPと電極間のDETは、酵素の活性中心が電極側に選択的に向くことで向上する。精製したCYPを用いたDETは、かなり報告例があるが、価格が極めて高く、センサ実現の大きな障害となっている。一方、より低価格の細胞膜画分を含むマイクロソームCYP(純度が低い)では、DETの実現が困難である。膜表面に負電荷を有し、且つ酵素サイズに近い表面粗さを有するインジウム-錫酸化物(ITO: Indium-Tin Oxide)にマイクロソームCYPを修飾し、その配向を制御することで高効率のDETと薬剤代謝活性を実現した。

4. 研究成果

(1) ナノ構造薄膜電極の作製と構造解析、基本的電気化学特性の把握

電子サイクロトロン共鳴 (Electron Cyclotron Resonance: ECR) スパッタ法により形成したカーボン膜に波長 185nm と 254nm にピークを持つ紫外線 (UV) を高圧水銀ランプにより大気中で照射したところ、図 1(A) ~ (C) に示す様に照射時間に応じて表面が荒れ、ナノオーダーの棘状構造を有する表面が

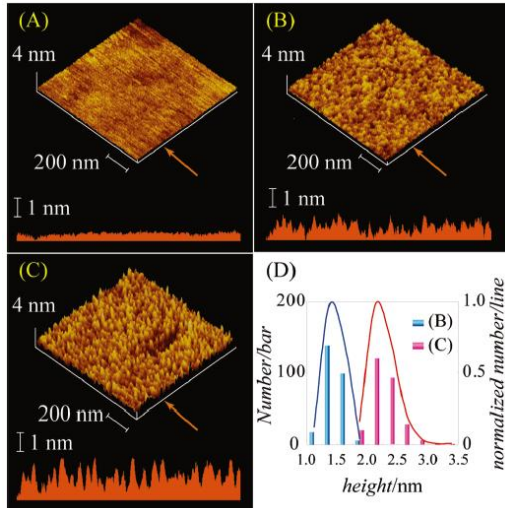


図 1. UV/オゾン処理した ECR スパッタカーボン膜の AFM イメージ(A)照射前、(B)1.5 時間照射、(C)3 時間照射、(D)照射時間と棘状構造の高さの関係

形成された。一方、窒素雰囲気酸化では、あまり大きな変化がなく、UV 照射により発生するオゾンが表面ナノ構造の形成に寄与していることが分かった。突起の高さは、UV/オゾン処理時間に相関があり、UV 照射 1.5 時間では、1.5nm 程度の高さに対して、3 時間では、2~2.5nm の高さになった (図 1(D))。処理前では、表面の含酸素置換基の濃度は低く明瞭なピークは観測されなかったが、処理後は、高エネルギー側に酸素を含む置換基によるピークが観測され UV/オゾン処理により表面が親水化されていることが分かった。また、処理前は、 sp^2 濃度が sp^3 濃度比べてやや高いが、処理後は、 sp^3 濃度が高かった。また、 sp^2 濃度が異なる様々なカーボン材料に UV/オゾン処理を行うと sp^3 結合の濃度が増加するとエッチング速度が低下することが分かった。一方、ECR スパッタカーボン薄膜は、ナノオーダーのグラファイト構造を膜中に含み、 sp^2 リッチと sp^3 リッチな領域がナノレベルで相分離して存在する構造を有していることが分かっている (S. Hirono et al., Appl. Phys. Lett., 2002, 80, 425-427.)。

以上の結果より、スパッタカーボン膜表面へのナノ構造形成は、ナノレベルで相分離した sp^2 を多く含む領域が sp^3 を多く含む領域に比較して速くエッチングされることによるものと考えられる。実際、アモルファス構造のダイヤモンドライクカーボン (DLC) と

ECR スパッタカーボン膜に処理を行っても、このようなナノ構造体は形成されなかった。更に、グラッシーカーボン (GC)、フタロシアニンの有機薄膜を熱分解して形成したカーボン膜、ボロンドープダイヤモンド (BDD) の異なるカーボン材料表面に UV/オゾン処理を行っても同様の構造は形成できなかった。

BDD は、100%近くが sp^3 結合で、極めてエッチング速度が低い。DLC も目立った表面変化はなくアモルファス構造のため均等にエッチングされたと推測される。一方、ほぼ sp^2 結合からなる GC 電極は、エッチング速度が速いためか表面が大きく荒れた構造となった。以上の結果から、表面ナノ構造体の形成には、 sp^3 結合リッチな部分と sp^2 結合リッチな部分がナノレベルで相分離した構造が寄与していることを示唆している。

UV/オゾン処理前後のカーボン膜を電極に用いたところ電子移動速度の速い $Ru(NH_3)_3^{3+/2+}$ の応答は、処理前後で変化がないが、他の活性種では、ピークセパレーション (ΔE) が減少し電子移動速度が向上した。これは、表面積増大などの効果によるものと考えられる。また、 $Fe^{2+/3+}$ の大幅な ΔE の現象は、表面含酸素置換基の増加によると考えられる。

(2) ナノ構造薄膜電極上での酵素の直接電子移動 (DET) の評価

UV/オゾン処理前後の ECR スパッタナノカーボン膜にビリルビン酸化酵素 (BOD) を吸着固定した後、その DET に基づく酸素還元特性を評価した。処理前では、ほとんど還元電流は観測されないが、ナノ構造体形成後は、電流値は初期の 30 倍以上まで向上した。図 2 に UV/オゾン処理した様々なカーボン材料と更にそれぞれの構造を保持したまま、表面を短時間 Ar スパッタして疎水化した後の BOD の DET による酸素還元電流の大きさを比較した。いずれのカーボン膜も疎水的な状態より親水的な表面の時電流値が大きいことが確認された。処理後の電流値の増加は、何れの

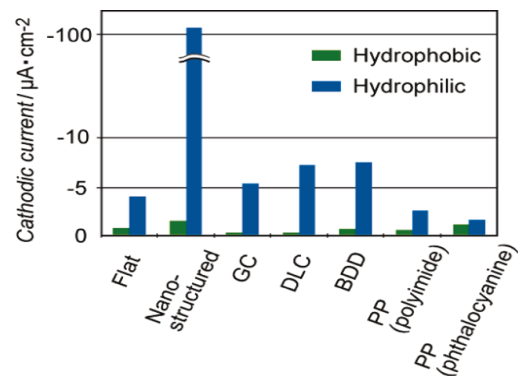


図 2. ビリルビン酸化酵素修飾電極の DET に基づく酸素還元電流の炭素材料依存性 (Hydrophobic: UV/オゾン処理後、表面を Ar エッチング、Hydrophilic: UV/オゾン処理したままの状態、PP: 熱分解して作製したカーボン膜)

カーボンも増加が見られたが、ECR スパッタカーボン膜を処理して得られたナノ構造体電極に比べると 1/10 以下であった。以上の結果より酵素と同程度の表面粗さを有するナノ構造体カーボン膜では、表面積の増加と酵素の電子移動サイトが確率的に電極に近くなる場合が多くなることで、大幅な電流増加が観測されたものと考えられる。チトクローム C (Cyt. C) など他の酵素についてもナノ構造体の形成による大きな電流増加が観測されたが、Cyt. C では、逆に疎水表面で、大きな電流値が観測された。また、本テーマの目的の CYP についても測定を行ったが、あまり大きな効果は観測されず、酵素の大きさ (CYP は、BOD や Cyt. C に比較してサイズが大きい) など関係していると推測された。

(3) カーボンナノファイバー (CNF) 修飾カーボン膜電極による薬剤代謝センサの開発

これまでの検討結果により、CYP に対してはより大きなナノ空間を有するカーボン電極が必要である可能性が示唆された。そこで、CNF (中国科学院長春応用化学研究所 T. You 教授との共同) 電極を修飾したスパッタカーボン膜電極を用いた検討を行った。図 3 に CNF の写真を示す。(2) の検討結果により、チトクローム系の酵素は疎水表面がより電子移動が起こり易いと考え、未処理の CNF とチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を修飾して検討を行った。CYP 3A4 は、肝臓において非常に多くの代謝に関係する代表的な酵素である。CYP3A4 を CNF、カーボンナノチューブ

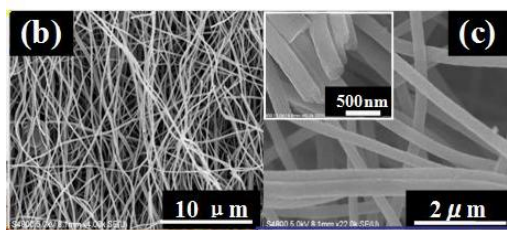


図 3.カーボンナノファイバーの SEM 写真 (b)低倍率、(c)高倍率

(CNT)、カーボンブラック (CB) の各カーボンナノ材料と共に修飾した薄膜電極を作製し、その DET に基づく酸素還元電流を比較した。その結果、CNF を用いた時に最も大きな還元電流が得られることが分かった。CNF は、CNT に比べてやや乱れた構造を取っており、ファイバーの断面にもエッジ面が多数現れていることが知られている。CNF では、その様なエッジ面の存在がより大きな還元電流に寄与していると考えられる。実際、高配向グラファイトグラファイト (HOPG) のエッジ面に CYP3A4 を吸着させるとベール面に比べて極めて大きな酸素還元電流が観測された。

そこで、CNF/CYP3A4 修飾カーボン薄膜電極を用いて薬剤代謝とその阻害効果の測定を試みた。図 4 に代謝薬物としてテストステロン ((c) testosterone) とキユニジン ((d) Quinidine) を、その酵素反応の阻害剤

としてケトコナゾール ((e) ketoconazole) を用いて測定を行った際に結果をしめす。薬剤を加える前の酸素還元ピークは、薬剤を 200 μM それぞれ加えると、テストステロンは、1.63 倍、キユニジンは、1.59 倍に電流値が増加した。これは、両薬物の CYP 3A4 による代謝が電流として観測できたことを示している。また、テストステロンでは、加えた後のピーク電位があまりシフトしないのに対して、キユニジンの場合は、かなり還元側にシフトしておりテストステロンの代謝の方が速度が速いものと考えられる。一方、阻害剤であるケトコナゾールを一緒に加えると、

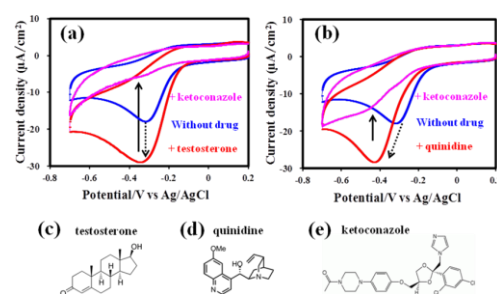


図 4. CYP3A4/CNF 修飾電極による薬物代謝と阻害に伴う電流変化 (a) テストステロン (c): 200 μM の代謝電流とケトコナゾール (e): 200 μM による阻害 (b) キユニジン (d): 200 μM の代謝電流と同濃度のケトコナゾール (e) による阻害、(0.1M PB, pH7.0, 20mV/s)

両方共に還元電流は大きく低下した。これまで、CYP を修飾した電極での薬物代謝や阻害は、金電極上に酵素の配向を制御する自己組織化膜などの単分子膜を形成して行う系が多かったが、CNF 修飾電極では、直接 CYP3A4 を修飾することによっても大きな薬剤代謝による電流増加と阻害剤による低下が観測され、ナノ構造体電極の有用性が示された。

(4) 新規な電極材料を用いた薬剤代謝センサの開発

精製した CYP3A4 を修飾した CNF 電極では、(3) に示した様に大きな薬剤代謝電流が観測された。一方、より低価格の細胞膜成分を含むマイクロソーム CYP を CNF 修飾カーボン薄膜電極に吸着させると DET に基づく大きな還元電流は得られなかった。三重らは、金や表面を荒した金に自己組織化膜を修飾した電極を用いてマイクロソーム CYP と電極との間の明瞭な DET と薬剤代謝に伴う還元電流の増加を計測している (Mie et al., JACS, 2009, 131, 6646)。最近、ITO などの酸化物電極を用いた酵素との直接電子移動の研究がなされている。そこで、表面がナノレベルでラフな多結晶 ITO 電極に精製した CYP3A4 とマイクロソーム CYP をそれぞれ修飾し、ボルタンメトリを測定すると酸素存在下で、両者とも DET に基づく酸素還元電流が観測された。図 5 に、マイクロソーム CYP を修飾した多結晶 ITO 電極で

テストステロンの代謝を測定した結果を示す。ITO 電極では、マイクロソーム CYP でも良好な代謝電流が観測されたが、薬物代謝に伴う電流の絶対値は、精製 CYP を修飾した時に比較し約 1/2 であった。しかしながら、薬物代謝を十分に観測できる電流変化が得られた。ITO 表面の負の荷電が酵素の電極上での向きを活性中心がより電極に近くなるように配列させることやナノレベルのラフな構造が高効率の DET と薬剤代謝や阻害剤への応答に寄与していることが示唆された。

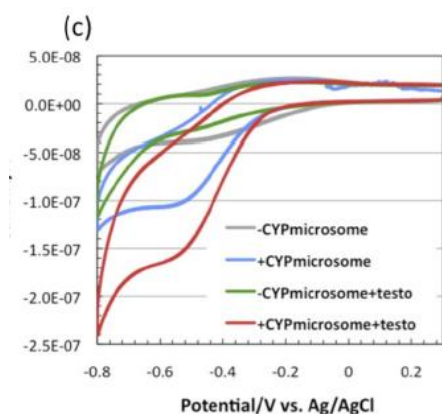


図 5. ミクロソーム CYP 修飾 ITO 電極上での DET による薬剤代謝電流の測定テストステロン (100 μ M)、50mM Tris-HCl buffer, pH7.4, 20mV/s

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① 吉岡恭子、加藤大、鎌田智之、丹羽修、High performance of DET-type bioelectrocatalysis of cytochrome C on indium tin oxide film electrode with enzyme-sized microstructure、Electrochemistry, 82 (2014) in press 査読有
- ② 吉岡恭子、加藤大、鎌田智之、丹羽修、Cytochrome P450 modified polycrystalline indium tin oxide film as a drug metabolizing electrochemical biosensor with a simple configuration, Analytical Chemistry, 85, 9996-9999 (2013). 査読有
- ③ Xue Qiang, 加藤大、鎌田智之、Guo Qiaohui, You Tianyan, 丹羽修、Human cytochrome P450 3A4 and carbon nanofiber film electrode as a platform for the simple evaluation of drug metabolism and inhibition reactions, Analyst, 138, 6463-6468 (2013). 査読有
- ④ Xue Qiang, 加藤大、鎌田智之、Guo Qiaohui, You Tianyan, 丹羽修、Improved

direct electrochemistry for proteins adsorbed on UV/ozone-treated carbon nanofiber electrode, Analytical Sciences, 29, 611-618 (2013). 査読有

- ⑤ 丹羽修、加藤大、鎌田智之、栗田僚二、廣野滋、ナノカーボン薄膜を利用した機能性電極創成とバイオセンシング、Electrochemistry, 81(1), 36-42 (2013). 査読なし
- ⑥ Xue Qiang, 加藤大、鎌田智之、梅村茂、廣野滋、丹羽修、Electron cyclotron resonance-sputtered nanocarbon film electrode compared with diamond-like carbon and glassy carbon electrodes as regards electrochemical properties and biomolecules adsorption, Japanese Journal of Applied Physics, 51, 090124-1~090124-6 (2012). 査読有
- ⑦ 上田晃生、加藤大、栗田僚二、鎌田智之、井ノ口裕朗、梅村茂、廣野滋、丹羽修、Efficient direct electron transfer with enzyme on a nanostructured carbon film fabricated with a maskless top-down UV/ozone process, Journal of the American Chemical Society, 133, 4840-4846 (2011). 査読有

[学会発表] (計 16 件)

- ① 丹羽修、加藤大、吉岡恭子、Xue Qiang, You Tianyan, Nanocarbon materials based electrochemical enzyme biosensors, 15th BECIA (招待講演), 2013 年 10 月 25 日、(北京, 中国)
- ② 加藤大、Xue Qiang, 鎌田智之、Guo Qiaohui, You Tianyan, 丹羽修、カーボンファイバー修飾電極による酵素の直接電子移動と薬物代謝センシング、2013 年電気化学秋季大会、2013 年 9 月 27 日、東工大 (東京都)
- ③ 吉岡恭子、加藤大、鎌田智之、丹羽修、チトクローム P450 固定化 ITO 薄膜電極を用いた薬剤代謝反応の電気化学センシング、日本分析化学会 第 62 年会、2013 年 9 月 12 日、近畿大学 (大阪府)
- ④ 丹羽修、加藤大、吉岡恭子、Xue Qiang, 鎌田智之、Guo Qiaohui, You Tianyan, Nanocarbon materials based electrodes for electrochemical biosensor application, 2012 CJK Symposium on Analytical Chemistry (Asianalysis 2013 共催) (招待講演), 2013 年 8 月 23

- 日、九州大学（福岡県）
- ⑤ 丹羽 修、加藤大、Xue Qiang, 鎌田智之, Nanocarbon based electrochemical biosensors, Tsukuba Nanotechnology Symposium 2013 (招待講演)、2013年7月27日、つくばTIA（茨城県）
- ⑥ 丹羽 修、鎌田智之, 加藤大、Xue Qiang, 梅村茂, 廣野滋、ナノ構造カーボン電極を用いた酵素との高効率電子移動、第39回炭素材料学会年会、2012年11月30日、長野（長野県）
- ⑦ Xue Qiang, 加藤大、鎌田智之, Guo Qiaohui, You Tianyan, 丹羽 修、カーボンナノファイバー修飾電極の形成と酵素の直接電子移動の研究、日本分析化学会61回年会、2012年9月20日、金沢大学（石川県）
- ⑧ 丹羽 修、中元浩平, 上田晃生, 加藤大、栗田僚二, Top down surface nano-fabricated device for soft/bio-interface based biosensor, Soft-interface mini-symposium on biomaterials science in Tsukuba(招待講演)、2012年3月27日、筑波大学（茨城県）
- ⑨ 丹羽 修、井ノ口裕朗、加藤大、上田晃生、鎌田智之、廣野滋、Nano-structured carbon film for direct electron transfer with biomolecules, 2011 CJK Symposium on Analytical Chemistry (招待講演), 2011年10月31日、(濟州グランドホテル、韓国)
- ⑩ 丹羽 修、井ノ口裕朗、上田晃生、加藤大、鎌田智之、梅村茂、廣野滋、UV/オゾン法によるナノ構造カーボン薄膜電極の作製と酵素との直接電子移動の検討、第52回化学センサ研究会、2011年9月11日、朱鷺メッセ（新潟県）
- ⑪ 丹羽 修、井ノ口裕朗、上田晃生、加藤大、鎌田智之、梅村茂、廣野滋、A nanostructured carbon film fabricated with a maskless UV/ozone etching process for direct electron transfer with enzymes, 13th ISEAC (招待講演)、2011年8月20日、(長春、中国)
- ⑫ 丹羽 修、井ノ口裕朗、上田晃生、加藤大、鎌田智之、梅村茂、廣野滋、Nano-structured materials and devices

for chemical and biosensing, International Symposium on Microchemistry and Microsystems 2011 (ISMM 2011)(招待講演)、2011年6月3日、(ソウル、韓国)

- ⑬ 丹羽 修、井ノ口裕朗、加藤大、上田晃生、鎌田智之、廣野滋、Direct electron transfer with enzyme in nano-structured carbon film fabricated by maskless top-down process, ICAS 2011 (招待講演)、2011年5月26日、京都国際会館（京都府）

他3件発表

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：電気化学測定用カーボン電極、及びその製造方法

発明者：鎌田智之、加藤大、丹羽修

権利者：産業技術総合研究所

種類：特許

番号：特願2012-069653

出願年月日：2012年3月27日

国内外の別：国内

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://unit.aist.go.jp/biomed-ri/ci/rg/nbd-niwa/nbd-top.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丹羽 修 (NIWA OSAMU)

独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・総括研究主幹

研究者番号：70392644

(2) 研究分担者

吉岡恭子 (YOSHIOKA KYOKO)

独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・主任研究員

研究者番号：50358321

田中睦生 (TANAKA MUTSUO)

独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・グループリーダー

研究者番号：70344108

加藤 大 (KATO DAI)

独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・主任研究員

研究者番号：80533190

(3) 連携研究者 なし