

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23501270

研究課題名(和文) ルテランによるがん細胞の接着および運動促進メカニズムの解明

研究課題名(英文) Roles of Lutheran in tumor cell adhesion and migration

研究代表者

吉川 大和 (Kikkawa, Yamato)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：20274227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：ルテランは、免疫グロブリンスーパーファミリーの1つであり、B-CAMとも呼ばれ基底膜の主要な分子であるラミニン 5鎖の特異的な受容体である。ルテランとラミニン 5鎖の局在から、その相互作用は癌細胞の浸潤・転移に関与することが示唆されてきた。本研究では、ラミニン 5鎖上での癌細胞の運動を阻害する抗ルテラン抗体を見出し、細胞接着から細胞運動へ至るメカニズムを明らかにした。また、細胞表面から放出されるルテランは肝細胞癌のマーカーになる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Lutheran (Lu), an immunoglobulin superfamily transmembrane receptor, is also known as basal cell adhesion molecule (B-CAM). Lu/B-CAM is a specific receptor for laminin alpha5, a subunit of laminin-511 that is a major component of basement membranes in various tissues. Therefore it is likely that the interaction between Lu/B-CAM and laminin alpha5 involves in tumor cell invasion and metastasis. In this study we discovered an antibody that inhibited the binding of Lu/B-CAM to laminin alpha5 and provided mechanistic insight in tumor cell migration on laminin-511. We also showed that Lu/B-CAM released from cell surface was a candidate marker for hepatocellular carcinoma.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍生物学

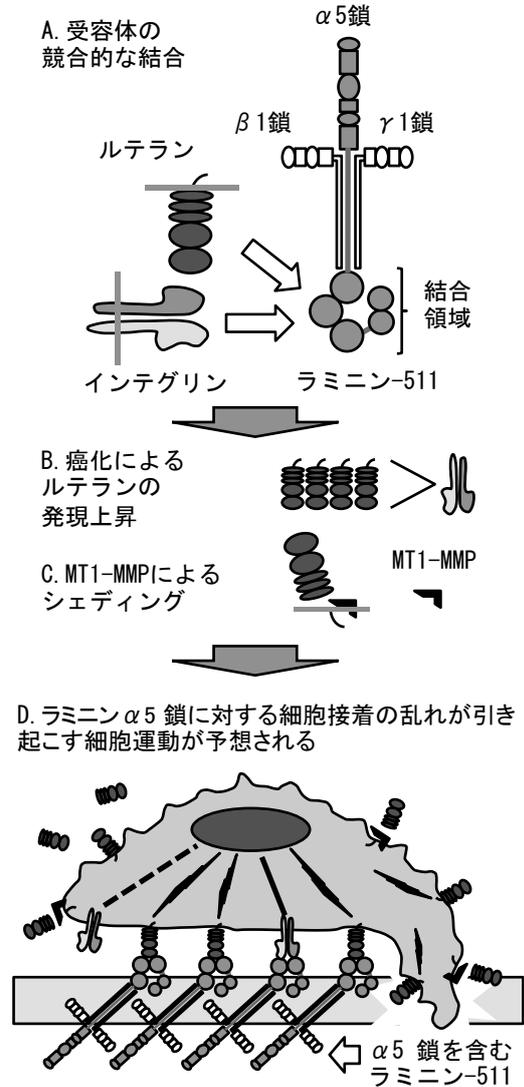
キーワード：ラミニン ルテラン インテグリン 免疫グロブリンスーパーファミリー 細胞接着 細胞外マトリックス

1. 研究開始当初の背景

がん細胞と基底膜の相互作用についての研究は、マウス肉腫由来の基底膜ゲル(商品名、マトリゲル)を基底膜の代替する物質として使用してきた。しかしながら、このマトリゲルはラミニンにおいて成体の組織で見られる基底膜と大きく異なっている。ラミニンは、 α 、 β 、 γ の3つの鎖からなるヘテロ三量体の蛋白質であり、細胞の接着といった主な機能は α 鎖によって担われている。マトリゲルに含まれるラミニンは、ラミニン-111と呼ばれ $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\gamma 1$ の3つの鎖によって構成されている。細胞接着の中心である $\alpha 1$ 鎖は胎児期を中心に発現するため、がん細胞がラミニン-111と相互作用することはほとんどない。一方、成体組織の基底膜ではラミニン $\alpha 5$ 鎖を含むラミニン-511が主に含まれており、ラミニン $\alpha 5$ 鎖はがん細胞の接着および運動を促進することができる(Kikkawa et al., J Biol Chem, 1998; Gu et al., J Biol Chem, 2001)。実際の基底膜への浸潤においても、がん細胞がラミニン $\alpha 5$ 鎖を含むラミニン-511と相互作用していると考えられる。しかしながら、癌化した細胞がどのようにしてラミニン $\alpha 5$ 鎖に対して接着および運動を促進するようになるのか十分に解明されていない。一方、ラミニン $\alpha 5$ 鎖の受容体として、インテグリン、ディストログリカン、ルテランなどが知られている。なかでもルテランがラミニン $\alpha 5$ 鎖の特異的な受容体であることを、研究代表者は報告してきた(Kikkawa et al., J Biol Chem, 2002)。ルテランは、免疫グロブリンスーパーファミリーのひとつであり、スプライシングにより細胞内ドメインを持たないB-CAMとなる。当初、ルテランは血液型の抗原として同定され、B-CAM はがん細胞で発現が上昇する抗原として発見されてきた経緯を持つユニークな蛋白質である。最近、研究代表者らはルテランとインテグリンが競合的にラミニン $\alpha 5$ 鎖へ結合することを報告した(図1A; Kikkawa et al., J Biol Chem, 2007)。また、生体の組織においてルテランとインテグリンそしてラミニン $\alpha 5$ 鎖が共に局在しており、生体内でも競合的に結合していることを示唆してきた。一方、研究代表者らは、これまでの報告だけでなく、がん細胞におけるルテランの発現上昇を見出した(図1B; Kikkawa et al., Exp Cell Res, 2008)。さらに、東京大学医科学研究所の清木元治教授らとの共同研究により、ルテランの細胞外ドメインがMT1-MMPによってシェディングされることを報告し(図1C; Niiya et al., J Biol Chem, 2009)、札幌医科大学医学部がん研究所の三高俊広教授との共同研究により、肝細胞癌患者の血漿中にシェディングされたルテランを見出した。がん細胞におけるルテランの発現上昇およびシェディングは、ラミニン $\alpha 5$ 鎖に

対する細胞接着のバランスを乱し、基底膜へ浸潤する運動に関与している可能性が高い(図1D)。以上、がん細胞の基底膜へ接着および浸潤する運動メカニズムを解明するため、ラミニン $\alpha 5$ 鎖の特異的な受容体であるルテランに着目するに至った。

図1 研究開始当初の背景



2. 研究の目的

基底膜の主要な分子であるラミニン $\alpha 5$ 鎖はがん細胞の接着および運動を促進するが、そのメカニズムは十分に解明されていない。ラミニン $\alpha 5$ 鎖の特異的な受容体であるルテランは、がん細胞で発現が上昇し、細胞外ドメインがシェディングされることから、ラミニン $\alpha 5$ 鎖による細胞接着および運動の促進に関与している可能性が高い。本研究では、ルテランとラミニン $\alpha 5$ 鎖の結合に着目し、がん細胞の基底膜への接着および運動メカニズムを解明する。また、肝細胞癌患者の血漿中にシェディングされたルテランを見出した。腫瘍マーカーとしての有用性を検討すると共に、シェディングされたルテランの細胞接着および運動における役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ルテラン組換え蛋白質の作製

ルテランの細胞外領域は5つのドメインから構成されている。各ドメインをC末端から欠損させた欠損型ルテランの発現ベクターを構築し、組換え蛋白質として293細胞に産生させ、培養上清より精製した。この欠損型ルテランを利用して、ELISAを行い、抗ルテラン阻害抗体が認識するドメインを同定した。さらにマウスとヒトのルテランのアミノ酸配列を比較し、抗原候補部位に変異を導入した組換え蛋白質を作製した。同様にELISAを行いエピトープの決定を行った。

(2) ルテラン誘導および強制発現細胞の作製

ルテランの発現は癌化によって上昇する。ルテラン遺伝子をテトラサイクリンの誘導発現系のベクターにクローニングし、ルテランを発現していないヒト肉腫由来 HT1080 細胞に導入した。また、HT1080 細胞に Flp-recombination のシステムを導入し、クローン間で差がでない強制発現細胞を作製した。

(3) 細胞接着アッセイ

ラミニン $\alpha 5$ 鎖を含むラミニン-511を96wellプレートに吸着させ、BSAでブロッキングの後に細胞を播種した。そして、CO₂インキュベーターで1時間静置し、接着した細胞をギムザ染色により染色した。そして顕微鏡下で接着した細胞をカウントし、定量化した。細胞接着の阻害実験では、播種するときに阻害抗体を添加した。

(4) 細胞運動アッセイ

これまで細胞運動の測定にはボイデンチャンパー、スクラッチアッセイなどが用いられてきたが、キーエンス BZ-8000 顕微鏡および TOKAIHIT の顕微鏡用培養装置を用いて細胞の動画を撮影し、ImageJ を用いて細胞運動を詳細に解析できるようにした。

(5) シェディングされたルテランの検出

ルテランに対するモノクローナル抗体をELISAプレートに固相化し、培養液中および血漿中のルテランを捕捉させた。捕捉されたルテランは、独自に作製したルテランに対するポリクローナル抗体で検出した。さらに可溶化型組換えルテランをスタンダードとして用い、シェディングされたルテランを定量化した。肝細胞癌患者の血漿は、札幌医科大学の規定に沿って採取され、病理診断の付された術前・術後の血漿を用いた。

4. 研究成果

(1) 抗ルテラン抗体のエピトープマッピング

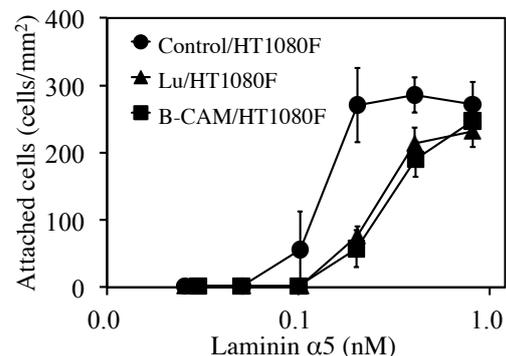
ルテランとラミニン $\alpha 5$ 鎖の結合を阻害する抗ルテラン・モノクローナル抗体のエピトープはラミニン $\alpha 5$ 鎖の結合部位もしくはそ

の近傍である可能性が高いことから、エピトープマッピングによるラミニン $\alpha 5$ 鎖の結合部位の同定を中心に行なった。ルテランの各ドメインをC末端から欠損させた欠損型ルテランを作製して、阻害抗体が認識するドメインを同定したところ、N末から2番目のドメインにエピトープがあることが明らかになった。さらに、この抗体がマウス由来であることから、マウスとヒトのルテランのアミノ酸配列を比較し、抗原候補部位にマウスでのアミノ酸を導入して阻害抗体のエピトープマッピングを行った。その結果、175番目のArgがエピトープを形成する重要なアミノ酸であることが明らかになった。さらに175番目のArgは、LU4と呼ばれるヒトのルテラン血液型の抗原部位であり、この抗体はLU4を識別する抗体であることが明らかになった。また、このエピトープはラミニン $\alpha 5$ 鎖への結合に関与しないことから、抗体の阻害は空間的であることが明らかになった。

(2) ルテランの誘導および強制発現による細胞接着と運動における影響

ルテランの優位な発現量がラミニン $\alpha 5$ 鎖に対する細胞接着および運動に与える影響を明らかにするため、テトラサイクリンによりルテランの発現を誘導することができるHT1080細胞を作製した。その結果、ルテランの発現誘導によって細胞運動が促進されることが明らかになった。しかしながら、誘導の差によるバラツキなどがみられるため、細胞運動の定量化にはFlp-recombinationのシステムを導入した強制発現細胞を用いた。このシステムは、目的の遺伝子が常に染色体の同じ所に挿入されるためクローン間のバラツキがない利点がある。ルテランとB-CAMを発現させたLu/HT1080FとB-CAM/HT1080F細胞では、どちらの遺伝子も同じレベルで発現していることが確認できた。その他の受容体であるインテグリン $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ の発現にも影響が見られなかった。この細胞を用いて細胞接着アッセイを行ったところ、コントロールのControl/HT1080細胞に比べてラミニン $\alpha 5$ 鎖に対する細胞接着が弱くなることが明らかになった(図2)。さらに細胞運動を測定したところ、ルテランとB-CAMの発現によって、ラミニン $\alpha 5$ 鎖上での運動をさらに促

図2 ルテランの強制発現と細胞接着

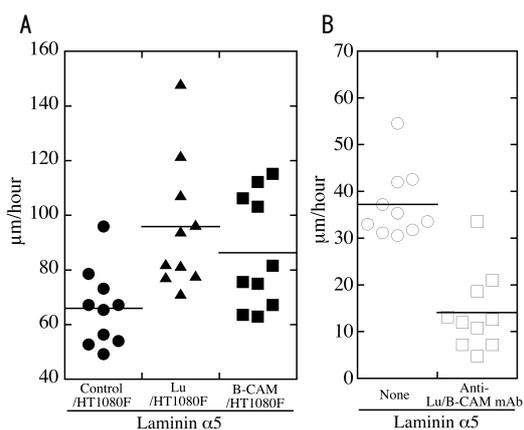


進することが明らかとなった(図 3A)。また、この細胞運動は抗ルテラン抗体によって、抑制されることが明らかとなった。

(3) ルテランによって促進されるがん細胞の運動

ラミニン $\alpha 5$ 鎖を含む組換えラミニン-511が A549 細胞の運動を促進することが知られている。また、A549 細胞におけるルテランと B-CAM の発現を調べたところ、ルテランが主に発現していた。ラミニン $\alpha 5$ 鎖によって促進される A549 細胞に抗ルテラン抗体を作用させたところ、細胞の運動が抑制された(図 3B)。この結果は、ラミニン $\alpha 5$ 鎖が含まれる基底膜において、ルテランががん細胞の運動を促進していることを示唆した。

図3 ルテランの発現と細胞運動



(A) ルテランとB-CAMを強制発現させた細胞のラミニン $\alpha 5$ 鎖上での運動、(B)ラミニン $\alpha 5$ 鎖上で促進されるA549細胞の運動と抗ルテラン抗体による抑制

(4) 肝細胞癌患者血漿中におけるシェディングされたルテランの定量化とその役割

連携研究者・札幌医科大学 三高俊広教授との共同研究により、肝細胞癌患者血漿中におけるシェディングされたルテランの検出を行った。肝細胞癌患者の血漿は、札幌医科大学の規定に沿って採取され、病理診断の付された術前・術後の血漿を用いた。その結果、術後で血漿中のシェディングされたルテランの濃度が減少し、肝細胞癌の腫瘍マーカーとして有用性であることが明らかになった。また、可溶化型ルテランがラミニン $\alpha 5$ 鎖による細胞運動を抑制することから、シェディングされたルテランが癌細胞の運動を制御していると示唆された。

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 18 件)

① Yamada Y, Hozumi K, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M. Laminin-111-derived peptide-hyaluronate hydrogels as a

synthetic basement membrane. *Biomaterials*. 34, 6539-6547 (2013) doi. 10.1016/j.biomaterials.2013.05.044. 査読あり

② Otagiri D, Yamada Y, Hozumi K, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M. Cell attachment and spreading activity of mixed laminin peptide-chitosan membranes. *Biopolymers*. 100, 751-759 (2013) doi. 10.1002/bip.22303. 査読あり

③ Kikkawa Y, Ogawa T, Sudo R, Yamada Y, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M, Miner JH. The lutheran/basal cell adhesion molecule promotes tumor cell migration by modulating integrin-mediated cell attachment to laminin-511 protein. *J Biol Chem*. 288, 30990-31001 (2013) doi. 10.1074/jbc.M113.486456. 査読あり

④ Kikkawa Y, Hozumi K, Katagiri F, Nomizu M, Kleinman HK, Koblinki JE. Laminin-111-derived peptides and cancer. *Cell Adh Migr*. 7, 150-256 (2013) doi. 10.4161/cam.22827. 査読あり

⑤ Kalchman J, Fujioka S, Chung S, Kikkawa Y, Mitaka T, Kamm RD, Tanishita K, Sudo R. A three-dimensional microfluidic tumor cell migration assay to screen the effect of anti-migratory drugs and interstitial flow. *Microfluidics Nanofluidics*. 14, 969-981 (2013) doi. 10.1007/s10404-012-1104-6. 査読あり

⑥ Chen YM, Zhou Y, Go G, Marmorstein JT, Kikkawa Y, Miner JH. Laminin beta2 Gene Missense Mutation Produces Endoplasmic Reticulum Stress in Podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 24, 1223-1233 (2013) doi. 10.1681/ASN.2012121149. 査読あり

⑦ 吉川大和、肝臓における基底膜分子ラミニンの役割とその利用 *横浜市立大学論叢* 63, 75-82 (2013)

⑧ Yamada Y, Hozumi K, Aso A, Hotta A, Toma K, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M. Laminin active peptide/agarose matrices as multifunctional biomaterials for tissue engineering. *Biomaterials*. 33, 4118-4125 (2012) doi. 10.1016/j.biomaterials.2012.02.044. 査読あり

⑨ Kuga A, Kanagawa M, Sudo A, Chan YM, Tajiri M, Manya H, Kikkawa Y, Nomizu M, Kobayashi K, Endo T, Lu QL, Wada Y, Toda T. Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing non-laminin binding form of alpha-dystroglycan. *J Biol Chem*.

- 287, 9560-9567 (2012) doi. 10.1074/jbc.M111.271767. 査読あり
- ⑩ Katagiri F, Sudo M, Hamakubo T, Hozumi K, Nomizu M, Kikkawa Y. Identification of Active Sequences in the L4a Domain of Laminin alpha5 Promoting Neurite Elongation. *Biochemistry*. 51, 4950-4958 (2012) doi. 10.1021/bi300214g. 査読あり
- ⑪ Hozumi K, Sasaki A, Yamada Y, Otagiri D, Kobayashi K, Fujimori C, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M. Reconstitution of laminin-111 biological activity using multiple peptide coupled to chitosan scaffolds. *Biomaterials*. 33, 4241-4250 (2012) doi. 10.1016/j.biomaterials.2012.02.055. 査読あり
- ⑫ Hozumi K, Ishikawa M, Hayashi T, Yamada Y, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M. Identification of Cell Adhesive Sequences in the N-terminal Region of the Laminin alpha2 Chain. *J Biol Chem*. 287, 25111-25122 (2012) doi. 10.1074/jbc.M112.348151. 査読あり
- ⑬ 吉川大和, 門谷裕一, 野水基義 基底膜 脳科学辞典 <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/基底膜> (2012)
- ⑭ Yamada Y, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M. Cell behavior on protein matrices containing laminin alpha1 peptide AG73. *Biomaterials*. 32, 4327-4335 (2011) doi. 10.1016/j.biomaterials.2011.02.052. 査読あり
- ⑮ Sato T, Kikkawa Y, Hiramitsu T, Yamamoto T, Goto N, Matsuoka S, Nagasaka T, Watarai Y, Uchida K, Tominaga Y. Role of multifunctional cell cycle modulators in advanced secondary hyperparathyroidism. *Thromb Haemostasis*. 15, 26-32 (2011) doi. 10.1111/j.1744-9987.2011.00922.x. 査読あり
- ⑯ Kikkawa Y, Miwa T, Tohara Y, Hamakubo T, Nomizu M. An antibody to the Lutheran glycoprotein (Lu) recognizing the LU4 blood type variant inhibits cell adhesion to laminin alpha5. *PLoS One*. 6, e23329 (2011) doi. 10.1371/journal.pone.0023329. 査読あり
- ⑰ Kikkawa Y, Kataoka A, Matsuda Y, Takahashi N, Miwa T, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M. Maintenance of hepatic differentiation by hepatocyte attachment peptides derived from laminin chains. *J Biomed Mater Res A*. 99, 203-210 (2011) doi. 10.1002/jbm.a.33176. 査読あり
- ⑱ Chen YM, Kikkawa Y, Miner JH. A Missense LAMB2 Mutation Causes Congenital Nephrotic Syndrome by Impairing Laminin Secretion. *J Am Soc Nephrol*. 22, 849-858 (2011) doi. 10.1681/ASN.2010060632. 査読あり
- [学会発表] (計 16 件)
- ① 吉川大和, 小川貴穂, 片桐文彦, 保住建太郎, 野水基義: ラミニン $\alpha 5$ 鎖による細胞接着と運動における Lutheran blood group glycoprotein (ルテラン) の役割, 第 45 回日本結合組織学会学術大会 第 60 回マトリックス研究会大会 合同学術集会, 2013 年 6 月於ける和歌山 (和歌山)
- ② 小川貴穂, 三輪隆博, 谷水直樹, 水口徹, 平田公一, 野水基義, 三高俊広, 吉川大和: 肝細胞癌における細胞接着分子ルテランの放出メカニズムの解明, 第 45 回日本結合組織学会学術大会 第 60 回マトリックス研究会大会 合同学術集会, 2013 年 6 月於ける和歌山 (和歌山)
- ③ 吉川大和, 小川貴穂, 片桐文彦, 保住建太郎, 野水基義, Lutheran blood group glycoprotein とラミニン $\alpha 5$ 鎖の相互作用と細胞運動, 第 86 回日本生化学会大会, 2013 年 9 月於ける横浜
- ④ 榎元友里恵, 吉川大和, H. K. Man, 有馬一成, 伊東祐二, 肝ガン患者由来の抗体ライブラリから得られた自己抗体の機能解析, 第 86 回日本生化学会大会, 2013 年 9 月於ける横浜
- ⑤ Kikkawa Y and Nomizu M: Lutheran/basal cell adhesion molecule regulate tumor cell migration on laminin $\alpha 5$. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2013 年 10 月於ける横浜
- ⑥ Kikkawa Y, Ogawa T, Hozumi K, Katagiri F, Nomizu M: Lutheran blood group glycoprotein/basal cell adhesion molecule (Lu/B-CAM) regulates cell migration on laminin alpha5. 9th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium, 2013 年 11 月於ける Hong Kong (China)
- ⑦ Kikkawa Y, Ogawa T, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M: Lutheran/basal cell adhesion molecule promotes tumor cell migration by modulating cell attachment to laminin-511. 2013 Annual Meeting the American Society for Cell Biology, 2013 年 11 月於ける New Orleans (USA)
- ⑧ 吉川大和, 片桐文彦, 濱窪享行, 須藤美寿々, 保住建太郎, 野水基義: ラミニン $\alpha 5$ 鎖 short arm 領域の神経突起伸長活性に関わるアミノ酸配列の同定, 第 44 回日本結合組織学会学術大会/第 59 回マトリックス研究会大会 合同学術集会, 2012

- 年6月於ける東京
- ⑨ 吉川大和、谷水直樹、水口徹、平田公一、野水基義、三高俊広：肝細胞癌における細胞接着分子ルテランの shedding メカニズムの解明、第19回肝細胞研究会、2012年6月於ける札幌
- ⑩ Kikkawa Y, Katagiri F, Sudo M, Hamakubo T, Hozumi K, Nomizu M: Identification of active sequences in the L4a domain of laminin α 5 promoting neurite elongation. 23rd FECTS and ISMB Joint Meeting. 2012年8月於ける Katowice (Poland)
- ⑪ Kikkawa Y, Mizuguchi T, Hirata K, Nomizu M, Mitaka T: Shedding of Lutheran/basal cell adhesion molecule (Lu/B-CAM) from hepatocellular carcinoma. 第71回日本癌学会学術総会、2012年9月於ける札幌
- ⑫ Kikkawa Y, Tanimizu N, Miwa T, Mizuguchi T, Hirata K, Nomizu M, Mitaka T: Soluble form of Lutheran/B-CAM in plasma as a potential maker for hepatocellular carcinoma. Joint Meeting of the SFG and ASMB 2012, 2012年11月於ける San Diego (USA)
- ⑬ Kikkawa Y, Hamakubo T, Nomizu M: Role of Lutheran blood group glycoprotein/Basal Cell Adhesion Molecule (Lu/B-CAM) in cellular interaction with laminin α 5. The American Society for Cell Biology 2012 Annual Meeting. 2012年12月於ける San Francisco (USA)
- ⑭ 吉川大和：ラミニン-111の機能を模倣する肝細胞接着ペプチドの探索と初代肝細胞の培養、第43回日本結合組織学会学術大会 第58回マトリックス研究会大会合同学術集会 大高賞受賞講演、2011年6月於ける別府市(大分)
- ⑮ 濱窪亨行、須藤美寿々、戸原侑希子、谷水直樹、水口徹、平田公一、三高俊広、野水基義、吉川大和：肝細胞癌における細胞接着分子ルテランの発現と shedding、第18回肝細胞研究会、2011年6月於ける東京
- ⑯ Kikkawa Y, Miwa T, Tohara Y, Hamakubo T, Nomizu M: An antibody to the lutheran glycoprotein (Lu) recognizing the Lu4 blood type variant prevents Lu binding to laminin α 5. The American Society for Cell Biology 2011 Annual Meeting. 2011年12月於ける Denver (USA)

[図書] (計2件)

- ① Tanimizu N, Kikkawa Y, and Mitaka T. Roles of laminins in epithelial morphogenesis in the liver. Laminins: Structure, Biological Activity and

Role in Disease. Demetrius C. Adams and Emil O. Garcia pp105-116 (2013)

- ② 吉川大和、宮崎香(分担執筆) タンパク質実験ノート(上)抽出と分離精製、編集 岡田雅人、宮崎香、実験医学 無敵のバイオテクニカルシリーズ、羊土社 107-122 第4版(2011)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
東京薬科大学 薬学部 病態生化学
<http://www.ps.toyaku.ac.jp/~nomizu/research/2Kikkawa-research.html>
吉川大和-研究者-researchmap
<http://researchmap.jp/yamatokikkawa/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 大和 (KIKKAWA, Yamato)
東京薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：20274227

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

三高 俊広 (MITAKA, Toshihiro)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：50231618