

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24350037

研究課題名(和文) 薬剤候補化合物の探索を強力に支援する幹細胞三次元共培養細胞チップの創製

研究課題名(英文) Development of three-dimensional cell culture chip for drug screening

## 研究代表者

吉本 敬太郎 (Yoshimoto, Keitaro)

東京大学・総合文化研究科・准教授

研究者番号：60392172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロパタン培養を利用する三次元培養法を脂肪幹細胞に適用した。その結果、単層培養系における分化誘導と比較して骨芽細胞への分化が大幅に促進されることを見出した。さらに、創傷治療関連タンパク質の分泌量が大幅に向上する現象を見出した。細胞分泌液のタンパク質組成をパターン化するため、酵素と合成高分子のポリイソコンプレックス分子ライブラリーを新規に構築し、細胞から分泌される成分の判別分析法を確立した。本手法により、幹細胞の未分化/分化状態を非侵襲で判別する事が可能となった。以上の成果を融合することで薬剤探索を支援する細胞チップの基盤を構築する事に成功した。

研究成果の概要(英文)：The effects of three-dimensional environment in culture for ADSCs were researched on microfabricated surface. We successfully accomplished the 3-D construction of ADSCs (ADSC spheroid) with high viability and differentiate the ADSC spheroid into osteoblasts efficiently. The Live/Dead staining assay revealed that cells in the ADSC spheroid maintained high viability for at least 28 days in culture. After the additional cultivation of ADSC spheroid in osteogenic differentiation medium for 14 days, the ADSC spheroids were characterized the extent of differentiation by specific staining for osteoblasts and RT-PCR. We have also applied a PIC sensor array to recognize "secretomic signatures" of culture supernatants for markerless and noninvasive identification of differentiated MSCs using only a standard microplate reader. Theseis technology and the findings in this study could provide an interesting new approach to the construction of bone tissues for regenerative medicine.

研究分野：バイオ分析化学

キーワード：幹細胞 マイクロパタン 三次元培養 分泌液 secretome 合成高分子 酵素 分化

### 1. 研究開始当初の背景

新薬開発には莫大な研究開発費と十数年規模の長期の開発期間が必要であり、約2万件の候補化合物の中から薬効・毒性などの評価を経て医薬品として承認を受けるのは最終的に1件程度である。この過程で重要なステップとなるのが薬物誘発性肝障害の評価(肝毒性評価)であり、医薬品の開発プロセスの早期に肝毒性を精度良く予測するツールを開発することは、創薬プロセスのコスト削減・期間短縮・薬物としてのヒット率の向上をもたらす。従来法として、実験動物を用いる試験と肝臓細胞を単層培養したチップを用いる試験がある。しかしながら、動物、もしくは動物の初代細胞を用いる手法は実験動物使用の是非が大きな社会問題であるうえに、得られるデータをヒトのデータとして外挿する際に信頼性が大きく失われるという大きな課題を抱えている。一方、生体肝移植時などに副産物的に得られるヒトの正常肝臓細胞を用いて毒性評価用細胞チップを構築する試みもあるが、供給時期が不確定且つ高価であるため肝毒性評価ツールとしての細胞ソースとしては適していない。また細胞を単層培養したチップを用いる評価法の大きな欠点として、単層培養した細胞が生体内の細胞機能を再現しないという点が挙げられる。これは、単層培養という従来の培養法が、細胞が本来生体内で形成している三次元的なネットワークを無視して構築された培養評価系であることが主な要因である。従って、動物、もしくは動物由来の初代細胞に依存せず、生体外で肝毒性を精度良く迅速に分析・評価するヒト細胞をソースとする高性能三次元培養細胞チップを開発することができれば、創薬分野における波及効果が期待できる。

間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell:MSC) は生体内で組織の骨格筋や脂肪組織などの結合組織や骨格間質に存在し、結合組織の恒常性維持や修復を担う細胞である。MSC は自己複製能や多分化能を有する幹細胞で、ES細胞やiPS細胞よりも腫瘍化のリスクが極めて低いこと、また倫理面でES細胞よりも取り扱い易い細胞であることなどの特長を有する。さらに最近では中胚葉だけでなく、内・外胚葉への分化可塑性を持つことが報告され、医療分野における重要な幹細胞として認識されている。例えば、骨髄由来のMSC (Bone marrow stem cell:BMSC) は既に一部臨床応用の段階にある。また、MSCの中でも脂肪幹細胞 (Adipose-derived stem cell:ADSC) が再生医療分野で注目されている。ADSCはBMSCに比べて非侵襲的に採取できるという特長を有する。また、脂肪組織は骨髄液に比べてはるかに多くの組織量を確保できるだけでなく、脂肪組織中には骨髄液に比べ500~1,000倍高頻度に幹細胞が存在するため高濃度のADSCの確保が比較的簡単な操作で可能となる。このような特長を持つ

ADSCは今後、BMSCと同様に医療分野における重要な幹細胞ソースとして認知される可能性を有している。しかし、多能性の面ではMSCよりもES細胞やiPS細胞の方が優れているため、今後医療分野におけるADSCの利用を促進させるためには、安全かつ容易にADSCの分化能を上方制御する培養法・分化誘導法の確立が必要不可欠である。

MSCの分化能を制御する手法として、MSCの培養環境の変化を利用する手法がある。単層培養したMSCが増殖して細胞群のコロニーを形成する過程で独特な微小培養環境(Niche)を形成することが知られているが、一細胞由来のコロニーであるにもかかわらずコロニー中心付近の細胞と外側に位置する細胞の遺伝子発現パターンが異なることが明らかとなった。さらに、このMSCの遺伝子発現パターンの違いが分化にも影響し、コロニー中央の密な状態から採ってきた細胞は骨芽誘導されやすく、周辺の低密度な状態から採ってきた細胞は脂肪誘導されやすいことも明らかとされた。これらの発見は、単層培養レベルでMSCの微小培養環境を変化させることで、MSCの分化能を制御できる可能性を示している。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、ヒト脂肪組織から容易に採取可能な間葉系幹細胞の一つである脂肪幹細胞を細胞ソースとして用い、創薬スクリーニングを強力に支援する肝臓細胞三次元共培養構造体チップのプロトタイプ創製を試みる。具体的には、申請者が既に確立している細胞の三次元培養用を可能とする機能性高分子ゲルパターン界面を利用し、脂肪幹細胞の効率良い三次元構造体形成、構築した三次元構造体の肝細胞への高効率な分化誘導条件の確立、ならびに構築した肝臓細胞三次元共培養構造体の生理機能を最大限に引き出す培養条件を探索・最適化することを第一の目的とした。

さらに、三次元培養した細胞組織が分泌するタンパク質成分を用いて、非侵襲的に細胞種の判定を行うための分析システム系を構築する事を最終目的とした。

薬効評価とならび肝毒性評価は創薬スクリーニングにおける重要な検査ステップの一つであるため、ヒト由来の安価で正常な増殖幹細胞である脂肪幹細胞を用いて高性能な肝臓細胞の三次元共培養構造体が構築できれば、コストパフォーマンスと高い精度を兼ね備えた肝毒性評価用細胞ツールの開発に繋がり、現在大きな社会問題の一つとなっている実験動物の大幅な削減に大きく貢献するとともに、創薬プロセスのコスト削減、期間短縮、薬物としてのヒット率の向上、さらに製薬産業界における日本の国際競争力を底上げすることが期待できる。

### 3. 研究の方法

申請者は、UV 照射による光重合反応とリソグラフィ技術を利用し、マイクロオーダーレベルで細胞接着領域を自在にガラス表面上にパタン化する技術を確認し、これを利用した各種肝臓細胞（ヒト凍結肝臓癌細胞、ラット初代成熟肝細胞、マウス初代胎生肝細胞）の三次元共培養系に関する研究を以前より展開してきた。申請者の三次元共培養法で培養された肝細胞三次元構造体が、従来の単層培養法で培養した細胞よりも生体内の細胞に近い挙動を示すことを見出したことから、同技術をヒト間葉系幹細胞の高機能化、さらに分化促進に利用する事を着想した。

まず申請者が確立した三次元培養法を、ヒト脂肪幹細胞と他の細胞との三次元共培養構造体形成に適用し、その後構築した脂肪肝細胞三次元構造体の肝臓細胞への高効率な分化誘導が可能かどうかを調査する。さらに、構築した三次元共培養肝臓細胞構造体が肝毒性評価用ツールとして十分な機能を有しているのかを評価・最適化する。

#### 4. 研究成果

(1) マイクロパタン表面を利用した ADSC の三次元化：

直径が 100 マイクロメートルの円形接着領域を有するマイクロパタン表面を用いて、ADSC スフェロイドの構築条件（培地や細胞播種濃度など）の最適化を行った。その結果、ADSC を  $1.00 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup> で播種し、D-MEM (10%FBS) を用いて 24 時間培養することで、均一な大きさをもつスフェロイドを形成することを見出した。また、構築した ADSC スフェロイドを共焦点レーザー蛍光顕微鏡で観察したところ、約 80-100 マイクロメートルの大きさのスフェロイドであることが明らかとなった。

さらに、ADSC スフェロイドに対して Live/Dead 染色を行い、蛍光顕微鏡を用いてスフェロイド内の細胞の生死を評価したところ、4 週間を経過してもスフェロイド内部のほとんどの細胞が生存していることが明らかとなった。また、WST アッセイを用いて構築したスフェロイド形成後の細胞増殖量を定量したところ、スフェロイドを形成している ADSC はほとんど増殖していないことがわかった。以上の結果から、マイクロパタン表面を用いて ADSC スフェロイドの構築が可能であること、さらに約 1 カ月間の長期の分化誘導実験が可能であることを明らかとした。

(2) Stemness 遺伝子の発現量解析：

ADSC スフェロイドにおける幹細胞マーカー遺伝子 (stemness 遺伝子: SOX2、Oct4、Nanog) 発現量を real time RT-PCR 法を用いて定量し、単層培養した ADSC の発現量と比較した。Fig. 4 に、スフェロイド形成後 1~4 日が経過した細胞の各遺伝子発現量を示す。ADSC スフェロイドの SOX2 遺伝子発現

量はスフェロイド形成後 1 日目で最大となり、単層培養 1 日目と比較して約 3 倍程度多く発現していた。2 日目以降は時間の経過とともに減少する傾向がみられ、4 日目には単層培養とほぼ同程度の発現量まで減少した。Oct4 遺伝子は、単層培養 1 日目と比較して約 2 倍程度多い発現量がスフェロイド形成後 1~2 日目で観測され、4 日目には単層培養とほぼ同程度の発現量となった。Nanog 遺伝子の発現量は 1~4 日目まで単層培養とスフェロイド培養で同程度であったが、4 日目の発現量はスフェロイド培養と単層培養ともに 1 日目の約 3 倍程度大きな値であった。本実験の結果から、分化誘導は Sox2 と Oct4 遺伝子が比較的高く発現している ADSC スフェロイド形成直後、すなわちマイクロパタンに ADSC を播種した後 24 時間後に開始することとした。

(3) 骨芽細胞への分化誘導と評価

ADSC スフェロイドを、誘導培地を用いて骨芽細胞に分化させ、分化の過程を real time RT-PCR 法と Alizalin Red S 染色で評価した。Fig. 5 に骨芽細胞への分化誘導過程、関連遺伝子の発現時期、さらに各評価法を行った時期を示す。ADSC は骨芽前駆細胞と前骨芽細胞を経て骨芽細胞に誘導されることが知られている。誘導後 5~7 日目の Runx 2 遺伝子の発現量を比較したところ、単層培養よりもスフェロイド培養の方が 1.5 倍程度高い値を示し、さらに、誘導後 4 日目と 14 日目の Collagen Type I の発現量を比較したところ、単層培養よりもスフェロイド培養の方が 2 倍程度高い値であることが明らかとなった。また、Alizalin Red S 染色を用いて骨芽細胞への分化を評価したところ、誘導後 15 日目では単層培養とスフェロイド培養ともに全体的に濃い赤色を呈したが、4~7 日目ではスフェロイド培養でのみ濃い赤色となった。以上の結果から、単層状態に比べてスフェロイド状態の ADSC のほうが短時間で骨芽細胞に分化し易いという興味深い現象が明らかとなった。

(4) 脂肪細胞への分化評価

マイクロパタン培養法は ADSC を中胚葉系の細胞である骨芽細胞に効率良く短時間で分化させる際に有効な三次元培養法であることを示したが、同じく中胚葉系の細胞である脂肪細胞への分化評価を行ったところ、PPAR の発現量は単層培養の方が高く、Runx2 の発現量はマイクロパタン培養の方が高い結果となった。本結果は、マイクロパタン培養により構築される三次元培養環境が ADSC の骨芽細胞への分化に適していること、一方で、脂肪細胞への分化には適していないことを示唆するものである。二次元培養系の専攻研究の結果では、ADSC の骨芽細胞への分化は細胞の密度が低くなるほど有利であり、細胞の密度が高くなると脂肪細胞に分化

し易いという報告がなされている。

二次元と三次元の培養系の違いはあるものの、密度が高い三次元培養構造体の方が骨芽細胞に分化し易いと言う逆の結果が得られた点は非常に興味深い。

#### (5) 創傷治療関連遺伝子・タンパク質発現量の評価

ADSC が持つ創傷治療効果の主要な因子であるとされている bFGF, VEGF-A に加えて間葉系幹細胞の中で ADSC が特に多く発現・分泌することが報告されている創傷治療に有効だと考えられる遺伝子として IL-6, IL-8, VEGF-D, angiogenin の計 6 つを選択し、Realtime PCR を用いて遺伝子発現量解析を行った。その結果、VEGF-A, angiogenin, IL-8 の発現量がマイクロパタン三次元培養により約 10~100 倍向上する現象を見出した。

創傷治療関連遺伝子より発現しているタンパク質の細胞分泌量を酵素結合免疫吸着法 (ELISA) により評価した。高い遺伝子発現量を示した IL-8 と VEGF-A を選択して評価した。その結果、培養 2-3 日目において IL-8 は単層培養よりもマイクロパタン培養の方が 4-5 倍高い分泌量を示し、一方、VEGF-A は培養一日目の分泌量はマイクロパタン培養の方が単層培養の 1.5 倍を分泌していたが、二日目と三日目における分泌量はほぼ同程度であり、一時的な分泌量の増加が観測された。IL-8 は種々の細胞から産生される白血球遊走因子であり、生体における炎症形成の重要なメディエーターである。好中球や T リンパ球に走化性を示し、白血球の血管内皮細胞への接着の増加や好中球機能活性化を示すことが明らかとなっているため、創傷治療効果と深い関連がある。VEGF-A は、血管内皮細胞表面にある血管内皮細胞増殖因子受容体に結合し、細胞分裂や遊走、微小血管の血管透過性を亢進させたりする働きをもつ他、正常な体の血管新生に関わる他、腫瘍の血管形成や転移など、悪性化の過程にも関与している。本実験で得られた結果は、マイクロパタン培養皿を用いる培養法が ADSC の創傷治療と深く関連のあるタンパク質の分泌を促進させていることが明らかとなった。

#### (6) 細胞分泌成分を非侵襲に分析する化学分析システムの構築

細胞分泌成分をターゲットにするにあたり、まず、異なるタンパク質組成溶液の識別を可能とする分子ライブラリーの構築を行い、判別分析法を利用する判定法へ展開することとした。

対の電荷を持つ酵素とイオン性ブロック共重合体間のポリイオン複合体 (PIC) 形成に伴う「酵素活性スイッチ現象」を利用することで、酵素触媒反応によって検出するタイプの交差反応型センサアレイの開発を行った。アニオン性酵素は、ポリエチレングリコールとポリアミンのブロック共重合体と複

合体を形成すると、変性することなく活性が失われる。酵素あるいはブロック共重合体のいずれかと親和性のあるタンパク質をさらに加えると、競合的な相互作用の結果、PIC から酵素が遊離して酵素活性が回復する。この酵素活性の変化量を応答パターンとして利用する。酵素は種類によって静電的・疎水的な官能基の表面分布や形状・サイズが大きく異なるため、等電点の低いアニオン性酵素を複数種用いれば PIC ライブラリに高い交差反応性を付与できる。構築したセンサアレイを用いることで、性質が類似した血漿タンパク質に固有の応答パターンが得られた。さらにパターンに基づいて作製した評価モデルによって、テスト用サンプルを 95% の精度で識別することにも成功した。

さらに、本センシングシステムの PIC ライブラリを改変する事で、回収した細胞培養液を分析するだけで、癌細胞と正常細胞との判別、さらに未分化 ADSC、骨芽細胞へ分化した ADSC、脂肪細胞へ分化した ADSC、の三種を簡便且つ非侵襲に明瞭に識別する事に成功した。

現在は、三次元培養系と PIC ライブラリ判別法の成果を融合することで、生体外で様々な細胞物性を生体と同程度に精度良く迅速に分析・評価する創薬支援チップの構築に展開中である。

#### 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 5 件)

(1) Tomita S., Sakao M., Kurita R., Niwa O., and Yoshimoto K., "A Polyion Complex Sensor Array for Markerless and Noninvasive Identification of Differentiated Mesenchymal Stem Cells from Human Adipose Tissue", *Chemical Sciences*, will be accepted after minor revision. (査読有)

(2) 富田 峻介, 吉本敬太郎, 交差反応型センサアレイを用いるクルードなタンパク質溶液の評価, *生物工学*, 93(5), 285-289(2015). (査読有)

(3) Tomita, S. Soejima, T., Shiraki, K., Yoshimoto, K., "Enzymatic fingerprinting of structurally similar homologous proteins using polyion complex library constructed by tuning PEGylated polyamine functionalities", *Analyst*, 139(23), 6100-6103 (2014). (査読有)

(4) Tomita, S., Yoshimoto, K., "Polyion complex libraries possessing naturally occurring differentiation for pattern-based protein discrimination", *Chemical Communications*, 49, 10430-10432 (2013). (査読有)

(5) 吉本敬太郎, 細胞の三次元培養を可能と

する化学的アプローチ, 化学と教育, 60(1), 22-23(2012).(査読有)

[学会発表](計 19 件)

(1) **吉本敬太郎**“Cell-based analysis and cell diagnostics using polymer chemistry”日本分析化学会第 63 年会 第 1 回アジア分析科学シンポジウム(2014 年 9 月 17 日, 広島大学, 広島)

(2) **吉本敬太郎**“規則性多孔体を利用した酵素利用技術の開発”平成 26 年度 東日本分析若手交流会(2014 年 7 月 11 日, 鶴岡メタボロームクラスターレクチャーホール, 山形)

(3) **吉本敬太郎**“高分子界面を用いる生体機能制御”第 47 回研究会:主題バイオマテリアル(2014 年 6 月 4 日, 京都大学東京品川オフィス, 東京)

(4) 古旗祐一, **吉本敬太郎**“三次元化脂肪幹細胞の機能評価: マイクロパタン培養が創傷治療関連遺伝子に及ぼす影響”第 74 回分析化学討論会(2014 年 5 月 24 日, 日本大学工学部, 千葉)

(5) 守島 麻, 安川智之, **吉本敬太郎**, 水谷文雄“直交型四重極電極を用いた誘電泳動による迅速な細胞凝集体の作製”第 74 回分析化学討論会(2014 年 5 月 24 日, 日本大学工学部, 千葉)

(6) **吉本敬太郎**“非天然型三次元ニッチ形式に基づく脂肪幹細胞の機能制御に関する研究”再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点(2014 年 3 月 12 日, 京都大学再生医科学研究所, 京都)

(7) 横山沙樹, 富田峻介, **吉本敬太郎**“酵素/高分子電解質複合体ライブラリアレイを用いるタンパク質の交差反応型蛍光センシング”酵素/高分子電解質複合体ライブラリアレイを用いるタンパク質の交差反応型蛍光センシング”第 23 回日本 MRS 年次大会(2013 年 12 月 9 日, 横浜市開港記念館, 神奈川)

(8) 富田峻介, **吉本敬太郎**“酵素/PEG 化高分子電解質複合体ライブラリを利用するパターン認識に基づくタンパク質判別法”第 23 回日本 MRS 年次大会(2013 年 12 月 9 日, 横浜市開港記念館, )

(9) 菊池有夏, 鈴木秀幸, 佐藤守俊, 高橋秀治, **吉本敬太郎**“マイクロパタンスフェロイド培養法を用いる脂肪幹細胞の高機能化: 未分化状態および骨芽細胞分化時における三次元培養環境の効果 / Spheroid Culture Using

Micro-patterned Surface Leads to Upregulation of Cellular Functions in Adipose Derived Stem Cell on Differentiated and Undifferentiated State” SCE2013 第 33 回キャピラリー電気泳動シンポジウム(2013 年 11 月 13 日, 東京大学, 日本女子大学, 東京)

(10) 菊池有夏, 高橋秀治, **吉本敬太郎**“PEG 修飾マイクロパタン表面における脂肪幹細胞の高機能化”第 62 回高分子討論会(2013 年 9 月 13 日, 金沢大学, 金沢)

(11) 横山沙樹, 高橋秀治, **吉本敬太郎**“酵素/高分子電解質複合体ライブラリアレイを用いたタンパク質の交差反応型蛍光センシング法の開発”日本分析化学会第 62 年会(2013 年 9 月 10 日, 近畿大学, 愛知)

(12) Shunsuke Tomita, **Keitaro Yoshimoto**“Polyion complexes as a novel receptor library for a pattern recognition based protein discrimination” RSC Tokyo International Conference (5th September 2013, 幕張メッセ, Japan).

(13) Shunsuke Tomita, **Keitaro Yoshimoto**“Enzyme/PEGylated polyelectrolyte complexes: Novel receptor library based on naturally occurring differentiation for plasma protein identification” The 4th Asian Biomaterial Congress (26th June 2013, The Hong Kong University of Science and Technology, China)

(14) Yuka Kikuchi, **Keitaro Yoshimoto**“Upregulation of Differentiation Efficiency Using 3D Cell Culture Microenvironment Constructed by Adhesion-Controlled Micro-Patterned Surface” The 4th Asian Bio aterial Congress(26th June 2013, The Hong Kong University of Science and Technology, China)

(15) 富田峻介, **吉本敬太郎**“パターン認識に基づく酵素/荷電性ブロックコポリマー複合体ライブラリを利用する血漿タンパク質判別法の開発”第 13 回日本蛋白質科学会年会(2013 年 6 月 12 日, とりぎん文化会館, 東京)

(16) 富田峻介, **吉本敬太郎**“Enzyme/PEGylated polyelectrolyte complexes: Novel receptor library based on naturally occurring differentiation for plasma protein identification” 東京大学生命科学シンポジウム(2013 年 6 月 8 日, 東京大学伊藤国際学術研究センター, 東京)

(17) 菊池有夏, **吉本敬太郎**“Upregulation of Differentiation Efficiency Using 3D Cell Culture Microenvironment Constructed by Adhesion-Controlled Micro-Patterned Surface” 東京大学生命科学シンポジウム(2013 年 6 月 8

日,東京大学伊藤国際学術研究センター,東京)

(18) 富田峻介, **吉本敬太郎** “酵素/PEG 化高分子電解質複合体ライブラリを用いるパターン認識に基づく血漿タンパク質センシング法の開発”日本分析化学会第73回分析化学討論会(2013年5月18日,北海道大学,北海道)

(19) 菊池有夏, **吉本敬太郎** “マイクロパターンを用いる脂肪幹細胞の三次元化:骨芽細胞スフェロイドチップの構築”日本分析化学会第73回分析化学討論会(2013年5月18日,北海道大学,北海道)

〔図書〕(計0件)

〔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:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉本 敬太郎 (YOSHIMOTO, Keitaro)  
東京大学・大学院総合文化研究科・准教授  
研究者番号: 60392172

### (2) 研究分担者

高橋 秀治 (TAKAHASHI, SHUJI)  
東京大学・大学院総合文化研究科・准教授  
研究者番号: 90447318

富田 峻介 (TOMITA, Shunsuke)  
独立行政法人産業総合技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・研究員  
研究者番号: 50726817