

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 11 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550245

研究課題名(和文) フィブリノゲン非構造領域とN結合糖鎖によるフィブリンゲル形成の制御機構の解明

研究課題名(英文) Study on the controlling mechanism of fibrin gel formation by the unordered region of fibrinogen and N-linked saccharide chain

研究代表者

窪田 健二 (Kubota, Kenji)

群馬大学・大学院理工学府・教授

研究者番号：40153332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：血液凝固の主要因子であるフィブリノゲンがフィブリンゲルを形成するメカニズムの詳細を明らかにすることを目的として、B鎖N末端領域66残基(B<sub>N</sub>)の役割に注目して研究を行った。B<sub>N</sub>がフィブリノゲン末端D領域と相互作用することがフィブリン凝集・ゲル化において重要な役割を果たしていること、その中心となるのはB<sub>44</sub>Arg周辺部位の可動性の高い非構造領域、中でもB<sub>44</sub>Argが相互作用に必須の役割を果たしていることがSPR測定により示唆された。N結合複合糖鎖は、B<sub>N</sub>のD領域との相互作用に対して阻害的に影響することにより、プロトフィブリルのラテラル集合の抑制因子として作用することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The following schemes in the fibrin gel formation process were strongly suggested by the SPR measurements using recombinant (and mutated) fibrinogen fragment corresponding to the N-terminal region of fibrinogen B<sub>1</sub> chain: 66 amino acid residues in the N-terminal region of fibrinogen B<sub>1</sub> polypeptide chain (B<sub>N</sub>) play an essential role in the fibrin gel formation through interacting with the distal D-regions of fibrinogen. The central factor in that interaction is the unordered region with high mobility around B<sub>44</sub>R, especially B<sub>44</sub>R contributes notably to the interaction. N-linked carbohydrate chain inhibitingly affects the interaction between B<sub>N</sub> and D-region, thus suppresses the lateral aggregation of protofibrils.

研究分野：化学

キーワード：ゲル 生体高分子 フィブリノゲン B鎖N末端領域 ラテラル凝集 Fragment-D 表面プラズモン共鳴

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 学術的背景

血液凝固因子の1つであるフィブリノゲンは、生体高分子ゲルの典型例であるフィブリンゲルを形成する分子量 340 kDa の血漿糖タンパク質であり、 $\text{A}\alpha$ 鎖、 $\text{B}\beta$ 鎖、 $\gamma$ 鎖の3本のポリペプチド鎖2組がN末端側でジスルフィド結合によって二量体を形成している。中央にE領域、その両端にD領域が存在し、3つの領域は $\alpha$ ヘリカルなコイルドコイルで繋がっている。また、Fibrinogen 1分子あたり4つのN結合糖鎖が存在する。このゲル化においては、フィブリノゲン分子内の多くの領域・部分が関係し、2段階の課程を経てゲルとなる。ゲル化のメカニズムについては特に2段階目のプロトフィブリルのラテラル凝集がどのような相互作用に基づいて進行するのかはほとんどわかっておらず、この分野の研究の焦点となる課題となっている。アミノ酸シーケンスの部位特異的な役割の検討が正解的な研究の中心となっており、変異体フィブリノゲンをを用いたゲルの特性解析が進められている。

### (2) 本研究の背景

フィブリノゲン  $\text{A}\alpha$ 鎖 C末端ドメイン間の相互作用がラテラル凝集を媒介するものとして提起されてきたが、このドメインを欠如した変異体は正常なフィブリノゲンと同等のゲル化挙動をすること等から、インタクトのフィブリノゲン分子には隠された相互作用部位が存在することが想定された。

我々は、N結合糖鎖の切除がゲル化の促進をもたらすこと、N結合糖鎖末端のシアル酸が促進効果の主役であること、これらの効果はゲル化の第1段階のプロトフィブリルの生成・成長には影響しないこと、糖鎖を切除したフィブリノゲンが5%程度添加されるだけで、顕著な促進効果があること等から糖鎖が能動的・構造特異性をもってラテラル凝集に関与していることを見出した。そして、その相互作用プロセスに  $\text{B}\beta$ 鎖 N末端領域が関与していることが示唆されることとなり、 $\text{B}\beta$ 鎖 N末端領域とN結合糖鎖のゲル化における役割の解明は、これらが生理的に要求されるゲル構造の形成をコントロールしている可能性が示唆されることから、フィブリンゲル形成メカニズムの詳細を明らかにする上できわめて重要であることが示されてきた。

## 2. 研究の目的

フィブリノゲン (Fbg) が正常な血液凝固を起こすには、ラテラル凝集における適切な速度と適度な網目構造をもってゲル化することが必須である。これらの調節には、Bノブ:bホール間の相互作用の陰になって過小評価されてきたフィブリノゲン  $\text{B}\beta$ 鎖 N末端部の非構造領域が重要な役割を果たしていることが、申請者によるN結合糖鎖と $\alpha\text{C}$ 鎖の相互作用についての研究の結果から示唆された。本研究ではこの点に着目し、 $\text{B}\beta$ 鎖 N末端

領域に変異を導入したフィブリノゲンのゲル化特性の解析をもとに、ラテラル凝集・網目構造の制御に関わる、 $\text{B}\beta$ 鎖 N末端部非構造領域、 $\alpha\text{C}$ 領域とN結合糖鎖の協同的な相互作用のメカニズムの全容を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 基本的な進め方

$\text{B}\beta$ 鎖 N末端部の非構造領域に着目し、この領域に変異を導入し、この領域がフィブリノゲン分子のどの部分と相互作用するのかをSPRを用いて検討する。この場合、 $\text{B}\beta$ 鎖 N末端領域を含んだ全長型のフィブリノゲンを作製し、フィブリン凝集過程への影響を観測する。かつフィブリノゲン分子のいくつかのフラグメントとの間で相互作用解析を行うのが正統的な方法といえるが、これはフィブリノゲン分子が3本のペプチド鎖が2組でS-S結合するという超分子のため、調製(遺伝子工学的的方法による調製)がコスト、時間共に非常に高い。そこで、逆の方法として、正常型、および変異を導入した  $\text{B}\beta$ 鎖 N末端領域のリコンビナントフラグメントを調製することとした。

### (2) $\text{B}\beta$ 鎖 N末端領域の検討範囲

$\text{B}\beta$ 鎖 N末端領域フラグメントについては、N端から66残基までを検討することとした。その理由は、1-14残基部分がフィブリノペプチドB、15-18残基がBノブ、57-70残基がトロピン結合に関与する部位、65残基目が  $\text{A}\alpha$ 36CysとS-S結合する部位であることから、2量体も形成する(それ故、単量体の場合と2量体の場合の双方の検討が可能であり、当該領域を2つ含むNDSKとの比較ができる)ことができ、それ自身ではトロピンとの相互作用に関与しないことから、 $\text{B}\beta$ 1-66の領域を対象とした。この  $\text{B}\beta$ 1-66について、Fragment-Dとの相互作用解析を行い、NDSKとFragment-D間の相互作用との比較から、 $\text{B}\beta$ 1-66部分の相互作用特性を検討する。さらに、 $\text{B}\beta$ 1-66および $(\text{B}\beta$ 1-66)<sub>2</sub>が添加されたときのフィブリン凝集過程を非添加の場合と比較して、ラテラル凝集への影響を検討する。

### (3) 変異体 $\text{B}\beta$ Nの作製

一方、導入する変異については、遺伝子工学的手法を用いて調製し、R42A、R44A、K53、54A(2重変異)の3つとした。これは、この部分に塩基性アミノ酸が集中していること、 $\text{B}\beta$ 15-42が抗凝集作用を持つヘパリン結合部位と考えられていることによる。目的の遺伝子配列をPCRによって増幅し、ベクター-pGEX-6P-1に組み込むことでプラスミドを作製した。このプラスミドを用いてタンパク質発現用大腸菌株BL21(DE3)を形質転換させて大量発現させた。精製にはGSTカラムを使用した。

### (4) N結合糖鎖の調製

N結合糖鎖については、相互作用解析を容易にするために、N結合糖鎖を含むペプチド

鎖断片をフィブリノゲン分子から Lysyl-endo peptidase を用いて酵素的に切り出して、精製する方法を採用した。

#### (5) SPR 測定

相互作用測定には SPR を用いた。SPR 装置は SPR 現象が金属表面における屈折率(誘電率)変化に対して高感度に応答することに基づいたセンサーであり、分子間の相互作用をセンサーチップ上に再現することで一切の標識を使わずにリアルタイムで観測することができ、金属薄膜の表面から数百 nm 付近の屈折率(より厳密には誘電率)を測定するものである。SPR 装置には ProteOn XPR36 (Bio-Rad Laboratories のご厚意)を使用し、得られたセンサーグラムから Kinetic 解析あるいは Affinity 解析によって解離平衡定数  $K_D$  を求めた。また、Biacore 社の Biacore X も適宜使用した。

### 4. 研究成果

#### (1) B $\beta$ 鎖 N 末端領域の相互作用解析

Fibrinogen 分解産物の Fragment D をアミンカップリング法によりセンサーチップ上に固定化し、アナライトとして、作製した B $\beta$ 鎖 N 末端領域 Fragment (B $\beta$ 1-66)および Fragment NDSK をインジェクトした。Fragment NDSK は B $\beta$ 鎖 N 末端領域を 2 つ含んだ Fibrinogen 分子中央部の Fragment であり、より顕著な相互作用の結果が得られると予想できる。測定の結果、B $\beta$ 鎖 N 末端領域、および Fragment NDSK と Fragment D が濃度依存的に相互作用することが確認できた。その結果、E 領域の中でも特に B $\beta$ 鎖 N 末端領域と Fragment D との相互作用が直接確認され、Fibrin 重合における B $\beta$ 鎖 N 末端領域と D 領域の相互作用の関与が明確となった。(図 1)

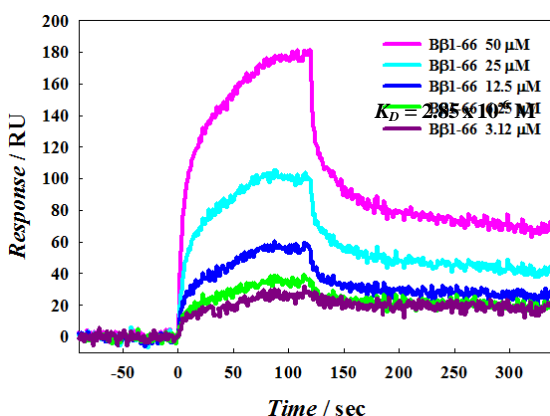


図 1 . Frag-D (リガンド) と B $\beta$ 1-66 の相互作用解析

#### (2) B $\beta$ 鎖 N 末端領域の添加効果

B $\beta$ 鎖 N 末端領域の全体部分(1-66 残基)を含む B $\beta$ 1-66、B $\beta$ 鎖 N 末端領域から FpB を切断し B knob を露出させた  $\beta$ 1-66 をそれぞれ添加することで、B $\beta$ 鎖 N 末端相互作用および B:b 相互作用が Fibrin 重合に与える影響を検討した。双方とも添加によって、特に Reptilase 系では凝集の遅延・抑制効果が濃度依存的に

観察された。B $\beta$ 1-66 には B knob の露出がなく、b hole と相互作用しないにもかかわらず、顕著な阻害効果が見られたことから、B:b 相互作用の他に、D 領域に対する B $\beta$ 鎖 N 末端部の相互作用のラテラル凝集への関与が示唆された。また、Reptilase 系における B $\beta$ 1-66 と  $\beta$ 1-66 の結果を比較すると、B knob の露出の有無という違いがあるにもかかわらず、同様の阻害効果が見られたことから、B $\beta$ 鎖 N 末端部の中でも特に B knob 以外の部位での相互作用の関与が明らかとなった。

さらに、B $\beta$ 鎖 N 末端領域の二量体である (B $\beta$ 1-66)<sub>2</sub>、( $\beta$ 1-66)<sub>2</sub> をそれぞれ添加することで、よりインタクトに近い状態での B $\beta$ 鎖 N 末端領域の添加効果を検討した。双方ともに、Thrombin 系および Reptilase 系において、ラテラル凝集の促進効果が見られた。これは二量体が Protofibril 間を架橋することで、ラテラル凝集を促進したためであると考えられる。特に B knob が露出していない B $\beta$ 1-66 の単量体では抑制効果が見られたのに対し、二量体では促進効果が見られたことから、B $\beta$ 鎖 N 末端領域が D 領域と直接的に相互作用していることを示す結果となり、SPR 測定の結果と相応する結果となった。

#### (3) B ノブアナログの添加効果

次に、Fibrinogen の B knob と同じ配列を持つ合成 peptide で、C 末端がアミド化された GHRPam を添加することにより b hole を塞ぐことで、B knob-b hole 相互作用を阻害した場合の影響について調べた。GHRPam を添加すると、Thrombin 系よりも B:b 相互作用が働かない Reptilase 系で顕著な抑制効果が現れたことから、GHRPam が b hole と結合することにより周辺領域のコンフォメーション状態が変化することによって、B $\beta$ 鎖 N 末端の相互作用が抑制されたものと考えられる。このことから、B $\beta$ 鎖 N 末端領域と D 領域との相互作用は b hole 付近、すなわち D 領域中  $\beta$ 鎖 domain にあることが示唆された。

GHRPam に加え、さらに B $\beta$ 1-66 を添加すると Reptilase 系において B $\beta$ 鎖 N 末端相互作用の阻害による更なる凝集の遅延・抑制効果が観察された。また、GHRPam に加え、B $\beta$ 1-66、( $\beta$ 1-66)<sub>2</sub> 混合物および  $\beta$ 1-66、( $\beta$ 1-66)<sub>2</sub> 混合物をそれぞれ添加すると、二量体の B $\beta$ 鎖 N 末端相互作用による Protofibril 間の橋かけ効果により、GHRPam または単量体による抑制効果を打ち消す結果となった。すなわち、GHRPam を添加した場合でも、単量体を加えると更なる阻害効果が見られたのに対し、二量体を加えると抑制効果を打ち消すような促進効果が観察された。従って、Fibrin 重合における B $\beta$ 鎖 N 末端領域と Fragment D の相互作用、特に B $\beta$ 鎖 N 末端領域の B knob 以外の部位がその相互作用において大きな役割をもつことが示された。

#### (4) 変異体 B $\beta$ 鎖 N 末端領域の相互作用

次に、B $\beta$ 鎖 N 末端領域 Fragment として Human Fibrinogen B $\beta$ 鎖の 1-30 残基および

1-66 残基までのペプチド鎖 (B $\beta$ 1-30, B $\beta$ 1-66) を作製した。また, B $\beta$ 1-66 に変異を導入した変異型 B $\beta$  鎖 N 末端領域 Fragment として, R42A, R44A, K53, 54A を作製した。導入する変異部位については, 特に塩基性アミノ酸に注目して決定した。

リガンドとして Fibrinogen, Fragment-X, Fragment-D を固定化し, アナライトとして B $\beta$  鎖 N 末端領域 Fragment および変異型 B $\beta$  鎖 N 末端領域 Fragment をインジェクトし, SPR により相互作用測定を行った。

その結果, B $\beta$ 1-66 ではいずれのリガンドとも相互作用があることがわかった。一方, 最も特徴的な結果として, 変異体 R44A ではいずれのリガンドとも相互作用は見られなかった。このことから, B $\beta$  鎖 N 末端領域の相互作用には Arg44 周辺部位が重要であることが示唆された。また, 実際の Fibrin 重合過程における B $\beta$ 1-66 の役割を知るため, 濁度測定による B $\beta$ 1-66 の添加効果を調べた。その結果, Fibrin 重合の抑制が観察された。このことから, B $\beta$  鎖 N 末端領域は Fibrin 重合において重要な役割を担っていることが明らかとなった。(図 2)

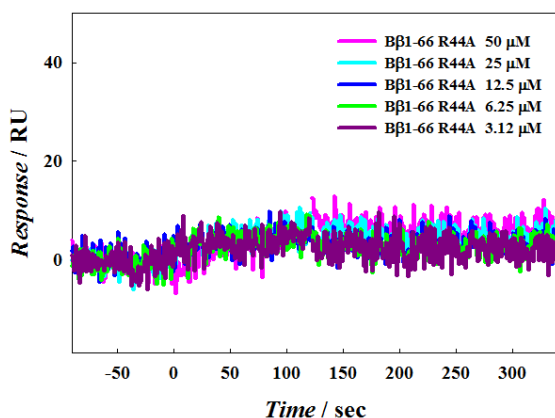


図 2 . Frag-D (リガンド) と R44A の相互作用解析

#### (5) N 結合糖鎖の相互作用

N 結合糖鎖末端のシアル酸の負電荷が糖鎖によるラテラル凝集抑制・遅延効果をもたらすのではなく, 能動的・構造特異性をもってラテラル凝集に関与していることを確かめるために, シアル酸, あるいは糖鎖全体を切除したフィブリノゲンの凝集挙動に対する溶媒のイオン強度依存性を検討した。生理的条件下に比ベイオン強度を上昇, 低下させた場合, インタクトフィブリノゲンの凝集はそれぞれ遅延, 促進されるが, その凝集挙動はシアル酸, 糖鎖全体の切除によって共に明瞭に促進されることから, 静電相互作用は関係していないことがわかった。

N 結合糖鎖について, 酵素 (Lysyl endopeptidase) 処理により N 結合糖鎖を含む糖ペプチドを作製し, その相互作用を検討する対象として E 領域を含む Fragment-NDSK を CNBr 分解により作製し, また Plasmin 処理に

より D 領域を含む Fragment-D を作製した。相互作用測定には SPR 装置 Biacore X (Biacore 社) を使用した。リガンドとして糖ペプチドを固定化し, アナライトとして Fragment-NDSK および Fragment-D をインジェクトした。測定結果より, N 結合糖鎖は D 領域と相互作用することがわかった。N 結合糖鎖が B $\beta$  鎖 N 末端相互作用に対して阻害効果を及ぼすことにより, ラテラル集合の抑制因子としてはたらいっていることが示唆された。

#### (6) 遺伝性フィブリノゲン異常症との比較

B $\beta$  鎖 N 末端が欠損した Des-(B $\beta$ 1-42)-Fibrinogen では, 正常型フィブリノゲンに比べ明らかな凝集遅延が認められている。これは, B $\beta$  鎖の 15-18 残基 B ノブが欠損しているため, B-b 相互作用が働かなかった結果と考えられる。しかし, 凝集の遅延はあるものの凝集自体は引き起こされていることは, 残存する B $\beta$ 44Arg を中心とする B $\beta$  鎖 N 末端相互作用が働いた結果と考えられる。

Fibrinogen New York I は B $\beta$ 9-72 が欠損した変異型フィブリノゲンで, 致死性の血栓症をもたらすことが報告されている。B-b 相互作用は働かないが, A-a 相互作用は正常に起こること, B-b 相互作用はフィブリン重合にとって必須のものではないことを合わせて考えると, この結果は B $\beta$  鎖 N 末端相互作用が適度な網目構造を持ったゲルを作る上で不可欠の重要な役割を持ったものであることを示している。ただ, B $\beta$ 9-72 には B $\beta$ 65Cys が含まれており, 本来はこれと S-S 結合をつくる  $\alpha$ 36Cys がアルブミン等の血中成分と結合し不規則なネットワークを作っている可能性もある。

遺伝性フィブリノゲン異常症の一つで B $\beta$  鎖 R44C の置換を持つ Fibrinogen Nijmegen ではフィブリン重合時間の遅延が報告されている。Cys への置換のため, 新たな S-S 結合ができたため B $\beta$  鎖 N 末端領域の相互作用が阻害されたことによるものと考えられ, 本研究で見いだされた R44A による D 領域との相互作用の消失という結果を支持している。

#### (7) まとめ

以上の測定結果より, B $\beta$  鎖 N 末端相互作用および N 結合糖鎖の相互作用の対象部位はともに D 領域にあることがわかった。このことから, ラテラル集合において B $\beta$  鎖 N 末端領域が B-b 相互作用も含め主要な役割を果たしており, N 結合糖鎖は B $\beta$  鎖 N 末端領域と D 領域との相互作用と競合することでラテラル集合への移行を調節していると考えられる。

血液凝固の最終段階であるフィブリン重合のメカニズムは古くから研究されてきたが, プロトフィブリル同士がラテラル方向に集合する過程が生理的に必要とされる 3 次元構造の網目構造を構築する理由については, 殆ど何もわかっていなかった。本研究は, このプロセスについて重要な知見を与えるものとなった。

以上のことから考えられるラテラル集合のメカニズムは次の通りである。酵素トロンピンによってFpAが切断されA-a相互作用によってプロトフィブリルを形成する。プロトフィブリルの成長にともないD領域がコンフォメーション変化し、B $\beta$ 鎖N末端領域およびN結合糖鎖との相互作用部位が露出する。さらにFpBが切断されることで $\alpha$ CドメインおよびB $\beta$ 鎖N末端領域の遊離が促される。遊離した $\alpha$ Cドメインが他のプロトフィブリルの $\alpha$ Cドメインと相互作用してラテラル集合を容易にし、B $\beta$ 鎖N末端領域がD領域と相互作用することによりラテラル集合を進行させるが、その一方でN結合糖鎖がB $\beta$ 鎖N末端領域と競合してD領域と相互作用することで、ラテラル集合の進行度合いを調節している。

今後は、ラテラル集合において中心的な役割を担うと考えられるB $\beta$ 鎖N末端領域、N結合糖鎖、 $\alpha$ Cドメインの3つの部位が同時に存在する条件下で集合特性を検討し、その上で変異の導入による効果を調べることで、Fibrin重合における3領域相互の役割が明確になると期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

K. Kubota, Y. Toyama, N. Nameki and K. Wakamatsu: Effect of Desialylation on the Fibrin Polymerization depending on NaCl Concentration, Key Engineering Materials (査読有) 596, 213-218 (2014). DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.596.213

H. Kogure, Y. Honda, M. Nagata, N. Kanai, P. Gunter, K. Kubota and N. Nameki: Identification of Residues Required for Stalled-Ribosome Rescue in the Codon-independent Release Factor YaeJ, Nucleic Acids Research. (査読有) 12, 3152-3163 (2014). DOI:10.1093/nar/gkt1280

K. Hatano, N. Aoyagi, T. Miyakawa, M. Tanokura and K. Kubota: Evaluation of Nonionic Adsorption Resins for Removal of Inhibitory Compounds from Corncob Hydrolysate for Ethanol Fermentation, Bioresource Technology. (査読有) 149, 541-545 (2013). DOI: 10.1016/j.biortech.2013.08.166

K. Hatano, I. Komatsu, N. Aoyagi, K. Takahashi and K. Kubota: A Study on the Self-assembly Behavior of Dark Materials from Molasses, Environmental Science and Pollution Research. (査読有) 20, 4009-4017 (2013). DOI: 10.1007/s11356-012-1364-4

K. Kubota, Y. Toyama, N. Nameki and K. Wakamatsu: Desialylation of N-Linked Carbohydrate Chain of Fibrinogen, Key Engineering Materials (査読有) 534, 241-246 (2012). DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.534.241

〔学会発表〕(計29件)

木川浩平, 飯塚よし野, 窪田健二, 外山吉治, 行木信一, 落合正則: フィブリン重合におけるフィブリノゲンB $\beta$ 鎖N末端領域の役割, 第37回日本バイオレオロジー学会年会, 2014.6.5, 大宮ソニックシティビル(大宮)

中村俊介, 窪田健二, 行木信一, 林史夫, 外山吉治: フィブリン重合における $\alpha$ Cドメインの役割, 第37回日本バイオレオロジー学会年会, 2014.6.5, 大宮ソニックシティビル(大宮)

清水政宏, 窪田健二, 落合正則, 外山吉治: フィブリノゲンクライオゲル形成に与えるイオン強度と結合糖鎖の影響, 第37回日本バイオレオロジー学会年会, 2014.6.5, 大宮ソニックシティビル(大宮)

木川浩平, 落合正則, 外山吉治, 窪田健二, 行木信一: 表面プラズモン共鳴法を用いたフィブリノゲンN結合糖鎖とフラグメントDおよびフラグメントNDSKとの相互作用解析, 第24回日本MRS年次大会, 2014.12.11 横浜開港記念会館(横浜)

Takeshi Ishii, Ryutarō Ohtsuki, Toshiyuki Kohno, Toshiharu Toyama, Kenji Kubota, Shinichi Terawaki, Kaori Wakamatsu: Physicochemical Properties of Sulfobetaines with Small Hydrophobic Moieties, GUMI & MADE 2014, 2014.12.5 桐生市民文化会館(桐生)

窪田健二, 外山吉治, 行木信一, 落合正則: 高イオン強度下でのフィブリン凝集に対する糖鎖切除効果, 第36回日本バイオレオロジー学会年会, 2013.6.8, 九州大学(福岡)

飯塚よし野, 行木信一, 窪田健二, 落合正則, 外山吉治: フィブリン重合へのB $\beta$ 鎖N末端領域の添加効果, 日本化学会関東支部群馬地区懇談会, 2013.12.4 量子応用研究所(高崎)

K. Kigawa, Y. Iizuka, K. Kubota, Y. Toyama, N. Nameki and K. Wakamatsu: Preparation of N-linked carbohydrate chain and its interaction with fibrinogen, 5<sup>th</sup> International Conference on Advanced Micro-device Engineering, 2013.12.19 桐生市民文化会館(桐生)

窪田健二, 福田貴宏, 渡辺直己, 外山吉治, 行木信一, 落合正則: フィブリン凝集におけるN結合糖鎖の役割, 第35回日本バイオレオロジー学会年会, 2012.5.31, 朱鷺メッセ(新潟)

飯塚よし野, 外山吉治, 窪田健二, 行木信一, 落合正則: フィブリノゲンおよびフィブリノゲン分解産物とB $\beta$ 鎖N末端領域の相互作用測定, 高分子学会第28回群馬・栃木地区講演会, 2013.3.7, 群馬大学(桐生)

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕(計0件)

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

窪田 健二 (KUBOTA KENJI)  
群馬大学・大学院理工学府・教授  
研究者番号：40153332

(2)研究分担者

行木 信一 (NAMEKI NOBUKAZU)  
群馬大学・大学院理工学府・准教授  
研究者番号：80302959

(3)連携研究者

なし