

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2015

課題番号：24689051

研究課題名(和文) リガンド導入高分子型ミセルを用いた革新的な動脈硬化症治療法の開発

研究課題名(英文) Ligand-incorporated Polymeric Micelles for Advanced Therapeutic Strategies of Arteriosclerosis

研究代表者

三浦 裕 (Miura, Yutaka)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40557980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では未踏の領域となっている循環器・血管疾患に対するドラッグデリバリーシステムについて検討した。具体的には内膜肥厚症と動脈瘤を標的として、これらの疾患に対する高分子ミセルの集積性を明らかにした。また、そこから得られた知見をもとに、薬剤を内包したDDS医薬を新たに設計し、内膜肥厚症と動脈瘤を惹起した疾患モデル動物に対する治療効果とその作用機序について明らかにしている。

研究成果の概要(英文)： Here we evaluated the specific drug delivery against atherosclerotic lesions and abdominal aortic aneurysms (AAA). For intimal lesions, Cy5-labeled polymeric micelles and vesicles, with diameters of 40, 100, or 200 nm (PICs-40, PICs-100, and PICs-200, respectively) were intravenously administered to rats after injury to the carotid artery using a balloon catheter. High accumulation of PICs-40 in the induced neointima was confirmed by in vivo imaging, while the accumulation of PICs-100 and PICs-200 was limited, indicating that the size of nanocarriers is a crucial factor for efficient delivery. Similar strategy was applied for AAA, and high accumulation of PICs-100 was confirmed in vivo. Furthermore, drug-incorporated polymeric micelles with diameters similar to that of PICs-40 and PICs-100 showed significant curative effects vs rats with induced neointima and AAA. We consider that this nanocarrier-based drug delivery system could be utilized for the treatment of atherosclerosis.

研究分野：血管外科学

キーワード：ドラッグデリバリー ナノ材料 動脈硬化症

1. 研究開始当初の背景

近年、特段の進展を見せているナノテクノロジーは、医学研究に於いても重要なツールとしての地位を確立しつつある。特に、ブロック共重合体などから構成される高分子ミセルに関しては、新生血管の増生と血管壁の透過性の亢進、さらには未発達なリンパ系によって誘起される Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果が見出されて以来、がんに対するドラッグデリバリーシステム (DDS) 用キャリアとして盛んに研究されていた。しかしながら、研究開始当時においては、循環器・血管疾患に対する DDS は未踏の領域となっており、喫緊の研究展開が望まれていた。

2. 研究の目的

そこで本研究では、動脈硬化症ならびに動脈硬化症に起因する疾患を標的とした新規 DDS 医薬の開発を目的とした。具体的には、内膜肥厚症や動脈瘤など、これまでに臨床に於いて継続的な薬物治療が皆無もしくは効果を示していない疾患に対して適用可能な革新的な高分子ミセル型 DDS の開発を試みた。

3. 研究の方法

本研究は、上記の背景に基づき、以下の課題について検討した。

- (A) 内膜肥厚症ならびに動脈瘤に対する DDS キャリアの集積挙動の理解
- (B) DDS 医薬による内膜肥厚症に対する治療効果の確認
- (C) 新規 DDS 医薬による動脈瘤に対する治療効果の確認

4. 研究成果

(1) 内膜肥厚症ならびに動脈瘤に対する DDS キャリアの集積挙動の理解

研究開始当初、がんに対する DDS キャリアの集積が EPR 効果によって説明されていたのに対して、血管内の疾患である内膜肥厚症、動脈瘤に対する集積に関しては体系的な理解が進んでいなかった。そこで、本研究では、内膜肥厚症や動脈瘤に対する DDS キャリアの集積性を調べるために、リガンド分子を利用した能動的デリバリーシステムとキャリアサイズをパラメーターとした受動的デリバリーシステムの比較検討から開始した。能動的デリバリーシステムの DDS キャリアとしては、平滑筋細胞に過剰発現血管内に過剰発現している $\alpha_v\beta_3$ インテグリンを特異的に認識する環状型の RGD ペプチドを導入した高分子ミセルを採用した (図 1)。受動的デリバリーシステムのキャリアとしては、ポリエチレングリコール (PEG) とポリアスパラギン酸のジブロック共重合体 (PEG-b-Poly(Asp): 12kDa-DP75) とアスパラギン酸の単重合体 (Poly(Asp-AP): DP82) から構成されるポリイオンコンプレックスをさらに EDC 架橋によって安定化させた架橋ポリイオンコンプレ

プレックスベシクル (PICsome) をサイズが 40nm、100nm、200nm になるように調整して実験に用いた (図 2)。上記全ての DDS キャリアは、生体イメージングシステム (IVIS) によって動態を追跡できるように蛍光色素によってラベル化した。

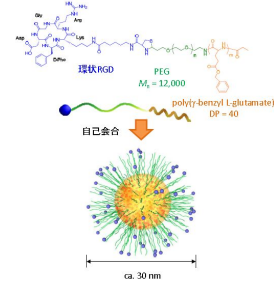


図 1 環状 RGD リガンド導入ミセルの合成

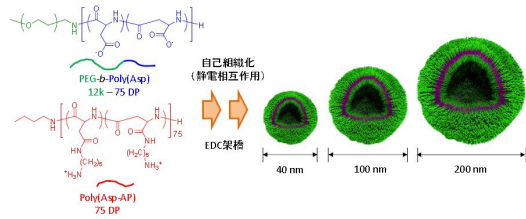


図 2 架橋ポリイオンコンプレックスベシクルの合成

次に頸動脈に対してバルーン傷害を与えて内膜肥厚巣を惹起した血管内膜肥厚ラットモデルに対して各 DDS キャリアを尾静注にて投与し、それらの疾患部位への集積を比較した。その結果、環状 RGD をリガンド分子として導入したミセルは、投与後 4 時間の早期に内膜肥厚巣の表面近傍へ集積することが確認された (図 3)。一方で、受動的デリバリーの場合はサイズの違いが顕著に生じ、特に 40nm の PICsome の場合、投与後 24 時間に極大値を有する集積挙動を示すことが明らかとなった。40nm の PICsome は、環状 RGD を導入した DDS キャリアやサイズの大きな DDS キャリアよりも集積量が有意に多く、また、内膜肥厚巣に広く分布することが確認された (図 3)。動脈瘤に対する集積性の検討には、ラットのエラストーゼ誘導腹部大動脈瘤モデル (AAA モデル) を使用した。上記同

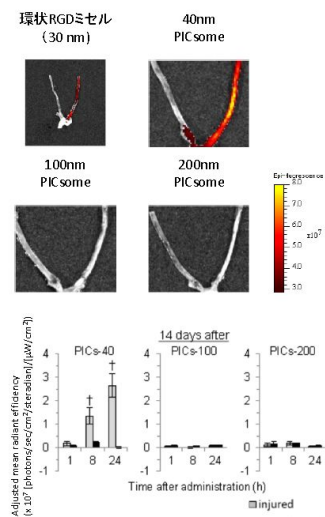


図 3 内膜肥厚巣に対する DDS キャリアの集積

様に蛍光ラベル化した DDS キャリアを尾静脈から全身投与し、それらの疾患部位への集積を比較した。その結果、粒径 100nm の DDS キャリアが他と比べて有意に集積することが確認されている(図 4)。さらに組織学的な検討から、粒径 100nm の DDS キャリアは弾性板破壊が進んだ中膜、外膜などに多く分布し、長時間にわたって高い組織中濃度を保つことが見出された。以上の結果は、i) DDS キャリアのサイズを変化させることで内膜肥厚や動脈瘤などの血管疾患に対する集積性を制御可能であること、ii) リガンドを介在する能動的デリバリーよりも受動的デリバリーの方が簡便かつ効率的に薬剤送達できる可能性があることを示唆している。

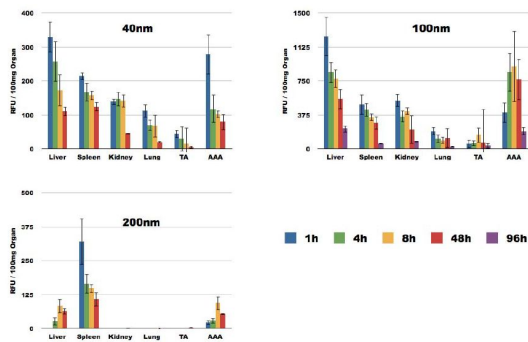


図 4 動脈瘤 (AAA) と各臓器に対する DDS キャリアの集積

(2) DDS 医薬による内膜肥厚症に対する治療効果の確認

次に DDS 医薬による内膜肥厚症に対する治療効果について検討した。本検討では上記の実験で得られた知見をもとに、粒径が約 40nm のエビルピシン含有高分子ミセル (NC-6300) を DDS 医薬として採用した。ラットの頸動脈擦過モデルに対して NC-6300 を擦過 14 日目 (成熟した内膜肥厚が形成されている状態) から 3 回投与し、擦過後 21 日目に検体を摘出し組織学的評価を行った。その結果、NC-6300 を投与した群において、Vehicle 群と比較して有意な内膜肥厚抑制効果が確認された(図 5)。内膜肥厚は粥状動脈硬化症の初期病変であるとともに、動脈疾患に対する血管内治療後の再狭窄やバイパス術後のグラフト狭窄の原因となる。本病態に対する薬物治療として、現在まで様々なストラテジーに基づく療法が試みられてきたが、未だ確立されたものは無い。したがって、本検討で得られた結果は、内膜肥厚ならびに動脈硬化巣に対する新たな治療戦略となる可能性が高いと考えられる。

(3) 新規 DDS 医薬による動脈瘤に対する治療効果の確認

動脈瘤に対する治療効果の確認に於いては、過去にラットの動物実験にて mTOR 阻害

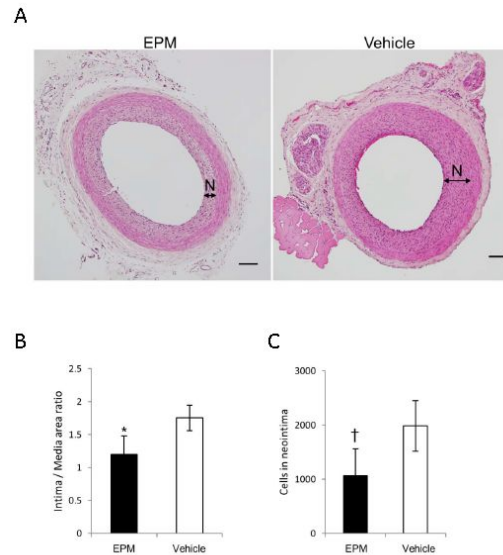


図 5 NC-6300 による内膜肥厚の治療

A) HE 染色、B) 内膜肥厚巣の断面積比較、C) 内膜肥厚槽の細胞数

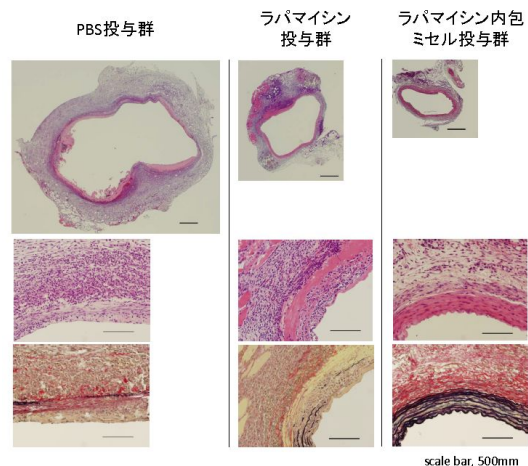


図 6 ラパマイシン内包ミセルによる動脈瘤の治療

作用から NF- κ B、MMP-9 発現抑制を介して大動脈瘤形成を抑制することが報告されているラパマイシンを治療薬として選択した。さらにこのラパマイシンと PEG とポリベンジルグルタミン酸から構成されるブロック共重合体 (PEG-b-PBLG: 12kDa-DP40) から、ラパマイシンを内包した粒径 100nm の高分子ミセルを新規 DDS 医薬として合成した。このラパマイシン内包高分子ミセルによる大動脈瘤径拡大抑制効果の検討に関しては、エラストーゼ注入前、直後およびモデル作成後 7 日目に大動脈径を測定した。薬剤投与は、エラストーゼ注入後 (day0) day2, day4, day6 の 4 回にわたって、外側尾静脈から行った。その結果、ミセルを投与した群ではラパマイシン単剤投与ならびに PBS 投与と比較して有意

な大動脈径拡大抑制効果が確認された(図6)。また、組織学的検討から、ミセル投与群には中膜への炎症細胞浸潤がほとんど認められないことが明らかとなった。このような全身投与による動脈瘤の径拡大抑制については、これまでの研究では報告例がなく、今後の動脈疾患の治療に役立つ重要な発見である。

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19件)

- 1) R. Taniguchi, Y. Miura, H. Koyama, T. Chida, Y. Anraku, A. Kishimura, K. Shigematsu, K. Kataoka, T. Watanabe, Adequately-sized nanocarriers allow sustained targeted drug delivery to neointimal lesions in rat arteries. *Mol. Pharmaceutics* (2015). in press DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00219. [査読有]
- 2) H. Kinoh, Y. Miura, T. Chida, X. Liu, K. Mizuno, S. Fukushima, Y. Morodomi, N. Nishiyama, H. Cabral, K. Kataoka, Nanomedicines eradicating cancer stem-like cells in vivo by pH-triggered intracellular cooperative action of loaded drugs. *ACS Nano* (2015). in press DOI: 10.1021/acs.nano.6b00900. [査読有]
- 3) M. Wang, Y. Miura, K. Tsuchihashi, K. Miyano, O. Nagano, M. Yoshikawa, A. Tanabe, J. Makino, Y. Mochida, N. Nishiyama, H. Saya, H. Cabral, K. Kataoka, Eradication of CD44-variant positive population in head and neck tumors through controlled intracellular navigation of cisplatin-loaded nanomedicines. *J. Control. Release* 230 26-33 (2016). DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.03.038. [査読有]
- 4) A. Kim, Y. Miura, T. Ishii, O. F. Mutaf, N. Nishiyama, H. Cabral, K. Kataoka, Intracellular delivery of charge-converted monoclonal antibodies by combinatorial design of block/homo polyion complex micelles. *Biomacromolecules* 17 (2) 446-453 (2016). DOI: 10.1021/acs.biomac.5b01335. [査読有]
- 5) M. Tangsangaksri, H. Takemoto, M. Naito, Y. Maeda, D. Sueyoshi, H. J. Kim, Y. Miura, J. -Y. Ahn, R. Azuma, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, siRNA-loaded polyion complex micelle decorated with charge-conversional polymer tuned to undergo stepwise response to intra-tumoral and intra-endosomal pHs for exerting enhanced RNAi efficacy. *Biomacromolecules* 17 (1) 246-255 (2016). DOI: 10.1021/acs.biomac.5b01334. [査読有]
- 6) Y. Matsumoto, J. Nichols, K. Toh, T. Nomoto, H. Cabral, Y. Miura, R. J. Christie, N. Yamada, T. Ogura, M. R. Kano, Y. Matsumura, N. Nishiyama, T. Yamasoba, Y. H. Bae, K. Kataoka, Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery. *Nat. Nanotechnol.* (2015), in press, DOI:10.1038/nnano.2015.342. [査読有]
- 7) J. Mamiko, H. Cabral, Y. Miura, M. Wang, H. Kinoh, Y. Mochida, N. Nishiyama, K. Kataoka, cRGD-installed Polymeric Micelles Loading Platinum Anticancer Drugs Enable Cooperative Treatment against Lymph Node Metastasis. *J. Control. Release* 220 Part B, 783-791 (2015). DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.10.017. [査読有]
- 8) Y. Miura, A. B. Tsuji, A. Sugyo, H. Sudo, I. Aoki, M. Inubushi, M. Yashiro, K. Hirakawa, H. Cabral, N. Nishiyama, T. Saga, K. Kataoka, Polymeric micelle platform for multimodal tomographic imaging to detect scirrhous gastric cancer. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 1 1067-1076 (2015). DOI: 10.1021/acsbiomaterials.5b00142. [査読有]
- 9) W. Kawamura, Y. Miura, D. Kokuryo, K. Toh, N. Yamada, T. Nomoto, Y. Matsumoto, D. Sueyoshi, X. Liu, I. Aoki, M. R. Kano, N. Nishiyama, T. Saga, A. Kishimura, K. Kataoka, Density-tunable conjugation of cyclic RGD ligands with polyion complex vesicles for the neovascular imaging of orthotopic glioblastomas. *Science and Technology of Advanced Materials* 16 035004 (2015). DOI: 10.1088/1468-6996/16/3/035004. [査読有]
- 10) H. Cabral, J. Makino, Y. Matsumoto, P. Mi, H. Wu, T. Nomoto, K. Toh, N. Yamada, Y. Higuchi, S. Konishi, M. R. Kano, H. Nishihara, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Systemic targeting of lymph node metastasis through the blood vascular system by using size-controlled nanocarriers. *ACS Nano* 9 (5) 4957-4967 (2015). DOI: 10.1021/nn5070259. [査読有]
- 11) J. -Y. Ahn, Y. Miura, N. Yamada, T. Chida, X. Liu, A. Kim, R. Sato, R. Tsumura, Y. Koga, M. Yasunaga, N.

- Nishiyama, Y. Matsumura, H. Cabral, K. Kataoka, Antibody fragment-conjugated polymeric micelles incorporating platinum drugs for targeted therapy of pancreatic cancer. *Biomaterials* 39 23-30 (2015). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.069. [査読有]
- 12) H.-C. Yen, H. Cabral, P. Mi, K. Toh, Y. Matsumoto, X. Liu, H. Koori, A. Kim, K. Miyazaki, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Light-induced cytosolic activation of reduction-sensitive camptothecin-loaded polymeric micelles for spatiotemporally controlled in vivo chemotherapy. *ACS Nano* 8 (11) 11591-11602 (2014). DOI: 10.1021/nn504836s. [査読有]
- 13) H. Wu, H. Cabral, K. Toh, P. Mi, Y.-C. Chen, Y. Matsumoto, N. Yamada, X. Liu, H. Kinoh, Y. Miura, M. R. Kano, H. Nishihara, N. Nishiyama, K. Kataoka, Polymeric micelles loaded with platinum anticancer drugs target preangiogenic micrometastatic niches associated with inflammation. *J. Control. Release* 189 1-10 (2014). DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.018. [査読有]
- 14) Y. Oe, R. J. Christie, M. Naito, S. A. Low, S. Fukushima, K. Toh, Y. Miura, Y. Matsumoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Actively-targeted polyion complex micelles stabilized by cholesterol and disulfide cross-linking for systemic delivery of siRNA to solid tumors. *Biomaterials* 35 27 7887-7895 (2014). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.041. [査読有]
- 15) S. Quader, H. Cabral, Y. Mochida, T. Ishii, X. Liu, K. Toh, H. Kinoh, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Selective intracellular delivery of proteasome inhibitors through pH-sensitive polymeric micelles directed to efficient antitumor therapy. *J. Control. Release* 188 67-77 (2014). DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.048. [査読有]
- 16) Y. Mochida, H. Cabral, Y. Miura, F. Albertini, S. Fukushima, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Bundled assembly of helical nanostructures in polymeric micelles loaded with platinum drugs enhancing therapeutic efficiency against pancreatic tumor. *ACS Nano* 8 (7) 6724-6738 (2014). DOI: 10.1021/nn500498t. [査読有]
- 17) Y. Miura, T. Takenaka, K. Toh, S. Wu, H. Nishihara, M. R. Kano, Y. Ino, T. Nomoto, Y. Matsumoto, H. Koyama, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, Cyclic RGD-linked polymeric micelles for targeted delivery of platinum anticancer drugs to glioblastoma through the blood-brain tumor barrier. *ACS Nano* 7 (10) 8583-8592 (2013). DOI: 10.1021/nn402662d. [査読有]
- 18) S. Deshayes, H. Cabral, T. Ishii, Y. Miura, S. Kobayashi, T. Yamashita, A. Matsumoto, Y. Miyahara, N. Nishiyama, K. Kataoka, Phenylboronic acid-installed polymeric micelles for targeting sialylated epitopes in solid tumors. *J. Am. Chem. Soc.* 135 (41) 15501-15507 (2013). DOI: 10.1021/ja406406h. [査読有]
- 19) S. Wu, V. Kasim, M. R. Kano, S. Tanaka, S. Ohba, Y. Miura, K. Miyata, X. Liu, A. Matsushashi, U.-I. Chung, K. Kataoka, N. Nishiyama, M. Miyagishi, Transcription factor YY1 contributes to tumor growth by stabilizing hypoxia factor HIF-1 α in a p53-independent manner. *Cancer Res.* 73 (6) 1787-1799 (2013) DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0366. [査読有]
- [学会発表](計 42 件)
- 1) A. Tanabe, Y. Miura, H. Cabral, K. Kataoka, Development of phenylboronic acid-installed polymeric micelles for sialic acid targeting, 第 2 回 COINS 国際シンポジウム "スマートヘルスケアを実現するイノベーションの最前線", 東京大学伊東国際学術研究センター、文京区、東京都、2015 年 11 月 24 日
- 2) 三浦裕、谷口良輔、片岡一則、小山博之、内藤厚に対するエピルピシン内包高分子ミセルの応用、第 64 回高分子学会年次大会、札幌コンベンションセンター、札幌市、北海道、2015 年 5 月 27 日
- 3) 鈴木利洋、三浦裕、石井武彦、土橋賢司、西山伸宏、佐谷秀行、片岡一則、グルコースリガンドを有する高分子ミセル型 DDS 製剤の開発と難治がんへの治療効果、第 64 回高分子学会年次大会、札幌コンベンションセンター、札幌市、北海道、2015 年 5 月 27 日
- 4) 田辺亜弥、三浦裕、H. Cabral、片岡一則、腫瘍に過剰発現するシアル酸を標的可能なフェニルボロン酸導入高分子ミセルの開発、第 64 回高分子学会年次大会、札幌コンベンションセンター、札幌市、北海道、2015 年 5 月 27 日
- 5) Y. Miura, K. Kataoka, "Ligand-linked polymeric micelles for targeted delivery of platinum anti-cancer drug into malignant tumor", The Drug Discovery & Therapy World Congress 2014, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, Boston,

- Massachusetts, USA, June 18, 2014. (Invited Lecture)
- 6) J. -Y. Ahn, N. Yamada, A. Kim, T. Chida, Y. Miura, H. Cabral, Y. Matsumura, N. Nishiyama, K. Kataoka, "Development of a specific targeting system for pancreatic tumors utilizing antibody conjugated Pt-loaded micelles", 41st Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, The Hilton Chicago, Chicago, Illinois, USA, July 13, 2014.
 - 7) 三浦裕, 川村涉、国領大輔、青木伊知男、安楽泰孝、岸村顕広、片岡一則、"環状 RGD 導入ポリオンコンプレックス型ベシクル(PICsome)の調製と新生血管ターゲティングによる脳腫瘍イメージング", 第 63 回高分子学会年次大会、名古屋国際会議場、名古屋市、愛知県、2014 年 5 月 30 日
 - 8) 三浦裕, 辻厚至、国領大輔、青木伊知男、西山伸宏、片岡一則、"DOTA 残基を表面に有する高分子型ミセルの合成と腫瘍イメージングへの応用", 第 63 回高分子学会年次大会、名古屋国際会議場、名古屋市、愛知県、2014 年 5 月 30 日
 - 9) 三浦裕, J. -Y. Ahn, 山田直生、西山伸宏、片岡一則、"抗体結合高分子型ミセルの開発と機能評価", 第 63 回高分子学会年次大会、名古屋国際会議場、名古屋市、愛知県、2014 年 5 月 30 日
 - 10) 三浦裕, H. Cabral, J. -Y. Ahn, M. Wang, 牧野惇、H. Wu、鈴木利洋、田辺亜弥、西山伸宏、片岡一則、"高分子ミセル表層へのリガンド導入方法の開発と難治がん治療への展開", 第 63 回高分子討論会、長崎大学文教キャンパス、長崎市、長崎県、2014 年 9 月 25 日
 - 11) M. Wang, Y. Miura, H. Cabral, N. Nishiyama, H. Saya K. Kataoka, "Targeting cancer stem cells with platinum anti-cancer drug-incorporated polymeric micelles", European Cancer Congress 2013, Avenue E. Mounier 83B-1200 Brussels, Belgium, September 28, 2013.
 - 12) 三浦裕, 山田直生、西山伸宏、片岡一則、"ペプチドリガンドを有するプラチナ制がん剤内包高分子型ミセルの開発と機能評価", 第 62 回高分子年次大会、京都国際会館、京都市、京都府、2013 年 5 月 29 日
 - 13) 三浦裕, 山田直生、西山伸宏、片岡一則、"環状 RGD リガンドを有するプラチナ制がん剤内包ミセルの開発と悪性腫瘍への展開", 第 22 回ポリマー材料フォーラム、タワーホール船堀、江戸川区、東京都、2013 年 11 月 29 日
 - 14) Y. Miura, A Jooyeon, N. Yamada, M. Wang, T. Chida, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, "Inhibition of

tumor growth by ligand-mediated drug delivery systems", Nanobio FIRST International Symposium between Sweden and Japan Achieving medical innovation by nanobio Bench to Bedside, Bedside to Bench, Ito Hall, Ito International Research Center, The University of Tokyo, Tokyo, March 5, 2013.

- 15) 三浦裕, H. Cabral, 西山伸宏、片岡一則、"悪性脳腫瘍を標的としたリガンド介在型ドラッグデリバリーシステムの開発", 第 28 回日本 DDS 学会学術集会、札幌コンベンションセンター、札幌市、北海道、2012 年 7 月 5 日
- 他 27 件

〔図書〕(計 1 件)

- 1) 三浦裕, 片岡一則、南山堂出版、「The Frontiers in Life Sciences シリーズ 生命科学から創薬へのイノベーション」、第 18 章 ドラッグデリバリー、2014、128-135

〔産業財産権〕
出願状況 (計 5 件)

名称：エピルピシン複合化ブロック共重合体と、ABC トランスポーター阻害剤とを含むミセル、及び当該ミセルを含む癌又は耐性癌、転移癌の治療に適用可能な医薬組成物
発明者：喜納宏昭、片岡一則、H. Cabral、三浦裕、福島重人、西山伸宏、千田司
権利者：国立大学法人東京大学、興和株式会社
種類：特許権
番号：特願 2014-163989
出願年月日：2014 年 8 月 11 日
国内外の別：国内
他 4 件

〔その他〕

ホームページ：東京大学片岡研究室
<http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 裕 (MIURA, Yutaka)
東京大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：40557980

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし