

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24750097

研究課題名(和文) Regio、stereo選択的な開環メタセシス重合を用いた生体適合性材料の創製

研究課題名(英文) Synthesis of bio-compatible polymers via regio- and stereoselective ring-opening metathesis polymerization

研究代表者

小林 慎吾 (Kobayashi, Shingo)

山形大学・理工学研究科・助教

研究者番号：70625110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：Regio選択的な開環メタセシス重合法を適用可能なモノマー構造の拡張と、得られた高分子の血液適合性材料への応用を目指した研究を行った。アリル位に官能基を導入したシクロアルケン類を合成し、Grubbs触媒を用いた開環メタセシス重合を行った結果、重合はregio選択的に進行し、側鎖の配列が制御された新規定序性高分子が得られた。得られた高分子の含水試料について、DSC測定を用いた水和構造の解析を行った結果、ポリマー構造の変更により、発現する中間水量が変化することがわかった。得られた高分子のヒト血小板粘着試験を行った結果、中間水発現量の増加に伴って発現する血液適合性が向上することが分かった。

研究成果の概要(英文)：A variety of allyl-substituted cycloalkenes having hydrophilic functional groups (e.g., oligo ethylene glycols) were synthesized as monomers for ring-opening metathesis polymerization (ROMP) using Grubbs second generation catalyst. The ROMP of monomers proceeded in a regioselective manner to afford novel polycycloalkenamers exhibiting remarkably high head-to-tail regioregularity and polymers possessing precisely placed side-chain branches were obtained. The blood-compatibility of obtained polymers was investigated with paying a special attention to the water structure in hydrated polymers, determined by using DSC measurement with hydrated polymer samples. The amount of intermediate water in hydrated polymers was varied by changing the structure of side-chains. The number of adhered platelets was decreased with increasing the amount of intermediate water, indicating that blood-compatibility of polymer materials can be controlled by tuning the chemical structure of polymers.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：開環メタセシス重合 血液適合性材料 regio選択的の重合 定序性高分子 Grubbs触媒 精密重合

1. 研究開始当初の背景

(1) 高分子の水和構造と血液適合性の相関  
血液適合性を示す高分子は一般に、水酸基、エチレングリコール鎖、ペプチド鎖、ペタイン類、糖鎖など、水と高い親和性を示す官能基が導入されている。我々は、高分子の構造と発現する血液適合性の関係について研究を進めてきており、特に高い血液適合性を示す材料 [例えばポリ(2-メトキシエチルアクリレート) (PMEA)、ポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン) (PMPC) など] の表面では、親水性官能基と水の相互作用により不凍水、中間水、自由水からなる特殊な水の層が形成され、高分子表面に弱く束縛された水の層(中間水)の存在が生体適合性の発現に強く影響を及ぼすことを見出している。(図1)

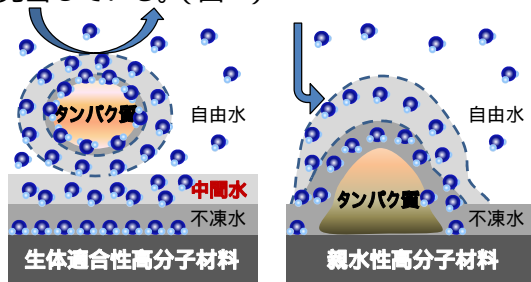


図1. 中間水の有無とタンパク質吸着の概念図

この知見は、高分子材料に導入する官能基の種類、数、置換位置、シーケンス等を制御すれば材料表面に束縛される中間水の量を制御することができ、高分子の構造と生体適合性の関係について新たな知見が得られる可能性を示唆している。さらに、得られた結果に基づいて、より高い生体適合性を発現する新規高分子材料の創製が可能であることを示している。

(2) Regio, stereo 選択的な開環メタセシス重合 (Regio- and stereoselective ROMP)

申請者はこれまでに、水酸基、カルボン酸、エーテル類、エステル類、アミド類、ペタイン類などの官能基に対して非常に高い耐性を有する、第二世代 Grubbs 触媒を用いた開環メタセシス重合 (ring-opening metathesis polymerization, ROMP) により、側鎖に様々な置換基、官能基を有する新規高分子の合成について研究を行ってきた。その過程で、単環式アルケンである *cis*-シクロオクテンの特定の位置 (アリル位) に置換基を導入した場合に regio, stereo 選択的な ROMP (regio- and stereoselective ROMP) が進行することを独自に見出した。(図2)

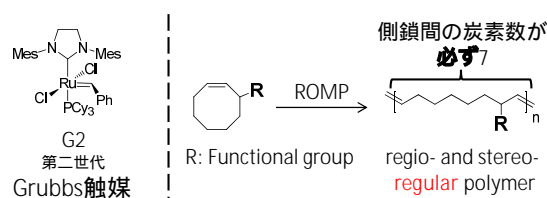
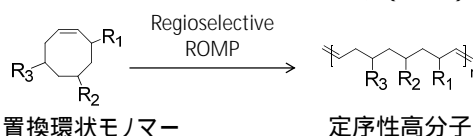


図2. Grubbs触媒(左)とregio, stereo選択的なROMP(右)

この重合法で得られるポリマーは、側鎖-側鎖間の炭素数が制御され (regio 制御) かつ ポリマー主鎖の二重結合の立体構造が *trans*-構造に制御された (stereo 制御) 新規定序性高分子である。現在までに、regio- and stereoselective ROMP における選択性発現の要因として、モノマーに導入する置換基の高さ、用いるメタセシス触媒上のリガンド、が大きく影響を及ぼしていることを確認している。この regio- and stereoselective ROMP 法を適用できる官能基の種類、数、置換位置、モノマーの基本骨格である単環式アルケン類の環員数、を拡張することが出来れば、全く新しい一次構造を有する定序性高分子の合成が可能であるとともに、新たな機能を発現する高分子材料の創製が可能であると考えた。(図3)



多置換環状モノマー 定序性高分子  
図3. 本研究課題で行う新規定序性高分子の合成

2. 研究の目的

本研究では、Regio- and stereoselective ROMP 法を用いた高分子合成により、高分子に導入される側鎖の配列、構造、導入量、導入位置、が制御された定序性高分子を合成することを第一の目的とした。また、高分子に導入する官能基として親水性の高い官能基を選択することにより、新規血液適合性高分子材料を創製することを第二の目的とした。上記の定序性高分子に導入する官能基の構造、配列等を種々変化させることにより、高分子構造と生体適合性発現の相関性を明らかにすることを最終的な目標として研究を行った。

具体的には下記の四点について研究を行い、regio- and stereoselective ROMP 法の一般化と、得られる高分子の血液適合性材料への応用について有用な知見を得た。

- (1) Regio- and stereoselective ROMP 法を適用可能なモノマー構造の拡張
- (2) 親水性官能基(エチレングリコール鎖など)を導入した新規生体適合性高分子の創製
- (3) 生成した高分子の構造と生体適合性の相関性評価
- (4) 多置換シクロオレフィン類の regio- and stereoselective ROMP による新規定序性高分子の合成

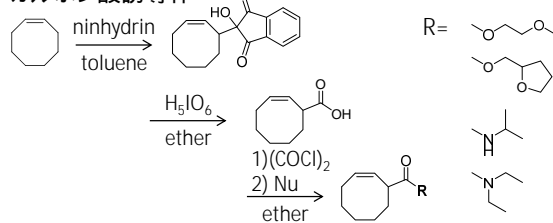
3. 研究の方法

(1)モノマー合成

本研究で重合に用いたモノマーは、下記のスキーム(図4)にしたがって合成した。カルボン酸誘導体は、シクロアルケンとニンヒドリンの反応を行った後、酸分解を行うことでカルボン酸を得、さらに対応するアルコール、アミンと反応を行うことで合成した。

エーテル誘導体は、シクロアルケンのアルル位を臭素化した後、対応するアルコールと反応を行うことで合成した。

カルボン酸誘導体



エーテル類

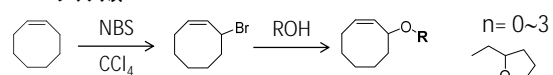


図4. モノマーの合成スキームと用いたモノマー群

(2) 官能基化モノマーの regio- and stereoselective ROMP 法による重合

合成した官能基化モノマーの ROMP は、第二世代 Grubbs 触媒 (G2) を用い、窒素雰囲気下、 $\text{CHCl}_3$  中、室温で行った。得られた高分子の構造は  $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、DEPT、HMQC、H-H COSY を用いて解析し、GPC 測定により分子量評価を行った。

(3) 得られた高分子の物性、および血液適合性評価

材料表面の親水性評価には接触角測定法を用い、水和した水の構造は、含水させた各高分子試料について示差走査熱量計 (DSC) 測定を行うことで解析した。血液適合性の評価は、ヒト全血より調整した血小板懸濁液を材料表面に接触させ、血小板の粘着数と形態を観察することで行った。

#### 4. 研究成果

(1) Regio- and stereoselective ROMP 法を適用可能なモノマー構造の拡張

(2) 親水性官能基 (エチレングリコール鎖など) を導入した新規生体適合性高分子の創製

図4に示したモノマーの G2 を用いた ROMP は、*N*-イソプロピルアミドを導入した場合に生成したポリマーが不溶化し、不均一系で重合が進行したが、それ以外のモノマーでは均一系で重合が進行し、エーテル、エステル、アミド、全ての官能基を導入した場合について、ポリマーを得ることに成功した。得られたポリマーの regio, stereo 選択性について、NMR 測定を用いた解析を行った結果、すべての場合で 93% 以上の Head-to-tail 規則性と、95% 以上の *trans*-立体規則性を有するポリマーが得られていることが分かった。高い置換基であるテトラヒドロフルフリルエステル (96%) や、*N,N*-ジエチルアミド (98%) を導入した場合に高い regio 選択性を発現し、特にテトラヒドロフルフリルエーテルを導入した場合は 99% を超える Head-to-tail 規則性を発現していることが確認できた。既報 (Kobayashi et al., JACS, 2011, 133, 5794) の通り、regio- and stereoselective ROMP 法の選択性は触媒の配位子とモノマーに導

入した置換基の立体反発によって発現しているため、高い置換基の導入が、高い regio 選択性の発現に繋がったものと推察される。

上記で得られたポリマーは全て、*p*-トルエンソルホニルヒドラジドを用いた水素添加反応により、側鎖官能基の構造を損なうことなく、主鎖の二重結合を飽和結合に還元したポリマーに変換可能であった。

(3) 生成した高分子の構造と生体適合性の相関性評価

上記で合成した全ての高分子を、PET 基板上にスピンコートし、液滴法、水中気泡法を用いた水の静的接触角測定により、材料表面の親水性評価を行った。エチレングリコール鎖 (EG 鎖) を導入した高分子を例にとると、EG 鎖の伸長に伴って基板表面の親水性は向上し、EG ユニット数が 2 の時にその接触角は  $50^\circ$  となり、PMEA ( $45^\circ$ ) と同程度の親水性を示すことが分かった。また、EG ユニット数が 3 の時には  $29^\circ$  となり、PMEA を超える親水性表面が生成していることが分かった。

各高分子の含水試料を用いた DSC 測定の結果、すべての高分子において水の低温結晶形成、もしくは水の低温融解が観察され、中間水の発現を示唆する結果を得た。昇温過程でのピーク面積 (熱量) から中間水量を算出した結果、エステル結合を導入したポリマーでは発現量が非常に低く、定量化には至らなかった。しかし、EG ユニットの導入したポリマーでは明確な水の低温結晶形成が観察され、EG 鎖長の伸長に伴って中間水量の増加が観察された (図5)。

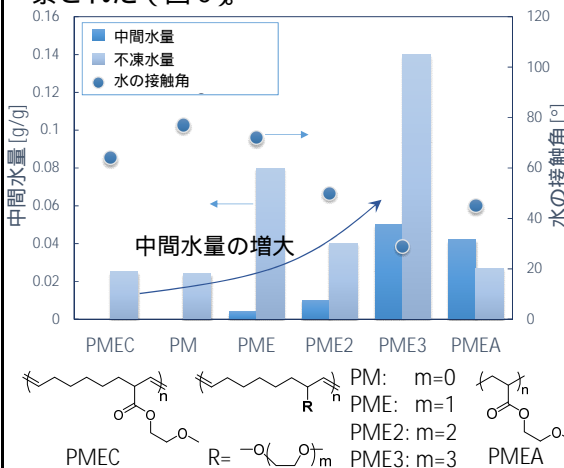


図5. 合成したポリマーの接触角と中間水量の変化

合成したポリマーをコートした PET 基板を用いて血小板粘着試験を行い、基板上に粘着した血小板の数、および形態について SEM 観察による評価を行った。その結果、中間水の発現量が少なかったエステル類を導入したポリマーでは、血小板粘着を抑制できないことが分かった。一方、中間水量を増減させることに成功した EG ユニット数 0~3 のポリマーでは、EG ユニット数の増加、中間水量の増加に伴って、血小板粘着が抑制され、また、血小板の活性化も軽微なものとなっている

ことが確認できた。中間水量の定量結果と考  
え合わせると、現時点では 0.01 g/g 程度  
の中間水を発現させることができれば、血  
小板粘着を PMEAL レベルにまで抑制できる可能性  
が示された(図6)。

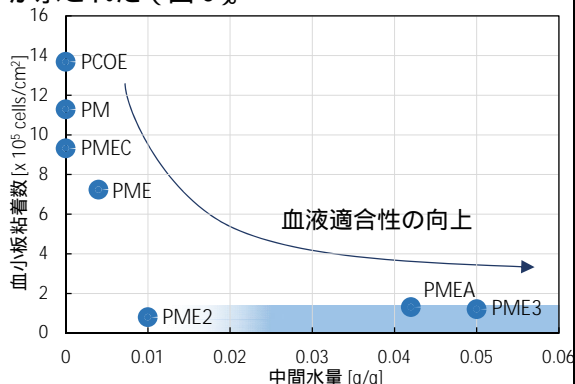
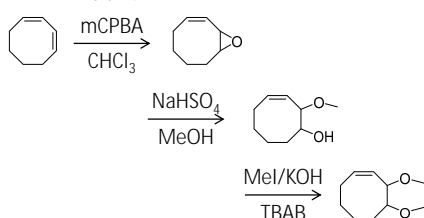


図6. 発現した中間水量と血小板粘着数の関係  
(高分子構造は図5を参照)

#### (4) 多置換シクロオレフィン類の regio- and stereoselective ROMP による新規規定性高分子の合成

ポリマーに導入する側鎖配列の制御に関する知見を得るため、3,4-ジメトキシシクロオクテンを下記のスキームにしたがって合成し、その regio 選択的な ROMP を試みた(図7)。重合は regio 選択的に進行し、ほかの allyl 置換シクロアルケン類と同様に、regio 規則性の高い(98%)ポリマーが得られることが分かった。ほかのポリマーと同様に、主鎖二重結合に対する水素添加反応によって、飽和結合のみで主鎖が構成されたポリマーへと変換することが可能であった。含水試料を用いた DSC 測定による中間水量評価では、0.003 g/g の中間水を発現していることが確認された。ヒト血小板粘着試験を行った結果、水素添加前のポリマーではEGユニット数が2のポリマーや、PMEAL と同程度の血小板粘着抑制能を示したが、水素添加後ではその能力が大きく低下することが分かった。NMR 測定による構造解析の結果から、側鎖構造は水素添加の前後で保持されていることが確認でき、二重結合の有無によるポリマー主鎖の分子運動性の違いにより、血小板粘着抑制能に差が見られたものと推定している。

##### モノマー合成



##### Regio- and stereoselective ROMP

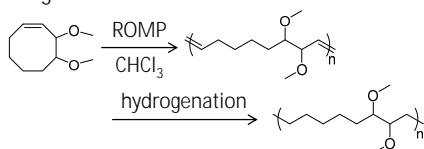


図7. 多置換モノマーを用いたポリマー合成

以上、若手(B)による本研究助成による結果から、高分子の一次構造制御を通じて材料表面に生成する水和構造の制御が達成でき、これを通じて、高分子材料が発現する血液(生体)適合性の制御を達成可能であるとの感度を得ることができた。今後は、材料表面の水和構造と吸着タンパク質の変性度の関係や、吸着タンパク質の構造を認識した細胞の挙動の解析を通じて、より緻密な生体適合性の制御を達成する高分子のデザイン、合成、開発を進めていきたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

- 1) Henry Martinez, Jihua Zhang, Shingo Kobayashi, Yuewen Xu, Louis M. Pitet, Megan E. Matta, and Marc A. Hillmyer, "Functionalized Regio-regular Linear Polyethylenes from the ROMP of 3-substituted Cyclooctenes", *Appl. Petrochem. Res.*, **2014**, published online 25 Feb. 2014. (査読有)
- 2) Shingo Kobayashi, Hyunwoo Kim, Christopher W. Macosko, Marc A. Hillmyer, "Functionalized linear low-density polyethylene by ring-opening metathesis polymerization", *Polymer Chemistry*, **2013**, *4*, 1193-1198. (査読有)
- 3) Shingo Kobayashi, "Front-line polymer science: Precision Polymer Synthesis via Olefin Metathesis Polymerization", *Koubunshi*, **2012**, *61*, 481-485. (査読有)
- 4) Jie Song, Anne Bringuier, Shingo Kobayashi, Adam M. Baker, Christopher W. Macosko, "Adhesion between polyethylenes and different types of polypropylenes", *Polymer Journal*, **2012**, *44*, 939-945. (査読有)
- 5) Jie Song, Christopher M. Thurber, Shingo Kobayashi, Adam M. Baker, Christopher W. Macosko, Craig H. Silvis, "Blends of polyolefin/PMMA for improved scratch resistance, adhesion and compatibility", *Polymer*, **2012**, *53*, 3636-3641. (査読有)

[学会発表](計 3 8 件)

- 1) 佐藤一博、大類寿彦、小林慎吾、田中賢、3Pc129: DDS への応用を目指した血液適合性と温度応答性を有する両親媒性ブロック共重合体の合成, 第 63 回高分子学会年次大会, 2014 年 5 月 28 日 ~ 30 日, 名古屋国際会議場
- 2) 片岡真依子、岩田幸久、小林慎吾、田中賢、3Pa125: Regio 選択的な開環メタセシス重合を用いた新規 PTHFA 類似体の合成とその血液適合性評価, 第 63 回高分子学会年次大会, 2014 年 5 月 28 日 ~ 30 日,

- 名古屋国際会議場
- 3) 福田考作、戸来奎介、小林慎吾、田中賢，2Pa023: Regio 選択的な開環メタセシス重合による定序性ポリ(3,4-ジメトキシシクロオクテン)の合成とその抗血栓性評価，第 63 回高分子学会年次大会，2014 年 5 月 28 日～30 日，名古屋国際会議場
  - 4) 戸来奎介、福田考作、小林慎吾、田中賢，2Pb024: 側鎖-側鎖間の炭素数を変更した新規 PMEA 類似体の合成とその抗血栓性評価，第 63 回高分子学会年次大会，2014 年 5 月 28 日～30 日，名古屋国際会議場
  - 5) 大澤康平、小林慎吾、田中賢，2Pb022: 側鎖間隔を制御した新規アミド基導入ポリマーの合成，第 63 回高分子学会年次大会，2014 年 5 月 28 日～30 日，名古屋国際会議場
  - 6) 福田考作、戸来奎介、小林慎吾、田中賢，開環メタセシス重合による側鎖エチレングリコール鎖長とその間隔を制御したポリマーの合成とその生体適合性評価，第 35 回日本バイオマテリアル学会大会，2013 年 11 月 25 日～26 日，タワーホール船堀
  - 7) 岩田幸久、小林慎吾、田中賢，PMEA 類似のビニルエーテル系高分子に吸着した水の構造と抗血栓性，第 35 回日本バイオマテリアル学会大会，2013 年 11 月 25 日～26 日，タワーホール船堀
  - 8) 岩田幸久、小林慎吾、田中賢，テトラヒドロフラン環を有する高分子の水和構造と抗血栓性，第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 2013 年 11 月 25 日～26 日，タワーホール船堀
  - 9) 佐藤一博、綿引彰吾、及川昌彦、小林慎吾、田中賢，血液適合性と温度応答性を併せ持つポリ(2-メトキシエチルアクリレート)類自体の高分子-水相互作用の解析，第 35 回日本バイオマテリアル学会大会，2013 年 11 月 25 日～26 日，タワーホール船堀
  - 10) 滝村翔、小林慎吾、田中賢，Poly(serine methacrylate)に吸着した水の構造解析と血液適合性の相関，第 35 回日本バイオマテリアル学会大会，2013 年 11 月 25 日～26 日，タワーホール船堀
  - 11) 片岡真依子、小林慎吾、田中賢，Regio 選択的な開環メタセシス重合を用いた側鎖間隔を制御した新規 PTHFA 類似体の合成，第 35 回日本バイオマテリアル学会大会，2013 年 11 月 25 日～26 日，タワーホール船堀
  - 12) 戸来奎介、福田考作、小林慎吾、田中賢，側鎖間距離を制御した新規 PMEA 類似体の合成と抗血栓性評価，第 35 回日本バイオマテリアル学会大会，2013 年 11 月 25 日～26 日，タワーホール船堀
  - 13) 小林慎吾、福田考作、戸来奎介、片岡真依子、大澤康平、田中賢，側鎖間隔が制御された高分子の合成と血液適合性材料への応用，第 35 回日本バイオマテリアル学会大会，2013 年 11 月 25 日～26 日，タワーホール船堀
  - 14) Shingo Kobayashi，Kousaku Fukuda，Keisuke Herai，Maiko Kataoka，Kouhei Osawa，and Masaru Tanaka，“Synthesis of Blood Compatible Polymers via Regioselective Ring-Opening Metathesis Polymerization”，The 13th Pacific Polymer Conference，2013，Nov. 17~22，Grand Hi-Lai Arena，Kaohsiung，Taiwan.
  - 15) Kakeru Takimura，Shingo Kobayashi，Kazuki Fukushima，and Masaru Tanaka，“Relationship between structure and platelet adhesion on poly(serine methacrylate) (PSrMA)”，The 13th Pacific Polymer Conference，2013，Nov. 17~22，Grand Hi-Lai Arena，Kaohsiung，Taiwan.
  - 16) Yukihiwa Iwata，Shingo Kobayashi，and Masaru Tanaka，“Relationship between water structure and blood compatibility in poly(vinyl ether)s”，The 13th Pacific Polymer Conference，2013，Nov. 17~22，Grand Hi-Lai Arena，Kaohsiung，Taiwan.
  - 17) Kazuhiro Sato，Shogo Watahiki，Masahiko Oikawa，Shingo Kobayashi，Takashi Hoshiba，and Masaru Tanaka，“Analysis of water structure in hydrated poly(2-methoxyethyl acrylate) analogous polymers”，The 13th Pacific Polymer Conference，2013，Nov. 17~22，Grand Hi-Lai Arena，Kaohsiung，Taiwan.
  - 18) 小林慎吾，regio 選択的な開環メタセシス重合を用いた等間隔分岐高分子の合成と生体適合性材料への応用，第 85 回千葉地域活動高分子研究交流講演会(招待講演)，2013 年 11 月 12 日，千葉工業大学
  - 19) Shingo Kobayashi，Kousaku Fukuda，Keisuke Herai，Maiko Kataoka，Kouhei Osawa，and Masaru Tanaka，“Clarification of blood compatibility mechanism through the synthesis of polymers having precisely placed side-chain branches”，第 62 回高分子討論会，2013 年 9 月 11 日～13 日，金沢大学
  - 20) 佐藤一博、綿引彰吾、及川昌彦、福島和樹、小林慎吾、田中賢，温度応答性と生体適合性を併せ持つポリ(2-メトキシエチルアクリレート)類自体の水の構造解析，第 42 回医用高分子シンポジウム，2013 年 07 月 29 日～30 日，産業技術総合研究所 臨海副都心センター
  - 21) 岩田幸久、佐藤一博、福島和樹、小林慎吾、田中賢，ビニルエーテル系高分子に吸着した水の構造と血液適合性，第 62 回

- 高分子学会年次大会, 2013年5月29日~31日, 京都国際会館
- 22) Shingo Kobayashi, Kousaku Fukuda, Keisuke Herai, and Masaru Tanaka, "Synthesis of blood compatible polymers via regioselective ring-opening metathesis polymerization", 第62回高分子学会年次大会, 2013年5月29日~31日, 京都国際会館
- 23) 福田考作, 戸来奎介, 小林慎吾, 田中賢, 開環メタセシス重合による側鎖エチレングリコール鎖長とその間隔を制御したポリマーの合成とその生体適合性評価, 第62回高分子学会年次大会, 2013年5月29日~31日, 京都国際会館
- 24) 戸来奎介, 福田考作, 小林慎吾, 田中賢, 側鎖-側鎖間の炭素数を変更した新規PMEA類似体の合成とその抗血栓性評価, 第62回高分子学会年次大会, 2013年5月29日~31日, 京都国際会館
- 25) 小林慎吾, regio選択的な開環メタセシス重合を用いた等間隔分岐高分子の合成と生体適合性材料への応用(招待講演), 第143回東海高分子研究会講演会, 2013年4月27日, 名古屋工業大学
- 26) 小林慎吾, 福田考作, 戸来奎介, 田中賢, regio選択的な開環メタセシス重合を用いた新規血液適合性高分子の創製, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012, 2012年11月26日~27日, 仙台国際センター
- 27) 岩田幸久, 福島和樹, 小林慎吾, 田中賢, ポリビニルエーテル系高分子と相互作用する水の構造解析, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012, 2012年11月26日~27日, 仙台国際センター
- 28) 滝村翔, 小林慎吾, 福島和樹, 田中賢, ベタイン系ポリマーの合成と水の構造解析, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012, 2012年11月26日~27日, 仙台国際センター
- 29) 佐藤一博, 小林慎吾, 福島和樹, 田中賢, 新規生体親和性材料の相転移と水の構造解析, 第61回高分子学会年次大会, 2012年5月29日~31日, パシフィコ横浜
- 30) 岩田幸久, 小林慎吾, 福島和樹, 田中賢, ポリ(テトラヒドロフルフリルアクリレート)類自体の血液適合性, 第61回高分子学会年次大会, 2012年5月29日~31日, パシフィコ横浜
- 〔図書〕(計 2件)
- 1) Shingo Kobayashi, "Encyclopedia of polymeric nanomaterials: ring-opening metathesis polymerization", Springer, 2014, article ID: 369525, chapter ID: 200, 2000 p. in 2 volumes, edited by Shiro Kobayashi and Klaus Müllen, ISBN 978-3-642-29647-5, published online at

<http://www.springerreference.com/doc/s/html/chapterdbid/369525.html>. (Book chapter)

- 2) 小林慎吾, "第6部 バイオマテリアルとしての高分子を合成から考える", 生体適合性制御と要求特性掌握から実践する 高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略, サイエンス&テクノロジー, 2014, 432 p., pp. 113-146, ISBN 978-4-86428-105-8 C3058. (Book chapter)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)  
 名称: 生体適合性ポリマー及びその製造方法並びにそれを製造するための新規化合物  
 発明者: 田中賢、小林慎吾、福田考作、戸来奎介  
 権利者: 同上  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2012-256862  
 出願年月日: 2012年11月22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  
 山形大学 研究者情報  
[http://yudb.kj.yamagata-u.ac.jp/html/100000488\\_ja.html](http://yudb.kj.yamagata-u.ac.jp/html/100000488_ja.html)

田中賢研究室 山形大学大学院 理工学研究科 バイオ化学工学専攻  
<http://www.bio-material.jp/>

山形大学大学院 理工学研究科 バイオ化学工学専攻  
<http://bio.yz.yamagata-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
小林 慎吾 (KOBAYASHI, Shingo)  
 山形大学・大学院理工学研究科・助教  
 研究者番号: 70625110

(2) 研究分担者  
 なし

(3) 連携研究者  
 田中 賢 (TANAKA, Masaru)  
 山形大学・大学院理工学研究科・教授  
 研究者番号: 00322850