

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461141

研究課題名(和文)HDL新生作用をもつ次世代型遺伝子導入ペプチドの開発と臨床応用

研究課題名(英文)Development of a novel gene transferable HDL-generating peptide.

研究代表者

上原 吉就 (UEHARA, YOSHINARI)

福岡大学・スポーツ科学部・教授

研究者番号：70373149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：新規の抗動脈硬化治療として、HDLを標的とした治療が注目されている。生体内でHDLを自己形成可能な独自ペプチドを開発し、このFAMP5ペプチドの効果を検証するために、ApoE-/-動脈硬化モデルマウスを用いてHDL粒子の小型化を伴う機能向上による大動脈プラーク退縮作用を確認できた。また、FAMP5-DuoはC末端にリジンを配置することで側鎖に同アミノ酸を繋げたsymmetricalな構造を持つことにより、in vitroではABCA1特異性の向上と遺伝子導入作用のみならず導入遺伝子の蛋白発現まで確認できた。今後の動脈硬化治療への実用化が期待できる新規の次世代型ペプチドの開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：HDL-targeted therapy is in the spotlight for anti-atherosclerosis treatment. An apoA-I mimetic peptides, FAMP5 has been established, and it confirmed that 16-weeks treatment of FAMP5 inhibits aortic atherosclerotic plaque progressions with an improvement of HDL biological functions in ApoE-/- atherosclerotic model. Furthermore, FAMP5-Duo, a novel symmetrical ApoA-I mimetic peptide which has a lysine with the side chain at the C-terminus end was developed. Consequently, it was identified a gene transferring and confirmed the transferred protein expressions by FAMP5-Duo in addition to an improvement of ABCA1-specificity. A novel gene transferable HDL-generating peptide was developed and it has significant atheroprotective potential and may prove to be a therapeutic tool for atherosclerotic diseases.

研究分野：循環器代謝内科学

キーワード：ペプチド アポリポ蛋白 高比重リポ蛋白 人工HDL 動脈硬化 遺伝子導入

1. 研究開始当初の背景

本邦において動脈硬化性疾患の代表である心疾患は依然として増加傾向であり日本人死因の15.5%を占め、現在の日本人死因では全悪性新生物に次いで第2位となっている。コレステロール高値が心血管疾患のリスクを増加させることは広く周知された事実であるが、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロールの低値もまた、低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロールの高値以上に心血管疾患のリスクを増加させることが多くの大規模疫学研究・臨床試験によって明らかにされている。これまでの多くの研究からHDLコレステロールの虚血性心疾患への影響は、HDLが1.2 mg/dL増加すると虚血性心疾患のリスクは少なくとも3%減少することが明らかとされている。このことは単純計算では、HDLを10 mg/dL増加することが可能であれば、少なくとも心血管疾患リスクを約25%抑制できると考えられる。そこで抗動脈硬化治療として、このHDLコレステロールの増加あるいはHDLの機能増強を標的とした新たなアプローチによる動脈硬化疾患治療が注目されている。1999年ATP-Binding Cassette Transporter (ABC) A1脂質膜輸送体が家族性HDL欠損症の原因遺伝子として同定され、これがコレステロールを細胞外へ輸送することによりHDLが新生され、細胞の余剰コレステロールを排出していることが判明した。つまりABCA1はHDLを新生する際に最も大切な生体膜輸送体である。HDLのコレステロール量を上昇させる新規薬剤として、コレステロールエステル転送蛋白(CETP)阻害薬が臨床応用されようとしているが、いくつかの臨床試験の結果から、そのHDLの質を疑問視している研究者も少なくなく、HDLの質の重要性が問われ始めている。私達は現在までに、HDLの機能を増強させる人工HDLの開発を進めてきた。つまり、様々に合成したHDLには、抗動脈硬化作用、内皮管腔形成促進作用、血管新生作用、心リモデリング抑制や致死的不整脈抑制作用などがある。HDL様物質を直接補充するHDL治療では、リン脂質の毒性や効果の問題を抱えているため、私達は生体内でHDLを自己形成する新規のペプチドを開発してきた。その研究成果からABCA1依存的に作用し、生体内にてHDLを自己形成する実用化に適した新規アポ蛋白A-I模倣(iCE; inducible Cholesterol Efflux)ペプチドの開発に成功した(FAMP=Fukuoka University ApoA-I Mimetic Peptide; 特許第5742029号)。このペプチドは強固な両親媒性 α ヘリックス構造を保持し、ABCA1を介したコレステロールeffluxを増加、さらに、*in vivo*でpre- β HDLの新生を増加させ、HDLの機能活性を増加することが判明している。

2. 研究の目的

新規の抗動脈硬化治療戦略としてHDLの機能増強を期待した動脈硬化疾患の新規治療戦

略の構築とその臨床応用が本研究の主目的である。はじめに、既開発のiCEペプチド(FAMP5; FAMP type 5)の抗動脈硬化治療薬として臨床応用するにあたって、動脈硬化モデル動物において大動脈のプラーク退縮作用とその退縮メカニズムと毒性について検討する。つぎに次世代の新規iCEペプチドの開発として、具体的には、既開発品のFAMP5よりコレステロール引き抜き作用が強く、またABCA1により特異度の高いiCEペプチドを開発する。ところで、遺伝子治療は、先天的な遺伝子疾患に限らず、癌や心臓病、動脈硬化症など後天的な疾患に対する画期的な治療法としても期待されている。現在の遺伝子治療では、ウイルスベクターが主に使用されているが、生体に対する安全性や取り扱いの困難性等の問題も指摘されている。近年、正電荷を持つ両親媒性 α ヘリックスペプチドが細胞内へ核酸導入が可能である報告が複数認められている。私達がこれまでに開発してきたiCEペプチドFAMPがHDLを生体内で自己形成するだけではなく、その両親媒性 α ヘリックス構造を持ち、C末端の親水性領域にリジン(K)を持つことから正電荷を来らし、それにより核酸と結合するのではないかという仮説の元に、安全かつ合成が簡便なペプチドを基本骨格として、特に生体内でHDLを自己形成しHDLとして作用すると同時に遺伝子治療ベクターとしての機能も併せ持つユニークかつ全く新しいコンセプトのペプチドを開発することを本研究の目的としている。

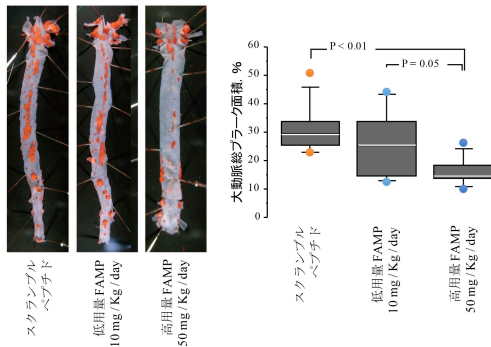
3. 研究の方法

- (1) 当施設に設置済みのペプチド合成装置を用いて既開発のiCEペプチド(FAMP5: H-ALE HLF TLY EKA LKA LED LLK KLL -OH)の大量合成、大量精製を施行。
- (2) C57BL6, ApoE^{-/-}マウスを用いて、高脂肪食負荷後16週間のFAMP5治療にて大動脈プラーク退縮作用、FPLC法、HPLC法、アガロース電気泳動法にて脂質プロファイルを測定検討する。また、血中のバイオマーカーとして高感度CRP, MCP-1, IL-6等の炎症性サイトカインをELISA法にて測定。
- (3) 既開発品iCEペプチド(FAMP5)と比較して、より強力なHDL新生作用・ABCA1特異性を持つ新たなiCEペプチドを設計、合成、精製。C末端にリジン(K)を配置し、リジン(K)側鎖にも同アミノ酸を繋げたタイプの新規ペプチドを開発。既存のiCEペプチドと比較してABCA1の特異性の向上とコレステロール引き抜き作用の強いアミノ酸配列を決定。
- (4) iCEペプチド(FAMP-Duo)骨格あるいは更にリジン側鎖に繋げたタイプの96アミノ酸残基からなる骨格を持つペプチドの設計、合成、精製。COS-7細胞を用いて、コレステロール引き抜き作用とルシフェラーゼレポート遺伝子を用いた遺伝子導入効率の評価。
- (5) 既存iCEペプチドおよび新規に開発したより強力なHDL自己形成型の遺伝子導入ペ

プチドを用いて, *in vitro* およびC57BL6, ApoE^{-/-} マウスにおいて, GFP, Ds-Red 遺伝子ベクターおよび, SNAP-tag 発光レポーター遺伝子ベクターと 新規 iCE ペプチドの complex を静脈内投与後に *in vivo* イメージングし蛋白発現, 遺伝子導入効率を検討.

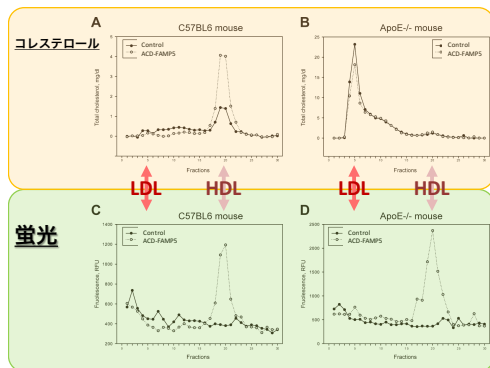
4. 研究成果

HDL 様物質を直接補充する HDL 治療では, リン脂質の毒性や効果の問題を抱えている. すでに生体内で HDL を自己形成できる新規の (人工HDL) ペプチドの開発に成功している. 自動ペプチド合成装置を用いて既開発の iCE ペプチド (FAMP5 : H-ALE HLF TLY EKA LKA LED LLK KLL -OH)の大量合成ならびにゲル濾過およびHPLC法にてペプチド精製に成功した. *In vivo* における検討では, C57BL6, ApoE^{-/-} マウスを用いて高脂肪食負荷後, 4ヶ月間の FAMP 治療 (10mg/kg/day or 50mg/kg/day, 週3回x16週間 腹腔内投与) によって有意な大動脈プラークの退縮作用を確認できた (図1).



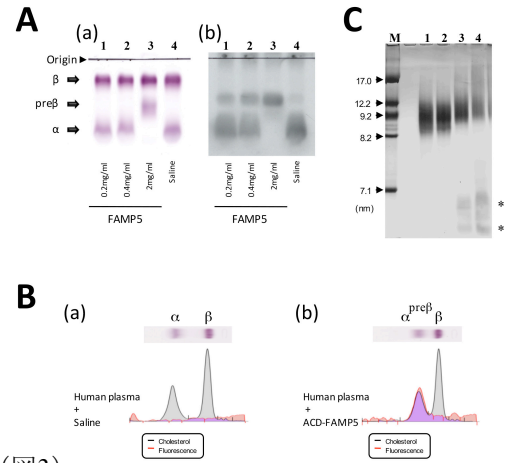
(図1)

FAMP5による同マウスのHDLコレステロール値の有意な上昇は上昇作用は認めていなかったが, 蛍光標識したACD-FAMP5をマウスへ投与しFPLC 法にて脂質プロファイルを測定した結果, ACD-FAMP5ペプチドはHDLサ



(図2)

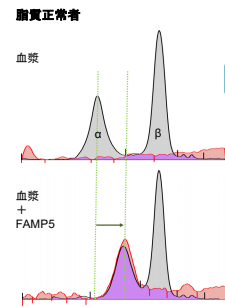
ブフラクションにのみ存在している事が判明し, LDLやVLDL等の他のリポ蛋白には取り込まれていないことが明らかになった (図2). 一方, アガロース電気泳動法にて脂質プロファイルを測定した結果では, より小型のプレβHDL粒子が顕著に増加を認めていた (図3).



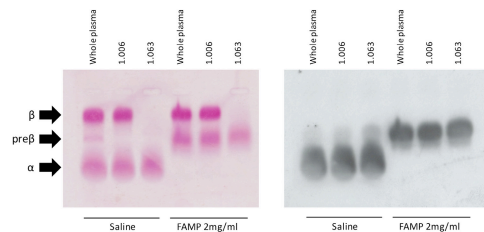
(図3)

また, マウス血中のバイオマーカーの検討では, FAMP5治療後には高感度CRP, MCP-1 の有意な低下とHDLのefflux capacityの有意に向上が認められた. このことからFAMP5ペプチドは, HDL粒子の小型化を促進することによってHDLのもつコレステロール引抜き機能および抗炎症機能を発揮していると考えられた.

ヒト血漿サンプルを用いて, FAMP5ペプチドと *in vitro* インキュベーション (37°C, 1時間) 前後の脂質プロファイル解析では, 正常脂質者血漿はHDLのαリポ蛋白がプレβ領域にシフトしているのみでαリポ蛋白にのみ FAMP5 が介在している (図4).



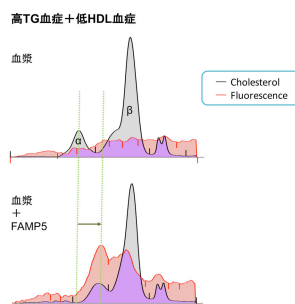
(図4)



(図5)

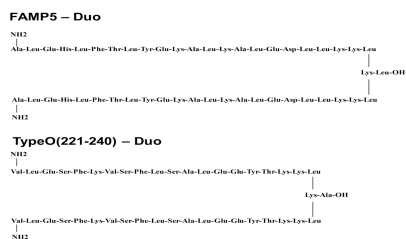
アガロース電気泳動されたりポ蛋白をアポA-Iでウェスタンブロッティングを行うとプレβ領域にみられたバンドに一致してアポA-I蛋白が同定されること, および超速心法にて分離しHDLのみを分取したサンプルにおいてもプレβ領域にみられたバンドに一致してアポA-I蛋白が同定されていることから, FAMP5 ペプチドはHDLをプレβ化する特異的な作用を持つことを確認出来ている (図5).

一方で低HDL血症を合併した顕著な高中性脂肪血症者の血漿では、正常脂質者と同様に α リポ蛋白のプレ β 領域へのシフトを示しているが、正常脂質者とは異なり β リポ蛋白領域へもFAMP5が介在していた(図6)。



(図6)

既存FAMP5と比較して、より強力なHDL新生作用とABCA1特異性を持つ新たなiCEペプチドの開発も遂行した。特にC末端にリジンを配置し、リジン側鎖にも同アミノ酸を繋げたN末端を2つあるいは4つ持つペプチドの開発を進め、本方法にて作製したABCA1特異性が有意に高い48, 96アミノ酸残基からなるFAMP-DuoペプチドおよびFAMP-Quadペプチドを新規に設計開発した(図7)。また、ヒトアポA-Iの221~240アミノ酸と同様のアミノ酸配列を2つもつFAMP type O 221-240 Duoの設計開発(図8)、いずれも合成・精製にも成功した。



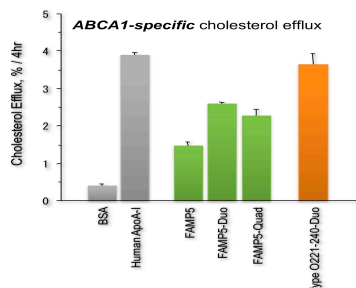
(図7)

これまでに開発してきたiCEペプチド、FAMP5がHDLを生体内で自己形成するだけでなく、その両親媒性 α ヘリックス構造を持ち、C末端の親水性領域にリジン(K)を持つことから正電荷を来し、それにより核酸と結合するのではないかという仮説から、symmetricalな構造を持つFAMP5-Duo骨格では更に親水性領域での正電荷が増加させることが可能であるため、親水性領域での正電荷の強さと脂質親和性、コレステロール引抜き作用との均衡が取れ、遺伝子導入効率の高いペプチドとしても開発可能と考えた。これらの新規ペプチドのコレステロール引抜き能は既存のFAMP5との優位性は認められなかったが、ABCA1特異性においてはsymmetricalな構造を持つDuo, Quadの2量体様、4量体様のペプチドではFAMP5と比較して優位性を認めていた。FAMP-QuadペプチドはFAMP-Duoペプチドと比べてABCA1特異性は向上していなかった。ヒトアポA-Iの221~240アミノ酸と同様のアミノ酸

配列をsymmetricalに2つもつFAMP type O 221-240 Duoはcholesterol effluxの能力こそFAMP5と比較して有意に低値であったが、ABCA1特異性はこれまで開発してきたペプチドの中で最も高く、ヒト全長アポA-Iと同等の能力を有していた(図9)。

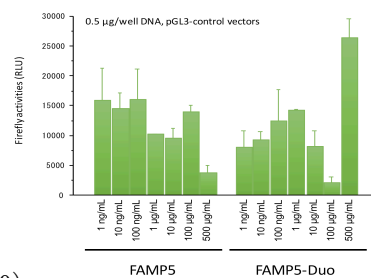


(図8)



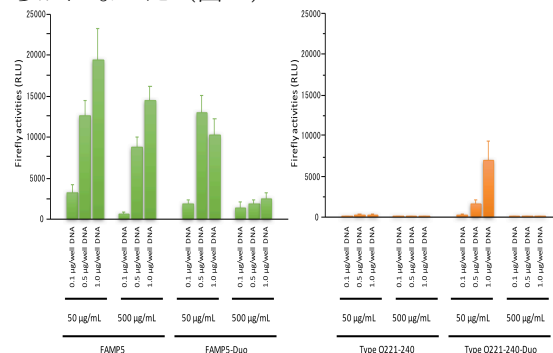
(図9)

これら開発したペプチドを用いてpGL3-control firefly luciferaseレポーターベクターとのコンプレックスを培養COS-7細胞とインキュベーションを行い、実用性が期待できる有意な遺伝子導入作用が認められた。FAMP5およびFAMP5-Duoは、いずれも100倍以上のluciferase活性が認められた(図10)。



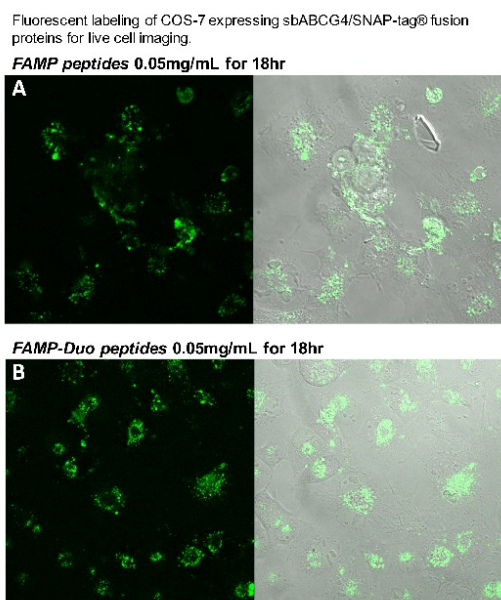
(図10)

しかしながら、導入効率のばらつきと濃度依存性が認められない問題から様々な条件設定を行った結果、50 µg, 500 µg/mLのペプチド濃度において0.1~1.0 µgのDNA量の時に安定した遺伝子導入作用が認められることが明らかになった(図11)。



(図11)

残念ながら高いABCA1特異性をもつ FAMP type O 221-240 Duo および FAMP type O 221-240に関しては、その遺伝子導入効率は FAMP5やFAMP5-Duoに比較すると顕著に劣っていた。続いてin vitroにおける蛋白発現系で検討した。COS-7細胞にFAMP5 50 μ g/mL のペプチド濃度とsbABCG4/ SNAP tag 発現ベクター 2.5 μ g/mL のcomplexを 18hr インキュベートした後、生細胞にてlive imagingを行った所、sbABCG4/ SNAP tagの強い蛋白発現が認められた(図12A)。同方法にて FAMP5-Duo 50 μ g/mLのペプチド濃度とsbABCG4/ SNAP tag 発現ベクター 2.5 μ g/mL のcomplexを 18hr インキュベートすると、FAMP5と比較してもさらに強いsbABCG4/ SNAP tagの蛋白発現シグナルが認められた(図12B)。



(図12)

以上の in vitro での結果から、C57BL6 マウス、ApoE^{-/-}マウスへ GFP ベクターならびに sbABCG4/ SNAP tag 発現ベクターと FAMP5 および FAMP5-Duo ペプチドの静脈内投与を行い、24 時間および 48 時間後に生体イメージングと各臓器の発現解析を試みた。しかしながら、in vitro での良好な遺伝子導入が可能であったにもかかわらず、いずれのペプチドも in vivo での蛋白発現を未だ確認出来るには至っていない。in vivo において蛋白発現が確認出来る程度まで遺伝子導入効率を向上させる必要があるため、更なる導入条件の検討が必要かつ急務であると考えられた。

既開発した FAMP5 をはじめ、本研究で開発してきた iCE ペプチドは、これまでのペプチドや人工 HDL と比べても ABCA1 特異性が高く、より生理的なペプチドと考えられている。また、さらなる機能性、生理作用に優れた独自の新規 iCE ペプチドを開発するために、2 つのペプチドをリジンで繋ぐ自然界に存在しない全く新しい骨格を持つ symmetric あるいは asymmetric なペプチド

の開発を進めてきた。本研究での最も挑戦的な仕事は、生体内で HDL を新生し HDL を自己形成することにより HDL の作用増強を図ると同時に遺伝子治療ベクターとしての機能も併せ持つ次世代型 iCE ペプチドを開発することであった。これまでにこの 2 つの機能を併せ持つペプチドは世界中で開発された経緯はない。本研究では ABCA1 の特異性を向上させることにより生体内で HDL を新生・自己形成し、かつ細胞への遺伝子導入および蛋白発現が可能な次世代型の HDL ペプチドの開発に世界で初めて成功した。この 2 つの作用を併せ持つ利点としては、HDL 標的治療では生体内で HDL を自己形成する人工 HDL として作用すると同時に、肝臓でのアポ A-I や ABCA1, LDL 受容体の遺伝子導入や miR-33 を抑制するなど多面的に HDL を標的とした動脈硬化関連疾患への新規の治療戦略を構築することが期待できる。

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 17 件)

1. M. Ikenaga, Y. Higaki, K. Saku, Y. Uehara / High-density lipoprotein mimetics: a therapeutic tool for atherosclerotic diseases. / *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 385-394, 査読有, doi: 10.5551/jat.33720
2. K Takata, S Imaizumi, E Kawachi, E Yahiro, Y Suematsu, T Shimizu, S Abe, Y Matsuo, K Nakajima, T Yasuno, S Jimi, B Zhang, Y Uehara, SI Miura, K Saku / The ApoA-I mimetic peptide FAMP promotes recovery from hindlimb ischemia through a nitric oxide (NO)-related pathway / *Int J Cardiol* 2016; 207: 317-325, 査読有, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.012.
3. Suematsu Y, Miura S, Takata K, Shimizu T, Kuwano T, Imaizumi S, Yahiro E, Uehara Y, Saku K / A Novel Inducible Cholesterol Efflux Peptide, FAMP, Protects Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury Through a Nitric Oxide Pathway. / *Int J Cardiol* 2016; 202: 810-816, 査読有, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.013.
4. Uehara, Y; Chiesa, G; Saku, K / HDL-targeted therapy and apolipoprotein A-I mimetic peptides / *Circ J*. 2015; 79: 2523-2528, 査読有, doi: 10.1253/circj.CJ-15-0960.
5. 今泉 聡, 上原 吉就, Giulia Chiesa, 朔 啓二郎 / 新規 HDL-C 増加薬(2) -合成 HDL とミメティックペプチド. / *血管医学* 2015; 16: 45-51, 査読無
6. Shimizu T, Tanigawa H, Miura S, Kuwano T, Takata K, Suematsu Y, Imaizumi S, Yahiro E, Zhang B, Uehara Y, Saku K / Newly developed apolipoprotein A-I mimetic peptide promotes macrophage reverse cholesterol transport in vivo. / *Int J Cardiol*. 2015; 192: 82-88, 査読有, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.012
7. 上原吉就 / プロからプロへ: 臨床各科のの一線医師同士が日常診療の疑問点を検証 人工 HDL の開発状況 / *日本医事新報* 2015; 4779: 57-58, 査読

無

8. Y.Uehara, K.Saku / High-density lipoprotein and atherosclerosis: Roles of lipid transporters / *World J Cardiol* 2014; 6: 2955-62, 1049-1059. 査読有, doi: 10.4330/wjc.v6.i10.1049.
9. E.Yahiro, Y.Uehara, E.Kawachi, S.Ando, SI.Miura, K.Saku / Improved Survival Rate after Myocardial Infarction using an Inducible Cholesterol Efflux (iCE) Peptide:FAMP / *IJC Heart & Vessels* 2014; 4: 135-137, 査読有, doi: 10.1016/j.ijchv.2014.05.005
10. SI Miura, Y Suematsu, Y Matsuo, S Imaizumi, E Yahiro, Y Uehara, K Saku / Induction of endothelial tube formation and anti-inflammation by newly developed apolipoprotein A-I mimetic peptide / *IJC Metabolic & Endocrine* 2014; 5: 70-72, 査読有
11. 上原吉就、朔 啓二郎 / HDL機能と病態・創薬 II. HDLを標的とした動脈硬化性疾患治療の現状と未来 4.人工HDL / *The Lipid* 2014; 25: 786-94, 査読無
12. 上原吉就、朔 啓二郎 / アポ蛋白 A-I を標的とした新しい動脈硬化治療戦略:FAMP / *J-ISCIP 会誌「心血管薬物療法」* 2014; 2: 3-8, 査読無
13. 上原吉就、朔 啓二郎 / 特集 心筋梗塞最前線～心筋梗塞のリスクファクター/治療 2014; 96(3): 234-242, 査読無
14. Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, Matsuo Y, Tsukahara H, Noda K, Yahiro E, Zhang B, Uehara Y, Miura SI, Saku K. / Impact of Cigarette Smoking Cessation on High-Density Lipoprotein Functionality. / *Circ J.* 2014; 78: 2955-62, 査読有
15. T.Shimizu, SI.Miura, H.Tanigawa, Y.Uehara, K.Saku / Rosuvastatin activates ABCA1-dependent efflux ex vivo and promotes reverse cholesterol transport in macrophage cells in mice fed a high-fat diet / *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 10:2246-53, 査読有, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303715.
16. Uehara Y, Ando S, Yahiro E, Oniki K, Ayaori M, Abe S, Kawachi E, Zhang B, Shioi S, Tanigawa H, Imaizumi S, Miura S, Saku K. / FAMP, a Novel ApoA-I Mimetic Peptide, Suppresses Aortic Plaque Formation Through Promotion of Biological HDL Function in ApoE-Deficient Mice. / *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(3): e000048, 査読有, doi:10.1161/JAHA.113.000048.
17. Kawachi E, Uehara Y, Hasegawa K, Yahiro E, Ando S, Wada Y, Yano T, Nishikawa H, Shiomi M, Miura S, Watanabe Y, Saku K. / Novel molecular imaging of atherosclerosis with gallium-68-labeled apolipoprotein a-I mimetic Peptide and positron emission tomography. / *Circ J.* 2013; 77(6): 1482-9, 査読有, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0736>

[学会発表] (計 3 件)

1. Y Uehara, E Yahiro, S Abe, E Kawachi, S Imaizumi, SI Miura, and K Saku / The mechanisms for a beneficial effect of iCE peptide on aortic plaque formations in ApoE-/- mice / 第78回日本循環器学会総会, 2014年03月21日～2014年03月23日 (東京)

2. 上原 吉就, 八尋 英二, 阿部 智美, 川内 絵未, 清水 知彦, 今泉 聡, 安東 勢津子, 三浦 伸一郎, 朔 啓二郎 / 生体内HDL自己形成型 iCEペプチドのブランク退縮作用とそのメカニズムの検討 / 第23回日本循環薬理学会, 2013年12月06日～2013年12月06日 (福岡)
3. Yahiro E, Uehara Y, Kawachi E, Miura S, Hasegawa K, Yano T, Watanabe Y, Saku K. / An Inducible Cholesterol Efflux (iCE) Peptide-FAMP is taken up by the Intracellular Atherosclerotic Plaque Burden / ESC Congress 2013, 2013年08月31日～2013年09月04日 (Amsterdam)

[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：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

[http://resweb2.jhk.adm.fukuoka-u.ac.jp/FukuokaUnivHtml/info/4089/R110J.html?P=Fri%20May%2027%202016%2023:16:10%20GMT+0900%20\(JST\)](http://resweb2.jhk.adm.fukuoka-u.ac.jp/FukuokaUnivHtml/info/4089/R110J.html?P=Fri%20May%2027%202016%2023:16:10%20GMT+0900%20(JST))

6. 研究組織

(1)研究代表者

上原 吉就 (UEHARA YOSHINARI)
福岡大学・スポーツ科学部・教授
研究者番号： 70373149

(2)研究分担者

朔 啓二郎 (SAKU KEIJIRO)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号： 40183371

松永 洋一 (MATSUNAGA YOUICHI)
徳島文理大学・薬学部・教授
研究者番号： 80239053

(3)連携研究者

なし