

平成30年9月4日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26248050

研究課題名(和文) 再生医療材料開発のための新規NMR解析システムの構築と絹人工血管開発への応用

研究課題名(英文) Development of novel analytical NMR system for regenerative medical materials and its application for silk artificial vascular grafts

研究代表者

朝倉 哲郎 (Asakura, Tetsuo)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・名誉教授

研究者番号：30139208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,900,000円

研究成果の概要(和文)：含水状態で用いられる再生医療材料を開発するための新たな ^{13}C 固体NMR解析法を開発するとともに、 ^1H 固体NMR分子間構造解析法、水の重水素二次元NMRダイナミクス解析法を合わせ用いて、含水状態の絹の構造とダイナミクスならびに絹と相互作用した水の挙動に関する詳細な知見を得た。そして、それらの知見を基盤に、絹基盤に絹のスポンジコーティングを行い、コーティングが最適化された絹人工血管を試作、動物移植評価実験を繰り返し、最終的に小口径絹人工血管を開発した。

研究成果の概要(英文)：In order to develop excellent biomaterials used in the water-containing state in human body, new NMR methods i.e., ^{13}C solid state NMR, ^1H solid state NMR and ^2H solution relaxation NMR methods for analysis of hydrated materials were developed. These were applied to obtain the detailed information on the structure and dynamics of hydrated silk, and dynamics of water molecules interacted with silk, which was used to optimize the coating of silk on the silk bases. The artificial silk grafts were prepared and implanted in mouse, rat and dog to evaluate the ability of the graft. By repeating NMR analysis, preparation of the graft and animal implantation, the artificial silk graft with small diameter was developed.

研究分野：化学

キーワード：再生医療材料 固体NMR構造解析 絹の構造とダイナミクス 絹と水の相互作用 小口径絹人工血管 絹スポンジコーティング 動物移植評価実験

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢化社会や生活習慣病の増加を背景に、需要が極めて高い小口径人工血管の開発は焦眉の急を要する。そのため、長年にわたって国内外の研究者が精力的に開発に携わってきたが、未だ市販品はない。

(2) 研究代表者らは、長年にわたりNMRを駆使して絹の構造を徹底解明、その知見に基づき、絹を用いて小口径人工血管を開発しつつある。

2. 研究の目的

(1) 含水状態で用いられる再生医療材料を開発するための新たな NMR 解析法を構築、絹の構造およびダイナミクス解析に適用する。

(2) 得られた知見を基礎に絹人工血管を試作、最終的に小口径人工血管の開発を行う。

3. 研究の方法

(1) 含水状態での絹構造やダイナミクス解明のための新たな ^{13}C 固体 NMR 解析法、 ^1H 固体 NMR 分子間構造解析法、水の重水素二次元 NMR ダイナミクス解析法を用いて、含水状態の絹の構造とダイナミクスの知見を得る。

(2) それを基盤に絹コーティングの最適化を行った絹人工血管を試作、研究分担者による動物移植評価実験を行う。そのプロセスを繰り返し返して小口径絹人工血管を開発する。

4. 研究成果

(1) ^{13}C 固体 NMR 法による含水状態での絹構造とダイナミクスの解析

家蚕絹とクモ系絹について、含水状態で各種 ^{13}C 固体 NMR を測定、低い運動成分 ($^{13}\text{CCP}/\text{MAS}$ NMR) と高い運動成分 ($^3\text{C}/\text{INEPT}$ NMR) を選択的に観測することができた(図 1)。また、化学シフトの構造依存性と $^{13}\text{CDD}/\text{MAS}$ NMR スペクトルのピークシミュレーションによって含水状態での各構成成分の割合を決定した。この 3 種の固体 NMR コンビネーション解析は、絹の繊維、粉末、スポンジ、ゲル含水状態での再生医療材料の系統的な構造とダイナミクス解析に極めて有用であることを実証した。

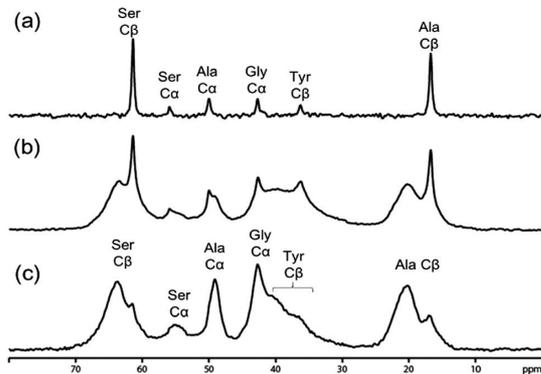


図 1 ^{13}C ラベル家蚕絹スポンジの含水状態での (a) ^{13}C INEPT NMR (b) $^{13}\text{CDD}/\text{MAS}$ NMR (c) $^{13}\text{CCP}/\text{MAS}$ NMR スペクトル

(2) ^1H 固体 NMR 分子間構造解析法を用いた絹とグリセリンの相互作用モデルの作製

絹とグリセリンが共存したフィルムでの ^1H DQ MAS NMR を測定、絹とグリセリン間で近距離にある ^1H 核間のペアを決定した。 ^{13}C および ^1H 固体 NMR より求めた絹フィルムの構造に ^1H 核間の近接間ペアの束縛下で行った分子動力学シミュレーションの結果を加味して、絹とグリセリンの相互作用モデルを提案した。小口径絹人工血管の作製では、この系を絹コーティングに用いるため重要な情報となった。

(3) 重水素二次元 NMR 緩和法を用いた絹と相互作用した水のダイナミクス解析

絹と重水の相互作用の違いによって重水の運動性が変化する様子を、重水素溶液 NMR 緩和時間の二次元表示により表現できた(図 2)。再生医療材料を生体内で使用する時、周囲は水でおおわれるので、相互作用の違いを反映した水の運動性の違いを図 2 において不連続なスポットとして明確に追跡できることは、その開発にとって重要である。

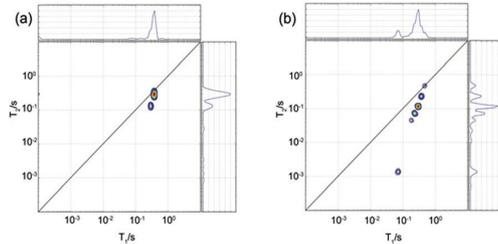


図 2 重水 絹繊維系の重水素溶液 NMR 緩和時間の二次元表示 (a) 絹繊維の浸漬状態 (b) 水をふき取った状態

(4) 新規 ^{13}C 固体 NMR 法を用いた絹の原子座標レベルでの精密構造決定

新たな絹再生医療素材として着目されている野蚕の一種であるエリ蚕絹繊維について、新規 ^{13}C 固体 NMR 法と化学シフトの理論的計算、コンフォメーションエネルギーの最小化等を行うことによって原子座標を決定した(図 3)。スタaggered 型パッキング構造であり、クモ系結晶部のパッキング構造の決定の際にも重要な情報となった。

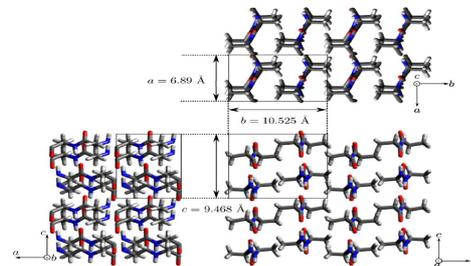


図 3 本研究で新たに決定したエリ蚕絹繊維の構造

(5) トランスジェニック絹を用いた絹人工血管の作製と評価

トランスジェニック蚕を用いて、高い生体適合性を有するアミノ酸配列を絹中に導入、人工血管に適した高機能化絹のスクリーニングを行った。その結果、内皮細胞増殖因子を導入した絹は、内皮細胞の接着性が高く、か

つ、血小板が付きにくいことを見出すことができた(図4)。この絹で人工血管を試作、ラットに移植した結果も良好であった。

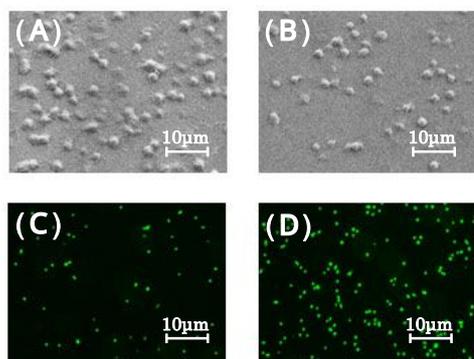


図4 (A,C)内皮細胞増殖因子を導入した絹フィルム上に内皮細胞を吸着させた場合(上)と血小板を附着させた場合(下)。通常の絹の場合が右側(B,D)、

(6) 絹コーティング技術の改良と小口径絹人工血管の開発

3種類の孔源を用いて絹を不溶化後、除去することによって絹スポンジを作製、それをコーティングした小口径絹人工血管を含水した状態で、マウス、ラットおよびイヌに移植して、各々、評価実験を行った。図5は、ラットに小口径絹人工血管(3cm長)を導入した直後の様子を示した写真である。中央部の内皮細胞の付着が、吻合部から連続的に伸びた状態にならないように移植方法を工夫した。

評価結果は良好であった。また、従来の市販人工血管は、ポリエステル基盤にゼラチンをコーティングしているが、コーティング部分を絹に変えることによって、より良好な動物移植実験の結果を得、本研究で開発した絹コーティングが極めて有力であることを実証した。今後は、人工血管を製作・市販する国内の会社に積極的に働きかけ、小口径絹人工血管の製品化を図っていく予定である。

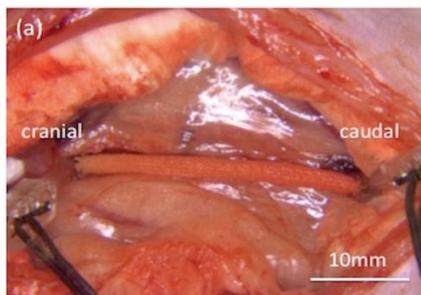


図5 小口径絹人工血管をラットに移植した様子

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 53 件)

Asakura, T.; Tasei, Y.; Aoki, A.; Nishimura, A. Mixture of Rectangular and Staggered Packing Arrangements of Polyalanine Region in Spider Dragline Silk

in Dry and Hydrated States As Revealed by ^{13}C NMR and X-Ray Diffraction.

Macromolecules **2018**, *51*, 1058-1068. 査読有 DOI:10.1021/acs.macromol.7b02627

Nishimura, A.; Matsuda, H.; Tasei, Y.; Asakura, T. Effect of Water on the Structure and Dynamics of Regenerated $[3-^{13}\text{C}]$ Ser, $[3-^{13}\text{C}]$, and $[3-^{13}\text{C}]$ Ala-*Bombyx Mori* Silk Fibroin Studied with ^{13}C Solid-State Nuclear Magnetic Resonance. *Biomacromolecules* **2018**, *19*, 563-575. 査読有 DOI:10.1021/acs.biomac.7b01665

Naito, A.; Okushita, K.; Nishimura, K.; Boutis, G. S.; Aoki, A.; Asakura, T. Quantitative Analysis of Solid-State Homonuclear Correlation Spectra of Antiparallel β -Sheet Alanine Tetramers. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 2715-2724. 査読有 DOI:10.1021/acs.jpcc.7b11126

Tanaka, T.; Uemura, A.; Tanaka, R.; Tasei, Y.; Asakura, T. Comparison of the Knitted Silk Vascular Grafts Coated with Fibroin Sponges Prepared Using Glycerin, Poly(ethylene Glycol Diglycidyl Ether) and Poly(ethylene Glycol) as Porogens. *J. Biomater. Appl.* **2018**, *32*, 1239-1252. 査読有 DOI:10.1177/0885328218758276

朝倉哲郎. 解明が進む絹の最新構造と繊維化機構. *高分子* **2018**, *67*, 125-127. 査読有 <http://main.spsj.or.jp/c5/kobunshi/kobu2018/1803.html>

Kametani, S.; Sekine, S.; Ohkubo, T.; Hirano, T.; Ute, K.; Cheng, H. N.; Asakura, T. NMR Studies of Water Dynamics during Sol-to-Gel Transition of Poly(N-Isopropylacrylamide) in Concentrated Aqueous Solution. *Polymer (Guildf)*. **2017**, *109*, 287-296. 査読有 DOI:10.1016/j.polymer.2016.12.063

Asakura, T.; Endo, M.; Tasei, Y.; Ohkubo, T.; Hiraoki, T.; Boutis, G. S.; Li, J. L.; Wang, X. G. Hydration of *Bombyx Mori* Silk Cocoon, Silk Sericin and Silk Fibroin and Their Interactions with Water as Studied by ^{13}C NMR and ^2H NMR Relaxation. *J. Mater. Chem. B* **2017**, *5*, 1624-1632. 査読有 DOI:10.1039/c6tb03266d

Asakura, T.; Isobe, K.; Kametani, S.; Ukpebor, O. T.; Silverstein, M. C.; Boutis, G. S. Characterization of Water in Hydrated *Bombyx Mori* Silk Fibroin Fiber and Films by ^2H NMR Relaxation and ^{13}C Solid State NMR. *Acta Biomater.* **2017**, *50*,

322-333. 査読有

DOI:10.1016/j.actbio.2016.12.052

Asakura, T.; Endo, M.; Fukuhara, R.; Tasei, Y. ¹³C NMR Characterization of Hydrated ¹³C Labeled *Bombyx Mori* Silk Fibroin Sponges Prepared Using Glycerin, Poly(ethylene Glycol Diglycidyl Ether) and Poly(ethylene Glycol) as Porogens. *J. Mater. Chem. B* **2017**, *5*, 2152-2160. 査読有 DOI:10.1039/c7tb00323d

Fukayama, T.; Ozai, Y.; Shimokawatoko, H.; Kimura, Y.; Aytemiz, D.; Tanaka, R.; Machida, N.; Asakura, T. Evaluation of Endothelialization in the Center Part of Graft Using 3 Cm Vascular Grafts Implanted in the Abdominal Aortae of the Rat. *J. Artif. Organs* **2017**, *20*, 1-9. 査読有 DOI:10.1007/s10047-017-0957-6

Haga, M.; Yamamoto, S.; Okamoto, H.; Hoshina, K.; Asakura, T.; Watanabe, T. Histological Reactions and the In Vivo Patency Rates of Small Silk Vascular Grafts in a Canine Model. *Ann. Vasc. Dis.* **2017**, oa.16-00118. 査読有 DOI:10.3400/avd.oa.16-00118

Asakura, T.; Nishimura, A.; Kametani, S.; Kawanishi, S.; Aoki, A.; Suzuki, F.; Kaji, H.; Naito, A. Refined Crystal Structure of *Samia Cynthia Ricini* Silk Fibroin Revealed by Solid-State NMR Investigations. *Biomacromolecules* **2017**, *18*, 1965-1974. 査読有 DOI:10.1021/acs.biomac.7b00441

Asakura, T.; Miyazawa, K.; Tasei, Y.; Kametani, S.; Nakazawa, Y.; Aoki, A.; Naito, A. Packing Arrangement of ¹³C Selectively Labeled Sequence Model Peptides of *Samia Cynthia Ricini* Silk Fibroin Fibers Studied by Solid-State NMR. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 13379-13386. 査読有 DOI:10.1039/c7cp01199g

Kametani, S.; Tasei, Y.; Nishimura, A.; Asakura, T. Distinct Solvent- and Temperature-Dependent Packing Arrangements of Anti-Parallel β -Sheet Polyalanines Studied with Solid-State ¹³C NMR and MD Simulation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 20829-20838. 査読有 DOI:10.1039/c7cp03693k

Fukuda, Y.; Aytemiz, D.; Higuchi, A.; Ichida, Y.; Asakura, T.; Kameda, T.; Nakazawa, Y. Relationship between

Structure and Physical Strength of Silk Fibroin Nanofiber Sheet Depending on Insolubilization Treatment. *J. Appl. Polym. Sci.* **2017**, *134*, 45560. 査読有 DOI: 10.1002/app.45560

Naito, A.; Tasei, Y.; Nishimura, A.; Asakura, T. Packing Arrangements and Intersheet Interaction of Alanine Oligopeptides As Revealed by Relaxation Parameters Obtained from High-Resolution ¹³C Solid-State NMR. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 8946-8955. 査読有 DOI:10.1021/acs.jpcc.7b07068

Tasei, Y.; Nishimura, A.; Suzuki, Y.; Sato, T. K.; Sugahara, J.; Asakura, T. NMR Investigation about Heterogeneous Structure and Dynamics of Recombinant Spider Silk in the Dry and Hydrated States. *Macromolecules* **2017**, *50*, 8117-8128. 査読有 DOI:10.1021/acs.macromol.7b01862

朝倉哲郎. 絹を用いた小口径人工血管の開発. *高分子* **2017**, *66*, 483-485. 査読有 <http://main.spsj.or.jp/c5/kobunshi/kobu2017/1709.html>

Yamamoto, S.; Okamoto, H.; Haga, M.; Shigematsu, K.; Miyata, T.; Watanabe, T.; Ogawa, Y.; Takagi, Y.; Asakura, T. Rapid Endothelialization and Thin Luminal Layers in Vascular Grafts Using Silk Fibroin. *J. Mater. Chem. B* **2016**, *4*, 938-946. 査読有 DOI:10.1039/C5TB02528A

Asakura, T.; Endo, M.; Hirayama, M.; Arai, H.; Aoki, A.; Tasei, Y. Glycerin-Induced Conformational Changes in *Bombyx Mori* Silk Fibroin Film Monitored by ¹³C CP/MAS NMR and ¹H DQMAS NMR. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1517-1533. 査読有 DOI: 10.3390/ijms17091517

②Fukayama, T.; Takagi, K.; Tanaka, R.; Hatakeyama, Y.; Aytemiz, D.; Suzuki, Y.; Asakura, T. Biological Reaction to Small-Diameter Vascular Grafts Made of Silk Fibroin Implanted in the Abdominal Aortae of Rats. *Ann. Vasc. Surg.* **2015**, *29*, 341-352. 査読有 DOI:10.1016/j.avsg.2014.10.008

②Fukayama, T.; Ozai, Y.; Shimokawadoko, H.; Aytemiz, D.; Tanaka, R.; Machida, N.; Asakura, T. Effect of Fibroin Sponge Coating on in Vivo Performance of Knitted Silk Small Diameter Vascular Grafts. *Organogenesis* **2015**, *11*, 137-151. 査読有 DOI:10.1080/15476278.2015.1093268

②③Saotome, T.; Hayashi, H.; Tanaka, R.; Kinugasa, A.; Uesugi, S.; Tatematsu, K.; Sezutsu, H.; Kuwabara, N.; Asakura, T. Introduction of VEGF or RGD Sequences Improves Revascularization Properties of *Bombyx Mori* Silk Fibroin Produced by Transgenic Silkworm. *J. Mater. Chem. B* **2015**, *3*, 7109-7116. 査読有
DOI:10.1039/C5TB00939A

②④Suzuki, Y.; Kawanishi, S.; Yamazaki, T.; Aoki, A.; Saito, H.; Asakura, T. Structural Determination of the Tandem Repeat Motif in *Samia Cynthia Ricini* Liquid Silk by Solution NMR. *Macromolecules* **2015**, *48*, 6574-6579. 査読有
DOI:10.1021/acs.macromol.5b01717

②⑤Asakura, T.; Isobe, K.; Aoki, A.; Kametani, S. Conformation of Crystalline and Noncrystalline Domains of [3-¹³C]Ala-, [3-¹³C]Ser-, and [3-¹³C]Tyr-*Bombyx Mori* Silk Fibroin in a Hydrated State Studied with ¹³C DD/MAS NMR. *Macromolecules* **2015**, *48*, 8062-8069. 査読有
DOI:10.1021/acs.macromol.5b02098

[学会発表](計 129 件)

Tetsuo Asakura, Akio Nishimura, NMR of Silk, 255th ACS National Meeting & Expositioin, 2018/3/22, New Orleans, LA, USA

Akio Nishimura, Hironori Matsuda, Yugo Tasei, Tetsuo Asakura, Effect of Water on The Structure and Dynamics of [3-¹³C] Ser, [3-¹³C] Tyr and [3-¹³C] Ala-*Bombyx mori* Silk Fibroin Studied with ¹³C Solid-State NMR, 255th ACS National Meeting & Expositioin, 2018/3/22, New Orleans, LA, USA

Kimie Tanaka, Issei Komuro, Masataka Sata, Extremely small diameter vascular graft made of silk fibroin can be transplanted into mouse carotid artery; a short term evaluation, 第 82 回日本循環器学会学術集会、2018/3/24、大阪国際会議場 (大阪府大阪市)

田中隆志、田中綾、朝倉哲郎、Comparison of knitted silk vascular grafts coated with fibroin sponges prepared using glycerin, polyethylene glycol diglycidyl ether, and polyethylene glycol as porogens, The 9th Joint Symposium of Veterinary Research in East Asia 2018, 2018/2/23, College of Veterinary Medicine, Seoul National University (1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul)

田中隆志、田中綾、朝倉哲郎、絹小口径人工血管におけるコーティング法の改善および動物実験評価、第 66 回高分子討論会、2017/9/22、愛媛大学 城北キャンパス(愛媛県松山市)

原早紀子、田中隆志、田中綾、朝倉哲郎、絹小口径人工血管における孔源を用いたコーティング法の有用性の検討、第 55 回日本人工臓器学会大会、2017/9/3、法政大学 市ヶ谷キャンパス (東京都千代田区)

田制侑悟、遠藤雅則、福原史奈、朝倉哲郎、生体材料応用への基盤となる含水状態での家蚕絹素材に関する NMR 研究、平成 29 年度繊維学会年次大会、2017/6/7、タワーホール船堀 (東京都江戸川区)

遠藤雅則 田制雄悟 青木昭宏 鈴木育絵 朝倉哲郎、柔軟性を付与した各種絹スポンジの含水状態の固体 NMR 構造解析と細胞培養特性、第 66 回高分子学会年次大会、2017/5/30、幕張メッセ (千葉県美浜区)

田中隆志、田中綾、朝倉哲郎、絹小口径人工血管における多孔質コーティングの比較、第 54 回日本人工臓器学会大会、2016/11/24、米子コンベンションセンター (鳥取県米子市)

朝倉哲郎、佐藤佑哉、亀谷俊輔、家蚕はいかにして優れた絹繊維を創るか、第 65 回高分子学会年次大会、2016/5/25、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

朝倉哲郎、青木昭宏、亀谷俊輔、大窪貴洋、家蚕絹フィブロイン繊維の水和構造と水との相互作用に関する ¹³C 固体 NMR および 2H 緩和 NMR 解析、第 65 回高分子学会年次大会、2016/5/25、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

早乙女俊樹、朝倉哲郎、田上彩香、遠藤雅則、沼田圭司、小口径絹人工血管の開発における絹コーティング部位の生分解性促進と多孔質化による改良、第 65 回高分子学会年次大会、2016/5/25、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

山下義裕、塚原功之、佐田政隆、鈴木育絵、平沖敏文、朝倉哲郎、エレクトロスピンニング法による絹ベース小口径人工血管の開発、第 65 回高分子学会年次大会、2016/5/25、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

[図書](計 19 件)

Graham A. Webb, Kametani Shunsuke, Asakura Tetsuo, Springer International Publishing, Modern Magnetic Resonance, 2017, 2293

Kazuyuki Akasaka, Masatsune Kainosho, Yohei Miyanoir, Mitsuhiro Kakeda, Teppei Ikeya, Yutaka Ito, Yoh Matsuki, Toshimichi Fujiwara, Akira Naito, Asakura Tetsuo, Tasei Yugo, Springer, Singapore, Experimental Approaches of NMR Spectroscopy, 2017, 636(297-312)

H. N. Cheng, Cynthia A. Maryanoff, Bradley D. Miller, Diane Grob Schmidt, Eusebio Juaristi, Rafael Notario, Asakura Tetsuo, Suzuki Yu, Nishimura Akio, American Chemical Society, Stereochemistry and Global Connectivity: The Legacy of Ernest L. Eliel Volume 2, 2017, 231(191-206)

朝倉哲郎, シーエムエー出版、再生医療等製品の開発と実用化展望、2016、252(227-234)

朝倉哲郎, 国立科学博物館、ミルシル Vol. 9 No.1、2016、109(16-19)

朝倉哲郎, 日刊工業新聞社、工業材料 63(2)、2015、96(pp10-18,25-28)

朝倉哲郎, 繊維社、加工技術 Vol. 50 No. 3、2015、56(25-31)

〔産業財産権〕

出願状況(計 4 件)

名称：生分解性を有する水性ポリウレタン樹脂エマルジョン組成物
発明者：国立大学法人東京農工大学、東ソー株式会社
権利者：同上
種類：特許
番号：2017-095440
出願年月日：2017/5/12
国内外の別：国内

名称：ポリウレタン樹脂組成物含有再生シルクフィブロイン繊維及び該繊維を用いた成形体
発明者：国立大学法人東京農工大学、東ソー株式会社
権利者：同上
種類：特許
番号：2017-095441
出願年月日：2017/5/12
国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

azbil グループ PR 誌、シルク製小口径人工血管の未来、2018

ナガセランダウア NL だより、絹で創る人工血管、2017(476)

ラジオ番組、文化放送、大竹まことゴールデンラジオ「大竹発見伝 ザ・ゴールデンヒストリー」コーナー、2017.2.8

テレビ番組、BS ジャパン、未来 EYES、2017.2.5
<http://www.bs-j.co.jp/official/eyes/backnumber/170205/index.html>

HP・WEB 番組、Audi「革新のイズム～イノベーターの暴論」カイコで人類を救うシルク研究、<http://www.audi.jp/innovator/>、2016.9

朝日新聞、シルク新時代-衣料から医療へ「人体になじむ、しみこむ」、2016.3.20

朝倉研究室ホームページ
<http://web.tuat.ac.jp/~asakura/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

朝倉 哲郎 (ASAKURA, Tetsuo)
東京農工大学・大学院工学研究院・
名誉教授
研究者番号：30139208

(2) 研究分担者

田中 綾 (TANAKA, Ryou)
東京農工大学・大学院農学研究院・
准教授
研究者番号：70334480

(3) 研究分担者(H27-29)

佐田 政隆 (SATA, Masataka)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部
(医学系)・教授
研究者番号：80345214

(4) 研究分担者(H27-29)

山下 義裕 (YAMASHITA, Yoshihiro)
大阪成蹊短期大学・生活デザイン学科・
准教授
研究者番号：00275166

(5) 研究分担者(H26)

中澤 靖元 (NAKAZAWA, Yasumoto)
東京農工大学・大学院工学研究院・
准教授
研究者番号：20456255