

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26287098

研究課題名(和文)リン脂質輸送タンパク質の生体膜動的制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of dynamic control of biomembrane functions by phospholipid transfer proteins

研究代表者

中野 実(Nakano, Minoru)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号：70314226

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、中性子散乱法、およびピレン分子が発光するエキシマー蛍光を利用したリン脂質の脂質膜間移動速度の評価系を確立した。これらの系を用いて、リン脂質輸送タンパク質のリン脂質輸送活性を計測し、そのタンパク質濃度依存性から、タンパク質一分子あたりの最大の脂質輸送速度を算出することができた。表面プラズモン共鳴法を用いて、タンパク質の脂質膜との相互作用における脂質組成や膜曲率の影響を明らかにするとともに、変異体を用いた解析から、リン脂質輸送のメカニズムにタンパク質の膜との結合・解離と、膜上でのリン脂質の受け渡しが含まれることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we established the system to evaluate intervesicular phospholipid transfer by using neutron scattering and pyrene-excimer fluorescence. With these methods, we also measured lipid transfer activity of phosphatidylcholine/phosphatidylinositol transfer proteins, and obtained the maximum rate at which one protein molecule transfers lipids from the protein concentration dependence of the transfer rate. Surface plasmon resonance measurements revealed the association property of the protein to the lipid membranes that depends on the lipid composition and/or membrane curvature. Combination of these experimental methods and usage of protein mutants finally clarified that lipid transfer mechanism of the protein involves lipid exchange of the protein that occurs when the protein binds to the membrane and prior to the dissociation.

研究分野：生物物理化学

キーワード：脂質 ベシクル 中性子散乱 蛍光 表面プラズモン共鳴

1. 研究開始当初の背景

細胞内に存在するリン脂質輸送タンパク質は細胞小器官の間で特定のリン脂質を輸送する。例えば、酵母のホスファチジルコリン(PC)/ホスファチジルイノシトール(PI)輸送タンパク質は *in vitro* で PC と PI に対する輸送活性を示す。一方、細胞内でこのタンパク質はゴルジ体からの小胞輸送を引き起こすことが知られている。PI のリン酸化を促進することが小胞生成の引き金となると考えられているが、脂質輸送活性がどのように PI リン酸化とリンクしているのかは明らかにされていない。このような脂質輸送を担う分子の機能を本質的に理解するには、例えば輸送タンパク質の膜への結合平衡とそれに引き続いて起こる素過程などのように、それぞれの時間スケールを含むマルチスケールな時間分解測定法を適用して、個々の現象を分離解析することが必要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、中性子散乱法、蛍光、表面プラズモン共鳴法などの観測時間スケールの異なる時間分解測定法を用い、PITP と膜との相互作用を計測・解析し、脂質輸送のメカニズムを解明することを目指した。具体的には、酵母のリン脂質輸送タンパク質である Sec14 を用い、その膜結合性、脂質輸送活性を、時間分解測定等を用いて算出し、その脂質組成依存性及び脂質膜曲率依存性の評価を試みた。

3. 研究の方法

(1) 脂質輸送能評価系の構築

アシル鎖がピレンラベルされた蛍光性リン脂質を 16mol% 含む直径約 120nm のリン脂質ベシクルを押出法により調製した。このような高濃度下でピレンはエキシマーを形成し、モノマーよりも長波長の蛍光を発する。一方、蛍光性リン脂質を含まないベシクルと混合した際に、ピレンラベルリン脂質がベシクル間を移動すると、膜中のピレン濃度の低下によりエキシマー蛍光が減衰する。エキシマー蛍光強度の時間変化を追跡することでピレンラベルリン脂質のベシクル間移動速度を求めることができる。始めに、メチルシクロデキストリン(M CD)を介した脂質移動の評価から本手法の有用性を示した

(2) 脂質輸送タンパク質の脂質輸送能評価

上述のピレンラベルリン脂質含有ベシクルを用いたエキシマー蛍光強度測定を脂質輸送タンパク質 Sec14 の系に適用し、輸送速度の脂質組成依存性について検討した。

(3) 中性子散乱を用いた脂質輸送速度評価

アシル鎖が重水素化された PC からなる D 体ベシクルと通常の H 体ベシクルを $H_2O/D_2O = 7:3$ の混合溶媒中で混合し、Sec14 を添加し

て時分割中性子散乱測定を行った。中性子散乱は各原子固有の散乱長の密度揺らぎに起因し、重水素と軽水素は大きく異なる散乱長をもつ。したがって、D 体ベシクルと H 体ベシクルの間で D と H のリン脂質交換が生じると両者の中間の散乱長密度(溶媒の散乱長密度と一致)に近づき、中性子散乱強度が減少することから、脂質交換を検出することができる。

(4) タンパク質の膜結合性の評価

Sensor Chip L1 上に固定化したベシクルに対して Sec14 を流したときの結合性を表面プラズモン共鳴(SPR)法により評価した。

4. 研究成果

(1) 脂質輸送能評価系の構築

PC の 2 位のアシル鎖にピレンが導入された蛍光脂質(pyrene-PC)を含むベシクルと M CD を用いて蛍光強度の時間変化を追跡した。ベシクルの pyrene-PC 濃度とエキシマー蛍光強度の検量線から、pyrene-PC の膜間移動に伴うエキシマー蛍光の減衰を蛍光脂質濃度の減衰に換算し、移動速度定数を算出することができた。また、その温度依存性から、pyrene-PC と M CD の複合体形成の活性化エネルギーが求められた。ホスファチジルグリセロール(PG)および PI のピレンラベル体についても評価を行ったところ、活性化ギブズエネルギーは pyrene-PC の場合とほぼ同じであった。

リン脂質やステロールのヘテロな粒子間の移動評価系として、ベシクル-ナノディスク混合系を構築し、ナノディスクからの自発的なステロール移動がベシクルからの移動に比べ数倍速いことを見いだした。

(2) 脂質輸送タンパク質の脂質輸送能評価

Pyrene-PC を含むベシクルを調製し、pyrene-PC の膜間輸送に伴うエキシマー蛍光の減衰を観測することで、Sec14 の PC 輸送能を評価した。野生型 Sec14 の PC 輸送能は、脂質膜に PI やホスファチジルセリン(PS)が含まれていると大きく促進された。一方、これらの酸性脂質は後述の通り、野生型 Sec14 の膜結合性に影響を与えなかったことから、酸性リン脂質は Sec14 が膜上で脂質を交換する際に促進的に寄与することが明らかになった。一方、ベシクル膜の曲率やリン脂質のアシル鎖不飽和度の増加によっても輸送速度は増加し、飽和リン脂質膜では全く輸送されなかった。

(3) 中性子散乱を用いた脂質輸送速度評価

D 体ベシクルと H 体ベシクル存在下、Sec14 を添加すると中性子散乱強度が減衰した。Sec14 非存在下、ならびに PC 輸送能を欠損した変異体では散乱強度がほとんど低下しなかったことから、この手法により、タンパク質のリン脂質輸送能を検出できることが判

明した。Pyrene-PC を用いた輸送能評価のときと同様に、野生型 Sec14 の PC 輸送能は酸性リン脂質(PI, PS)の存在下で促進された。輸送速度のタンパク質濃度依存性から、タンパク質一分子あたりの最大の脂質輸送速度を算出することができた。

(4) タンパク質の膜結合性の評価

SPR 法による Sec14 の脂質膜結合性を評価した。PC のみ、及び、PI または PS を含む脂質膜に対する野生型 Sec14 の結合性はほぼ等しく、脂質組成に依存しないことが判明した。一方、PC の輸送に必要なアミノ酸残基に変異を入れて PC との結合能を低下させた変異体は、PC のみの膜に対する結合性は著しく増加し、PI を含むと低下した。このことから、Sec14 は輸送基質である PC あるいは PI を正しくポケット内に結合させることによって脂質膜から解離する機構を有することが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

Ikeda K, Horiuchi A, Egawa A, Tamaki H, Fujiwara T, Nakano M. Nanodisc-to-nanofiber transition of noncovalent peptide-phospholipid assemblies. ACS Omega. 2017, in press. 査読有

Sugiura T, Ikeda K, Nakano M. Kinetic analysis of the methyl-cyclodextrin-mediated intervesicular transfer of pyrene-labeled phospholipids. Langmuir 2016, 32: 13697-705. 査読有

DOI:10.1021/acs.langmuir.6b03515

Ikeda K, Nakano M. Energetics of the mixing of phospholipids in bilayers determined using vesicle solubilization. Langmuir. 2016, 32: 13270-5. 査読有

DOI:10.1021/acs.langmuir.6b03333

Kondo H, Ikeda K, Nakano M. Formation of size-controlled, denaturation-resistant lipid nanodiscs by an amphiphilic self-polymerizing peptide. Colloid Surf. B: Biointerfaces. 2016, 146: 423-30. 査読有

DOI:10.1016/j.colsurfb.2016.06.040

Nakao H, Ikeda K, Ishihama Y, Nakano M. Membrane-spanning sequences in endoplasmic reticulum proteins promote phospholipid flip-flop. Biophys. J. 2016, 110: 2689-97. 査読有

DOI:10.1016/j.bpj.2016.05.023

Tanaka M, Hosotani A, Tachibana Y, Nakano M, Iwasaki K, Kawakami T, Mukai

T. Preparation and characterization of reconstituted lipid-synthetic polymer discoidal particles. Langmuir. 2015, 31: 12719-26. 査読有
DOI:10.1021/acs.langmuir.5b03438

Sugiura Y, Ikeda K, Nakano M. High membrane curvatures enhance binding, conformational changes, and fibrillation of amyloid- β on lipid bilayer surfaces. Langmuir. 2015, 31: 11549-57. 査読有

DOI:10.1021/acs.langmuir.5b03332

Matsuzaki N, Handa T, Nakano M. Kinetic and thermodynamic analysis of cholesterol transfer between phospholipid vesicles and nanodiscs. J Phys Chem B. 2015, 119: 9764-71. 査読有

DOI:10.1021/acs.jpcc.5b03682

Wakita K, Morita S, Okamoto N, Takata E, Handa T, Nakano M. Chylomicron remnant model emulsions induce intracellular cholesterol accumulation and cell death due to lysosomal destabilization. Biochim. Biophys. Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids 2015, 1851: 598-604. 査読有

DOI:10.1016/j.bbalip.2015.01.015

Ikeda K, Nakano M. Self-reproduction of nanoparticles through synergistic self-assembly. Langmuir 2015, 31: 17-21. 査読有

DOI: 10.1021/la503491p

Nakao H, Ikeda K, Iwamoto M, Shimizu H, Oiki S, Ishihama Y, Nakano M. pH-dependent promotion of phospholipid flip-flop by the KcsA potassium channel. Biochim. Biophys. Acta - Biomembranes 2015, 1848: 145-50 (2015). 査読有

DOI: 10.1016/j.bbmem.2014.10.001

[学会発表](計 56 件)

中野実, 中尾裕之, 林千尋, 池田恵介. リン脂質二重層の対称性・非対称性を人工的に制御する. 生体界面研究会; 2017 Feb 9-10; 金沢大学(金沢)

塚越智仁, 池田恵介, 中野実. シトクロム c の膜への結合に対する脂質選択性の解明. 膜シンポジウム 2016; 2016 Dec 1-2; 関西大学(吹田)

中尾裕之, 池田恵介, 石濱泰, 中野実. 小胞体膜タンパク質の膜貫通配列によるリン脂質 flip-flop の促進. 膜シンポジウム 2016; 2016 Dec 1-2; 関西大学(吹田)

坂下奈名, 池田恵介, 中野実. 静電相互作用による脂質微粒子の高次構造形成の制御. 日本薬学会北陸支部第 128 回例会; 2016 Nov 27; 北陸大学(金沢)

船木拓真, 池田恵介, 中野実. 脂質二重層中のコレステロールの非対称性: 膜曲率依存性の測定. 日本薬学会北陸支部第128回例会; 2016 Nov 27; 北陸大学(金沢)

今井万治朗, 池田恵介, 中野実. 脂質膜と両親媒性ペプチドの相互作用における膜曲率の効果. 日本薬学会北陸支部第128回例会; 2016 Nov 27; 北陸大学(金沢)

有賀優也, 池田恵介, 中野実. ナノディスク自己複製反応メカニズムの熱力学的・速度論的解析. 日本薬学会北陸支部第128回例会; 2016 Nov 27; 北陸大学(金沢)

近藤弘章, 池田恵介, 中野実. 安定かつサイズ制御可能な脂質ナノディスクの開発とアミロイド 脂質間相互作用解析への応用. 第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム; 2016 Nov 17-18; 名古屋市立大学(名古屋)

杉浦太一, 池田恵介, 中野実. リン脂質輸送タンパク質 Sec14 の基質輸送機構の解明. 第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム; 2016 Nov 17-18; 名古屋市立大学(名古屋)

高岡理奈, 池田恵介, 中野実. 脂質非対称リポソームの新規調製法の開発. 第67回コロイドおよび界面化学討論会; 2016 Sep 22-24; 北海道教育大学(旭川)

中尾裕之, 池田恵介, 石濱泰, 中野実. 膜貫通配列ペプチドの物理化学的性質によるリン脂質 flip-flop の促進. 第67回コロイドおよび界面化学討論会; 2016 Sep 22-24; 北海道教育大学(旭川)

池田恵介, 中野実. 脂質 ペプチド集合体のディスク・ファイバー構造間転移の制御. 第67回コロイドおよび界面化学討論会; 2016 Sep 22-24; 北海道教育大学(旭川)

Tsukagoshi T, Ikeda K, Nakano M. Effects of cardiolipin on cytochrome c/membrane interaction. 第1回富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム; 2016 Sep 12-13; 富山国際会議場(富山)

Uchida H, Ikeda K, Nakano M. Fluorescence-labeled peptide that recognizes β -sheet ends of amyloid fibrils. 第1回富山・アジア・アフリカ創薬研究シンポジウム; 2016 Sep 12-13; 富山国際会議場(富山)

池田恵介, 中野実. Amyloid- β の膜結合・構造変化・凝集過程に対する脂質膜曲率の効果. 生理研研究会; 2016 Jul 4-5; 生理学研究所(岡崎)

塚越智仁, 池田恵介, 中野実. シトクロム c と脂質膜との相互作用におけるカルジオリピンの影響. 日本膜学会第38年会; 2016 May 10-11; 早稲田大学(東京)

高岡理奈, 池田恵介, 中野実. ホスホリパーゼ D による脂質非対称膜リポソームの調製. 日本膜学会第38年会; 2016 May 10-11; 早稲田大学(東京)

池田恵介, 中野実. ナノディスク・ナノファイバー構造を有する脂質 ペプチド集合体の創製と形態制御. 日本膜学会第38年会; 2016 May 10-11; 早稲田大学(東京)

中野実. 膜脂質を動かすペプチドのデザイン. ペプチドフォーラム; 2016 Mar 5; 金沢大学サテライトプラザ(金沢)

Nakao H, Ikeda K, Ishihama Y, Nakano M. Flip-flop promotion by membrane-spanning sequences in the ER membrane proteins. The 60th Biophysical Society Annual Meeting; 2016 Feb 27-Mar 2; Los Angeles Convention Center (LA)

②1 Sugiura Y, Ikeda K, Nakano M. Effects of lipid membrane curvatures on binding, secondary structure, and aggregation of amyloid- β protein. The 60th Biophysical Society Annual Meeting; 2016 Feb 27-Mar 2; Los Angeles Convention Center (LA)

②2 坂下奈名, 池田恵介, 中野実. 静電相互作用を利用したナノディスクの会合・解離の制御. 膜シンポジウム 2015; 2015 Nov 25-26; 神戸大学(神戸)

②3 近藤弘章, 池田恵介, 中野実. 安定かつサイズ制御可能な平面膜を有する脂質-ペプチドナノディスクの開発. 膜シンポジウム 2015; 2015 Nov 25-26; 神戸大学(神戸)

②4 杉浦太一, 池田恵介, 中野実. リン脂質輸送タンパク質 Sec14 の脂質輸送促進因子の探索. 膜シンポジウム 2015; 2015 Nov 25-26; 神戸大学(神戸)

②5 杉浦裕樹, 池田恵介, 中野実. アミロイド タンパク質の膜結合, 構造変化および凝集に脂質膜曲率が与える影響. 膜シンポジウム 2015; 2015 Nov 25-26; 神戸大学(神戸)

②6 杉浦裕樹, 池田恵介, 中野実. 高曲率膜によるアミロイド タンパク質の膜結合, 二次構造変化, 凝集の促進. 第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム; 2015 Nov 19-20; 熊本大学(熊本)

②7 坂下奈名, 池田恵介, 中野実. 静電相互作用によるナノディスクの水中での会合・解離の制御. 日本薬学会北陸支部第127回例会; 2015 Nov 15; 富山大学(富山)

②8 近藤弘章, 池田恵介, 中野実. ネイティブケミカルライゲーションペプチドによって構成されるリン脂質ナノディスクの開発. 日本薬学会北陸支部第127回例会; 2015 Nov 15; 富山大学(富山)

②9 近藤弘章, 池田恵介, 中野実. 膜タンパ

- ク質の機能構造解析を指向した安定かつサイズ制御可能なナノディスクの開発. 第 53 回日本生物物理学会年会; 2015 Sep 13-15; 金沢大学 (金沢)
- ③① 杉浦太一, 池田恵介, 中野実. リン脂質輸送タンパク質 Sec14 のホスファチジルコリン輸送に対する脂質膜組成の影響. 第 53 回日本生物物理学会年会; 2015 Sep 13-15; 金沢大学 (金沢)
- ③① 中尾裕之, 池田恵介, 石濱泰, 中野実. ER 膜タンパク質の膜貫通配列のリン脂質 flip-flop を促進する物理化学的性質の解析. 第 53 回日本生物物理学会年会; 2015 Sep 13-15; 金沢大学 (金沢)
- ③② 中野実, 中尾裕之, 林千尋, 池田恵介. 膜貫通ペプチドのリン脂質フリップフロップ誘起メカニズム. 生理研研究会; 2015 Jul 16-17; 生理学研究所 (岡崎)
- ③③ 近藤弘章, 池田恵介, 中野実. 安定かつサイズ調整可能なナノディスクを形成するペプチドの開発. フォーラム富山; 2015 May 28; オークスカナルパークホテル富山 (富山)
- ③④ 杉浦裕樹, 池田恵介, 中野実. 脂質膜曲率がアルツハイマー病アミロイドタンパク質の構造変化と凝集に及ぼす影響. フォーラム富山; 2015 May 28; オークスカナルパークホテル富山 (富山)
- ③⑤ 瀬尾崇識, 池田恵介, 中野実. 脂質輸送タンパク質 Kes1 のステロール輸送機構の解明. 日本膜学会第 37 年会; 2015 May 14-15; 早稲田大学 (東京)
- ③⑥ 中尾裕之, 池田恵介, 石濱泰, 中野実. 小胞体膜タンパク質の膜貫通配列のリン脂質フリップフロップ誘起メカニズムの解析. 日本膜学会第 37 年会; 2015 May 14-15; 早稲田大学 (東京)
- ③⑦ 池田恵介, 中野実. ディスク状脂質 ペプチドナノ粒子の自己複製系の構築と反応機構の解析. 日本膜学会第 37 年会; 2015 May 14-15; 早稲田大学 (東京)
- ③⑧ 杉浦裕樹, 池田恵介, 中野実. Amyloid- と脂質膜の相互作用に対する膜曲率の影響. 日本薬学会第 135 年会; 2015 Mar 28; 兵庫医療大学 (神戸)
- ③⑨ 近藤弘章, 池田恵介, 中野実. 安定かつサイズ調整可能なナノディスクを形成するペプチドの開発. 日本薬学会第 135 年会; 2015 Mar 28; 神戸サンボーホール (神戸)
- ④① 林千尋, 池田恵介, 中野実. リン脂質フリップフロップ誘起ペプチドの開発. 日本薬学会第 135 年会; 2015 Mar 28; 神戸サンボーホール (神戸)
- ④① 杉浦裕樹, 池田恵介, 中野実. Amyloid- の結合様式に対する脂質膜物性の影響. 膜シンポジウム 2014; 2014 Nov 26; 神戸大学 (神戸)
- ④② 林千尋, 池田恵介, 中野実. リン脂質フリップフロップを誘起する膜貫通ペプチドの開発. 膜シンポジウム 2014; 2014 Nov 26; 神戸大学 (神戸)
- ④③ 中尾裕之, 池田恵介, 石濱泰, 中野実. 親水性アミノ酸を含む小胞体膜タンパク質の膜貫通配列がリン脂質のフリップフロップに与える影響. 第 36 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム; 2014 Nov 20; 徳島大学 (徳島)
- ④④ 杉浦太一, 高橋知里, 池田恵介, 中野実. リン脂質輸送タンパク質 Sec14 の膜組成依存的な脂質輸送機能の評価. 第 36 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム; 2014 Nov 20; 徳島大学 (徳島)
- ④⑤ 杉浦裕樹, 池田恵介, 中野実. Amyloid- の結合様式に対する脂質膜物性の影響. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会; 2014 Nov 16; 金沢大学 (金沢)
- ④⑥ 杉浦太一, 高橋知里, 池田恵介, 中野実. リン脂質輸送タンパク質 Sec14 の膜組成依存的な脂質輸送機構の解明. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会; 2014 Nov 16; 金沢大学 (金沢)
- ④⑦ 林千尋, 池田恵介, 中野実. リン脂質フリップフロップを誘起する膜貫通ペプチドのデザイン. 日本薬学会北陸支部第 126 回例会; 2014 Nov 16; 金沢大学 (金沢)
- ④⑧ 杉浦太一, 高橋知里, 池田恵介, 中野実. Sec14 の膜脂質組成依存的なリン脂質輸送メカニズムの解明. 第 87 回日本生化学会大会; 2014 Oct 16; 京都国際会議場 (京都)
- ④⑨ 中野実. リン脂質の自発的およびタンパク質を介したベシクル間移動と膜曲率の効果. 第 87 回日本生化学会大会; 2014 Oct 16; 京都国際会議場 (京都)
- ⑤① 池田恵介, 中野実. 協働的自己会合に基づく脂質 ペプチドナノ微粒子の自己複製. 第 52 回日本生物物理学会年会; 2014 Sep 27; 札幌コンベンションセンター (札幌)
- 51 中尾裕之, 池田恵介, 石濱泰, 中野実. ER 膜タンパク質の膜貫通配列のリン脂質フリップフロップ誘起能の評価. 第 52 回日本生物物理学会年会; 2014 Sep 27; 札幌コンベンションセンター (札幌)
- 52 M. Nakano. Evaluation of Interbilayer and Transbilayer Phospholipid Transfers by Neutron Scattering. NSRRC - 20th Users' Meeting & Workshops; 2014 Sep 10; Hsinchu, Taiwan
- 53 M. Nakano. Evaluation of protein-mediated intervesicular lipid transfer by time-resolved neutron scattering. IUPAB2014; 2014 Aug 5; Brisbane, Australia
- 54 杉浦太一, 高橋知里, 池田恵介, 中野実. リン脂質輸送タンパク質 Sec14 の脂質輸送機構の解明. 第 12 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォー

ラム；2014 Jul 14；箱根高原ホテル（箱根）

- 55 杉浦裕樹，池田恵介，中野実．Amyloid-
の結合様式に対する脂質膜物性の影
響．日本膜学会第36年会；2014 May 12；
早稲田大学（東京）
- 56 林千尋，池田恵介，中野実．膜貫通ペプ
チドの親水性度に依存したリン脂質フ
リップフロップ誘起能の変化．日本膜
学会第36年会；2014 May 12；早稲田大
学（東京）

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.pha.u-toyama.ac.jp/biointerf
ace/index-j.html](http://www.pha.u-toyama.ac.jp/biointerf
ace/index-j.html)

6．研究組織

(1)研究代表者

中野 実（NAKANO, Minoru）

富山大学・大学院医学薬学研究部（薬学）・
教授

研究者番号：7 0 3 1 4 2 2 6

(2)研究分担者

池田 恵介（IKEDA, Keisuke）

富山大学・大学院医学薬学研究部（薬学）・
准教授

研究者番号：0 0 5 5 3 2 8 1