

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2013

課題番号：21248015

研究課題名(和文) アミロイド の毒性オリゴマーの構造解析に基づいた抗アルツハイマー病薬の開発

研究課題名(英文) Development of medicinal seeds for Alzheimer's disease based on the structural analysis of toxic oligomers of amyloid beta

研究代表者

入江 一浩 (IRIE, Kazuhiro)

京都大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：00168535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,400,000円、(間接経費) 10,620,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)の原因物質である42残基のアミロイド ペプチド(A₄₂)の毒性オリゴマー(2～4量体)に特徴的なターン構造に着目し、毒性オリゴマーを特異的に認識する抗体(11A1)を開発した。本抗体は、老人斑のみならず従来の市販抗体では染色できなかった細胞内A₄₂に対しても反応するとともに、AD患者の脳抽出物中の3量体オリゴマーを選択的に検出した。従って、本抗体は診断薬としての応用が期待される。一方、A₄₂の凝集を抑制するフラボノイド類の作用機構の一つとして、カテコール構造の自動酸化によって生じた不飽和ケトンに対するA₄₂のリシン残基のマイケル付加を提唱できた。

研究成果の概要(英文)：Aggregation of the 42-mer amyloid beta peptide (Abeta42) plays a critical role in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). We have recently identified the toxic turn at Glu-22 and Asp-23 of Abeta42. Based on the toxic turn, we developed a new antibody 11A1 that selectively recognized the toxic trimer as well as the intracellular Abeta which could not be detected by commercially available Abeta antibodies. Therefore, 11A1 might become a diagnostic drug for AD. By contrast, we found that catechol-type flavonoids could specifically suppress Abeta42 aggregation by targeting the Lys-residues.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物有機化学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド 凝集 毒性ターン 抗体 フラボノイド オリゴマー

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) は、認知症の中で最も患者数の多い疾患であり、その発症メカニズムの解明とそれに基づく治療法及び予防法の確立が急務の課題となっている。脳内で産生される 42 残基のアミロイド β ペプチド ($A\beta_{42}$, 図 1) は、凝集することにより神経細胞毒性を示すことから、AD の原因物質であると考えられている。しかしながら、本ペプチドは合成難度が非常に高いため、 $A\beta_{42}$ の凝集ならびに毒性発現機構の解析はほとんどなされていなかった。

本研究代表者らは、長鎖ペプチドを高収率かつ高純度で合成する簡便な方法を確立し (K. Irie *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9159), $A\beta_{42}$ の系統的プロリン置換と固体の核磁気共鳴法 (NMR) による構造解析の結果から、 $A\beta_{42}$ 凝集体中に存在する複数のコンホマーのうち、Glu22, Asp23 でのターン構造を特徴とした「毒性コンホマー」と、Gly25, Ser26 でのターン構造をもつ非毒性コンホマーを明らかにし、この毒性コンホマーがオリゴマー化して細胞毒性を示すという、独自の毒性配座理論を提唱した (Y. Masuda *et al.*, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 287).

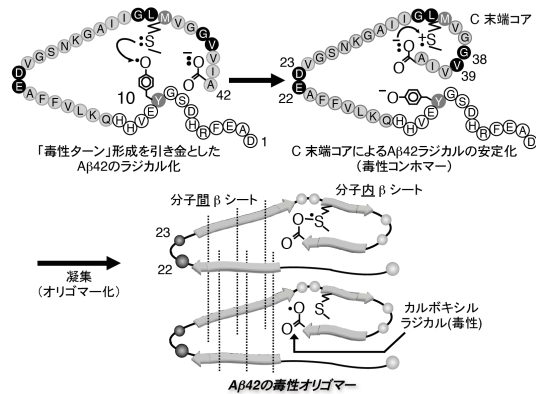


図 1 $A\beta_{42}$ のラジカル化を介した細胞毒性発現機構とオリゴマーの推定部分構造

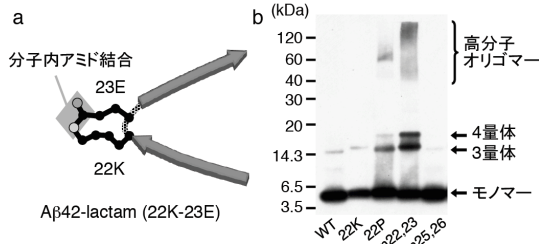


図 2 (a) 毒性コンホメーション配座固定アナログである $A\beta_{42}$ -lactam(22K-23E) の構造。(b) PBS バッファー (pH 7.4) 溶解直後の $A\beta_{42}$ 誘導体の SDS-PAGE のウェスタンブロッティング。左から野生型 $A\beta_{42}$, E22K- $A\beta_{42}$, E22P- $A\beta_{42}$, $A\beta_{42}$ -lactam(22K-23E), $A\beta_{42}$ -lactam(25K-26E) (コントロール). 特に $A\beta_{42}$ -lactam(22K-23E) において、3 量体が顕著に生成している。

また、電子スピン共鳴法 (ESR) を用いた研究により、ラジカル化を介した $A\beta_{42}$ の毒性発現機構を、この毒性コンホマーによって明かに説明した (図 1: K. Murakami *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15168; *ChemBioChem* **2007**, *8*, 2308).

2. 研究の目的

Glu-22, Asp-23 残基においてターン構造をとりやすい $A\beta_{42}$ 誘導体は、毒性オリゴマー (特に 3 量体) を形成しやすいことが明らかになっている (図 2). 従って、本毒性ターン構造を特異的に認識する抗体や低分子化合物は、AD の予防薬や診断薬になる可能性がある。本研究では、本毒性ターン構造を特異的に認識する抗体の開発と応用、ならびに $A\beta_{42}$ の凝集 (オリゴマー形成) を抑制する天然フラボノイドの同定とその凝集抑制機構の解明を目的とした。

近年、 $A\beta_{42}$ のワクチン療法や抗体投与療法が注目されているが、重篤な副作用が報告されている。本研究のように、毒性コンホマーのみを除去できる抗体が開発できれば、有望な AD 予防薬ならびに診断薬になる可能性が期待される。

3. 研究の方法

(1) 抗毒性ターン抗体 (11A1) の作製

$A\beta_{42}$ の Glu-22 を、ターン構造を取りやすいプロリン残基で置換した配座固定ペプチドを設計した (図 3). 本ペプチドの N 末端の SH 基を介して bovine thyroglobulin に結合させたものを抗原として、BALB/c マウスに投与することによりモノクローナル抗体を作成した。抗体のスクリーニングでは、Glu-22, Asp-23 においてターン構造を取りやすい E22P- $A\beta_{42}$ に対して強く反応し、ターン構造を取りにくい E22V- $A\beta_{42}$ にほとんど反応しないモノクローンを選抜した。その結果 11A1 抗体の取得に成功した。

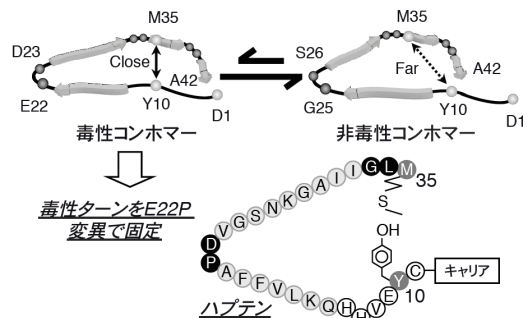


図 3 抗毒性ターン抗体の作製戦略

(2) 11A1 を用いたヒト AD 脳の免疫組織染色

11A1 抗体を用いて、ヒト AD 脳を免疫組織染色した。対照として用いた市販の 4G8 抗体は、 $A\beta_{42}$ の Glu-22, Asp-23 を含む配列特異的

な抗体である。なお、AD 患者脳を用いた実験計画は、東京都健康長寿医療センター研究所・村山繁雄研究部長と本研究分担者・清水孝彦が連名で当センターの倫理委員会に申請し、承諾を受けている。

(3) AD モデル動物を用いたシリマリン (マリアアザミ由来のフラボノイド) による治療効果

In vitro における A β 42 の凝集抑制能を指標として、既に製剤化されている天然物を中心にスクリーニングを行った。その結果、高い抗凝集活性を示したシリマリンを 6 ヶ月齢の AD マウス (J20 系統) に対して半年間経口摂取させた (0.2 g/kg/day)。治療効果に関しては、老人斑を免疫染色法にて、認知機能を Y 迷路で、脳内 A β 42 量を ELISA 法を用いて、それぞれ評価した。

(4) シリマリンに含まれる A β 42 凝集抑制物質・タキシフォリンならびに関連フラボノイドの凝集抑制機構の解析

・ (+)-タキシフォリンの合成

タキシフォリンおよびその安定同位体標識体は、Roschek らの方法に準じて合成した (B. Roschek *et al.*, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1255)。得られたラセミ体タキシフォリンを光学活性カラム (CHIRALCEL OJ-RH, Daicel Corporation, Osaka, Japan) により光学分割した。(+)-タキシフォリンの安定同位体標識は、¹³C₆-vanillin を用いて同様に行った。

・ A β 42 の凝集試験

A β 42 の凝集は、チオフラビン T (Th-T) 蛍光法によって評価した (H. Naiki and F. Gejyo, *Methods Enzymol.* **1999**, 305)。

・ A β 42 変異体 (N1e 置換体) の合成

各種 A β 42 変異体は、Pioneer ペプチド合成機 (Applied Biosystems, Foster City, CA) を用いて Fmoc 法により行った (K. Irie *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9159)。

・ 固体 NMR 法による相互作用解析

Ala-2, Ser-8, Lys-16, Val-18, Phe-19, 20 を ¹³C 及び ¹⁵N によって標識した A β 42 と B 環を ¹³C 標識したタキシフォリン (約 10 倍量) をインキュベートし、得られた凝集体を固体 NMR によって解析した。本研究分担者の竹腰らが独自開発した ¹³C-¹³C 二次元距離相関固体 NMR 法である DARR 法 (¹³C-¹H dipolar-assisted rotational resonance, 溶液 NMR における NOESY に相当, K. Takegoshi *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *344*, 631) を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 抗毒性ターン抗体 (11A1) の特性

A β 42 の 22, 23 番目においてターン構造を取りやすい E22P 変異を有するハプテンの投与によって得られた 11A1 抗体は、予想通り E22P-A β 42 に対して強く反応したのに対して、ターンを取りにくい E22V-A β 42 にはほとんど反応しなかった (図 4)。また、A β 42 の 22, 23 番目のアミノ酸残基の側鎖を架橋した A β 42-lactam(K22-E23) (Y. Masuda *et al.*, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 287) も、11A1 に強く反応した。

一方、22, 23 番目付近の一次配列をエピトープとした市販抗体 4G8 について同様に調べた結果、E22P-A β 42 にはほとんど反応せず、逆に E22V-A β 42 に強く反応した。また、11A1 の野生型 A β 42 に対する解離定数 K_d を表面プラズモン共鳴により測定したところ、10.3 nM という高い結合能を示した。さらに本抗体を用いて、A β 42 をドットプロットすることにより、経時的に毒性オリゴマー形成過程を検出することに初めて成功した (図 5)。

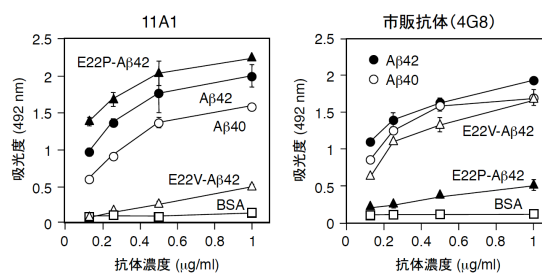


図 4 11A1 及び 4G8 の A β 42 変異体に対する結合能

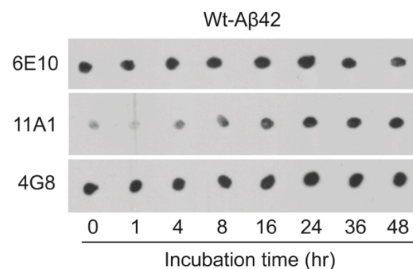


図 5 11A1 抗体による野生型 A β 42 の経時的なドットプロット (6E10 及び 4G8 は一次配列特異抗体)

次に、A β 42 のラット脳由来初代培養神経細胞に対する 11A1 の保護作用を検討した。その結果、A β 42 とほぼ等量で有意に保護作用を示した。一方で、市販抗体 4G8 及び 6E10 (A β 42 の N 末端抗体) にはこのような保護作用は認められなかった (図 6)。これより、毒性オリゴマー特異抗体は、毒性オリゴマーを強く認識することによって、A β 42 の神経細胞毒性を緩和している可能性が強く示唆された。

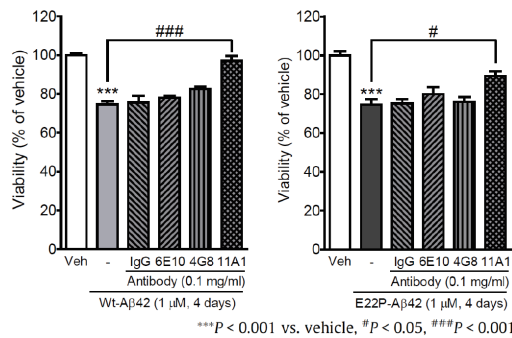


図6 11A1のAβ42ならびにE22P-Aβ42によるラット脳初代神経細胞毒性に対する緩和作用

(2) 11A1を用いたヒトAD脳の免疫組織染色

AD患者の剖検脳(海馬ならびに前頭葉領域)に対する免疫組織染色を行ったところ、細胞外のアミロイド(老人斑)に加えて、4G8などの従来抗体では染色されない細胞内Aβに対しても、11A1は反応することが判明した(図7)。また11A1は、AD患者脳の抽出物中のAβモノマーとともに3量体にも強く反応したのに対して、4G8はモノマーにのみ反応した。11A1によって染色される細胞内Aβは、非AD患者脳にも一部認められたことから、11A1はAD発症の前段階を捉えている可能性がある。

ごく最近、11A1を用いた国内外の複数の研究グループとの共同研究によって、細胞内AβオリゴマーやAD病態を反映した染色像(AD患者のiPS由来神経細胞、AD患者脳切片、ADモデルマウス)が報告され、世界的に注目を集めている(T. Kondo *et al.*, *Cell Stem Cell* 2013, 12, 487など)。11A1は国際特許出願されるとともに(PCT/JP2010/006162)、2012年3月免疫生物研究所より販売が開始された。発売開始から約2年間で、既に100本以上を売り上げている。

以上より、11A1はGlu-22, Asp-23でターンを有するAβ42の毒性オリゴマーを認識していることが強く示唆され、今後ADの診断ならびに治療へ応用が期待される。

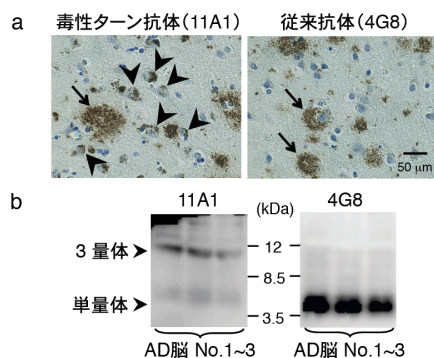


図7 AD患者脳を用いた(a)免疫組織染色(矢頭:細胞外Aβ,老人斑)ならびに(b)ウェスタンブロットティング

(3) ADモデル動物を用いたシリマリンによる治療効果

ADモデル動物のシリマリン摂取によって老人斑の面積は顕著に減少するとともに、マイクログリアの異常炎症も緩和された。また、Y迷路試験において多動行動が、高架式十字迷路試験において不安行動が、それぞれシリマリン摂取群において緩和された。これらの異常行動と密接に関係しているAβオリゴマー量をサンドイッチELISAで評価した結果、オリゴマー量は約30%減少していることが判明した。一方、Aβ産生に関わっている酵素(BACE1)の活性も調べたところ、シリマリン摂取によってほとんど変化していなかった。以上の結果より、シリマリンはAβの凝集あるいはオリゴマー形成を直接抑制することによって、種々のAD症状を緩和していることが示唆された。

(4) シリマリンに含まれるAβ42凝集抑制物質・タキシフォリンならびに関連フラボノイドの凝集抑制機構の解析

高いAD治療効果を示したシリマリンは、フラボノイドの混合物であることから、活性本体を同定し、そのAβ42凝集抑制機構を調べた。各種カラムクロマトグラフィーより、シリマリンに含まれるポリフェノール6種を同定し、その中でカテコール構造をもつ(+)-タキシフォリンが強いAβ42凝集抑制活性を示した。カテコールは、空気酸化されてo-キノンを形成しやすいことから、タキシフォリンに酸化剤(NaIO₄)を添加したところ、抑制活性は顕著に増大した。一方、減圧条件下では抑制活性が消失したことから、タキシフォリンの酸化によるo-キノンの形成がAβ42の凝集抑制に重要であることが示唆された。次に、Aβ42にタキシフォリン及びNaIO₄を添加した反応液をLC-MSで分析したところ、Aβ42の塩基性アミノ酸残基と酸化型タキシフォリンのマイケル付加体と考えられるピークが検出された。さらに、これら塩基性アミノ酸残基のノルロイシン変異体を用いた実験より、Lys16が凝集抑制の主な標的であることが明らかになった。以上より、タキシフォリン等のカテコール系フラボノイドは空気酸化によりo-キノンを形成し、Lys残基との共有結合を介して、分子間βシート構造を取りにくくすることでAβ42の凝集を抑制するメカニズムが提唱された。

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)*Corresponding author

[雑誌論文](計17件のうち14件記載)

(1) Sato, M., Murakami, K., Ikubo, H., Uno, M., Nakagawa, Y., Katayama, S., Akagi, K.-i.,

- Masuda, Y., Takegoshi, K., *Irie, K.: Site-specific inhibitory mechanism for amyloid- β 42 aggregation by catechol-type flavonoids targeting the Lys-residues. *J. Biol. Chem.*, 288, 23212-23224 (2013) doi: 10.1074/jbc.M113.464222. (査読有)
- (2) Kondo, T., (他 24 名, 2-25 番目), Murakami, K., Irie, K., Klein, W. L., Mori, H., Asada, T., Takahashi, R., *Iwata, N., Yamanaka, S., *Inoue, H.: A drug screening platform for Alzheimer's disease with intracellular A β oligomers using patient-specific iPSCs. *Cell Stem Cell*, 12, 487-496 (2013) doi: 10.1016/j.stem.2013.01.009. (査読有)
- (3) Sato, M., Murakami, K., (他 5 名, 3-7 番目), *Irie, K.: Structure-activity relationship of (+)-taxifolin isolated from silymarin as an inhibitor of amyloid β aggregation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 77, 1100-1103 (2013) doi: 10.1271/bbb.120925. (査読有)
- (4) Izuo, N., Murakami, K., (他 3 名, 3-5 番目), Shimizu, T., Akaike, A., *Irie, K., *Kume, T.: Non-toxic conformer of A β 42 may suppress A β 42-induced toxicity in rat primary neurons: implications for the novel therapeutic strategy of Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 438, 1-5 (2013) doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.106. (査読有)
- (5) Soejima, N., *Ohyagi, Y., (他 6 名, 3-8 番目), Murakami, K., Irie, K., (他 5 名, 11-15 番目): Intracellular accumulation of toxic turn amyloid- β is associated with endoplasmic reticulum stress in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.*, 10, 11-20 (2013) URL: <http://www.eurekaselect.com/106388/article> (査読有)
- (6) Izuo, N., Kume, T., Sato, M., Murakami, K., *Irie, K., Izumi, Y., *Akaike, A.: Toxicity in rat primary neuron through the cellular oxidative stress induced by the turn formation at positions 22 and 23 of A β 42. *ACS Chem. Neurosci.*, 3, 674-681 (2012) doi: 10.1021/cn300033k. (査読有)
- (7) Murakami, K., Murata, N., Noda, Y., Irie, K., Shirasawa, T., *Shimizu, T.: Stimulation of the amyloidogenic pathway by cytoplasmic superoxide radicals in an Alzheimer's disease mouse model. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 76, 1098-1103 (2012) doi: 10.1271/bbb.110934. (査読有) 日本農芸化学会英文誌論文賞受賞
- (8) *Kulic, L., (他 10 名, 2-11 番目), Shimizu, T., Murakami, K., Irie, K., (他 4 名, 15-18 番目): Early accumulation of intracellular fibrillar oligomers and late congophilic amyloid angiopathy in mice expressing the Osaka intra-A β APP mutation. *Transl. Psychiatry*, 2, e183 (2012) doi: 10.1038/tp.2012.109 (査読有)
- (9) *Masuda, Y., (他 4 名, 2-5 番目), Irie, K., (他 4 名, 7-9 番目), Takegoshi, K.: Analysis of interaction sites of curcumin with the fibrils of 42-residue amyloid β -protein (A β 42) using solid-state NMR. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 5967-5974 (2011) doi: 10.1016/j.bmc.2011.08.052. (査読有)
- (10) Murakami, K., (他 8 名, 2-9 番目), Irie, K., Shirasawa, T., *Shimizu, T.: SOD1 (copper/zinc superoxide dismutase) deficiency drives amyloid β protein oligomerization and memory loss in mouse model of Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.*, 286, 44557-44568 (2011) doi: 10.1074/jbc.M111.279208 (査読有)
- (11) Suzuki, T., Murakami, K., (他 7 名, 3-9 番目), *Irie, K.: E22 Δ mutation in amyloid β -protein promotes β -sheet transformation, radical production, and synaptotoxicity, but not neurotoxicity. *Int. J. Alzheimers Dis.*, ID 431320 (2010) doi: 10.4061/2011/431320. (査読有)
- (12) Murakami, K., (他 8 名, 2-9 番目), *Shimizu, T., *Irie, K.: Monoclonal antibody against the turn of the 42-residue amyloid β -protein at positions 22 and 23. *ACS Chem. Neurosci.*, 1, 747-756 (2010) doi: 10.1021/cn100072e. (査読有)
- (13) Murata, N., Murakami, K., Ozawa, Y., Kinoshita, N., Irie, K., Shirasawa, T., *Shimizu, T.: Silymarin attenuated the amyloid β plaque burden and improved behavioral abnormalities in an Alzheimer's disease mouse model. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74, 2299-2306 (2010) doi: 10.1271/bbb.100524. (査読有)
- (14) Murakami, K., Masuda, Y., Shirasawa, T., *Shimizu, T., *Irie, K.: The turn formation at positions 22 and 23 in the 42-mer amyloid beta peptide: the emerging role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 10 Suppl 1, S169-179 (2010) doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00598.x. (査読有)
- [学会発表] (計 45 件のうち 11 件記載)
- (1) Murakami, K., Murata, N., Ozawa, Y., Irie, K., Shirasawa, T., Shimizu, T.: Vitamin C and silymarin restores A β oligomerization and behavioral abnormality in Alzheimer's pathology. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2013 in Boston, USA, July 15, 2013 (Poster).
- (2) 入江一浩: ポリフェノールによるアミロ

- イドβの凝集抑制機構, 2013年度日本農芸化学会大会シンポジウム(仙台), 平成25年3月27日(招待講演).
- (3) 入江一浩, 村上一馬, 佐藤瑞穂, 井久保遥子, 宇野真弓, 中川 優, 片山寿美枝, 赤木謙一: ポリフェノールによるアミロイドβの凝集阻害機構, 第31回日本認知症学会学術集会(つくば), 平成24年10月28日.
- (4) 村上一馬, 佐藤瑞穂, 井久保遥子, 宇野真弓, 中川 優, 片山寿美枝, 赤木謙一, 増田裕一, 竹腰清乃理, 入江一浩: カテコール系フラボノイド類によるアミロイドβの凝集抑制機構, 第54回天然有機化合物討論会(東京), 平成24年9月19日.
- (5) Irie, K., Murakami, K., Horikoshi-Sakuraba, Y., Kinoshikita, N., Shirasawa, T., Shimizu, T., Tokuda, T.: Monoclonal antibody against a toxic conformer of Aβ42 with a turn at E22-D23. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2012 in Vancouver, British Columbia, Canada, July 15, 2012.
- (6) Murakami, K., Suzuki, T., Izuo, N., Kume, T., Akaike, A., Nagata, T., Nishizaki, T., Tomiyama, T., Takuma, H., Mori, H., Irie, K.: E22Δ mutation promotes the formation of toxic conformer in Alzheimer's peptide, Aβ42, 27th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, 7th International Conference on Biodiversity (Brisbane, Australia), July 11, 2011.
- (7) 入江一浩: アミロイドβの毒性ターン構造を認識する抗体の開発, 第52回日本神経学会学術大会(名古屋), 平成23年5月19日(招待講演).
- (8) 入江一浩: アミロイドβタンパクの毒性コンホメーションの同定と薬剤開発, 香川大学農学部第2回公開シンポジウム「生命を化学の視点から探究する」(香川大学農学部), 平成23年3月14日(招待講演).
- (9) Murakami, K. and Irie, K.: Structural analysis of toxic conformer of 42-mer amyloid β peptide using ESR spectrometry. Asia-Pacific EPR/ESR symposium (Jeju, Republic of Korea), October 12, 2010.
- (10) 村上一馬, 堀越(櫻庭)優子, 村田 央, 野田義博, 増田裕一, 木下憲明, 初田裕幸, 村山繁雄, 白澤卓二, 清水孝彦, 入江一浩: アミロイドβ(Aβ42)の毒性コンホマー特異的抗体の作製, 第52回天然有機化合物討論会(静岡)平成22年9月30日. 討論会奨励賞受賞
- (11) 村上一馬, 堀越(櫻庭)優子, 村田 央, 野田義博, 増田裕一, 木下憲明, 初田裕

幸, 村山繁雄, 白澤卓二, 清水孝彦, 入江一浩: アミロイドβの毒性コンホマーを標的とした立体構造特異的抗体, 2010年度日本農芸化学会大会(東京), 平成22年3月29日. トピックス賞受賞

[図書] (計1件)

- (1) 村上一馬, 増田裕一, *入江一浩: 固体NMRおよびESRによるアミロイドβの立体構造解析と毒性ターン構造特異抗体の開発, 遺伝子医学MOOK21号「最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用」, メディカルドゥ, 第6章6-4, p211-216 (2012). (査読無)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: アミロイドβのターン構造を認識する抗体

発明者: 入江一浩, 村上一馬, 増田裕一, 清水孝彦, 白澤卓二, 清藤 勉

権利者: 同上

種類: 公開特許公報 (A)

番号: WO 2011/045945 A1

出願年月日: 平成23年4月21日

国内外の別: 国外

[その他]

ホームページ等

<http://www.orgchem.kais.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

入江 一浩 (IRIE Kazuhiro)

京都大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号: 00168535

(2) 研究分担者

竹腰 清乃理 (TAKEGOSHI Kiyonori)

京都大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 10206964

清水 孝彦 (SHIMIZU Takahiko)

千葉大学・大学院医学系研究科・客員准教授

研究者番号: 40301791

村上 一馬 (MURAKAMI Kazuma)

京都大学・大学院農学研究科・准教授

研究者番号: 80571281

(3) 連携研究者

なし