政策創薬総合研究事業

平成18年度

若手研究者奨励研究報告書

財団法人　ヒューマンサイエンス振興財団

目　次

政策創薬総合研究

課題番号

KH13302	再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発	川端健二	……1
KH23303	腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究	増田智先	……12
KH23304	Toll様受容体（TLR3）を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用	中道一生	……26
KH23306	吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究	伊澤晴彦	……37
KH23307	アポトーシス関連分子EATの機能制御によるＥＳ細胞の増殖・分化培養法の開発	大喜多　肇	……50
KH23331	寄生性原虫の生育に必須な脂質成分の代謝と輸送ならびに創薬探索に関する基礎的研究	中野由美子	……60
KH33308	向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究	橋本亮太	……66
KH33309	ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測	小林カオル	……79
KH33310	薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究	田辺公一	……92
KH33332	制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディーの基礎的および応用的研究	川上浩司	……101
KH53312	LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究	伊豫田　淳	……105
KH53313	遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発	岡田直貴	……116
KH53314	PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究	小島伸介	……126
KH53315	網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	梅山　隆	……136
KH53333	治療ターゲットとしてのFcγ受容体を介したデング出血熱の病態形成機序の解析	林　昌宏	……150
KHC3361	C型肝炎ウイルス粒子産生制御による新規治療法の萌芽的研究	村上恭子	……156
KHC3362	高齢化社会に適応する歯の延命化を目指した歯髄・象牙質再生による新しい抜髄治療法の開発	庵原耕一郎	……162
KHC3363	HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究	奥平桂一郎	……167

エイズ医薬品等開発研究

KA13701　ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の解明　藤室雅弘　……173

KAC3761　論理的創薬手法によるHIV－1プロテアーゼニ量体化を阻害する低分子化合物の探索　中村寛則　……186

KAC3762　HIV治療用合成siRNAの新規デリバリーシステムの開発　児玉耕太　……191

腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究

所　属　京都大学医学部附属病院薬剤部
研究者　増　田　智　先
研究機関　平成１６年４月－平成１９年３月

慢性腎不全モデルとして 5/6 腎摘出ラットを用い、腎病変の進展及び薬物腎挙動の変動について分子機構解明を行う。既に同定している腎不全関連遺伝子群の中から腎機能保全と関わるものの特定と生理機能解明を行う。また、新規有機カチオントランスポータの単離を行い、白金系抗がん剤の腎毒性機構解明を行った。

A. 研究目的

薬物の尿中排泄は、糸球体濾過に加え近位尿細管における能動的な分泌・再吸収の総和として現れる。近年、腎尿細管の血管側側底膜（薬物の腎移行を媒介）並びに管腔側刷子縁膜（尿細管分泌を媒介）には、それぞれ複数種の薬物トランスポータが局在し、効率的な解毒機構として機能することが明らかにされてきた。

高齢者を含めた腎機能低下患者では、薬物の腎排泄能の低下から薬剤性腎障害発症のリスクが潜在的に高い。これまで、クレアチニンクリアランスなど糸球体濾過能に着目した薬物使用が行われてきたが、尿細管分泌能の指標となる分子生物学的マーカーの不足から、予期せぬ副作用のために薬物使用の中止を余儀なくされる場合もある。従って、尿細管分泌能の個体間・個体内変動予測を可能とする指標が特定されれば、糸球体濾過能の評価と併せてより安全な薬物使用法の確立に応用できることが期待される

このような背景の下、本研究では慢性腎不全モデルラットを用いて経時的な腎病変の進展を分子レベルで明らかとし、尿細管トランスポータ群の分子的・機能的変動機構究明と腎機能保護因子の探索・特定を目的とした研究計画を立てた。

B. 研究方法

（１）慢性腎不全動物の作成

慢性腎不全モデル動物として 5/6 腎摘出ラットを選択した。7 週齢ラットの右腎摘出後、実体顕微鏡下で左腎動脈の分岐部を結紮することによって作成した。なお、模擬処置ラットについては、麻酔下開腹後に、腎動脈を剥離した後に再度腹部を縫合した。なお、給餌、飲水に制限は設けなかった。

慢性腎不全動物とは対照的に、使用薬剤の中止によって腎病変の回復過程を調べることができるため、薬剤性腎障害モデル動物も使用した。薬物としては、白金系抗腫瘍薬シスプラチンを選択し、シスプラチンと比較して腎毒性が弱いとされるカルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンも使用した。

（２）尿細管分節の単離

模擬処置ラット（Sham）及び 5/6 腎摘出ラットの左腎を麻酔下で、0.1%コラゲナーゼ含有緩衝液 10mL で灌流後、腎組織を 1mm 厚にスライスし、実体顕微鏡下で尿細管分節の形態的特徴に着目し、糸球体、近位尿細管、ヘンレ太い上行脚、遠位曲尿細管、集合管などの分節に単離した。リアルタイム PCR 用のサンプルとして糸球体は 10 個、尿細管は 4mm を用いた。マイクロアレイによる遺伝子発現解析用のサンプルとしては、糸球体は 50 個、尿細管は 20mm を１サンプルとして単離した。

（３）遺伝子発現解析

total RNA を抽出後、T7 配列融合オリゴ dT プライマーを用い逆転写反応を行った。最終的に糸球体 50 個、近位尿細管 15mm を試料としてラベル化 RNA プローブは、7－10 μg 得ることができた。なお、DNA チップを用いた検出は、ABI 社 1700-1 を用いて行った。

（４）新規トランスポータ様遺伝子のクローニン

グ

我々が既に構築したラット腎 cDNA 発現データベースにおける機能未知遺伝子を対象に、推定膜貫通領域が 8 回以上の遺伝子について、機能解析を勧め、2 個のトランスポータ用遺伝子の同定に成功した。また、ヒト、ラット腎より新規有機カチオントランスポータ遺伝子のクローニングを試み、機能未知の遺伝子群を対象に PCR クローニングと遺伝し導入細胞を用いた発現解析を組み合わせ、特定を試みた。

（5）倫理面への配慮

動物実験については、京都大学大学院医学研究科・医学部動物実験委員会に動物実験計画書を提出し、委員会による審査・承認の上で実施した。

C. 研究成果

慢性腎不全ラットの作成と遺伝子発現解析：5/6 腎摘出ラットは、作成後 6 ヶ月を境に死亡率が上昇する。殆どの場合が尿毒症によることから、最長飼育期間を 6 ヶ月に設定した。先ず、最長観察期間として設定した作成 6 ヶ月後のラットを用いて、化学発光を利用した検出系による Gene CHip 解析を行った。その結果、近位尿細管において約 27,000 遺伝子の内 Sham で 12,196 種、5/6 腎摘出ラットで 10,333 種検出された。さらに、5/6 腎摘出によって 100 倍以上の発現上昇が 95 種、一方、1/100 以下に低下するものとして 82 種の遺伝子が抽出された。なお、内部標準遺伝子と考えられる GAPDH やβアクチンの発現レベルは 5/6 腎摘出による変化率が 1.5 倍以内であった。

慢性腎不全の進展に伴う遺伝子発現変化：Sham ラット、5/6 腎摘出 1、2、4、8 週間のラット残存腎由来近位尿細管を試料として Gene Chip 解析を行った結果、経時変化も考慮に入れると多様なクラスターに分類しうることが明らかとなった。また、代表的な発現変動を示すクラスターに注目すると、腎病変の進展に伴い発現上昇または低下し続けるものと腎病変の状態それぞれに対して特徴的な変化を示すものが見出された。特に尿細管トランスポータ群の多くは、腎病変と共に発現量が低下し続けるクラスターに属しており、病理学的に尿細管病変か軽度であっても薬物の尿細管分泌能に低下が見られるこれまでの現象と一致した。なお、腎症の進展に伴い発現亢進することが知られている炎症性サイトカインの発現変化は認められなかった。kidney injury molecule 1 (KIM1)やオステオポンチンは、5/6 腎摘出直後より 8 週後にかけて発現量が上昇し続けることが明らかとなった。

次に、白金系抗腫瘍薬を用いた薬剤性腎障害を対照とした検討では、慢性腎不全とは異なり、炎症性サイトカインヤケモカインの発現量が著明に増大していた。シスプラチン投与ラットの腎病理像からは、リンパ球の浸潤が認められ、近位尿細管自身が炎症性サイトカインヤケモカインを分泌し、リンパ球の浸潤を誘引するということが初めて示唆された。さらに、DNA Chip 並びにリアルタイム PCR の結果を併せたところ、腎局所の炎症反応の拡大が一部のサイトカインの分泌に起因することが強く示唆された。

新規トランスポータのクローニング：我々が既に確立したラット腎 mRNA 発現データベースを用いて、新規遺伝子群の中から推定 8 回以上の膜貫通部位を有するタンパク質に着目したところ、機能未知の新規遺伝子を 2 種クローン化することができた。これらをクローン A 及び B と符号化した。RACE 法によって全長 cDNA を単離した結果、塩基配列はラットゲノムプロジェクトによって推定され、NCBI 上に登録されているものと一致した。

クローン B については少なくとも 3 種類のスプライシングバリアントの存在すること、我々の単離したクローン以外はフレームシフトによるアミノ酸配列の不完全なタンパク質合成につながることが判明した。次に、クローン B について発現臓器を調べた結果、各スプライシングバリアント特異的な PCR 条件下において、我々の単離した遺伝子は、腎臓に強く発現することが認められた。一方、機能を保持していないと考えられるバリアント mRNA は広く分布することがわかった。基質輸送活性について調べた結果、何れの遺伝子についても市販の放射性標識化合物約 30 種類の膜輸送には関与していないことが示された。一方、クローン B を発現させた HEK293 細胞では、一部の生体必須化合物の取り込み速度の上昇が認められ、特異的な siRNA を用いたところ本化合物の取り込み量は著しく低下した。

これまで、生体に投与されたカチオン性薬物の腎移行には OCT2 が重要な役割を担うことが知られていたが、尿細管上皮細胞からの管腔中への分泌を担うトランスポータについては、不明であった。我々は、腎特異的な MATE 類縁体を想定し、ヒト腎 cDNA を鋳型として MATE1 に加え MATE2-K の cDNA クローニングに成功した。さらに、ラットホモログとして rMATE1 の単離も行った。HEK293 細胞にヒトまたはラット MATE 遺伝子を導入したところ、内向き H^+勾配を駆動力とする H^+/有機カチオン逆輸送活性を認めた。一方、ヒト脳より同時

にクローニングされた hMATE2-K のスプライシングバリアント hMATE2-B は擬似遺伝子であることが示された。また、リアルタイム PCR 並びに特異抗体を用いた免疫染色を行ったところ、hMATE1 は腎に加えて肝臓や筋肉にも発現すること、一方 hMATE2-K は腎のみに局在することが判明した。

次に、5/6 腎摘出ラットをモデルとして慢性腎不全に伴う rMATE1 の機能変化についえ調べた。その結果、5/6 腎摘出による rMATE1 の顕著な発現低下とシメチジン腎クリアランスの低下が認められた。また、MATE1 の駆動力である H^{+}勾配産生を担う H^{+}/Na アンチポータ NHE3 の発現についても調べた結果、rMATE1 と同様に NHE3 の発現量も強く低下することが判明した。従って、慢性腎不全時において rMATE1 の発現量低下に加え NHE3 レベルの減少は、カチオン性薬物の尿細管上皮細胞内への蓄積につながり、さらなる薬剤性腎障害のリスク上昇の分子的要因となることが示唆された。

尿細管特異的なシスプラチン腎症の確立：腎毒性が臨床使用上問題となる白金系抗腫瘍薬シスプラチンは、無機化合物であるが塩基性電化も有する。我々は、この物理化学的特徴に着目し、シスプラチンによる腎毒性起点因子として有機カチオントランスポータに焦点を当てた。その結果、シスプラチンは近位尿細管特異的に発現するラット有機カチオントランスポータ rOCT2 (Slc22a2) に強く輸送されること、肝臓型である rOCT1 (Slc22a1) による輸送は弱いことを見出した。また、ラット腎において rOCT2 は雄性ホルモンテストステロンによる誘導を受けることを利用して、去勢ラットを作成したところ、腎 rOCT2 の発現低下と対応してシスプラチン (2mg/kg) 投与による腎障害は認められないことが判明した。

D. 考察

慢性腎不全ラットの作成と遺伝子発現解析：これまで、whole kidney を用いた遺伝子発現解析が広く行われてきたが、末期腎不全では腎間質へのマクロファージ、リンパ球の浸潤や繊維芽細胞の増殖などが病理画像からも明らかであり、腎実質細胞における遺伝子発現を正確に捉えることは困難である。さらに、腎臓の機能単位であるネフロンは、糸球体に引き続き、近位尿細管 (S1、S2、S3)、細いヘンレ下行脚、ヘンレ細い上行脚、太い上行脚 (傍髄質、皮質)、遠位曲尿細管、緻密斑、集合管 (皮質、傍髄質、髄質内層) など 12 分節に分類される。それぞれの分節は特徴的な生理機能を有していることから、whole kidney を用いた遺伝子発現解析からは、個々の細胞における病変に対するレスポンスを正確に捉えることはできない。

慢性腎不全の進展に伴う「近位尿細管の病期特異的なマーカー遺伝子の探索」を目的に検討を進めてきた。これまで、5/6 腎摘出 2 週後特異的な遺伝子が 10−20 種類抽出され、これらは whole kidney を用いた解析では陰性であった。これらの結果は、これまで whole kidney を用いた検討による重要遺伝子の発現変化の見落としを示すものであり、蛋白レベル並びに機能解析を進めることによって、今後新しい尿細管機能マーカー因子の同定へと繋がることが期待される。

シスプラチンを用いた薬剤性腎障害モデルラットを用いた検討より、初めて近位尿細管上皮細胞が炎症性サイトカインやケモカインの一部を分泌することが明らかになった。これ迄蓄積してきた 5/6 腎摘出ラットによる慢性腎不全進展のマーカーと薬剤性腎障害のマーカーとの比較解析によって、腎機能低下患者における薬剤性腎傷害リスクの削減に向けた新しい分子マーカーの同定へと繋がることが期待される。

新規トランスポータ様遺伝子のクローニング：本研究において同定した 2 個のトランスポータ様遺伝子の内クローン B については、一部の生体必須化合物を認識することが強く示唆された。これまで、本化合物を輸送するトランスポータは未知であることから、極めて重要な発見に繋がることが期待される。現在、市販の主要組織由来 RNA 試料等を用いた解析を進めており、本トランスポータのがん征圧に向けた役割を明らかにする予定である。

本研究において、カチオン性薬物の尿細管分泌を媒介する新しい H^{+}勾配依存性有機カチオンアンチポータ hMATE1、hMATE2-K 及びラット (r) MATE1 の cDNA クローニングに成功した。hMATE1 と hMATE2-K は類似した薬物認識特性を示すものの、セフェム系抗生物質セフラジンやセファレキシンは hMATE1 に、腎毒性の弱い白金系抗腫瘍薬オキサリプラチンは hMATE2-K に特異的に輸送されることを初めて見出した。

シスプラチン並びにオキサリプラチンは共に腎有機カチオントランスポータ OCT2 の基質であり、発現細胞ではいずれも毒性を示す。しかしながら、刷子縁膜側トランスポータの hMATE2-K はシスプラチンの輸送速度は弱いものの、オキサリプラチンを強く輸送することが判明し、臨床におけるオキサリプラチンの腎に対する低毒性は、hMATE2-K による積極的な尿細管分泌によることが強く示唆

された。

E. 結論

平成16―18年の3年間に渡る研究を進め、5/6腎摘出ラットを用いて、小腸上皮細胞並びに腎近位尿細管上皮細胞における遺伝子発現の変化を網羅的かつ詳細に解析し、慢性腎不全の進展における病期特異的かつ細胞特異的なマーカー候補遺伝子の抽出に成功した。さらに、新しい生体必須物質のトランスポータ遺伝子のクローニングに加え、新しい有機カチオントランスポータ hMATE2-K、rMATE1 のクローニングにも成功した。さらに、MATE2-K に着目しオキサリプラチンの腎への低毒性に関する分子機構の解明を行うことができた。これらの成果は、薬剤性腎障害の克服と予防、さらには回復を念頭にした腎保護薬物治療法開発のための有用な基礎情報になると考えられる。

F. 成果発表

1. 論文発表

1) Yonezawa A, Masuda S, Nishihara K, Yano I, Katsura T, Inui K, Association between tubular toxicity of cisplatin and expression of organic cation transporter rOCT2 (Slc22a2) in the rat. Biochem Pharmacol 70:1823-1831 (2005).

2) Sakurai Y, Motohashi H, Ogasawara K, Terada T, Masuda S, Katsura T, Mori N, Matsuura M, Doi T, Fukatsu A and Inui K, Pharmacokinetic significance of renal OAT3 (SLC22A8) for anionic drug elimination in patients with mesangial proliferative glomerulonephritis. Pharm Res 22:2016-2022 (2005).

3) Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, Ueo H, Okuda M, Katsura T and Inui K, Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. Drug Metab Pharmacokinet 20:379-386 (2005).

4) Urakami Y, Kimura N, Okuda M, Masuda S, Katsura T and Inui K (2005) Transcellular transport of creatinine in renal tubular epithelial cell line LLC-PK1. Drug Metab Pharmacokinet 20:200-205 (2005).

5) Shimizu, Y., Masuda, S., Nishihara, K., Ji, L., Okuda, M., and Inui, K., Increased protein level of PEPT1 intestinal H^+/peptide cotransporter up-regulates absorption of glycylsarcosine and ceftibuten in 5/6 nephrectomized rats. Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol 288(4):G664-G670 (2005)

6) Omae, T., Goto, M., Shimomura, M., Masuda, S., Okuda, M., and Inui, K., Transient up-regulation of P-glycoprotein reduces tacrolimus absorption after ischemia-reperfusion injury in rat ileum. Biochem Pharmacol 69 (4) 560-567 (2005)

7) Fukudo, M., Yano, I., Masuda, S., Okuda, M., and Inui, K., Distinct inhibitory effects of tacrolimus and cyclosporin A on calcineurin phosphatase activity. J Pharmacol Exp Ther 312 (2) 816-825 (2005)

8) Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Kishimoto K, Katsura T, Ogawa O, Inui K: Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H^+/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2. J Am Soc Nephrol, 17 (8) 2127-2135 (2006).

9) Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, Katsura T, Inui K: Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3 and MATE family). J Pharmacol Exp Ther, 319 (2) 879-886 (2006).

10) Masuda S, Goto M, Fukatsu S, Uesugi M, Ogura Y, Oike F, Kiuchi T, Takada Y, Tanaka K, Inui K: Intestinal MDR1/ABCB1 level at surgery as a risk factor of acute cellular rejection in living-donor liver transplant patients. Clin Pharmacol Ther, 79 (1) 90-102 (2006)

11) Masuda S, Inui K: An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. Pharmacol Ther, 112(1) 184-98 (2006)

12) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Tanaka K, Inui K: Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living-donor liver transplant patients: twice daily vs. once

daily dosing. Liver Transpl, 12 (2) 292-300 (2006)

13) Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y, Inui K: Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. Pharmacogenet Genomics, 16 (2) 119-127 (2006)

14) Fukatsu S, Fukudo M, Masuda S, Yano I, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Inui K: Delayed effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in a living-donor liver transplant recipient. Drug Metab Pharmacokinet, 21 (2) 122-125 (2006)

15) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Goto M, Uesugi M, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Inui K: Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients. Clin Pharmacol Ther, 80 (4) 331-345 (2006)

16) Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T, Inui K: Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agents-induced nephrotoxicity, Biochem Pharmacol (2007) in press

17) Nishihara K, Masuda S, Ji L, Katsura T, Inui K: Pharmacokinetic significance of luminal multidrug and toxin extrusion 1 in chronic renal failure rats. Biochem Pharmacol (2007) in press

2. 学会発表

・国際学会

1) S Masuda, N Horiba, C Onishi, M Uesugi, M Okuda, K Inui: Decreased expression of NaGLT1 protein and glucose/fructose reabsorption in rat remnant kidney, ASN (米国腎臓学会) Renak Week 2004, October 27-November 1, 2004, Cent Luis, USA

2) Yonezawa A, Masuda S, Nishihara K, Yano I, Katsura T, Inui K, Role of rOCT2 in cisplatin-induced nephrotoxicity, BioMedical Transporters 2005 (2005 年 8 月 14-18 日、Olma Congress Center, St. Gallen, Switzerland)

3) Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T, Inui K: cDNA cloning and functional characterization of a novel H+/organic cation antiporter MATE2-K specifically expressed in the kidney, 2006 年度米国薬学会議、2006 年 10 月 29 日—11 月 1 日、サンアントニオ、米国

4) Yonezawa A, Nishihara K, Yokoo S, Masuda S, Katsura T, Inui K: OCT2/SLC22A2 mediates renal accumulation of cisplatin, which causes nephrotoxicity, 2006 年度米国薬学会議、2006 年 10 月 29 日—11 月 1 日、サンアントニオ、米国

5) Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T, Inui K: A novel human kidney-specific H+/organic cation antiporter MATE2-K: cDNA cloning, tissue distribution and functional characterization, 第 39 回米国腎臓学会議、2006 年 11 月 16—19 日、サンディエゴ、米国

6) Yonezawa A, Nishihara K, Yokoo S, Masuda S, Katsura T, Inui K: Role of Human Organic Cation Transporters (hOCT and hMATE) in the Cellular Accumulation and Toxicity of Cisplatin and Oxaliplatin, but Not Carboplatin and Nedaplatin, 第 39 回米国腎臓学会議、2006 年 11 月 16—19 日、サンディエゴ、米国

・国内学会

1) 増田智先、寺田智祐、米澤　敦、谷原悠子、桂敏也、乾　賢一：ヒト腎のみに発現する新規 H+／有機カチオンアンチポータ MATE2-K の cDNA クローニング、組織分布並びに機能解析、第２８回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、(静岡市グランシップ、平成18年11月9日)

G. 知的所有権の取得状況

1）特許取得　　　　なし

2）実用新案登録　なし

3）その他　　　　　なし

H. 知的所有権の取得状況

1）特許取得　　　　なし

2）実用新案登録　なし

3）その他　　　　　なし

平成18年度

政策創薬総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番４号
共同ビル（小伝馬町駅前） ４Ｆ
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社