

ナノ粒子による脳疾患治療への挑戦

著者	長崎 幸夫
著者別名	NAGASAKI YUKIO
発行年	2012
その他のタイトル	A Challenge to Cerebral Diseases by Nanomedicine
URL	http://hdl.handle.net/2241/118653

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22659008

研究課題名（和文） ナノ粒子による脳疾患治療への挑戦

研究課題名（英文） A Challenge to Cerebral Diseases by Nanomedicine

研究代表者

長崎 幸夫（NAGASAKI YUKIO）

筑波大学・数理物質系・教授

研究者番号：90198309

研究成果の概要（和文）：

本研究はアルツハイマー病、脳梗塞再灌流や脳出血等の脳疾患に対し、ナノ治療による効果的治療を行うため、様々な投与方法とその送達効果に関して検討した。ナノ粒子は両親媒性の分子量 1 万程度の高分子の自己組織化により作成し、疎水性セグメント側鎖にニトロキシドラジカルを導入した（ラジカルナノ粒子、RNP）。pH=7 以下で崩壊するナノ粒子と pH の変化にかかわらず崩壊しないナノ粒子を調製し（それぞれ RNP^N および RNP^O）静脈投与、経口投与、経鼻投与に関して検討した。RNP^O は静脈投与で 1% 程度脳内に送達された。集束超音波ビームを利用することにより送達率が一桁上がることが確認された。経口投与では血中に全く取り込まれることがないことが確認された。RNP^N は静脈投与では RNP^O と同様の傾向であった。一方経口投与では 5-7% 血中に取り込まれ、その一部は脳に送達されることが確認された。これらの結果を基にアルツハイマー病モデルマウスに RNP^N を経口投与したところ、4 週間でほぼ完全に病態が回復する結果が得られた。

研究成果の概要（英文）：

The objective of this work was to investigate if our nanoparticles are delivered to brain in order to use them for cerebral disease such as Alzheimer's disease, stroke, cerebral hemorrhage and brain tumors. Two types of nanoparticles were prepared by self-assembling of amphiphilic block copolymers. One of them disintegrate under acidic environment and the other is no-disintegration regardless of pH change. Stable nitroxide radicals were installed in the core of nanoparticles (abbreviation: RNP^N for pH-sensitive and RNP^O for pH-insensitive nanoparticles). In case of RNP^O, 1-2 % of nanoparticle was delivered to brain by intravenous administration, while no uptake into blood stream was observed via oral administration. When focused ultrasound was employed along with intravenous administration, accumulation tendency increased one order of magnitude higher. In case of RNP^N, almost the same tendency was observed via intravenous administration. It is interesting to note that 5-7% of nanoparticle was absorbed in blood stream and a part of them was delivered in brain via oral administration of RNP^N. Oral administration of RNP^N to Alzheimer's disease model mouse worked effectively. Actually, the condition of a disease recovered almost completely by 4 weeks via oral administration of RNP^N.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	0	1,400,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	390,000	3,090,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：脳血液関門、ナノ粒子、DDS、超音波、アルツハイマー

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞、脳腫瘍のような脳血管疾患による死者は国内で年間 13 万人に及び、死因の第 3 位、寝たきりの原因の 4 割、疾患別医療費では第 1 位、高齢化とともに今後も増加傾向にある。アルツハイマーやパーキンソン病などは直接の死因では無いものの、脳血管疾患を起こす重要な原因の一つにもなっている。さらに近年自殺者は 3 万人を超え、これらも大きな社会問題になっている。このように、脳疾患に対する薬物治療効果を上げることは極めて重要であるものの、血液脳関門(BBB)による薬物汲み出しや細胞間タイトジャンクションは薬物の脳への侵入を阻止し、これが効率的治療を困難にしている。申請者はナノ粒子を利用することにより、通常入りにくいとされる薬剤耐性がん細胞に薬物を入れることに成功した。本研究ではさらにハードルの高い脳内へナノ粒子を運ぶことを目的とし、挑戦的萌芽研究にアプローチする。本研究が達成できれば、様々な薬を脳内に運ぶことが期待できる。

2. 研究の目的

脳梗塞、脳腫瘍のような脳血管疾患による死者は国内で年間 13 万人に及び、死因の第 3 位、寝たきりの原因の 4 割、疾患別医療費では第 1 位、高齢化とともに今後も増加傾向にある。アルツハイマーやパーキンソン病などは直接の死因では無いものの、脳血管疾患を起こす重要な原因の一つにもなっている。さらに近年自殺者は 3 万人を超え、これらも大きな社会問題になっている。このように、脳疾患に対する薬物治療効果を上げることは極めて重要であるものの、脳の薬物治療に関しては向神経薬やラジカルスカベンジャー、エダラボンなど、いわばたまたま脳に入ることがわかったものにすぎず、血液脳関門(BBB)による薬物汲み出しや細胞間タイトジャンクションが薬物の脳への侵入を阻止し、これが効率的治療を困難にしている。このようにハードルの高い脳内へ薬物を自由に運ぶことができれば脳薬物治療を飛躍的に発展させることが期待される。申請は最近ナノ粒子を利用することにより、通常入りにくいとされる薬剤耐性がん細胞に薬物を入れることに成功した(J.Mat.Chem., 17: 3720-3725 (2007).)。これは細胞膜近傍に働く P 糖たんぱくによる薬物汲み出し機構をナノ粒子が妨げた結果、細胞内部にナノ粒子が運ばれ、そこで薬物が放出されるためと考えられる。本研究では様々なナノ

粒子を設計し、その構造的特徴と脳への取り込みを汲み出し糖たんぱく機構を含む様々な観点で検討し、ナノ粒子の脳内への取り込みにチャレンジする。この研究が達成できれば、様々な薬を脳内に運ぶことが期待できる。本研究では申請者らがこれまで検討を進めてきたナノ粒子を利用し、下記のように検討を行った。

(1)ナノ粒子のデザイン

pH 低下で崩壊するナノ粒子 RNP^N および崩壊しないナノ粒子 RNP^O の合成

(2)評価モデル系の構築と評価

脳梗塞、脳腫瘍、アルツハイマー病などの疾患モデルマウスの作製。

(3)取り込み評価

作製した細動物を用い、取り込み評価を行う。とくに動物において静脈投与、経口、経鼻投与法によるナノ粒子の取り込み評価を行った。また、集束超音波によるナノ粒子の脳への取り込み評価を行った。

取り込み評価に際しては、RI による動態評価だけでなく、共焦点蛍光顕微鏡を利用し、脳血流と汲み出しの二重染色法を構築し、評価を行った。

3. 研究の方法

ナノ粒子の脳内への取り込みを検討する上で、ナノ粒子の創り込みと in vivo による取り込み評価が重要なポイントである。具体的には①pH に応答するおよび応答しない 40nm 程度のナノ粒子を作成した。②作成したナノ粒子を用い、静脈投与、経口、経鼻投与を行った。③脳梗塞、脳腫瘍、アルツハイマー病の疾患モデルマウスを作成し、取り込み評価を行った。④集束超音波による BBB の影響と脳への取り込み評価を行った。

(1) pH 応答性、非応答性ナノ粒子の設計：水溶性ポリエチレングリコールと疎水性ポリクロロメチルスチレンからなるブロック共重合体を合成した(PEG-b-PCMS)。クロロメチル基に 4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルサイズピペリジン 1-オキシ(4-アミノ TEMPO)を導入し、PEG-b-ポリ[4-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ)アミノメチルスチレン](PEG-b-PMNT)を合成した。また 4-アミノ TEMPO の代わりに 4-ヒドロキシ TEMPO を用い、PEG-b-ポリ[4-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ)オキシメチルスチレン](PEG-b-PMNOT)を合成した。これらのブロック共から透析法によりナノ粒子(それぞれ RNP^N、RNP^O と略記する)

(2) 動物への投与：静脈、経口、経鼻投与法に

よるナノ粒子の取り込み評価を行なった。ICR マウスを中心に検討を進めたが、脳梗塞や脳腫瘍モデルではラットを利用した。

- (3) 疾患モデル動物の作成：脳梗塞再灌流モデルラット、脳出血モデルラット、脳腫瘍モデルラットを作成した。アルツハイマーモデルマウスは市販の SAMOP8 を用いる。脳梗塞再灌流モデルは雄性 SD ラットの一過性中大脳動脈閉塞により作製し(*Brain Res.* **979**, 188-193 (2003))、ナノ粒子薬剤を虚血再灌流 30 分後に投与した。脳出血モデルラットは 1.1MHz の集束超音波を左脳にあて、エバンスブルーおよび超音波イメージングで出血を確認した。脳腫瘍モデルラットは頭蓋骨内部の大脳表面に腫瘍細胞を注入し、脳腫瘍モデルを作成した。
- (4) 脳への取り込み評価：正常 ICR マウスおよび疾患モデル動物へナノ粒子薬剤を投与する。この場合、疾患モデル作製時間と投与タイミングの評価が重要である。アルツハイマーにおいては Morris 型迷水路試験により、脳梗塞モデルにおいてはドップラー型血流計においてそれぞれ疾患モデル形成の評価を行う。また脳腫瘍モデルおよび脳出血もでは超音波イメージングにより評価を行った。これらの透過性に関しては RI を中心に、ラジカルスピントラップ剤を用い、電子スピン共鳴(ESR)によっても検討を行なった。
- (5) 外部刺激による取り込み法の検討：収束超音波による取り込み向上の評価を行なった。様々な超音波強度での取り込みを ESR を用いて評価した。

4. 研究成果

- (1) 粒径測定と物理化学的評価：作成したナノ粒子 RNP^N および RNP^O の粒径は中性条件下で 40nm 程度であった。RNP^O は pH 変化にかかわらず変化しなかったものの、RNP^N は pH=7 以下で光散乱強度が低下し、崩壊していることが確認された。
- (2) 動脈投与：作成した 2 種のナノ粒子をマウス尾静脈から投与し、脳への集積を確認した。集積は ESR によって行うとともに、¹²⁵I ラベル化し、RI によっても評価した。この実験では両粒子とも投与量の 1~2% が脳へ集積することが確認された。また、脳梗塞再灌流モデルラットでは蛍光ラベルした RNP^N を投与したところ、梗塞部位以外への取り込みも見られ、BBB が弛緩していることが確認された。
- (3) 経口投与：RNP^N および RNP^O の経口投与試験を行った。RNP^O は全く血中に取り込まれないため、脳に到達しなかった。一方で RNP^N は投与量の 5~7% が血中に取り込まれることが確認された。また、血中では 24 時間以上滞留していた。これは胃で RNP^N が崩壊したの

ち、小腸から吸収され、血流にのるものの、ポリカチオンであるため、血中のタンパク質等に結合して循環するため長時間滞留が達成されたものと考えられる。また、脳には 1% 程度取り込まれていることが確認された。

- (4) ナノ粒子治療：血中投与で脳への送達が確認されたため、脳梗塞再灌流モデル、脳出血モデルに対する検討を静脈注射にて行った。脳梗塞再灌流では再灌流後に大量の活性酸素が生成し、これが脳のダメージを拡大することが知られている。RNP^N はニトロキシドラジカルが活性酸素を消去するため、この投与を行ったところ、梗塞サイズが半分になり、効果的に機能していることが確認された。また、脳出血は出血部位で食細胞等が活性酸素を産生し、障害を拡大する。そこで脳出血モデルに RNP^N を投与したところ、未投与では 24 時間後にも出血痕が見られるものの、投与群では 24 時間後には出血が見られず、極めて効果的であった。このように我々のナノ粒子は脳梗塞時の血栓溶解治療において、再灌流障害抑制とともに出血事故に伴う障害緩和にも効果的な新しいナノ治療薬として期待できる。

一方、経口投与 RNP^N は慢性疾患に対する効果が期待できるため、アルツハイマーモデルラットでの評価を行った。SAMP8 マウスによる行動実験の結果、4 週間の投与で認識力が正常マウスと同等となり、神経細胞の回復も認められた。このように我々のナノ粒子は慢性疾患にも利用可能で、特に効果的薬剤のないアルツハイマー病に対しても高い効果があることが確認され、新しいナノ治療薬として期待できる

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 11 件、すべて査読付き論文)

1. Pennapa Chonpathompikunlert, Ching-Hsiang Fan, Yuki Ozaki, Toru Yoshitomi, Chih-Kuang Yeh, Yukio Nagasaki, Redox Nanoparticle Treatment Protects Against Neurological Deficit in Focused Ultrasound-Induced Intracerebral Hemorrhage, *Nanomedicine*, in press.
2. Toru Yoshitomi, Yukio Nagasaki, Design and preparation of a nanoprobe for imaging inflammation sites, *Biointerphase*, in press
3. Shogo Sumitani, Motoi Oishi, Tatsuya Yaguchi, Hiroki Murotani, Yukichi Horiguchi, Minoru Suzuki, Koji Ono, Hironobu Yanagie, Yukio Nagasaki, Pharmacokinetic Study and In Vivo Cancer Boron Neutron Capture Therapy Based on Core-Polymerized and Boron-Conjugated Micelles, *Biomaterials*, Volume 33, Issue 13, May 2012, Pages

3568–3577(DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.01.039)

4. Yukio Nagasaki, Nitroxide radicals and nanoparticles: A partnership for nanomedicine radical delivery, *Therapeutic Delivery*, 3(2) 1-15(2012)
5. Chonpathompikunlert Pennapa, Toru Yoshitomi, Han Junkyu, Hiroko Isoda, Yukio Nagasaki: The Use of Nitroxide Radical-containing Nanoparticles Coupled with Piperine to Protect Neuroblastoma SH-SY5Y cells from A β -Induced Oxidative Stress, *Biomaterials*, 32, 8605-8612 (2011).
6. Chonpathompikunlert Pennapa, Toru Yoshitomi, Han Junkyu, Kazuko Toh, Hiroko Isoda, Yukio Nagasaki: Chemical Nanotherapy -Nitroxyl Radical-containing Nanoparticle (RNP) Protects Neuroblastoma SH-SY5Y cells from A β -induced Oxidative Stress, *Therapeutic Delivery*, 2(5), 585–597 (2011).
7. Toru Yoshitomi, Yukio Nagasaki: Nitroxyl radical-containing nanoparticles for novel nanomedicine against oxidative stress injury, *Nanomedicine*, April, Vol. 6, No. 3, Pages 509-518 (2011).
8. Aki Marushima, Hideo Tsurusima, Toru Yoshitomi, Kazuko Toh, Aki Hirayama, Yukio Nagasaki, Akira Matsumura: Newly Synthesized Radical-containing Nanoparticles (RNP) Enhance Neuroprotection after Cerebral Ischemia-reperfusion Injury, *Neurosurgery*, 68, 1418-1426 (2011).
9. Chonpathompikunlert Pennapa, Han Junkyu, Toh Kazuko, Hiroko Isoda, Nagasaki Yukio: TEMPOL Protects Human Neuroblastoma SH-SY5Y cells Against β -amyloid-induced Cell Toxicity, *European Journal of Pharmacology*, 650 544-549. (2011).
10. 丸島 愛樹, 鈴木 謙介, 長崎 幸夫, 吉富 徹, 藤 加珠子, 鶴嶋 英夫, 平山 暁, 松村 明, 脳虚血再灌流における酸化ストレス障害と脳保護療法—pH応答性ラジカル含有ナノ粒子(radical-containing nanoparticle: RNP)の可能性—, *脳卒中*, 552-558, 32 (2010).
11. Chonpathompikunlert Pennapa, Han Junkyu, Toh Kazuko, Hiroko Isoda, Nagasaki Yukio: TEMPOL Protects Human Neuroblastoma SH-SY5Y cells Against β -amyloid-induced Cell Toxicity, *European Journal of Pharmacology*, 650 544-549. (2010).

[学会発表] (計 32 件)

1. Yukio Nagasaki, Oral Nanotherapy by Redox Polymer Nanoparticle, International Advanced Drug Delivery System(IADDS), 2012.4.26, Industrial Technology Research Institute, Hsinchum, Taiwan

2. Yukio Nagasaki, Redox nanoparticle therapy for ischemic reperfusion injuries, UK-Japan Research Symposium:, Molecular Mechanisms of Stress Response in Disease, 2012.4.7, Tsukuba Science Information Center, Tsukuba, Japan
3. Yukio Nagasaki, Nanotherapy by self-assembling redox polymer, Seminar at U.C. , 2012.3.29, San Diego, San Diego, USA
4. Pennapa Chonpathompikunlert, Toru Yoshitomi, Yukio Nagasaki, Effects of nitroxide radical-containing nanoparticles suppress inflammation-induced edema and pain behavior in mice, MANA International Symposium 2012, 2012.3.2 PB-12, Tsukuba, Japan
5. Yukio Nagasaki, "Design for Interface between Biology and Materials and their application to Nanomedicine", Seminar at Adam Mickewicz University, 2012.1.20, Bionano Technology Center, Poznan, Poland,
6. Yukio Nagasaki, Self-assembled Redox Polymers for Novel Nanomedicine, GCOE satellite symposium on nanobioscience, nanobiotechnology and nanomedicine, 2011.11.28, Kyushu University. Fukuoka, Japan
7. Yukio Nagasaki: "Self-assembled Redox Polymer Drug -Synthesis, Physicochemical Characteristics and Nanotherapy-", Advanced ESR Studies for New Frontiers in Biofunctional Spin Science and Technology"(AEBST 2011), 2011.11.13, Kobe, Japan
8. 長崎 幸夫, 「脳疾患に作用するレドックスポリマードラッグ」, 第60回高分子討論会, 2011.9.28-30, 津島キャンパス, 岡山大学
9. Yukio Nagasaki, "SELF-ASSEMBLING REDOX POLYMER DRUG FOR ANTI-OXIDATIVE STRESS INJURY", 2nd International School - Nano2011. Nanomaterials and Nanotechnologies in Living Systems. Safety and Nanomedicine. 2011.09.19-24, Moscow Region, Russia.
10. Yukio Nagasaki, "Self-Assembling Redox Polymer for Ischemia Reperfusion Therapy", The 3rd Asian Biomaterials Congress, 2011.09.15-17. BEXCO Busan, Korea .
11. Yukio Nagasaki, 「Self-assembling Redox Polymer Drugs for Cancer, Cerebral Disease and Inflammatory Bowel Disease, *Polymers in Medicine and Biology* 2011, 2011.9.2-5, the Hilton Sonoma Wine Country in Santa Rosa, California USA.
12. Yukio Nagasaki, 「SELF-ASSEMBLING REDOX POLYMER DRUGS FOR NOVEL NANOTHERAPY」, 5th Biennial Meeting of SFRR Asia 2011, 2011.8.31-9.4, Kagoshima Citizens' Culture Hall, Kagoshima, Japan.
13. Yukio Nagasaki, "Polymer Nanoparticle-based Nitric Oxide (NO) Photodonor with NO-mediated Antitumor

- Activity”, The 11th Annual Congress of the Korean Photodynamic Association and the 3rd Symposium of the Asian Photodynamic Association, 2011.8.20, Industry-University Cooperation Bldg., Konkuk University, Korea.
14. 長崎幸夫, 「レドックスナノメディシンの特徴と機能」, フリーラジカルスクール, 2011.8.8, 館山.
 15. Yukio Nagasaki, “Nanomedicine for the treatment of neurological disease, cancer and inflammatory bowel disease -Design of nitroxide radical-containing nanoparticle as an anti-oxidative stress nanotherapy-“, 2011.8.3, Georgetown University Seminar, Georgetown Univ. USA
 16. Yukio Nagasaki: “Design and Applications of Poly(chloromethylstyrene)-Based Materials for Surface Modification by Atmospheric Plasma”, The 24th Symposium on Plasma Science for Materials (SPSM-24), 2011.7.19-20, Osaka University
 17. 長崎幸夫, Chonpathompikunl Pennapa, 吉富徹, 尾崎佑樹, Yeh Chi-Kuang, Fan Ching-Hsiang: 「収束超音波ビーム/マイクロバブル法による脳出血障害のレドックスナノ粒子による抑制効果」, 第64回日本酸化ストレス学会, 2011.7.2-3, 北海道ルスツリゾートホテル&コンベンション
 18. 長崎幸夫: “ナノ粒子がアシストするピンポイント治療”, 第27回日本DDS学会, 2011.6.9-10, 東京大学本郷キャンパス
 19. 長崎幸夫: “自己組織化能を有する新しいレドックス型ポリマードラッグ(RPD)”, 第27回日本DDS学会, 2011.6.9-10, 東京大学本郷キャンパス
 20. Chonpathompikunlert Pennapa, Yoshitomi Toru, Han Junkyu, Toh Kazuko, Isoda Hiroko, Nagasaki Yukio: Combination nanotherapy for drug delivery by antioxidative nanocarrier, International Symposium on Free Radical Research Contribution to Medicine, 2011.1.20-21, Kyoto, Japan
 21. Nagasaki Yukio: Nanoparticle Therapy -Nitroxyl Radicals in Nanoparticle Scavenge ROS in Ischemia Reperfusion Injury-, SFRBM 2010 - 17th Annual Meeting of the Society for Free Radical Biology and Medicine, 2010.11.17-21, Orlando, Florida, USA
 22. Nagasaki Yukio: Novel Nanoparticles Functionalized for Anti-Oxidative Stress, NanoDDS'10, 2010.10.3-5, Omaha, Nebraska USA
 23. 長崎 幸夫: 抗酸化ストレス能を創り込んだナノメディシンの創出, Bio Japan2010, 2010.10.1, パシフィコ横浜ディ
 24. 吉富徹, 長崎幸夫: ニトロキシルラジカル含有ナノ粒子を用いた酸化ストレス障害の
- 治療と診断, 第59回高分子討論会, 2010.9.15-17, 北海道大学, 北海道
25. Nagasaki Yukio, Nitroxyl Radical Containing Nanoparticle for Novel Theranostics, 3rd International NanoBio Conference 2010.8.23-27, Zurich Switzerland
 26. Nagasaki Yukio, Yoshitomi Toru :Novel nitroxyl radical containing nanoparticle: Bioimaging and therapy, 240th ACS National Meeting & Exposition, 2010.8.26, Boston, Massachusetts, USA
 27. 吉富徹, 長崎幸夫, 酸化ストレス疾患の治療と診断を目指したラジカル含有ナノ粒子の設計, 第39回医用高分子シンポジウム, 2010.7.26-27, 東京大学
 28. Nagasaki Yukio, Novel Nanoparticle Theranostics for Anti-oxidative Stress-Nanoparticle for Ischemia Reperfusion Injury-, The 37th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 2010.7.10-14, Portland, Oregon, USA
 29. Chonpathompikunlert Pennapa, Yoshitomi Toru, Han Junkyu, Toh Kazuko, Isoda Hiroko, Nagasaki Yukio: Neuroprotective effect of Radical-containing Nanoparticle (RNP) against Alzheimer's amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress in SH-SY5Y cells 第63回日本酸化ストレス学会学術集会, 2010.6.24-25, 神奈川県民ホール
 30. 長崎 幸夫: ニトロキシルラジカルを利用した新しいバイオマテリアルの設計, 2010.5.26, 第59回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜
 31. Nagasaki Yukio: Nitroxyl radical-containing nanoparticles for ischemia reperfusion injury, Particle2010, 2010.5.23, Orlando, Florida, USA
 32. Nagasaki Yukio :Novel Anti-Oxidative Stress Nanoparticle for Ischemia Reperfusion-Injury, 2010 Annual Meeting and Exposition, 2010.4.21-24, Society for Biomaterials, Washington State Convention Center, Washington, Seattle, USA
- 〔図書〕 (計2件)
- ① 長崎幸夫, 技術評論社、高分子材料が一番わかる、2011年、20ページ
 - ② 長崎 幸夫、ACS Symposium Series, American Chemical Society, Design of Highly Functional Antiferritin-Immunolates by Hybridization of Antiferritin/Mixed-PEG Polymers onto Polystyrene Submicroparticles、2010年、pp243-258
- 〔産業財産権〕
- 出願状況 (計1件)
- 非公開のため、公開を控えさせていただきます。

[その他]
ホームページ等
http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki_lab/index.htm

6. 研究組織
(1)研究代表者
長崎 幸夫 (NAGASAKI YUKIO)
筑波大学・数理物質系・教授
研究者番号：90198309