

システム生物医学ラボラトリー

システム生物医学から
画期的新薬を作る

2000年のヒトゲノム解読をうけて、生命科学は大きな飛躍を迎えました。従来無限と考えられていた人間の遺伝情報が、30億塩基対のDNAにコードされた約3万個の遺伝子として、多数ではあるけれど有限のものとして理解されるようになりました。我々システム生物医学ラボラトリー（LSBM）では、人間の3万以上の遺伝子発現を多数の臓器と細胞で測定し、ウェブ上にデータベースとして開示。その結果、そこから肝臓の新たな診断、治療薬が生まれつつあります。

衝撃はまずDNAチップを用いた遺伝子発現の網羅的解析が可能となり生命の全体像をとらえることから始まりました。そこに見出されるのは、数千のフィードバックが重なった新たな生命像です。ヒトの病気はフィードバックの脆弱なところで起こり、その治

療はフィードバックの多数が担う定常状態を補正することが目的となります。この考え方から新しいコレステロール治療薬の開発が進み、世界的規模の新薬が誕生しました。

ゲノム情報と生命システムの理解に基づく様々な疾患治療が2010年には花開くと考えられています。厳しい経済情勢の日本においては、生命科学の進展からの技術革新は21世紀前半の経済発展の鍵となります。産業界、国および自治体、大学が協力して、システムとしての人間理解から癌や動脈硬化、膠原病やウイルス疾患などに画期的な治療法の開発を速やかに進めることが必須です。

システム生物医学ラボラトリーは、従来の公務員型のシステムをやめ、文部省および大学、国および自治体のプロジェクト、民間企業、ベンチャー企業の4つの財源を柱に、研

究費で雇われる特任教員制度を中心に、核内受容体、G蛋白質共役型受容体、癌高発現蛋白質を中心に創薬標的蛋白質1000個を発現、モノクローナル抗体作成を一気に進め、世界をリードしようと試みています。

血管を成り立たせるシステムを解明する
白血球が血管壁に集まる機序を解明し治療薬を作る

ディレクター
教授
児玉 龍彦

脳卒中や虚血性心疾患の原因となるアテローム性動脈硬化の発症を血管のシステム解析から明らかにすることを目指している。動脈硬化では、コレステロールの沈着した血管壁に、単球がマクロファージへ分化し、脂質を蓄積することで発生した泡沫細胞が集まり、プラークという病変を形成することが鍵となる。

我々は世界に先がけて、120頭のウシ臓器からコレステロール蓄積をになうマクロファージのスキャベンジャー受容体をクローニングし、Nature誌の表紙にもなった構造を解明した。さらにスキャベンジャー受容体ノックアウトマウスを作成し、動脈硬化縮小を証明した。

スキャベンジャー受容体は単球から

マクロファージになるとデフォルトで発現することがわかり、病変形成には、単球が血管壁に集まること重要である。そこで単球集積の機構を現在2つの手法で解明しようとしている。

第一の問題点は、コレステロールが蓄積するとなぜ単球が集積するかである。この解明のため、血管内皮細胞と平滑筋細胞の混合培養系を作成し、低酸素などがアテローム誘発因子と働くことが明らかになっている。さらに現在、コレステロール負荷と低酸素の相乗効果について解明を進めている。

第二のアプローチは、内皮細胞における接着因子の誘導機構である。サイトカイン刺激後の単球接着を阻害する医薬品のスクリーニングを進め、その結果、K7174類縁化合物が著効を示すことを発見した。この化合物群はNFκBでなくGATAAを抑制して接着因子VCAM1の

誘導を抑制する。VCAM1誘導はPI3K阻害剤、蛋白合成阻害剤シクロヘキシミドでも抑制されており、サイトカイン刺激後の新たなシグナル経路存在のモデルとして解析を進めている。

これらの研究から、脂質代謝改善薬NK104や、抗酸化剤BO653、接着因子誘導阻害剤K7174類縁化合物などの作用機構の解明や開発の協力を進め、新たな動脈硬化と炎症性疾患への治療薬開発にのぞんでいる。

図1 混合培養系で内皮細胞下に潜り込む単球

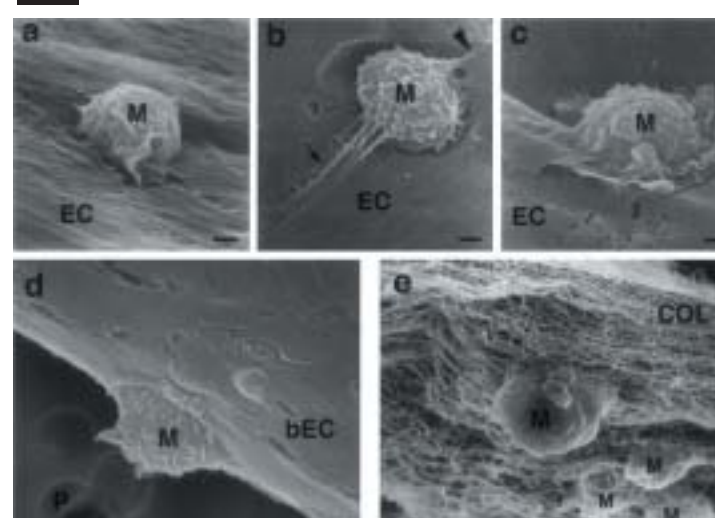
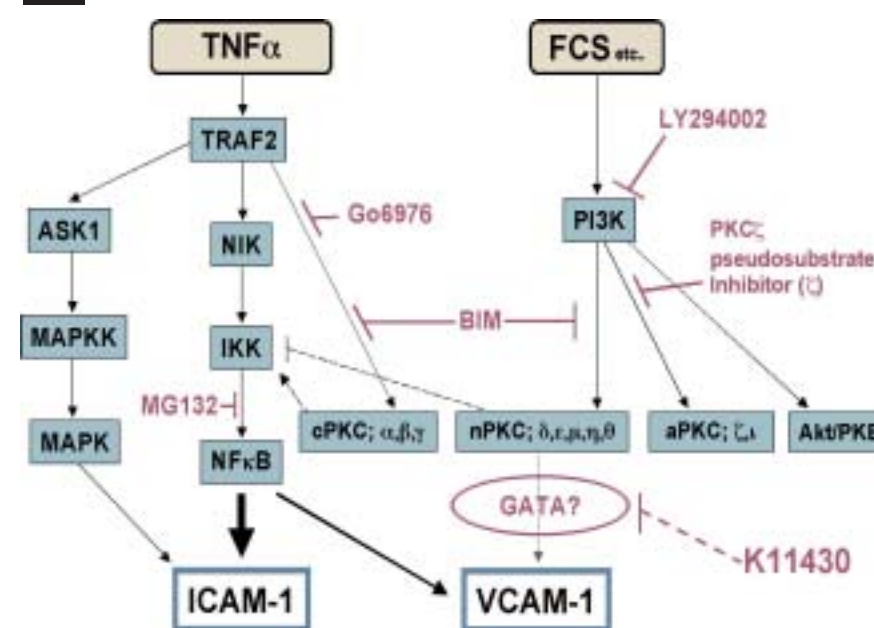


図2 血管壁細胞の混合培養系装置



図3 TNFからの新たなシグナル伝達経路



生命情報を統合解析し、データを可視化する 新規生命情報システムの樹立を目指す



教授
油谷 浩幸

生命情報を統合的に収集し、生命現象を機能ゲノミクスの立場から総合的に理解すること、すなわち「システム生物医学」の創成を目的とする。遺伝子発現情報を体系的に取得、解析するシステムを確立するとともに、ゲノム情報やプロテオミクス技術等からの生命情報を統合解析し、

データを可視化する新規生命情報システムの樹立を目指す。癌を始めとするヒト疾患の発症機構および易罹患性についてのゲノミクス解析を通して、「癌のシステム生物学」の実現、創薬の標的となる有用新規分子の同定と機能解析を目指している。

1) 高速な生命情報取得

マイクロアレイ解析情報に加えてモノクロナル抗体による細胞内局在情報、ゲノム変異情報、染色体局在情報を合わせて取得し、統合することを図る。抗体を用いた相互作用解析

などのタンパク機能解析を目指す。

2) 転写ネットワークの解明

転写制御領域の解析やRNAiなどの遺伝子ノックダウンによる個別遺伝子機能の阻害により、遺伝子ネットワークの解明を目指す。さらに薬剤添加による遺伝子転写情報との融合により、薬剤作用の解明も期待できる。

3) 高感度発現解析技術の開発

疾病組織をはじめとする微量検体における遺伝子発現変動のモニタリ

ングを行うために、高感度マイクロアレイシステムを開発する。DNA 蛋白質相互作用の検出系の開発を進める。

4) トランスレーショナル研究

特異的抗体を用いた新規腫瘍マーカー、標的治療の開発への実用化を目指す。

図1 生命科学のパラダイムシフト

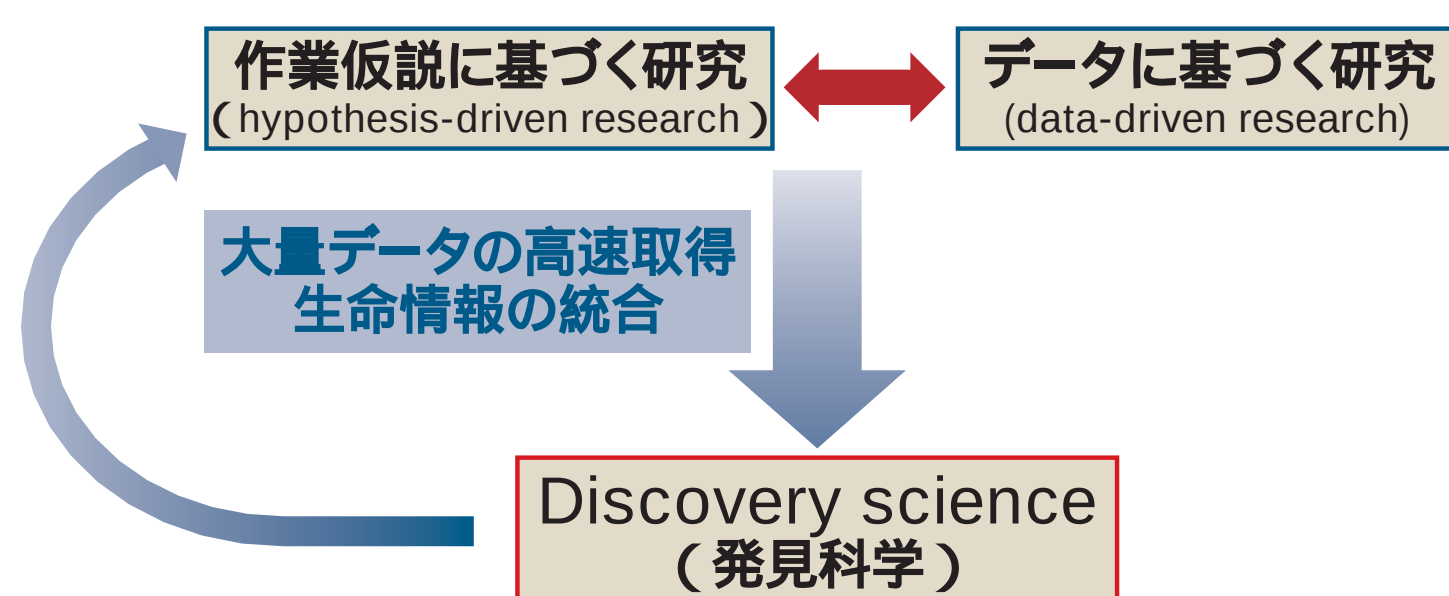
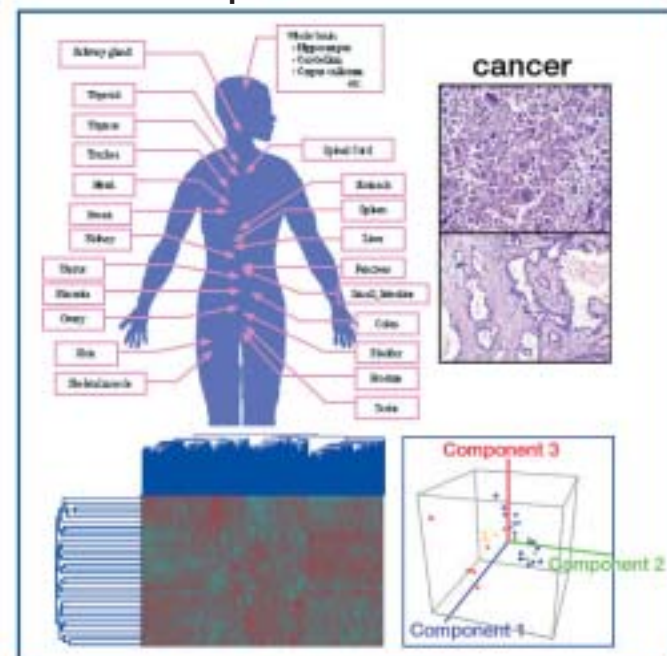


図2

癌のシステム生物学

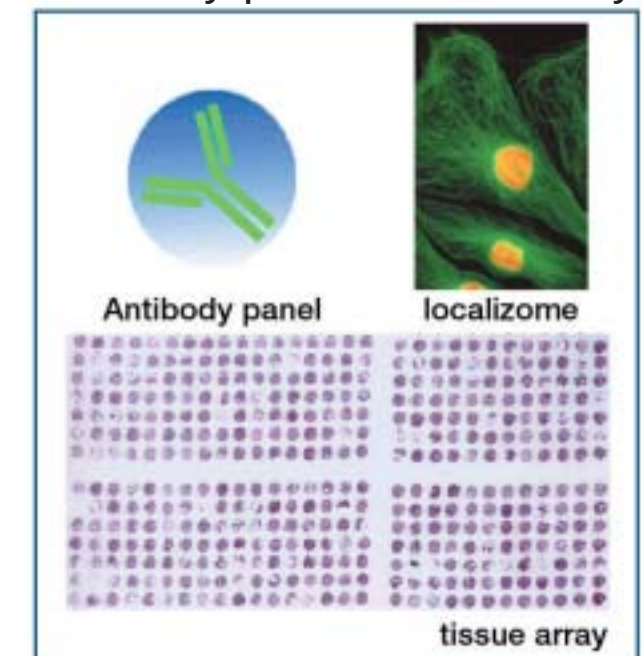
Transcriptome



High sensitivity array system



Antibody panel/tissue array



Transcriptome

Proteome Localisome

Systems Biology and Medicine Database (SBM-DB)



図3 システム生物医学データベース

正常組織															癌細胞株															癌														
																														Colon_C6														
																														Semic_G3														
																														panc_HCC														
																														panc_H1975														
																														Lung_C5														
																														C638														
																														HepG2														
																														HepHep														
																														HepHep2														
																														HepHep3														
																														HepHep4														
																														HepHep5														
																														HepHep6														
																														HepHep7														
																														HepHep8														
																														HepHep9														
																														HepHep10														
																														HepHep11														
																														HepHep12														
																														HepHep13														
																														HepHep14														
																														HepHep15														
																														HepHep16														
																														HepHep17														
																														HepHep18														
																														HepHep19														
																														HepHep20														
																														HepHep21														
																														HepHep22														
																														HepHep23														
																														HepHep24														
																														HepHep25														
																														HepHep26														
																														HepHep27														
																														HepHep28														
																														HepHep29														
																														HepHep30														
																														HepHep31														
																														HepHep32														
																														HepHep33														
																														HepHep34														
																														HepHep35														
																														HepHep36														
																														HepHep37														
																														HepHep38														
																														HepHep39														
																														HepHep40														
																														HepHep41														
																														HepHep42														
																														HepHep43														
																														HepHep44														
																														HepHep45														
																														HepHep46														
																														HepHep47														
																														HepHep48														
																														HepHep49														
																														HepHep50														
																														HepHep51														
																														HepHep52														
																														HepHep53														
																														HepHep54														
																														HepHep55														
																														HepHep56														
																														HepHep57														
																														HepHep58														
																														HepHep59														
																														HepHep60														
																														HepHep61														
																														HepHep62														
																														HepHep63														
																														HepHep64														
																														HepHep65														
																														HepHep66														
																														HepHep67														
																														HepHep68														
																														HepHep69														
																														HepHep70														
																														HepHep71														
																														HepHep72														
																														HepHep73														
																														HepHep74														
																														HepHep75														
																														HepHep76														
																														HepHep77														
																														HepHep78														
																														HepHep79														
																														HepHep80														
																														HepHep81														
																														HepHep82														
																														HepHep83														
																														HepHep84														
																														HepHep85														
																														HepHep86														
																														HepHep87														
																														HepHep88														
																														HepHep89														
																														HepHep90														
																														HepHep91														
																														HepHep92														
																														HepHep93														
																														HepHep94														
																														HepHep95														
																														HepHep96														
																														HepHep97														
																														HepHep98														
																														HepHep99														
																														HepHep100														
																														HepHep101														
																														HepHep102														
																														HepHep103														
																														HepHep104														
																														HepHep105														
																														HepHep106														
																														HepHep107														
																														HepHep108														
																														HepHep109														
																														HepHep110														
																														HepHep111														
																														HepHep112														
																														HepHep113														
																														HepHep114														
																														HepHep115														
																														HepHep116														
																														HepHep117														
																														HepHep118														
																														HepHep119														
																														HepHep120														
																														HepHep121														
																														HepHep122														
																														HepHep123														
																														HepHep124														
																														HepHep125														
																														HepHep126														
																														HepHep127														
																														HepHep128														
																														HepHep129														
																														HepHep130														
																														HepHep131														
																														HepHep132														
																														HepHep133														
																														HepHep134														
																														HepHep135														
																														HepHep136														
																														HepHep137														
																														HepHep138														
																														HepHep139														
																														HepHep140														
																														HepHep141														
																														HepHep142														
																														HepHep143														
																														HepHep144														
																														HepHep145														
																														HepHep146														
																														HepHep147														
																														HepHep148														
																														HepHep149														
																														HepHep150														
																														HepHep151														
																														HepHep152														
																														HepHep153														
																														HepHep154														
																														HepHep155														
																														HepHep156														
																														HepHep157														
																														HepHep158														
																														HepHep159														
																														HepHep160														
																														HepHep161														
																														HepHep162														
																														HepHep163														
																														HepHep164														
																														HepHep165														
																														HepHep166														
																														HepHep167														
																														HepHep168														
																														HepHep169														
																														HepHep170														
																														HepHep171														
																														HepHep172														
																														HepHep173														
																														HepHep174														
																														HepHep175														
																														HepHep176														
																														HepHep177														
																														HepHep178														
																														HepHep179														
																														HepHep180														
																														HepHep181														
																														HepHep182														
																														HepHep183														
																														HepHep184														
																														HepHep185														
																														HepHep186														
																														HepHep187														
																														HepHep188														
																														HepHep189														
																														HepHep190														
																														HepHep191														
																														HepHep192														
																														HepHep193														
																														HepHep194														
																														HepHep195														
																														HepHep196														
																														HepHep197														
																														HepHep198														
																														HepHep199														
																														HepHep200														
																														HepHep201														
																														HepHep202														
																														HepHep203														
																														HepHep204														
																														HepHep205														
																														HepHep206														
																														HepHep207														
																														HepHep208														
																														HepHep209														
																														HepHep210														
																														HepHep211														
																														HepHep212														
																														HepHep213														
																														HepHep214														
																														HepHep215														
																														HepHep216														
																														HepHep217														
																														HepHep218														
																														HepHep219														
																														HepHep220														
																														HepHep221														
																														HepHep222														
																														HepHep223														
																														HepHep224														
																														HepHep225														
																														HepHep226														
																														HepHep227														
																														HepHep228														
																														HepHep229														
																														HepHep230														
																														HepHep231														
																														HepHep232														
																														HepHep233														
																														HepHep234														
																														HepHep235														
																														HepHep236														
																														HepHep237														
																														HepHep238														
																														HepHep239														
																														HepHep240														
																														HepHep241														
																														HepHep242														
																														HepHep243														
																														HepHep244														
																														HepHep245														
																														HepHep246														
																														HepHep247														
																														HepHep248														
																														HepHep249														
																														HepHep250														
																														HepHep251														
																														HepHep252														
																														HepHep253														
																														HepHep254														
																														HepHep255														
																														HepHep256														
																														HepHep257														
																														HepHep258														
																														HepHep259														
																														HepHep260														
																														HepHep261														
																														HepHep262														
																														HepHep263														
																														HepHep264														
																														HepHep265														
																														HepHep266														
																														HepHep267														
																														HepHep268														
																														HepHep269														
																														HepHep270														
																														HepHep271														
																														HepHep272														
																														HepHep273														
																														HepHep274														
																														HepHep275														
																														HepHep276														
																														HepHep277														
																														HepHep278														
																														HepHep279														
																														HepHep280														
																														HepHep281														
																														HepHep282														
																														HepHep283														
																														HepHep284														
																														HepHep285														
																														HepHep286														
																														HepHep287														
																														HepHep288														
																														HepHep289														
																														HepHep290														
																														HepHep291														
																														HepHep292														
																														HepHep293														
																														HepHep294														
																														HepHep295														
																														HepHep296														
																														HepHep297														
																														HepHep298														
																														HepHep299														
																														HepHep300														
																														HepHep301														
																														HepHep302														
																														HepHep303														
																														HepHep304														
																														HepHep305														
																														HepHep306														
																														HepHep307														
																														HepHep308														
																														HepHep309														
																														HepHep310														
																														HepHep311														
																														HepHep312														
																														HepHep313														
																														HepHep314														
																														HepHep315														
																														HepHep316														
																														HepHep317														
																														HepHep318														
																														HepHep319														
																														HepHep320														
																														HepHep321														
																														HepHep322														
																														HepHep323														
																														HepHep324														
																														HepHep325														
																														HepHep326														
																														HepHep327														
																														HepHep328														
																														HepHep329														
																														HepHep330														
																														HepHep331														
																														HepHep332														
																														HepHep333														
																														HepHep334														
																														HepHep335														
																														HepHep336														
																														HepHep337														
																														HepHep338														
																														HepHep339														

Wntシグナリング系の解明によって 老化・生活習慣病に対して新たな角度で迫る



教授
酒井 寿郎

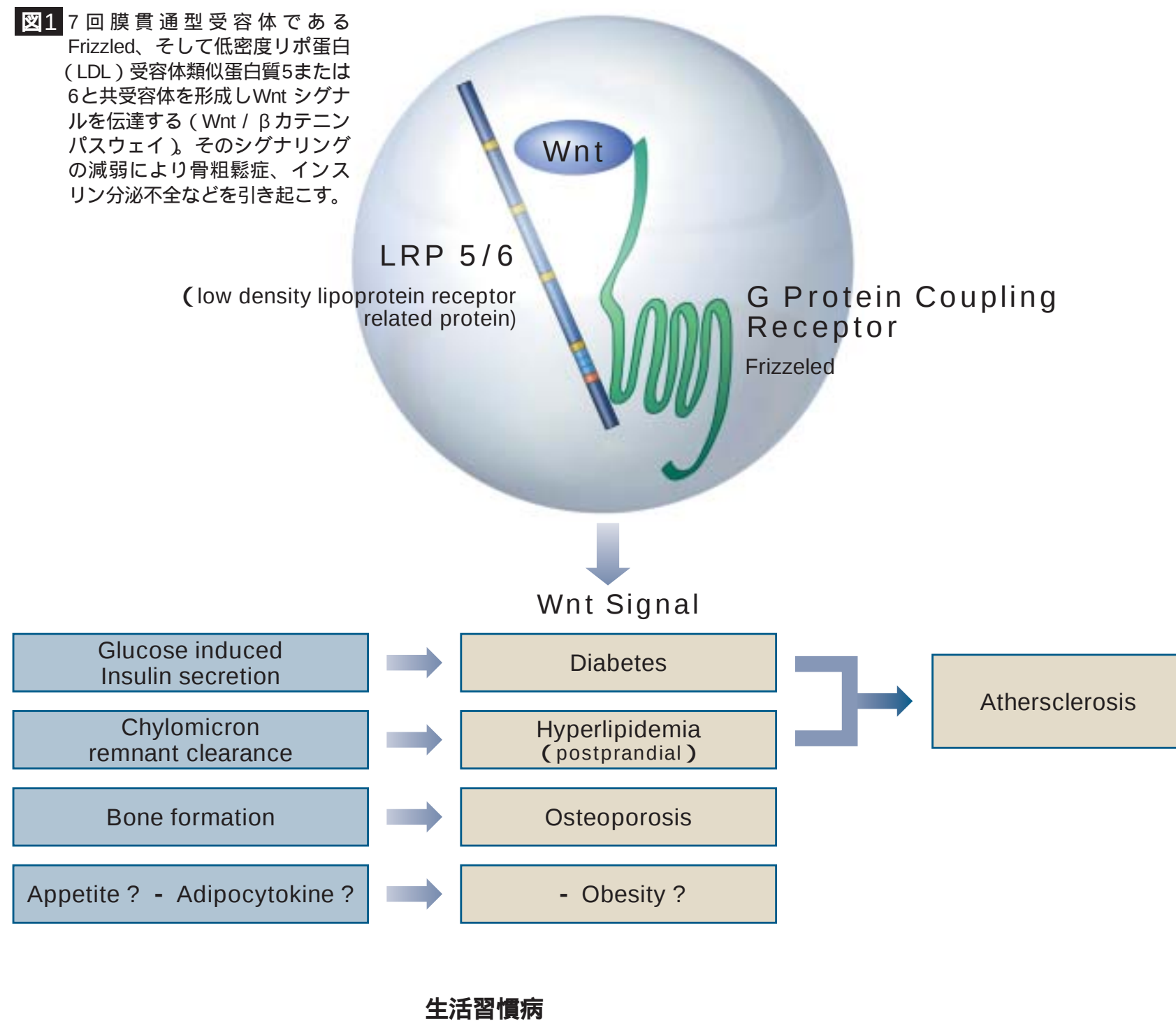
1・Wntシグナリング系はショウジョウバエからヒトに至るまで普遍的に保存されるシグナル伝達機構で、発生分化のメカニズム解明の鍵となっている。2000年にLRP5 (low density lipoprotein receptor related protein 5) とその類似タンパクであるLRP6がWntのレセプターとして機能することがNature誌に示されて以来、LRP5およびLRP6は発生や形態形成を担う分子として注目されてきた。LRP5は成長後も高く発現することから、発生や形態形成以外の役割を担うと考え、欠損マウスを作製し、その機能を明らかにした。

2・これまで我々はこのシグナル

が骨粗鬆症、インスリン分泌、脂質代謝、食欲などに関与することを示し (PNAS, 2003, 100, 229-234)、そのメカニズム、また生活習慣病、老化との関連を追究している。Wntシグナリングが耐糖能、老化を含め内分泌代謝に重要な役割を担うという新たなパラダイムは骨代謝に加え、糖尿病や動脈硬化、ガンの原因解明や治療に繋がる可能性が大である。

我々はLRP5・Wntシグナルが骨代謝に加え、脂質・糖代謝にも関与していることをノックアウトマウスの樹立・解析により明らかにした。Wntシグナリングが耐糖能、老化を含め内分泌代謝に重要な役割を担うという新たなパラダイムはmetabolic syndromeとの関わりにおいて重要と考えられる。我々の研究は発生学におけるWntシグナリング研究から予測できない結果で、老化に対して新たな角度で迫るものである。

図1 7回膜貫通型受容体であるFrizzled、そして低密度リポ蛋白 (LDL) 受容体類似蛋白5または6と共受容体を形成しWntシグナルを伝達する (Wnt / β カテニンパスウェイ)。そのシグナリングの減弱により骨粗鬆症、インスリン分泌不全などを引き起こす。



細胞内小胞輸送の 分子細胞生物学的研究



教授
柴崎 芳一

小胞輸送

多くの細胞機能に細胞内輸送が中心的役割をはたす。細胞外からのシグナルは膜受容体で、細胞内に取り込まれ、あるものはリサイクル、あるものはライソゾームで分解されるなどエンドサイトーシス経路に入る。一方、細胞内で合成された蛋白はゴルジ、分泌小胞などを経て細胞外にいたるエキソサイトーシス経路をたどるが、両経路間にも相互移行が存在する。

“membrane traffic” と呼ばれるこの過程は脂質2重層に囲まれた小胞により行われるが、多くの機能を備える必要がある。小胞生成時、正しい「荷物」を識別して取り込み、

移動の推進力を調達し、自分の軌道を正しく検出し、さらに正しい目的地に到達した時のみ標的膜と融合させ内容を受け渡すなどである。この機構を解析することは生命を理解するために必須であると同時に“membrane traffic”の異常による病態の解明につながる。

脂質と蛋白の相互作用

輸送過程には、小胞膜の細胞質側を場とした小胞膜分子と細胞質分子の相互作用が重要である。私たちの研究室は小胞膜分子 (中でもイノシトル脂質) とそこに結合する蛋白に注目し研究している。イノシトルはリン酸化に伴い特異的ドメインを持つ分子を結合し、集合した分子同士は相互作用を効率的に行なう。小胞膜近傍で形成さ

れる分子複合体が、コート形成、移動推進力の調達、標的膜と融合する際の特異性などに関わる。

バイオイメーシング

具体的には低分子量G蛋白質、イノシトルリン酸化酵素、コート関連

蛋白などを対象に、その遺伝子操作、細胞への発現、細胞分画及び小胞精製などを駆使し、特に目的の分子とGFP (green fluorescent protein) との融合蛋白を生細胞に発現する手法で、分子の動態を実時間で解析している。

図1 小胞の可視化

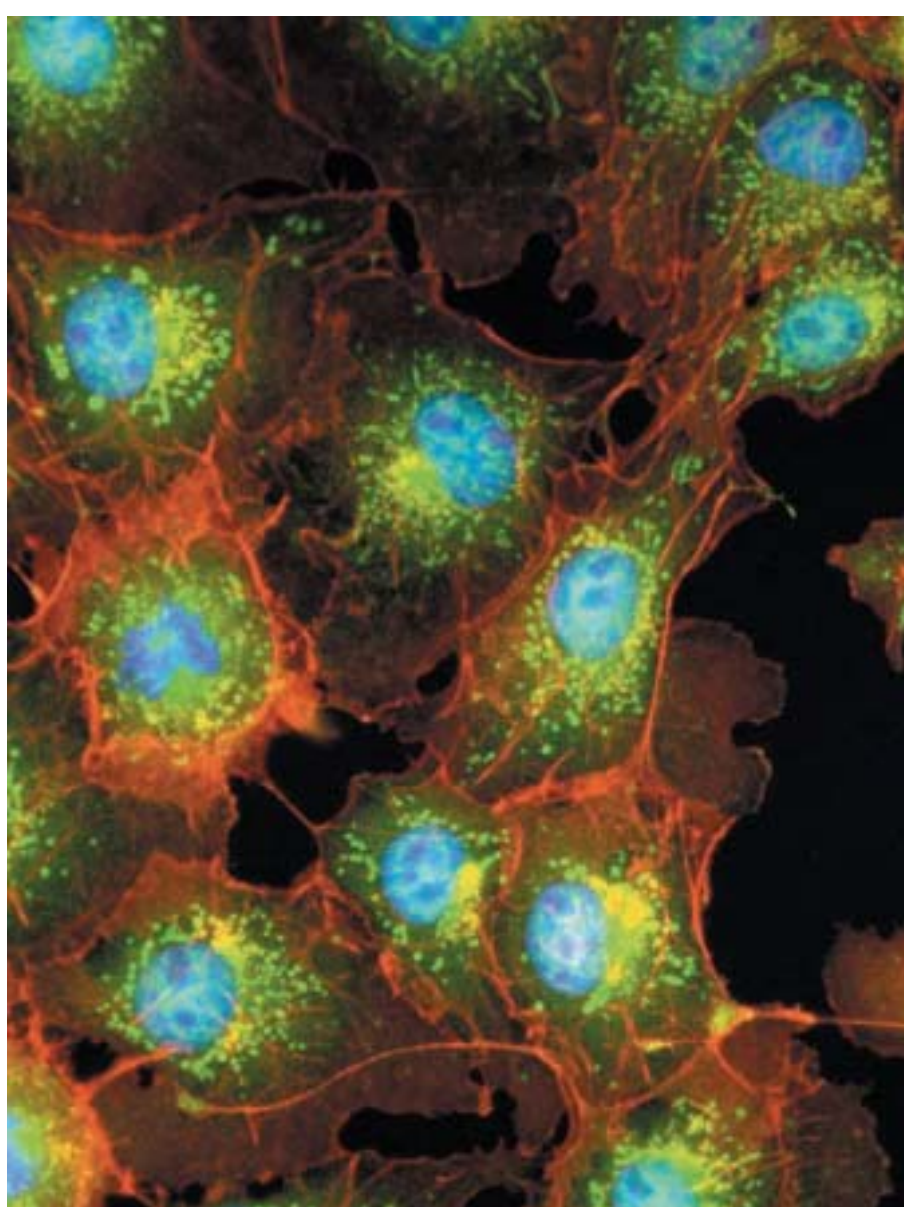


図2 小胞のゴルジ領球への集積

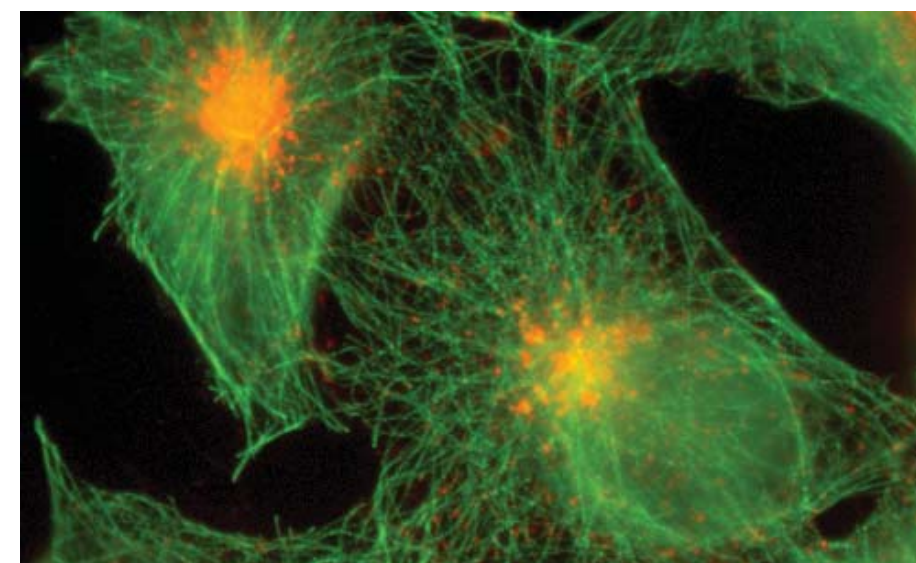
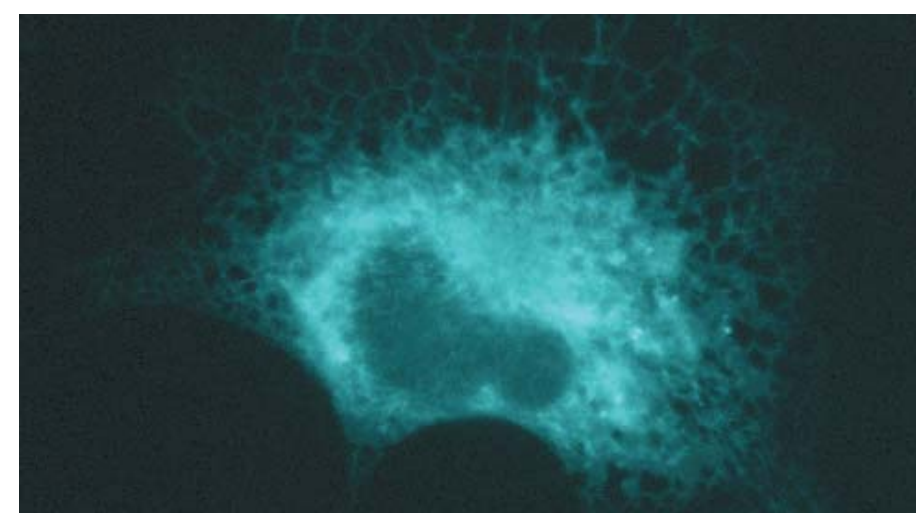
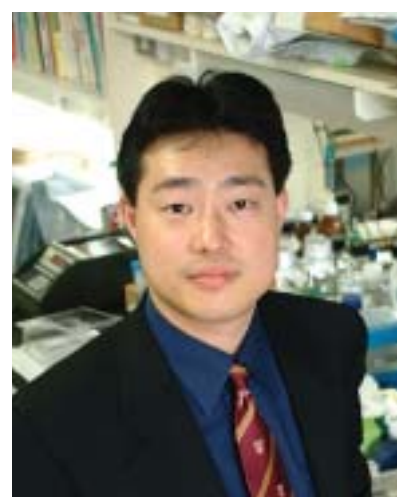


図3 生細胞での解析



血管疾患に関わる動的刺激を受けた内皮細胞での遺伝子制御機構の分子生物学的解析



助教授
南 敬

現代の高齢化社会において、血栓症、動脈硬化症などの血管疾患に基づく疾病及び病的血管新生に起因する悪性癌での死亡率は年々増加する傾向にある。さらに近年、各臓器の微小環境要因によって血管内皮細胞が調節を受け、適応したphenotypeを示すことが明らかにされた。そこで血管生物学の分野において今後は微小環境に応じた性質を有する血管細胞の生理的、病理解析に実験的手法が移行することが予想される。

実験的取り組みその1

上記のことから血管内皮細胞特異的（選択的）に発現する遺伝子の制御機構を in vivoで解析することは血管疾患の仕組みを明らかにする上

で大事である。我々は2002年、血管内皮細胞特異的な増殖因子のレセプター Flt-1や Tie-2及び血管内皮細胞特異的に発現し止血血栓に関わる Von Willebrand Factorの遺伝子プロモーターをマウスゲノムの特定部位に組み込んだターゲットトランスジェニックマウスを世界で初めて作製した。この方法は従来法と異なり、位置効果とコピー数を制御できる優れた特徴を持っている。そしてこれら血管内皮特異的な遺伝子プロモーターの活性は各臓器での微小環境要因によって大きく影響を受けること、血管内皮特異的な遺伝子発現に必要なプロモーター領域は各臓器によって異なっていることを明らかにし報告している（図1、2一部例）。今後、さらにプロモーターの種類を増やし、網羅的に行なう計画である。

実験的取り組みその2

血管内皮細胞の動的制御を行なうその代表的なものとしてサイトカインやgrowth factor が考えられてい

る。そこで、初代血管内皮細胞を用いて、Thrombin、VEGF、TNF-α存在下での遺伝子の変動とその制御機構をGene Chip や分子生物学的手法を用いて詳細に解析を進めている。またThrombin Signalにおいては転写因子 NF-κB、GATA-2、SRF、Egr-1 の活性調節が深く関わっていることを見出し2002年に報

図1 Flt-1 promoter vs. VWF promoter

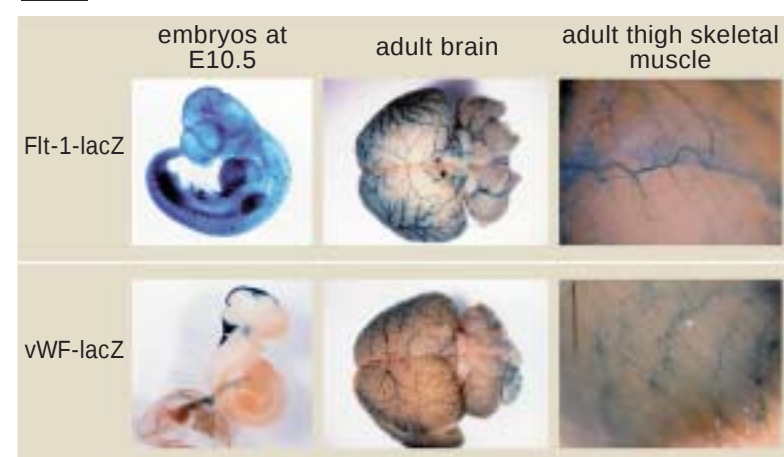


図2 血管内皮特異的プロモーターの各臓器での発現活性

Summary of the vascular bed-specific expression patterns of Hprt-targeted promoters

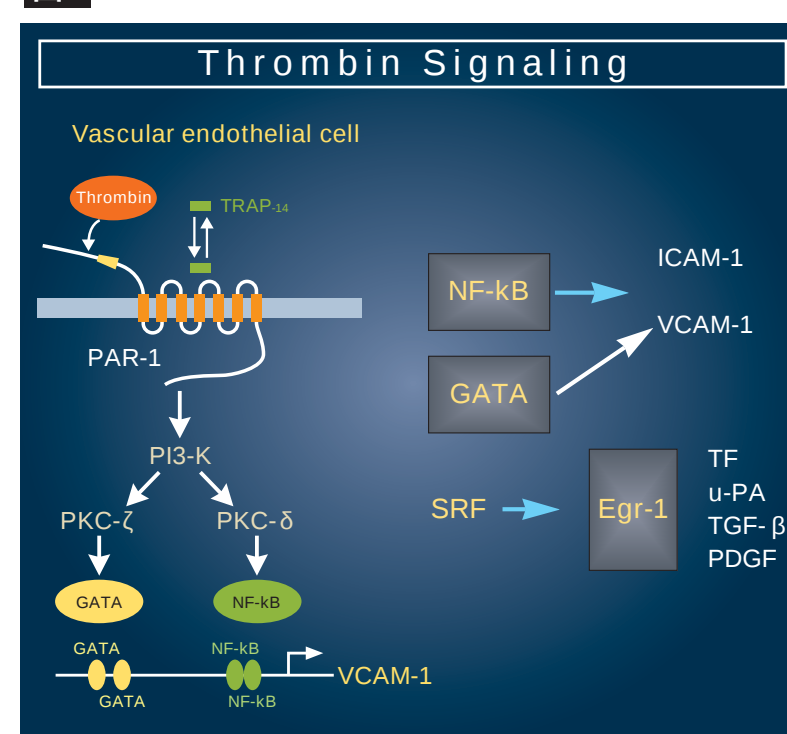
Promoter	VWF	Flt-1	eNOS	T1	T5
brain	+++ _{s,l}	+	+++ _{s,l}	+	+
heart	+++ _s	+++ _{s,e}	+++ _{s,l}	-	+++ _{s,l}
lung	-	+	+++ _{s,l}	-	+++ _{s,l}
kidney	-	+++ _{s,l}	+	+	+++ _{s,l}
spleen	-	+++ _s	+	-	+++ _s
liver	-	-	-	-	+++ _s
skeletal muscle	+++ _s	+	+	-	+++ _s
thymus	+++ _s	+++ _s	ND	ND	ND

VWF, human VWF promoter (5'-flanking region 2182 bp and first exon and intron 1475 bp); Flt-1, human Flt-1 promoter (5'-flanking region 748 bp and first exon 284 bp); eNOS, human eNOS promoter (5'-flanking region 1600 bp); T1, mouse Tie-2 promoter (5'-flanking region 1760 bp and first exon 318 bp); T5, mouse Tie-2 promoter (5'-flanking region 1760 bp and first exon 318 bp and intron 1700 bp). +, patchy staining; ++, more uniform staining; -, no staining; e, predominant small vessel staining; l, predominant large vessel staining; e, ectopic staining; ND, not done; *: unpublished observation

告した（図3）。今後はサイトカイン刺激でのこれら転写因子の相互作用、時系列的変動についても総合的に解析を進めていきたいと思っている。これらの研究に際しては、ハーバード大学分子医学部門との共同作業で、精力的に進められる予定である。

本研究を通じ、動的な血管内皮細胞の本質的な理解を深めると同時に各臓器の血管特異的な遺伝子導入ベクターの構築を含めた様々な面から創薬の糸口を見い出していきたいと思っている。

図3 トロンピンシグナル



動脈硬化発症機構における酸化ストレスによる遺伝子制御と抑制剤の分子設計



助教授
野口 範子

動脈硬化の発症に酸化変性を受けた低比重リポ蛋白（LDL）が重要な役割を担うとされる“酸化LDL 仮説”が提唱されて約20年になる。抗酸化物質がモデル動物の動脈硬化を抑制するという実験結果がさらにこの仮説を強く支持し、動脈硬化抑制を期待して抗酸化薬剤の開発がさかに行われている（図1）。しかしながら、解決すべき問題課題は山積みといってもよい。野口研究室で取り組んでいる研究内容を課題別に分けて以下に紹介するが、研究の方向性は“動脈硬化の発症機序の解明と抗動脈硬化薬剤の分子設計”であり、各課題は密接に関連しあっている。

酸化と抗酸化の化学と細胞応答の細胞生物学を融合させて研究をすすめていくことがこの研究室のオリジナリティーのある点である（図2）。

抗酸化活性評価

本研究室ではLDLの酸化と抗酸化物質による抑制について動力学的解析を行い、理論的により理想的な化合物を設計、合成し、その抗酸化活性評価を行っている。

近年は、酸化生成物や抗酸化物質が血管を構成する細胞である内皮細胞や平滑筋細胞の遺伝子発現の制御を介して機能調節を行う機構について研究をすすめている。

抗酸化物質の新規機能

フェノール系ラジカル捕捉型抗酸化物質、セレン含有抗酸化物質などによる血管細胞の遺伝子発現変動についてGene chipを用いて解析を行い、これらの新規機能を見出している。また、ある特定の遺伝子の発現誘導もしくは抑制に必要な化学構造を特定し、その構造を認識して結合するタンパク質の収集を行っている。それと並行して、細胞内のレドックス変化を伴う酸化ストレスを測定し、それに対する抗酸化物質の抑制効果を調べる。ここで得られる結果から、抗酸化物質による遺伝

子発現制御が“抗酸化作用”によってもたらされるものか、あるいは抗酸化とは別の特定の化学構造によって決定されるのかについて明らかにすることを目指している。

酸化生成物による遺伝子発現変化

動脈硬化巣からは酸化LDLに由来すると思われる種々の酸化生成物が検出される。これら酸化生成物による血管細胞の遺伝子発現変動について網羅的解析を行い、動脈硬化進展に関わる遺伝子の抽出同定を行っている。酸化LDLによる動脈硬化促進の新たな機構が明らかになりつつある。この中で創薬のターゲットの絞り込みができることを期待している。

血管モデル混合培養

生体の血管でおこる現象をリアルタイムで追跡することを目的として、内皮細胞、平滑筋細胞、単球、マクロファージ、そしてマトリックスなどからなる混合培養によるモデル血管の構築を行っている。Flow式培養装置を作成し血液の流れや乱流を再現し、さら

に血管壁にみられる酸素濃度勾配をもたせることに成功している。限りなく生体内の血管に近づく血管モデルの構築を目指し、様々な条件下での細胞の応答の解析を進めている（図3）。

図1 動脈硬化と酸化仮説

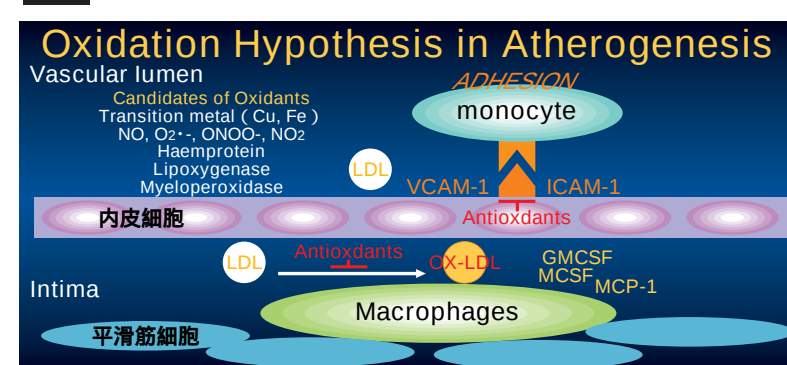


図2 細胞応答解析に基づく創薬戦略

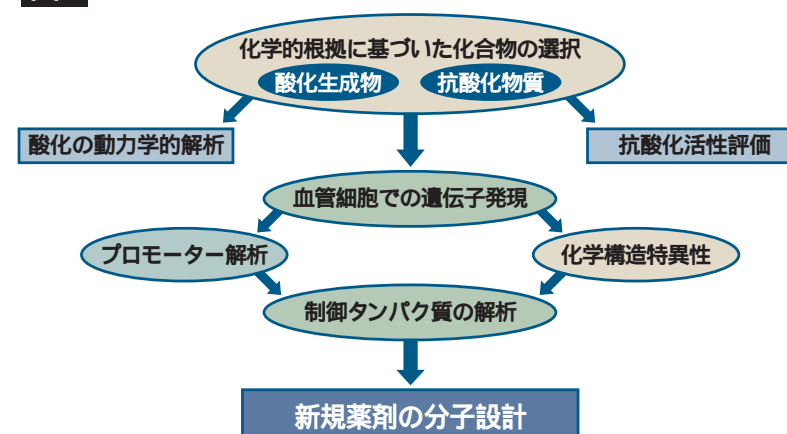


図3 Flow式混合培養による血管モデル

