

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590976

研究課題名（和文）リピドラフトのアミロイドβ蛋白オリゴマーを標的とした治療法の開発

研究課題名（英文） Development of therapy targeting amyloidβ protein oligomer in lipid rafts

研究代表者

瓦林 毅 (KAWARABAYASHI TAKESHI)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90186156

研究成果の概要：神経変性疾患モデルを用いてlipid raftsでのオリゴマー蓄積を検討した。1. 培養細胞ではlipid rafts の蛋白の変化がAβ前駆体の分布を変化させた。2. APP発現マウスに高コレステロール食を投与すると脳Aβの増加と共に脳lipid rafts分画中へのAβオリゴマーが増加した。3. Tau発現マウスでは初期からtauが脳lipid raftsに高濃度に存在し、加齢と共に増加しオリゴマーも認められた。4. 新たに作成した α -synuclein発現マウスでも脳lipid raftsへの α -synuclein蓄積の増加を認めた。Lipid raftsは蛋白凝集体蓄積の共通開始部位であることが示された。lipid raftsにおけるオリゴマー制御は神経変性疾患の根本的治療法になりうると思われた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経分子病態学，リピドラフト，オリゴマー，アミロイド，アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年の研究からアルツハイマー病(AD)においてその原因物質であるアミロイドβ蛋白(Aβ)の神経毒性は不溶性のAβアミロイドではなく、もっと小さな可溶性のAβ凝集(オリゴマー: oligomer)によると考えられるようになった。我々は glycosphingolipid と cholesterol の凝集によって形成される membrane microdomain である lipid rafts が Aβオリゴマーの超早期蓄積部位であること

を AD 脳および AD モデルマウス Tg2576 の脳において示した (Kawarabayashi T, J Neurosci 2004)。培養細胞においても Aβオリゴマーは lipid rafts に特異的に集まること、集まった Aβオリゴマーは lipid rafts の蛋白組成を変化させ、lipid rafts に存在する fyn 依存性に細胞死を誘発することが示されている (Williamson R, FASEB J, 2009)。Lipid rafts は signal transduction molecule の集まる場所であり、蛋白や脂質の

sorting の部位でもあることから, Aβ オリゴマーは lipid rafts の機能障害を介して神経毒性を生じると考えられている.

(2) 一方, 中年期の高コレステロール血症はADの危険因子であり, 治療薬であるstatinの投与によってADの発症率を減少させることから, ADではコレステロール代謝障害があるものと考えられている. 我々はlipid raftsがAβの産生部位であることを世界で初めて示し, lipid raftsのコレステロール濃度を減少させるとAβ産生が低下することを示した (Wahrle S, Kawarabayashi T, Neurobiol Dis, 2002). Lipid raftsのコレステロール制御がADの根本的療法として期待されている.

(3) Creutzfeldt-Jakob 病のprion蛋白や AIDSのHIV蛋白などもlipid raftsで凝集することが認められている. 我々はAD脳およびTg2576マウス脳においてAβオリゴマーの蓄積に引き続きリン酸化tauもlipid raftsに蓄積することを示した (Kawarabayashi T, J Neurosci 2004). これらのことからlipid raftsが神経変性疾患において原因蛋白のオリゴマー形成の共通部位である可能性がある. Lipid raftsでのAβオリゴマー形成を阻害することができれば他の神経変性疾患の治療にも応用が可能である可能性がある.

2. 研究の目的

本研究の目的は, lipid rafts の Aβ オリゴマーの形成機序を明らかにし, その形成阻止を標的にした治療法を開発することである. そのためにまず lipid rafts における Aβ オリゴマーおよび他の神経変性疾患の原因蛋白である tau や α -synuclein オリゴマーの蓄積過程を明らかにする. そして lipid rafts の蛋白および脂質組成を操作する事によりオリゴマー蓄積を操作することができるかどうかを検討する.

3. 研究の方法

(1) CHO cell に Sweden 型遺伝子変異を組み込んだ Aβ 前駆体蛋白(APP)を stable に発現させる系を作成した. 細胞を洗浄した後に 1% Triton-X 入り MBS buffer で dounce homogenizer で homogenize した. 27000 回転 10 分の低速遠心で沈殿を除いた後に不均等蔗糖分画を用いて 4, 10 万 g で 19 時間遠心し, lipid rafts を含む各分画を得た. 各分画を用いて Aβ および APP を ELISA および western blotting にて検出した. GPI anchor が Aβ 代謝に及ぼす影響を調べるために GPI anchor の knock out cell とその wild type で検討した. また, GPI anchor 部分を分解する酵素である phosphatidylinositol phospholipase C (PIPLC)で細胞を処理し, GPI 欠損による影響を検討した.

(2) 8.5 月齢の Tg2576 マウスに高コレステ

ロール食 (5%コレステロール, 10% fat, 2% sodium cholate) (n=5) またはコントロール食 (n=5) を 6 週間投与した. 上記の方法で脳を homogenate し, 不均等蔗糖分画を用いて lipid rafts を含む各分画を得た. 各分画を用いて western blotting を行い, Aβ の分布を解析した.

(3) 我々の開発した tau 過剰産生マウス TgTauP301L と nontransgenic littermate の脳を不連続蔗糖分画で分画し, western blotting で tau 分布を経時的に解析した.

(4) 我々は α -synuclein 発現マウス Tg SYN を新たに開発し, Lewy 小体などの病理学的変化, 脳内カテコールアミンの変化, 行動異常が再現されるかどうかの検討を行った. さらに脳 lipid rafts への α -synuclein 蓄積を検討した.

4. 研究成果

(1) 培養細胞系を用いた Aβ オリゴマーの同定と蓄積過程の解明

APP を発現させた CHO cell で lipid rafts への干渉が Aβ 蓄積に及ぼす影響を検討した. Aβ は lipid rafts 分画に高濃度に存在した. lipid rafts に存在する GPI anchor protein の knock out では Aβ 前駆体蛋白 (APP) およびその C 末 fragment が lipid rafts に著明に増加した (図1). このことから lipid rafts の GPI anchor protein 組成の変化が Aβ の代謝を変化させることが示された. 一方, GPI anchor 部分を分解する酵素である PIPLC で細胞を処理した後に細胞を分画し, 各分画の Aβ 濃度を測定したが, この処理の有無で Aβ の変化は認めなかった.

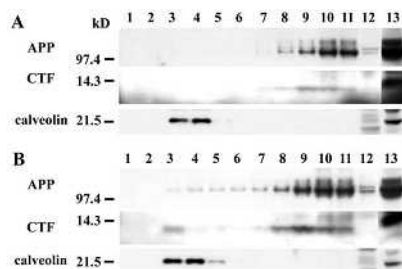


図1: GPI anchorのknock outによるAPPおよびAPP C末端断片のlipid rafts分画への蓄積 A: GPI anchor wild type (G+), B: GPI anchor knock out cell (G-)の不連続蔗糖分画. Lipid rafts markerであるcaveolin 陽性の3,4分画にG- cellでAPPおよびそのC末断片の蓄積を認める.

(2) Tg2576マウス

Tg2576マウスではAβ蓄積の超早期の6月齢からAβ oligomerが脳lipid raftsに蓄積を開始した. Tg2576マウスに高コレステロール食を投与すると血中のコレステロールはコントロール食投与Tg2576に比べて約3倍に増加

した。血漿中のA β 40, A β 42も有意に増加した。脳A β 量の増加を認めた。特にSDS不溶性でギ酸で抽出可能な不溶性A β の増加を認めた。また不連続脳蔗糖分画による検討では脳lipid rafts分画中へのA β oligomerの増加を認めた。APPおよびAPPのC末断片には変化を認めなかった(図2)。よって高コレステロール食がlipid raftsのA β oligomerを増加させることが示された。

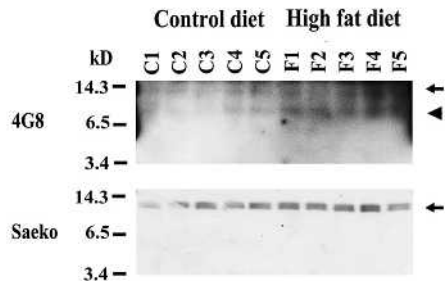


図2 高コレステロール食投与による lipid rafts分画へのA β オリゴマー蓄積増加

上段はA β 抗体4G8による染色で、矢印はAPP C末断片、矢頭はA β dimer。下段はAPP C末抗体Saekoによる染色で、上段の矢印と同じ分子量のAPP C末断片は染まるが、矢頭に相当するバンドは検出されない。

(3) Tau発現マウス(TgTauP301Lマウス)

我々の開発したTgTauP301Lマウスにおいてその初期の3月齢からtauがlipid raftsに高濃度に存在し、加齢と共に増加した(図3)。リン酸化tauもlipid raftsで増加した。高齢マウスではLipid rafts分画中に神経原線維変化に特有のsmear patternが認められた。よってtauもlipid raftsに早期から特異的に蓄積を始め、oligomerを形成することが示された。

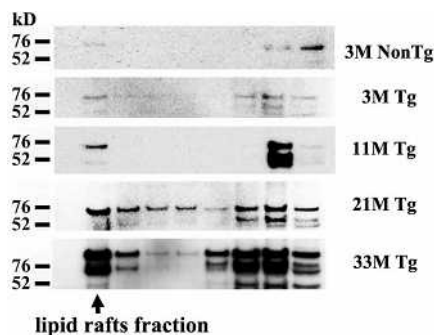


図3 TgTauP301Lマウスにおけるtau蓄積の経時的変化。3月齢 NonTgおよび3, 11, 21, 33月齢のTgTauP301Lマウスの脳蔗糖分画を示す。矢印で示すlipid rafts分画でtauの蓄積が初期から認められ、加齢と共に増加を示した。神経原線維変化を蓄積した33月齢Tgでは神経原線維変化に特有のsmear patternも認められた。

(4) α -synuclein発現マウス(Tg SYNマウス)

我々は α -synucleinを発現するParkinson病モデルマウスTg SYNマウスを新しく開発し、Lewy小体様の封入体(図4)、線条体のドパミンの減少、行動障害を再現することに成功した。Tg SYNマウスでもNonTgに比べてlipid raftsへの α -synuclein蓄積の増加を認めた。

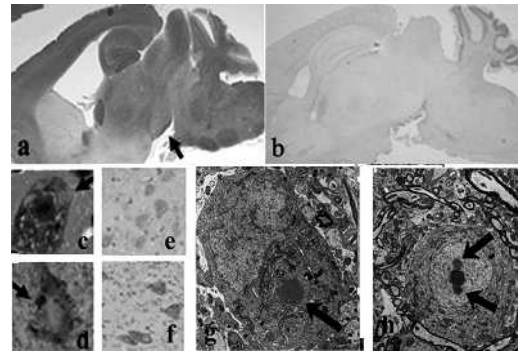


図4 Tg SYNマウスの免疫組織および電顕。

a, c-e, g, h: Tg SYNマウス, b, f: nontransgenic littermate. a, b: ヒト特異 α -synuclein抗体による染色ではTg SYNマウスのみが染色される。c: Tg SYNマウスのLewy様封入体のHE染色, d: Lewy様封入体の α -synuclein抗体による染色。e, f: 基底核のtyrosine hydroxylaseによる染色ではTg SYNマウスで低下を認める。g: 細胞室内封入体, h: 核内封入体の電子顕微鏡撮影

以上の検討から Lipid rafts は蛋白凝集体蓄積の共通開始部位であることが示された。lipid raftsの蛋白および脂質の組成の変化は A β の代謝を変化させることが示された。lipid raftsにおける原因蛋白 oligomer 制御は AD など神経変性疾患の根本的治療法になりうると考えられた。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計26件)

1. Kuwano R, Takei N, Miyashita A, Tsukie T, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kimura H, Kakita A, Takahashi H, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Odani S, Kuwano R. Genetic association study on in and around the APOE in late-onset Alzheimer disease in Japanese. Genomics, 93, 441-448, 2009, 査読有
2. Ono K, Ikemoto M, Kawarabayashi T, Ikeda M, Nishinakagawa T, Hosokawa M, Shoji M, Takahashi M, Nakashima M, A chemical chaperone, sodium 4-phenylbutyric acid, attenuates the

- pathogenic potency in human -synuclein A30P+A53T transgenic mice. Parkinsonism Relat Disord, Epub ahead of print, 2009, 査読有
3. Wakasaya Y, Watanabe M, Tomiyama M, Suzuki C, Jackson M, Fujimuro M, Kimura T, Seino Y, Kawarabayashi T, Yamamoto-Watanabe Y, Matsubara E, Shirahama I, Takamura A, Nakahata N, Shoji M, An unusual case of chronic relapsing tetanus associated with mandibular osteomyelitis. Intern Med, Epub ahead of print, 2009, 査読有
 4. Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, Okamoto K, Abe K, Shoji M, Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human -synuclein A30P+A53T transgenic mice with -synuclein pathology. Brain Res, 1250, 232-241, 2009, 査読有
 5. Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R, GAB2 is not associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese. Eur J Hum Genet, 17, 682-686, 2009, 査読有
 6. Wati H, Kawarabayashi T, Matsubara E, Kasai A, Hirasawa T, Kubota T, Harigaya Y, Shoji M, Maeda S, Transthyretin accelerates vascular A β deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. Brain Pathol, 19, 48-57, 2009, 査読有
 7. Kawarabayashi T, Shoji M, Plasma biomarkers of Alzheimer's disease. Curr Opin Psychiatry, 21, 260-267, 2008, 査読無
 8. Sasaki A, Kawarabayashi T, Murakami T, Matsubara E, Ikeda M, Hagiwara H, Westaway D, St. George-Hyslop P, Shoji M, Nakazato Y, Microglial activation in brain lesions with tau deposits: comparison of human tauopathies and tau transgenic mice TgTauP301L. Brain Res, 1214, 260-267, 2008, 査読有
 9. Xu W, Kawarabayashi T, Matsubara E, Deguchi K, Murakami T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Kuwano R, Abe K, Shoji M, Plasma antibodies to Abeta40 and Abeta42 in patients with Alzheimer's disease and normal controls. Brain Res, 121, 169-179, 2008, 査読有
 10. Kurata T, Hayashi T, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Takehisa Y, Nagai M, Kawarabayashi T, Takao Y, Ohta T, Harigaya Y, Manabe Y, Kamiya T, Shoji M, Abe K, Differentiation of PA from early PSP with different patterns of symptoms and CBF reduction. Neurol Res, 30, 860-867, 2008, 査読有
 11. Watanabe M, Monai N, Jackson M, Yamamoto-Watanabe Y, Ikeda Y, Suzuki C, Tomiyama M, Kawarabayashi T, Kimura T, Seino Y, Wakasaya Y, Miki Y, Matsubara E, Shoji M, A small trinucleotide expansion in the TBP gene gives rise to a sporadic case of SCA17 with abnormal putaminal findings on MRI. Intern Med, 47, 2179-2182, 2008, 査読有
 12. Tomiyama M, Arai A, Kimura T, Suzuki C, Watanabe M, Kawarabayashi T, Shoji M, Exacerbation of chronic pancreatitis induced by anticholinesterase medications in myasthenia gravis. Eur J Neurol, 15, e40-41, 2008, 査読有
 13. Arai A, Tomiyama M, Kannari K, Kimura T, Suzuki C, Watanabe M, Kawarabayashi T, Shen H, Shoji M, Reuptake of L-DOPA-derived extracellular DA in the striatum of a rodent model of Parkinson's disease via norepinephrine transporter. Synapse, 62, 632-635, 2008, 査読有
 14. Suzuki C, Watanabe M, Tomiyama M, Sugimoto K, Nanba E, Jackson M, Kimura T, Seino Y, Wakasaya Y, Kawarabayashi T, Miki Y, Yamamoto-Watanabe Y, Shoji M, A Novel Mutation in the Arylsulfatase A Gene Associated with Adult-Onset Metachromatic Leukodystrophy without Clinical Evidence of Neuropathy. Eur Neurol, 60, 310-311, 2008, 査読有
 15. Jin G, Inoue M, Hayashi T, Deguchi K, Nagotani S, Zhang H, Wang X, Shoji M, Hasegawa M, Abe K, Sendai virus-mediated gene transfer of GDNF reduces AIF translocation and ameliorates ischemic cerebral injury. Neurol Res, 30, 731-739, 2008, 査読有
 16. Kurata T, Kawarabayashi T, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Takehisa Y, Nagai M, Ikeda M, Matsubara E, Westaway D, St. George-Hyslop P, Harigaya Y, Kamiya T, Shoji M, Abe K, Enhanced accumulation of phosphorylated -synuclein in double transgenic mice expressing mutant β APP and presenilin-1. J Neurosci Res, 85,

- 2246-2252, 2007, 査読有
17. Murakami T, Moriwaki Y, Kawarabayashi T, Nagai M, Ohta Y, Deguchi K, Kurata T, Takehisa Y, Matsubara E, Ikeda M, Harigaya Y, Shoji M, Takahashi R, Abe K, PINK1, a gene product of PARK6, accumulates in α -synucleinopathy brains. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 653-654, 2007, 査読有
 18. Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R, The Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's Disease, Consortium Information: Members are listed in the acknowledgements. Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet*, 16, 2854-2869, 2007, 査読有
 19. Nagata T, Ilieva H, Murakami T, Shiote M, Narai H, Ohta Y, Hayashi T, Shoji M, Abe K. Increased ER stress during motor neuron degeneration in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res*, 29, 767-771, 2007, 査読有
 20. Nagata T, Nagano I, Shiote M, Narai H, Murakami T, Hayashi T, Shoji M, Abe K. Elevation of MCP-1 and MCP-1/VEGF ratio in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurol Res*, 29, 772-776, 2007, 査読有
 21. Hayashi T, Wang XQ, Zhang HZ, Deguchi K, Nagotani S, Sehara Y, Tsuchiya A, Nagai M, Shoji M, Abe K, Induction of platelet derived-endothelial cell growth factor in the brain after ischemia. *Neurol Res*, 29, 463-468, 2007, 査読有
 22. Yamamoto N, Matsubara E, Maeda S, Minagawa H, Takashima A, Maruyama W, Michikawa M, Yanagisawa K, A ganglioside-induced toxic soluble A β assembly. Its enhanced formation from A β bearing the Arctic mutation. *J Biol Chem*, 282, 2646-2655, 2007, 査読有
 23. Matsubara E, Tsuchiya A, Minami N, Nishino I, Pappolla MA, Shoji M, Abe K. A unique case of limb-girdle muscular dystrophy type 2A carrying novel compound heterozygous mutations in the human CAPN3 gene. *Eur J Neurol*, 14, 819-822, 2007, 査読有
 24. Ohta Y, Hayashi T, Nagai M, Okamoto M, Nagotani S, Nagano I, Ohmori N, Takehisa Y, Murakami T, Shoji M, Kamiya T, Abe K. Two cases of spinocerebellar ataxia accompanied by involvement of the skeletal motor neuron system and bulbar palsy. *Intern Med*, 46, 751-755, 2007, 査読有
 25. Martins S, Calafell F, Gaspar C, Wong VC, Silveira I, Nicholson GA, Brunt ER, Tranebjaerg L, Stevanin G, Hsieh M, Soong BW, Loureiro L, Durr A, Tsuji S, Watanabe M, Jardim LB, Giunti P, Riess O, Ranum LP, Brice A, Rouleau GA, Coutinho P, Amorim A, Sequeiros J. Asian origin for the worldwide-spread mutational event in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*, 64, 1502-1508, 2007, 査読有
 26. Ikeda M, Mizushima K, Fujita Y, Watanabe M, Sasaki A, Makioka K, Enoki M, Nakamura M, Otani T, Takatama M, Okamoto K. Familial amyloid polyneuropathy (Finnish type) in a Japanese family: Clinical features and immunocytochemical studies. *J Neurol Sci*, 252, 4-8, 2007, 査読有
- [学会発表](計9件)
- Kawarabayashi T, Seino Y, Wakasaya Y, Takamura A, Nakahata N, Watanabe Y, Watanabe M, Matsubara E, Shoji M, Accumulation of protein in lipid rafts in mouse models of neurodegenerative diseases. 11th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science, March 27, 2009, Hirosaki
- Kawarabayashi T, Seino Y, Wakasaya Y, Watanabe M, Kimura T, Suzuki C, Tomiyama M, Matsubara E, Ishiguro K, Westaway D, St. George-Hyslop P, Shoji M, CSF tau correlates with brain tau in tau transgenic mice. ICAD2008, Jul, 27, 2008, Chicago
- Kawarabayashi T, Seino Y, Wakasaya Y, Watanabe M, Suzuki C, Tomiyama M, Matsubara E, Egashira N, Takahashi M, Fujiwara M, Carlson GA, Westaway D, St. George-Hyslop P, Shoji M, Cortical neuronal and glial pathology in TgTauP301L transgenic mice. the Society for Neuroscience, 37th Annual Meeting, Nov 3-7, 2007, San Diego
- Sun H, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E,

Characterization of therapeutic antibody against A β oligomers for Alzheimer's disease. the Society for Neuroscience, 37th Annual Meeting, Nov 3-7, 2007, San Diego

Ikeda M, Goris I, Sasaki A, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Shoji M, Moechars D, Okamoto K, Analysis of phosphorylation of tau in transgenic mice overexpressing GSK-3 β . the Society for Neuroscience, 37th Annual Meeting, Nov 3-7, 2007, San Diego

Ikeda M, Goris I, Sasaki A, Kawarabayashi T, Ishiguro K, Shoji M, Harigaya Y, Westaway D, St George-Hyslop P, Moechars D, Okamoto K, Analysis of transgenic mice overexpressing mutant tau and GSK-3 β . IPA 2007 Osaka Silver Congress of the International Psychiatric Association, Oct, 17-18, 2007, Osaka
Shoji M, Components of Lewy bodies. IPA 2007 Osaka Silver Congress of the International Psychiatric Association, Oct 17-18, 2007, Osaka
Shoji M, A β oligomer: An essential therapeutic target for Alzheimer's disease. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function, May 22, 2007, Osaka

Kawarabayashi T, Seino Y, Wakasaya Y, Kimura T, Suzuki C, Tomiyama M, Matsubara E, Shoji M, Analysis of amyloid angiopathy in Tg2576 Transgenic mouse model of Alzheimer's disease. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function, May 20-24, 2007, Osaka

〔図書〕(計4件)

瓦林毅, 東海林幹夫, MCIと認知症 - リスクファクター - Annual Review 2009 神経, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明編, 中外医学社, 2009, pp184-196

東海林幹夫, アルツハイマー病. 神経疾患最新の治療, 小林祥泰, 水澤英洋編, 南江堂, 東京, 2009, pp179-183

瓦林毅, 東海林幹夫, Alzheimer 病のバイオマーカー. 岩坪威編 別冊 医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社, 2007, pp71-76

瓦林毅, 東海林幹夫, アルツハイマー病. 神経難病のすべて 症状・診断から最先端治療, 福祉の実際まで 阿部康二編, 新興医学, 2007, 34-43

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: ワクチンを蓄積する形質転換ダイズ植物およびその利用

発明者: 寺川輝彦, 長谷川久和, 石本政男, 内海成, 東海林幹夫, 瓦林毅

権利者: 北興化学工業株式会社, 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構, 国立大学法人京都大学, 国立大学法人弘前大学

種類: 特許願

番号: 特願 2008-304006

出願年月日: 2008年11月28日

国内外の別: 国内

取得状況(計1件)

名称: パーキンソン病モデルトランスジェニックマウス

発明者: 東海林幹夫, 池田将樹, 山田秀一

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 第 4174212 号

取得年月日: 2008年8月22日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/neurology/study02.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瓦林毅 (KAWARABAYASHI TAKESHI)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 90186156

(2) 研究分担者

東海林 幹夫 (SHOJI MIKIO)

弘前大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 60171021

渡辺 光法 (WATANABE MITSUNORI)

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 90251107

(3) 連携研究者

松原 悦朗 (ETSURO MATSUBARA)

弘前大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 70219468