

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：22701

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22136009

研究課題名（和文）心筋細胞シグナルパスウェイ制御機構と神経性調節の統合的解明

研究課題名（英文）Integration of the regulation of cardiac myocyte signal pathway and neuro hormonal regulation

研究代表者

石川 義弘（ISHIKAWA, YOSHIHIRO）

横浜市立大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：40305470

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 55,900,000 円

研究成果の概要（和文）：心臓における自律神経調節の主体は、交感神経受容体と連動してcAMP産生を担うアデニル酸シクラーゼである。cAMPは下流酵素を活性化し、細胞内分子のリン酸化を起こし、その主要な標的がカルシウムチャンネルであり、細胞内カルシウム⁺の流入を増加させて心筋の収縮性を制御する。カルシウム流入は心筋の拍動ごとに変化するから、アデニル酸シクラーゼとカルシウムチャンネル活性は、拍動に応じた時間的位相差をもって変化すると予測される。我々はこれらの前提に基づいて両者の分子の制御メカニズムを検討し、双方向性の活性調節が時間的かつ空間的因子によって制御されることを見出し、不整脈の予測変化に役立つことを見出した。

研究成果の概要（英文）：Sympathetic regulation of the heart occurs via adenylyl cyclase that produces cAMP, and is stimulated by catecholamine receptors. Cyclic AMP activates its downstream enzymes and phosphorylates various intracellular molecules while its major target is the L-type calcium channel. This channel increases the influx of calcium into cells and regulate the contractility of cardiac myocytes. Because the influx of calcium changes upon cardiac beating, relationship between adenylyl cyclase activity and calcium channel activity may simultaneously change upon beating. We thereby investigated the relationship between the two system based upon our previous understanding. We also found that there is a mutual regulation between adenylyl cyclase and calcium channel activity which is based upon space and time considerations. This understanding is also useful to predict the occurrence of cardiac arrhythmic events.

研究分野：循環器病学

キーワード：シグナル伝達 生理学 循環器・高血圧

1. 研究開始当初の背景

心臓における自律神経調節の主体は、交感神経受容体と共役して cAMP 産生を担うアデニル酸シクラーゼである。cAMP は PKA や Epac を活性化し、細胞内分子のリン酸化を起こし、心筋細胞の変力・変時作用を引き起こす。その主要な標的が電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャンネルであり、細胞内 Ca^{2+} の流入を増加させて心筋の収縮性を制御する。アデニル酸シクラーゼの多数のサブタイプの中で、心筋には心臓型である 5 型サブタイプが発現する。5 型は、 Ca^{2+} イオンにより直接抑制されるため、 Ca^{2+} チャンネルから流入した Ca^{2+} が、アデニル酸シクラーゼを直接に抑制する。 Ca^{2+} 流入は心筋の拍動ごとに変化するから、アデニル酸シクラーゼと Ca^{2+} チャンネル活性は、拍動に応じた時間的位相差をもって変化すると予測され、このような理解は不整脈の発生原因とも深く関係すると考えられた。ところがこのような体系的な検討は、心臓においてなされたことはなかった。

2. 研究の目的

自律神経シグナルは心機能を調節するだけでなく、 Ca^{2+} チャンネルの活動を制御して、不整脈発生にも大きな役割を果たす。近年の研究によれば、 Ca^{2+} シグナルが自律神経シグナル調節にも重要な役割を果たすこともわかってきた。このことは自律神経シグナルと Ca^{2+} シグナルの相互依存的な制御システムの存在を意味する。心臓における Ca^{2+} チャンネルの主体をなす電位依存性 Ca^{2+} チャンネルや、自律神経シグナルの主体をなす cAMP 産生機構は、それぞれの分子単位では詳細な検討がこれまでもなされてきた。

申請者を含む多数の研究グループによって、各々作動薬やウイルスを用いた遺伝子導入、あるいは遺伝子操作動物を研究ツールと

して、蛋白・細胞あるいは臓器・個体レベルで個別に研究成果が上げられてきた。しかし cAMP 産生機構や Ca^{2+} チャンネルは、生体内において個別に独立して機能するものではなく、時に協調的あるいは拮抗的に、双方向的な制御の存在下で機能していると考えられる。しかしながら、その時間・空間的に統合されたモデル研究は極めて乏しい。

そこで本申請では、多階層的システムバイオロジー研究のモデルとして、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャンネルとアデニル酸シクラーゼを設定し、両者が細胞内微細構造や局在性を通じて、時間・空間的にどのような複合的な制御を受けるのかを、分子・細胞・臓器レベルで検討し、カルジオームにおける生体機能モデルデータベースの構築を行うことを目的とした。とりわけ様々な遺伝子操作動物や作動薬を用いて、心筋細胞における両者の破綻メカニズムを、不整脈の発生制御の観点から統合的に理解し、抗不整脈剤などの効果予測を含めた予測医学への発展を目指した。

3. 研究の方法

心機能制御の中心は交感神経である。カテコラミン受容体刺激による心筋細胞内 cAMP の上昇は、 Ca^{2+} チャンネル・収縮関連蛋白のリン酸化を促し、心臓の変時性・変力性を増強する。アデニル酸シクラーゼはカテコラミン受容体刺激を受けて cAMP を産生する酵素であり、9 種のサブタイプをもち、申請者らの発見した 5 型サブタイプは 6 型とともに心臓型ファミリーを形成する。6 型が胎児期に最大発現を示し、5 型は成人心筋細胞において最大発現を示すことから、前者は胎児型、後者は成人心臓型と称されている (Expert Opinion on 1 .Therapeutic Targets 7: 441, 2003 ; J. Pharmacol. Sci. 109:354, 2009 など申請者による総説参照)。

神経細胞に発現する1型および8型サブタイプはカルモジュリンによる刺激作用を示し、このため Ca^{2+} 濃度上昇によって神経細胞では cAMP 産生が亢進する。ところが心臓型である5型および6型サブタイプは、 Ca^{2+} によって直接抑制される。このため Ca^{2+} 濃度の上昇によってアデニル酸シクラーゼ活性の抑制がおこる事となる。心筋内 Ca^{2+} 濃度は、心拍動に連動してダイナミックに上下するから、 Ca^{2+} による cAMP 産生の抑制も心拍動に応じて変動することを意味する。一方で心筋細胞への Ca^{2+} の流入を司るL型 Ca^{2+} チャネルは、cAMP 依存性キナーゼであるPKAによってチャネル活性が亢進する。このため心筋細胞内 cAMP 濃度の上昇によって、 Ca^{2+} 流入は反対に増加することとなる。

つまり心拍動に応じて心筋細胞内 Ca^{2+} 濃度が変動し、その変動がアデニル酸シクラーゼ活性の変動を生み、さらにL型 Ca^{2+} チャネル活性の変動を増大させる。 Ca^{2+} と cAMP 濃度は変動するが同時ではなく、両者の変動には時間的な「ずれ」が発生する。重要なことは、この変動は交感神経による刺激を必ずしも必要としないことであり、交感神経刺激状態では変動幅がさらに増大すると考えられる。

これまでの cAMP 産生機構としてのアデニル酸シクラーゼ研究や、 Ca^{2+} 調節機構としてのL型 Ca^{2+} チャネル研究は、個々の分子の単体的な制御に重点が置かれ、互いに密接に影響を及ぼしあう分子間での双方向の機能調節は重要視されてこなかった。さらにこれらの調節が、細胞内において時間的・空間的にどのように制御され、さらにPDEやEpacなどの機能修飾を受け、それが組織・臓器、そして個体レベルにおける制御とどのように関わってくるのかは検討の対象となることは少なかった。然る

に生命をシステムとして理解するフィジオーム研究においては、このような観点からの理解が必須である。

本研究においてはカルジオームの代表例として、cAMP 産生機構と Ca^{2+} シグナル機構の相互制御を多階層で理解し、生体機能モデルベースとして構築していく手法を用いた。

4. 研究成果

本申請では5年間の研究プロジェクトとして、cAMP 産生機構としてのアデニル酸シクラーゼと Ca^{2+} 調節機構としてのL型 Ca^{2+} チャネルの、時間的な相互制御を数理シミュレーションによって検討すると共に、実際の生体内で作用する様々な修飾シグナルの影響を、細胞・組織および個体レベルで検討し、生体機能モデルデータベースとして作成することができた。

生体内ではアデニル酸シクラーゼと Ca^{2+} チャネルだけが存在するわけではなく、cAMPの分解酵素であるPDEや、 Ca^{2+} による直接抑制を受けないアデニル酸シクラーゼサブタイプ、さらにはcAMPの新標的で独立して Ca^{2+} 流入を起こすEpacも存在し、それらの局在性を制御する蛋白が存在することを検討することができた。研究ツールとしては、我々がこれまで開発してきたL型 Ca^{2+} チャネルおよびアデニル酸シクラーゼ、あるいはその関連分子に関する遺伝子操作動物やウイルスを用いた遺伝子導入系、さらに我々の開発したアデニル酸シクラーゼ作動薬を活用し、それらの分子間の相互作用を検討することができた。

とりわけ、これまでに考えられてきた心臓型アデニル酸シクラーゼのストイキオメトリーが、 Ca^{2+} 調節機構における濃度連関に重要な役割を果たすこと、非心臓型の存在下では、必ずしも Ca^{2+} と cAMP シグナルのオシレーションは起こらないことも確認できた。

さらに重要なことは、細胞内のたとえばカベオラを中心としたマイクロドメイン内では、心臓型のアデニル酸シクラーゼによる cAMP 産生と、流入する Ca^{2+} との機能連関のみを考慮すればよいモデル系を構築することも可能であり、このような空間特異的な制御メカニズムが存在することも予測できた。

我々の研究グループは長年アデニル酸シクラーゼ研究を手がけており、初期のクローニングから最近の様々な遺伝子操作動物、あるいはアデニル酸シクラーゼを標的にした創薬研究までを手がけた唯一の日本人研究者である。分担研究者では L 型 Ca^{2+} チャネルの研究を長年手がけ、その機能制御の分子機構やジルチアゼムなどの拮抗薬のメカニズム研究、さらに心筋・心房細胞におけるペースメーカー機能の研究を手がけてきた。すでに両者は共同研究成果を複数発表しており、強力な協力体制が稼働させることができた。

本申請ではさらに心学術研究班の他のグループによる数理モデルのプラットフォームを活用し、モジュール化された情報を協力してデータベース化することにも成功した。 Ca^{2+} と cAMP の小分子変動や細胞内拡散予測、心筋細胞を用いた数理定数によるモデル化では他班の協力を受けることができた。実験ツールとして必須となるアデニル酸シクラーゼ作動薬の合成に関しても技術提供を受けることができた。また L 型 Ca^{2+} チャネルの解析は TRP の機能解析と比較して行い、さらに心筋細胞における活動電位観測に関しては光学マッピング技術を応用するなど、様々な研究班グループ間で共同研究を行うことができた。

cAMP シグナルは交感神経などの刺激を受けて活性化される G 蛋白質シグナルの中心的な伝達系で、心筋細胞のみならず生体内では普遍的な分布を示し、最も基本的な細胞機能制御システムのひとつである。L 型

Ca^{2+} チャネルも心筋だけでなく、筋肉や神経、内分泌細胞などに幅広く発現する基本システムである。両者はこれまでに多数の研究者により詳細に研究されてきた。然るに両者が同時にそれぞれの専門家によって共同研究され、フィジオーム研究の専門家とともに、その成果を数理モデル化しようとする試みは申請者の知る限り存在しない。

したがって本研究における cAMP シグナルと Ca^{2+} シグナルとの双方向的制御研究は、単にカルジオームにおける理解にとどまらず、広く生体機能の基本制御メカニズムの理解として他の研究分野への貢献が達成できたと考えられた。

以上の結果は、これまで時間的あるいは空間的に、必ずしも連携が考えられてこなかったアデニル酸シクラーゼによる cAMP 産生系と、L 型 Ca^{2+} チャネルとの間に、時間かつ空間的な機能連関を予測することが可能であり、その機能連関の乱れが不整脈の発症につながることを予測されたことである。このことは、不整脈を両シグナル系の異常連携として考えることができ、我々がこれまでに進めてきた特定のアデニル酸シクラーゼサブタイプの抑制剤が、L 型 Ca^{2+} チャネル制御材と同様に、不整脈治療に重要な役割を果たすことが推測された。これは将来の抗不整脈薬の開発を支持するものであり、今後の不整脈をはじめとする細胞内シグナル系の乱れが原因となる様々な疾患治療に有効であることが推測された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

Kamide T, *Okumura S, Ghosh S, Shinoda Y, Mototani Y, Ohnuki Y, Jin H, Cai W, Suita K, Sato I, Umemura M, Fujita T, Yokoyama U, Sato M, Furutani K, Kitano H, *Ishikawa Y: Oscillation of cAMP and Ca^{2+} in cardiac myocytes: a systems biology approach. *J Physiol Sci.* 65(2):195-200, 2015 (査読有) doi: 10.1007/s12576-014-0354-3.

Tsunematsu T, *Okumura S, Mototani Y, Ohnuki Y, Jin H, Cai W, Suita K, Sato I, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Fujita T, and *Ishikawa Y: Coupling of beta1-adrenergic receptor to type 5 adenylyl cyclase and its physiological relevance in cardiac myocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 458:531-535, 2015 (査読有) doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.149.

*Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun, AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, and Ishikawa Y: Protection of Cardiomyocytes from the Hypoxia-mediated

Injury by a Peptide Targeting the Activator of G-Protein Signaling 8. *PLoS One*. 9(3):e91980, 2014 (査読有)
doi: 10.1371/journal.pone.0091980.

Okumura S, Fujita T, Cai W, Jin M, Namekata I, Mototani Y, Jin H, Ohnuki Y, Tsuneoka Y, Kurotani R, Suita K, Kawakami Y, Hamaguchi S, Abe T, Kiyonari H, Tsunematsu T, Bai Y, Suzuki S, Hidaka Y, Umemura M, Ichikawa Y, Yokoyama U, Sato M, Ishikawa F, Izumi-Nakaseko H, Adachi-Akahane S, Tanaka H, and Ishikawa Y: Epac1-dependent phospholamban phosphorylation mediates the cardiac response to stresses. *J Clin Invest*. 124(6): 2785-2801, 2014. (査読有)
doi: 10.1172/JCI64784.

Ishiwata R, *Yokoyama U, Matsusaki M, Asano Y, Kadowaki K, Ichikawa Y, Umemura M, Fujita T, Minamisawa S, Shimoda H, Akashi M, Ishikawa Y: Three-dimensional multilayers of smooth muscle cells as a new experimental model for vascular elastic fiber formation studies atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 233(2):590-600, 2014 (査読有)
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.045.

Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, and Ishikawa Y: Prostaglandin E2 Inhibits Elastogenesis in the Ductus Arteriosus via EP4 Signaling. *Circulation*. 129(4):487-496, 2014 (査読有)
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726.

Aoki R, Yokoyama U, Ichikawa Y, Taguri M, Kumagaya S, Ishiwata R, Yanai C, Fujita S, Umemura M, Fujita T, Okumura S, Sato M, Minamisawa S, Asou T, Masuda M, Iwasaki S, Nishimaki S, Seki K, Yokota S, and Ishikawa Y: Decreased serum osmolality promotes ductus arteriosus constriction. *Cardiovasc. Res*. 104:326-336, 2014 (査読有)
doi: 10.1093/cvr/cvu199.

*Yokoyama U, Ishiwata R, Jin M-H, Kato Y, Suzuki O, Jin H, Ichikawa Y, Kumagaya S, Katayama Y, Fujita T, Okumura S, Sato M, Sugimoto Y, Aoki H, Suzuki S, Masuda M, Minamisawa S, *Ishikawa Y: Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. *PLoS One*. 7(5):e36724, 2012 (査読有)
doi: 10.1371/journal.pone.0036724.

Jiao Q, Takeshima H, Ishikawa Y, Minamisawa S: Sarcalumenin plays a critical role in age-related cardiac dysfunction due to decreases in SERCA 2a expression and activity. *Cell Calcium*. 51(1): 31-39, 2012 (査読有)
doi: 10.1016/j.ceca.2011.10.003.

Jin MH, Yokoyama U, Sato Y, Shioda A, Jiao Q, Ishikawa Y, *Minamisawa S: DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus. *J Physiol Sci*. 61(3):167-179, 2011 (査読有)
doi: 10.1007/s12576-011-0133-3.

Yokoyama U, *Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Suzuki S, Iwatsubo K, Iwasaki S, Kurotani R, Okumura S, Sato M, Yokota S, Hammond HK, Ishikawa Y: Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. *Circ Res*. 106; 1882-1892, 2010 (査読有)
doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.214924.

Otsu K, Toya Y, Oshikawa J, Kurotani R, Yazawa T, Sato M, Yokoyama U, Umemura S, Minamisawa S, Okumura S, *Ishikawa Y: Caveolin gene transfer improves glucose

metabolisms in diabetic mice. *Am J Physiol Cell Physiol*. 298(3):C450-456, 2010 (査読有)
doi: 10.1152/ajpcell.00077.2009.

*Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y: Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res*. 46: 77-87, 2010 (査読有)
[Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus.](#)
〔学会発表〕(計 10 件)

吹田憲治, 藤田孝之, 奥村 敏, 石川義弘: 抗ヘルペス薬による心房細動抑制. 第 131 回日本薬理学会関東支部会, 横浜市立大学医学部へボンホール (神奈川県), 2014, 10.11

Sujita K, Fujita T, Cai W, Hidaka Y, Jin H, Jin M, Okumura S, Ishikawa Y: Vidarabine, an anti-herpesvirus agent, prevents catecholamine-induced atrial fibrillation in mice. European Society of Cardiology Congress, Barcelona, Spain, 2014, 8.30-9.3

吹田憲治, 藤田孝之, 蔡 文倩, 金 慧玲, 奥村 敏, 石川義弘: 心臓型アデニル酸シクラーゼの選択的阻害剤ピダラビンによる心房細動抑制. 第 35 回日本循環制御医学会総会, 九州大学医学部百年講堂 (福岡県), 2014 7.4-5

Suita K, Cai W, Jin H, Jin M, Fujita T, Okumura S, Ishikawa Y: Vidarabine, an anti-herpesvirus agent, attenuates Ca²⁺ leak from sarcoplasmic reticulum in cardiomyocytes and prevents atrial fibrillation in mice. 第 78 回日本循環器学会学術集会, 東京国際フォーラム, J P タワーホール & カンファレンス, 東京商工会議所 2014, 3.21-23

Suita K, Fujita T, Jin H, Cai W, Okumura S, Ishikawa Y: Vidarabine, a selective cardiac adenylyl cyclase inhibitor, prevents ventricular Arrhythmias in Calsequestrin 2 knockout mice. 第 9 1 回日本生理学会大会, 鹿児島大学郡元キャンパス (鹿児島県), 2014, 3.16-18

吹田憲治, 藤田孝之, 石川義弘: 心臓型アデニル酸シクラーゼの選択的阻害剤ピダラビンによる不整脈治療の可能性. 生理学研究所研究会, 一心血管膜輸送分子の構造・機能病態の統合的研究戦略, 自然科学研究機構生理学研究所 (愛知県) 2013, 11.27-28

Suita K, Cai W, Jin H, Jin M, Fujita T, Okumura S, Ishikawa Y: Inhibitor of cardiac adenylyl cyclase prevents atrial fibrillation in mice. HD Physiology, the 2nd International Symposium, 丸ノ内 MYPLAZA (東京), 2013, 6.28-29

Kamide T, Sato M, Ishikawa Y: Oscillation model of Ca and cAMP in cardiac myocytes. The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, タワーホール船堀 (東京都), 2013.3.27-29

Suita K, Cai W, Jin H, Jin M, Fujita T, Okumura S, Ishikawa Y: Vidarabine, an anti-herpes virus agent, prevents atrial fibrillation in mice. The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, タワーホール船堀 (東京都), 2013.3.27-29

Okumura S, Jin M, Ohnuki Y, Namekata I, Kurotani R, Fujita T, Jin HL, Cai W, Bai Y, Suita K, Tsunematsu T, Tanaka H, Ishikawa Y: Disruption of Epac1 decreases phosphorylation of phospholamban and protects the heart against stress. The 86th American Heart Association Scientific Sessions, Los Angeles,(USA),2012,11.3-7.

〔図書〕(計4件)

石川義弘

第29章「赤血球」標準生理学 第8版
医学書院 総ページ数1140,2014

石川義弘

第39章「局所循環」標準生理学 第8版
医学書院 総ページ数1140,2014

横山詩子、金美花、石川義弘

「動脈瘤とPGE₂」メディカルドゥ社
遺伝子医学MOOK, 24:296-300,2013.

横山詩子、石渡遼、大島登志男、南沢享、石川義弘「三次元血管モデルを用いた動脈硬化性疾患の機序解明」科学と工業(公益社団法人日本化学会) 86:329-335,2012

〔産業財産権〕

出願状況(計7件)

名称:三次元細胞集合体の作製方法

発明者:横山詩子、石川義弘、金子真、佐久間臣耶、新井史人

権利者:公立大学法人横浜市立大学
国立大学法人大阪大学
国立大学法人名古屋大学

種類:特許

番号:特願2015-033064

出願年月日:平成27年2月23日

国内外の別:国内

名称:グルタミン酸による動脈管開存症の予防又は治療

発明者:横山詩子、石川義弘、藤田秀次郎

権利者:公立大学法人横浜市立大学

種類:特許

番号:PCT/JP2015/054277

出願年月日:平成27年2月17日

国内外の別:国外

名称:三次元組織体及びその製造方法

発明者:横山詩子、石川義弘、明石満、松崎典弥

権利者:公立大学法人横浜市立大学
国立大学法人大阪大学

種類:特許

番号:PCT/JP2014/77083

出願年月日:平成26年10月9日

国内外の別:国外

名称:ビダラビンによる心房細動治療

発明者:石川義弘、奥村敏、吹田憲治

権利者:公立大学法人横浜市立大学

種類:特許

番号:特願2013-537448

出願年月日:平成24年8月1日

国内外の別:国内

名称:アデニル酸シクラーゼの活性調節剤

発明者:石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、

井上誠一

権利者:公立大学法人横浜市立大学
国立大学法人横浜国立大学

種類:特許

番号:欧州11836112.0

出願年月日:平成23年10月20日

国内外の別:国外

名称:アデニル酸シクラーゼの活性調節剤

発明者:石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、井上誠一

権利者:公立大学法人横浜市立大学
国立大学法人横浜国立大学

種類:特許

番号:米国13/880,346

出願年月日:平成23年10月20日

国内外の別:国外

名称:アデニル酸シクラーゼの活性調節剤

発明者:石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、井上誠一

権利者:公立大学法人横浜市立大学
国立大学法人横浜国立大学

種類:特許

番号:特願2012-540804

出願年月日:平成23年10月20日

国内外の別:国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御
医学ホームページ

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

石川義弘(ISHIKAWA, Yoshihiro)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号:40305470

(2)研究分担者

赤羽悟美(AKAHANE, Satomi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号:00184185

(3)研究分担者(平成22年度 23年度)

佐藤元彦(SATO, Motoshiko)

横浜市立大学・医学部・准教授

(現 愛知医科大学・医学部・教授)

研究者番号:40292122

(4)研究分担者(平成24年度)

藤田孝之(FUJITA, Takayuki)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号:40468202

(5)研究分担者(平成25年度 平成26年度)

奥村敏(OKUMURA, Satoshi)

鶴見大学・歯学部・教授

研究者番号:60233475