

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01716

研究課題名(和文)サルコペニアにおける鉄の意義解明と鉄制御に基づく治療法への展開

研究課題名(英文)The role of iron on sarcopenia, and the therapeutic significance of iron regulation for anti-sarcopenia

研究代表者

池田 康将 (IKEDA, Yasumasa)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・准教授

研究者番号：60432754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：鉄過剰マウス(Fe群)では、骨格筋重量、骨格筋線維断面積は減少した。Fe群では atrogen-1とMuRF1の遺伝子発現はにおいて増加し、それらの遺伝子を制御するAkt-FOXO3経路のリン酸化も低下した。酸化ストレスはFe群で増加した。骨格筋培養細胞でも、鉄刺激によってatrogin-1とMuRF1の発現増加、Akt-FOXO3経路リン酸化低下、筋線維縮小がみられ、siRNA FOXO3導入と抗酸化剤によって遺伝子変化と筋線維萎縮が抑制された。鉄過剰は酸化ストレスを介してユビキチンプロテアソーム経路活性化により骨格筋萎縮を引き起こすことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Skeletal muscle atrophy is a critical health problem. However, the effect of iron on skeletal muscle atrophy has remained unclear. Mice with excess iron-injected group showed the reduced skeletal muscle mass. The skeletal muscle with iron treatment showed elevated mRNA expression of the muscle atrophy-related E3 ubiquitin ligases, atrogen-1 and muscle ring finger-1 (MuRF1). Moreover, iron-treated mice showed reduced phosphorylation of Akt and forkhead box O3 (FOXO3a) in skeletal muscles. In in vitro experiments using C2C12 myotube cells, FOXO3a siRNA inhibited iron-induced upregulation of atrogen-1 and MuRF1 and reversed the reduction in myotube diameters. Iron-load caused oxidative stress, and an oxidative stress inhibitor abrogated iron-induced muscle atrophy by recovering the reduced phosphorylation of Akt-FOXO3a pathway. Iron-induced skeletal muscle atrophy is suggested to involve the inactivation of Akt-FOXO3a-E3 ubiquitin ligase signaling by oxidative stress.

研究分野：薬理学、循環器内科学、内分泌代謝学、腎臓内科学

キーワード：鉄 サルコペニア 酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

鉄は生体内に最も多く存在する微量金属元素であり、生命機能維持に必須である一方、Fenton 反応を触媒して酸化ストレス産生にも関わるために生体にとって両刃の剣となる。ここ20年間でウイルス性肝炎、悪性腫瘍、アルツハイマー病などにおける鉄の病態への関与と、鉄除去による疾患改善効果が報告され、蓄積・増加した鉄が病態の増悪因子となることが明らかとなった。申請者も、肥満、高血圧などの生活習慣病においても、鉄過剰が病態と関連しており、生体内鉄量を減少させることで、酸化ストレスを抑制して病態を改善することを明らかにした。肥満・糖尿病(Tajima and Ikeda et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012)、糖尿病性腎症(Ikeda et al. Am J Physiol Renal Physiol 2013)および腎間質線維化(Ikeda et al. PlosOne2014)の進展が抑制されることを見出した。さらには、アンジオテンシンII(AngII)による細胞内遊離鉄の増加作用(Tajima et al. Hypertens Res 2010)、AngII 負荷高血圧モデルマウスにおいて、鉄制御ホルモンであるヘプシジン低下による腸管鉄輸送体および生体内鉄分布の変化(Tajima et al. Eur J Nutr 2014)を明らかにした。

加齢や長期臥床、また心腎不全や糖尿病、悪性腫瘍などの疾患に関連する骨格筋萎縮(サルコペニア)は日常活動性と生活の質を低下させるため、その病態解明と治療法開発は我が国のみならず世界的に喫緊の課題となっている。そのサルコペニアにおける鉄の関与が示唆されている。廃用性筋萎縮モデルにおける骨格筋鉄量と筋肉量が負の相関を示すこと(Exp Gerontol.2008)、鉄負荷マウスにおける骨格筋の酸化ストレス増大と運動耐容能低下(Exp Physiol.2009)が明らかとなり、臨床的にも高齢女性において、生体内鉄量の指標である血清フェリチン値と骨格筋量に負の相関(PlosOne 2014)が報告された。しかし、鉄が骨格筋萎縮に与える分子メカニズムは不明であった。

一方、鉄除去は酸化ストレス抑制を介してサルコペニア改善につながる可能性がある反面、骨格筋はヘム鉄であるミオグロビンを構成成分に有しており、生体内鉄量減少は骨格筋恒常性の維持に影響する可能性があるものの、鉄キレート剤は筋萎縮を抑制する(Pflugers Arch.1992)や鉄除去は加齢性骨格筋萎縮を抑制しない(Exp Gerontol.2013)と意見は対立しており結論がでない。鉄キレート薬や鉄摂取制限による鉄除去が用いられるが、非特異的な鉄除去のため貧血をはじめとする副作用があり、その治療応用には限界があった。そこで、鉄貯蔵タンパクであるフェリチンに注目した。なかでも FTH は二価鉄から三価鉄への酸化能(ferroxidase 活性)が強いため、Fenton 反応を触媒する二価鉄を減らして抗酸化作用を発揮するな

ど、組織恒常性の維持に必須であることが示唆される。従って、FTH は酸化ストレス制御に関与して骨格筋萎縮の抑制につながると可能性があるも、その機能については不明であった。

## 2. 研究の目的

骨格筋萎縮における鉄の役割に焦点をあてて、1)鉄による骨格筋萎縮の分子メカニズム、2)骨格筋におけるフェリチン重鎖(FTH)の役割、を明らかにすることを目的とした。鉄制御によるサルコペニア治療法の開発・応用へと展開するための基礎的な知見を集積して基盤を確立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 骨格筋萎縮における鉄の役割の解明

#### ①鉄過剰による骨格筋萎縮メカニズムの解析

デキストラン鉄負荷腹腔内投与による鉄過剰マウスモデルを用いて、鉄の直接的な骨格筋への影響を調べた。

- ・鉄による骨格筋への影響の検討  
骨格筋重量と病理組織像による骨格筋線維断面積で評価した。

- ・骨格筋組織鉄量との評価  
ニトロソ PASP 法によって骨格筋鉄量を測定した。

- ・鉄誘発性筋萎縮における萎縮関連遺伝子やその制御経路の解析

筋萎縮関連因子 E3 ユビキチンリガーゼ Atrogin-1 と Muscle Ring Finger protein-1 (MuRF1) の遺伝子発現をリアルタイム PCR 法で調べた。それらの制御に関わる Akt-Forkhead box O (FOXO) シグナルをウエスタンブロットで経時的変化を評価した。

- ・鉄負荷による酸化ストレス評価と骨格筋萎縮との関連性の解析

骨格筋の酸化ストレスを、Dihydroethidium (DHE) 染色により評価した。

- ・ *in vitro* での鉄過剰で引き起こされる骨格筋萎縮メカニズムの検討

*in vivo* で得られた鉄負荷による骨格筋萎縮について、1) Akt-FOXO 経路の関与について、FOXO siRNA を用いて調べた。加えて、鉄による酸化ストレスが Akt-FOXO-atrogin-1/MuRF1 経路が関与しているか、抗酸化薬テンポールにより調べた。細胞はマウス骨格筋芽細胞 C2C12 を分化させたものを用いた。

#### ②骨格筋分化・再生における鉄の役割の検討

骨格筋恒常性は分解・再生のバランスによって保たれていることから、骨格筋再生における鉄の役割について、前述の鉄過剰マウスを用いて、カルジオトキシン (CTX) 筋傷害モデルを作成して、筋再生過程の変化を解析した。また鉄による酸化ストレスが関与しているか、C2C12 マウス骨格筋芽細胞を用いて抗酸化薬テンポールを処理して調べた。

## (2) 骨格筋萎縮における FTH の役割解析

骨格筋特異的 FTH 欠損マウス (FthKO) を Fth flox マウスと MuCre トランスジェニックマウスを掛け合わせて作成した。骨格筋萎縮モデルを作成して、FTH が骨格筋萎縮に保護的に作用するか、もしくは増悪に作用するかを野生型マウス (WT) と比較して調べた。骨格筋萎縮を誘発するために、皮下埋込み式ポンプを用いてアンジオテンシン II を 14 日間負荷したモデルを作成した。

## (3) ヒトにおける生体内鉄量と骨格筋量の関連の解析

血清フェリチン値と体成分分析装置 In Body 7200 にて骨格筋量を測定し、臨床的に生体内鉄量と筋量の関連性を評価する。本項目は臨床サンプルを使用するため、徳島大学臨床研究倫理委員会の承認を得た後に実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 骨格筋萎縮における鉄の役割の解析

#### ①鉄過剰による骨格筋萎縮メカニズムの解析

8 週齢の雄性 C57BL6/J マウスを用いて、デキストラン鉄を 10mg/mouse/day 連日投与群 (Fe 群) と等量の vehicle 投与群 (Veh 群) の 2 群で検討した。体重について、開始時には差を認めなかったが、2 週間後は Fe 群で若干高値を示した。ELISA 法による血清フェリチン値測定ではフェリチンは 3 日目以降上昇がみられ、骨格筋鉄濃度についても 3 日目以降に増加していた。ウエスタンブロットによる骨格筋フェリチン発現も 3 日目以降に上昇する傾向が認められた。骨格筋重量について、1 週間目において Fe 群の腓腹筋、ヒラメ筋、前頸骨筋は Veh 群と比較して低値を示した (表 1)。

表1 体重・骨格筋重量

	Pre		Day 7		Day 14	
	Vehicle	Fe	Vehicle	Fe	Vehicle	Fe
Body weight (g)	22.4 ± 0.2	22.7 ± 0.2	23.3 ± 0.4	24.0 ± 0.4	23.6 ± 0.2	24.1 ± 0.3
Gastrocnemius muscle (mg)	139.8 ± 3.0	125.1 ± 2.8*	135.9 ± 3.8	122.5 ± 1.8*		
Soleus muscle (mg)	-	-	82.2 ± 0.2	63.5 ± 0.5*	83.3 ± 0.3	70.2 ± 0.2*
Tibialis anterior muscle (mg)	-	-	70.6 ± 1.0	64.8 ± 1.2*	68.9 ± 1.6	58.1 ± 2.1*

Data are the mean ± SEM, n = 10-18, as indicated.  
\* P < 0.05.  
\*\* P < 0.01 vs. vehicle treatment at the same time.

表2 骨格筋鉄濃度・血清フェリチン値

	Vehicle	Fe day 1	Fe day 3	Fe day 7	Fe day 14
Gastrocnemius muscle iron (μg/g muscle weight)	10.1 ± 0.3	12.3 ± 0.9	17.5 ± 0.6*	20.4 ± 0.7*	23.7 ± 1.2*
Serum ferritin (ng/ml)	490 ± 20	1481 ± 987	9690 ± 2127*	33892 ± 1106*	46495 ± 6292*

Data are the mean ± SEM, n = 6-12, as indicated.  
\* P < 0.05.  
\*\* P < 0.01 vs. vehicle treatment.

病理組織像における骨格筋線維断面面積の検討においては、重量同様に 1 週間、2 週間ともに Fe 群で平均筋断面面積の縮小が認められた。また骨格筋断面面積分布は Fe 群で左方移動しており、全体的に骨格筋線維径が縮小していることが確認できた (図 1)。Fe 群では、全身の酸化ストレスマーカーである尿中 8-OHdG 排泄量の増加がみられ、ジヒドロエチジウム (DHE) 染色による骨格筋局所の酸化ストレス評価では、Fe 群で骨格筋 DHE 輝度上昇が認められた (図 2)。骨格筋萎縮に関わるユビキチンリガーゼ E3 の発現をリアルタイム PCR で検討した。Atrogin-1 と MuRF1 発現は Fe 群において 3 日目まで有意に増加しており、それは 1 週間目、2 週間目でも同様であった。Atrogin-1 と MuRF1 発現の制御に関わる Akt と FOXO3 のリン酸化、発現についてウ

図1

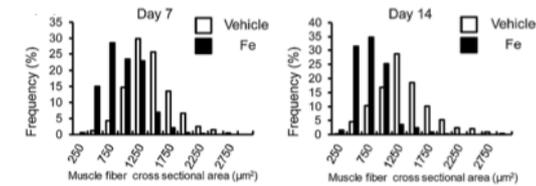
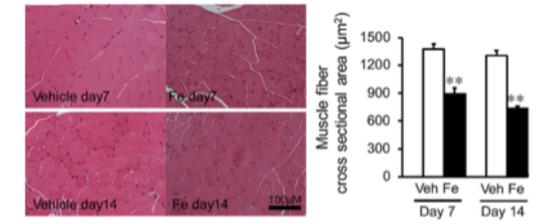
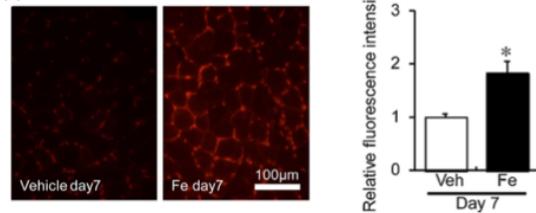
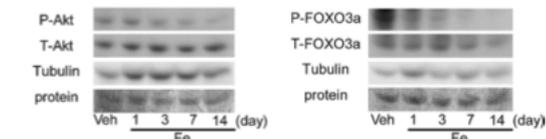
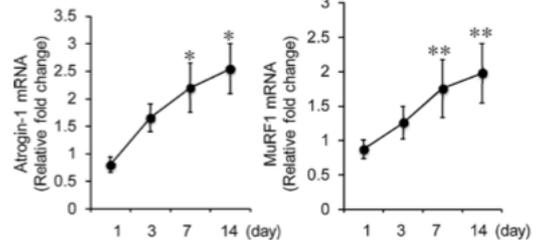


図2



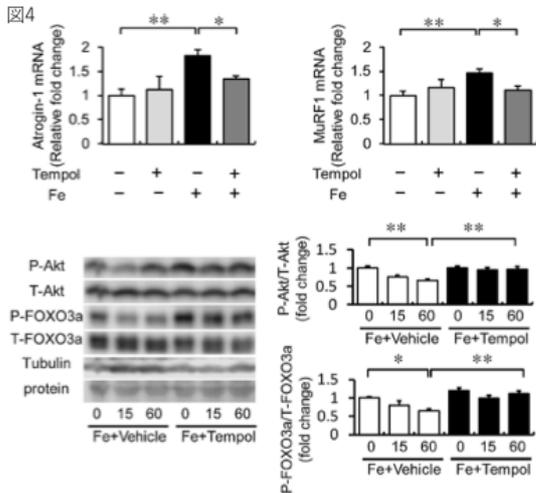
エスタンブロットで調べた。FOXO3 のリン酸化は Fe 群において 3 日目まで低下して 1 週間目ではほぼ抑制されたが 2 週間目まで回復した。FOXO3 タンパク発現には差がみられなかった。一方、Akt のリン酸化は Fe 群には 1 日目でも増加するも 1 週間目では抑制されていた。Akt タンパク発現も 1 週間目まで抑制を認めた

図3



(図 3)。鉄による atrogin-1, MuRF1 発現増加メカニズムの詳細を調べるためにマウス由来 C2C12 細胞を筋管細胞に分化させた後に用いた。Atrogin-1, MuRF1 発現は Fe 負荷後 8 時間でピークを認めた。また Akt, FOXO3 のリン酸化は Fe 負荷後 60 分で抑制されていた。培養骨格筋の萎縮評価を行ったところ、Fe 負荷 48 時間後において、Fe 群は対照群と比較して骨格筋横径は約 7.5% に抑制された。鉄による atrogin-1, MuRF1 発現増加に Akt-FOXO3 経路が関与しているかを調べるために FOXO3 siRNA を C2C12 細胞に導入して mRNA、タンパク質とも約 50% 強抑制されることを確認の後、前述と同様に Fe 負荷を行った。鉄による atrogin-1, MuRF1 発現の増加は、FOXO3 siRNA 導入によってほぼ抑制さ

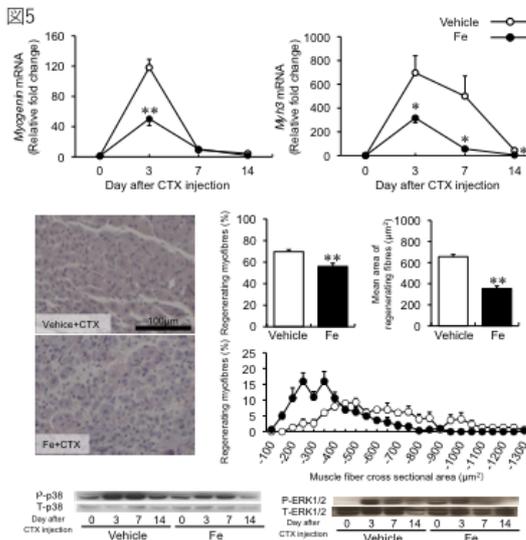
れた。また鉄負荷によって誘発される骨格筋細胞萎縮も FOXO3 siRNA 導入によって抑制された。また、抗酸化薬テンポールの前処置により、鉄による Akt-FOXO3-atrogin-1/MuRF1 の変化は改善した (図4)。以上の結果から、骨格筋への鉄蓄積は骨格筋萎縮を引き起こ



す原因となり、その機序として Akt-FOXO3 経路を介した atrogin-1, MuRF1 発現の関与することが示唆された。

### ②骨格筋分化にける鉄の役割の解析

鉄過剰マウスでは Pax-7, MyoD といった satellite 細胞マーカー発現は低下し、骨格筋 DHE 染色輝度も高いことから酸化ストレスの増加を認めた。次に CTX 負荷骨格筋傷害マウスを作成して比較した。CTX 傷害後の myosin heavy chain (Myh), myogenin といった筋再生遺伝子は CTX 傷害後 day3, day7 で発現は増加するが、鉄過剰群ではそれらは抑制されていた。加えて、病理組織での再生骨格筋数と筋線維断面積が減少していた。骨格筋再生に関与する p38MAPK, ERK1/2 のリン酸化の増加も、鉄過剰群では減弱していた (図5)。C2C12 細胞を用いた in vitro 検討でも、鉄過剰は分化を抑制し、p38MAPK, ERK1/2 の



活性化は減弱、酸化ストレスの増加を認めた。

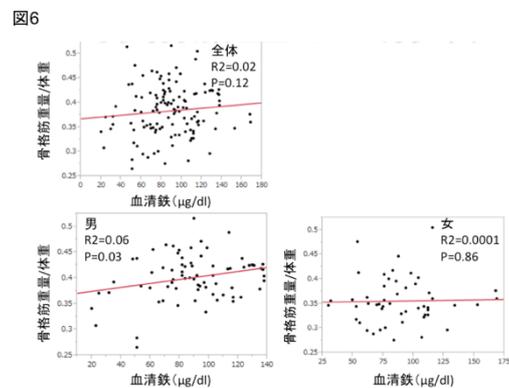
抗酸化薬テンポール処置によって、分化抑制は改善し、p38MAPK, ERK1/2 リン酸化も改善された。よって、鉄は骨格筋分解だけでなく、骨格筋合成にも関与していることが示唆された。

### (2) 骨格筋特異的 FTH マウスの解析

リアルタイム PCR, ウェスタンブロットにて骨格筋のみで Fth 欠損していることを確認した。アンジオテンシン II 負荷において、負荷前、負荷後の WT と FthKO の体重差はみられず、また骨格筋 (ヒラメ筋、腓腹筋、前脛骨筋) の重量にも変化を認めなかった。そのため、別の骨格筋萎縮モデルである下肢固定による廃用性萎縮モデルも検討したが、両群間で差は認めなかった。C2C12 細胞へ Fth siRNA を導入した in vitro での検討でも、LPS 負荷による atrogin-1 と MuRF1 発現増加は Fth 遺伝子ノックダウン、Fth 遺伝子過剰発現では変化がみられなかった。同じ Flox マウスを用いたもので、肝臓、腎臓での Fth の防御的作用が報告されている。骨格筋特異的な Cre マウスは何種類化あるため、今回表現型を認めなかった MuCre プロモーター以外での検討が必要と思われる、本研究では骨格筋における Fth 機能は明らかにすることはできなかった。

### (3) ヒトにおける生体内鉄量と骨格筋量の関連評価

平均年齢 69 歳、男性 74 名、女性 52 名、平均 BMI 23.7, 平均骨格筋量 35.6%, 平均血清鉄 89.0 μg/dl、平均血清フェリチン値 105.3 ng/ml であった。骨格筋量と血清フェリチン値について、全体では有意な相関は認めず、また男性のみ、女性のみと分けて検討しても同様であった。しかしながら骨格筋量と血清鉄については、全体、女性のみでは相関はみられなかったが、男性では弱いながらも正相関が認められた ( $R^2=0.06, p<0.03$ ) (図6)。今回は全身の骨格筋量で解析したが生体内鉄量との関連性は見いだせなかった。上肢のみ、下肢のみ、など部位毎での再解析も必要と思われる。



### 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 7 件)

1. Hamano H, Ikeda Y, Watanabe H, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Imanishi M, Zamami Y, Takechi K, Miyamoto L, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:586-597. (査読有)
2. Ikeda Y, Horinouchi Y, Hamano H, Hirayama T, Kishi S, Izawa-Ishizawa Y, Imanishi M, Zamami Y, Takechi K, Miyamoto L, Ishizawa K, Aihara KI, Nagasawa H, Tsuchiya K, Tamaki T. Dietary iron restriction alleviates renal tubulointerstitial injury induced by protein overload in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):10621. (査読有)
3. Oshima K, Ikeda Y, Horinouchi Y, Watanabe H, Hamano H, Kihira Y, Kishi S, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Hirayama T, Nagasawa H, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. Iron suppresses erythropoietin expression via oxidative stress-dependent hypoxia-inducible factor-2 alpha inactivation. *Lab Invest*. 2017;97(5):555-566. (査読有)
4. Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, Salim HM, Maimaituxun G, Nishio S, Takagawa Y, Hama S, Matsuura T, Yamaguchi K, Tobiume T, Soeki T, Wakatsuki T, Aihara KI, Akaike M, Shimabukuro M, Sata M. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:78. (査読有)
5. Takagawa Y, Yagi S, Ise T, Ishii A, Nishikawa K, Fukuda D, Kusunose K, Matsuura T, Tobiume T, Yamaguchi K, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Katoh S, Aihara KI, Akaike M, Sata M. Improved Exercise Capacity After Cardiac Rehabilitation Is Associated with Reduced Visceral Fat in Patients with Chronic Heart Failure. *Int Heart J*. 2017;58(5):746-751. (査読有)
6. Ikeda Y, Imao M, Satoh A, Watanabe H, Hamano H, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Miyamoto L, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. Iron-induced skeletal muscle atrophy involves an Akt-forkhead box O3-E3 ubiquitin ligase-dependent pathway. *J Trace Elem Med Biol*. 2016;35:66-76. (査読有)
7. Ikeda Y, Hamano H, Satoh A, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Aihara K, Tsuchiya K, Tamaki T. Bilirubin exerts pro-angiogenic property through Akt-eNOS-dependent pathway. *Hypertens Res*. 2015;38(11):733-740. (査読有)

〔学会発表〕 (計 8 件)

1. 池田 康将. 糖尿病における微量栄養素「鉄」の役割. 第 256 回徳島医学会市民公開シンポジウム「加齢で起こる病気の検査と治療薬 2018 年 2 月 11 日.徳島大学大塚講堂 (徳島県・徳島市)
2. 池田 康将, 堀ノ内 裕也, 濱野 裕章, 平山 祐, 岸 誠司, 石澤 有紀, 今西 正樹, 座間味 義人, 武智 研志, 宮本 理人, 石澤 啓介, 栗飯原 賢一, 永澤 秀子, 土屋 浩一郎, 玉置 俊晃. 鉄摂取制限による尿細管間質障害の抑制効果の検討. 第 41 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会, 2017 年 9 月 23 日. 東京女子医科大学 (新宿区・東京都)
3. Yasumasa Ikeda, Yuya Horinouchi, Yuki Izawa-Ishizawa, Toshiaki Tamaki. DIRECT FACTOR XA INHIBITOR PREVENTS RENAL INTERSTITIAL FIBROSIS IN MICE WITH UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION,54th ERA-EDTA Congress, Madrid,Spain, Jun.4, 2017
4. Yasumasa Ikeda, Toshiaki Tamaki. Excess iron action on risk of tissue injury. 第 90 回日本薬理学会年会 年会企画ナノシンポジウム 「機能性食品における薬理学. 2017 年 3 月 17 日. 長崎ブリックホール(長崎市・長崎県)
5. 池田 康将, 佐藤 明穂, 堀ノ内 裕也, 石澤 有紀, 宮本 理人, 石澤 啓介, 土屋 浩一郎, 玉置 俊晃. 骨格筋分化における鉄の役割. 第 129 回日薬理学会学会近畿部会. 2016 年 6 月 24 日. 広島県医師会館 (広島市・広島県)
6. Yasumasa Ikeda, Yuya Horinouchi, Yuki Izawa-Ishizawa, Toshiaki Tamaki. The new insight of iron on tissue damage in metabolic disorders.The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide/16th Annual Scientific Meeting of the Nitric Oxide Society of Japan. 2016 年 5 月 21 日. 仙台国際センター (仙台市・宮城県)
7. 佐藤 明穂, 池田 康将, 堀ノ内 裕也, 濱野 裕章, 今尾 瑞季, 渡邊 大晃, 石澤 有紀, 木平 孝高, 宮本 理人, 石澤 啓介, 土屋 浩一郎, 玉置 俊晃. 鉄欠乏に伴う骨格筋萎縮メカニズム. 第 89 回日本薬理学会年会. 2016 年 3 月 10 日. パシフィコ横浜 (横浜市・神奈川県)
8. 池田 康将, 玉置 俊晃. 臓器障害における生体内鉄代謝の意義と鉄除去による病態改善効果. 心血管代謝週間(CVMW)(第 19 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会) シンポジウム. 2015 年 12 月 11 日. 神戸国際会議場 (神戸市・兵庫県)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ:

<http://www.tuyakuri.umin.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池田 康将 (IKEDA, Yasumasa)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・准教授

研究者番号：60432754

### (2) 研究分担者

八木 秀介 (YAGI, Shusuke)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・特任准教授

研究者番号：00507650

### (3) 連携研究者

堀ノ内 裕也 (HORINOUCHI, Yuya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・助教

研究者番号：30716593

### (4) 研究協力者

濱野 裕章 (HAMANO, Hirofumi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・大学院生

今尾 瑞季 (IMAO, Mizuki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学系)・学部生

佐藤 明穂 (SATO, Akiho)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学系)・学部生

渡邊 大晃 (WATANABE, Hiroaki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学系)・学部生