

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08615

研究課題名(和文) 脳梗塞における神経細胞死誘導機構の解明と急性期血液診断法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of mechanism on neuronal cell death and development of hemodiagnosis in ischemic stroke

研究代表者

細見 直永 (Hosomi, Naohisa)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・准教授

研究者番号：70363190

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Transmembrane Protein 95の生理的機能および中枢神経障害との因果関係を明らかにすることにより、脳梗塞における神経細胞死機序の一端をin vitroおよびin vivo両レベルで解明するため、この液性因子に対する定量的な検出法を樹立することにより、急性期脳梗塞に対する臨床応用可能なレベルの新たな血液診断法を開発することを目指し、検討を行った。この定量的検出法構築の最終段階まではきており、今後の追加検討によりこれが可能となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have tried to evaluate associations of transmembrane protein 95 on neuronal physiological function and ischemic neuronal cell death for elucidating a part of mechanism of neuronal cell death in ischemic stroke, And, we aimed to develop a hemodiagnosis in acute ischemic stroke with developing quantitative assay of transmembrane protein 95. We have created several antibodies against transmembrane protein 95 to construct ELISA system. Specificity and sensitivity of those antibodies were still on analysis.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：脳卒中 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

脳神経疾患は、救急搬送の 10.7% を占めることから、その早期診断を可能とし救命率の向上を図ることは緊急の課題である。しかしながら、日本救急医学会救急指導医指定施設においてさえ、脳神経系診療医が常勤していない病院が 41% 存在している上、脳神経系非専門医にとって高度な神経診察技能の習得が大きな障壁となっていることと相まって、特に超急性期脳卒中診断における神経診察の現状は全く充足していない。このため、一過性脳虚血発作や各脳梗塞病型において正確な診断を受けることのできない患者が未だに多数存在し、病院格差や地域格差が大きく存在する。実は、心筋梗塞領域においても同様の問題点が指摘されていたが、新たなバイオマーカーが開発されたことにより、その解決に成功している。すなわち、既存の症状および心電図による診断法に加え、補助診断法としてトロポニンや Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) を用いた血液診断法が開発されたことによって、その診断効率は格段に向上した。このことから、脳卒中医療の向上を図る上でも、これまでにない脳卒中発症予測や早期の発症診断を可能とするバイオマーカーの開発は急務である。

我々は、脳梗塞患者の病型診断を大きく補助しうる血液マーカーの探索研究を行っており、これまでにアテローム血栓性脳梗塞診断における血漿 adrenomedullin 値、心原性脳塞栓症診断における血漿 brain natriuretic peptide 値、悪性腫瘍合併脳梗塞診断における D-dimer、fibrinogen degradation products 値測定の意義を明らかにしてきた。さらに、急性期脳梗塞患者の早期診断に利用できるバイオマーカーを同定するために、急性期脳梗塞患者の脳梗塞発症後 24 時間以内来院時の血清中において、同患者の脳梗塞発症後 2 ヶ月目の血清と比較し、明らかに増加しているタンパク質(ペプチドを含む)の探索を、プロテオーム比較解析法で行った。その結果まず、2 マクログロブリンが脳梗塞発症後來院時の血清中に増加していることを見出した。そこで、血清 2 マクログロブリン値について急性期脳梗塞患者(159 名)と非脳梗塞患者(77 名)とで比較検討を行った結果、血清 2 マクログロブリン値は急性期脳梗塞患者、特にラクナ梗塞患者で高値を示すことが明らかとなった。また、このプロテオーム解析によって同時に機能未知の蛋白質が多数検出された。そこで申請者は現在、それら機能未知蛋白質のうち、Transmembrane Protein95(TM95)に注目し、神経細胞に及ぼす生理的、病理的な役割についての細胞生物学的な検討を行っているが、この先行研究の過程において大変興味深い知見を見出した。すなわち、レン

チウイルスを用いた安定的な発現系を用いて、TM95 をヒト神経芽細胞腫(SH-SY5Y)に導入したところ、TM95 遺伝子を導入した細胞がアポトーシス様な細胞死をきたすことを見出した。

脳卒中は、虚血に伴うネクローシスによる神経細胞の急性細胞死や、遅発性神経細胞死としてプログラム細胞死(アポトーシス、オートファジーなど)を引き起こす。我々が新たに検出した TM95 は脳梗塞急性期に血液中に増加し、しかもその発現によって神経細胞死が誘導されることから、脳卒中の虚血病態における細胞死の要因となる重要な機能蛋白質である可能性が強く示唆された。そこで本研究では、TM95 の生理的機能および急性期脳梗塞における役割を追求することによって、神経細胞の細胞死の新しい分子メカニズムを明らかにしたい。

また TM95 は、急性期脳梗塞患者の血清中で増加することから、脳卒中患者の超急性期診断を可能にするバイオマーカーになる可能性がある。そこで本研究では、血中や髄液中の TM95 を定量的に検出できる測定系を樹立し、個々の脳梗塞患者における病態推移に伴う血中レベル変動を検証し、さらに健常人や他の脳神経疾患における血中レベルとも比較することによって、病態生理学的根拠に基づいた急性期脳梗塞に対する新たな血液診断法の開発にも取り組む。

2. 研究の目的

本研究では、以下のように当該候補分子における生理的機能および中枢神経障害との因果関係を明らかにすることにより、脳梗塞における神経細胞死機序の一端を in vitro および in vivo 両レベルで解明する。さらに、この液性因子に対する定量的な検出法を樹立することにより、急性期脳梗塞に対する臨床応用可能なレベルの新たな血液診断法を開発することを目指す。

1. 機能未知蛋白質である TM95 の低酸素刺激による発現メカニズムと、TM95 が神経細胞の増殖や細胞死に及ぼす影響を、神経芽細胞腫細胞を用いた細胞生物学的手法で検討することによって、神経細胞死に果たす TM95 の役割を解明する。
2. TM95 の脳梗塞組織での発現や局在を脳梗塞病理組織を用いて解析し、脳虚血病理との対比を行うことにより、脳梗塞による虚血細胞死と TM95 発現の因果関係を明らかにする。TM95 の定量的な測定系を樹立することによって、TM95 の血中濃度を測定することが、脳障害の急性期診断に応用できる可能性を示す。

3. 研究の方法

1. 低酸素刺激による神経培養細胞にお

ける TMEM95 の発現の解析

2%低酸素刺激による神経培養細胞における TMEM95 の発現を解析し、そのタイムコース、局在を検証する。

2. TMEM95 の脳組織での発現と局在の検証

げっ歯類脳梗塞モデル、脳出血モデルにおける TMEM95 の分布と発現様式を解明する。

脳梗塞患者より得られた脳組織切片における TMEM95 の分布と発現様式を病理像と対応させて検討し、その病態における役割を解明する。

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症など、他の脳疾患における TMEM95 の発現局在についても同様の検討を行う。その結果を比較解析することにより、神経変性に伴う細胞死における TMEM95 発現の共通性と脳梗塞における特異性を明らかにする。

3. 血中の機能未知蛋白質である TMEM95 が急性期脳梗塞のバイオマーカーになりうる可能性の検証

TMEM95 を定量的に測定できるサンドイッチ ELISA 実験系を構築する。標準蛋白質は、293T 細胞へ TMEM95 発現ベクターを一過性に導入して作製したリコンビナント蛋白質を用いる。陰性対照として、抗体作製時に抗原として用いた TMEM95 部分ペプチドの添加によって、ELISA の反応が抑制されることを確認する。

TMEM95 を定量的に測定する ELISA が構築できた後、健常血清にリコンビナント TMEM95 を種々の濃度で添加した検体を ELISA に供してさまざまな条件検討を行うことで、脳梗塞血清中の TMEM95 を測定するための最適な条件を決定する。

樹立した ELISA 測定系により、健常者および他の脳神経疾患患者血清中の TMEM95 を測定し、その血中レベルが、急性期脳梗塞患者において特異的に高いこと、および他の脳神経疾患との鑑別診断に利用できる可能性を確認する。

4. 研究成果

培養細胞（ヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 培養細胞およびマウス神経芽細胞腫由来の Neuro2A 培養細胞）を用いて、正常および 1%低酸素刺激下での TMEM95 の細胞内の局在を経時的に検討したところ、正常環境下で細胞質内に陽性所見、1%低酸素刺激下で細胞質内に顆粒状凝集体を認めた。各種神経疾患の剖検脳における免疫組織化学的に検討を行い、神経細胞細胞質に陽性顆粒状構造物を認め、脳梗塞急性期症例で

は penumbra~core 領域に多く検出されることを発見した。剖検脳の免疫組織化学的検討を行い、脳梗塞急性期症例では penumbra~core 領域に神経細胞細胞質に陽性顆粒状構造物が多く検出された。

また、血中の機能未知蛋白質である TMEM95 が急性期脳梗塞のバイオマーカーになりうる可能性の検証のために、ELISA 実験系の立ち上げる予備実験を行っている。ELISA 実験系の立ち上げるためには抗体は 2 種類が必要となるため、改めて、3 種類の抗体を作成した。現在この新たな抗体の抗原に対する特異性の検討を継続して行っており、capture 抗体と detection 抗体として有効な抗体の選定を行っている。

本研究では、上記のように当該候補分子における生理的機能および中枢神経障害との因果関係を明らかにすることにより、脳梗塞における神経細胞死機序の一端を in vitro および in vivo 両レベルで解明するため、この液性因子に対する定量的な検出法を樹立することにより、急性期脳梗塞に対する臨床応用可能なレベルの新たな血液診断法を開発することを目指し、検討を行った。この定量的検出法構築の最終段階まではきており、今後の追加検討によりこれが可能となることが期待できる。

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)

Naito H, Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Kinoshita N, Kuga J, Shimomura R, Araki M, Ueno H, Ochi K, Maruyama H.

Controlling Nutritional Status score for predicting 3-month functional outcome in acute ischemic stroke. *Nutrition*. 2018 in press. 査読有

Fuentes LA, Beck WHJ, Tsujita M, Weers PMM. Charged residues in the C-terminal domain of apolipoprotein A-I modulate oligomerization. *Biochemistry*. 2018 in press. 査読有

Kubo S, Hosomi N, Hara N, Neshige S, Himeno T, Takeshima S, Takamatsu K, Shimoe Y, Ota T, Maruyama H, Ohtsuki T, Kuriyama M, Matsumoto M. Ischemic stroke mortality is more strongly associated with anemia on admission than with underweight status. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26: 1369-1374. 査読有

Mukai T, Hosomi N, Tsunematsu M, Sueda Y, Shimoe Y, Ohshita T, Torii T,

Aoki S, Nezu T, Maruyama H, Kakehashi M, Matsumoto M; Hiroshima 'Emergency and Weather' Study-stroke collaborators. Various meteorological conditions exhibit both immediate and delayed influences on the risk of stroke events: the HEWS-stroke study. *Plos One*. 2017; 12: e0178223. doi: 10.1371/journal.pone.0178223. 査読有

Tsujita M, Hossain MA, Lu R, Tsuboi T, Okumura-Noji K, Yokoyama S. Exposure to high glucose concentration decreases cell surface ABCA1 and HDL biogenesis in hepatocytes. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:1132-1149. 査読有

Nezu T, Hosomi N, Lip G, Aoki S, Shimomura R, Maruyama H, Yagita Y, Matsumoto M, Kobayashi S. Temporal trends in stroke severity and prior antithrombotic use among acute ischemic stroke patients in Japan. *Circ J*. 2016; 80: 2033-2036. 査読有

Aoki S, Hosomi N, Hirayama J, Nakamori M, Yoshikawa M, Nezu T, Kubo S, Nagano Y, Nagao A, Yamane N, Nishikawa Y, Takamoto M, Ueno H, Ochi K, Maruyama H, Yamamoto H, Matsumoto M; Hiroshima University Hospital Stroke Swallowing Team. The multidisciplinary swallowing team approach decreases pneumonia onset in acute stroke patients. *PLOS One*. 2016; 11: e0154608. doi: 10.1371/journal.pone.0154608. 査読有

Hosomi N, Yoshimoto T, Kanaya Y, Neshige S, Hara N, Himeno T, Kono R, Takeshima S, Takamatsu K, Ota T, Miyamoto Y, Yasuda K, Shimoe Y, Ota T, Kuriyama M, Matsumoto M. Brain natriuretic peptide and particular left ventricle segment asynergy associated with cardioembolic stroke from old myocardial infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25: 1165-1171. 査読有

Nakamori M, Hosomi N, Takaki S, Oda M, Hiraoka A, Yoshikawa M, Matsushima H, Ochi K, Tsuga K, Maruyama H, Izumi Y, Matsumoto M. Tongue thickness evaluation using ultrasonography can predict swallowing function in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127: 1669-1674. 査読有

Nezu T, Hosomi N, Kondo K, Aoki S, Matsumoto M, Kobayashi S. Greater severity of neurological defects in women admitted with AF-related stroke. *Circ J*. 2016; 80: 250-255. 査読有

Aoki S, Hosomi N, Sueda Y, Kono T,

Takamatsu K, Ohyama H, Torii T, Kitamura T, Nomura E, Noda K, Ohtsuki T, Matsumoto M, and the HARP Registry Study Group. Multicenter study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator infusion around Hiroshima, Japan -HARP Registry Study- *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24: 2747-2753. 査読有

[学会発表](計 40 件)

Nezu T, Naka H, Hosomi N, Takamatsu K, Nomura E, Kitamura T, Torii T, Ohshita T, Nakamori M, Imamura E, Shimomura R, Aoki A, Maruyama H, Matsumoto M. Microbleeds evaluation study for prevention of brain hemorrhage in ischemic stroke (MB-evidence): pilot analysis for multicenter longitudinal study. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan. 2017年9月

Nomura E, Ohshita T, Naka H, Matsushima H, Kubo S, Takeshima S, Imamura E, Torii T, Hosomi N, Maruyama H, Matsumoto M. Stroke Recurrence or Death during 2 Weeks after Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation-Multicenter Prospective Registry in Hiroshima-. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan. 2017年9月

Aoki S, Hosomi N, Nezu T, Araki M, Matsushima H, Shimomura R, Kinoshita N, Maruyama H. Characteristics and patterns of acute ischemic lesions in intracerebral hemorrhage. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan. 2017年9月

Tsunematsu M, Hosomi N, Mukai T, Sueda Y, Shimomura R, Maruyama H, Kakehashi M, Matsumoto M; on behalf of the Hiroshima 'Emergency and Weather' Study-stroke collaborators. The risk of stroke induced by meteorological conditions in different sex and age groups: Hiroshima Emergency and Weather Study (HEWS) stroke collaboration. World Congress of Epidemiology 2017. Ohmiya, Japan. 2017年8月

Tsujita M, Takase H, Hosomi N, Akita N, Ohte N, Yamazaki T, Yokoyama S. ProbucoI Increased Adrenal CYP11a1, HMGCoAR and VKORC1 Expression and Rescued LCAT Null Male Mice Propagation. The 20th International Conference on Cytochrome P450. Düsseldorf, Germany. 2017年8月

Tsujita M, Takase H, Maekawa Y, Akita N, Hosomi N, Yokoyama S. Propagation

revealed ABCA1 null allele has benefit on ABCA1 heterozygote mice reproduction and probucol corrected the modulation in breeding by increasing cellular HMGCoA reductase expression in mice.

ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins 2016. Innsbruck, Austria. 2016年3月

Hosomi N. Inflammatory Markers in Cerebral Infarction -Association with Periodontitis-. Kyung Hee Neuroscience Forum 2015. Seoul, Korea. 2015年12月
Kubo S, Hosomi N., Kanaya Y, Shiga Y, Takeshima S, Shimoe Y, Takamatsu K, Ota T, Kuriyama M, Matsumoto M.

Undernutrition is the Cause of Higher Mortality in Underweight Patients with Acute Stroke. Asia-Pacific Stroke Conference 2015. Kuala Lumpur, Malaysia. 2015年10月
Matsushima H, Hosomi N., Yoshimoto T, Kanaya Y, Kono R, Takeshima S, Shimoe Y, Kubo S, Kuriyama M, Matsumoto M.
ABI and baPWV are independent predictive factors for a clinical outcome in acute non-cardioembolic stroke. Asia-Pacific Stroke Conference 2015. Kuala Lumpur, Malaysia. 2015年10月

細見直永. 歯周病抗体価で脳梗塞患者の転帰を予測しえる? 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 神戸, 2017年12月ワークショップ

細見直永. DOACによる心原性脳塞栓症予防治療の現状と今後の展開. 第20回日本臨床脳神経外科学会, 広島, 2017年7月. 招待講演

向井智哉, 細見直永. 恒松美輪子, 下村怜, 梯正之, 丸山博文, 松本昌泰. 気象変化と脳卒中. 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 広島, 2017年7月シンポジウム

Nezu T, Hosomi N., Maruyama H. Carotid intima-media thickness: overview. 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 広島, 2017年7月シンポジウム

細見直永. 歯周病菌感染症は脳梗塞に影響する? 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 広島, 2017年7月シンポジウム

細見直永. 頸動脈エコーを動脈硬化診療に活用する. 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 広島, 2017年7月診断向上セミナー

細見直永. 脳卒中再発予防, 認知症発症予防を目標とした血圧管理. 第6回日本臨床高血圧フォーラム. 岡山, 2017年5月シンポジウム

細見直永. 脳梗塞の危険因子の管理. 第42回日本脳卒中学会総会. 大阪, 2017年3月教育講演

下村怜, 細見直永. 恒松美輪子, 向井智

哉, 末田芳雅, 丸山博文, 梯正之², 松本昌泰, HEWS-stroke collaborators. 気象前線通過は脳梗塞発症頻度を増加する. 第42回日本脳卒中学会学術集会. 大阪, 2017年3月シンポジウム

中森正博, 細見直永. 今村栄次, 前谷勇太, 渡邊友彬, 若林伸一, 丸山博文, 松本昌泰. 舌圧測定は脳卒中患者の入院中肺炎発症を予測する. 第42回日本脳卒中学会学術集会. 大阪, 2017年3月シンポジウム

細見直永. 松本昌泰. 虚血性脳卒中の発症を促進する重要な因子: 歯周病原性細菌. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016年5月教育コース

21 細見直永. 松本昌泰. 脳梗塞の二次予防(危険因子の管理). 第41回日本脳卒中学会総会. 札幌, 2016年4月教育講演

22 祢津智久, 細見直永. 松本昌泰. 頸動脈IMT測定の臨床的意義. 第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 仙台, 2015年7月シンポジウム

23 細見直永. 非侵襲的動脈硬化診断法: 頸動脈エコーを活用する. 日本動脈硬化学会「明日の動脈硬化予防を考えるシンポジウム」. 広島, 2015年6月シンポジウム

24 下村怜, 祢津智久, 細見直永. 木下直人, 松島勇人, 荒木睦子, 青木志郎, 丸山博文, 松本昌泰. 血清 2マクログロブリンと血管内皮機能の関連性の検討. 第59回日本脳循環代謝学会. 徳島, 2016年11月

25 松島勇人, 細見直永. 吉本武史, 音成秀一郎, 河野龍平, 竹島慎一, 高松和弘, 下江豊, 栗山勝, 松本昌泰. ABI・PWVの組み合わせと非心原性脳梗塞の3ヶ月後の転帰との関連. 第48回日本動脈硬化学会学術集会. 東京, 2016年7月

26 杉本太路, 越智一秀, 北村健, 元田敦子, 六車一樹, 細見直永. 郡山達男, 松本昌泰. 健常小児における神経超音波検査による神経断面積と影響因子に関する検討. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016年5月

27 北村樹里, 上野弘貴, 石川賢一, 内藤かさね, 中森正博, 向井智哉, 今村栄次, 青木志郎, 永井道明, 田路浩正, 大下智彦, 野村栄一, 若林伸一, 細見直永. 丸山博文, 松本昌泰. 脳梗塞急性期における血圧変動~島皮質の障害部位に関する検討~. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016年5月

28 中森正博, 和泉唯信, 織田雅也, 平岡綾, 吉川峰加, 細見直永. 丸山博文, 松本昌泰. 筋萎縮性側索硬化症患者における舌エコー, 舌圧測定, 嚥下造影検査での嚥下障害の検討. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016年5月

29 村田芳夫, 近藤啓太, 細見直永. 脳血管障害による高次脳機能障害者の頻度に

- ついて、第57回日本神経学会学術大会、神戸、2016年5月
- 30 久保智司、細見直永、原直之、姫野隆洋、竹島慎一、高松和弘、下江豊、大田泰正、栗山勝、松本昌泰、脳梗塞患者においてBMIが死亡率と関連する背景にはヘモグロビン値が関係している、第41回日本脳卒中学会総会、札幌、2016年4月
- 31 松島勇人、細見直永、吉本武史、音成秀一郎、河野龍平、竹島慎一、高松和弘、下江豊、栗山勝、松本昌泰、ABI・PWVと非心原性脳梗塞の3ヶ月後の転帰との関連、第41回日本脳卒中学会総会、札幌、2016年4月
- 32 北村樹里、上野弘貴、中森正博、向井智哉、今村栄次、田路浩正、大下智彦、若林伸一、細見直永、丸山博文、松本昌泰、島皮質を含む脳梗塞の急性期血圧変動の検討、第41回日本脳卒中学会総会、札幌、2016年4月
- 33 向井智哉、細見直永、恒松美輪子、末田芳雅、下江豊、鳥居剛、青木志郎、祢津智久、梯正之、松本昌泰、HEWS-stroke collaborators、気象変動と脳出血発症に関する検討、第27回日本脳循環代謝学会総会、富山、2015年10月
- 34 下村怜、細見直永、倉重毅志、荒木睦子、松島勇人、久保智司、祢津智久、青木志郎、丸山博文、松本昌泰、低酸素刺激下におけるtransmembrane protein 95 (TMEM95)の細胞内局在変化の検討、第27回日本脳循環代謝学会総会、富山、2015年10月
- 35 向井智哉、高橋哲也、細見直永、丸山博文、石川賢一、中森正博、今村栄次、大下智彦、若林伸一、小林卓哉、増田大作、山下静也、松本昌泰、アポリポ蛋白B-48は急性期脳梗塞患者の病型診断に有用である、第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会、仙台、2015年7月
- 36 細見直永、金谷雄平、吉本武史、音成秀一郎、姫野隆洋、河野龍平、竹島慎一、下江豊、高松和弘、大田泰正、栗山勝、松本昌泰、Clinical feature of ischemic stroke associated with myocardial infarction、第56回日本神経学会学術大会、新潟、2015年5月
- 37 藤井裕樹、高橋哲也、向井智哉、田中茂、細見直永、丸山博文、酒井規雄、松本昌泰、3- and 4-repeat tau is phosphorylated and cleaved by transient cerebral ischemia、第56回日本神経学会学術大会、新潟、2015年5月

〔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〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細見直永 (HOSOMI, Naohisa)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授
研究者番号：70363190

(2) 研究分担者

神沼 修 (KAMINUMA, Osamu)
山梨大学・総合研究部・准教授
研究者番号：80342921

(3) 研究分担者

高橋哲也 (TAKAHASHI, Tetsuya)
広島大学・病院(医)・講師
研究者番号：00435942

(4) 研究分担者

辻田麻紀 (TSUJITA, Maki)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：10253262

(5) 研究分担者

田中 茂 (TANAKA, Shigeru)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・講師
研究者番号：20512651

(6) 研究分担者

松本昌泰 (MATSUMOTO, Masayasu)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：20192346
(平成27年度研究分担者)