

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08632

研究課題名(和文) ビタミンD受容体シグナルによる腸管・肝臓免疫調節

研究課題名(英文) Regulation of intestinal and hepatic immunity by vitamin D receptor signaling

研究代表者

槇島 誠 (MAKISHIMA, Makoto)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：70346146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ビタミンD受容体(VDR)シグナルの肝臓・腸管での機能を解析した。野生型と比較してVDR欠損マウスでは、コンカナバリンA誘導性急性肝炎が減弱するが、肝臓常在性Kupffer細胞のROS産生及び貪食能の機能低下が関与していた。活性型ビタミンD3とリトコール酸(LCA)を経口投与し、VDR標的遺伝子の発現を評価したところ、活性型ビタミンD3は十二指腸や空腸で、LCAは回腸で選択的にVDRを活性化した。腸内細菌によってLCAに変換されるケノデオキシコール酸をマウスに経口投与したところ、VDR欠損により胆汁酸の尿中排泄の低下と血中での増加が認められた。肝臓・腸管におけるVDRの新機能が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

VDRの非カルシウム作用として炎症抑制作用が知られているが、我々の研究成果は、VDRが常在性Kupffer細胞などの肝臓免疫細胞の機能発現に重要であることを初めて示したものである。ビタミンDの不足状態は、B型及びC型ウイルス性肝炎の増悪因子だが、我々の示したVDRの自然免疫機能の関与が考えられる。また、リトコール酸が下部小腸選択的にVDRに作用し、VDR欠損は胆汁酸代謝に影響を与えたとの知見は、胆汁酸-VDRシグナルを介した腸内細菌と生体の相互作用を裏付けるものである。腸管・肝臓におけるビタミンD/胆汁酸-VDRシグナリングの研究成果は、生活習慣病や免疫疾患の病態の解明へ応用できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the non-calcemic roles of vitamin D receptor (VDR) signaling in the liver and intestine, specifically in hepatic immune cells. Decreased levels of reactive oxygen species and decreased phagocytic activity in hepatic immune cells, such as resident Kupffer cells, were involved in attenuated concanavalin-A-induced acute hepatitis in VDR-knockout mice, indicating that VDR plays a role in hepatic immune functions. Oral administration of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induced VDR target gene expression effectively in the duodenum and jejunum, and lithocholic acid administration increased target gene expression selectively in the ileum. VDR deletion decreased urinary bile acid excretion and increased plasma bile acid levels in mice fed a chow supplemented with chenodeoxycholic acid. Thus, VDR signaling regulates hepatic and intestinal functions, including immunity and bile acid metabolism.

研究分野：生化学、分子生物学

キーワード：ビタミンD受容体 肝障害 炎症 Kupffer細胞 活性酸素種 貪食能 胆汁酸 ビタミンD誘導体

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) ビタミン D 受容体 (VDR) は、カルシウム代謝の重要な調節因子である活性型ビタミン D<sub>3</sub> の受容体として単離された核内受容体である。活性型ビタミン D<sub>3</sub> やその誘導体の薬理効果、及び VDR 欠損マウスの研究により、VDR リガンドには骨・カルシウム代謝調節に加え、細胞の増殖・分化、炎症・免疫、毛周期、心血管機能、脳神経機能などを調節する作用があることが明らかになった (参考文献 )。VDR シグナルと腸管免疫に関しては、マウスにおける IL-10 欠損やデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 投与による腸炎モデルにおいて、VDR リガンドの投与は症状を軽快させ、全身性 VDR 欠損は症状を増悪させる。Cantorna らのグループは、VDR シグナルの T 細胞を介する炎症抑制機構を想定した (参考文献 )。一方、Li らのグループは、腸粘膜上皮での VDR 強制発現が炎症腸疾患を抑制することを報告し (参考文献 )。Sun らのグループが、腸粘膜上皮特異的 VDR 欠損マウスにおいて、腸内細菌叢の変化が生じ、炎症性腸疾患が増悪することを報告した (参考文献 )。これらの結果は、VDR シグナルは、リンパ球などの免疫系細胞のみでなく、粘膜上皮細胞や腸内細菌叢を含む腸管免疫系に影響を与えることを示している。しかし、肝臓・腸管免疫系の詳細な解析は不十分である。

(2) 研究代表者らは、オーファン核内受容体 FXR が胆汁酸の受容体であることを発見し (参考文献 )。FXR を介する胆汁酸による胆汁酸合成抑制メカニズムを明らかにした (参考文献 )。さらにコレステロール・胆汁酸代謝調節機構の研究から、VDR が腸内細菌によって産生される二次胆汁酸リトコール酸 (LCA) に反応することを見出した (参考文献 )。活性型ビタミン D<sub>3</sub> と LCA の生体内での役割が全く異なることに着目し研究を進めた結果、両者は異なる結合様式で VDR に相互作用すること (参考文献 )。LCA 誘導体のマウスへの投与はカルシウム代謝に影響を与えにくいことを明らかにした (参考文献 )。また、ビタミン D シグナルが、炎症反応を抑制し、胆汁酸代謝に影響を与えることも報告した (参考文献 )。

(3) VDR 欠損マウスを用いた解析 (基盤 (C)H22-24、22590294 及び基盤 (C)H25-27、25460394) から、ビタミン D の作用部位は上部小腸であるが、LCA は下部小腸であること、我々の VDR 欠損マウスは、胆汁鬱滞モデルによる炎症反応が抑制されており、下部小腸での I $\kappa$ B $\alpha$  の発現増加を伴っていたこと (参考文献 )。肝臓の VDR の役割には細胞の種類による違いがあること、などを見出した。しかし、肝臓・消化管の免疫調節メカニズム、特に肝臓免疫細胞における VDR シグナルの役割については不明な点が多かった。

### 2. 研究の目的

これまでの研究により見出した「VDR のビタミン D 及び胆汁酸による腸管部位選択的活性化」及び「VDR 欠損マウスにおける肝臓・腸管免疫の変化」に着目し、VDR 欠損の肝臓・腸管、その他の臓器の免疫細胞 (Kupffer 細胞、NK 細胞、NKT 細胞など) に対する影響、腸管部位選択的 VDR リガンド (ビタミン D、LCA、合成リガンド) の肝臓・腸管、その他の臓器の免疫細胞に対する影響、リガンド選択的な VDR シグナルによる免疫調節における腸内細菌の役割を解析することにより、VDR シグナルによる肝臓・肝臓免疫調節機構を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 野生型及び VDR 欠損マウスの肝臓免疫の解析。マウスにおける肝臓免疫細胞 (常在性 Kupffer 細胞、骨髄由来マクロファージ、NKT 細胞、NK 細胞) の数や割合をフローサイトメーターで評価した。マウスにコンカナバリン A (Con-A)、 $\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -GalCer)、リポ多糖類 (LPS) または CpG-DNA の投与を行い、血漿トランスアミナーゼや肝臓組織の解析により肝障害を評価した。血漿の種々のサイトカイン及び活性酸素種 (ROS) の測定を行った。また、全肝臓組織や単離免疫細胞における炎症関連遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法にて評価した。マウスに FITC 標識ビーズを投与する方法で、in vivo での肝臓免疫細胞の貪食能を評価した。

(2) VDR リガンドの腸管部位選択性の解析。マウスに活性型ビタミン D<sub>3</sub> または LCA を経口投与し、十二指腸、空腸、回腸、腎臓における Cyp24a1 や Trpv6 などの VDR 標的遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法にて評価した。また、リガンドの VDR 依存性を確認するために、VDR 欠損マウスでの発現変化も評価した。

(3) ケノデオキシコール酸 (CDCA)-LCA 代謝における VDR の役割の解析。ビタミン D リガンドとして機能する LCA は、腸内細菌によって CDCA から合成される。これらの胆汁酸の代謝における VDR の役割を明らかにするため、野生型及び VDR 欠損マウスに CDCA 付加食を与え、肝臓、血漿、糞便、尿における胆汁酸組成をガスクロマトグラフィーにて解析した。

(4) 新規ビタミン D 誘導体の創製。これまでのリガンド-VDR 相互作用の立体構造解析結果に基づき、パーシャルアゴニスト活性を有する VDR リガンドを設計・合成し、VDR との相互作用、各種細胞株での標的遺伝子の発現誘導パターンを解析した。

(5) DSS 腸炎モデル。野生型マウスにおける DSS 腸炎の肝臓炎症に対する影響を血漿トランスアミナーゼや肝臓の炎症関連遺伝子の発現にて評価した。

(6) 遺伝子組換え実験は、カルタヘナ法及び日本大学遺伝子組換え実施規定に、動物実験は、日本大学動物実験内規に基づく手続きを踏まえて実施した。

#### 4. 研究成果

(1) 先行研究で得られた VDR 欠損マウスにおける Con-A 誘導性急性肝炎の減弱メカニズムを解析した。Con-A 肝炎の発症には、NKT 細胞の活性化、免疫細胞からの種々のサイトカイン産生、Kupffer 細胞/マクロファージでの ROS 産生が関与すると言われている。野生型マウスと VDR 欠損マウスにおける肝臓の Kupffer 細胞/マクロファージ、NKT 細胞及び NK 細胞の数や割合に差がなかった。Con-A 投与後の血漿 IL-4 及び IFN- $\gamma$  濃度の上昇は、VDR 欠損マウスで若干低下していたが、NKT 細胞を直接刺激する  $\alpha$ -GalCer の投与によるこれらのサイトカインの上昇には差がなかった。Con-A 投与後 6 時間後に肝臓免疫細胞を単離し、遺伝子発現を解析した。IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、Nos2 などの炎症関連遺伝子は VDR 欠損マウスの方が野生型マウスより顕著であった。

Con-A 投与後の血漿及び肝臓における ROS を測定したところ、VDR 欠損マウスでは野生型よりも減少していた(図 1)。しかし、Con-A 投与後に単離した肝臓免疫細胞における NADPH オキシダーゼ遺伝子群の発現増加は、VDR 欠損マウスでむしろ増強していた。マウスに FITC 標識ビーズを投与する方法で、肝臓免疫細胞の貪食能を評価したところ、VDR 欠損マウスの肝臓常在性 Kupffer 細胞及び好中球において、野生型マウスと比較して貪食能が低下していた(図 2)。

以上の実験結果から、VDR 欠損マウスの免疫細胞の数や Con-A によって誘導される炎症関連遺伝子の発現誘導は、野生型マウスと差がないが、常在性 Kupffer 細胞などにおける ROS 産生や貪食能の機能欠損が Con-A 肝炎の減弱に関与することが示された。つまり、Con-A 肝炎モデルを利用することで、VDR が常在性 Kupffer 細胞の機能発現に重要な役割をしていることを明らかにできた(発表論文 Umeda et al. 2019)。

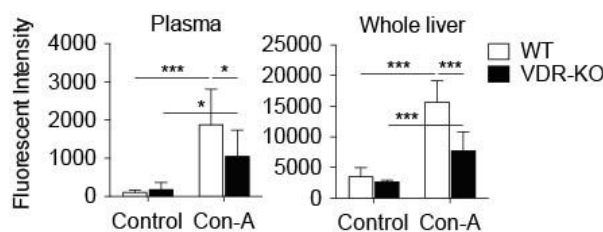


図 1 Con-A 肝炎における血漿及び肝臓での活性酸素種

(2) LPS や CpG-DNA 投与による肝障害を野生型と VDR 欠損マウスで比較した。LPS 肝障害では差が見られなかったが、CpG-DNA 肝障害は、VDR 欠損マウスで軽減傾向であった。

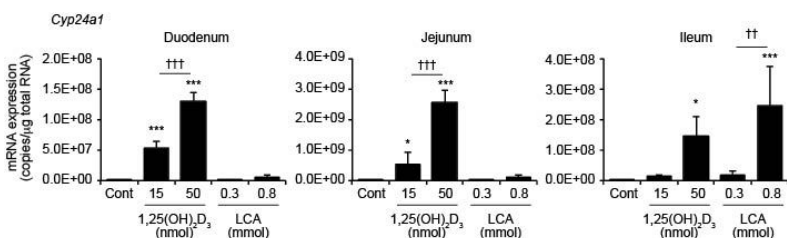


図 3 リガンド依存性小腸部位選択的 VDR 標的遺伝子発現

(3) VDR リガンドとして作用する活性型ビタミン D<sub>3</sub> と LCA の経口投与により誘導される VDR 標的遺伝子発現を小腸部位別に調べたところ、上部小腸では活性型ビタミン D<sub>3</sub> の作用が優位だが、下部小腸ではリトコール酸が優位になることが明らかになった(図 3)。LCA には、十二指腸でのカルシウムトランスポーター TRPV6 の発現誘導効果がなかった。LAC には活性型ビタミン D<sub>3</sub> のようなカルシウム吸収刺激効果がほとんどないこと、LCA は腸内細菌が産生する二次胆汁酸であること、などの知見を裏付ける結果が得られた(発表論文 Ishizawa et al. 2018)。

(4) VDR リガンドである LCA は、腸内細菌が CDCA を代謝することで産生される。野生型及び VDR 欠損マウスにおいて、CDCA 付加食を与え、胆汁酸代謝を解析した。VDR 欠損マウスでは、野生型マウスに比較して、肝臓、糞中及び尿中の総胆汁酸量及び CDCA

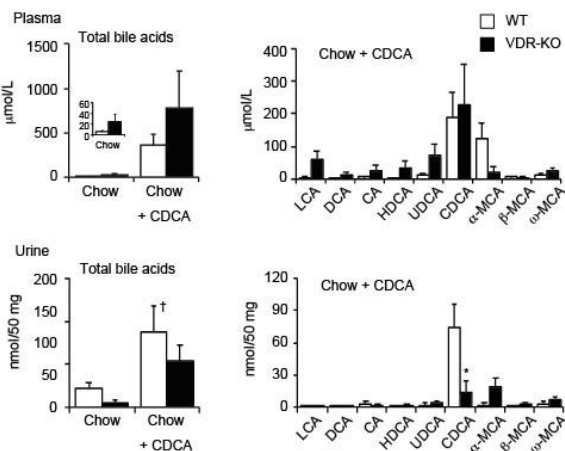


図 4 ケノデオキシコール酸付加飼育下の胆汁酸組成

量が減少しており、血漿の総胆汁酸量と LCA 量は比較的高値であった (図 4)。実験結果は、生体内の VDR が LCA などの胆汁酸代謝環境を感知して、胆汁酸の排泄などの調節に関与することを示している (発表論文 Nishida et al. in press)。

(5) 免疫調節薬として VDR リガンドを利用するため、高カルシウム血症を起こしにくい作用選択的 VDR モジュレーターを探索した。これまでも側鎖にアダマンタン環を挿入した VDR リガンドを創製してきたが、さらに開発を進めた。骨芽細胞に対して選択的に作用するリガンドを合成し、X 線結晶構造解析にてリガンド-受容体の構造活性相関を明らかにした (発表論文 Otero et al. 2018)。

(6) DSS 腸炎モデルにおける肝臓炎症を評価したが、野生型マウスでは肝臓の炎症反応を見いだせなかった。(1)~(5)の知見を踏まえて、VDR 欠損マウスでの腸炎の肝臓免疫への影響、胆汁酸やビタミン D 投与の影響、リトコール酸産生環境 (腸内細菌) の影響の解析を進めている。

#### < 引用文献 >

- Takada I, Makishima M. Therapeutic application of vitamin D receptor ligands: an updated patent review. *Expert Opin Ther Pat* 25, 2015, 1373-1383.
- Yu S, et al. Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8alphaalpha intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 2008, 20834-20839
- Liu W, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest* 123, 2013, 3983-3996
- Wu S, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut* 64, 2015, 1082-1094
- Makishima M, et al., Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 284, 1999, 1362-1365
- Lu TT, et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Mol Cell*, 6, 2000, 507-515
- Makishima M, et al. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. *Science* 296, 2002, 1313-1316
- Adachi R, et al. Structural determinants for vitamin D receptor response to endocrine and xenobiotic signals. *Mol Endocrinol* 18, 2004, 43-52
- Ishizawa M, et al. Lithocholic acid derivatives act as selective vitamin D receptor modulators without inducing hypercalcemia. *J Lipid Res* 49, 2008, 763-772
- Ogura M, et al. Vitamin D<sub>3</sub> modulates the expression of bile acid regulatory genes and represses inflammation in bile duct-ligated mice. *J Pharmacol Exp Ther* 328, 2009, 564-570
- Nishida S, et al. Modulation of bile acid metabolism by 1alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> administration in mice. *Drug Metab Dispos* 37, 2009, 2037-2044
- Ishizawa M, et al. Impairment of bilirubin clearance and intestinal interleukin-6 expression in bile duct-ligated vitamin D receptor null mice. *PLoS ONE* 7, 2012, e51664

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Michiyasu Ishizawa, Daisuke Akagi, Makoto Makishima  | 4. 巻<br>19              |
| 2. 論文標題<br>Lithocholic acid is a vitamin D receptor ligand that acts preferentially in the ileum   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>1975      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/ijms19071975  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Rocio Otero, Michiyasu Ishizawa, Nobutaka Numoto, Teikichi Ikura, Nobutoshi Ito, Hiroaki Tokiwa, Antonio Mourino, Makoto Makishima, Sachiko Yamada   | 4. 巻<br>61              |
| 2. 論文標題<br>25S-Adamantyl-23-yne-26,27-dinor-1,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> : synthesis, tissue selective biological activities and X-ray crystal structural analysis of its vitamin D receptor complex | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Medicinal Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>6658-6673 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1021/acs.jmedchem.8b00427  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Ichiro Takada, Makoto Makishima  | 4. 巻<br>23              |
| 2. 論文標題<br>Control of inflammatory bowel disease and colorectal cancer by synthetic vitamin D receptor ligands   | 5. 発行年<br>2016年         |
| 3. 雑誌名<br>Current Medicinal Chemistry  | 6. 最初と最後の頁<br>868-875   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.2174/0929867323666161202145509   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Naaki Umeda, Kaori Endo-Umeda, Hiroyuki Nakashima, Shigeaki Kato, Shuhji Seki, Makoto Makishima  | 4. 巻<br>106             |
| 2. 論文標題<br>Concanavalin A-induced acute hepatitis is attenuated in vitamin D receptor knockout mice with decreased immune cell function  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Leukocyte Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>791-801   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/JLB.3HI0219-048R  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Shigeru Nishida, Michiyasu Ishizawa, Shigeaki Kato, Makoto Makishima   | 4. 巻<br>in press |
| 2. 論文標題<br>Vitamin D receptor deletion changes bile acid composition in mice orally administered chenodeoxycholic acid | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Nutritional Science and Vitaminology  | 6. 最初と最後の頁<br>-  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-        |

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>石澤通康、Rocio Otero、沼本修孝、伊倉貞吉、伊藤暢聡、常盤広明、Antonio Mourino、榎島 誠、山田 幸子 |
| 2. 発表標題<br>25位アダマンチルビタミンD誘導体の構造と活性   |
| 3. 学会等名<br>第4回Neo Vitamin D Workshop学術集会                                   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>梅田 (遠藤) 香織、梅田直、中島弘幸、加藤茂明、関修司、榎島誠  |
| 2. 発表標題<br>コンカナバリンA誘導性急性肝炎マウスにおける核内受容体VDRの役割 |
| 3. 学会等名<br>日本レチノイド研究会第29回学術集会                |
| 4. 発表年<br>2018年                              |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>榎島誠                      |
| 2. 発表標題<br>核内受容体による肝臓免疫と脂質代謝調節      |
| 3. 学会等名<br>第32回肝臓洞壁細胞研究会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>梅田直、梅田（遠藤）香織、中島弘幸、加藤茂明、関修司、横島誠            |
| 2. 発表標題<br>肝臓の炎症・免疫におけるビタミンD受容体の役割（コンカナバリンA誘導性肝炎モデル） |
| 3. 学会等名<br>第361回脂溶性ビタミン総合研究委員会                       |
| 4. 発表年<br>2019年                                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>梅田（遠藤）香織，梅田 直，中島弘幸，関 修司，横島 誠      |
| 2. 発表標題<br>Con-A誘導性急性肝炎モデルマウスにおけるVDRの肝免疫調節作用 |
| 3. 学会等名<br>第3回Neo Vitamin D Workshop学術集会     |
| 4. 発表年<br>2017年                              |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>石澤通康，横島誠             |
| 2. 発表標題<br>ビタミンD受容体の糞中胆汁酸代謝への関与 |
| 3. 学会等名<br>日本レチノイド研究会第28回学術集会   |
| 4. 発表年<br>2017年                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>梅田 直，梅田（遠藤）香織，中島弘幸，関 修司，横島 誠             |
| 2. 発表標題<br>Con-A誘導性急性肝炎モデルマウスにおけるビタミンD受容体による肝免疫調節作用 |
| 3. 学会等名<br>第39回日本分子生物学会年会                           |
| 4. 発表年<br>2016年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>石澤通康, 槇島誠                     |
| 2. 発表標題<br>ビタミンD受容体リガンドによる腸管部位選択的標的遺伝子調節 |
| 3. 学会等名<br>日本ビタミン学会第71回大会                |
| 4. 発表年<br>2019年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>石澤通康、前川和樹、常盤広明、Antonio Mourino、風間智彦、松本太郎、槇島誠、山田幸子 |
| 2. 発表標題<br>アダマンチル基及びアルキル基導入型新規ビタミンD誘導体の生物活性と骨芽細胞分化能の解析       |
| 3. 学会等名<br>第5回Neo Vitamin D Workshop学術集会                     |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>石澤通康、前川和樹、常盤広明、風間智彦、松本太郎、槇島誠、山田幸子     |
| 2. 発表標題<br>アダマンチル基及びアルキル基導入型新規ビタミンD誘導体のユニークな生物活性 |
| 3. 学会等名<br>レチノイド研究会第30回記念学術集会                    |
| 4. 発表年<br>2019年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>石澤通康、前川和樹、常盤広明、風間智彦、松本太郎、槇島誠、山田幸子 |
| 2. 発表標題<br>新規ビタミンD誘導体の細胞選択的活性及び治療効果の検討       |
| 3. 学会等名<br>第560回日本大学医学会例会                    |
| 4. 発表年<br>2019年                              |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>石澤通康、前川和樹、常盤広明、Antonio Mourino、風間智彦、松本太郎、槇島誠、山田幸子 |
| 2. 発表標題<br>アダマンチル基及びアルキル基を付加した新規ビタミンD誘導体の細胞選択的活性             |
| 3. 学会等名<br>第42回日本分子生物学会年会                                    |
| 4. 発表年<br>2019年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| 日本大学医学部生化学<br><a href="http://www.med.nihon-u.ac.jp/~biochem/index.html">http://www.med.nihon-u.ac.jp/~biochem/index.html</a> |
|---|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)     | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|-------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 山田 幸子<br><br>(YAMADA Sachiko) |                       |    |
| 研究協力者 | 西田 滋<br><br>(NISHIDA Shigeru) |                       |    |
| 研究協力者 | 加藤 茂明<br><br>(KATO Shigeaki)  |                       |    |

## 6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(研究者番号)                                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                          | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究協力者 | 梅田 直<br><br>(UMEDA Naoki)                           |  |    |
| 研究協力者 | モウリーニョ アントニオ<br><br>(MOURINO Antonio)               |  |    |
| 研究協力者 | 中島 弘幸<br><br>(NAKASHIMA Hiroyuki)                   |  |    |
| 研究協力者 | 関 修司<br><br>(SEKI Shuhji)<br><br>(80531392)         | 防衛医科大学校・医学教育部医学科進学課程・教授<br><br><br><br>(82406) |    |
| 研究協力者 | 橘高 敦史<br><br>(KITTAKA Atsushi)<br><br>(00214833)    | 帝京大学・薬学部・教授<br><br><br><br>(32643)             |    |
| 研究協力者 | 梅田 香織<br><br>(UMEDA Kaori)<br><br>(10445744)        | 日本大学・医学部・助教<br><br><br><br>(32665)             |    |
| 研究協力者 | 石澤 通康<br><br>(ISHIZAWA Michiyasu)<br><br>(30646542) | 日本大学・医学部・助教<br><br><br><br>(32665)             |    |