様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ６ 月 １１ 日現在

機関番号：３２６５９
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｋ０８９４３

研究課題名（和文）次世代の動脈硬化バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Investigation of new biomarker for atherosclerosis

研究代表者
佐藤　健吾（Sato, Kengo）

東京薬科大学・生命科学部・助教

研究者番号：７０５４９９３０

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）：本研究は、新規血管作動性物質のキスペプチン10には動脈硬化に対して促進作用が、一方、ネオプテリン、アドロピン、バスピン、ケメリン-9には抑制作用がある事を明らかにした。また、血中のネオプテリン、キスペプチン10は動脈硬化のバイオマーカーとして臨床応用出来る可能性や、ネオプテリン、キスペプチン10、アドロピン、バスピン、ケメリン-9を基に動脈硬化性疾患の治療薬へ発展出来る可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
冠動脈の動脈硬化に起因する虚血性心疾患の死亡者数は世界一である（本邦も極めて多い）。これまで様々な予防・治療が検討されてきたが、本死亡数を減少させるには至っていない。本研究では、動脈硬化に対し、キスペプチン10は促進作用が、一方、ネオプテリン、アドロピン、バスピン、ケメリン-9には抑制作用がある事を明らかにした。また、血中のネオプテリン、キスペプチン10が動脈硬化のバイオマーカーとなり得る可能性、これら新規血管作動性物質を基に動脈硬化性疾患の治療薬へ発展出来る可能性を見出した。故に、本研究は、虚血性心疾患の予防・治療に大いに貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The present study provides the first evidence to demonstrate that new vasoactive agents regulate atherosclerosis. The atherosclerosis is stimulated by kisspeptin-10, but is suppressed by neopterin, chemerin-9, vaspin, and adropin. This study also shows that plasma levels of neopterin and kisspeptin-10 may become candidates for biomarker of atherosclerosis in patients with ischemic heart disease. In addition, neopterin, kisspeptin-10, adropin, vaspin, chemerin-9 and may serve as a novel therapeutic target for atherosclerosis and related diseases. Further investigations are required to develop anti-atherosclerotic drug on the basis of these agents.

研究分野：動脈硬化

キーワード：動脈硬化　血管作動性物質　バイオマーカー　血管内皮細胞　マクロファージ　血管平滑筋細胞

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

(1) WHO の最新データによると、冠動脈の動脈硬化に起因する虚血性心疾患による死亡者数が世界一である。また、本邦においても虚血性心疾患による死亡が極めて多いのが現状である。これまで様々な対症療法が開発・施行されてきたが、本死亡数を減少させるには至っていない。動脈硬化病変は、血管内皮細胞の炎症・単球接着、酸化 LDL を貪食したマクロファージの泡沫化、血管平滑筋細胞の遊走・増殖・細胞外マトリックス産生により形成される。

(2) 虚血性心疾患の予測因子として炎症を反映する高感度 CRP 等が検討されてきたが、これに勝るより信頼できるバイオマーカーの発見には未だに至っていない。

２．研究の目的

本研究は、国民の健康維持・増進のため、動脈硬化の早期診断および有効な予防・治療法の開発が強く望まれる時代の要請に応えるべく立案された。故に我々は、動脈硬化との関連が示唆される最近脚光を浴びている血管作動性物質(炎症により分泌されるネオプテリン､強力な血管収縮作用を持つキスペプチン 10、インスリン代謝に関与するアドロピン、アディポサイトカインであるバスピンおよびケメリン)の中から動脈硬化性疾患の鋭敏なバイオマーカーや治療薬の開発への可能性を模索した。

３．研究の方法

動脈硬化病変形成には、血管内皮細胞の炎症・単球接着、マクロファージの泡沫化、血管平滑筋細胞の遊走・増殖・細胞外マトリックス産生が極めて重要である。そこで、以下の方法で、新規血管作動性物質の動脈硬化病変形成への制御作用および分子機構を解明した。

(1) in vitro (細胞実験)

①培養ヒト臍帯静脈および大動脈内皮細胞の炎症・接着因子の発現、培養ヒト正常単球およびTHP1-内皮接着能､②酸化LDL による培養ヒト単球もしくはTHP-1細胞由来マクロファージの泡沫化、関連タンパク質(ACAT1, NCEH, CD36, SR-A, ABCA1, ABCG1, SR-BI)発現、③大動脈平滑筋細胞の遊走・増殖・細胞外マトリックスに対する制御作用を検討した。

(2) in vivo (動物実験)

動脈硬化モデル動物の ApoE 欠損マウスに新規血管作動性物質を 4 週間投与し､動脈硬化病変進展への作用を検討した。

(3) 臨床研究

虚血性心疾患患者 12 名、非虚血性心疾患患者 4 名 において、冠動脈における新規血管作動性物質の発現を検討した。また、虚血性心疾患患者 92 名、非虚血性心疾患患者 43 名 において、新規血管作動性物質の血中濃度を測定した。

４．研究成果

(1) in vitro (細胞実験)

A) 培養ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)および大動脈内皮細胞(HAEC)への作用

キスペプチン10はHUVECへの単球(THP1細胞:急性単球性白血病細胞株)接着を有意に促進し､キスペプチン受容体アンタゴニストであるPeptide234 (P234)の前処理でその作用はキャンセルされた。また、THP1細胞とヒト正常単球で比較したが、接着の度合いに差は認めなかった。一方、ネオプテリン、アドロピン、ケメリン、ケメリンの活性中心を含む9アミノ酸残基から成るケメリン9は、TNF-α誘導性のICAM-1、VCAM-1の発現を抑制 (ネオプテリンではMCP1、NF-κBの発現／リン酸化も抑制｡ケメリン9ではMCP1、E-selectinの発現も抑制) し、HUVECへの単球接着を有意に抑制した。ネオプテリンではHAECにおいても同様の結果を得た(表1、発表論文3,4,6,8)。

B) 培養ヒト単球およびTHP1細胞由来マクロファージへの作用

キスペプチン10は、ヒト単球由来マクロファージの泡沫化を促進し､ネオプテリンは泡沫化を抑制した｡アドロピンおよびケメリンの不活性型は、THP1細胞由来マクロファージの泡沫化には影響しなかったが、ケメリン、ケメリン9は泡沫化を抑制した(表1、発表論文3,4,6,8) 。動脈硬化病変形成にはマクロファージの炎症性フェノタイプも関与することから、ヒト単球およびTHP-1細胞由来マクロファージの炎症性フェノタイプを検討した。ネオプテリン、アドロピン、バスピン、ケメリン、ケメリン9は、マクロファージの分化自体に影響はないが、炎症性フェノタイプを炎症抑制性のM2にシフトした。それにはPPAR-γ発現の促進が関与していた。ネオプテリン、バスピンにおいてはNF-κBのリン酸化抑制も関与していた(発表論文3,4,6,8)。

C) 培養ヒト大動脈平滑筋細胞(HASMC) への作用
ネオプテリン、キスペプチン10、アドロピン、バスピン、ケメリン、ケメリン9はPDGF-BBもしくはAngiotensinII誘導性の遊走を抑制するが、キスペプチン10単独での作用は認めなかった。また、ネオプテリン、アドロピン、バスピン、ケメリン、ケメリン9はアポトーシスを誘導せずにHASMCの増殖も抑制した(表1、発表論文3，4，6，8)。動脈硬化病変形成には血管平滑筋細胞の遊走・増殖に加え、細胞外マトリックス発現も重要であることから産生を検討した。アドロピンはフィブロネクチンおよびエラスチンの発現を促進させ､バスピンはコラーゲン発現を促進させた。ケメリンおよびケメリン9による影響は無かった。それらのシグナルを検討したところ、アドロピン、バスピン、ケメリン、ケメリン9に共通してERK1/2のリン酸化抑制、PI3K、Aktのリン酸化促進が関与していた。ケメリン9 はVSMCの増殖型マーカーであるSMemb発現が関与していた(発表論文3，4，6，8)。

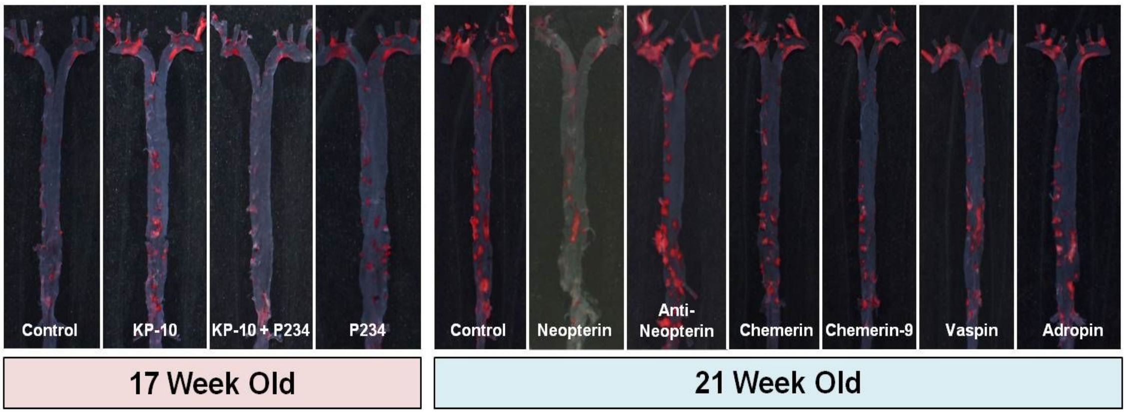
表1. 血管細胞における新規血管作動性物質の動脈硬化への主な作用

	In vitro		
	血管内皮細胞の炎症反応	マクロファージの泡沫化	血管平滑筋細胞の遊走・増殖
キスペプチン10	↑	↑	↓
ネオプテリン	↓	↓	↓
アドロピン	↓	→	↓
バスピン	↓	↓	↓
ケメリン	↓	↓	↓
ケメリン-9	↓	↓	↓

以上、動脈硬化において、キスペプチン10は悪玉であり、ネオプテリン、アドロピン、バスピン、ケメリン、ケメリン9は善玉であることが判明した。

(2) in vivo (動物実験)
ApoE 欠損マウスに 4 週間投与したところ、大動脈硬化病変形成はキスペプチン 10 投与により有意に促進した。キスペプチン 10＋P234 併用投与および P234 単独投与で外因性もしくは内因性のキスペプチンを阻害するとそれらの作用はキャンセルされた(図 1、発表論文 8)。また、ケメリン投与では抑制傾向であったが、ネオプテリン、アドロピン、バスピン、ケメリン 9 投与では有意に抑制し､抗ネオプテリン抗体投与では大動脈硬化病変が有意に増加した(図 1、発表論文 3，4，6)。さらに、プラーク内の「マクロファージ/血管平滑筋細胞」の比でプラークの不安定化を評価したところ、キスペプチン 10 投与で促進したが、P234 投与でその作用はキャンセルされた。アドロピン、ケメリン、ケメリン 9 共にプラークの不安定化を抑制する傾向にあり、ネオプテリン、バスピンでは有意に抑制した(発表論文 3，4，6，8)。

図1. 新規血管作動性物質のApoe欠損マウスの動脈硬化病変進展に対する作用



(3) 臨床研究
A) 虚血性心疾患患者の冠動脈硬化病変における発現量
非虚血性心疾患患者の正常冠動脈において、ネオプテリン、ケメリン、バスピンは殆ど認められなかったが、キスペプチン 10 および GPR54 は内皮細胞に僅かに、ケメリン受容体 ChemR23

の発現は外膜に僅かに確認できた。一方、虚血性心疾患患者の冠動脈において、冠動脈の脂肪線条やプラーク内のマクロファージ泡沫細胞の集簇部分に一致してネオプテリンが強発現していた。また、バスピンは動脈硬化プラーク内に強発現し、ケメリンは殆ど発現していないものの、ChemR23 はわずかに発現していた。冠動脈硬化病変におけるネオプテリン、キスペプチン 10、GPR54 の発現レベルは冠動脈硬化病変の重症度に伴って増加していた。非冠動脈疾患患者と冠動脈疾患患者の比較では、冠動脈プラークのネオプテリン、バスピン、ChemR23 の発現が増加していた(発表論文 3, 6, 8)。

B)虚血性心疾患患者における血中濃度
ネオプテリン血漿中濃度は、非虚血性心疾患患者に比較して虚血性心疾患患者では有意に増加していた(9.7±0.6 vs. 12.3±1.0 nmol/L, $P < 0.05$)。一方、キスペプチン10の血漿中濃度は、健常者に比較して虚血性心疾患患者では予想に反して減少傾向であった(1.1±0.5 vs. 0.3±0.1 ng/mL) (発表論文6, 8)。この理由として、キスペプチン10は抗凝固作用が報告されているため、急性冠症候群発症4時間以内の血中キスペプチン10においては血栓形成時に血中で消費された可能性がある。また、ネオプテリンの血中濃度が虚血性心疾患患者では非虚血性心疾患患者に比較して有意に増加していたが、ネオプテリンが善玉でありながら病変および血中で増加していたのは病変進展に抗うために増加しているものと推察された。よって、ネオプテリンおよびキスペプチン10は、虚血性心疾患のバイオマーカーになる可能性が強く示唆された。

以上、本研究では、新規血管作動性物質のキスペプチン10には動脈硬化に対する促進作用が、ネオプテリン、アドロピン、バスピン、ケメリン-9には抑制作用がある事を明らかにした。また、血中のキスペプチン10、ネオプテリンは動脈硬化のバイオマーカーとして臨床応用出来る可能性や、ネオプテリン、キスペプチン10、アドロピン、バスピン、ケメリン-9を基に動脈硬化性疾患の治療薬へ発展出来る可能性を見出した。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　13　件）

1. SatoY, Watanabe R, Uchiyama N, Ozawa N, Takahashi Y, Shirai R, Sato K, Mori Y, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Hirano T, Watanabe T. Inhibitory effects of vasostatin-1 against atherogenesis. *Clin Sci.* 2018;132:2493-2507.（査読有）
DOI: 10.1042/CS20180451.
2. Watanabe T, Konii H. Sato K. Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. *J-Open Access Journal of Multidisciplinary Science.* 2018;1:94-105.（査読有）
https://doi.org/10.3390/j1010010.
3. Sato K, Shirai R, Yamaguchi M, Yamashita T, Shibata K, Okano T, Mori Y, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Hirano T, Watanabe T. Anti-Atherogenic Effects of Vaspin on Human Aortic Smooth Muscle Cell/Macrophage Responses and Hyperlipidemic Mouse Plaque Phenotype. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1732.（査読有）
DOI: 10.3390/ijms19061732.
4. Sato K [1,*], Yamashita T [1], Shirai R, Shibata K, Okano T, Yamaguchi M, Mori Y, Hirano T, Watanabe T. Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation *Int J Mol Sci.* 2018*;19:*1293. [[1] equally contribution]（査読有）[*Corresponding Author]
DOI:10.3390/ijms19051293.
5. Takahashi Y, Watanabe R, Sato Y, Ozawa N, Kojima M, Watanabe-Kominato K, Shirai R, Sato K, Hirano T, Watanabe T. Novel phytopeptide osmotin mimics preventive effects of adiponectin on vascular inflammation and atherosclerosis. *Metabolism.* 2018;83:128-138.（査読有）
DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.010.
6. Shirai R, Sato K [1,*], Yamashita T, Yamaguchi M, Okano T, Watanabe-Kominato K, Watanabe R, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. Neopterin Counters Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007359.（査読有）[*Corresponding Author]
DOI: 10.1161/JAHA.117.007359.
7. Kojima M, Ozawa N, Mori Y, Takahashi Y, Watanabe-Kominato K, Shirai R, Watanabe R, Sato K, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. Catestatin prevents macrophage-driven atherosclerosis but not arterial injury-induced neointimal hyperplasia. *Thromb Haemost.* 2018;118:182-194.（査読有）
DOI: 10.1160/TH17-05-0349.
8. Sato K [*,1], Shirai R [1], Shinooka R, Hasegawa A, Kichise T, Koba S, Matsuyama T, Kobayashi Y, Ishibashi-Ueda H, Watanabe T. A Potent Vasoconstrictor Kisspeptin-10 Induces

Atherosclerotic Plaque Progression and Instability. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005790. [*equally contribution] (査読有) [*Corresponding Author]
DOI: 10.1161/JAHA.117.005790.
9. Watanabe R, Watanabe H, Takahashi Y, Kojima M, Konii H, Watanabe K, Shirai R, Sato K, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Iso Y, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. Atheroprotective Effects of Tumor Necrosis Factor-Stimulated Gene-6. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Sci.* 2016;1:494-509. (査読有)
DOI: 10.1016/j.jacbts.2016.07.008.
10. Watanabe K, Watanabe R, Konii H, Shirai R, Sato K, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis. *Cardiovas Res.* 2016;110:118-28. (査読有)
doi: 10.1093/cvr/cvw016.
11. Naito C, Hashimoto M, Watanabe K, Shirai R, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R, Sato K, Iso Y, Matsuyama T, Suzuki H, Ueda HI, Watanabe T. Facilitatory effects of fetuin-A on atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2016;246:344-51. (査読有)
DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.037.
12. Yamamoto K, Tajima Y, Hasegawa A, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R, Sato K, Shichiri M, Watanabe T. Contrasting effects of stanniocalcin-related polypeptides on macrophage foam cell formation and vascular smooth muscle cell migration. *Peptides.* 2016;82:120-7. (査読有)
DOI: 10.1016/j.peptides.2016.06.009.
13. Hiromura M, Mori Y, Kohashi K, Terasaki M, Shinmura K, Negoro T, Kawashima H, Kogure M, Wachi T, Watanabe R, Sato K, Kushima H, Tomoyasu M, Nakano Y, Yamada Y, Watanabe T, Hirano T. Suppressive effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide on cardiac hypertrophy and fibrosis in angiotensin II-infused mouse models. *Circ J.* 2016;80:1988-97. (査読有)
DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0152.

〔学会発表〕(計 21 件)
1. Takahashi Y, Watanabe R, Sato Y, Ozawa N, Shirai R, Sato K, Watanabe T. Novel Phytopeptide Osmotin Mimics Atheroprotective Effects of Adiponectin via AdipoR1. *American Heart Association Scientific Sessions 2017*, Nov. 12, 2017, Anaheim, CA, USA.
2. Sato K, Shirai R, Yamashita T, Yoshizawa H, Watanabe R, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. A Potent Vasoconstrictor Kisspeptin-10 Induces Atherosclerotic Plaque Progression and Instability: Reversal by Its Receptor GPR54 Antagonist. *The 39th Congress of the European Society of Cardiology*, 2017, Aug 26-30, Barcelona, Spain.
3. Watanebe R, Takahashi Y, Kojima M, Shirai M, Sato K, Watanabe T. Atheroprotective Effects of Tumor Necrosis Factor-Stimulated Gene-6. *66th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology*, 2017/3, March 17-19, Washington, DC, USA.
4. Shirai R, Sato K, Matsuyama T, Koba S, Watanebe R, Watanebe K, Hirano T, Watanabe T. Neopterin Reacts Against Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *The 38th Congress of the European Society of Cardiology,* 2016, Aug 27-31. Rome, Italy.
5. Sato K, Shirai R, Yamashita T, Yoshizawa H., Matsuyama T, Koba S, Watanabe T. A potent vasoconstrictor kisspeptin-10 accelerates atherosclerotic plaque progression and instability. *65th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology*, 2016/4, Chicago, IL, USA.
6. Shirai R, Sato K, Matsuyama T, Koba S, Watanebe R, Watanebe K, Watanabe T. Counteractive Effects of Neopterin on Atherosclerosis (Best Poster Award). *65th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology*, 2016/4, April 2-4, Chicago, IL, USA.
7. Watanabe T, Watanabe R, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe K, Shirai R, Sato K, Iso Y, Matsuyama T. Stimulatory effects of fetuin-A on atherosclerosis. *65th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology*. 2016/4, Chicago, IL, USA.
8. 佐藤裕希、内山のぞみ、小澤奈菜、白井玲美奈、佐藤健吾、渡部琢也. Vasostatin-1の動脈硬化抑制作用. *第7回 医薬工３大学包括連携推進シンポジウム*. 2018/10, 東京.
9. 佐藤裕希、内山のぞみ、小澤奈菜、白井玲美奈、佐藤健吾、渡部琢也. 新規ペプチドVasostatin-1の動脈硬化抑制作用. *第10回 大学コンソーシアム八王子学生発表会*. 2018/12, 東京.
10. Shirai R, Yamaguchi M, Sato K, Shibata K, Okano T, Yamashita T, Mori Y, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Hirano T, Watanabe T. Anti-Atherogenic Effects of Vaspin on Human Aortic Smooth Muscle Cell/Macrophage Responses and Hyperlipidemic Mouse Plaque Phenotype。*第50回 日本動脈硬化学会学術集会*、2018/7、大阪。

11. Yamashita T, Shirai R, Yoshizawa H, Sato K, Watanabe T. Preventive Effects of Adropin on Atherosclerosis. *第49回 日本動脈硬化学会学術集会*、2017/7、広島。
12. Sato Y, Watanabe R, Uchiyama N, Ozawa N, Takahashi Y, Kojima M, Sato K, Watanabe T. Inhibitory effects of vasostatin-1 on atherosclerosis. *第49回 日本動脈硬化学会学術集会*、 2017/7、広島。
13. Shirai R, Naito C, Hashimoto M, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R, Sato K, Iso Y, Watanabe T. Facilitatory effects of fetuin-A on atherosclerosis. *第49回 日本動脈硬化学会学術集会*、2017/7、広島。
14. 山下智之、白井玲美奈、吉澤隼巳、佐藤健吾、渡部琢也。Adropinの抗動脈硬化作用。*第20回 日本心血管内分泌代謝学会学術集会*、2016/12/16-17、東京。
15. 高橋由衣、渡部麗奈、小湊夏帆、小島美穂、白井玲美奈、佐藤健吾、渡部琢也。新規植物ペプチドOsmotinの動脈硬化予防作用。*第20回 日本心血管内分泌代謝学会学術集会*、2016/12/16-17、東京。
16. 小島美穂、渡部麗奈、小湊夏帆、高橋由衣、佐藤健吾、森雄作、平野勉、渡部琢也。Catestatinの動脈硬化抑制作用。*第20回 日本心血管内分泌代謝学会学術集会*、2016/12/16-17、東京。
17. 渡部麗奈、高橋由衣、小島美穂、小湊夏帆、白井玲美奈、佐藤健吾、松山高明、木庭新治、平野勉、渡部琢也。Tumor Necrosis Factor-Stimulated Gene-6 (TSG-6)の動脈硬化抑制作用。*第20回 日本心血管内分泌代謝学会学術集会*、2016/12/16-17、東京。
18. 白井玲美奈、佐藤健吾、渡部琢也。血管炎症および動脈硬化に対するNeopterinの抑制作用。*第23回 動脈硬化若手研究会*、2016/10/29、東京。
19. Kojima M, Watanabe R, Watanabe K, Takahashi Y, Sato K, Mori Y, Hirano T, Watanabe T. Preventive effects of catestatin on atherosclerosis. *第48回 日本動脈硬化学会学術集会*、2016/7/14-15、東京。
20. Takahashi Y, Watanabe R, Watanabe K, Kojima M, Shirai R, Sato K, Watanabe T. Preventive effects of osmotin on atherosclerosis. *第48回 日本動脈硬化学会学術集会*、2016/7/14-15、東京。
21. Yoshizawa H, Sato K, Shirai R, Yamashita T, Matsuyama T, Koba S, Hirano T, Watanabe T. Preventive effects of chemerin on atherosclerosis. *第48回 日本動脈硬化学会学術集会*、2016/7/14-15、東京。

〔その他〕
ホームページ等
http://logos.ls.toyaku.ac.jp/~cardiovasc/

６．研究組織

(1)研究分担者
研究分担者氏名：木庭　新治
ローマ字氏名：KOBA, Shinji
所属研究機関名：昭和大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8 桁）：20276546

研究分担者氏名：渡部　琢也
ローマ字氏名：WATANABE, Takuya
所属研究機関名：東京薬科大学
部局名：生命科学部
職名：教授
研究者番号（8 桁）：30297014

(2)研究協力者
研究協力者氏名：七里　眞義
ローマ字氏名：SHICHIRI, Masayoshi

研究協力者氏名：松山　高明
ローマ字氏名：MATSUYAMA, Taka-aki