

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15486

研究課題名(和文)膵 細胞再生治療開発に向けた膵内迷走神経節の解剖学的・生化学的解明

研究課題名(英文)Anatomical and biochemical analyses of parasympathetic ganglia in the pancreas

研究代表者

片桐 秀樹 (KATAGIRI, Hideki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00344664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトを初めとする多臓器生物では、個体全身の臓器が最適な状況を作るよう臓器間の代謝情報のやり取りが欠かせない。本研究課題では、研究代表者らが発見した、膵 細胞の増殖を促進する肝臓-膵の臓器間神経ネットワーク経路について、まず、CUBIC法による透明化技術を駆使して、膵迷走神経節の三次元的な位置情報の解析を行い、過半数の膵迷走神経節が膵島に隣接して存在することを見出した。さらに、膵迷走神経節から放出される複数の神経伝達物質刺激が組み合わせることにより、膵 細胞増殖が導かれる機序を解明した。これらは、神経シグナルによる糖代謝恒常性維持機構の解明や糖尿病再生治療法の開発につながる成果と考える。

研究成果の概要(英文)：We previously reported a liver-brain-pancreas neuronal relay to play an important role in promoting pancreatic  $\beta$  cell proliferation. Here, we elucidated anatomical and biochemical mechanisms of the neuronal signals within the pancreas. First, the tissue clearing method, CUBIC, revealed a major part of parasympathetic ganglia to be located in the vicinity of pancreatic islets. In addition, ex vivo analyses showed that combined stimulation with several neurotransmitters released by vagal nerves enabled  $\beta$  cells to be efficiently proliferated. This neuronal signal-mediated mechanism, elucidated by this research program, holds potential for developing novel approaches to regenerating pancreatic  $\beta$  cells.

研究分野：代謝学

キーワード：膵 細胞 迷走神経 インスリン 臓器連関

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトを初めとする多臓器生物では、血糖値や体重は、一つの臓器だけで決まるものではなく、個体全身の臓器が最適な状況を作るよう連携するシステムが必要であり、そのためには、臓器間の代謝情報のやり取りが欠かせない。研究代表者らは、インスリンやアディポカインなどの液性因子に加え、自律神経を中心とした神経ネットワークがこの臓器間の代謝情報のやり取りに重要な役割を果たしていることを次々と明らかとしていた (Cell Metab 2006、Science 2006、Science 2008、Cell Metab 2012、Nat Commun 2015 など)。

その中でも、研究代表者らは、膵細胞の増殖を促進する肝臓-脳-膵の臓器間神経ネットワーク経路を発見し、この経路を刺激することにより個体内で、膵細胞を選択的に増殖させることに成功したことは特筆される (Science 2008)。膵ランゲルハンス島 (膵島) は、迷走神経から豊富な支配を受けており、その刺激により、インスリン分泌が亢進することが知られていた。これらから、迷走神経シグナルは、膵細胞からのインスリン分泌および膵細胞自身の増加を惹起するものと考えられ、膵島における迷走神経支配は、糖代謝の個体レベルでの恒常性維持機構の解明と新たな糖尿病治療の開発の両面からの重要な標的と考えられた。

解剖学的に、脳幹の迷走神経背側運動核を起始核とする迷走神経節前線維は末梢の多くの臓器に投射するが、それぞれの臓器内で迷走神経節においてシナプスを形成し神経シグナルは節後神経に伝達される。そこで、研究代表者らは、迷走神経節に発現することが知られている vesicular acetylcholine transporter (VAcHT) で膵臓二次元切片を染色することにより、大型の小胞状の核と核小体を有する特徴的な構造を持つ膵内迷走神経節を検出することに成功し、膵島に隣接して存在するものもあることを見出していた。これらの背景から、以下に記載するように、膵内迷走神経節の解剖学的・分子生物学的解析が重要であるものと考えられた。

### 2. 研究の目的

膵内迷走神経節内で産生されインスリン分泌や膵細胞増殖を惹起する神経シグナルの本体の解明を目指し、この膵内迷走神経節の解剖学的局在の正確な定量や膵増殖につながる神経伝達物質を同定することにより、膵内迷走神経節の糖代謝恒常性維持に及ぼす生理的な意義や病態に及ぼす役割を解明する。これらの解析を通じ、最終的に膵内での膵細胞増殖による糖尿病に対する再生治療開発につながる基盤を築くことが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

(1) 膵内迷走神経節の膵内分布や膵島との

位置関係などの解剖学的解析

膵内迷走神経節は、長年にわたりその存在が知られ、インスリン分泌制御に重要な役割を果たしていることが想定されてきたが、細胞数個から十数個程度からなる小さな構造物であるため、二次元の切片標本のみからは、詳細な分布や膵島との位置関係などの解剖学的な詳細な解析は困難であった。そこで、我々は、最近開発された CUBIC 法を導入し、膵全体を透明化することにより、三次元的な位置情報を解析した。迷走神経節を含め迷走神経を描出できる ChAT-GFP マウス、膵島を描出できる mouse insulin promoter (MIP)-GFP マウスを用い、インスリン染色や VAcHT 染色を組み合わせる。

ChAT-GFP マウスの膵透明化による膵内迷走神経の走行および膵内迷走神経節の分布の解析

ChAT-GFP マウスを用いることで、節前ニューロンおよび迷走神経節を含む節後ニューロンをあわせて描出することが可能となる。そこで、このマウスの膵を透明化することにより、膵内迷走神経の走行および膵内迷走神経節の分布について、三次元的に解析を行う。

膵内迷走神経節と膵島との位置関係の解析

MIP-GFP マウスの膵を透明化し、VAcHT 染色を行うことで、膵島と迷走神経節との位置関係を三次元的に解析する。右下図に示すように、それぞれの蛍光波長により染め分けられた膵島と迷走神経節が隣接している像を確認している。この手法により、迷走神経節のうち膵島に接しているものの割合やその特徴 (大きさ・数や形態など)、膵島のうち迷走神経節に接しているものの割合やその特徴 (大きさ・数や形態など) を検討する。

(2) 膵内迷走神経節からの膵細胞増殖につながる神経伝達物質の探索

レーザーマイクロダイセクション (LMD) 法にて迷走神経節を選択的に回収し、この細胞から得られた mRNA を用い、マイクロアレイ解析を行い、発現遺伝子を網羅的に検討する。申請当初は、本解析により、膵島および外分泌腺組織に発現がなく迷走神経節特異的に発現が認められるすべての遺伝子をリスト化し、膵内迷走神経節から分泌される神経伝達物質の解明に繋げることを計画していた。

一方で、臓器間神経ネットワークにより膵細胞が増殖するモデル (優性変異型 MEK の肝への遺伝子導入) における膵島の解析を進める中で、膵島の単離培養に伴う ex vivo での膵細胞増殖解析系が樹立できたため、膵内迷走神経節発現分子のリスト化に加え、膵内迷走神経節から分泌される神経伝達物質を実際に膵島に作用させることで、機能的な面から、膵細胞を増殖させる働きのある物質の探索へむけ、研究手法を追加した。

#### 4. 研究成果

(1) 膵内迷走神経節の膵内分布や膵島との位置関係などの解剖学的解析

まず解剖学的解析として、CUBIC 法による透明化技術を駆使して、膵迷走神経節の三次元的な位置情報の解析を行った。その結果、膵内迷走神経節は、想定以上に多くが膵島に近接して存在していることが明らかとなった。さらに、遺伝子工学的な手法を用いて、迷走神経可視化マウスを作製した。この膵臓を詳細に解析することにより、膵迷走神経が膵管に沿って走行し分枝した迷走神経枝が膵管近辺に房状に存在する膵ランゲルハンス島に近接する迷走神経節へと投射している像を3次元的に描出することに成功した。

また、膵内迷走神経節が近接する膵ランゲルハンス島は、そうでないものに比べ有意に大きかった。

これらのことは、膵ランゲルハンス島への迷走神経シグナルが発生・成長・定常状態においても、膵ランゲルハンス島の大きさや機能の維持に重要な役割を果たしていることを示唆するものである。一般的に二次ニューロンは一次ニューロンに比して短い線維であることが知られており、膵島に膵内迷走神経節の多くが近接していることは、インスリン分泌や膵細胞の増殖の調節に神経シグナルが関与する上で非常に重要な解剖学的構造を有していることを示している。

本研究成果は、これまでの2次元での切片の解析では解析が難しかった膵ランゲルハンス島と膵内迷走神経節との3次元的位置関係やその定量的な解析について、最近開発されたCUBIC法による透明化技術を用いることで明らかにできたものである。

(2) 膵内迷走神経節からの膵細胞増殖につながる神経伝達物質の探索

レーザーマイクロダイセクション法を用い、迷走神経節を回収しこの細胞から得られたmRNAを用い、迷走神経節に発現するタンパクを解析し、すべての遺伝子のリスト化に成功した。本解析結果は、今後の膵細胞増殖をもとにした糖尿病再生治療の標的を考える上で、基盤となる重要な成果と考えられる。

さらに3で記載したように、並行して行っていた臓器間神経ネットワークにより膵細胞が増殖するモデルにおける膵島解析を進める中で、膵島の単離培養に伴うex vivoでの膵細胞増殖解析系の樹立に成功した。そこで、この系を用い、膵内迷走神経節で発現する神経伝達物質の主なものを単離膵島に作用させ、膵細胞の増殖に寄与するものを検索し、複数の神経伝達物質刺激により、膵細胞増殖が導かれるメカニズムが見いだされた。

これらの成果は、CUBIC法やレーザーマイクロダイセクション法、新規ex vivo増殖定

量法などの最先端の手法を用いて、膵細胞増殖における迷走神経の重要性とその分子機序の一端を解明したものである。神経シグナルによる糖代謝恒常性維持機構の解明や糖尿病再生治療法の開発につなげるよう、本萌芽研究の成果をさらに発展させたい。

#### 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18件)

1. Munakata Y, Yamada T, Imai J, Takahashi K, Tsukita S, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Chiba Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Hatakeyama H, Kanzaki M, Miyazaki J-I, Oka Y, Katagiri H. Olfactory receptors are expressed in pancreatic  $\beta$ -cells and promote glucose-stimulated insulin secretion. *Sci Rep*. 査読有. 8 巻. 2018. 1499. doi:10.1038/s41598-018-19765-5
2. 片桐秀樹. 臓器連関による個体レベルの代謝制御と老化. *実験医学*. 査読無. 35 巻. 2017. 25-30. <https://www.yodosh.co.jp/yodobook/book/9784758103671/>
3. Yamamoto J, Imai J, Izumi T, Takahashi H, Kawana Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Asano T, Kalinichenko VV, Susaki EA, Kanzaki M, Ueda HR, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Neuronal signals regulate obesity induced  $\beta$ -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nat Commun*. 査読有. 8 巻. 2017. 1930. doi:10.1038/s41467-017-01869-7
4. Yamaguchi T, Murano T, Tatsuno I, Hiruta N, Suzuki T, Sawada S, Katagiri H, Shirai K, Schneider WJ, Bujo H. Severely impaired activity of lipoprotein lipase Arg243His is partially ameliorated by emulsifying phospholipids in in-vitro triolein-hydrolysis analysis. *Ann Clin Biochem*. 査読有. 54 巻. 2017. 712-715. doi: 10.1177/0004563217693258
5. 片桐秀樹. 肝と脳の間を関連させる Metabolic Information Highways. *肝胆膵*. 査読無. 75 巻. 2017. 897-903. <http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=ao1ktsud&ye=2017&vo=75&issue=5&UserID=130.34.173.69>
6. Sakai G, Inoue I, Suzuki T, Sumita T, Inukai K, Katayama S, Awata T, Yamada T, Asano T, Katagiri H, Noda M, Shimada A, Ono H. Effects of the activations of three major hepatic Akt

- substrates on glucose metabolism in male mice. *Endocrinology*. 査読有. 158 巻 . 2017. 2659-2671. doi: 10.1210/en.2016-1969
7. Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Eguchi M, Yamaguchi S, Yamada T, Katagiri H, Wada K, Sekiguchi M. Common Hepatic Branch of Vagus Nerve-Dependent Expression of Immediate Early Genes in the Mouse Brain by Intraportal L-Arginine: Comparison with Cholecystokinin-8. *Front Neurosci*. 査読有. 11 巻. 2017. 366. doi: 10.3389/fnins.2017.00366
  8. Horiuchi T, Sakata N, Narumi Y, Kimura T, Hayashi T, Nagano K, Liu K, Nishibori M, Tsukita S, Yamada T, Katagiri H, Shirakawa R, Horiuchi H. Metformin directly binds the alarmin HMGB1 and inhibits its proinflammatory activity. *J Biol Chem*. 査読有. 292 巻. 2017. 8436-8446. doi: 10.1074/jbc.M116.769380
  9. Takeda E, Suzuki Y, Yamada T, Katagiri H, Sato Y. Knockout of Vasohibin-1 Gene in Mice Results in Healthy Longevity with Reduced Expression of Insulin Receptor, Insulin Receptor Substrate 1, and Insulin Receptor Substrate 2 in Their White Adipose Tissue. *J Aging Res*. 査読有. 2017 巻. 2017. 9851380. doi: 10.1155/2017/9851380
  10. Asai Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Maekawa M, Honma M, Ikeda M, Murakami K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Sugisawa T, Chiba Y, Kondo Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Imai J, Nakamura Y, Yamaguchi H, Tanaka K, Sasano H, Mano N, Ueno Y, Shimosegawa T, Katagiri H. Activation of Hypoxia Inducible Factor 1 $\alpha$  Subunit Pathway in Steatotic Liver Contributes to Formation of Cholesterol Gallstones. *Gastroenterology*. 査読有. 152 巻. 2017. 1521-1535.e8. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.001
  11. Suzuki T, Gao J, Ishigaki Y, Kondo K, Sawada S, Izumi T, Uno K, Kaneko K, Tsukita S, Takahashi K, Asao A, Ishii N, Imai J, Yamada T, Oyadomari S, Katagiri H. ES Stress Protein CHOP Mediates Insulin Resistance by Modulating Adipose Tissue Macrophage Polarity. *Cell Rep*. 査読有. 18 巻 . 2017. 2045-2057. doi:10.1016/j.celrep.2017.01.076
  12. Tsukita S, Yamada T, Takahashi K, Munakata Y, Hosaka S, Takahashi H, Gao J, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Chiba Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Imai J, Katagiri H. MicroRNAs 106b and 222 Improve Hyperglycemia in a Mouse Model of Insulin-Deficient Diabetes via Pancreatic  $\beta$ -Cell Proliferation. *EBioMedicine*. 査読有. 15 巻. 2017. 163-172. doi:10.1016/j.ebiom.2016
  13. 川名洋平, 今井淳太, 片桐秀樹. SGLT2 阻害薬の臨床効果 “光の部分” 脂肪肝改善効果 生体エネルギー欠乏と肝臓代謝調節. *Diabetes Frontier*. 査読無. 27 巻 . 2016. 708-712. [http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J0006\\_2706](http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J0006_2706)
  14. 宇野健司, 片桐秀樹. 臓器間神経ネットワークを介した栄養素の代謝調節機構. *医学のあゆみ*. 査読無. 259 巻. 2016. 1077-1081. <https://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi/AyumiBookDetail.aspx?BC=925910>
  15. 高橋圭, 片桐秀樹. 臓器関連と慢性炎症. *最新医学*. 査読無. 71 巻. 2016. 2263-2268. <http://www.saishin-igaku.co.jp/backnum/2016/m7111E.html>
  16. 片桐秀樹. 代謝調節系の新たな視点 臓器連関による糖代謝調節系の理解. *日本内科学会雑誌*. 査読無. 105 巻. 2016. 1727-1731. [https://www.jstage.jst.go.jp/browse/nai/105/9/\\_contents/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/browse/nai/105/9/_contents/-char/ja)
  17. 高橋圭, 片桐秀樹. 老化制御と代謝性疾患. *日本臨床*. 査読無. 74 巻. 2016. 1513-1517. <http://mol.medicalonline.jp/library/archive/search?jo=ag6niria&ye=2016&vo=74&issue=9&UserID=130.34.173.69>
  18. 宇野健司, 片桐秀樹. 臓器連関のフロンティア. *Diabetes Frontier*. 査読無. 27 巻 . 2016. 331-336. [http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J0006\\_2703](http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J0006_2703)
- 〔学会発表〕(計 31 件)
1. 片桐秀樹. 臓器間神経ネットワークと糖尿病. 第 52 回糖尿病学の進歩. 2018
  2. 山田哲也, 片桐秀樹. 肥満症の病態形成における肝臓からの臓器連関の役割. 第 53 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会. 2017
  3. Hideki Katagiri. Aging and Neuronal Information Highways for Systemic Regulation of Glucose and Energy Metabolism. 16th Surugadai International Symposium & Joint Usage/Research Program of Medical Research Institute International

- Symposium. 2017
4. 山田哲也, 高橋広延, 宗像佑一郎, 突田壮平, 片桐秀樹. 膵β細胞老化における血管内皮の役割. 第38回日本肥満学会. 2017
  5. 片桐秀樹. 臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝制御機構とメタボリックシンドローム. 第38回日本肥満学会. 2017
  6. 片桐秀樹. 糖尿病創薬をめざした臓器間ネットワーク研究. 第6回日本くすりと糖尿病学会学術集会. 2017
  7. 山田哲也, 片桐秀樹. 臓器連関から肥満症の病態・治療を考える. 第27回日本病態生理学会大会. 2017
  8. 片桐秀樹. 臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝調節システムとメタボリックシンドローム. 第35回日本肥満症治療学会学術集会. 2017
  9. 片桐秀樹. 臓器間ネットワークと個体レベルの代謝調節. 第17回日本抗加齢医学会総会. 2017
  10. 川名洋平, 今井淳太, 澤田正二郎, 山田哲也, 片桐秀樹. 先天性全身性脂肪萎縮症(CGL)に伴う糖尿病にSGLT2阻害薬が著効した1例. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 2017
  11. Tomohito Izumi, Junta Imai, Junpei Yamamoto, Hideki Katagiri. Molecular mechanisms of cell proliferation and organ regeneration mediated by vagal nerve signals. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 2017
  12. 片桐秀樹. インスリン抵抗性やインスリン分泌に関する臓器間ネットワークと個体レベルの糖代謝調節. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 2017
  13. 片桐秀樹. 臓器間ネットワークによる個体レベルでの糖・エネルギー・脂質代謝制御機構. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 2017
  14. 山田哲也, 片桐秀樹. 肥満症の病態形成における肝臓からの臓器連関の役割. 第39回日本分子生物学会年会. 2016
  15. 浅井洋一郎, 山田哲也, 突田壮平, 高橋圭, 前川正充, 本間緑, 近藤泰輝, 澤田正二郎, 中村保宏, 笹野公伸, 眞野成康, 上野義之, 下瀬川徹, 片桐秀樹. NAFLDにおけるHypoxia-inducible factor 1αの活性化はコレステロール胆石形成を促進する. 第37回日本肥満学会. 2016
  16. 宇野健司, 片桐秀樹. 臓器間神経ネットワークが担う新たな栄養素間ネットワーク機構. 第37回日本肥満学会. 2016
  17. 山田哲也, 片桐秀樹. 肝臓からの臓器間神経ネットワークによるエネルギー代謝調節機構の解明. 第37回日本肥満学会. 2016
  18. 宇野健司, 片桐秀樹. 臓器間神経ネットワークが有するメタボリックシンドローム発症機序. 第39回日本高血圧学会総会. 2016
  19. 片桐秀樹. 臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝制御機構とメタボリックシンドローム. 第89回日本生化学会大会. 2016
  20. 片桐秀樹. 臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの糖・エネルギー・脂質代謝制御機構. 第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学会大会. 2016
  21. Masayuki Sekiguchi, Daisuke Yamada, Peter Koppensteiner, Saori Odagiri, Tetsuya Yamada, Hideki Katagiri, Keiji Wada. Emotional behavior and the common hepatic branch of the vagus nerve. 第39回日本神経科学大会. 2016
  22. Yamada T, Katagiri H. Role of the inter-organ neural network from the liver in systemic energy metabolism. (Joint Symposium by the Presidents of Japan Neuroscience Society and Japanese Society for Neurochemistry: Dynamic neural processes for whole body multiorgan network as a complexity system). The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2016
  23. 山田哲也, 片桐秀樹. 自律神経を介して脳が統御する糖・エネルギー代謝調節機構の解明. 第37回日本循環制御医学会総会. 2016
  24. 片桐秀樹. 老化と臓器間ネットワーク. 第58回日本老年医学会学術集会. 2016
  25. 山田哲也, 片桐秀樹. Role of the inter-organ network from the liver in systemic energy metabolism. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016
  26. 今井淳太, 片桐秀樹. Regulation of pancreatic beta-cells by vagal nerve signals. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016
  27. 高橋啓範, 今井淳太, 井泉知仁, 山本淳平, 川名洋平, 遠藤彰, 菅原裕人, 洲崎悦生, 畠山裕康, 澤田正二郎, 山田哲也, 上田泰己, 神崎展, 片桐秀樹. 膵内副交感神経節と膵島の組織学的関係. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016
  28. 山本淳平, 今井淳太, 井泉知仁, 高橋啓範, 川名洋平, 菅原裕人, 遠藤彰, 澤田正二郎, 山田哲也, 片桐秀樹. AcetylcholineとPACAPはForkhead box protein M1(FoxM1)活性化を介して膵β細胞増殖を誘導する. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016
  29. 井泉知仁, 今井淳太, 山本淳平, 高橋啓範, 川名洋平, 菅原裕人, 遠藤彰, 澤田正二郎, 山田哲也, 片桐秀樹. 肥満マウスの代償性膵β細胞増殖における迷走神

- 経一転写因子 FoxM1 経路の役割. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016
30. 宗像佑一郎, 山田哲也, 今井淳太, 突田壮平, 高橋圭, 白井勇太, 児玉慎二郎, 浅井洋一郎, 梶澤貴志, 千葉弓子, 高橋広延, 穂坂真一郎, 井泉知仁, 高俊弘, 宇野健司, 澤田正二郎, 畠山裕康, 神崎展, 宮崎純一, 片桐秀樹. 嗅覚受容体は膵β細胞に発現しグルコース応答性インスリン分泌を促進する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016
31. 片桐秀樹. 代謝調節系の新たな視点～臓器連関による糖代謝調節系の理解～. 第 113 回日本内科学会総会・講演会. 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

なし

取得状況 (計 0 件)

なし

〔その他〕

特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

片桐 秀樹 (KATAGIRI Hideki)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号 : 00344664

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

高橋 啓範 (TAKAHASHI Hironori) (東北大学大学院医学系研究科 大学院生(当時))  
川名 洋平 (KAWANA Yohei) (東北大学大学院医学系研究科 大学院生)  
菅原 裕人 (SUGAWARA Hiroto) (東北大学大学院医学系研究科 大学院生)