

平成 21 年 4 月 28 日現在

研究種目：基盤研究 (B)  
 研究期間：2006 ～ 2008  
 課題番号：18390259  
 研究課題名 (和文) 血液脳関門・血液神経関門を標的とした難治性神経疾患発症機構の解明と新規治療法開発  
 研究課題名 (英文) Blood-brain barrier and blood-nerve barrier as targets of novel therapeutic strategies for neurological disorders  
 研究代表者  
 神田 隆 (KANDA TAKASHI)  
 山口大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：40204797

研究成果の概要： ヒト血液脳関門・血液神経関門構成内皮細胞および血管周細胞の計 4 種類の不死化細胞株を樹立した。得られた細胞株は 33°C で急速に分裂・増殖し、37°C では増殖が緩徐となり、一次培養細胞に近い性質に戻ることが確認できた。それぞれ、バリアー由来内皮細胞および血管周細胞固有のレセプター、トランスポーターを良好に発現していた。血管周細胞は共培養系において内皮細胞のバリアー機能を維持していることが明らかになり、今後の各種神経疾患研究ツールとして有用であることが示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
2007 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2008 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
年度			
年度			
総計	15,500,000	4,650,000	20,150,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：血液脳関門、血液神経関門、神経免疫学、ドラッグデリバリー、多発性硬化症、ギランバレー症候群、トランスポーター

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 自己免疫性神経疾患発症の主役が病的 T リンパ球や神経系に対する自己抗体であること論を待たない。これらが全身循環系から神経組織実質へ侵入する“窓口”としての血液脳関門・血液神経関門研究の重要性はかねてから唱えられていたが、バリアー構成細胞の培養をはじめとする技術的な困難性が最大のネックとなって、国内外ともほとんど着手する者がない状況であった。申請者は数年にわたってバリアー構成細胞の一次培養手技の安定化や細胞学的実験方法の確立につとめ

(Kanda T et al., J Cell Biol 126: 235-246, 1994; Kanda T et al., J Neurosci Res 49, 769-777, 1997)、その結果、平成 15 年の神経免疫学会ではワークショップの 1 つを主催することができ、同年以降の日本神経免疫学会では、常に血液脳関門のセッションが設けられるまでに注目度が上昇していた。

(2) このような状況を背景とし、バリアーを構成する内皮細胞の不死化細胞株を安定的に大量に研究に用いることを立案した。これが可能になれば、国内外の多数の研究者が血液脳関門・血液神経関門の細胞

学的研究に参入し、免疫性神経疾患の治療に向けた研究の中で新しい大きな潮流となることは確実である。また、筋萎縮性側索硬化症、遺伝性脊髄小脳変性症などの難治性神経変性疾患を治療しようとする内外での試みは、莫大な知見の蓄積となって現在に至るが、ほとんどの疾患に対しては、未だに具体的な治療方策を見いだせないのが現状である。この原因の一つは、各種神経栄養因子、siRNA、オリゴヌクレオチドなど、病的神経細胞を救出する多くの手段を我々は既に得ているにもかかわらず、それを必要とする神経細胞の近傍へ運ぶことができないという点にある。本研究によってバリアーを超えた有効薬剤の神経実質内への delivery が確立すれば、神経疾患の治療を肝臓・腎臓などの一般臓器のそれと同列に論ずることが可能となり、現在に至るまで蓄積された神経細胞に関する基礎的知見が、一気に現実の患者の治療として実を結ぶことは確実であろうと考えた。

- (3) 上記の点をふまえ、研究開始当初は研究目的を以下の3つの段階に設定した。1) ヒト血液脳関門及び血液神経関門の不死化細胞株を樹立する。同細胞を用いて、2) 難治性神経疾患での病的リンパ球の神経実質内浸潤及び関門破綻機序を分子レベルで解明する。さらに、3) siRNAを用いたリンパ球浸潤・関門破綻抑制剤を開発するとともに siRNA の有効な中枢神経内導入法を開発し、難治性神経疾患の新規治療法の突破口を開く。実際には、3年間の研究の大部分は第1段階に費やされたが、第2段階も不十分ながらいくつかの重要な結果を得ることができた。

## 2. 研究の目的

- (1) ヒト血液脳関門及び血液神経関門の不死化細胞株を樹立する。
- (2) 同細胞を用いて、難治性神経疾患での病的リンパ球の神経実質内浸潤及び関門破綻機序を分子レベルで解明する。

## 3. 研究の方法

- (1) ヒト血液脳関門を構成する内皮細胞の一次培養法の確立

文書上の許諾を得られた剖検脳を可及的無菌的にとりだした。大脳皮質を中心に脳の一

部(3x3x3cm 大)を切り出し、培養液で複数回洗浄した。血液脳関門と直接の関連のない脳軟膜血管の混入を避ける目的で、実体顕微鏡下に丁寧に軟膜を剥離、破棄し、軟膜をはがし終わった脳を2-3mm径の小片に細切した後、Wheaton-Dounce Teflon homogenizer でホモジナイズし、0.005%ディスパーゼで2時間消化した。Pellet を15%デキストラン溶液に懸濁して2回遠沈、ここで pellet として得られた血管画分を130 $\mu$ m径のナイロンメッシュに通し、血液脳関門と関連しない大きな血管を除去した。Pellet を0.035%コラゲナーゼ/ディスパーゼで12時間消化。このあと15 $\mu$ m径メッシュを通し、メッシュにひっかかった内皮細胞塊を集める。洗浄後、I型コラーゲンを塗布したプラスチック皿に播種。10数日後に出現したコロニーのうち、内皮細胞の純度の高いものをクローニングし、再度播種した。純度の高い内皮細胞を凍結保存した。

## (2) ヒト血液神経関門を構成する内皮細胞の一次培養法の確立

文書上の許諾を得られた剖検体から坐骨神経を可及的無菌的にとりだした。培養液で複数回洗浄後、血液神経関門と直接の関連を持たない小血管の混入を避ける目的で、実体顕微鏡下に丁寧に神経上膜、神経周膜を剥離除去して神経内膜組織を集め、0.25%コラゲナーゼで3時間消化した。これ以降の処置は脳毛細血管由来内皮細胞一次培養法に準じて行った。

## (3) 一次培養細胞への不死化遺伝子導入条件の確立と不死化細胞クローンの単離、機能解析

不死化遺伝子として、temperature-sensitive mutant (U19tsA58) of simian virus 40 large-tumor antigen gene、および、human telomerase を同時に導入した。導入方法として Retrovirus 法を選択した。33 $^{\circ}$ Cで増殖速度の高いコロニーを単離し、候補クローンについて温度感受性 SV40 large T antigen gene の導入を PCR 法で確認、さらに western blotting 法で SV40 蛋白の生成を確認した。続いて、増殖速度に対する培養温度依存性を確認した。この候補株について、遺伝子レベルでは vonWillebrand 抗原、アルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ -GTP、GLUT1、ASCT2、MDR1、ABCG2、OATP2、LRP-1、occludin、claudin-5、claudin-12 などにつき発現を確

認した。

(4) ヒト血液脳関門・血液神経関門を構成する内皮細胞以外の細胞株樹立

ヒト血液脳関門は内皮細胞の他、血管周細胞(pericyte)と神経膠細胞(astrocyte)の計3者、血液神経関門は内皮細胞と血管周細胞の2者から構成される。生体内に近似した *in vitro* での血液脳関門、血液神経関門のモデル作製にはこれらの細胞の安定した株も同様に必要であり、当初予定していなかったこれらの細胞株の樹立を目指した。

ヒト血液脳関門構成血管周細胞の一次培養法の確立と不死化:内皮細胞塊から得られたコロニー(上記(1))のうち、不整形の細胞からなるものをピックアップしてクローニングした。同細胞に温度感受性 SV40 large T antigen gene と human telomerase gene を導入し、western blotting 法で SV40 蛋白の生成を確認、続いて、増殖速度に対する培養温度依存性を確認した。血管周細胞マーカーとしては、smooth muscle actin の発現を検討した。

ヒト血液神経関門構成血管周細胞の一次培養法の確立と不死化:末梢神経神経内膜由来の内皮細胞塊から得られたコロニーを出発材料とし、上記血液脳関門構成血管周細胞の一次培養・不死化と同様の方法を用いた。

#### 4. 研究成果

##### (1) ヒト血液脳関門由来内皮細胞不死化細胞株の確立

温度感受性 SV40 large T antigen 組み込みヒト血液脳関門由来内皮細胞不死化細胞株が樹立できた(TY08 細胞株)。本細胞株は 33°C で急速に分裂・増殖し、37°C では増殖が緩徐となり、一次培養細胞に近い性質に戻ることが確認できた。内皮細胞マーカーである von Willebrand 抗原の他、バリアー特異蛋白である occludin, claudin-5, ZO-1, ZO-2 などの細胞膜での発現が観察された(図1)。

TY08 株は TEER が高値を示し、<sup>14</sup>C-inulin の透過性も低く、優れたバリアー構成細胞としての性質を有していることが確認できた。また、Pgp, MRP-1, ABCG2 などの各種トランスポーターや、GLUT-1, SYSTEM L, CRT などのバリアー特異的レセプターの発現も良好で、近年国外の複数のラボから樹立が報告されたいくつかの血液脳関門由来内皮細胞株(BB19 (Kusch-Poddar et al, 2005), hCMEC/D3

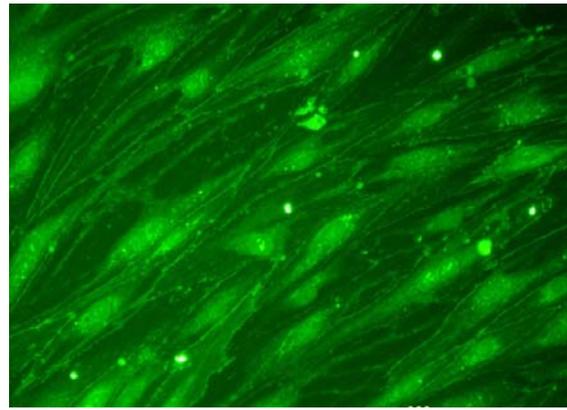


図1 ヒト血液脳関門由来内皮細胞での claudin-5 の発現

(Weksler et al, 2005), NKIM-6 (Ketabi-Kiyavsh et al, 2007)など)と比べて遜色のない性質を有している優れた細胞株であることが確認できた。

##### (2) ヒト血液神経関門由来内皮細胞不死化細胞株の確立

温度感受性 SV40 large T antigen 組み込みヒト血液神経関門由来内皮細胞不死化細胞株が樹立できた。本細胞株は TY08 細胞株と同じく、33°C で急速に分裂・増殖し、37°C では増殖が緩徐となり、一次培養細胞に近い性質に戻ることが確認できた。また、バリアー由来内皮細胞のもう一つの特色である、fibroblast 様の細長い形態を有することも明らかとなった(図2)。内皮細胞マーカーである von Willebrand 抗原の他、バリアー特異蛋白である occludin, claudin-5, ZO-1, ZO-2 などの細胞膜での発現が観察された。

Pgp, MRP-1, ABCG2 などの各種トランスポーターや、GLUT-1, SYSTEM L, CRT などのバリアー特異的レセプターも、血液脳関門由来内皮細胞同様に発現していることが確認で

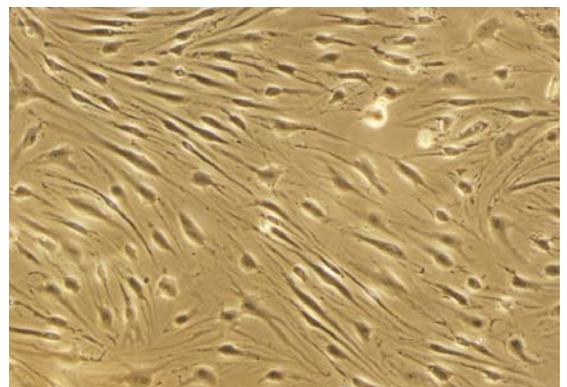
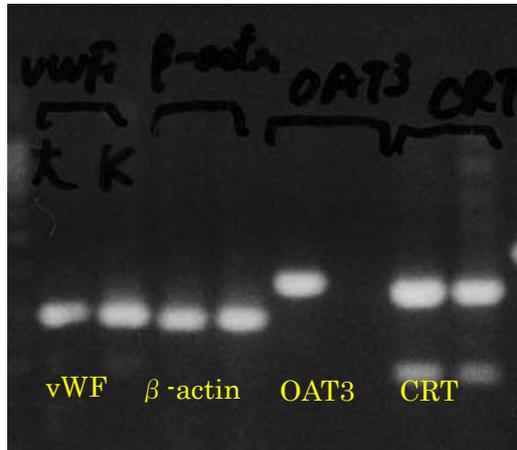


図2 ヒト血液神経関門由来内皮細胞

きたが、唯一、OAT3 のみが発現していないことが明らかになった(図3)。OAT3 は HVA 等

を血管内腔へと排泄する efflux transporter であり、シナプスの存在しない末梢神経系では全く必要ないものであると考えると、これはむしろ合目的な欠損であるといえることができる。また、この知見は、血液脳関門と血液神経関門を構成する内皮細胞が異なっ

図3 血液脳関門由来内皮細胞(左レーン)と血液神経関門由来内皮細胞(右レーン)のmRNA発現パターン。



たものであるということを示す最初の証拠であり、極めて興味深い。

### (3) ヒト血液脳関門・血液神経関門を構成する血管周細胞株の樹立

温度感受性 SV40 large T antigen 組み込みヒト血液脳関門および血液神経関門由来血管周細胞不死化細胞株が樹立できた。とくに血液神経関門由来血管周細胞株は世界初の樹立であり、今後の血液神経関門研究に及ぼすインパクトは大きい。

同細胞株は血管周細胞マーカーである  $\alpha$ -smooth muscle actin 陽性であり、同細胞の培養上清は血液脳関門・血液神経関門由来内皮細胞の TEER を増加させ、 $^{14}\text{C}$ -inulin 透過性を減少させることから、バリアー由来血管周細胞は血液脳関門・血液神経関門の機能維持に必須の細胞であることが示された。血液脳関門・血液神経関門機能を人為的に操作して薬物の神経系内運搬を行う一つ的手段として、血管周細胞をターゲットとする戦略があり得ることが示された。

## 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 17 件)

- ① Takashi Kanda: Usefulness of sural nerve biopsy in genomic era. *Neuropathology* 29, 2009, in press.

査読有

- ② 佐野泰照、神田 隆: 血液神経関門の携帯形態と機能. *臨床脳波* 51: 32-36, 2009. 査読無
- ③ 春木明代、神田 隆他 (6 番目): 急速進行性 HTLV-1 associated myelopathy 様の症状を呈し、後に成人 T 細胞白血病を発症した 79 歳女性例. *日本老年医学会雑誌* 46: 184-187, 2009. 査読有
- ④ Fumitaka Shimizu, Tetsuya Terasaki, Takashi Kanda 他 (9,11 番目): Peripheral nerve pericytes originating from the blood-nerve barrier expresses tight junctional molecules and transporters as barrier-forming cells. *J Cell Physiol* 217: 388-399, 2008. 査読有
- ⑤ 前田敏彦、神田 隆他 (7 番目): 腓腹神経の Schwann 細胞・神経周膜細胞胞体内に脂肪沈着を認める軸索障害型感覚ニューロパチー. *末梢神経* 19: 81-86, 2008. 査読有
- ⑥ 清水文崇、神田 隆他 (6 番目): 胸椎圧迫骨折を契機に増悪した左下肢有痛性筋痙攣に対し交感神経節ブロックが奏効した 70 歳男性例. *臨床神経* 48: 733-736, 2008. 査読有
- ⑦ 神田 隆: 神経生検の取り扱い. *病理と臨床* 24: 1156-1159, 2006. 査読無
- ⑧ 神田 隆: 末梢性ニューロパチー、軸索再生、血液神経関門. *末梢神経* 17: 153-159, 2006. 査読無
- ⑨ 神田 隆: ディベート: MG の胸腺摘除術の前にプレドニン投与は必要か? 必要ない. *Clinical Neuroscience* 25: 1409, 2007. 査読無
- ⑩ 神田 隆: Crow-深瀬症候群の末梢神経病理. *脳と神経* 60: 603-610, 2008. 査読無
- ⑪ 神田 隆: 末梢神経の再生: 末梢神経の内部環境を改変する. *臨床神経* 48: 1028-1030, 2008. 査読無
- ⑫ 神田 隆: 末梢神経の病理. *末梢神経* 19: 188-195, 2008. 査読無
- ⑬ Jun-ichi Sato, Takashi Kanda, 他 (15 番目): T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 174: 108-118, 2006.

- 査読有
- ⑭ Hiroaki Yokote, Takashi Kanda 他 (3 番目) : Pure pandysautonomia associated with interferon-alpha therapy. *J Neurol* 254: 961-962, 2007. 査読有
- ⑮ 清水文崇, 神田 隆 他 (6 番目) : Sjögren 症候群を合併し抗神経抗体をともなう進行性の下位運動ニューロン徴候を呈した 45 歳女性例. *臨床神経*, 47: 502-506, 2007 査読有
- ⑯ Yasuteru Sano, Tetsuya Terasaki, Takashi Kanda 他 (7,11 番目) : The endothelial cells constituting blood-nerve barrier have highly-specialized characteristics as barrier forming cells. *Cell Struct Funct* 32: 139-147, 2007. 査読有
- ⑰ Taro Hino, Takashi Kanda, Tetsuya Terasaki 他 (8, 9 番目) : In vivo delivery of small interfering RNA targeting brain capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 340: 263-267, 2006. 査読有

[学会発表] (計 32 件)

- ① 神田 隆: 末梢神経の再生: 末梢神経の内部環境を改変する. 第 49 回日本神経学会総会シンポジウム II 末梢神経障害の研究—最近の進歩—. 横浜, 2008 年 5 月 17 日.
- ② 神田 隆: 末梢神経の臨床: 遺伝子の時代における形態学の意義. 第 49 回日本神経学会総会シンポジウム 1 末梢神経・筋疾患の臨床病理—原因解明と治療開発にはたす新たな役割—. 横浜, 2008 年 5 月 20 日.
- ③ Sano Y, Terasaki T, Kanda T: A new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line. *American Neurological association 133rd Annual Meeting Salt Lake City, Utah, USA. Sep 21-24, 2008.*
- ④ 安部真彰, 寺崎哲也, 神田 隆: ヒト神経内膜内微小血管内皮細胞 (HPnMECs) の cell line の作成. 第 109 回山口大学医学会学術講演会. 宇部, 2008 年 2 月 9 日.
- ⑤ 古賀道明, 神田 隆: GQ1b-seronegative Fisher 症候群における血清学的検討. 第 20 回日本神経免疫学会学術集会. 新潟, 2008 年 4 月 17-18 日.
- ⑥ 佐野泰照, 神田 隆: 温度感受性 SV40 ラージ T 抗原を用いた新たなヒト in vitro BBB model の確立. 第 20 回神経免疫学会学術集会. 新潟, 2008 年 4 月 17-18 日.
- ⑦ 清水文崇, 神田 隆: 血液神経関門の regulator は血管周皮細胞である. 第 20 回神経免疫学会学術集会. 新潟, 2008 年 4 月 17-18 日.
- ⑧ 佐野泰照, 神田 隆: 温度感受性 SV40 ラージ T 抗原を用いた新たなヒト in vitro BBB model の確立. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜, 2008 年 5 月 15-17 日.
- ⑨ 安部真彰, 寺崎哲也, 神田 隆: ヒト神経内膜内微小血管内皮細胞 (HPnMECs) の cell line の作成. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜, 2008 年 5 月 15-17 日.
- ⑩ 清水文崇, 寺崎哲也, 神田 隆: ヒト由来の BBB と BNB を構成するペリサイトの細胞学的相異の検討. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜, 2008 年 5 月 15-17 日.
- ⑪ 前田敏彦, 神田 隆: Blood spinal cord barrier 構成内皮細胞の tight-junction molecules 発現に及ぼす IFN- $\beta$  1b の効果. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜, 2008 年 5 月 15-17 日.
- ⑫ 柏村陽子, 神田 隆, 寺崎哲也, 血液脳関門 (BBB) 及び血液神経関門 (BNB) におけるペリサイトの役割. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜, 2008 年 5 月 15-17 日.
- ⑬ 清水文崇, 寺崎哲也, 神田 隆: 血液神経関門の regulator は血管周皮細胞である. 第 19 回日本末梢神経学会学術集会. 名古屋, 2008 年 9 月 5 日.
- ⑭ 安部真彰, 寺崎哲也, 神田 隆: ヒト血液神経関門 in vitro モデルの確立. 第 19 回日本末梢神経学会学術集会. 名古屋, 2008 年 9 月 5 日.
- ⑮ 神田 隆: 血液神経関門の形態と機能: シンポジウム 8 電気生理からみた血液神経関門, 生理的圧迫部位の病態. 第 37 回日本臨床神経生理学会学術大会. 宇都宮, 2007 年 11 月 21 日.
- ⑯ Sano Y, Terasaki T, Kanda T: A new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line. *Neuroscience 2007, San Diego, USA, 2007.*
- ⑰ 安部真彰, 寺崎哲也, 神田 隆: 血液神経関門を構成する内皮細胞における transporter 発現解析. 第 107 回山口大学医学会学術講演会. 宇部, 2007 年 2 月 17 日.
- ⑱ 古賀道明, 神田 隆: *Campylobacter jejuni* リポオリゴ糖におけるガングリオシドエpiteープの多様性. 第 19 回日本神経免疫学会学術集会. 金沢, 2007 年 4 月 12-13 日.
- ⑲ 佐野泰照, 寺崎哲也, 神田 隆: 温度感受性 SV40 ラージ T 抗原を用いた新たなヒト in vivo BBB model の樹立. 第 19 回日本神

- 経免疫学会学術集会. 金沢, 2007年4月12-13日.
- ⑳ 古賀道明, 神田 隆: カンピロバクターのガングリオシドエピトープの多様性. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007年5月16-18日.
- 21 佐野泰照, 寺崎哲也, 神田 隆: 温度感受性 SV40 ラージ T 抗原を用いた新たなヒト in vitro BBB model の確立. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007年5月16-18日.
- 22 安部真彰, 寺崎哲也, 神田 隆: 血液神経関門を構成する内皮細胞におけるトランスポーター発現解析. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007年5月16-18日.
- 23 清水文崇, 寺崎哲也, 神田 隆: ラット血液神経関門を構成する内皮細胞と pericyte を用いた in vitro BNB model の作成. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007年5月16-18日.
- 24 中山寛人, 寺崎哲也, 神田 隆: BBB 構成内皮細胞での transporter 発現に対する IFN- $\beta$  1b の効果. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007年5月16-18日.
- 25 前田敏彦, 寺崎哲也, 神田 隆: ラット血液脊髄関門 in vitro モデルの確立. 第48回日本神経学会総会. 名古屋, 2007年5月16-18日.
- 26 前田敏彦, 寺崎哲也, 帯刀益夫, 高橋利一, 上田正次, 神田 隆: ラット血液脊髄関門 in vitro モデルの確立. 第108回山口大学医学会学術講演会. 宇部, 2007年7月14日.
- 27 清水文崇, 寺崎哲也, 神田 隆: 血液神経関門(BNB)を構成する血管周皮細胞(pericyte)の cell line の作成. 第108回山口大学医学会学術講演会. 宇部, 2007年7月14日.
- 28 神田 隆: ポリニューロパチーの診断と治療. 第48回日本神経学会総会教育講演. 名古屋, 2007年5月16日.
- 29 神田 隆: 末梢性ニューロパチー、軸索再生、血液神経関門. 第17回日本末梢神経学会シンポジウム“神経再生”. 広島, 2006年8月19日.
- 30 佐野泰照, 寺崎哲也, 神田 隆: ラット血液神経関門 in vitro モデルの確立と transporter 発現解析. 第47回日本神経学会総会. 東京, 2006年5月11-13日.
- 31 佐野泰照, 神田 隆, 寺崎哲也: 血液神経関門を構成する微小血管内皮細胞の機能解析. 第6回山陽神経フォーラム. 山口, 2006年10月21日.
- 32 前田敏彦, 神田 隆: 脳外科手術後に急速

に進行した腫瘍様多発性硬化症の65歳男性例. 第81回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2006年12月9日.

〔図書〕(計7件)

- ① 古賀道明, 神田 隆: 多巣性運動性ニューロパチー. 小林祥泰, 水澤英洋編, 神経疾患最新の治療 2009-2011, 南江堂, pp261-263, 2009.
- ② 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: 再発・進行防止の治療の進め方. 3. アザチオプリン. 吉良潤一編, 多発性硬化症の診断と治療, 新興医学出版社, pp174-179, 2008.
- ③ 神田 隆: 医学生・研修医のための神経内科学. 中外医学社, 2008.
- ④ 神田 隆: 神経筋疾患の血液浄化療法. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢総編集, 今日の治療指針 2007, pp612-613, 2007.
- ⑤ Yasuteru Sano and Takashi Kanda. Highly specialized nature of endothelial cells constituting the blood-nerve barrier. In: Current topics in Neuroimmunology, Tabira T, Yamamura T, Kira J eds., Medimond Publications, Bologna, pp209-215, 2007.
- ⑥ 神田 隆: 悪性腫瘍の遠隔効果による神経障害. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢総編集, 今日の治療指針 2006, pp676-677, 2006.
- ⑦ 神田 隆: 膠原病に伴うニューロパチーの治療法は皆同じか. 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋編集, EBM 神経疾患の治療, pp376-379, 2006, 中外医学社.

〔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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神田 隆 (KANDA TAKASHI)  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 40204797

(2) 研究分担者 (2006~2007年度)

(3) 連携研究者 (2008年度)

寺崎哲也 (TETSUYA TERASAKI)  
東北大学・未来科学技術共同研究センター・教授  
研究者番号: 60155463