

研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2007～2009
課題番号：19390103
研究課題名(和文) タイト結合の機能細胞病理学—すきまの細胞生物学から治療への応用をめざして
研究課題名(英文) Pathobiology of the tight junction: from cell biology of paracellular pathway to bed-side
研究代表者 澤田 典均 (SAWADA NORIMASA) 札幌医科大学・医学部・教授 研究者番号：30154149

研究成果の概要(和文):タイト結合は、上皮および内皮細胞間をシールする細胞間接着装置で、物質の細胞間通過や細胞極性を制御している。そのため多くの疾患に関与している。本研究では、糖尿病網膜症における血液網膜関門のタイト結合機能変化、ビタミンDによるタイト結合調節、鼻粘膜におけるタイト結合、種々のサイトカインによるヒト鼻粘膜上皮や樹状細胞におけるタイト結合蛋白発現調節、サイトカインによる肝細胞のタイト結合蛋白発現調節を明らかにした。

研究成果の概要(英文): Tight junctions are intercellular junctions sealing intercellular spaces at the apical end of the lateral cell membranes. Tight junctions regulate the passage of various substances, and also maintain the cell polarity. In this study, we examined regulation of tight junctions by vitamin D, and patho-physiological changes of a barrier function of tight junctions in hepatic cells and human nasal epithelial cells by various cytokines, and in endothelial cells forming blood retinal barrier under a diabetic condition.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2008年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：病理学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：糖尿病網膜症、Ca吸収、鼻アレルギー、膵管上皮、肝(黄疸)、タイト結合、バリア機能、サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

ヒトの身体は、半独立した内部環境をもついくつかのコンパートメントからなっている。例えば心臓血管系は、それ自身が内皮細胞に囲まれた閉鎖腔であると同時に、中枢神経系や精巣を隔絶するバリア (blood-tissue barrier) にもなっている。消化管では粘膜上皮細胞が身体の内外を隔絶し、肝細胞の毛細胆管内の胆汁は血中に漏れ出ることがない。このような生体バリアの本体は、細胞と細胞の隙間をシールするタイト結合である。タイト結合は、生体バリアとして個体の生命の維持に重要な役割を果たしており、タイト結合の異常は、浮腫、下痢、黄疸などの病態に直結している。タイト結合の研究は、1993年にoccludin、1998年claudinが発見された。現在、claudinは、少なくとも24種が報告されている。Claudinは、タイト結合膜粒子の本体で、一種の細胞で複数のclaudinを発現している。Claudin遺伝子の転写調節と含め臓器特異的な発現調節機構は不明で、ヒト組織の解析の報告もごく少数である。われわれは、マウステラトカルシノーマ細胞F9を用いてタイト結合の形成過程を、肝細胞と血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を構成する毛細血管内皮細胞を用いて、タイト結合の機能調節について研究を進めてきた。その結果、タイト結合形成には核内受容体 HNF4alpha が重要な役割を果たすこと、ギャップ結合がタイト結合の機能を調節すること、神経栄養因子 GDNF が血液脳関門の透過性を調節すること、タイト結合分子 occludin がアポトーシスを抑制すること、ヒト腺癌では脱分化に伴い occludin の発現が低下することなどを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

タイト結合の分子調節機構を、ヒト病態に深く関与する転写レベルの制御及び外界刺激による制御を中心に研究を行い、タイト結合機能の制御機構のschematic outlineを完成し、ヒト疾患の病態解明の基礎とすることである。これにより paracellular pathway 調節異常症という新しい病態概念を確立すると同時に、血液脳関門や鼻粘膜を標的とした新しい drug-delivery system (DDS) や、血液網膜関門 (BRB) の破綻である糖尿病網膜症、黄疸およびがんの血行転移の新しい治療法の開発に寄与する。

3. 研究の方法

(1) BBB や血液網膜関門のタイト結合機能

は、GDNF や VEGF で変化するが、これらの因子は、アストロサイトから分泌される。そこでアストロサイトあるいはグリオーマ細胞株を用いて、これらの因子の発現制御機構を検討する。特にレチノイン酸がグリア細胞の分化を誘導することが報告されていることから、レチノイン酸と GDNF や VEGF の発現を検討した。ストレプトゾトシン投与ラットを用い、糖尿病網膜症のタイト結合機能に対するレチノイン酸の効果を検討した。

- (2) 毛細胆管の形成機構を、毛細胆管形成能をもつヒト・ラットハイブリッド WIF-B 細胞 (Paris-Sud 大学 Dr. Deceanes から供与) を用いて、毛細胆管形成過程を詳細に検討した。また Claudin-2 は、肝小葉中心に発現し、肝障害に特異的に発現が上昇する。そこで胆汁うっ滞モデルと初代培養肝細胞を用いて、種々のサイトカインによる内在性の claudin-2 制御機構を検討した。
- (3) 鼻粘膜上皮の生体バリアを検討するため、ヒト鼻粘膜上皮細胞の初代培養法の確立し、テロメラゼ導入も試みた。個の細胞を用いて、タイト結合蛋白の発現、種々のサイトカインに対するタイト結合の反応や各種 Toll-like レセプター (TLR) のリガンドに対するタイト結合機能の変化を検討した。
- (4) ビタミン D 受容体欠損マウスの小腸のタイト結合蛋白発現の解析と、ビタミン D 依存性に Ca を吸収することが明らかになっている Caco-2 細胞を用いて、どの claudin-2 が、Ca のパラセルラー経路による吸収に重要な役割を担っているかを検討した。
- (5) 3 種類の異なるタイプの上皮細胞 (気道上皮細胞株、腸管細胞株、膝管上皮細胞株) を用いて、様々な細胞反応に共通にみられるストレス応答シグナルである JNK の活性化に焦点を絞り、tricellulin の発現およびそのバリア機能調節機構を解析した。
- (6) ヒト正常膝管上皮細胞の培養法を検討し、タイト結合調節機構を行った。

4. 研究成果

(1) 糖尿病網膜症は、糖尿病の重要な合併

症の一つで放置すると失明に至る。糖尿病網膜症では、血液網膜関門の透過性亢進が初期から起こる。本研究では、血液網膜関門の透過性亢進がグリア細胞から分泌される GDNF によって抑制されること、GDNF が RAR-alpha リガンドにより分泌が亢進することが明らかにした。このことは、糖尿病網膜症を早期に治療するあるいは進展を予防できること、網膜グリアが治療標的となりうることを示している。

- (2) 肝細胞の毛細胆管周囲には claudin-1, -2, -3 の発現が認められている。Claudin-1, -3 は肝小葉内全体に発現しており、claudin-2 は中心静脈周囲に局在が認められる。WIF-B9 肝細胞株に、フェノバルビタール処置を行うと、claudin-2 と occludin の発現増加を認めた。そこで claudin-2 の毛細胆管形成における役割を検討するため、siRNA により claudin-2 をノックダウンしたところ、毛細胆管形成が抑制され、シグナル伝達分子 LKB1、MAPK、Akt、p38MAPK のリン酸化の亢進が認められた。このことは claudin-2 が関与するシグナル伝達が細胞極性を調節していることを示唆している。
- (3) hTERT を感染させることにより鼻粘膜上皮細胞を安定的に培養する技術を確認した。この細胞を用いて、PKC によってタイト結合機能が亢進すること、TLR-2 刺激で TSLP の発現が亢進することが明らかになった。特に樹状細胞の機能調節に関与する IL-7 様サイトカインの Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) を中心に検討を行った。アレルギー性鼻炎の鼻粘膜では、正常鼻粘膜と比較して、TSLP の発現が mRNA および蛋白レベルで亢進していた。次に鼻粘膜上皮を TSLP 高発現群と低発現群に分け、上皮内の LCA, CD11c 陽性細胞数の計測を行った。TSLP 高発現群では低発現群と比較して上皮内に LCA および CD11c 陽性細胞が多数認められた。また培養鼻粘膜上皮細胞は、IL-1 β /TNF- α および TLR2 リガンドの P₃CSK₄ 処置により有意に TSLP の産生が誘導された。TSLP 処理した培養鼻粘膜上皮細胞では、claudin-1, -4, -7, occludin の発現の増加、TER の増加、¹⁴C-inulin の透過性の低下も認められた。さらに マウス樹状細胞株 XS-52 細胞に対

して TSLP を処置したところ、claudin-7 の発現が増加した。アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜上皮内において、CD11c 陽性樹状細胞も claudin-7 を発現していることが免疫染色で確かめられた。TSLP は樹状細胞の活性化に深く関与しており、これらの結果は、アレルギー性鼻炎の治療に応用できる可能性がある。

- (4) Ca は、約 80% が小腸上皮細胞のパラセルラー経路を通過して吸収されるが、その分子機構については不明であった。本研究では、タイト結合蛋白 claudin-2 と -12 が、Ca のパラセルラー経路による吸収に重要な役割を演じていることを明らかにした。このことは、Ca 吸収不良や骨粗しょう症の治療に貢献する可能性がある。
- (5) タイト結合蛋白 tricellulin の発現およびタイト結合バリア機能は、Anisomycin 処置においては、4 時間でバリア機能の亢進とともに、tricellulin の発現増加がみられ、tricellulin の変化は、JNK および PKC の inhibitor で、バリア機能の亢進は、tricellulin の siRNA の前処置により抑制された。上皮細胞の三細胞のタイト結合は、主にストレス応答シグナルである JNK によって、tricellulin 蛋白を介して制御されていることを示している。
- (6) これまでに 17 症例の臍組織から培養系の確立に成功した。確立された hTERT-PDE cell は無血清培地で増殖し、不死化はしておらず最大で 4 継代可能であった。免疫染色にて細胞質に CK7、CK19 の明瞭な発現認め、CK-7、CK-19、CA-II の mRNA 発現を認めた。血清処置により CL-4 の細胞間境界への明瞭な局在を認めた。CL-4 mRNA はコントロールに比べ血清処置により 107.1 倍と著明に増加した。シグナル伝達経路同定のため種々の阻害剤を用いて検討した結果、pan PKC 阻害剤が血清処置による CL-4 発現増加を部分的に抑制した。PKC シグナル伝達経路の重要性をさらに検討するため、PKC activator である TPA を処置したところ、CL-4 は 1nM から発現増加を認め、その発現増加は pan PKC 阻害剤で完全に抑制された。

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 38 件)

1. Kamekura R, Kojima T, Takashima A, Koizumi JI, Ogasawara N, Go M, Takano KI, Murata M, Tanaka S, Ichimiya S, Himi T, Sawada N. Thymic stromal lymphopoietin induces tight junction protein claudin-7 via NF-kappaB in dendritic cells. *Histochem Cell Biol*, 133: 339-348, 2010. 査読有.
2. Sawada K, Arika S, Kojima T, Saito A, Yamazoe M, Nishitani C, Shimizu T, Takahashi M, Mitsuzawa H, Yokota SI, Sawada N, Fujii N, Takahashi H, Kuroki Y. Pulmonary collectins protect macrophages against pore-forming activity of *Legionella pneumophila* and suppress its intracellular growth. *J Biol Chem*, 285: 8434-8443, 2010. 査読有.
3. Osanai M, Sawada N, Lee GH. Oncogenic and cell survival properties of the retinoic acid metabolizing enzyme, CYP26A1. *Oncogene*, 29: 1135-1144, 2010. 査読有.
4. Son S, Kojima T, Decaens C, Yamaguchi H, Ito T, Imamura M, Murata M, Tanaka S, Chiba H, Hirata K, Sawada N. Knockdown of tight junction protein claudin-2 prevents bile canalicular formation in WIF-B9 cells. *Histochem Cell Biol*, 131: 411-424, 2009. 査読有.
5. Kojima T, Murata M, Yamamoto T, Lan M, Imamura M, Son S, Takano K-i, Yamaguchi H, Ito T, Tanaka S, Chiba H, Hirata K, Sawada N. Tight junction proteins and signal transduction pathways in hepatocytes. *Histol Histopathol*, 24: 1463-1472, 2009. 査読有.
6. Kamekura R, Kojima T, Koizumi J, Ogasawara N, Kurose M, Go M, Harimaya A, Murata M, Tanaka S, Chiba H, Himi T, Sawada N. Thymic stromal lymphopoietin enhances tight junction barrier function of human nasal epithelial cells. *Cell Tissue Res*, 338: 283-293, 2009. 査読有.
7. Ohkuni T, Kojima T, Ogasawara N, Masaki T, Ninomiya T, Kikuchi S, Go M, Takano K, Himi T, Sawada N. Expression and localization of tricellulin in human nasal epithelial cells in vivo and in vitro. *Med Mol Morphol*, 42: 204-211, 2009. 査読有.
8. Ogasawara N, Kojima T, Go M, Fuchimoto J, Kamekura R, Koizumi J, Ohkuni T, Masaki T, Murata M, Tanaka S, Ichimiya S, Himi T, Sawada N. Induction of JAM-A during differentiation of human THP-1 dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 389: 543-549, 2009. 査読有.
9. Satake S, Semba S, Matsuda Y, Usami Y, Chiba H, Sawada N, Kasuga M, Yokozaki H. Cdx2 transcription factor regulates claudin-3 and claudin-4 expression during intestinal differentiation of gastric carcinoma. *Pathol Int*, 58: 156-163, 2008. 査読有.
10. Chiba H, Osanai M, Murata M, Kojima T, Sawada N. Transmembrane proteins of tight junctions. *BBA-Biomembranes*, 1778: 588-600, 2008. 査読有.
11. Nakayama F, Semba S, Usami Y, Chiba H, Sawada N, Yokozaki H. Hypermethylation-modulated downregulation of claudin-7 expression promotes the progression of colorectal carcinoma. *Pathobiology*, 75: 177-185, 2008. 査読有.
12. Kamekura R, Kojima T, Koizumi J, Ogasawara N, Kurose M, Takano K, Go M, Himi T, Sawada N. Expression of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic rhinitis : Induction of tight junction proteins in human nasal epithelial cells and dendritic cells by epithelial-derived TSLP. *Inflammation and Regeneration*, 28: 160-165, 2008. 査読有.
13. Takano K, Kojima T, Ogasawara N, Go M, Kikuchi S, Ninomiya T, Kurose M, Koizumi J, Kamekura R, Murata M, Tanaka S, Chiba H, Himi T, Sawada N. Expression of tight junction proteins in epithelium including Ck20-positive M-like cells of human adenoids in vivo and in vitro. *J Mol Histol*, 39: 265-273, 2008. 査読有.
14. Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, Yamamoto Y, Wada T, Kojima T, Yokozaki H, Yamashita T, Kato S, Sawada N, Chiba H. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca²⁺ absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell*, 19: 1912-1921, 2008. 査読有.
15. Koizumi J, Kojima T, Ogasawara N, Kamekura R, Kurose M, Go M, Harimaya A, Murata M, Osanai M, Chiba H, Himi T, Sawada N. Protein kinase C enhances tight junction barrier function of human nasal epithelial cells in primary culture by transcriptional regulation. *Mol Pharmacol*, 74: 432-442, 2008. 査読有.
16. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Inatomi S, Ohguro H, Sawada N. Experimental effect of retinoic acids on apoptosis during the development of diabetic retinopathy. *Clinical*

- Ophthalmology, 2: 233-235, 2008. 査読有.
17. Kojima T, Takano K, Yamamoto T, Imamura M, Murata M, Son S, Yamaguchi H, Osanai M, Chiba H, Himi T, Sawada N. Transforming growth factor- β induces epithelial to mesenchymal transition by down-regulation of claudin-1 expression and the fence function in adult rat hepatocytes. *Liver Int*, 28: 534-545, 2008. 査読有.
 18. Nishikiori N, Sawada N, Ohguro H. Prevention of murine experimental corneal trauma by epigenetic events regulating claudin 6 and claudin 9. *Jpn J Ophthalmol*, 52: 195-203, 2008. 査読有.
 19. Hatakeyama N, Kojima T, Iba K, Murata M, Thi MM, Spray DC, Osanai M, Chiba H, Ishii S, Yamashita T, Sawada N. IGF-I regulates tight-junction protein claudin-1 during differentiation of osteoblast-like MC3T3-E1 cells via a MAP-kinase pathway. *Cell Tissue Res*, 334: 243-254, 2008. 査読有.
 20. Sakai N, Chiba H, Fujita H, Akashi Y, Osanai M, Kojima T, Sawada N. Expression patterns of claudin family of tight-junction proteins in the mouse prostate. *Histochem Cell Biol*, 127: 457-462, 2007. 査読有.
 21. Osanai M, Nishikiori N, Murata M, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Cellular retinoic acid bioavailability determines epithelial integrity: Role of retinoic acid receptor alpha agonists in colitis. *Mol Pharmacol*, 71: 250-258, 2007. 査読有.
 22. Ueda J, Semba S, Chiba H, Sawada N, Seo Y, Kasuga M, Yokozaki H. Heterogeneous expression of claudin-4 in human colorectal cancer: decreased claudin-4 expression at the invasive front correlates cancer invasion and metastasis. *Pathobiology*, 74: 32-41, 2007. 査読有.
 23. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Ohguro H, Sawada N. Inhibitory effects of retinoic acid receptor alpha stimulants on murine cataractogenesis through suppression of deregulated calpains. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48: 2224-2229, 2007. 査読有.
 24. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, Sawada N. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes*, 56: 1333-1340, 2007. 査読有.
 25. Tokunaga Y, Kojima T, Osanai M, Murata M, Chiba H, Tobioka H, Sawada N. A novel monoclonal antibody against the second extracellular loop of occludin disrupts epithelial cell polarity. *J Histochem Cytochem*, 55: 735-744, 2007. 査読有.
 26. Imamura M, Kojima T, Lan M, Son S, Murata M, Osanai M, Chiba H, Hirata K, Sawada N. Oncostatin M induces upregulation of claudin-2 in rodent hepatocytes coinciding with changes in morphology and function of tight junctions. *Exp Cell Res*, 313: 1951-1962, 2007. 査読有.
 27. Matsuda Y, Semba S, Ueda J, Fuku T, Hasuo T, Chiba H, Sawada N, Kuroda Y, Yokozaki H. Gastric and intestinal claudin expression at the invasive front of gastric carcinoma. *Cancer Sci*, 98: 1014-1019, 2007. 査読有.
 28. Osanai M, Murata M, Nishikiori N, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Occludin-mediated premature senescence is a fail-safe mechanism against tumorigenesis in breast carcinoma cells. *Cancer Sci*, 98: 1027-1034, 2007. 査読有.
 29. Osanai M, Murata M, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Epigenetic silencing of claudin-6 promotes anchorage-independent growth of breast carcinoma cells. *Cancer Sci*, 98: 1557-1562, 2007. 査読有.
 30. Koizumi J, Kojima T, Kamekura R, Kurose M, Harimaya A, Murata M, Osanai M, Chiba H, Himi T, Sawada N. Changes of gap and tight junctions during differentiation of human nasal epithelial cells using primary human nasal epithelial cells and primary human nasal fibroblast cells in a noncontact coculture system. *J Membr Biol*, 218: 1-7, 2007. 査読有.
 31. Kurose M, Kojima T, Koizumi J, Kamekura R, Ninomiya T, Murata M, Ichimiya S, Osanai M, Chiba H, Himi T, Sawada N. Induction of claudins in passaged hTERT-transfected human nasal epithelial cells with an extended life span. *Cell Tissue Res*, 330: 63-74, 2007. 査読有.
 32. 小島隆, 村田雅樹, 澤田典均. 肝細胞タ イ卜結合, claudinと肝小葉. 肝胆膵, 55(1): 45-54, 2007. 査読無.
 33. Kojima T, Murata M, Go M, Spray DC, Sawada N. Connexins induce and maintain tight junctions in epithelial cells. *J Membr Biol*, 217: 13-19, 2007. 査読有.

[学会発表] (計 1 2 件)

1. 大國毅, 小島隆, 小笠原徳子, 正木智之, 氷見徹夫, 澤田典均. 正常ヒト鼻粘膜上皮バリア調節機構へのTLRの関与. 第8回コネキシン研究会, 2009年11月26-28日, 福岡.
2. 小島隆, 澤田典均. 新規タイト結合蛋白 tricellulinのJun N-terminal kinase (JNK) 経路を介した発現調節機構の解明. 第8回コネキシン研究会, 2009年11月26-28日, 福岡.
3. 山口洋志, 小島隆, 伊東竜哉, 木村康利, 澤田典均, 平田公一. ヒト臍管上皮細胞培養系の確立とタイト結合蛋白 claudin を標的とした膀胱癌治療基礎解析. 第40回日本膀胱学会, 2009年7月30-31日, 東京.
4. 小笠原徳子, 小島隆, 郷充, 亀倉隆太, 大國毅, 正木智之, 村田雅樹, 田中敏, 千葉英樹, 氷見徹夫, 澤田典均. 核内受容体 PPAR- γ を介したヒト鼻粘膜におけるタイト結合の発現調節機構. 第98回日本病理学会, 2009年5月1-3日, 京都.
5. 伊東竜哉, 小島隆, 山口洋志, 村田雅樹, 田中敏, 千葉英樹, 平田公一, 澤田典均. 膀胱癌細胞株のPKCシグナル異常におけるタイト結合蛋白の変化. 第98回日本病理学会, 2009年5月1-3日, 京都.
6. 小笠原徳子, 小島隆, 郷充, 亀倉隆太, 澤田典均, 氷見徹夫. 核内受容体 PPAR-gamma を介したヒト鼻粘膜上皮細胞および樹状細胞のタイト結合の発現調節機構. 日本アレルギー学会, 2008年11月27-30日, 東京.
7. 澤田典均. 「タイト結合: すきまの細胞生物学からヒト病態へ」第21回日本外科感染症学会 特別講演 2008年11月7日, 札幌.
8. 大國毅, 小島隆, 亀倉隆太, 小笠原徳子, 菊池真, 二宮孝文, 氷見徹夫, 澤田典均. ヒト鼻粘膜におけるタイト結合蛋白 tricellulin の発現調節. 第40回日本臨床分子形態学学会, 2008年10月3-4日, 福岡.
9. 小笠原徳子, 小島隆, 郷充, 亀倉隆太, 澤田典均, 氷見徹夫. 核内受容体 PPAR-gamma を介したヒト鼻粘膜上皮細胞および樹状細胞のタイト結合の発現調節機構. 第29回日本炎症再生学会, 2008年7月8-10日, 東京.
10. 千葉英樹. 細胞間接着と極性形成の制御機構. 第53回日本病理学会秋期特別総会, 2007年12月6日, 東京.
11. 澤田典均, 村田雅樹, 小山内誠, 千葉英樹,

小島隆. 肝疾患の病態とタイト結合. 第4回日本病理学会カンファレンス「肝疾患研究の最前線: 現状と課題」2007年7月27-28日, 旭川.

12. 千葉英樹, 村田雅樹, 小山内誠, 二宮孝文, 小島隆, 澤田典均. 核内受容体 hepatocyte nuclear factor 4alpha は微絨毛と細胞接着の形成を誘導するモルフォルゲンとして働く. ワークショップ「細胞接着・細胞外基質・細胞間相互作用」第40回日本発生物学会・第59回日本細胞生物学会大会, 2007年5月28-30日, 福岡.

〔図書〕 (計1件)

1. Kojima T, Sawada N, Yamaguchi H, Fort AG, Spray DC. Gap and tight junctions in liver: composition, regulation, and function. The Liver: Biology and Pathobiology, 5th Edition, edited by Arias IM, et al. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp201-220, 2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤田 典均 (SAWADA NORIMASA)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30154149

(2) 研究分担者

小島 隆 (KOJIMA TAKASHI)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 30260764

千葉 英樹 (CHIBA HIDEKI)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 00295346

田中 敏 (TANAKA SATOSHI)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号: 30374250

村田 雅樹 (MURATA MASAKI)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10404592

(3) 連携研究者

なし