

平成21年 5月 8日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19390428  
 研究課題名（和文）子宮内環境の悪化に起因する成長後の各種疾患発症機序の解析とその予防法の開発  
 研究課題名（英文） Investigation on the mechanism of adult diseases originated from impaired intrauterine milieu and development of prevention of the diseases  
 研究代表者 佐川 典正（SAGAWA NORIMASA）  
 三重大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：00162321

研究成果の概要：肥満妊婦では脂肪細胞の肥大化と M1 macrophage の浸潤増加を介した adipokines の発現が変化し、インスリン抵抗性が增大することが示された。高脂肪食負荷による肥満妊娠マウスモデルでも、同様の変化が内臓脂肪、皮下脂肪両者において生じており、骨格筋における GLUT-4 遺伝子発現が低下していた。抗酸化物質である thioredoxin-1 過剰発現マウス(Tg)では、胎盤における glucocorticoid 代謝活性化を介して GLUT-1 発現が亢進し、胎仔発育が促進した。この Tg マウスは成獣期に膵臓β細胞の機能低下を伴う耐糖能低下を認めた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,900,000	2,970,000	12,870,000
2008年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：(1)肥満 (2)糖代謝 (3)炎症反応 (4)マクロファージ  
 (5)アディポカイン (6)インスリン感受性 (7)酸化ストレス (8)胎児プログラミング

## 1. 研究開始当初の背景

これまでの疫学的研究から胎児期に低栄養に曝された児では、出生後に栄養状態が改善すると catch up growth を示すが、胎児期の低栄養と乳児期の catch up growth が相互に作用し、成長後に生活習慣病を高率に発症することが明らかとなり、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という新たな概念が提唱されている (*Science*, 2004, 305:1733)。近年わが国では、正期産児においても出生体

重の低下傾向が指摘されている。不妊治療に伴う多胎妊娠の早期産児の増加も相まって、2500g未滿の低出生体重児の割合が急速に増加し年間約10万人が出生している（厚生労働省、人口動態調査）。これらの児が将来高率に生活習慣病や精神神経障害を発症するハイリスク群となる可能性が危惧される。従って、胎生期および小児期に適切な介入を行うことで、成長後のこれら疾患の発症をより効果的に軽減する方策の開発が望まれている。

## 2. 研究の目的

本研究では、まず、マウス IUGR モデル視床下部のメタボローム解析により、生活習慣病発症ハイリスク群の選別を目的とした新規代謝マーカーを同定し、ヒトにおける有効性をも検討する。また、中枢神経系におけるエネルギー代謝調節機能の発達過程についても検討する。更に近年若年者で増加している高脂肪食による肥満が妊娠ならびに胎児に与える影響を検討するため高脂肪食負荷肥満妊娠モデルマウスを作成し、母児におけるエネルギー代謝を、epigenetics の視点から検討する。最終的には、これらの知見に基づいて、胎児期-乳幼児期の栄養摂取や発育環境に介入することでこれら疾患の発症リスクを軽減しうるか検討する。

## 3. 研究の方法

### 1) 母体糖代謝異常が胎児、新生児、成長後ならびに次世代に及ぼす影響の研究

#### ①耐糖能異常合併妊娠の母児の病態の解析

三重県下の周産期基幹病院を中心に妊娠初期の女性を対象として、耐糖能異常スクリーニングを行い、同時に食事内容、日常の運動量、遺伝的背景、血中レプチン、レジスチン、アディポネクチンなど糖代謝関連因子の血中濃度を調査する。児に関しても同様の検討を行う。

#### ②糖尿病合併妊娠における酸化ストレスと胎児異常の検討

ストレプトゾトシン投与による糖尿病マウスを作成したのち妊娠させ、このマウスと抗酸化物質である thioredoxin-1 (TRX-1)ヘテロ過剰発現雄マウスと交配させることで、wild type と抗酸化能過剰発現マウス胎仔を同じ母体内で妊娠させる系を作成する。この系を用いて、母体高血糖による酸化ストレスが胎仔奇形発生に及ぼす影響を検討する。

#### ③ 糖尿病母体の児および次世代へおよぼす影響に関する研究

糖尿病母体マウスの胎仔の次世代のマウスの糖・脂質代謝の表現型を検討し、代謝プログラミングの世代を越えた伝播様式と抗酸化システムとの関連を解析する。

### 2) 胎盤における酸化-抗酸化系が胎児発育ならびに成人期の糖代謝機能に及ぼす影響の解析

#### ①TRX-1 過剰発現マウスと wild type の胎児発育、新生児期の発育、成獣期の発育を比較した。

#### ②TRX-1 過剰発現マウスと wild type 対照群の成長後の耐糖能、インスリン分泌などを比較検討した。

### 3) 胎生期の低栄養が成人期の高血圧及び心血管障害発症に及ぼす影響の研究

#### ①胎生期の低栄養モデルにおける心臓リモデリングの解析-angiotensin II の 1 型受容体拮抗薬カンデサルタンを用いた検討

#### ②胎生期低栄養モデルにおける高血圧に対する高蛋白食あるいは分枝鎖アミノ酸補充による予防効果の検討

### 4) 胎生期の栄養環境が乳幼児期ならびに成人期の脂肪細胞機能に及ぼす影響の解析

#### ①個体レベルでの脂肪組織のアディポカイン遺伝子発現に関する検討

#### ②個体レベルでの脂肪組織のアディポカイン蛋白発現に関する検討

#### ③レプチン遺伝子欠損 ob/ob マウスを用いた検討

母獣を通常食で飼育したレプチン遺伝子欠損 ob/ob マウスの新生仔に、外因性のレプチン投与により「レプチンサージ」を早期に引き起こし、成長後に高脂肪食を与えて肥満の発症さらには代謝の変化を検討する。

### 5) 高脂肪餌負荷による肥満妊娠マウスモデルの作成と耐糖能低下機序の解析

#### ①4 週齢のマウスに高脂肪食を 4 週間負荷し肥満マウスを作成。その後妊娠させ、この肥満妊娠モデルマウスを用いて耐糖能を検討した。

#### ②このマウスの皮下脂肪、内臓脂肪を採取しアディポカイン発現を検討した。

#### ③脂肪組織へのマクロファージ浸潤度を免疫染色にて定量化、耐糖能低下への局所炎症反応の関与につき検討した。

## 4. 研究成果

### 1) 母体糖代謝異常が胎児、新生児、成長後ならびに次世代に及ぼす影響の研究

肥満妊婦では、レジスチン濃度が高く、アディポネクチン濃度は低値を示した。レプチン濃度は高かったが耐糖能は有意に低値を示した。

高血糖に伴う胎児奇形発生と酸化ストレスの関係を検討したところ、糖尿病モデルマウスでは酸化ストレスの指標である TBARS が有意に高値を示し、また、DNA への酸化ストレスを反映する 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の発現が亢進していた。このマウス胎仔では有意に脳瘤などの奇形にの発生頻度が高かった。しかし、抗酸化物質である thioredoxin-1 過剰発現マウス胎仔では奇形の発生が有意に抑制

され、糖尿病合併妊娠における胎児奇形発生には高血糖に伴う酸化ストレスが密接に関与していることが示された。

## 2) 胎盤における酸化-抗酸化系が胎児発育ならびに成人期の糖代謝機能に及ぼす影響の解析

TRX-1 過剰発現マウス胎仔体重は Wt 胎仔に比し有意に重かったが、これには胎盤におけるコルチコステロン代謝の変化を介した GLUT-1 発現亢進が関与していると考えられた。胎盤の抗酸化機構は GLUT-1 発現を介して胎仔発育を調節していることが示された。すなわち、TRX-1 過剰発現マウス胎仔の胎盤では、11 $\beta$  HSD-1 活性上昇と 11 $\beta$  HSD-2 活性低下により glucocorticoid 代謝が活性化し、GLUT-1 発現を誘導していると考えられた。また、4 週齢の体重、摂取カロリー量、空腹時血糖(FBS)、インスリン値および糖負荷試験では、両群間に有意差を認めなかった。10 週齢の FBS、インスリン値は Tg 群で有意に低かったが、糖負荷試験では Tg 群で有意なインスリン分泌の低下および血糖値の上昇を認めた ( $p < 0.01$ )。しかし、インスリン負荷試験では有意差を認めなかった。また、膵臓の形成に関係するとされる *Pdx-1* 発現は Tg の方が Wt に比して有意に低かった。

以上より、胎盤における抗酸化機構は glucocorticoid 代謝活性化を介して GLUT-1 発現を亢進し胎仔発育を調節することが示された。また、胎仔期の発育状態ないしは胎盤の抗酸化機構が成獣期における膵臓 $\beta$ 細胞の機能低下(インスリン分泌低下)を伴う耐糖能低下と関与する可能性が示唆された。

## 3) 胎生期の低栄養が成人期の高血圧及び心血管障害発症に及ぼす影響の研究

これまでの研究で、母獣低栄養ないしは低蛋白負荷により新生仔は、レニンア-ンジオテンシン系の亢進を介して成長後に高血圧や心肥大を呈することを報告してきた。本研究では、母獣低栄養に高蛋白あるいは分枝鎖アミノ酸補充によって、高血圧や心肥大が改善できるか否かを検討した。蛋白補充や分枝鎖アミノ酸補充により、仔体重は有意に改善し、また成獣期の高血圧や心肥大も有意に抑制された。また、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるカンデサルタンは新生児期以降の投与により、成獣期の高血圧や心肥大が有意に改善された。

## 4) 胎生期の栄養環境が乳幼児期ならびに成人期の脂肪細胞機能に及ぼす影響の解析

母獣摂餌制限による胎生期低栄養マウスでは、胎仔期における脂肪ではレプチン、アディポネクチン、レジスチンともに発現は低

かったが、出生後 catch-up 中の 8 日齢ではレプチン遺伝子発現のみが対照群より有意に高く、血中レプチン濃度も高値を示した。一方、アディポネクチン発現はむしろ低値を示していた。このレプチンの一過性の上昇が成獣期の易肥満性と関与する可能性を検証するため、レプチン欠損 *ob/ob* マウスを用いて、これに新生仔期早期に外因性にレプチンを投与し人工的レプチンサージを作成すると、成長後の高脂肪食負荷により有意に高度の肥満を呈するに至った。すなわち、レプチンが新生児期の早期に中枢に作用することで、レプチンを介さないエネルギー代謝調節経路を変調させ、より肥満しやすい体質となり、それが成獣期にも維持されることが明らかになった。このことは、胎児期に何らかの理由で栄養が制限され IUGR として出生した新生児でも、過剰の Catch-up を避けることで、将来の肥満や高血圧など生活習慣病の発症リスクを軽減できる可能性を示唆しており、興味深い。

## 5) ヒト肥満妊娠および高脂肪餌負荷による肥満妊娠マウスモデルにおける耐糖能低下機序の解析

標準体重の女性の妊娠中には脂肪細胞の肥大化と M1 マクロファージの浸潤の増加を介した TNF $\alpha$ 、レジスチン発現の増加とアディポネクチン発現の低下が認められた。肥満妊娠ではそれら変化がさらに増強していた。

マウスへの高脂肪食負荷により、耐糖能が普通餌妊娠群 (ND 妊娠群) に比し低下し、インスリン抵抗性が有意に高い肥満妊娠モデル (HFD 妊娠群) が作成できた。HFD 妊娠群の脂肪量は皮下、内臓ともに ND 妊娠群より有意に多かった。また脂肪細胞は、非妊娠・妊娠時共に HFD 群は ND 群に比し大きく、脂肪細胞当たりのマクロファージ数 (特に M1 マクロファージ) は HFD 群において有意に増加していた。

また、肥満妊娠マウスモデルでは、マクロファージの浸潤の他に adipokine 発現変化が見られ、骨格筋の GLUT4 遺伝子発現の低下も認められた。

以上より、妊婦特に肥満妊婦に生じるインスリン抵抗性には脂肪細胞の肥大化と M1 macrophage の浸潤増加を介した adipokine の発現変化が関与することが示唆された。また、高脂肪食摂取による肥満妊娠では、脂肪組織局所への macrophage、特に M1 macrophage の浸潤増加を介した adipokine 発現変化等によるインスリン抵抗性の亢進が内臓脂肪、皮下脂肪両者において生じている可能性が示唆された。

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 16 件)

1. Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Kawamura M, Mogami H, Ogawa Y, Fujii S: Neonatal exposure to leptin augments diet-induced obesity in leptin-deficient *Ob/Ob* mice. *Obesity*,16(6):1289-1295,2008.(査読有り)
2. Sugiyama T, Murabayashi N, Umekawa T, Nagao K, Kamimoto Y, Sugihara T, Sagawa N: Rapid overgrowth of a fetus after interruption of insulin therapy in a diabetic woman. *Diabetes Res Clin Pract.*, 80: e9-e11, 2008, March 14; (Epub ahead of print) (査読有り)
3. Tabata T, Nishiura K, Kondo E, Tanida K, Okugawa T, Sagawa N: Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *International Journal of Gynecological Cancer*, 18:181-184, 2008. (査読有り)
4. Umekawa T, Sugiyama T, Kihira T, Murabayashi N, Zhang L, Nagao K, Kamimoto Y, Ma N, Yodoi J, Sagawa N: Overexpression of thioredoxin-1 reduces oxidative stress in the placenta of transgenic mice and promotes fetal growth via glucose metabolism. *Endocrinology*, 149(8): 3980-3988, 2008. (査読有り)
5. Kondo E, Tsutomu Tabata T, Kozuka Y, Nishiura K, Tanida K, Okugawa T, Sagawa N: What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? -endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology. *Cytopathology*, 19: 28-33, 2008. (査読有り)
6. Tabata T, Tanida K, Umekawa T, Shiozaki T, Kondo E, Nagao K, Okugawa T, Sagawa N: Weekly Low-dose Paclitaxel and Carboplatin Therapy in Gynecological Cancer Patients with Venous Thrombosis. *Anticancer Research*,28:3971-3976,2008. (査読有り)
7. Kakegawa R, Teramura T, Takehara T, Anzai M, Mitani T, Matsumoto K, Saeki K, Sagawa N, Fukuda K, Hosoi Y: Isolation and culture of rabbit primordial germ cells. *Journal of Reproduction and Development*, 54(5): 352-357, 2008. (査読有り)
8. Takehara T, Teramura T, Onodera Y, Kakegawa R, Fukunaga N, Takenoshita M, Sagawa N, Fukuda K, Hosoi Y: Rho-associated kinase inhibitor Y-27632 promotes survival of cynomolgus monkey embryonic stem cells. *Molecular Human Reproduction*, 14(11): 627-634,2008. (査読有り)
9. Wang DF, Minoura H, Sugiyama T, Tanaka K, Kawato H, Toyoda N, Sagawa N: Analysis on the promoter region of human decidual prolactin gene in the progesterone-induced decidualization and cAMP-induced decidualization of human endometrial stromal cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, Vol. 300(No.1-2): 239-247, 2007. (査読有り)
10. Murabayashi N, Sugiyama T, Kusaka H, Sagawa N: Thoracoamniotic Shunting with Double-Basket Catheters for Fetal Chylothorax in the Second Trimester. *Fetal Diagnosis and Therapy*, Vol. 22(6): 425-427, 2007. (査読有り)
11. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H: Reduced Cd4+Cd25+T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thrombosis Research*, Vol.120: 187-193, 2007. (査読有り)
12. Umekawa T, Sugiyama T, Yokochi A, Suga S, Uchida K, Sagawa N: A case of agnathia-otocephaly complex assessed prenatally for ex utero intrapartum treatment(EXIT) by three-dimensional ultrasonography. *Prenatal Diagnosis*, Vol.27: 679-681, 2007. (査読有り)
13. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S: Undernutrition in Utero Augments Systolic Blood Pressure and Cardiac Remodeling in Adult Mouse Offspring: Possible Involvement of Local Cardiac Angiotensin System in Developmental Origins of Cardiovascular Disease. *Endocrinology*, Vol.148(3):1218-1225,

2007. (査読有り)

14. Teramura T, Takehara T, Kawata N, Fujinami N, Mitani T, Takenoshita M, Matsumoto K, Saeki K, Iritani A, Sagawa N, Hosoi Y: Primate embryonic stem cells proceed to early gametogenesis in vitro. *Cloning and Stem Cells*, Vol.9(2):144-156, 2007. (査読有り)
15. Mise H, Yura S, Itoh H, Nuamah MA, Takemura M, Sagawa N, Fujii S: The relationship between maternal plasma leptin levels and fetal growth restriction. *Endocrine Journal*, Vol.54(6): 945-951, 2007. (査読有り)
16. Teramura T, Takehara T, Kishi N, Mihara T, Kawata N, Takeuchi H, Takenoshita M, Matsumoto K, Saeki K, Iritani A, Sagawa N, Hosoi Y: A mouse and embryonic stem cell derived from a single embryo. *Cloning and Stem Cells*, Vol.9(4):485-494, 2007. (査読有り)

[学会発表] (計 33 件)

1. Sugiyama T, Norimasa N, Yasuhi I, Hiramatsu Y, Toyoda N: Universal Screening for Gestational Diabetes in Japan. *International Workshop Conference in Gestational Diabetes Diagnosis and Classification*, 2008/6/11-13, California
2. 村林奈緒、杉山 隆、紀平知久、長尾賢治、梅川 孝、神元有紀、佐川典正: 肥満が妊婦エネルギー代謝に及ぼす影響: High fat diet (HFD) 負荷による肥満 (Diet induced obesity:DIO) 妊娠マウスモデルの作成とアディポカインの動態からみた耐糖能の検討. *第60回日本産科婦人科学会学術講演会* 2008/4/12-15, パシフィコ横浜、横浜
3. 杉山 隆、紀平知久、村林奈緒、梅川 孝、長尾賢治、神元有紀、佐川典正: わが国における妊娠糖尿病 (GDM) の病態解明に関する臨床的検討: 肥満が妊娠時のインスリン抵抗性 (IR) におよぼす影響. *第60回日本産科婦人科学会学術講演会* 2008/4/12-15, パシフィコ横浜、横浜
4. 張 凌雲、杉山 隆、紀平知久、村林奈緒、長尾賢治、梅川 孝、神元有紀、佐川典正: 肥満妊娠では脂肪組織における慢性炎症を介して母体耐糖能低下を来たす: diet induced obesity (DIO)マウスモデルを用いた検討. *第60回日本産学術講演会 科婦人科学会*, 2008/4/12-15, パシフィコ横浜、横浜
5. 梅川 孝、杉山 隆、紀平知久、村林奈緒、長尾賢治、神元有紀、豊田長康、佐川典正: human thioredoxin-1 (hTRX-1) による抗酸化系機構がマウス胎仔発育と出生後の糖代謝に及ぼす影響. *第60回日本産科婦人科学会学術講演会* 2008/4/12-15, パシフィコ横浜、横浜
6. Sagawa N: The role of leptin in programming later obesity. *5th International Congress on Developmental Origins of Health and Disease(DOHaD)*, 2007/11/6-10, Convention Exhibition Centre, Perth, Australia
7. Murabayashi N, Sugiyama T, Nagao K, Umekawa T, Kamimoto Y, Taku Sugihara, Sagawa N: A case of fulminant type1 diabetes mellitus associated with pregnancy. *Asia-Oceania Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG) 2007* 2007/9/21 ~ 25 京王プラザホテル、東京
8. Sugiyama T, Murabayashi N, Nagao K, Umekawa T, Kamimoto Y, Sagawa N: Difference in carbohydrate profile between a normal glucose tolerant group and a gestational diabetes mellitus(GDM) group in Japan. *Asia-Oceania Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG) 2007* 2007/9/21 ~25 京王プラザホテル、東京
9. Umekawa T, Sugiyama T, Murabayashi N, Zhang L, Nagao K, Kamimoto Y, Sagawa N : Role of placental antioxidant system in the fetal growth-overexpression of thioredoxin-1 in transgenic mice attenuates oxidative stress in the placenta and promotes the fetal growth. *Asia-Oceania Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG) 2007* 2007/9/21 ~25 京王プラザホテル、東京
10. Sagawa N, Sugiyama T, Umekawa T, Yura S, Itoh H, Fujii S: Intrauterine undernutrition programs adult diseases in later life. *Asia-Oceania Congress of Obstetrics and Gynecology (AOCOG) 2007* 2007/9/21 ~25 京王プラザホテル、東京
11. 梅川 孝、杉山 隆、村林奈緒、長尾賢治、神元有紀、豊田長康、佐川典正: 胎盤抗酸化系機構と胎児発育 -human thioredoxin-1(hTRX-1)過剰発現マウスにお

ける IGF・IGF-BP 系発現の検討- **第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 2007/4/14-17, 国立京都国際会館, 京都**

12. 村林奈緒、杉山 隆、長尾賢治、梅川 孝、神元有紀、杉原 拓、佐川典正: 妊娠中に発症し母児を救命し得た劇症1型糖尿病の1例. **第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 2007/4/14-17, 国立京都国際会館, 京都**

13. 杉原 拓、杉山 隆、村林奈緒、佐川典正: Severe IUGR を呈し、出生前に診断し得た Wolf-Hirschhorn syndrome(WHS)の1例. **第59回日本産科婦人科学会学術講演会 2007/4/14~17 国立京都国際会館, 京都**

14. 長尾賢治、杉山 隆、村林奈緒、梅川 孝、神元有紀、杉原 拓、佐川典正: 正常耐糖能妊娠(NGT)および妊娠糖尿病(GDM)におけるアディポカインの動態に関する検討. **第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 2007/4/14~17, 国立京都国際会館, 京都**

15. 神元有紀、杉山 隆、村林奈緒、梅川 孝、長尾賢治、杉原 拓、豊田長康、佐川典正: 糖尿病合併妊娠における先天性奇形発生機序-human thioredoxin-1(hTRX-1)過剰発現マウス(Tg)における酸化ストレス・アポトーシスの関与-. **第59回日本産科婦人科学会学術講演会 2007/4/14~17 国立京都国際会館, 京都**

(その他 18件)

[図書] (計 2件)

1. 佐川典正: 「異常妊娠」、産婦人科学テキスト、倉知博久、吉村泰典 編著、中外医学社、452-461頁 (総頁数750頁)、2008

2. 佐川典正: 「妊娠高血圧症候群」、プライマリケア産婦人科、佐川典正、小西郁生、杉野法広 編集、金芳堂、27-34 頁 (総頁数 259 頁)、2007

[その他]

1. 新聞記事: 生活ドキュメント「やせすぎ妊婦」、読売新聞、平成 20 年 12 月 13 日

2. 新聞記事: 日本学術会議公開講座特集、検証「若い女性のやせすぎ問題」、産経新聞、平成 20 年 10 月 8 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐川 典正 (SAGAWA NORIMASA)  
三重大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 00162321

(2) 研究分担者

杉山 隆 (SUGIYAMA TAKASHI)  
三重大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 10263005

溝口 明 (MIZOGUCHI AKIRA)  
三重大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 90181916

梅川 孝 (UMEKAWA TAKASHI)  
三重大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 80422864

神元 有紀 (KAMIMOTO YUKI)  
三重大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 90422865

(3) 連携研究者

由良 茂夫 (YURA SHIGEO)  
京都大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 60335289

山本 初実 (YAMAMOTO HATSUMI)  
(独) 国立病院機構三重中央医療センター・臨床研究部・研究員  
研究者番号: 90416199

盆野 元紀 (BONNO MOTOKI)  
(独) 国立病院機構三重中央医療センター・臨床研究部・研究員  
研究者番号: 30416200