

平成 22 年 6 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19590787
 研究課題名（和文） 非アルコール性脂肪性肝炎発症におけるストレスおよび中枢性神経ペプチドの関与
 研究課題名（英文） The involvement of stress and central neuropeptide on the progression of nonalcoholic steatohepatitis
 研究代表者
 米田 政志（YONEDA MASASHI）
 愛知医科大学・医学部・教授
 研究者番号：30261407

研究成果の概要（和文）：非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の病因は不明である。本研究では NASH における中枢性神経ペプチドおよびストレスの関与に関して実験を行った。急性脂肪肝モデルにおいてラットに拘束ストレスを与えると肝障害は増悪し、中枢神経系においてストレス関連神経ペプチドとして機能する corticotropine releasing factor(CRF)がその増悪に関与することが示された。また慢性脂肪肝モデルにおいて連日の拘束ストレスは脂肪肝を増悪させる傾向が認められた。NASH の発症機序は不明であるが、ストレスがその病因に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：It is generally accepted that the etiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) remains to be unknown. The involvement of stress or central neuropeptide on the progression for NASH was investigated in this study. We have demonstrated that restraint stress significantly aggravated liver function on acute fatty liver model in rats and an endogenous corticotropine releasing factor (CRF), which is known as a neuropeptide in the brain was involved. We have also shown that repeated restraint stress has a tendency to make worse fatty change of liver in NASH model. Although the etiology of NASH remains to be elucidated, stress might be involved in the progression for NASH.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：NASH、ストレス、CRF

1. 研究開始当初の背景

1980 年、アメリカの Ludwig により非ア

ルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）という疾患概念が提

唱され、脂肪肝の中にも炎症や線維化を伴い、いずれ肝硬変にまで進展する病態のあることが明らかにされた。近年メタボリックシンドロームが注目されるとともにここ数年 NASH に関心が集まっているが、その病因、病態生理はいまだ明らかにはされておらず、その治療に関しても種々試みられてはいるが確立した治療法は今のところ存在しない。2005 年アメリカ消化器病学会において北欧の疫学調査で脂肪肝患者に比べて NASH 患者において強いストレス下状態にあるとの報告がなされて注目を集めた。これまでに申請者はストレスによって脳内で合成が高まる神経ペプチドに着目し、脳腸相関における中枢性神経ペプチドの関わりを検討してきた。それによりストレス下で増加する脳内の神経ペプチドの一つである corticotropin-releasing factor (CRF) が肝臓の門脈抵抗を増大させ、肝血流量を減少させる事を見出し、さらに実験的肝障害を増悪させることをラットにおいて証明した。その後の検討で、ラットに実験的肝障害がおこさせ、その際に CRF 受容体拮抗剤を投与すると肝障害増悪作用が軽減することを明らかにし、内因性の CRF が肝障害増悪に対して重要な役割を果たしていることが確認された。

2. 研究の目的

脂肪肝から NASH 進展におけるストレスの関与を明らかにすることを本申請研究の目的とする。具体的にはラットおよびマウスにおいてこれまでに確立されている実験的肝障害および脂肪肝モデルを用い、それぞれのモデルに拘束ストレスを負荷して脂肪肝から NASH への進展が見られるか否かを明らかにする。さらに NASH への進展が見られた動物モデルにおいて、ストレス負荷時の脳内での key factor である CRF の関与を明らかにするために、拘束ストレス負荷の代わりに脳内（大槽）に CRF を反復投与して、脂肪肝が NASH へ進展しうるか否かを明らかにする。最後に CRF の作用を阻害する特異的 CRF 受容体拮抗剤をストレス負荷下の実験動物の脳内（大槽）に反復投与してストレスによる脂肪肝から NASH への進展を予防しうるか否かを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 実験的急性脂肪肝におけるストレスの関与の検討: ウィスター系雄性ラットを 6 時間絶食の後、エーテル麻酔下で四塩化炭素 (2 mg/kg, sc) を投与し、投与直後から拘束ゲージにて 6 時間の拘束ストレスを負荷する。四塩化炭素投与 24 時間後にラットを屠殺して採血し、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定、さらに肝組織像を H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。自律神経系の影響

を検討するために迷走神経肝臓枝切断術、肝交感神経切除術および 85% フェノール塗布による化学的肝交感神経除去術を施した上で同様の実験を繰り返す。さらに一酸化窒素、プロスタグランジンおよびエンドセリンの関与を検討するため、L-NAME (10 mg/kg, iv)、インドメタシン (5 mg/kg, ip)、エンドセリン-1 抗体 (門脈内投与)、エンドセリン A 受容体拮抗剤 (BQ-485, 3 mg/kg, 門脈内投与)、エンドセリン B 受容体拮抗剤 (BQ-788, 0.5 mg/kg, 門脈内投与) あるいは BQ-485 (3 mg/kg) + BQ-788 (0.5 mg/kg) を各々前投与し、同様の実験を繰り返して作用機序を突き止める。また四塩化炭素肝障害において重要な役割を演じる肝組織中の TGF- β 1、TNF- α 、IL-8、Angiotensin II 等のサイトカインを肝ホモジュネートで ELISA 法にて測定するとともに免疫組織染色および RT-PCR で mRNA を遺伝子レベルで検討する。

(2) 実験的慢性脂肪肝におけるストレスの関与の検討:

週令 4 週のウィスター系雄性ラットに連日で 2 週間エーテル麻酔下にて少量の四塩化炭素 (0.5 mg/kg, sc) を投与し、四塩化炭素投与初日より拘束ゲージにて毎日 6 時間の拘束ストレスを負荷する。四塩化炭素投与開始 2 週間後にラットを屠殺して採血の後、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定、さらに肝組織像を H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。自律神経系の影響を検討するために迷走神経肝臓枝切断術、肝交感神経切除術および 80% フェノール塗布による化学的肝交感神経除去術を施した上で同様の実験を繰り返す。さらに一酸化窒素、プロスタグランジンおよびエンドセリンの関与を検討するため、L-NAME (10 mg/kg, iv)、インドメタシン (5 mg/kg, ip)、エンドセリン-1 抗体 (門脈内投与)、エンドセリン A 受容体拮抗剤 (BQ-485, 3 mg/kg, 門脈内投与)、エンドセリン B 受容体拮抗剤 (BQ-788, 0.5 mg/kg, 門脈内投与) あるいは BQ-485 (3 mg/kg) + BQ-788 (0.5 mg/kg) を各々前投与し、同様の実験を繰り返して作用機序を突き止める。また四塩化炭素肝障害において重要な役割を演じる肝組織中の TGF- β 1、TNF- α 、IL-8、Angiotensin II 等のサイトカインを肝ホモジュネートで ELISA 法にて測定するとともに免疫組織染色および RT-PCR で mRNA を遺伝子レベルで検討する。

(3) 脂肪肝自然発症ラットにおけるストレスの関与の検討:

週令 6 週目の自然発症肥満ラットである OLET 雄性ラットを連日で拘束ゲージにて 6 時間の拘束ストレスを負荷する。拘束負荷開始 2 週間後にラットを屠殺して採血の後、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定、さらに肝組織像を

H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。自律神経系の影響を検討するために迷走神経肝臓枝切断術、肝交感神経切除術および 80%フェノール塗布による化学的肝交感神経除去術を施した上で同様の実験を繰り返す。さらに一酸化窒素、プロスタグランジンおよびエンドセリンの関与を検討するため、L-NAME (10 mg/kg, iv)、インドメタシン (5 mg/kg, ip)、エンドセリン-1 抗体 (門脈内投与)、エンドセリン A 受容体拮抗剤 (BQ-485, 3 mg/kg, 門脈内投与)、エンドセリン B 受容体拮抗剤 (BQ-788, 0.5 mg/kg, 門脈内投与)あるいは BQ-485 (3 mg/kg) + BQ-788 (0.5 mg/kg) を各々前投与し、同様の実験を繰り返して作用機序を突き止める。また肝障害において重要な役割を演じる肝組織中の TGF- β 1、TNF- α 、IL-8、Angiotensin II 等のサイトカインを肝ホモジュネートで ELISA 法にて測定するとともに免疫組織染色および RT-PCR で mRNA を遺伝子レベルで検討する。

(4) 脂肪肝発症ラットにおける脳内 CRF 投与の関与の検討: ストレスによって脂肪肝に炎症や線維化が発現したモデルにおいて、CRF の脳内投与が脂肪肝におよぼす影響を検討する。(1) の急性脂肪肝ラットモデルにおいては四塩化炭素 (2 mg/kg, sc) 投与直後と 6 時間後にエーテル麻酔下でラットを定位脳手術装置 (Divid Kopf Model 900) に固定し、脳室内 (大槽) に CRF(1~100 μ g) 投与をする。四塩化炭素投与開始 24 時間後にラットを屠殺して採血の後、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定、さらに肝組織像を H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。(2) の慢性脂肪肝ラットモデルにおいては、週令 4 週のウィスター系雄性ラットに連日で 2 週間エーテル麻酔下にて少量の四塩化炭素 (0.5 mg/kg, sc) を投与すると同時に 1 日 2 回エーテル麻酔下でラットを定位脳手術装置に固定し、脳室内 (大槽) に CRF(1~100 μ g) を投与する。四塩化炭素投与開始 2 週間後にラットを屠殺して採血の後、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定、さらに肝組織像を H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。

(3) の脂肪肝自然発症モデルにおいては週令 6 週 OLET 雄性ラットに 1 日 2 回エーテル麻酔下でラットを定位脳手術装置に固定し、脳室内 (大槽) に CRF(1~100 μ g) を連日で投与する。四塩化炭素投与開始 2 週間後にラットを屠殺して採血の後、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定、さらに肝組織像を H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。また自律神経系の影響を検討するために迷走神経肝臓枝切断術、肝交感神経切除術およ

び 80%フェノール塗布による化学的肝交感神経除去術を施した上で同様の実験を繰り返す。

(5) 非アルコール性脂肪性肝炎発症における内因性脳内神経ペプチドの関与:

脂肪肝から NASH に至る second hit として脳内の内因性神経ペプチドである CRF が関与している可能性を検証するために以下の実験を行う。① 実験的急性脂肪肝における検討: ウィスター系雄性ラットを 6 時間絶食の後に四塩化炭素 (2 mg/kg, sc) を投与する。投与直後にエーテル麻酔下でラットを定位脳手術装置に固定し、脳室内 (大槽) に CRF 受容体拮抗剤である α -helical CRF (1~50 nmol)、astressin (1~50 nmol) あるいは CRF2 受容体の選択的拮抗剤である K41498 (2~10 nmol) のいずれかを投与する。さらに拘束ゲージにて 6 時間の拘束ストレスを負荷する。四塩化炭素投与 24 時間後にラットを屠殺して採血の後、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定し、肝組織像を H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。② 実験的慢性脂肪肝における検討: 週令 4 週のウィスター系雄性ラットに連日で 2 週間エーテル麻酔下にて少量の四塩化炭素 (0.5 mg/kg, sc) を投与し、四塩化炭素投与初日より拘束ゲージにて毎日 6 時間の拘束ストレスを負荷する。拘束ストレス負荷開始直前にエーテル麻酔下でラットを定位脳手術装置に固定し、脳室内 (大槽) に CRF 受容体拮抗剤である α -helical CRF (1~50 nmol)、astressin (1~50 nmol) あるいは CRF2 受容体の選択的拮抗剤である K41498 (2~10 nmol) のいずれかを投与する。四塩化炭素投与開始 2 週間後にラットを屠殺して採血の後、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定、さらに肝組織像を H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。

③ 脂肪肝自然発症ラットによる検討:

週令 6 週 OLET 自然発症肥満ラットである OLET 雄性ラットを連日で拘束ゲージにて 6 時間の拘束ストレスを負荷する。拘束ストレス負荷開始直前にエーテル麻酔下でラットを定位脳手術装置に固定し、脳室内 (大槽) に CRF 受容体拮抗剤である α -helical CRF (1~50 nmol)、astressin (1~50 nmol) あるいは CRF2 受容体の選択的拮抗剤である K41498 (2~10 nmol) のいずれかを投与する。ストレス負荷開始 2 週間後にラットを屠殺して採血の後、血清 AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン値を測定、さらに肝組織像を H&E および Azan 染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を検討する。

(6) 肝星細胞および活性型肝星細胞の同定

上記で得られた肝組織について、NASH 発症に関して重要な役割を演じている肝星細胞

(伊藤細胞)のストレスによる動態の変化を確認するために、 α -SMA 抗体および p75 抗体による 2 重染色を施行し、その形態より活性型星細胞と非活性型星細胞を同定して、イメージアナライザーにより定量化する。

4. 研究成果

(1) 実験的急性脂肪肝におけるストレスの関与の検討:

脂肪肝から NASH 進展におけるストレスおよび脳内 CRF の関与をラット実験にて検討した。脂肪肝は四塩化炭素 (2 ml/kg, 皮下注) によって誘導した。四塩化炭素投与直後よりラットを 6 時間の拘束ストレスに供し、四塩化炭素投与 24 時間後に採血と肝組織を採取して、血清肝酵素と肝組織にて肝障害の程度を評価した。CRF 受容体拮抗剤である astressin (0.1 - 1 μ g) を四塩化炭素投与直前と 6 時間後にラット大槽内に投与した。前処置として 6-hydroxydopamine によるノルアドレナリン作動性神経の除神経、85% phenol による肝交感神経除神経、肝迷走神経切断および atropine 投与を行った。その結果、四塩化炭素投与 24 時間後に血清 ALT 値 (106 \pm 15 IU/L) の上昇を伴う、組織学的に肝脂肪変性が確認された。四塩化炭素に拘束ストレスを加えると血清 ALT 値は 278 \pm 35 IU/L まで上昇し、組織学的に脂肪変性の他に壊死像が加わった。Astressin の投与によって拘束ストレスによる肝障害の悪化が用量依存性に抑制された。さらに拘束ストレスによる肝障害の悪化は、6-hydroxydopamine によるノルアドレナリン作動性神経の除神経および 85% phenol による肝交感神経除神経によって消失したが、肝迷走神経切断および atropine 投与は影響を及ぼさなかった。今回の実験により、ストレスおよび内因性の脳内 CRF が脂肪肝から NASH 進展に関与する可能性が示唆された。

(2) 実験的慢性脂肪肝モデルの構築:

慢性のストレスが非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に対する影響を検討する前段階として、NASH より肝硬変および肝臓に到る動物モデルの作成を行った。5 週齢雄性 Wistar ラットにコリン欠乏アミノ酸食 (choline-deficient L-amino acid-defined (CDAA) 食) を 48 週間にわたり投与した。CDAA 食は自由摂食とし、餌の消費量は連日測定してラットの体重を毎週計測する事によって CDAA 食の摂食状況を逐次確認した。CDAA 食開始 24 週間後にラットの尾静脈より採血を行い、その後 48 週に屠殺して採血の後、血清 ALT を測定した。また肝を取り出しパラフィン包埋固定の後ヘマトキシリン・エオジン染色、マッソン・トリクロム染色を行い、肝における炎症細胞浸潤、肝細胞壊死、肝線維化、肝脂肪化の程度および発癌の有無を評価した。また線維化に関わる遺伝子である α -SMA 抗体と発癌に関わる

GST-P 抗体を免疫染色にて評価した。その結果 CDAA 食の 48 週投与により、ラット肝組織において著明な脂肪変性、線維化が起こり、約 50% のラットにおいて肝臓が発症した。さらに肝組織には α -SMA 抗体および GST-P 抗体の発現を認めた。

(3) 実験的慢性脂肪肝におけるストレスの関与の検討:

慢性ストレスが非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に及ぼす影響を検討するために、5 週齢雄性 Wistar ラットにコリン欠乏アミノ酸食 (choline-deficient L-amino acid-defined (CDAA) 食) を投与するモデルを用いた。CDAA 食摂取開始と同時に拘束ゲージにて毎日 6 時間の拘束ストレスを負荷する群と対照群の 2 群に分け、4 週間後にラットを屠殺して採血の後血清肝酵素を測定、さらに肝組織像を H&E およびマッソントリクロム染色し、脂肪変性、炎症、線維化の程度を比較した。また線維化に関わる遺伝子である α -SMA 抗体と前癌病変に関わる GST-P 抗体を免疫染色にて評価した。その結果 CDAA 食の 4 週投与に拘束ストレスを負荷した群では著明な脂肪変性、肝線維化が起こり、対照群に比べ肝脂肪化、肝線維化ともに増悪傾向にあったが明らかな有意差は認められなかった。また α -SMA 抗体および GST-P 抗体の肝における発現量に有意差を認めなかった。

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 22 件) (総件数 41 件)

- [1] Matsunaga M, Murakami H, Yamakawa K, Isowa T, Kasugai K, Yoneda M, et al. Genetic variations in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region influence attraction for a favorite person and the associated interactions between the central nervous and immune systems. *Neurosci Lett* 2010;468:211-215. (査読有)
- [2] Yokohama S, Aoshima M, Nakade Y, Shindo J, Maruyama J, Yoneda M. Investigation and prediction of enteral nutrition problems after percutaneous endoscopic gastrostomy. *World J Gastroenterol* 2009;15:1367-1372. (査読有)

- [3] Yamakawa K, Matsunaga M, Isowa T, Kimura K, Kasugai K, Yoneda M, et al. Transient responses of inflammatory cytokines in acute stress. *Biol Psychol* 2009;82:25-32. (査読有)
- [4] Ohashi T, Tanabe J, Ishikawa T, Okumura A, Sato K, Yoneda M, et al. Inflammatory cytokines modulate chemokine production patterns of HepG2 cells toward initially inclined direction. *Hepatol Res* 2009;39:510-519. (査読有)
- [5] Nojiri S, Nakao H, Sugauchi F, Miyaki T, Senda K, Sasaki M, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2009;39:21-30. (査読有)
- [6] Nakao H, Yoneda M. The intertwined correlations among non-alcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, and metabolic syndrome. *J Gastroenterol* 2009;44:1162-1164. (査読有)
- [7] Matsunaga M, Konagaya T, Nogimori T, Yoneda M, Kasugai K, Ohira H, et al. Inhibitory effect of oxytocin on accelerated colonic motility induced by water-avoidance stress in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:856-e859. (査読有)
- [8] Matsunaga M, Isowa T, Murakami H, Kasugai K, Yoneda M, Kaneko H, et al. Association of polymorphism in the human mu-opioid receptor OPRM1 gene with proinflammatory cytokine levels and health perception. *Brain Behav Immun* 2009;23:931-935. (査読有)
- [9] Masere C, Nakade Y, Zheng J, Babygirija R, Ludwig K, Takahashi T. Chronic restraint stress has no more stimulatory effects on colonic motility in rats. *Neurosci Lett* 2009;453:147-150. (査読有)
- [10] Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, Nozaki Y, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371-378. (査読有)
- [11] Takahashi T, Nakade Y, Fukuda H, Tsukamoto K, Mantyh C, Pappas TN. Daily intake of high dietary fiber slows accelerated colonic transit induced by restraint stress in rats. *Dig Dis Sci* 2008;53:1271-1277. (査読有)
- [12] Nakade Y, Pappas TN, Takahashi T. Peripheral plasma corticotropin-releasing factor concentration does not correlate with augmented colonic motility in response to restraint stress in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:934-937. (査読有)
- [13] Murakami N, Tamano M, Yoneda M, Sugaya H, Hiraishi H. Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) ratio is a useful prognostic tumor marker for single nodule hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology* 2008;55:197-201. (査読有)
- [14] Ariga H, Nakade Y, Tsukamoto K, Imai K, Chen C, Mantyh C, et al. Ghrelin accelerates gastric emptying via early manifestation of antro-pyloric coordination in conscious rats. *Regul Pept* 2008;146:112-116. (査読有)
- [15] Shimura T, Sasaki M, Kataoka H, Tanida S, Oshima T, Nakao H, et al.

Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:821-826. (査読有)

[16] Shimada T, Koike T, Yamagata M, Yoneda M, Hiraishi H. Regulation of TFF3 expression by homeodomain protein CDX2. Regul Pept 2007;140:81-87. (査読有)

[17] Shimada T, Fujii Y, Koike T, Tabei K, Namatame T, Yoneda M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) regulates trefoil factor family 2 (TFF2) expression in gastric epithelial cells. Int J Biochem Cell Biol 2007;39:626-637. (査読有)

[18] Sasaki M, Mizoshita T, Mizushima T, Inoue H, Kamiya T, Nakao H, et al. Effect of plaunotol in combination with clarithromycin against

clarithromycin-resistant Helicobacter pylori in vitro and in vivo. J Antimicrob Chemother 2007;60:1060-1063. (査読有)

[19] Nakade Y, Tsukamoto K, Iwa M, Pappas TN, Takahashi T. Glucagon like peptide-1 accelerates colonic transit via central CRF and peripheral vagal pathways in conscious rats. Auton Neurosci 2007;131:50-56. (査読有)

[20] Nakade Y, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Fecal pellet output does not always correlate with colonic transit in response to restraint stress and corticotropin-releasing factor in rats. J Gastroenterol 2007;42:279-282. (査読有)

[21] Nakade Y, Fukuda H, Iwa M, Tsukamoto K, Yanagi H, Yamamura T, et al. Restraint stress stimulates colonic motility via central corticotropin-releasing factor

and peripheral 5-HT3 receptors in conscious rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007;292:G1037-1044. (査読有)

[22] Kitano Y, Matsumoto K, Chisaka K, Imazawa M, Takahashi K, Nakade Y, et al. An autopsy case of autoimmune pancreatitis. JOP 2007;8:621-627. (査読有)

〔学会発表〕 (計 0 件)
〔図書〕 (計 0 件)
〔産業財産権〕
○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米田 政志 (YONEDA MASASHI)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：30261407

(2) 研究分担者

中尾 春壽 (NAKAO HARUHISA)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：60326139

中出 幸臣 (NAKADE YUKIOMI)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：70431400

(3) 連携研究者

()

研究者番号：