

機関番号：33303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592209

研究課題名（和文）モデル動物を用いた肥満の口腔発がんへの関与に関する研究

研究課題名（英文）Involvement of obesity in oral carcinogenesis using animal models

研究代表者

田中 卓二 (TANAKA TAKUJI)

金沢医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：40126743

研究成果の概要（和文）：肥満マウス（db/db マウス、ob/ob マウス）を用いて肥満の口腔（舌）発がんへの影響を検討した。その結果、肥満マウスは 4-NQO 誘発舌・食道発がんに高感受性であり、肥満と舌がん及び食道がん発症との関連性が示唆された。また、その感受性は、ob/ob マウスに比べ、db/db マウスに高かった。db/db マウスに発生した舌扁平上皮がんでは、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α の発現スコアが WT マウスのそれに比較して有意（ $p<0.05$ ～ $p<0.01$ ）に高かったが、NF- κ B、Stat3、Nrf2 の発現には有意な差を認めなかった。肥満における舌がん高感受性は前炎症性サイトカインの高発現によることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated whether obesity influences oral (tongue) carcinogenesis using obese model animals, such as db/db and ob/ob mice. The results indicated that the obese mice were highly susceptible to 4-NQO-induced tongue and esophageal carcinogenesis when compared to their wild types (WT) of mice. In addition, the susceptibility was high in db/db mice in comparison with ob/ob mice. The immunohistochemical expression of pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , interleukin-4, interleukin-6, interleukin-8, and TNF- α) in the tongue squamous cell carcinomas which developed in the db/db mice were significantly greater than that developed in the WT mice ($p<0.05$ - $p<0.01$). However, there were no significant differences in the expressions of NF- κ B, Stat3, and Nrf2 between the obese and WT mice. Our results may suggest that overexpression of these pro-inflammatory cytokines plays an important role in highly susceptible to 4-NQO-induced tongue and esophageal carcinogenesis in obese mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学（7403）

キーワード：実験腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

舌がんを含む口腔がんは、head and neck cancer に包括され、いわゆる 'field cancerization' の場として知られている (Crit Rev Oral Biol Med, 2003)。我々はそのモデル動物として 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) 飲水投与による発がんモデルを利用した発がん機構の解析とその阻止に関する研究を実施してきた (Eur J Cancer B Oral Oncol, 1995)。口腔がんの発生には、喫煙や飲酒が深く関わっているが、近年無煙タバコ愛用による若年者の口腔がん、特に舌がんの発生が世界的な問題となっている (J Oral Pathol Med, 2007; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006)。このような口腔扁平上皮がんには p53 や ras の変異がみられる (J Oral Pathol Med 36: 63, 2007) が、ras 変異は地域や人種により異なり、英国など欧州ではその頻度が低く、インドなど東南アジアでは ras 変異の頻度が高い (Br J cancer, 1991)。我々は最近、4-NQO 誘発ラットモデル (Carcinogenesis 12: 329, 1991) に加えて、ヒトプロト型 H-ras を導入したラット (Carcinogenesis, 2006) や rasH2 マウス (Carcinogenesis, 2008) を用いて、4-NQO 高感受性口腔発がんモデルを開発した。rasH2 マウスでは、口腔とともに食道でも高頻度に腫瘍が発生し (Carcinogenesis, 2008)、'field cancerization' の良いモデルであることが判明した。これら 4-NQO 高感受性ラット・マウス口腔発がんモデルと従来のモデルを用いて、口腔発がんにおける epigenetic な変化 (CpG island methylation phenotype や ATM の変異が炎症を伴う舌がんに関与) や炎症関連分子 (COX-2、iNOS など) の変動の解析、それらを標的とする化合物を用いたがん抑制を試みてきた (Carcinogenesis, 2007; Cancer Sci, 2003; Histol Histopathol, 2003)。一方、近年、肥満とがん発症の関連が多く臓器で報告されているが、口腔がんと肥満との関連を示唆する報告は乏しい。

2. 研究の目的

Insulin-like growth factors (IGF-1 および IGF-2) のうち IGF-1 は mitogenic な作用を有し、細胞増殖を促進し、apoptosis を抑制する作用により、発がんや悪性転化に関わるであろうことが指摘されてきた。最近、肥満および血清 insulin-like growth factor (IGF) 値と発がんの関連が大腸・乳腺をはじめ多くの臓器で指摘されるようになってきた。例えば、肥満や運動不足などにより惹起される高インスリン血症が大腸癌発症のリスクを約 3.2 倍高める (Int J Cancer, 2007)。高インスリン血症が持続するとインスリン抵抗性が

増強し、2 型糖尿病が発症する。このような高インスリン血症やインスリン抵抗性の状態では、細胞増殖や成長促進などに関与する IGF-1 が高値となり、大腸などでのがんの発生リスクが高くなる。IGF 結合蛋白には 6 種

(IGFBP-1~6) あり、IGF-1 結合蛋白は主に IGFBP-1~4、IGF-2 結合蛋白は主に IGFBP-5,6 であり、そのうち、細胞増殖抑制に関わる IGFBP-3 や IGFBP-1 が低下し、遊離型 IGF 値が高値となるとされる。このように、肥満、糖尿病、IGF-1、IGFBP-3 や IGFBP-1 は生活習慣関連のがん発症に深く関わっていると予想される。しかしながら、これらの因子と口腔がん発症との関連に関する報告は極めて乏しく、また相反するデータが報告されている。(Int J Oral Maxillofac Surg, 2007; Clin Cancer Res, 2004; Cancer Res, 2003; Tumour Biol, 1993)。そこで、本研究ではレプチン欠損 (ob/ob) 肥満マウスおよびレプチン受容体欠損 (db/db) 糖尿病マウスとその野生型マウス (ob/Lean, db/Lean) を用いて、肥満および血清 IGF 値と口腔(舌)発がんとの関連を明らかにし、その発がん阻止のための基礎的情報を得る目的で、実験を遂行する。一方、口腔発がんには ATM/p53 経路の不活化が関与し (Oral Oncol, 2005)、p53Vall35/WT マウスは 4-NQO 誘発舌発がんを高感受性である (Mol Cancer Res, 2006)。最近、TM 遺伝子を活性化する抗マラリア薬クロロキンが、いわゆるメタボリックシンドロームの症状改善作用を有することが報告されており (Cell Metabolism, 2006)、本研究では、p53 (-/-) および p53 (+/-) マウス、rasH2 マウス、ob/ob マウスや db/db マウスを用いて、クロロキンの舌発がん抑制を検証後、その機構を解析し、口腔(舌)発がん抑制のための前臨床試験の成果を得たい。

3. 研究の方法

(1) 2008 年度は、肥満と口腔がんの関連性について実験的に検証するため、肥満マウスを使用した動物実験を行った。雄性の ob/ob マウス、db/db マウス、C57NL/6J (Wt) マウスに 4-NQO (20 ppm) を 2、4 ないし 8 週間飲水投与し、実験開始後 20 週で犠牲死させて病理組織学的解析を行った。

(2) 2009 年度は、肥満の舌発がんに及ぼす影

響について 4-NQO 誘発舌発がんモデルを使用して、雄性 db/db マウス、ob/ob マウス、wild type (WT)マウス (C57BL/6J) にて検討した。各 16 匹、計 48 匹を使用し、20 ppm 4-NQO を夜間 (17:00-9:00) に飲水投与し、2 週間投与群、4 週間投与群、8 週間投与群、無処置群の計 4 群を設けた。実験は 20 週で終了し、舌の病理学的解析を行った。

(3) 2010 年度は、db/db マウスに発生した舌扁平上皮がんにおける各種の前炎症性サイトカイン (IL-1 α 、IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α) 及び NF- κ B、Stat3、Nrf2 の発現を免疫組織学的に検討し、WT マウスに発生した扁平上皮がんにおける発現と比較した。また、その結果を保存していたがん組織を使用してマウス cDNA plate array にて検証した。

4. 研究成果

(1) マウス当たりの舌増殖性病変 (異形成+乳頭腫+扁平上皮がん) の発生個数は、4-NQO 投与期間に関わらず db/db > ob/ob > Wt と db/db マウスで高値を示した: 4-NQO 2 週間投与で db/db (6.25 \pm 1.50) > ob/ob (2.50 \pm 1.73) > WT (2.25 \pm 0.96); 4-NQO 4 週間投与で db/db (10.00 \pm 0.82) > ob/ob (5.00 \pm 1.15) > WT (4.75 \pm 1.50); 4-NQO 8 週間投与で db/db (13.00 \pm 4.32) > ob/ob (10.50 \pm 1.73) > WT (6.50 \pm 1.73)。一方、4-NQO 投与では食道腫瘍も発生し、同様に 4-NQO 投与期間に関わらず db/db マウスで高値であった。これらの結果から、肥満マウスは 4-NQO 誘発舌・食道発がんに高感受性であることが判明した。

(2) 舌扁平上皮がんは db/db マウスの 4-NQO 8 週間投与群の 1 匹のみに 1 個発生した。舌扁平上皮乳頭腫の 1 匹当たりの平均発生個数は、2 週間投与群で db/db マウス 0.75、ob/ob マウス 1.00、WT マウス 0.25、4 週間投与群で db/db マウス 2.25、ob/ob マウス 0.25、WT マウス 0.50、8 週間投与群で db/db マウス 2.00、ob/ob マウス 1.75、WT マウス 0.75 であった。異形成の 1 匹当たりの平均発生個数は、2 週間投与群で db/db マウス 5.50、ob/ob マウス 1.50、WT マウス 2.00、4 週間投与群で db/db マウス 7.75、ob/ob マウス 4.75、WT マウス 4.25、8 週間投与群で db/db マウス 11.00、ob/ob マウス 8.50、WT マウス 5.75

であった。腫瘍、異形成を含めた舌増殖性病変の 1 匹当たりの平均発生個数は、2 週間投与群で db/db マウス 6.25、ob/ob マウス 2.50、WT マウス 2.25、4 週間投与群で db/db マウス 10.00、ob/ob マウス 5.00、WT マウス 4.75、8 週間投与群で db/db マウス 13.3、ob/ob マウス 10.3、WT マウス 6.50 であった。これらの結果から、肥満マウスでは 4-NQO 誘発舌発がんに高感受性であり、その感受性は ob/ob マウスに比べ、db/db マウスに高かった。

(3) db/db マウスに発生した舌扁平上皮がんでは、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α の発現スコアが WT マウスのそれに比較して有意 ($p < 0.05 \sim p < 0.01$) に高かったが、NF- κ B、Stat3、Nrf2 の発現には有意差を認めなかった。この免疫組織学的発現の結果は、cDNA plate array 解析で確認した。この結果から、肥満の舌がん高感受性は前炎症性サイトカインの高発現によることが示唆された。現在、舌前がん性病変におけるこれら前炎症性サイトカインの発現解析を免疫組織学的に検討しているところである。本年度の成果から、口腔粘膜組織中や唾液中の前炎症性サイトカイン値は、舌がんを含む口腔がん発症のリスク評価のバイオマーカーとなり得るものと期待される。p53 (-/-) および p53 (+/-) マウス、rasH2 マウス、ob/ob マウスや db/db マウスを用いたクロロキンの舌発がん抑制に関する実験は、進行中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 30 件)

1. Yasuda Y, Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Kubota M, Hata K, Hirose Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H: Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Cancer Sci.*, 査読有, 101: 1701-1707, 2010.
2. Kim M, Murakami A, Miyamoto S, Tanaka T, Ohigashi H: The modifying effects of green tea polyphenols on acute colitis and inflammation-associated colon carcinogenesis in male ICR mice. *BioFactors*, 査読有, 36: 43-51, 2010.
3. Iwasa J, Shimizu M, Shiraki M,

- Shirakami Y, Sakai H, Terakura Y, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H: Dietary supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Cancer Sci.*, 査読有, 101: 460-467, 2010.
4. Miyamoto S, Yasui Y, Ohigashi H, Tanaka T, Murakami A: Dietary flavonoids suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Chemico-Biol. Interact.*, 査読有, 183: 276-283, 2010.
 5. Miyamoto S, Tanaka T, Murakami A: Increased visceral fat mass and insulin signaling in colitis-related colon carcinogenesis model mice. *Chemico-Biol. Interact.*, 査読有, 183: 271-275, 2010.
 6. Tanaka T, de Azevedo MBM, Durán N, Alderete JB, Epifano F, Genovese S, Tanaka M, Tanaka T, Curini M: Colorectal cancer chemoprevention by two beta-cyclodextrin inclusion compounds of auraptene and 4'-geranyloxyferulic acid. *Int. J. Cancer*, 査読有, 126: 830-840, 2010.
 7. Tanaka T, Tanaka M, Tanaka T, Ishigamori R: Biomarkers for colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 査読有, 11: 3209-3225, 2010.
 8. Yasui Y, Tanaka T: Chemoprevention of colorectal carcinogenesis by natural anti-inflammatory agents. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Medic Chem*, 査読有, 9: 150-157, 2010.
 9. Oyama T, Yasui Y, Sugie S, Koketsu M, Watanabe K, Tanaka T: Dietary tricin suppresses inflammation-related colon carcinogenesis in male Crj: CD-1 mice. *Cancer Prev. Res.*, 査読有, 2: 1031-1038, 2009.
 10. Yoshimi K, Tanaka T, Takizawa A, Kato M, Hirabayashi M, Mashimo T, Serikawa T, Kuramoto T: Enhanced colitis-associated colon carcinogenesis in a novel *Apc*-mutant rat. *Cancer Sci.*, 査読有, 100: 2022-2027, 2009.
 11. Yasui Y, Tanaka T: Protein expression analysis of inflammation-related colon carcinogenesis. *J. Carcinogenesis*, 査読有, 8: 10, 2009.
 12. Toyoda T, Tsukamoto T, Takasu S, Hirano N, Ban H, Shi L, Kumagai T, Tanaka T, Tatematsu M: Pitavastatin fails to lower serum lipid levels or inhibit gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected rodent models. *Cancer Prev Res*, 査読有, 2: 751-758, 2009.
 13. Yasuda M, Nishizawa T, Ohigashi H, Tanaka T, Hou D-X, Colburn NH, Murakami A: Linoleic acid metabolite suppresses skin inflammation and tumor promotion in mice: Possible roles of programmed cell death 4 induction. *Carcinogenesis*, 査読有, 30: 1209-1216, 2009.
 14. Shimizu M, Shirakami Y, Iwasa J, Shiraki M, Yasuda Y, Hata K, Hirose Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H: Supplementation with branched-chain amino acids inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Clin. Cancer Res.*, 査読有, 15: 3068-3075, 2009.
 15. Kim M, Miyamoto S, Yasui Y, Oyama T, Murakami A, Tanaka T: Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. *Int. J. Cancer*, 査読有, 124: 264-271, 2009.
 16. Tanaka T, Yasui Y, Tanaka M, Tanaka T, Oyama T, Rahman KMW: Melatonin suppresses AOM/DSS-induced large bowel oncogenesis in rats. *Chem Biol. Interact.*, 査読有, 177: 128-136, 2009.
 17. Oyama T, Yasui Y, and Tanaka T: Breast cancer chemoprevention: current perspectives. *Curr. Enzyme Inhibition*, 査読有, 5: 198-208, 2009.
 18. Tanaka T: Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental

- animal studies. *J. Carcinogenesis*, 査読有, 8 (1): 5, 2009.
19. Rosenberg DW, Giardina C, Tanaka T: Mouse models for the study of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 査読有, 30: 183-196, 2009.
 20. Oyama T, Yasui Y, Sugie S, Tanaka T: Preclinical assays for identifying natural cancer chemopreventive agents. *Scholarly Research Exchange*, 査読有, Article ID 475963, 2009.
 21. Yasui Y, Kim M, Oyama T, Tanaka T: Colorectal carcinogenesis and suppression of tumor development by inhibition of enzymes and molecular targets. *Curr. Enzyme Inhibition*, 査読有, 5: 1-26, 2009.
 22. Miyamoto S, Epifano F, Curini M, Genovese S, Kim M, Ishigamori-Suzuki R, Yasui Y, Sugie S, Tanaka T: A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer*, 査読有, 60: 675-684, 2008.
 23. Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Adachi S, Hata K, Hirose Y, Tsurumi H, Tanaka T, Hisataka Moriwaki H: (-)-Epigallocatechin gallate suppresses azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. *Cancer Prev. Res.*, 査読有, 1: 298-304, 2008.
 24. Kim K, Miyamoto S, Sugie S, Yasui Y, Ishigamori-Suzuki R, Murakami A, Nakagama H, Tanaka T: A tobacco-specific carcinogen, NNK, enhances AOM/DSS-induced colon carcinogenesis in male A/J mice. *In Vivo*, 査読有, 22: 557-564, 2008.
 25. Yasui Y, Miyamoto S, Kim M, Kohno H, Sugie S, Tanaka T: Aqueous and ethaolic extract fractions from the Barazilian propolis suppress azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats. *Oncol. Rep.*, 査読有, 20: 493-499, 2008.
 26. Miyamoto S, Yasui Y, Tanaka T, Ohigashi H, Murakami A: Suppressive effects of nobiletin on hyperleptinemia and colitis-related colon carcinogenesis in male ICR mice. *Carcinogenesis*, 査読有, 29: 1057-1063, 2008.
 27. Miyamoto S, Yasui Y, Kim M, Sugie S, Murakami A, Ishigamori-Suzuki R, Tanaka T: A novel rasH2 mouse carcinogenesis model that is highly susceptible to 4-NQO-induced tongue and esophageal carcinogenesis is useful for preclinical chemoprevention studies. *Carcinogenesis*, 査読有, 29: 418-426, 2008.
 28. Tanaka T, Oyama T, Yasui Y: Dietary supplements and colorectal cancer. *Current Topics in Neutraceutical Ressearch*, 査読有, 6(4): 165-188, 2008.
 29. Tanaka T, Yasui Y, Ishigamori-Suzuki R, Oyama T: Citrus compounds inhibit inflammation- and obesity-related colon carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer*, 査読有, 60 Suppl. 1: 70-80, 2008.
 30. Yasui Y, Kim M, Tanaka T: PPAR ligands for cancer chemoprevention. *PPAR Res.*, 査読有, 548919, 2008.
- [学会発表] (計 13 件)
1. Tanaka T: An animal model of inflammation-associated colon carcinogenesis (TANAKA-model) for preclinical cancer chemoprevention studies. 2nd International Cancer Research Symposium, Thiruvananthapuram, India, Dec. 18-22, 2010.
 2. Tanaka T, Yasui Y, Terasaki M, Masuda S: Dietary morin uppresses colitis-associated rat colorectal carcinogenesis. XVIIIth International Workshop on Genetic Systems in the Rat. Kyoto, Nov. 30- Dec. 3, 2010.
 3. Tanaka T, Yasui Y, Terasaki M, Masuda S: Dietary morin, a LOX/COX inhibitor, suppresses colitis-associated rat colorectal carcinogenesis. 第69回日本癌学会総会、大阪, 9月22-24日, 2010.
 4. Tanaka T: Novel two stage colon

- carcinogenesis models for the investigation of inflammation-associated colon carcinogenesis and the development of chemopreventive interventions. 2010 International Symposium “Recent Trends in Aging Research and Age-related Inflammatory Disorders”, Busan, Korea, Feb. 26, 2010.
5. 田中卓二：特別講演 炎症関連大腸発がんモデルの作出とその発がん・化学予防研究への活用.関西実験動物研究会・第104回研究会、京都、12月11日、2009年.
 6. 田中卓二：特別講演 消化器癌からみた機能性食品.第7回日本機能性食品医学会、広島、12月5-6日、2009.
 7. Tanaka T, Yasui Y, Oyama T, Sugie S: Colorectal cancer chemoprevention by beta-cyclodextrin inclusion compounds of auraptene and 4'-geranyloxyferulic acid. 第68回日本癌学会総会、横浜、10月1-3日、2009年.
 8. 田中卓二：合同シンポジウム2-食道がん化学予防の基礎研究.がん予防大会 2009 愛知、6月16-17日、2009年.
 9. Tanaka T: Preclinical bioassays for chemoprevention studies on inflammation- and obesity- related colonic oncogenesis. International Conference on Dietary and Chemical Cancer Prevention: Basic Research and Clinical. Taipei, April 11-12, 2009.
 10. Tanaka T, Miyamoto S, Yasui Y, Oyama T, Kim M, Murakami A, Sugie S: Dietary zerumbone inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. 第67回日本癌学会総会、名古屋、10月28-30日、2008年.
 11. 田中卓二：合同シンポジウム(2)食物・栄養とがん予防-天然化合物を用いた炎症関連、肥満関連大腸発がん抑制の試み.がん予防大会 2008 福岡、福岡、5月22-23日、2008年.
 12. 金 美慧、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二、甲野裕之、宮本真吾：Pitavastatinによる4-NQO誘発rasH2マウス舌・食道発がん抑制.がん予防大会 2008 福岡、福岡、5月22-23日、2008年.
 13. 杉江茂幸、田中卓二:シンポジウム4(S-4)

発がん研究の基軸を求めて-遺伝子改変動物を用いた研究-、rasH2を用いた発がんの検討.第97回日本病理学会総会、金沢、5月15-17日、2008年.

〔図書〕(計3件)

1. Tanaka T: Toxicological carcinogenesis. In: Manfred Schwab (Ed.), *Encyclopedia of Cancer*, 2nd Edition, Vol. 4 (Q-Z), pp. 3008-3010, Springer-Verlag, Berlin, 2009.
2. Yasui Y, Kim M, Tanaka T: Metabolic syndrome and cancer development In: E. Olatunde Farombi (Ed.), *Nutritional Antioxidants in Cancer and Degenerative Diseases*, pp. 91-114, Transworld Research Network, Kerala (India), 2009.
3. Abarikwu SO, Adedara IA, Owoeye O, Tanaka T, and E. Farombi EO: Silibinin and silymarin from milk thistle: Bioefficacy, hepatoprotection and chemopreventive potentials. In: E. Olatunde Farombi (Ed.), *Nutritional Antioxidants in Cancer and Degenerative Diseases*, pp. 167-184, Transworld Research Network, Kerala (India), 2009.

〔産業財産権〕

○取得状況(計1件)

名称：抗腫瘍剤

発明者：田中卓二

権利者：田中卓二

種類：特許

番号：特許第4570184号

取得年月日：平成22年8月20日

国内外の別：国内、国際

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 卓二 (TANAKA TAKUJI)

金沢医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：40126743

(2) 研究分担者

杉江 茂幸 (SUGIE SHIGEYUKI)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：60187648 (H20→H21)

安井 由美子 (YASUI YUMIKO)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：90434472 (H20→H21)