

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390072

研究課題名（和文）病態時の脈管ダイナミクスを制御する血管内皮細胞増殖因子 1 型受容体シグナルの役割

研究課題名（英文）Roles of VEGF type 1 receptor signaling in pathological angiogenesis/lymphangiogenesis

研究代表者 馬嶋正隆

馬嶋 正隆 (MAJIMA MASATAKA)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：70181641

研究成果の概要（和文）：病態時には脈管構造の劇的な変化、再構築がおこる。本研究では、血管・リンパ管新生を制御する VEGF 1 型受容体シグナリングの役割を、VEGFR-1 の細胞内ドメインの tyrosine kinase 部分を選択的に欠損したノックアウトマウス (TKKO) を作出し、血管・リンパ管等の脈管新生が病態の発症・進展に役割を持つ病態モデルで解明することができた。Gene targeting や特異的中和抗体などの治療応用への基礎的検討を加えることができた。さらに VEGFR-1 を発現する骨髄由来の細胞が脈管新生、脈管構造の改変に役割を持つことを明らかにできた。

研究成果の概要（英文）：Vascular endothelial growth factor (VEGF) is known as a major proangiogenic factor. VEGF has 3 receptors, namely VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (Flk-1/KDR) and VEGFR3 (Flt-4). We had previously reported that the magnitude of cytokine-mediated release of SDF-1 from platelets and the recruitment of nonendothelial CXCR4+ VEGFR1+ hematopoietic progenitors, ‘hemangiocytes,’ constitute the major determinant of angiogenesis. We tested that Flt-1 Tyrosine Kinase (TK) signaling enhances angiogenesis by stimulating Stem Cell Factor (SCF) and MMP-9 by bone marrow stem cells. Blood flow recovery in TKKO was significantly delayed compared to WT. Compared to WT, plasma concentrations of SCF and pro-MMP9 were significantly reduced in TKKO. There was no significant difference between the concentrations of VEGF in both mice, but in TKKO, platelets-deposited microvascular density was significantly suppressed. These results suggested that the signaling of the Flt-1 is essential for recovering from acute ischemic conditions. Administration of selective VEGFR1 agonist may be useful to treat the ischemia, and may become a novel therapeutic strategy in regenerative cardiovascular medicine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2010 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2011 年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2012 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：血管新生、リンパ管新生、VEGF、1 型受容体、ノックアウトマウス、病態モデル、Gene targeting、骨髄由来細胞

1. 研究開始当初の背景

臓器機能の維持には循環系が重要な役割を果たす。病態時には、臓器脈管構造の劇的な変化、再構築がおこる。中でも血管新生は、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔構造形成、ペリサイトの装着にいたる一連の生体反応で、多くの成長因子、サイトカインにより制御される。多くのそれらの因子は、血管内皮細胞に加え、上皮細胞や線維芽細胞にも増殖活性を示すことが知られている。血管内皮増殖因子(VEGF)は血管内皮特異的に作用する増殖因子として初めて見いだされた因子であり、その受容体には1から3型までのサブタイプがある。2型受容体は血管内皮細胞に、3型受容体はリンパ管内皮細胞に発現し、それぞれ血管新生、リンパ管新生を増強することが報告されてきた。しかしながら、これまで1型受容体の生体内役割は不明な部分が少なくない。

2. 研究の目的

これまで、炎症性メディエーターのプロスタグランジン(PG)が腫瘍周囲のストローマ(間質)組織に作用し、同組織でVEGFを誘導し、腫瘍血管新生を増強することをPG受容体ノックアウトマウスを用いて証明してきた。本研究では、血管・リンパ管新生を制御するVEGF 1型受容体(VEGFR-1)シグナリングの役割を、VEGFR-1の細胞内ドメインのtyrosine kinase部分を選択的に欠損したノックアウトマウス(TKKO)を作出し、血管・リンパ管等の脈管新生が病態の発症・進展に役割を持つ病態モデルで解明することを目指すこととした。Gene targetingや特異的中和抗体などの治療応用への基礎的検討を加えた。その結果、VEGFR-1を発現する骨髄由来の細胞が脈管新生、脈管構造の改変に役割を持つことを明らかにすることができた。

3. 研究の方法

VEGFR-1の細胞内ドメインのtyrosine kinase部分を選択的に欠損したノックアウトマウス(TKKO)を作出し、血管・リンパ管等の脈管新生が病態の発症・進展に役割を持つ病態モデルで解析を行った。

4. 研究成果

本研究では、血管新生が病態の進展に重要な役割を發揮するモデルにおいて、VEGFR-1受容体発現細胞の動態、VEGFR-1受容体シグナルの働きを明らかにすることができた。野生型マウス(WT)およびVEGFR-1TK^{-/-}(TKKO)で後(下)肢虚血モデルでの虚血からの回復過程における血管新生をレーザードップラーで評価を行い、虚血部大腿四頭筋のHE染色、CD31免疫組織化学染色、生体顕微鏡で

の微小循環観察および血小板粘着・凝集を調べた。さらに、血管新生促進因子の同定、フローサイトメトリーによりSDF-1の受容体であるCXCR4陽性かつVEGFR-1陽性細胞(以下CXCR4+VEGFR-1+細胞)の動員を調べるため、共焦点レーザー顕微鏡により虚血部組織における同細胞の蛍光免疫組織化学観察を行った。

(1) VEGFR-1シグナル伝達抑制による虚血からの回復遅延と新生血管密度

WTおよびTKKOで下肢虚血モデルを作製した。虚血7日目においてTKKOでは虚血肢足背部に虚血による潰瘍形成が認められた。レーザードップラーで後肢血流の回復を検討したところ、非虚血肢と虚血肢との血流強度の比率は虚血導入7日後ではWT 0.62 ± 0.09 であったのに対しTKKOでは 0.38 ± 0.02 と有意に抑制されていた。その後の回復もTKKOでは著明に遅延し、28日後においてはWT 0.82 ± 0.08 、TKKO 0.58 ± 0.17 であった。虚血導入28日後での大腿四頭筋組織のHE染色では、TKKOでは筋線維の萎縮および脂肪置換が認められた。同組織においてCD31抗体により血管内皮細胞を同定し、筋線維一個あたりの陽性細胞を数え血管密度を検索したところ、WT群では 2.23 ± 0.21 、TKKO群では 1.58 ± 0.23 と有意に減少していた。

(2) TKKOとWTにおける生体顕微鏡での血管新生と血小板の接着

生体顕微鏡を用い、虚血部や非虚血部の微小血管での血流、血小板の接着を観察した。虚血導入3日後、7日後においてWTでは新生血管の増生と血管内皮上に血小板が粘着・凝集している所見が観察された。一方TKKOではWTに比べ虚血導入3日後においては大腿動脈結紮周囲部と末梢の筋肉組織内で、7日後においては大腿動脈結紮周囲部で血小板が粘着・凝集した新生血管密度の低下が認められた。

(3) TKKOの骨髄機能

虚血導入前では白血球数、血小板数ともにWT、TKKO間で有意な差は認めなかった。虚血導入後、血小板数に変化は認めず、白血球数は虚血操作1日後においてWTで有意に増加した。WTに認められた、虚血導入後の白血球数の増加がTKKOで認められなかったため、骨髄からの単核球動員に差があり、骨髄機能に差があることが考えられた。骨髄機能の差を検索するため、5-FUを腹腔内投与した後の白血球数、血小板数の回復の度合いを検討したところ、白血球は投与10日後で最低値をとり、徐々に回復してきたが、TKKOでは有意に遅延していた。血小板数も投与8日後で最低値をとり、その後回復したが、その回復はTKKOでは有意に遅延していた。

(4) 血清中血管新生因子レベル

虚血導入前、導入後と経時的に検討したところ、SDF-1濃度は虚血導入5日後よりWT $1.18 \pm$

0.17 ng/ml、TKKO 0.74 ± 0.22 ng/mlとTKKOで有意に低下していた。しかしながらVEGFは両群ともに経過中に差異を認めなかった。pro MMP-9は虚血導入2日後でWT 50.2 ± 4.5 ng/ml、TKKO 21.8 ± 3.1 ng/mlとTKKOで有意に低下しており、またSCFは虚血導入1日後 WT 194.7 ± 32.2 pg/dl、TKKO 126.3 ± 29.7 pg/dl から5日後ではWT 211.4 ± 28.3 pg/dl、TKKO 167.5 ± 19.9 pg/dl とTKKOで有意に低下していた。

(5) . VEGFR-1+CXCR4+細胞の末梢血、骨髄での変化

WT、TKKOでのCXCR4+VEGFR-1+細胞の虚血導入による変化をフローサイトメトリーにて検討した。末梢血においては、虚血導入前ではCXCR4+VEGFR-1+細胞はWTでは1.36 ± 0.33%、TKKOでは2.03 ± 0.67%と有意な差はなかった。しかし、虚血導入7日後ではWT 1.79 ± 0.35%に対しTKKOでは0.73 ± 0.41%と有意に低下していた。一方、骨髄ではCXCR4+VEGFR-1+細胞は虚血導入1日後の各群の骨髄細胞数には変化がなく、7日後では骨髄細胞数に変化は認めなかった。

(6) . 虚血組織におけるCXCR4+VEGFR-1+細胞の蛍光免疫組織化学染色

共焦点レーザー顕微鏡での観察では、WTでは虚血組織に多数のCXCR4+VEGFR-1+細胞が集積していた。しかしながらTKKOでは虚血部の一部に集積を認めるのみであった。

(7) . 骨髄移植による検討

WTにGFP陽性WTの骨髄を移植したモデルでは、移植していないWTと同等の虚血からの回復が認められた。しかしながら、WTにGFP陽性TKKOの骨髄を移植したモデルでは回復が有意に抑制された。虚血導入7日後の組織では、GFP陽性WT骨髄をWTに移植した群では、新生した血管にGFP陽性細胞の著明な集簇が認められた。GFP陽性TKKO骨髄を移植した群ではGFP陽性細胞は散見されるものの、新生血管への集簇は認められなかった。同組織標本を抗CXCR4抗体および抗VEGFR-1抗体で蛍光染色したところ、GFP陽性WT骨髄を移植した群では新生された血管周囲に多数のCXCR4+VEGFR-1+GFP陽性細胞の集積を認めたが、GFP陽性TKKO骨髄を移植した群ではその集積はまばらであり、新生血管にもごく少数の集積を見るのみであった。

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 40 件) 記載は全て査読あり

(1): Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, Mishima T, Hirata M, Hosono K, Shibuya M, Yokomizo T, Shimizu T, Watanabe M, Majima M. Leukotriene B4 type-1 receptor signaling

promotes liver repair after hepatic ischemia/reperfusion injury through the enhancement of macrophage recruitment. *FASEB J*. 2013 Apr 29. [Epub ahead of print]

(2): Amano H, Ito Y, Ogawa F, Eshima K, Suzuki T, Oba K, Matsui Y, Kato S, Fukui T, Nakamura M, Kitasato H, Fukamizu A, Majima M. Angiotensin II type 1A receptor signaling facilitates tumor metastasis formation through P-selectin-mediated interaction of tumor cells with platelets and endothelial cells. *Am J Pathol*. 2013 Feb;182(2):553-64. doi:10.1016/j.ajpath.2012.10.026.

(3): Nakamura M, Tsumura H, Satoh T, Matsumoto K, Maruyama H, Majima M, Kitasato H. Tumor apoptosis in prostate cancer by PGD(2) and its metabolite 15d-PGJ(2) in murine model. *Biomed Pharmacother*. 2013 Feb;67(1):66-71. doi:10.1016/j.biopha.2012.10.012.

(4): Fujita T, Ishihara K, Yasuda S, Nakamura T, Maeda M, Kobayashi M, Sahashi K, Ikeda Y, Kumagai Y, Majima M. In vivo kinetics of indoxyl sulfate in humans and its renal interaction with angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Jun;341(3):626-33. doi:10.1124/jpet.111.187732.

(5): Matsui Y, Amano H, Ito Y, Eshima K, Suzuki T, Ogawa F, Iyoda A, Satoh Y, Kato S, Nakamura M, Kitasato H, Narumiya S, Majima M. Thromboxane A₂ receptor signaling facilitates tumor colonization through P-selectin-mediated interaction of tumor cells with platelets and endothelial cells. *Cancer Sci*. 2012 Apr;103(4):700-7. doi:10.1111/j.1349-7006.2012.02200.x.

(6): Minamino T, Ito Y, Ohkubo H, Hosono K, Suzuki T, Sato T, Ae T, Shibuya A, Sakagami H, Narumiya S, Koizumi W, Majima M. Thromboxane A(2) receptor signaling promotes liver tissue repair after toxic injury through the enhancement of macrophage recruitment. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 Feb 15;259(1):104-14. doi:10.1016/j.taap.2011.12.013.

(7): Nagashima Y, Igaki M, Suzuki A, Tsuchiya S, Yamazaki Y, Hishinuma M,

Oh-Ishi S, Majima M. Application of a heat- and steam-generating sheet increases peripheral blood flow and induces parasympathetic predominance. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:965095. doi: 10.1155/2011/965095.

(8): Kashiwagi S, Hosono K, Suzuki T, Takeda A, Uchinuma E, Majima M. Role of COX-2 in lymphangiogenesis and restoration of lymphatic flow in secondary lymphedema. *Lab Invest*. 2011 Sep;91(9):1314-25. doi:10.1038/labinvest.2011.84.

(9): Hosono K, Suzuki T, Tamaki H, Sakagami H, Hayashi I, Narumiya S, Alitalo K, Majima M. Roles of prostaglandin E2-EP3/EP4 receptor signaling in the enhancement of lymphangiogenesis during fibroblast growth factor-2-induced granulation formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):1049-58. doi:10.1161/ATVBAHA.110.222356.

(10): Isono M, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I, Sakagami H, Uematsu S, Akira S, DeClerck YA, Okamoto H, Majima M. Microsomal prostaglandin E synthase-1 enhances bone cancer growth and bone cancer-related pain behaviors in mice. *Life Sci*. 2011 Apr 11;88(15-16):693-700. doi:10.1016/j.lfs.2011.02.008.

(11): Kato T, Ito Y, Hosono K, Suzuki T, Tamaki H, Minamino T, Kato S, Sakagami H, Shibuya M, Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling promotes liver repair through restoration of liver microvasculature after acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Sci*. 2011 Mar;120(1):218-29. doi:10.1093/toxsci/kfq366.

(12): Numao A, Hosono K, Suzuki T, Hayashi I, Uematsu S, Akira S, Ogino Y, Kawauchi H, Unno N, Majima M. The inducible prostaglandin E synthase mPGES-1 regulates growth of endometrial tissues and angiogenesis in a mouse implantation model. *Biomed Pharmacother*. 2011 Feb;65(1):77-84. doi:10.1016/j.biopha.2010.12.008.

(13): Mishima T, Ito Y, Hosono K, Tamura Y, Uchida Y, Hirata M, Suzuki T, Amano H, Kato S, Kurihara Y, Kurihara H, Hayashi I,

Watanabe M, Majima M. Calcitonin gene-related peptide facilitates revascularization during hindlimb ischemia in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Feb;300(2):H431-9. doi: 10.1152/ajpheart.00466.2010.

(14): Mizuguchi S, Ohno T, Hattori Y, Ae T, Minamino T, Satoh T, Arai K, Saeki T, Hayashi I, Sugimoto Y, Narumiya S, Saigenji K, Majima M. Roles of prostaglandin E2-EP1 receptor signaling in regulation of gastric motor activity and emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Nov;299(5):G1078-86. doi:10.1152/ajpgi.00524.2009.

(15): Ae T, Ohno T, Hattori Y, Suzuki T, Hosono K, Minamino T, Sato T, Uematsu S, Akira S, Koizumi W, Majima M. Role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in the facilitation of angiogenesis and the healing of gastric ulcers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Nov;299(5):G1139-46. doi:10.1152/ajpgi.00013.2010.

(16): Kamata H, Hosono K, Suzuki T, Ogawa Y, Kubo H, Katoh H, Ito Y, Uematsu S, Akira S, Watanabe M, Majima M. mPGES-1-expressing bone marrow-derived cells enhance tumor growth and angiogenesis in mice. *Biomed Pharmacother*. 2010 Jul;64(6):409-16. doi:10.1016/j.biopha.2010.01.017.

(17): Kato S, Amano H, Ito Y, Eshima K, Aoyama N, Tamaki H, Sakagami H, Satoh Y, Izumi T, Majima M. Effect of erythropoietin on angiogenesis with the increased adhesion of platelets to the microvessels in the hind-limb ischemia model in mice. *J Pharmacol Sci*. 2010;112(2):167-75.

(18): Katoh H, Hosono K, Ito Y, Suzuki T, Ogawa Y, Kubo H, Kamata H, Mishima T, Tamaki H, Sakagami H, Sugimoto Y, Narumiya S, Watanabe M, Majima M. COX-2 and prostaglandin EP3/EP4 signaling regulate the tumor stromal proangiogenic microenvironment via CXCL12-CXCR4 chemokine systems. *Am J Pathol*. 2010;176(3):1469-83. doi:10.2353/ajpath.2010.090607.

(19): Kubo H, Hosono K, Suzuki T, Ogawa Y,

Kato H, Kamata H, Ito Y, Amano H, Kato T, Sakagami H, Hayashi I, Sugimoto Y, Narumiya S, Watanabe M, Majima M. Host prostaglandin EP3 receptor signaling relevant to tumor-associated lymphangiogenesis. *Biomed Pharmacother.* 2010 Feb;64(2):101-6. doi:10.1016/j.biopha.2009.04.039.

(20): Ueno T, Suzuki T, Oikawa A, Hosono K, Kosaka Y, Amano H, Kitasato H, Toda M, Hayashi I, Kato T, Ito Y, Sugimoto Y, Narumiya S, Okamoto H, Majima M. Recruited bone marrow cells expressing the EP3 prostaglandin E receptor subtype enhance angiogenesis during chronic inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2010 Feb;64(2):93-100. doi:10.1016/j.biopha.2009.04.034.

(21): Fujita T, Kumagai Y, Nakahara I, Ohtani Y, Majima M. Estimating the contribution of genes to variation in renal drug clearance by active secretion using multiple data from clinical phase I studies. *J Clin Pharmacol.* 2010 Jan;50(1):109-14. doi:10.1177/0091270009348502.

(22): Kamei D, Murakami M, Sasaki Y, Nakatani Y, Majima M, Ishikawa Y, Ishii T, Uematsu S, Akira S, Hara S, Kudo I. Microsomal prostaglandin E synthase-1 in both cancer cells and hosts contributes to tumour growth, invasion and metastasis. *Biochem J.* 2009;425(2):361-71. doi: 10.1042/BJ20090045.

(23): Amano H, Ito Y, Suzuki T, Kato S, Matsui Y, Ogawa F, Murata T, Sugimoto Y, Senior R, Kitasato H, Hayashi I, Satoh Y, Narumiya S, Majima M. Roles of a prostaglandin E-type receptor, EP3, in upregulation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor during enhancement of tumor metastasis. *Cancer Sci.* 2009 Dec;100(12):2318-24. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01322.x.

(24): Kurosaka M, Suzuki T, Hosono K, Kamata Y, Fukamizu A, Kitasato H, Fujita Y, Majima M. Reduced angiogenesis and delay in wound healing in angiotensin II type1a receptor-deficient mice. *Biomed Pharmacother.* 2009 Nov;63(9):627-34. doi:10.1016/j.biopha.2009.01.001.

(25): Ogawa Y, Suzuki T, Oikawa A, Hosono K, Kubo H, Amano H, Ito Y, Kitasato H, Hayashi I, Kato T, Sugimoto Y, Narumiya S, Watanabe M, Majima M. Bone marrow-derived EP3-expressing stromal cells enhance tumor-associated angiogenesis and tumor growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 15;382(4): 720-5. doi:10.1016/j.bbrc.2009.03.094.

(26): Kamata Y, Fujita T, Kato T, Hayashi I, Kurosaka M, Katori M, Fujita Y, Majima M. An ATP-sensitive potassium channel blocker suppresses sodium-induced hypertension through increased secretion of urinary kallikrein. *Hypertens Res.* 2009;32(3):220-6. doi: 10.1038/hr.2008.33.

[学会発表] (計 36 件)

①. Ogawa F, Amano H, Majima M. Roles of prostanoid receptor signaling in enhancement of tumor metastasis 86th Jap Pharmacological Society Annual Meeting 2013. 3.21 福岡、日本

②. Majima M. 病態時の脈管新生を制御する脂質メディエーターの役割 千里ライフサイエンスセミナー D5 脂質メディエーターと疾患 2012. 11.15 大阪、日本

③. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis in diseases. 第33回日本炎症・再生学会(シンポジウム) 2012. 7.6 福岡、日本

④. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis 国際シンポジウム「1st International Symposium on Lipid Mediators」 2012. 6.7 福岡、日本

⑤. Majima M. Roles of thromboxane receptor signaling in enhancement of angiogenesis. 17th International Vascular Biology Meeting (IVBM) 2012, 2012年6月3日 Wiesbaden, Germany

⑥. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis during the developments of cancers and inflammation. Keystone Symposium: Inflammation during

Carcinogenesis 2012.5.23 Dublin,
Ireland

⑦. Majima M. Calcitonin Gene-related Peptide; A neuronal cue for angiogenesis Pacific Symposium on Vascular Biology in KAIST 2012.4.26 Daejeon, Korea

⑧. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of lymphangiogenesis in pathological states. 85th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society 2012.3.14, Kyoto, 日本

⑨. Majima M. Prostanoids; Regulators of Pathological Lymphangiogenesis. Gordon Research Conference: Molecular Mechanisms in Lymphatic Functions & Disease 2012.3.7 Ventura, USA

⑩. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis in pathological conditions. 89th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan 2012.3.3、松本、日本

⑪. Majima M. Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis in pathological conditions. Keystone Symposium: Angiogenesis 2012.1.10 Snowbird, USA

[図書] (計5件)

1. 馬嶋正隆 メディカル ドゥ社 「最新生理活性脂質研究-実験手法、基礎的知識とその応用-」 遺伝子医学 MOOK 24号(2013) 印刷中

2. 馬嶋正隆 医学書院 標準薬理学 第7版(2013)印刷中

[その他]

研究室ホームページ

<http://www.med.kitasato-u.ac.jp/pharm/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬嶋 正隆 (MAJIMA MASATAKA)
北里大学・医学部・教授
研究者番号：70181641

(2) 研究分担者

藤田 朋恵 (FUJITA TOMOE)
北里大学・医学部・講師
研究者番号：20296510

川村 道子 (KAWAMURA MICHIKO)
北里大学・医学部・助教
研究者番号：00154104

天野 英樹 (AMANO HIDEKI)
北里大学・医学部・講師
研究者番号：60296481

鈴木 立紀 (SUZUKI TATSUNORI)
北里大学・医学部・助教
研究者番号：70406940

北里 英郎 (KITASATO HIDERO)
北里大学・医療衛生学部・教授
研究者番号：90195256