

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 24 年 6 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590947

研究課題名（和文） 細胞老化から見た血管石灰化における長寿遺伝子 Sir2 の役割の解明

研究課題名（英文） Pivotal role of longevity gene Sir2 on molecular mechanisms of vascular calcification via cellular senescence

研究代表者

飯島勝矢（KATSUYA IIJIMA）

東京大学・高齢社会総合研究機構・准教授

研究者番号：00334384

研究成果の概要（和文）：

加齢とともに進む心血管組織における石灰化の中で、特に血管石灰化は高齢者の不安定な血行動態を惹起しており、心血管イベント発症に大きく関与する。また、近縁の研究により、細胞老化は加齢に伴う血管老化と血管機能障害に関与しており、特に動脈硬化病変には血管構成細胞の細胞老化形質が背景にあることが言われている。それを踏まえた上で血管石灰化の分子機序から見ると、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質転換を伴った老化形質もその一端を担っている可能性がある。本研究により、我々は血管平滑筋細胞石灰化の初期形成過程において長寿遺伝子 Sirtuin がダイナミックに抗老化作用を示し、最終的に血管石灰化の抑制に関わっている可能性を見出した。具体的には、高リン状態による石灰化誘導に対して、Sir2 のヒトホモログである SIRT1 が抑制され、その結果としての p21 活性化の関与が大きいことが判明した。逆に、SIRT1 を活性化もしくは過剰発現することにより、血管平滑筋細胞の老化形質も抑制され、結果的に石灰沈着も減少した。また、この SIRT1-p21 経路は骨形成過程における重要な転写因子 Runx2 の発現にまで調節していることが同定された。ラット腎不全モデルにおいても、メンケベルグ型血管中膜石灰化を惹起することにより、石灰沈着が出現する前から老化形質を伴った細胞が中膜に出現していることが確認された。これらの新たな知見は、血管石灰化に対する今後の治療戦略の一つとして Sirtuin がターゲットになり得る可能性を示唆するものであり、それに基づく新たな治療法の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：

Vascular aging manifest several features, namely atherosclerosis, sclerosis and calcified change. Vascular calcification makes the management of hemodynamics more difficult in the elderly, because the stiffened vasculatures with ectopic calcification contribute to excessive blood pressure variability, isolated systolic hypertension with increased arterial wave reflectance, and subsequent ischemic cerebro-/cardio-vascular (CV) events. Vascular calcification has been previously shown to result from passive precipitation of calcium with aging and osteoporosis. However, accumulating recent evidences have shown it to be attributable to an active 'cell-mediated process' resembling osteogenesis in bone rather than passive mineral precipitation in vascular smooth muscle cells (SMC). Cellular senescence has been recently shown to be linked to atherosclerogenesis; however, few reports have addressed whether cellular senescence is associated with SMC calcification. Our new findings show that the senescent phenotypic change is associated with osteoblastic trans-differentiation in SMC and mammalian sirtuin SIRT1, which is well known as a longevity gene, can exert a protective effect on the cellular senescence-related vascular calcification under hyperphosphatemia. In addition, the activation of Runx2, a potent osteogenic transcriptional factor, in SMC is regulated by SIRT1-p21 axis. The identification of therapeutic targets which can slow down the progression or even reverse the senescent phenotypic change in SMC could be an important step forward in the treatment of vascular calcification.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011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：医学

科研費の分科・細目：内科学、循環器学

キーワード：血管石灰化、細胞老化、長寿遺伝子 Sirtuin、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

William Osler 博士が『ヒトは血管と共に老いる』という言葉を残したように、加齢と共に血管老化が進行し、様々な動脈硬化性疾患の発症につながる。血管老化のメカニズムに関する基礎研究は世界的にもまだ端緒についたばかりであり、その機序の解明はまだ不十分である。近年、「細胞レベルの老化」が加齢にともなう血管老化および血管機能障害に関与していることが示唆されてきている。

「なぜ歳を重ねると血管は硬くなっていくのか」という疑問に対して、以前から幅広いアプローチでの研究がなされてきた。特に近年では血管石灰化に対する分子機序の解明が進むことによって、従来のなれの果てとしての現象ではなく、確実に治療ターゲットとしての位置づけに入ってきている。加齢とともに進む心血管組織における石灰化の中で、特に血管石灰化は高齢者の不安定な血行動態を惹起しており、心血管イベント発症に大きく関与する。その中でも動脈硬化病変の発生・進展には血管構成細胞の老化形質が背景にあることが言われており、血管石灰化の分子機序から見ると、血管平滑筋細胞が骨芽細胞様形質転換を伴うこと自体も老化形質転換のその一表現形とも考えられる。

2. 研究の目的

細胞老化研究の中でも長寿遺伝子として知られる Sir2 (silent information regulator-2) の役割について注目した。これは寿命の延長する酵母株から同定され、下等生物から哺乳類まで高度に保存されている NAD⁺依存性 (class III) ヒストン脱アセチル化酵素である。カロリー制限による寿命延長効果においても大きな役割を担っており、他にアポトーシス抑制、ストレス耐性、代謝面の維持・改善にも重要な役割をしている。哺乳類ホモログとして7種類の Sirtuin ファ

ミリー (SIRT1 から SIRT7) が存在しており、その中で酵母の Sir2 に最も高い相同性を示すものが SIRT1 である。

本研究において、我々は「長寿遺伝子 Sirtuin (Sir2) のヒトホモログ SIRT1 が血管石灰化においても抑制作用を持ち、最終的には抗血管老化作用を発揮する」という仮説を立てた。それを証明すべく、培養系細胞実験から動物実験までの幅広い視点で詳細に検討した。

3. 研究の方法

培養系石灰化モデルとして、高リン刺激を加える血管平滑筋細胞モデルを用いた。実際には、ヒト大動脈血管平滑筋細胞 (Human aortic smooth muscle cells: HASMC) に対して、培養液中のリン濃度 (正常 1.4mmol/L) を 2.6mmol/L にまで濃度依存性の上昇させ、石灰沈着を誘導した。

また、細胞老化形質の確認老化を評価する方法として senescence-associated β -galactosidase (SAB-gal) 活性を用いた。

動物実験に関しては、0.75% アデニン含有餌により誘導されたラット腎不全モデルにおいて、2か月後に著明なメンケベルグ型の大動脈石灰化が形成されることを確認し、そのモデルで細胞老化形質との関連を検討した。

4. 研究成果

【動物実験】

アデニン含有餌による高リン血症を伴う腎不全モデルラットに、メンケベルグ型大動脈中膜石灰化を誘導した。図 1A に示すように、中膜の石灰沈着部位の周囲に多くの老化形質 (SAB-gal 陽性) 細胞が認められ、その老化形質を示した細胞数は中膜石灰化面積に依存して出現していた (図 1B)。時系列の検討から、より早期の段階から中膜細胞の老化形質が誘導され、遅れて (4 週間以降) 微

細な石灰沈着が出現し始めた。

大動脈における蛋白発現の検討では、腎不全誘導により SIRT1 発現は低下し、逆に cell cycle regulator である p21 は著明上昇してした。

今後、石灰化形成における SIRT1/p21 経路の関与を Ex vivo モデルを用いて詳細に検討にすれば、SIRT1 活性を保つことが石灰化抑制、ひいては血管弾性の維持につながることを証明できる可能性がある。

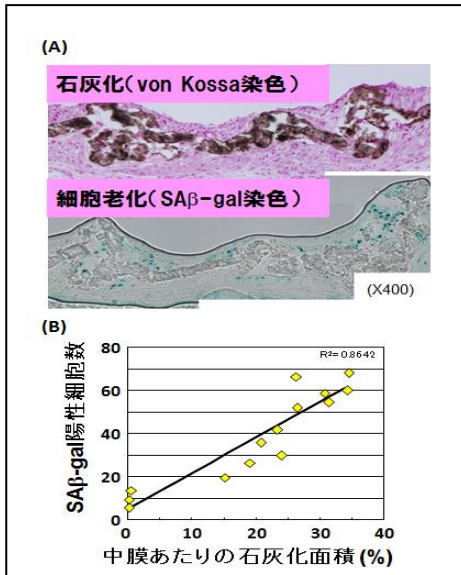


図1. 腎不全ラットにおける大動脈中膜石灰化の周囲に多数認められる老化細胞形質

【培養実験】

培養系血管平滑筋細胞に対する高リン刺激の石灰化モデルを用いて、詳細な分子機序の検討を行った (図2)。

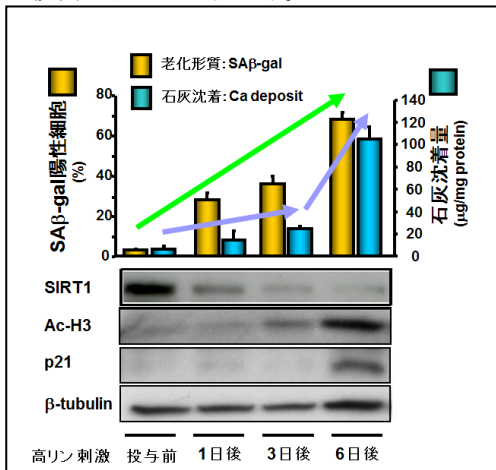


図2. 血管平滑筋細胞の石灰化現象に先行して出現する細胞老化形質

培養系ヒト大動脈平滑筋細胞 (HASMC) への高リン刺激による石灰化誘導で、細胞老化形

質 (SAβ-gal 活性上昇) が惹起され、SIRT1 発現は低下し p21 は上昇した。この変化は石灰沈着の上昇に先行しており、腎不全モデル実験と同様の経過であった。

また、SIRT1 活性の阻害 (siRNA による knockdown) により老化形質・石灰沈着は増悪し、逆に SIRT1 を過剰発現させるとは著明に抑制された。

一方、図3に示すように、分裂寿命による老化 (replicative senescence) を伴っている細胞の方が、同刺激に対する石灰化現象が過剰であることが判明し、そこにも SIRT1-p21 経路が関与していた。

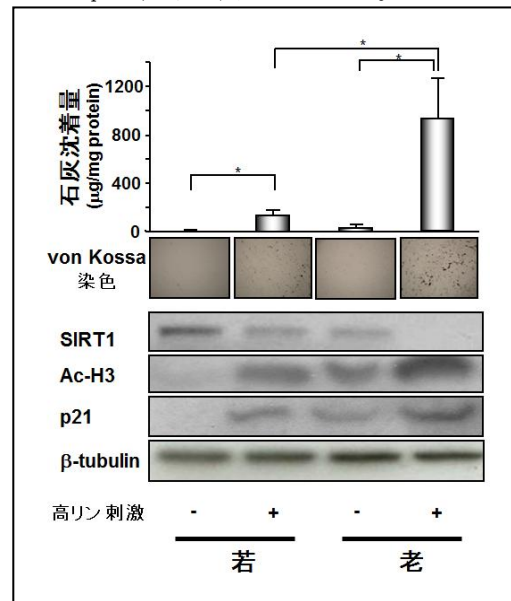


図3. 分裂寿命の老化である Replicative senescence を伴った血管平滑筋細胞 (老) の方が高リン刺激による石灰化誘導に対して過剰反応

高リン刺激による石灰化誘導で代表的な骨関連因子である alkaline phosphatase (ALP) や重要な転写因子である Runx2 の発現が上昇したが、そこに SIRT1 をさらに siRNA を用いて完全にノックダウンすることにより、平滑筋分化マーカーの一つである Caldesmon の発現もさらに低下させ、逆にこれらの骨関連因子の発現はより強く惹起された (図4)。

最後に、高リン刺激による石灰化誘導では、HASMC は骨芽細胞様形質転換 (Runx2 発現の上昇) が惹起され、その形質転換には SIRT1-p21 経路が大きく関わっていることが double knockdown の実験から確認された (図5)。

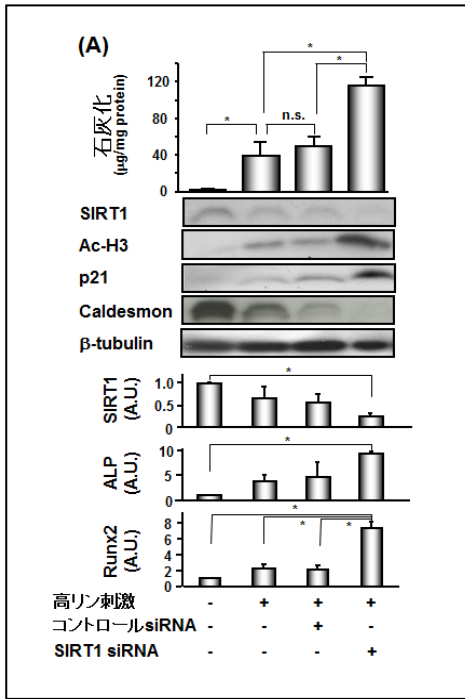


図4. SIRT1 ノックダウンにより骨芽細胞様形質転換が著明に惹起された

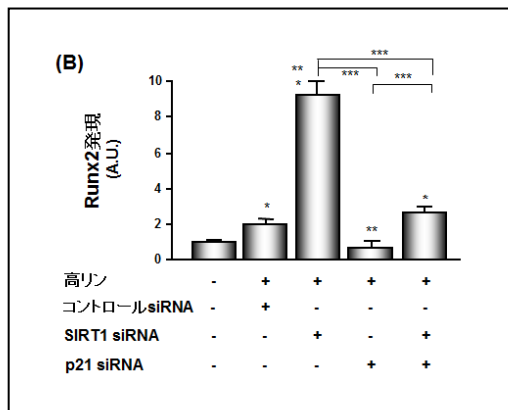


図5. SIRT1-p21 axis による Runx2 発現調節

【まとめ】

血管平滑筋細胞石灰化の初期形成過程において細胞老化形質が大きく関わり、そこに長寿遺伝子 Sirtuin がダイナミックに抗老化作用を示し、最終的に血管石灰化の抑制に関わっている可能性を見出した (図6)。

この新たな知見は、血管石灰化に対する今後の治療戦略の一つとして Sirtuin がターゲットになり得る可能性を示唆するものであり、血管組織を「若く、しなやかに」保つため、それに基づく新たな治療法の開発が期待される。

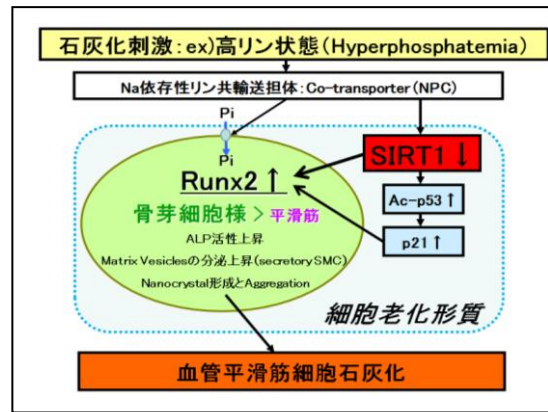


図6. 高リン血症による血管平滑筋細胞石灰化の分子機序における SIRT1 の抑制的制御

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 27 件)

- 1) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Ouchi Y, Ito H, J-EDIT Investigator Group. Lower Physical Activity is a Strong Predictor of Cardiovascular Events in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus beyond Traditional Risk Factors: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). Geriatr Gerontol Int. 2012 Apr;12 Suppl 1:77-87. 査読有
- 2) Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Yoshimura Y, Ouchi Y, Ito H, J-EDIT Investigator Group. Lower Physical Activity, but not Excessive Calorie Intake, is Associated with Metabolic Syndrome in Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). Geriatr Gerontol Int. 2012 Apr;12 Suppl 1:68-76. 査読有
- 3) Araki A, Iimuro S, Ohashi Y, Iijima K, Sakurai T, Umegaki H, Ito H, J-EDIT Investigator Group. Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. Geriatr Gerontol Int. 2012 Apr;12 Suppl 1:18-28. 査読有
- 4) Araki A, Iimuro S, Ohashi Y, Iijima K, Sakurai T, Umegaki H, Ito H, J-EDIT Investigator Group. Long-term

- multiple risk factor intervention in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)-study design, baseline characteristics, and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 Apr;12 Suppl 1:7-17. 査読有
- 5) Umegaki H, Iimuro S, Ohashi Y, Iijima K, Sakurai T, Araki A, Ito H, J-EDIT Investigator Group. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 2012 Apr;12 Suppl 1:110-6. 査読有
- 6) Umegaki H, Iimuro S, Ohashi Y, Iijima K, Sakurai T, Araki A, Ito H, J-EDIT Investigator Group. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Baseline data analysis of Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 2012 Apr;12 Suppl 1:103-9. 査読有
- 7) Iimuro S, Ohashi Y, Iijima K, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Ito H, J-EDIT Investigator Group. Dietary pattern and mortality in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus -Does vegetable- and fish-rich diet improve mortality?: An explanatory study. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 Apr;12 Suppl 1:59-67. 査読有
- 8) 飯島勝矢, 亀山祐美, 秋下雅弘, 大内尉義, 柳元伸太郎, 今井靖, 矢作直樹, Lopez Guillaume, 酒造正樹, 山田一郎. 高齢者におけるウェアラブル血圧センサーの臨床応用: ~認知機能およびストレス感受性からみた血圧短期変動評価への有用性の検討~ Validity and Usefulness of 'Wearable Blood Pressure Sensing' for Detection of Inappropriate Short-Term Blood Pressure Variability in the Elderly: Impact of Cognitive Function and Stress Response. *人工知能学会論文誌* 27 巻 2 号 SP-X (2012 年). 査読有
- 9) Takemura A, Iijima K, Ota H, Son BK, Ito Y, Ogawa S, Eto M, Akishita M, Ouchi Y. Sirtuin 1 retards hyperphosphatemia-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2054-62. 査読有
- 10) Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Coronary artery calcification and cerebral small vessel disease. Association of systemic atherosclerosis. *Circ J.* 2011;75:272-3.
- 11) Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Testosterone Deficiency Accelerates Neuronal and Vascular Aging of SAMP8 Mice: Protective Role of eNOS and SIRT1. *PLoS One.* 2012;7(1):e29598. 査読有
- 12) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2011 Dec 23. 査読有
- 13) Takahashi T, Iijima K, Kuzuya M, Hattori H, Yokono K, Morimoto S. Guidelines for non-medical care providers to manage the first steps of emergency triage of elderly evacuees. *Geriatr Gerontol Int.* 2011 Oct;11(4):383-94. 査読有
- 14) Akishita M, Ohike Y, Yamaguchi Y, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Obstructive sleep apnea exacerbates endothelial dysfunction in people with metabolic syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Aug;59(8):1565-6. 査読有
- 15) Iijima K, Shimokado K, Takahashi T, Morimoto S, Ouchi Y, Members of JGS Disaster Supportive Center. Actions of the Japan Geriatric Society on the 2011 Off the Pacific Coast of Tohoku Earthquake: First Report. *Geriatr Gerontol Int.* 2011;11(4):525-6. 査読有
- 16) Morimoto S, Iijima K, Kuzuya M, Hattori H, Yokono K, Takahashi T. Guidelines for non-medical care providers to detect illnesses in elderly evacuees after the 2011 earthquake off the pacific coast of tohoku. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Nov;59(11):2189-91. 査読有
- 17) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2011;11:438-444. 査読有
- 18) Nomura K, Eto M, Kojima T, Ogawa S, Iijima K, Nakamura T, Araki A, Akishita M, Ouchi Y. Visceral fat accumulation and metabolic risk factor clustering in older adults. *J Am Geriatr Soc.*

- 2010;58:1658-63. 査読有
- 19) Ota H, Eto M, Kano MR, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2205-11. 査読有
- 20) Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, Kameyama Y, Nomura K, Nakamura T, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. *Hypertens Res*. 2010;33:587-91. 査読有
- 21) Ota H, Eto M, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. SIRT1/eNOS axis as a potential target against vascular senescence, dysfunction and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:431-5. Review. 査読有
- 22) Iijima K, Hashimoto H, Hashimoto M, Son BK, Ota H, Ogawa S, Eto M, Akishita M, Ouchi Y. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;210:137-44. 査読有
- 23) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;210:232-6. 査読有
- 24) Son BK, Akishita M, Iijima K, Ogawa S, Maemura K, Yu J, Takeyama K, Kato S, Eto M, Ouchi Y. Androgen Receptor-dependent Transactivation of Growth Arrest-specific Gene 6 Mediates Inhibitory Effects of Testosterone on Vascular Calcification. *J Biol Chem*. 2010;285:7537-44. 査読有
- 25) Fukai S, Akishita M, Yamada S, Hama T, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y. Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 2009;9:282-9. 査読有
- 26) Hashimoto H, Iijima K, Hashimoto M, Son BK, Ota H, Ogawa S, Eto M, Akishita M, Ouchi Y. Validity and Usefulness of Aortic Arch Calcification in Chest X-Ray. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:256-64. 査読有
- 27) Ota H, Eto M, Ako J, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Sirolimus and everolimus induce endothelial cellular senescence via sirtuin 1 down-regulation: therapeutic implication of cilostazol after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2298-305. 査読有
- [学会発表] (計10件)
- 1) Katsuya Iijima, Go Hashizume, Bo-Kyung Son, Hidetaka Ota, Sumito Ogawa, Masato Eto, Masahiro Akishita, Yasuyoshi Ouchi. Inhibition of Apoptosis-Based Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Cilostazol is Associated with Restoration of Mammalian Sirtuin SIRT1. 日本循環器学会・学術集会. 平成23年8月3日～4日, 横浜
- 2) 飯島勝矢, Lopez Guillaume, 酒造正樹, 亀山裕美, 柳元伸太郎, 今井靖, 秋下雅弘, 大内尉義, 山田一郎. 高齢者におけるウェアラブル血圧センサーの臨床応用: 認知機能およびストレス感受性からみた血圧短期変動評価への有用性の検討～. 日本人工知能学会. 平成23年6月1日～3日, 岩手
- 3) 飯島勝矢, 亀山祐美, Lopez Guillaume, 酒造正樹, 山田一郎, 柳元伸太郎, 今井靖, 矢作直樹, 秋下雅弘, 大内尉義. 高齢者の「超」短期血圧変動に対するカフを用いないウェアラブル血圧センサーによる有用性: 高齢者血圧管理のピットフォール. 第11回日本抗加齢医学会総会. 平成23年5月27～29日. 京都
- 4) 飯島勝矢, 亀山祐美, Lopez Guillaume, 酒造正樹, 山田一郎, 柳元伸太郎, 今井靖, 矢作直樹, 秋下雅弘, 大内尉義. 高齢者高血圧に対するカフを用いないウェアラブル血圧センシングの有用性: いかにか高齢者の「超」短期血圧変動を捕まえるか. 第34回日本高血圧学会. 平成23年10月20～22日, 宇都宮
- 5) 飯島勝矢. 血圧変動を意識した高齢者高血圧マネジメント: 血管老化・血管壁硬化から見る基礎的・臨床的アプローチ. 第34回日本高血圧学会. 平成23年10月20～22日, 宇都宮
- 6) 飯島勝矢. Clinical features and molecular mechanisms of vascular aging: Impact of vascular calcification. 第19回日本血管生物医学学会. 平成23年12月9日～10日, 東京
- 7) 飯島勝矢. 『災害時における高齢者医療

対策 ー避難所生活から高齢者をどう守るかー』循環器系疾患の対策とストレスによる誘引. 2011 年度日本老年医学会学術集会. 平成 23 年 6 月 15 日～17 日, 東京

- 8) 飯島勝矢. 『老化・老年病の分子機構：細胞から疾患まで』: 加齢による動脈硬化の分子機序. 2011 年度日本老年医学会学術集会. 平成 23 年 6 月 15 日～17 日, 東京
- 9) 飯島勝矢. 高齢糖尿病患者におけるメタボリック症候群の存在にはカロリー過剰摂取よりも低い身体活動度の関与の方が大きい: J-EDIT 試験. 2011 年度日本老年医学会学術集会. 平成 23 年 6 月 15 日～17 日, 東京
- 10) 飯島勝矢、山口泰弘、小川純人、江頭正人、秋下雅弘、大内尉義. 高齢者の繰り返し返される緊急入院に対する在宅医療導入による入院間隔延長への有用性. 2011 年度日本老年医学会学術集会. 平成 23 年 6 月 15 日～17 日, 東京

[図書] (計 件)

- 1) 飯島勝矢. 虚血性心疾患 強制器から再発予防までの実地診療: 『冠動脈プラーク破裂』. Medial Practice, 2011 年
- 2) 飯島勝矢. 『長寿因子 SIRT1 による血管石灰化の抑制』. Clinical Calcium, 2011 年
- 3) 飯島勝矢. 『高齢者メタボリック・シンδροームと身体活動度 (Physical Activity)』. 医歯薬出版『臨床栄養』, 2011 年
- 4) 飯島勝矢. 『加齢と血管の老化: Aging and Vascular Senescence: Insights from clinical and basic approaches』. 日本臨床, 2011 年
- 5) 飯島勝矢. 『高齢者と地域医療』 「高齢者の災害医療」. 内科, 2011 年
- 6) 飯島勝矢. 『頸動脈壁肥厚』. 血管生物医学事典, 2011 年
- 7) 飯島勝矢. 生活習慣病関連 骨粗鬆症の病態と管理・治療戦略: 『骨血管相関』. Medicinal, 2011 年
- 8) 飯島勝矢. 『骨代謝と血管石灰化』. 日本臨床, 2011 年
- 9) 飯島勝矢. 特集・高齢者の高血圧 『災害時における高齢者高血圧の管理と治療』. Geriatric Medicine (老年医学), 2011 年

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)
特記すべきことなし

○取得状況 (計 0 件)

特記すべきことなし

[その他]

ホームページ等: 特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯島 勝矢 (KATSUYA IIJIMA)
東京大学・高齢社会総合研究機構・准教授
研究者番号: 00334384

(2) 研究分担者

江頭 正人 (MASATO ETO)
東京大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号: 80282630

(2) 研究分担者

大田 秀隆 (HIDETAKA OTA)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 20431869