

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390318

研究課題名(和文)肝内胆管癌を標的とするハイブリッドペプチドによる新しいバイオ療法の研究開発

研究課題名(英文)Development of novel bio-therapy using hybrid peptide against intrahepatic cholangio carcinoma

研究代表者

石毛 和紀(Ishige, Kazunori)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20597918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：ハイブリッドペプチドは、癌細胞の細胞表面に特異的に結合するリガンドペプチドと細胞殺傷効果を有する膜溶解ペプチドを結合させた新しい分子標的薬である。固形がんにおいて高発現するインターロイキン4受容体(IL-4R)に注目し、胆道がんへの分子標的薬であるIL-4Rハイブリッドペプチドの有用性を検討した。殺細胞効果について、細胞ではMTT assay、個体ではxenograft modelを用いて評価した。IL-4Rハイブリッドペプチドは、胆道がん細胞株を用いたin vitro, in vivoの試験において優れた抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。In vivo試験にて副作用は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：It is known that the interleukin-4 receptor alpha (IL-4R alpha) is highly expressed on the surface of various human solid tumors. We have newly designed IL-4R alpha-lytic hybrid peptide composed of binding peptide to IL-4R alpha and cell-lytic peptide. Here, we evaluated the antitumor activity of the IL-4R alpha-lytic hybrid peptide as a novel molecular targeted therapy in human biliary tract cancer (BTC) cells. IL-4R alpha-lytic hybrid peptide showed cytotoxic activity in six BTC cell lines with a concentration that killed 50% of all cells (IC50) as low as 5 micromoles/L. In addition, intravenous administration of IL-4R alpha-lytic hybrid peptide significantly inhibited tumor growth in a xenograft model of human BTC in vivo. Taken together, these results indicated that the IL-4R alpha-lytic hybrid peptide is a potent agent that might provide a novel therapy for patients with BTC.

研究分野：消化器病学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：胆道系悪性腫瘍 分子標的治療 ハイブリッドペプチド サイトカイン 受容体

1. 研究開始当初の背景

原発性肝癌に属する肝内胆管癌は、肝外胆管癌（以下胆道癌）と同様に早期に腹膜播種性転移や肝転移を高率に生じ、化学療法や放射線療法に対して抵抗性を示す事が多く、完全治癒の期待出来ない難治性の癌である。本邦における肝内胆管癌と胆管癌の発生率は国際的に比べても高く、しかも、肝内胆管癌に関しては、最近、欧米諸国と同様に発生率・死亡率とも増加している。今後の癌医療においては、抗癌化学療法に加えて、これら肝内胆管癌の進行症例に対する、分子標的療法を含む新規治療法の演じる役割は大きい。

近年、細胞殺傷能力を有するペプチドが複数報告されており、これらペプチドには強力な抗腫瘍効果を有するものがある。陽イオン抗菌ペプチドは、陰イオンに電荷している細菌細胞膜には結合しポア形成により毒性を発揮するが、哺乳類細胞は電荷が両性で結合が弱く障害をきたさない。一方、癌細胞は正常細胞に比して、その細胞膜成分に phosphatidylserine の含有量が多く陰イオンに電荷している。ロイシンとリシンからなる 15-17 アミノ酸の合成ペプチド、KKKLLKLLKLLKLLKLLK(斜体はD体アミノ酸)について、正常細胞と癌細胞に対する細胞障害性と結合性を評価したところ、癌細胞で感受性が顕著に高く、ペプチドの癌細胞膜への結合亢進による癌細胞への優れた選択性が得られることが判明した。そこで川上らは、癌細胞表面特異的な「弾頭ペプチド」と癌細胞膜融解による細胞殺傷効果を有する「爆薬ペプチド」を組み合わせ、抗癌活性を有する新規キメラペプチドを見出すことに成功し、この一群を「ハイブリッドペプチド」と命名した。ハイブリッドペプチドは胆癌動物系において、強力な抗腫瘍効果と安全性が確認されている。

今後の癌医療において、抗癌化学療法に加えて新規治療法の演じる役割は大きい。そこで強力な抗腫瘍効果を有する「ハイブリッドペプチド」を用いた肝内胆管癌に対する新しいバイオ療法の確立を目的として本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、様々な固形がんにおいて、インターロイキン4受容体 (IL-4R) が高発現していることが報告されてきたことより、IL-4R に注目して、肝内胆管癌を含む胆道癌への新しい分子標的治療を確立する。IL-4R に結合する IL-4R ハイブリッドペプチドの有用性を示すべく研究を進めた。

3. 研究の方法

IL-4R の発現解析として、胆道癌細胞株を

使用して、ウェスタンブロット法、real-time PCR 法を用いて発現の有無を確認した。ペプチドの腫瘍特異性に関しては、蛍光ペプチドを用いて、FACS と共焦点顕微鏡を用いて評価した。IL-4R -hybrid peptide の殺細胞効果について、細胞レベルにおいては MTT assay、動物レベルでは、xenograft model を作製し、抗腫瘍効果について検討を行った。

4. 研究成果

胆道癌細胞株 6 種類における IL-4R の発現をウェスタンブロット法を用いて解析した (図 1)。6 種類のすべて細胞株において IL-4R の発現が認められた。FACS において IL-4R 発現を定量化し、IC50 値との相関および IC50ratio との相関を確認し、IL-4Rα の発現量が多い細胞株では hybrid peptide はより強い抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。

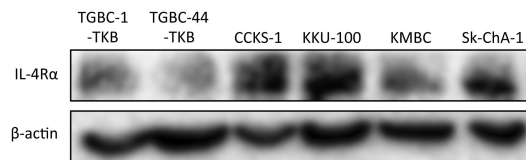


図 1. 胆道癌細胞株における IL-4R の発現

胆道癌細胞株における IL-4R -hybrid peptide の殺細胞効果を、MTT assay にて解析し、6 種類の胆道癌細胞株での殺細胞効果を認めた (図 2)。

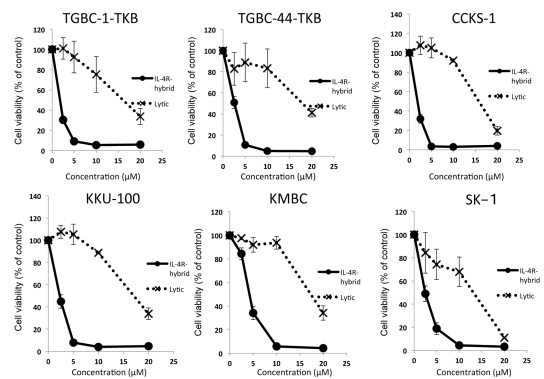


図 2. 胆道癌細胞株における IL-4R -hybrid peptide の殺細胞効果

さらに、マウスに胆道癌細胞を皮下腫瘍移植し xenograft model を作製し、食塩水をコントロールとして、lytic peptide, IL-4R -hybrid peptide を 5, 10 mg/kg の dose にて腫瘍内投与した。食塩水, lytic peptide では腫瘍が増大しているのに対して、IL-4R -hybrid peptide では、濃度依存的に腫瘍の縮小を認め (図 3)、肝や腎機能障害や体重減少などの有害事象は認められなかった。

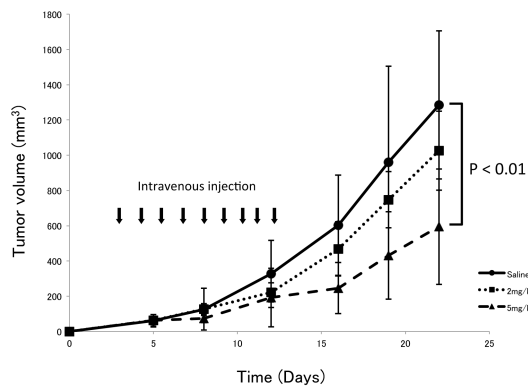


図3．胆道癌細胞の xenograft model における IL-4R α -hybrid peptide の抗腫瘍効果

IL-4R α は胆道癌に高頻度に発現しており，新しい分子標的療法の target として有用な受容体であることが示唆された．胆道癌細胞株において，*in vitro* および *in vivo* の試験において Hybrid peptide の有用性を示すことが出来た．また，腫瘍内投与における副作用は認めなかった．これらのことより，IL-4R α -hybrid peptide は今後の胆道癌の治療の一助になると考えられ，新たなオーダーメイド治療が期待出来ると考えられた．

本研究内容は，Int J Hepatology 2014 に発表予定である (<http://dx.doi.org/10.1155/2014/584650>) ．

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)

- (1) Ito T, Kimura S, Seto K, Warabi E, Kawauchi Y, Shoda J, Tabuchi K, Yamagata K, Hasegawa S, Bukawa H, Ishii T, Yanagawa T: Peroxidoxin I plays a protective role against UVA irradiation through reduction of oxidative stress. J Dermatol Sci 74:9-17, 2014. (査読有)
- (2) Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J: Expression of N-acetylglucosaminyl-transferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. J Gastroenterol 49:702-714, 2014. (査読有)
- (3) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Gotoh N, Tokushige K, Hashimoto E, Utsunomiya H, Takahashi H, Ishii T, Yamamoto M, Shoda J: Deletion of Nrf2 leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed atherogenic plus high-fat diet. J Gastroenterol 48:620-32, 2013. (査読有)
- (4) Matsuda A, Kuno A, Matsuzaki H, Kawamoto T, Shinkai T, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Ikehara Y, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H: Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with Wisteria floribunda agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma. J Proteomics 85:1-11, 2013. (査読有)
- (5) Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J: Exercise training decreases elevated serum ferritin and lipid peroxidation marker levels in middle-aged obese men with non-alcoholic fatty liver disease. Medicine & Science in Sports & Exercise 45:2214-22, 2013. (査読有)
- (6) Harada H, Warabi E, Matsuki T, Yanagawa T, Okada K, Uwayama J, Ikeda A, Nakaso K, Kirii K, Noguchi N, Bukawa H, Siow R, Mann G, Shoda J, Ishii T, Sakurai T: Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain. J Neuroscience 2013;33:14767-14777. (査読有)
- (7) Kitagawa K, Nakajima G, Kuramochi H, Ariizumi S, Yamamoto M: Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1 is a novel prognostic indicator for human hepatocellular carcinoma. Mol & Clin Oncol 1:1039-1048, 2013.
- (8) Matsushita N, Aruga A, Inoue Y, Kotera Y, Terada K, Yamamoto M: Phase I clinical trial of a peptide vaccine combined with tegafur-uracil plus leucovorin for treatment of advanced or recurrent colorectal cancer. Oncol Rep, 29:951, 2013.
- (9) Yamaguchi H, Kuboki Y, Hatori T, Yamamoto M, Shimizu K, Shiratori K, Shibata N, Shimizu M, Furukawa T: The discrete nature and distinguishing molecular features of pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms of the gastric type, pyloric gland variant. J Pathology 213:335-341, 2013.
- (10) Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Ishige K, Yamagata K, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, Kawakami K: Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in head and neck squamous cell carcinoma. Oncology Report 2013;29: 2147-53. (査読有)
- (11) Oh S, Kim M, Eto M, Kim B, Shoda J, Tanaka K: New approach for obesity treatment incorporating individual self-management education. J Obesity & Weight Loss Therapy 2013 doi:10.4172/2165-7904.1000164. (査読有)
- (12) Oh S, Tanaka K, Noh J, So R, Tsujimoto T, Sasai H, Kim M, Shoda J: The relationship

- between reduction in abdominal fat in lifestyle management and obesity-related health risk factors. Physical activity, moderate or vigorous exercise & NAFLD. Diabetes, Metab Syn & Obesity 2014 doi:10.1089/met.2013.0143. (査読有)
- (13) Seto K, Uchida F, Baba O, Yamatoji M, Karube R, Warabi E, Yanagawa T, Onizawa K, Miyoshi E, Shoda J, Bukawa H: Negative expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis. Springer Plus 2013. doi:10.1186/2193-1801-2-657. (査読有)
- (14) Shoda J, Ishige K, Sugiyama H, Kawamoto T: Biliary tract carcinoma: clinical perspective on molecular targeting strategies for therapeutic options. JHBPS 19:342-353, 2012. (査読有)
- (15) Kishida M, Ishige K, Horibe T, Tada N, Koibuchi N, Shoda J, Kita K, Kawakami K. Orexin 2 receptor as a potential target for the immunotoxin and antibody-drug conjugate cancer therapy. Oncology Letters 3:525-529, 2012. (査読有)
- (16) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J: Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. J Gastroenterol 47:924-35, 2012. (査読有)
- (17) Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H: Novel Function of Niemann-Pick C1-Like 1 as a Negative Regulator of Niemann-Pick C2 Protein. Hepatology 55:953-64, 2012.
- (18) Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T: Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in Peroxiredoxin I-deficient mice. Cancer Chemother Pharmacol 71:503-509, 2012. (査読有)
- (19) Onuki K, Shoda J, Kawamoto T, Ariizumi S, Yamamoto M.: Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in intrahepatic cholangiocarcinoma and its association with clinical findings. Tokyo Joshi Ikadaigaku Zasshi 82:62-69, 2012. (査読有)
- (20) Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Tokita M, Sakurai H, Tsuboi K, Matsuzaki Y, Tokue K: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80:992-5, 2011. (査読有)
- (21) Sugiyama H, Onuki K, Ishige K, Baba N, Ueda T, Matsuda S, Takeuchi K, Onodera M, Nakanuma Y, Yamato M, Yamamoto M, Hyodo I, Shoda J: Potent *In Vitro* and *In Vivo* Antitumor Activity of Sorafenib Against Human Intrahepatic Cholangio- carcinoma Cells. J Gastroenterol 46:779-789, 2011. (査読有)
- (22) Yamanashi Y, Takada T, Yoshikado T, Shoda J, Suzuki H: Biliary NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. Gastroenterology 140:1664-1674, 2011. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 31 件)
- (1) 藤 栄治, 秋山健太郎, 正田純一: p62-Nrf2 遺伝子二重欠損マウスは過食により NASH を自然発症する 第 17 回日本肝臓学会大会(東京)平成 25 年 10 月 9 日-10 日
- (2) 正田純一, 田中喜代次: ワークショップ 16: 運動と内科疾患~運動療法の有益性と不利益性の境界~ 肥満・生活習慣病と肝胆道疾患, 運動療法による予防と治療 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (3) 正田純一, 小野塚太郎, 志田隆史, 丸山剛, 江口 清: 肥満者女性に対する加速トレーニングの効果についての予備検討 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (4) 小野塚太郎, 志田隆史, 丸山 剛, 江口清, 志波直人, 正田純一: 筋萎縮予防法ハイブリッド訓練の女性 NAFLD 患者に対する有用性の検討第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (5) 小貴建一郎, 樋口亮太, 谷澤武久, 梶山英樹, 川本徹, 山本雅一, 中沼安二, 大河内信弘, 松田厚志, 久野 敦, 成松 久, 正田純一: 肝内胆管癌の新規糖蛋白質マーカーの開発 第 49 回胆道学会(千葉)平成 25 年 9 月 19 日-20 日
- (6) 江口 清, 丸山 剛, 正田純一: 肥満者を対象とした加速度トレーニングの試み 第 50 回リハビリテーション学会(東京)平成 25 年 6 月 13 日-15 日
- (7) 志田隆史, 上牧 隆, 磯辺智範, 岡本嘉二, 正田純一: FibroScan の肝脂肪量測定による NAFLD の非侵襲的診断法 第 38 回日本超音波検査学会(松山)平成 25 年 6 月 14 日-16 日
- (8) 志田隆史, 磯辺智範, 岡本嘉二, 上牧隆, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患における Controlled Attenuation Parameter の有用性の検討 第 86 回日本超音波医学会(大阪)平成 25 年 5 月 24 日-26 日
- (9) 磯辺智範, 岡本嘉二, 志田隆史, 正田純一: MRS と CAP による NAFLD の非侵

- 襲的評価ツールとしての有用性 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 5 日
- (10) 呉世昶, 田中喜代次, 加藤千晶, 正田純一: 中年肥満男性における非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の病態改善を目指した食事・運動療法の展開 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 5 日
- (11) 秋山健太郎, 池田 瑛, 藤 栄治, 正田純一: NASH を自然発症する過食肥満マウスの腸管病変と probiotics による病態改善効果 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (12) 正田純一: 胆道疾患 - 肥満・生活習慣病と胆道疾患 第 49 回日本肝臓学会総会教育講演(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (13) 秋山健太郎, 池田 瑛, 藤 栄治, 正田純一: 過食肥満により脂肪性肝炎を自然発症する p62/Nrf2 遺伝子二重欠損マウスの腸管病変とその病態的意義 第 49 回日本肝臓学会総会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (14) 呉世昶, 田中喜代次, 加藤千秋, 正田純一: 運動実践は転写因子 Nrf2 の賦活化し非アルコール性脂肪性肝疾患の肝病態を改善する 第 49 回日本肝臓学会総会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (15) 磯辺智範, 岡本嘉一, 志田隆史, 小野塚太郎, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における非侵襲的な病態評価のための新しいツール-Proton MRS と Fibroscan- 第 99 回日本消化器病学会(鹿児島)平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (16) 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 肥満者の肝機能障害および代謝異常の改善を目指した新しい治療戦略の展開 第 99 回日本消化器病学会総会(鹿児島)平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (17) 池田 瑛, 藤 栄治, 正田純一: 脂肪性肝炎を自然発症する過食肥満マウスの腸管病変と病態的意義, probiotics の効果 第 99 回日本消化器病学会(鹿児島)平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (18) 加藤千晶, 小野塚太郎, 呉世昶, 江藤幹, 田中喜代次, 志田隆史, 正田純一: 肥満者における肝病態の改善に向けた健康支援とその成果. 第 14 回日本健康支援学会年次学術大会(京都)平成 25 年 3 月 8 日
- (19) 小野塚太郎, 尹之恩, 加藤千晶, 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 肥満者に対する加速度トレーニングの有用性に関する予備検討. 第 14 回日本健康支援学会年次学術大会(京都)平成 25 年 3 月 8 日
- (20) 磯辺智範, 岡本嘉一, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) と Controlled attenuation parameter (CAP) による異所性脂肪の非侵襲的診断と病態評価. 第 39 回日本肝臓学会東部会(東京), 2012.12.6-7
- (21) 正田純一: 肝病態における転写因子 Nrf2 の演じる生体防御機構 第 7 回臨床ストレス応答学会 東京 平成 24 年 11 月 26 日
- (22) 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 運動療法は体重減少とは独立して肝病態と代謝異常を改善する. 第 16 回日本肝臓学会大会(神戸), 2012.10.10-13
- (23) 岡田浩介, 藤 栄治, 正田純一: Nrf2/p62 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し肝腫瘍を発生する. 第 16 回日本肝臓学会大会(神戸), 2012.10.10-13
- (24) 正田純一: 胆石の種類と成因. 日本胆道学会認定指導医養成講座 3. 第 48 回日本胆道学会学術集会(東京), 2012.9.20-21
- (25) 正田純一: 肥満と肝臓病, その予防と治療 第 60 回日本教育医学会記念大会つくば市 平成 24 年 8 月 26 日
- (26) 田村孝史, 福永 潔, 山岸良匡, 正田純一, 相川達也, 大河内 信弘. 茨城県における肝がん疫学調査~中間報告より~. 第 48 回日本肝臓学会総会(東京), 2012.6.7-8
- (27) 岡本嘉一, 磯辺智範, 小野塚太郎, 志田隆史, 池田 瑛, 南 学, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における骨格筋脂肪化が肝病態へ及ぼす影響. 第 48 回日本肝臓学会総会(東京), 2012.6.7-8
- (28) 岡田浩介, 藤 栄治, 徳重克年, 石井哲郎, 橋本悦子, 正田純一: Nrf2/p62 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し, 肝腫瘍を発生する. 第 48 回日本肝臓学会総会(東京), 2012.6.7-8
- (29) 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 減量目的の運動療法が内臓型肥満者の肝および代謝病態に及ぼす影響について. 第 48 回日本肝臓学会総会(東京), 2012.6.7-8
- (30) 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 減量目的の運動療法が肥満者の肝病態に及ぼす影響について. 第 98 回日本消化器病学会総会(東京), 2012. 4.19-21
- (31) 岡田浩介, 藤 栄治, 正田純一: 疾病モデルより解明された肝病態に対する転写因子 Nrf2 の演じる生体防御機構. 第 98 回日本消化器病学会総会(東京), 2012.4.19-21

〔図書〕(計 5 件)

- (1) Shoda J: Epidemiology and Pathogenesis of

Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular Carcinoma. NOVA Science Publishers, New York, 2014, In press. 総ページ 14

- (2) 正田純一:生活習慣と胆道癌-胆管癌集団発症への対策も含めて Annual Review 消化器 2014 中外医学社(東京) pp.258-262, 2014. 総ページ 5
- (3) 正田純一:胆道の炎症 内科学書第8版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店(東京), pp.349-351, 2013. 総ページ 3
- (4) 正田純一:原発性硬化性胆管炎 内科学書第8版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店(東京), pp.352-353, 2013. 総ページ 2
- (5) Shoda J, Kawamoto T, Yamamoto M: Gallbladder Cancer - Pathogenesis and Molecular Targeting Strategies for Therapeutic Options. In: Horizons in Cancer Research. Volume 48, Watanabe, ed. NOVA Science Publishers, New York, pp.1-24, 2012. 総ページ 24

〔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1件)

名称:肝内胆管がんの検出, 判別方法
発明者:正田純一
権利者:筑波大学
種類:発明
番号:8,557,602
取得年月日:H25.10.15.
国内外の別:国外

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

石毛 和紀 (ISHIGE KAZUNORI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号:20597918

(2)研究分担者

竹内 薫 (TAKEUCHI KAORU)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号:00192162

研究分担者

中山 正道 (YANAGAWA TORU)

東京女子医科大学・医学部・講師 (H23)
研究者番号:00338980

研究分担者

柳川 徹 (YANAGAWA TORU)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号:10312852

研究分担者

山本 雅一 (YAMAMOTO MASAKAZU)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号:60220498

研究分担者

川上 浩司 (KAWAKAMI KOJI)
京都大学・医学系研究科・教授
研究者番号:70422318

研究分担者

正田 純一 (SHODA JUNICHI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号:90241827

(3)連携研究者

()

研究者番号: