

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591601

研究課題名(和文)短鎖脂肪酸とその受容体発現からみた低出生体重児におけるプロバイオティクスの有用性

研究課題名(英文)Effects of probiotics on expression of short chain fatty acid receptors in low birth weight infants.

研究代表者

清水 俊明 (SHIMIZU, TOSHIAKI)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：30260889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：NICUでのBifidobacterium breve投与方法を検討し、蒸留水に溶解して、安定期は4ml一括投与方法が最も安全で効果的と考えられた。また低出生体重児のNICU退院後の腸内細菌叢を調べたところ、生後早期のB.breve投与が腸内細菌叢として定着したことが証明された。

仔ラットにB.breveを投与したところBifidobacteriumの割合が増加した一方、Bacteroidesの割合の減少を認め、glutathione peroxidase 2などの炎症関連分子の発現の抑制を確認した。さらにCXCL13などの発現亢進および組織におけるIgA産生の亢進を認めた。

研究成果の概要(英文)：To study the efficacy and safety of Bifidobacterium breve (B.breve) on low birth weight infant in NICU we examined the optimum way of B.breve administration. 10 extended 9 CFU of B.breve dissolved 4ml of distilled water should be ingested at once during stable period. Early administration of B.breve indicated that the microbiota could colonize in the later life of infants.

After B.breve administration, significant increases in the numbers of Bifidobacterium in both the cecum and colon were confirmed during the newborn period. The expression of inflammation-related genes, including glutathione peroxidase 2 was significantly reduced in the colon during the newborn period. On the other hand expression of CXCL13 and IgA production in the colonic mucosa was significantly increased.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：低出生体重児 プロバイオティクス 短鎖脂肪酸 バリヤー機能 マイクロアレイ Bifidobacterium IgA

1. 研究開始当初の背景

近年の新生児医療の充実により低出生体重児の生命予後は、たとえ 1000g 未満の極低出生体重児であっても極めて良好となっている。しかしながら、児のインタクトサバイバルを目指すためには、十分な栄養の供給と、感染症や児の未熟性に起因する種々の合併症を防止することが非常に重要と考えられる。

その意味から、低出生体重児の消化管機能を改善し、感染予防効果を有し、新生児壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis: NEC) や消化管アレルギーの発症を抑えることが知られているプロバイオティクスの投与が、現在多くの施設で行われている。最近、プロバイオティクスの安全性や有効性などについて全国 61 の *Bifidobacterium breve* (*B. breve*) の投与を行っている新生児関連施設にアンケート調査を行ったところ、安全性は確立されているもののその有用性あるいは有効な投与方法は、未だ検討を要するという結果であった (久田, 清水, 第 10 回新生児栄養フォーラム, 2010)。

プロバイオティクスについての研究に関して、これまでに私たちは低出生体重児を対象に *B. breve* の投与により正常な腸内細菌叢の早期確立が望めること (Li, Shimizu, et al. *Pediatr Int*, 2004)、NEC や重症感染症の予防が可能であること (Satoh, Shimizu, et al. *Int J Probiotics Prebiotics*, 2007)、短鎖脂肪酸である酪酸の産生を抑制すること (Wang, Shimizu, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007) などを報告してきた。その結果、低出生体重児に対してプロバイオティクスの投与が有用であるメカニズムとして、腸管内で腸内細菌によって産生される短鎖脂肪酸の役割が大きいことが予測されたが、現在までのところ海外における報告も含め、プロバイオティクスの有用性に多彩な生理作用を有する短鎖脂肪酸が果たす役割についての詳細な検討は見当たらない。

短鎖脂肪酸は消化管において、腸粘膜細胞のエネルギー源となるほか、腸管運動、粘膜血流、水・電解質トランスポート、さらには免疫応答の調節など様々な生理作用を有することが知られているが、最近になって、遊離脂肪酸受容体 (free fatty acid receptor: FFAR) に作用してそれらの生理作用を発揮することが明らかとなっている。しかしながらプロバイオティクスの投与が、それらの受容体の発現にどのような影響を及ぼしているかは現時点で不明であり、私たちがこれまでに行ってきた DNA microarray assay を用いて、短鎖脂肪酸受容体に加え上皮成長因子や tight junction 構成蛋白、あるいは抗炎症性シグナル伝達

分子の発現を多角的に検討することによって、プロバイオティクスの有用性を短鎖脂肪酸との関係から証明することも可能と考える。

そこで今回、低出生体重児とくに極低出生体重児に対するプロバイオティクス投与の有用性ならびに有効な投与方法の確立を目指し、そのメカニズムとして短鎖脂肪酸が果たす役割について検討することを目的に、本研究の計画に至った。

2. 研究の目的

(1) 未熟仔・新生仔ラットを用い、ビフィズス菌および乳酸菌を投与して、分子生物学的手法により大腸粘膜における短鎖脂肪酸受容体 (FFAR ファミリー) および上皮成長因子や tight junction 構成蛋白などの発現、炎症性および抗炎症性シグナル伝達分子の発現への影響を明らかにする。さらに、この結果を踏まえて、腸粘膜の成熟や抗炎症効果が期待される短鎖脂肪酸の種類を明らかにする。

(2) Confluent 状態に達する前の腸粘膜細胞 T84 を用いてビフィズス菌や乳酸菌が産生する乳酸および短鎖脂肪酸が、管腔/基底間電気抵抗 (trans-epithelial electrical resistance: TEER) に与える影響を検討することにより、短鎖脂肪酸の腸粘膜バリアー機能に及ぼす影響を明らかにする。この結果から、未熟な腸管機能の改善および腸管 integrity の維持が期待できる短鎖脂肪酸の種類や量を明らかにする。

(3) 出生体重 1500g 未満の極低出生体重児を対象として、ビフィズス菌および乳酸菌とともにビフィズス菌増殖因子を投与し、糞便中ビフィズス菌、乳酸菌および糞便中短鎖脂肪酸の同定と定量を行い、投与菌やその増殖因子の種類や量の違いによる腸管で産生される短鎖脂肪酸の種類や量の違いを明らかにする。これらの結果を踏まえて、理想的な腸管内での短鎖脂肪酸の産生を得ることができるプロバイオティクスおよびプレバイオティクスの至適投与量や種類を明らかにする。

以上の動物実験、細胞培養実験、および臨床研究を研究期間の 3 年間で順に行い、低出生体重におけるプロバイオティクス投与の有用性のメカニズムと有効な投与方法を、短鎖脂肪酸およびその受容体発現の観点から明らかにしていく。さらに、分子生物学的検討や培養細胞を用いた検討の結果から、新たに明らかとなった短鎖脂肪酸の種類や量に関する知見に関しては、その結果を反映させながら実際に低出生体重児を対象とした臨床検討において、投与するビフィズス菌や乳酸菌、あるいはビフィズス菌増殖因子の投与方法などを再検討し、最も効率の良い投与方法の検討を行っていく。

臨床研究における低出生体重児に対するプロバイオティクスの有用性では、NEC や感染症の予防、あるいは消化管機能の改善といった児に対する有効性が報告されているが、そのメカニズムを証明した研究は非常に少なく、短鎖脂肪酸およびその受容体発現の観点から検討した報告はない。従って本研究は学術的にも意味のある独創的な検討と考えられる。

短鎖脂肪酸受容体として知られている FFAR ファミリーのうち、近年オーファン G 蛋白共役型受容体のリガンド探索の結果同定された GPR (G-protein coupled receptor) 43 が、腸内細菌叢との相互作用で腸管における炎症応答を調節していることが報告された (Maslowski, et al. Nature, 2009)。今回の検討において DNA microarray assay を用いて、GPR43 を含め炎症に関するシグナル伝達分子の発現を検討することにより、プロバイオティクスの有用性を分子生物学的手法により証明するものであり、先駆的で学術的にも価値の高い研究と考える。

さらに、腸粘膜細胞 T84 を用いた短鎖脂肪酸の腸管粘膜 integrity に対する機能的解析では、通常は confluent 状態で行う実験を pre-confluent 状態で行うことによって、tight junction が未成熟である低出生体重児を想定した検討が可能であり、この培養実験系の確立により腸管粘膜 integrity の発達過程を観察することは、これまでに報告のない独創的な研究と考える。

本研究の最大の特徴は、日常診療における重要な課題について、全国アンケートを行って得られた結果をもとに、まず分子生物学的手法を用いて得られた結果 (プロバイオティクスの効果に関する短鎖脂肪酸の種類) および細胞培養実験により得られた結果 (粘膜細胞の integrity 維持に必要な短鎖脂肪酸の種類および量) から、臨床研究を行ってプロバイオティクスの有効な投与方法をビフィズス菌増殖因子の種類や量を含め、理想的な腸管内での短鎖脂肪酸の産生を目的として検討していくことである。今回得られた結果を臨床の場に還元することにより、低出生体重児のインタクトサバイバル率の向上が期待されることから、本研究は社会的にも貢献度の高い検討と考える。

3. 研究の方法

(1) 未熟仔ラットを用いた分子生物学的検討

妊娠ラット (Wistar 系) を麻酔下で帝王切開し、在胎 20 日で未熟仔ラットを出生させ、呼吸および体温管理を行いつつ胃瘻を造設する。以後、温浴槽を用いて保温および保湿に努め、胃瘻よりミルクを注入し

て飼育を行っていく。対照とし満期 (在胎約 21 日) で出生したラットを用い、同様に胃瘻を造設して飼育を行う。

B.breve および *Lactobacillus casei* (*L.casei*) をそれぞれラット用人工乳に 10^8 、 5×10^8 、 10^9 CFU/日の割合で添加して飼育し、生直後および生後 3、7 日にペントバルビタール投与にて呼吸を停止させ、小腸および大腸粘膜を採取し凍結保存する。さらに酪酸の prodrug である Tributyrin (0.5g/kg) の投与を各群で行い、同様に腸管粘膜を採取する。

摂取した腸管粘膜から mRNA を抽出し、cDNA を作成した後、DNA microarray assay を用い、FFAR (GPR40、41、43、120)、IGF-、EGF、occludin、claudin、Stat、Cox、Smad、NF- κ B、PPAR- γ 、Resolvin などの発現を網羅的に捉え、real time PCR 法を用いてその発現を確認し、未熟仔ラット群と対照群とで比較を行う

(Yamakawa, Shimizu, et al. 2nd ASPR, 2006)

(2) Pre-confluent 状態の T84 細胞を用いた粘膜細胞 integrity の検討

ヒト大腸癌由来 T84 細胞を transwell 上で培養し、顕鏡法および volt-ohm meter による TEER 値から confluent 状態に達する前の 3 日間を pre-confluent 状態として、この期間で実験を行う。また対照として confluent 状態でも同様の実験を行う。

Pre-confluent 期間の 3 日間で、ビフィズス菌が産生する乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸を培養液 (管腔および基底側) にそれぞれ 1、5、10 μ g/ml となるように添加する。

Volt-ohm meter を使用して TEER を pre-confluent 状態の 3 日間で測定し、permeability (tight junction 機能) の基礎値を調べ、さらに permeability 亢進作用を有する IFN- γ (10ng/ml) の基底側への添加による TEER 値の変化を検討する (金子、清水、他、第 30 回日本小児栄養消化器肝臓学会、2005)。また、管腔側から基底側の蛍光色素標識物質 (fluorescein sulfonate: FS, MW478 および FITC-dextran: FD-4, MW440) のクリアランスの基礎値および IFN- γ 刺激によるクリアランスの変化も同様に検討する。

(3) 低出生体重児を対象としたプロバイオティクスの有用性の検討

分子生物学的検討および培養細胞を用いた検討から得られた結果をもとに、上皮成長因子、tight junction 構成蛋白、抗炎症因子の発現および粘膜細胞の integrity 維持に関する短鎖脂肪酸をそれぞれ同定し、低出生体重児の腸管内でそれらの短鎖脂肪酸が最も効率よく産生されるプロバイオテ

イクスの投与方法を検討する。

(4) 対象:両親の同意を得て、当科 NICU 入院となった出生体重 1500g 未満の極低出生体重児 40 例を対象とする。

方法:対象を現在臨床の場で投与されている量と同量の *B.breve* (5×10^9 CFU/日)のみを投与する群と、ビフィズス菌増殖因子として知られるフラクトオリゴ糖 (5g/kg/日) ラフィノース (5g/kg/日) またはラクトフェリン (0.5g/kg/日) を *B.breve* と同時に投与した群の計 4 群 (各群 10 例) に分けて検討を行う。

B.breve 投与前および投与後 2 週、4 週、8 週に採便を行い、糞便中短鎖脂肪酸分析を HPLC 法にて行い (Wang, Shimizu, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007) 便中細菌の分析を定量的 RT-PCR 法にて実施する (Wada, Shimizu, et al. J Appl Microbiol, 2010) さらに各群における糞便中短鎖脂肪酸濃度と糞便中細菌、腸管感染症、敗血症、NEC、アレルギー症状などの発症率との関係および血中エンドトキシン値、高感度定量的 RT-PCR による血中腸内細菌 (*Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* など) の検出率との関係を検討する (Sakaguchi, Shimizu, et al. J Clin Microbiol, 2010)。

4. 研究成果

(1) まず我が国における NICU のプロバイオティクス使用の現状について把握するために、2 年前に行った一次アンケートをもとに二次アンケート調査を施行した。その結果、*B.breve* 投与の適応は 1500g 未満の極低出生体重児であり、経腸栄養開始時から投与が多く、1 日量としては、0.5~1 包 (0.6~1.2g) 蒸留水に溶解する 경우가多いが、母乳や人工乳に溶解する施設もあり投与期間は施設ごと様々であった (図 1、2)。

そこで、安全かつ効果的な *B.breve* 投与方法を検討し、浸透圧を上昇させず菌数の減少を抑えられる投与方法として溶解するものを母乳、人工乳、蒸留水に分け、溶解後の生菌数に及ぼす保存期間や pH の影響をまず確認した。次に、溶解による浸透圧への保存時間の影響を検討し、1 日 1 包 (10^9 CFU) を蒸留水に溶解して初期は 0.5ml/回で 8 分割投与、安定期は 4ml 一括投与する方法が最も安全で効果的と考えられた (図 3、4)。

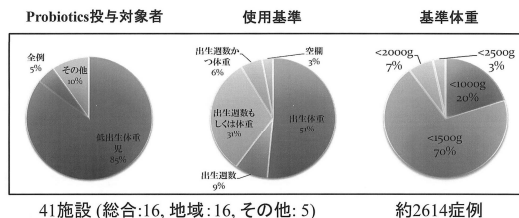


図1 本邦での使用状況

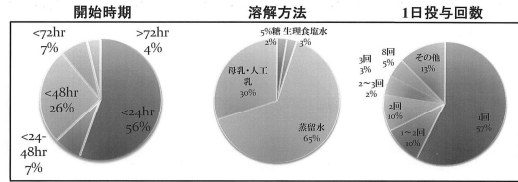


図2 本邦での使用状況

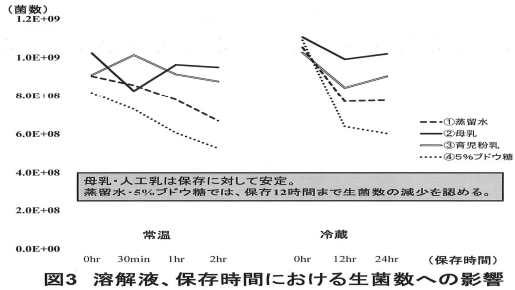


図3 溶解液、保存時間における生菌数への影響

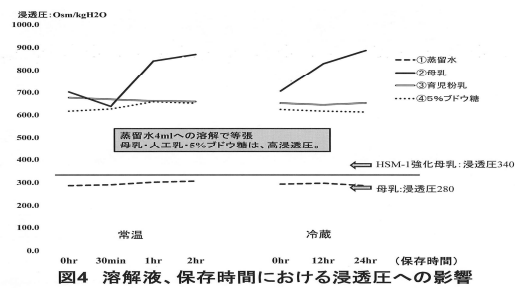


図4 溶解液、保存時間における浸透圧への影響

(2) 出生直後および離乳期の仔ラットを対象に、プロバイオティクスを投与した群とそうでない群の腸管粘膜における免疫関連分子の発現を microarray、RT-PCR、免疫組織染色を用いて比較検討した。仔ラットに *B.breve* を投与したところ *Bifidobacterium* の割合が増加した一方、*Bacteroides* の割合の減少を認めた (図 5)。Microarray および RT-PCR を用いた炎症性シグナル分子の発現については、新生児期の仔ラットに *B.breve* を投与した際、glutathione peroxidase 2 などの炎症関連分子の発現の抑制を確認し、その抗炎症効果が示唆された (図 6)。さらに、リンパ濾胞の増殖因子である CXCL13 などの発現亢進および組織における IgA 産生の亢進を認め (図 7)、免疫寛容の誘導により適した環境が誘導されていることが示唆された。

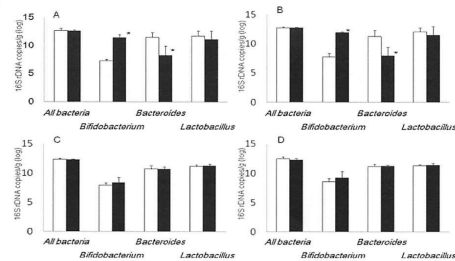


図5 *B.breve* 投与後の腸内細菌叢の変化

□: コントロール群, ■: *B. breve* 群, 上段: 新生児期 ($n=14$), 下段: 離乳期 ($n=9$). A, C: 回盲部, B, D: S 状結腸, mean + SD. * $P < 0.01$.

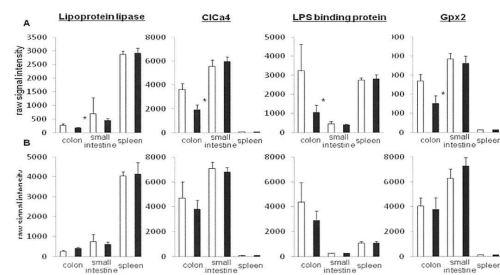


図6 Microarrayを用いた *B. breve* 投与後の腸粘膜における遺伝子発現の変化
□: コントロール群, ■: *B. breve* 群. A: 新生児期, B: 離乳期. mean + SD (n = 3). *P < 0.05.

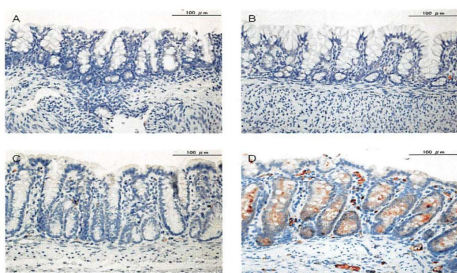


図7 免疫組織染色による *B. breve* を投与した際の新生児期(上段)と離乳期(下段)のIgA発現の確認
(A), (C): コントロール, (B), (D): *B. breve* 投与群. *B. breve* 投与にてIgAの発現が増強した(B, D). この変化は、離乳期により強かった(D). Original magnification ×400.

(3) 近年、腸内細菌叢の変化によって、消化管免疫応答に違いが生じ、新生児や乳幼児における感染症の発症やアレルギー疾患の罹患率に差が認められるとの報告が成されている。そこで *B. breve* を生後早期から投与した低出生体重児のNICU退院後の腸内細菌叢を調べたところ、投与菌である *B. breve* が多量に糞便から検出された。既に *B. breve* の投与を行っていない状態で糞便中から検出されたことより、生後早期の *B. breve* 投与が腸内細菌叢として定着したことが証明された(表1、図8)。また、プロバイオティクス群の腸内細菌叢はコントロール群と比べて *Bifidobacteriaceae*、*Enterococcaceae* が高く、*Enterobacteriaceae* が低いことがわかった(図8)。今後これらの児がどのような感染・免疫応答を示すかについて検討していくことで、プロバイオティクスの有用性を検討することは興味深いと思われる。

表1 早産児のプロバイオティクス投与による退院後1か月における腸内細菌叢への影響

	Probiotics群	Control群
在胎週数(w)	31.7 (±3.6)	30.3 (±2.4)
出生体重(g)	1404 (±266)	1096 (±255)
採便時体重(g)	4311 (±910)	3501 (±382)
採便時修正週数(w)	46.1 (±2.5)	43.8 (±6.3)

退院後1ヶ月に採便
バイシーケンス法により解析
B. breve M-16Vの菌数は定量PCR法により測定

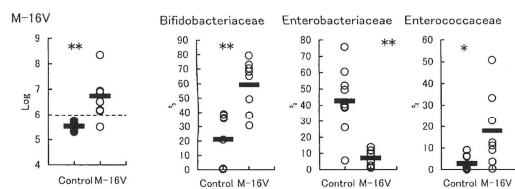


図8 M-16V投与群とコントロール群との糞便中M-16V濃度および腸内細菌叢の比較

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11件)

1. Ohtsuka Y, Shimizu T, et al.(12人中1、12番目) ω -3 fatty acids attenuate mucosal inflammation in premature rat pups. *J Pediatr Surg* 46:489-95,2011 (査読有)
2. 清水俊明. 小児科医と母乳育児推進 母乳育児の定義. *日本小児科学会雑誌* 115:1364-1367.2011 (査読無)
3. 東海林宏道, 清水俊明. NICUにおける母乳育児 早産児の消化管機能. *日本母乳哺育学会雑誌* 5(Suppl.):106-8.2011 (査読無)
4. Ohtsuka Y, Shimizu T, et al.(10人中1、10番目) Effects of *Bifidobacterium breve* on inflammatory gene expression in neonatal and weaning rat intestine. *Pediatr Res* 71:46-53,2012 (査読有)
5. Ohtsuka Y, Shimizu T, et al.(10人中1、10番目) Microarray analysis of mucosal biopsy specimens in neonates with rectal bleeding: Is it really an allergic disease? *J Allergy Clin Immunol* 129:1676-8,2012 (査読有)
6. Fujitake Y, Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. (9人中2、9番目) The analysis of inflammatory signals in Japanese children with Crohn's disease. *Pediatr Int* 55:753-756. 2013 (査読有)
7. Ueno T, Horiuchi Y, Shoji H, Shimizu T, et al. (12人中9、11人目) Albumin concentration determined by the modified bromocresol purple method is superior to that by the bromocresol green method for assessing nutritional status in malnourished patients with inflammation. *Ann Clin Biochem* 50:576-84. 2013 (査読有)
8. Suganuma H, Shoji H, Shimizu T, et al. (5人中4、5番目) Effect of hypoxic-ischemic insults on the composition of Fatty acids in the brain of neonatal rats. *Ann Nutr Metab* 62:123-8.2013 (査読有)
9. 清水俊明. 小児の消化器疾患のピットホール. *東京小児科医会* 31:34-39.2013 (査読無)
10. 清水俊明. 乳幼児期に見られる血便の鑑別疾患. *日本医事新報* 4665:64-65.2013 (査読無)
11. 清水俊明. 序 - 最近の小児消化管感染症のトピックス. *小児内科* 46:9-10.2014 (査読無)

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. (5 人中 1、5 番目) Microarray analysis of food-protein induced enterocolitis syndrome by comparison with inflammatory bowel disease in children. PAS/ASPR 2011, Denver. 2011.5.1
2. 東海林宏道, 清水俊明. NICU における母乳育児 早産児の消化管機能. 第 26 回日本母乳哺育学会学術集会, 東京. 2011.10.9
3. 松永展明, 清水俊明, 他. (6 人中 6 番目) ピフィス菌溶解液の浸透圧に関する検討: 各種溶液および溶解液量による影響. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京.
4. Shimizu T. Food Sensitive Enteropathy -Pathophysiology & Current Therapy-4th WCPGHAN Post Graduate Course, Taipei, Taiwan. 2012.11.14
5. Ikuse T, Ohtsuka Y, Shimizu T, et al. (7 人中 6、7 番目) Microarray analysis of gastric mucosal immune response against Helicobacter pylori infection. 4th Wold Congress of Pediatric Gastroentology, Hepatology and Nutrition, Taipei, Taiwan. 2012.11.14
6. Mori M, Ohtsuka Y, IShoji H, Shimizu T, et al.(7 人中 2、6、7 番目) CCL11 and CXCL13 are the key molecules in food protein-induced proctocolitis. 4th Wold Congress of Pediatric Gastroentology, Hepatology and Nutrition, Taipei, Taiwan. 2012.11.17
7. 池田奈帆, 清水俊明, 他. (5 人中 5 番目) 極低出生体重児における栄養法の違いに伴うアポリポ蛋白の経時的変化. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 大阪. 2012.7.15
8. Shimizu T. Special Situation in IBD Clinic Pediatric IBD. The 1st Annual Meeting of AOCC, Tokyo, Japan. 2013.6.14
9. 清水俊明, IBD 最新治療の実施状況に関する全国調査ワーキンググループ. 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査. 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 25 年度第 1 回総会, 東京. 2013.7.25
10. 清水俊明. 小児に見られる慢性腹痛の鑑別. 日本小児科学会秋田地方会, 秋田. 2013.7.13
11. 中尾彰裕, 清水俊明, 他. (6 人中 6 番目) MRSA 保菌児から排泄される便中 MRSA の解析. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 札幌. 2013.10.26

〔図書〕(計 6 件)

1. 清水俊明. 乳児期前半の栄養(乳汁栄養). 子育て支援ハンドブック. 日本小児科学会他(編). 日本小児医事出版社, 東京. 374-380.2011
2. 大塚宜一, 清水俊明. ミルクアレルギー. 症例から学ぶ 周産期診療ワークブック. 日本周産期・新生児医学会教育・研修委員会(編), メジカルビュー社, 東京. 359-361.2012
3. 東海林宏道. 低出生体重児におけるリスク因子(糖質代謝と生活習慣病・リポ蛋白、アポ蛋白、脂質代謝と生活習慣病・低出生体重と血圧との関連)小児生活習慣病ハンドブック. 清水俊明(編), 中外医学社, 東京. 66-73.2012
4. 田城孝雄, 清水俊明. 小児医療連携(小児救急医療連携). 日本再生のための医療連携. 高久史磨(監).(株)スズケン, 愛知. 194-197.2012
5. 清水俊明. 6 消化器疾患臨床病態学 小児編. 北村聖(総編集)鈴木葉子ほか(編), ヌーヴェルヒロカワ, 東京. 221-266.2013
6. 東海林宏道, 清水俊明. 低栄養(未熟児)スマート栄養管理術 123 - 栄養とスポーツの管理が重要であるこれだけの理由. 富野康日己(編). 医歯薬出版, 東京. 200-5.2014

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

清水俊明(TOSHIAKI SHIMIZU)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号: 30260889

(2)研究分担者

大塚宜一(YOSHIKAZU OHTSUKA)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 90338335

東海林宏道(HIROMICHI SHOJI)

順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 30365621