

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659438

研究課題名（和文）腎臓酸素代謝を生かした腎保護機序の解明と腎機能イメージングの開発
 研究課題名（英文）Clarification of mechanism of renoprotective effect by renal oxygen metabolism and development of imaging method for renal function evaluation.

研究代表者

森 建文 (MORI TAKEFUMI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40375001

研究成果の概要（和文）：腎 mTAL では低酸素刺激によりミトコンドリア由来の酸化ストレス産生が上昇した。腎虚血再灌流における腎髄質血流量低下は MitoTEMPO の前投与により有意に抑制された。 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ を用いた PET を確立した。PHD コンディショナルノックアウトマウスを作成し、腎髄質血流量の応答を測定した。低酸素は腎臓ミトコンドリア酸化ストレス産生を上昇させて腎髄質血流量を低下させ腎障害を増悪させる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Hypoxia induced mitochondrial oxidative stress in renal medullary thick ascending limb of loop of Henle. Treatment with Mito-TEMPO significantly attenuated the reduction of renal medullary blood flow induced by ischemia/reperfusion. We established methods to evaluate renal function with $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -PET and $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ -PET. We created conditional prolyl hydroxylase (PHD) knockout mice, and measured the response of renal medullary blood flow in those mice. These results indicated that hypoxia could exacerbate renal injury though increase of mitochondrial oxidative stress and following reduction of renal medullary blood flow.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：腎臓病、低酸素、prolyl hydroxylase、虚血、酸化ストレス、ノックアウトマウス、ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

我が国では成人の約 1/8 に相当する 1330 万人もの慢性腎臓病 (CKD) 患者がいると推定され、新たな国民病であるともいわれている。末期腎不全患者への新規透析導入数は、いまだ減少せず毎年約 2 兆円もの予算を消費している。腎障害マーカーの 1 つである微量アルブミン尿は、末期腎不全だけではなく、脳・心血管疾患の独立した危険因子であることが報告されており、腎臓を保護することは、単に腎予後をよくするだけではなく生命予

後の改善にまで繋がることから非常に重要であると言える。

腎臓の血流量は心拍出量のおよそ 20% を占めるといわれる。しかし腎髄質血流量は腎皮質血流量の約 1/10 と相対的に血流量が少なくなっている。この腎髄質血流は糸球体輸出細動脈から髄質に向かって伸びる直血管を流れる。この直血管は、下行脚 (動脈) と上行脚 (静脈) とが併走していることから対向流系を形成しており、酸素の移動が行われることから、髄質先端へ向かうほど酸素分圧が低

くなる構造となっている。また、腎臓髄質では皮質と比べて血流量が少ないにも関わらず、ヘンレのループ太い上行脚 (TAL) では盛んに酸素を消費しながらナトリウムを能動輸送により再吸収している。酸素濃度の低い中で酸素消費が大きい能動輸送を盛んに行っていることから、腎臓髄質、とくに髄質外層領域は非常に低酸素に弱い構造となっている。酸化ストレスは腎臓髄質血流を低下させることが報告されており、腎臓髄質の酸素分圧をさらに低下させる。加えて酸化ストレスは mTAL におけるナトリウム再吸収を増加させて圧利尿を抑制することから血圧上昇にも寄与しており、これらのことから酸化ストレスは腎障害をさらに悪化させることが明らかにされている。

2. 研究の目的

本研究では先述の低酸素による腎障害メカニズムを解明することを目的とした。

酸化ストレスが腎臓に関わることが明らかとされている。ミトコンドリアも腎臓髄質領域において主要な酸化ストレスの産生源であることが知られているが、その寄与については十分に解明されていなし。腎臓髄質領域のヘンレのループ太い上行脚 (mTAL) ではナトリウム再吸収が盛んに行われており酸素消費量が多くなっていることから 1) mTAL における酸化ストレス産生に及ぼすミトコンドリアの寄与について、蛍光顕微鏡を用いたイメージング法により検討を行うこととした。また、ミトコンドリア由来酸化ストレスが虚血再灌流時における腎局所血流量へと及ぼす影響について解析するため、ミトコンドリア特異的スーパーオキシド消去剤である MitoTEMPO を前投与して虚血再灌流時の腎血流量に及ぼす影響について検討を行った。

ヒトにおける腎血流量や酸素充足度の状態を臨床的に利用できる方法は未だ確立されていない。このために、ヒトの腎局所における機能不全や組織障害を確認できる画像的解析法の確立を目的として、2) 低酸素プローブ [^{18}F]FRP-170 や血流プローブ [^{15}O]H₂O を用いたポジトロン断層法 (PET) による腎局所機能解析法の確立を試みた。

Prolyl hydroxylase (PHD) は低酸素誘導因子 (HIF) による遺伝子発現を制御している。HIF は赤血球産生促進因子 (EPO) を含めた、低酸素状態に対応するための種々の遺伝子発現を誘導する。そこで、3) コンディショナルに PHD の遺伝子を欠損するノックアウト (KO) マウスを作成して、虚血に対する影響の解析を試みた。

3. 研究の方法

(1) 深麻酔下において雄性 Sprague-Dawley

ラットの左腎を灌流溶液 (20mM HEPES, 1mg/mL 牛血清アルブミンを含む HBSS, pH=7.40) で灌流した後に摘出した。氷冷下にて mTAL をハンドダイセクション法により分離し、実験に供した。この mTAL をミトコンドリア局在して H₂O₂ 特異的に反応するプローブである MitoPY1、細胞全体の H₂O₂ プローブである PF6-AM、もしくはミトコンドリア特異的スーパーオキシド (O₂^{•-}) プローブである MitoSOX で標識した。蛍光顕微鏡下で一定温度の溶液中で mTAL 管腔内にピペットを挿入して管腔内を灌流し、変化した蛍光量を酸化ストレス産生量の指標として測定した。また、麻酔したラット腎臓髄質領域に血流量測定用レーザードップラープローブを挿入して固定し、腎臓髄質血流量を測定した。大腿静脈より MitoTEMPO を前投与し、左腎に対して 45 分間の虚血後に再灌流を行った。

(2) 同意を得られた健康な被験者に対して [^{18}F]FRP170 を投与して PET 撮影を行った。また、別の同意を得られた健康な被験者に対して [^{15}O]H₂O を投与し PET 撮影を行った後に、20mL/kg 体重の飲水負荷を行なった後に再度 [^{15}O]H₂O-PET 撮影を行って、飲水負荷が腎血流へ及ぼす影響について検討した。

(3) PHD1^{f/f}, 2^{f/f}, 3^{f/f}-Cre マウスを作成した。このうち、Cre(-/-) マウスならびに Cre(+/-) マウスにタモキシフェンを 20mg/kg bw/day を連続 4 日間投与した。投与約 2 週間後にヘマトクリット値を測定した。7~8 週齢の雄性 PHD2^{f/f}-Cre マウスにタモキシフェン 1mg/day を 7 日間連続で経口投与した。投与 3 日後にマウスを麻酔し、腎臓髄質領域にレーザードップラープローブを挿入した。30 分間のベースライン測定後、30 分間の虚血後に再灌流を行い 1 時間の測定を行った。

4. 研究成果

(1) MitoPY1 プローブがミトコンドリアに局在することを確かめるために、mTAL を MitoPY1 と MitoTracker Deep Red (MTDR) の両色素で標識した。Fig. 1 に見られるように、

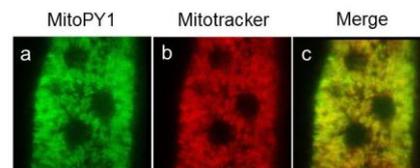


Fig. 1 ミトコンドリア H₂O₂ プローブ (MitoPY1) とミトコンドリア膜電位プローブ MitoTracker の mTAL における局在

MitoPY1 と MTDR の陽性領域は互いに重複していたことから、MitoPY1 はミトコンドリアに局在しているものと推察された。次いで、ミトコンドリア内 H₂O₂ 産生を MitoPY1 にて評価したところ、mTAL 管腔内を HBSS にて灌流する流速を 5nl/min から 20nl/min へ上昇させた際にミトコンドリア内 H₂O₂ 産生量が上昇した (Fig. 2)。この上昇はポリエチレング

リコール (PEG)-カタラーゼの前処理によって有意に減少した。また、この流速増加によるミトコンドリア H_2O_2 産生上昇は NKCC2 阻害剤である furosemide や Na-K-ATPase 阻害剤である ouabain 処理によって有意に抑制された (Fig. 3)。この反応は細胞膜上にあるスー

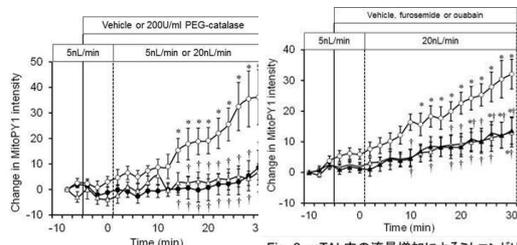


Fig. 2 mTAL内の流量増加によるミトコンドリア H_2O_2 産生を増加させた。△=5nL/min, ○=control, ▲=20nL/min + PEG-catalase

Fig. 3 mTAL内の流量増加によるミトコンドリア H_2O_2 産生の増加はfurosemideやouabain 処理により有意に抑制された。○=control, △=100µM Furosemide, ▲=4mM Ouabain

パーオキシド発生源のひとつである NAD(P)H oxidase 阻害剤である apocynin 処理では阻害されなかった一方で (Fig. 4)、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I 阻害剤である rotenone ならびに同複合体 III 阻害剤である antimycinA により有意に抑制された (Fig. 5)。以上の結果より、mTAL 管腔内の流量が増加することにより単位時間あたりの Na 流量が増加して Na 再吸収が上昇し、ATP 消費量が増加するためにミトコンドリア酸素消費量が増加し、ミトコンドリア呼吸鎖由来の酸化ストレス産生量が増加することが示唆された。

低酸素刺激による mTAL におけるミトコンドリア酸化ストレス産生を明らかにする目的で、窒素バブリングにより酸素濃度を低下させた HBSS で mTAL を刺激したところ、有意なミトコンドリアスーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$) ならびに H_2O_2 産生の上昇を認めた。この反応は rotenone ならびに、アンジオテンシン II 受容体 I 型 (AT1R) 拮抗薬である losartan によって有意に抑制された。また、麻酔下のラットにおける腎臓虚血再灌流後の腎髄質血流量は有意に低下したが、この反応は MitoTEMPO の前投与により有意に抑制された。

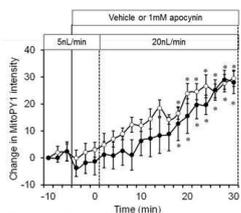


Fig. 4 mTAL内の流量増加によるミトコンドリア H_2O_2 産生の増加はapocyninにより阻害されなかった。○=control, ●=1mM apocynin

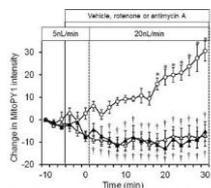


Fig. 5 mTAL内の流量増加によるミトコンドリア H_2O_2 産生の増加はミトコンドリア呼吸鎖複合体 I または III 阻害剤により有意に減少した。○=control, △=10µM rotenone, ▲=1mM Antimycin A

(2) 同意を得られた健康な成人男性に $[^{18}F]$ FRP-170 を投与して PET により画像を得た (Fig. 6)。また、別の同意を得られた健康な成人男性に $[^{15}O]$ H_2O -PET を用

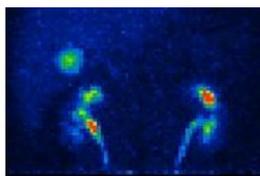


Fig. 6 $[^{18}F]$ FRP-170 による腎臓低酸素状態の可視化

いて飲水負荷前後における腎血流量を評価したところ、飲水前値 1.83mL/g/min から 2.63mL/g/min へと上昇が見られた。

(3) PHD1^{f/f}, 2^{f/f}, 3^{f/f}-Cre マウスに 4 日間連続でタモキシフェンを投与してヘマトクリット値を測定したところ、遺伝子を欠損しない Cre(-/-) マウスと比較して Cre(+/-) マウスでは、顕著なヘマトクリット値の上昇が認められた (Fig. 7)。PHD2^{f/f}-Cre マウスに 7 日間連続でタモキシフェンを投与し、

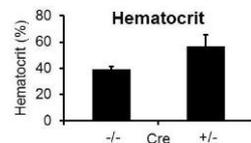


Fig. 7 PHD1^{f/f}, 2^{f/f}, 3^{f/f}-Creマウスにおけるヘマトクリット値

その 3 日後に腎臓虚血再灌流による腎髄質血流量の変化を測定した。タモキシフェンを投与しなかったコントロール群と比較してタモキシフェン投与群の腎髄質血流量に顕著な差は認められなかった。この実験においては、さらに検討を重ねる必要があると考えられた。

これらの研究結果を総合すると、低酸素状態は腎臓ミトコンドリア酸化ストレス産生を上昇させて腎髄質血流量を低下させることにより腎障害を増悪させる可能性が示された。

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 7 件)

- 1) Chunyan Hu, Takefumi Mori, Yi Lu, Qi Guo, Ying Sun, Yoshimi Yoneki, Yusuke Ohsaki, Takashi Nakamichi, Ikuko Oba, Emiko Sato, Susumu Ogawa, Dickinson BC, Chang CJ, Toshio Miyata, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito.

Role of specific T-type calcium channel blocker R(-) efonidipine in the regulation of renal medullary circulation.

J Hypertens. ;30(8):1620-1631, 2012 (査読有)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688264>

- 2) Tasuku Nagasawa, Takefumi Mori, Yusuke Ohsaki, Yoshimi Yoneki, Qi Guo, Emiko Sato, Ikuko Ohba, Sadayoshi Ito.

Albuminuria indicates the pressure-associated injury of juxtamedullary nephrons and cerebral strain vessels in spontaneously hypertensive stroke-prone rats.

Hypertens Res 35(10)1024-1031, 2012 (査読有)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2>

- 2688264
- 3) Takefumi Mori, Susumu Ogawa, Allen W Cowley Jr, Sadayoshi Ito.
Role of renal medullary oxidative and/or carbonyl stress in salt-sensitive hypertension and diabetes.
Clin Exp Pharmacol Physiol;39(1):125-131, 2012 (査読有)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takefumi+Mori%2C+Susumu+Ogawa%2C+Allen+W+Cowley+Jr%2C+Sadayoshi+Ito>
 - 4) Yusuke Ohsaki, Paul O' Connor, Takefumi Mori, Robert P. Ryan, Bryan C. Dickinson, Christopher J. Chang, Yi Lu, Sadayoshi Ito, Allen W. Cowley Jr.
Increase of sodium delivery stimulates the mitochondrial respiratory chain H2O2 production in rat renal medullary thick ascending limb.
Am J Physiol Renal Physiol;302(1):F95-F102, 2012 (査読有)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yusuke+Ohsaki%2C+Paul+O'+Connor%2C+Takefumi+Mori%2C+Robert+P.+Ryan%2C+Bryan+C.+Dickinson%2C+Christopher+J.+Chang%2C+Yi+Lu%2C+Sadayoshi+Ito%2C+Allen+W.+Cowley+Jr.>
 - 5) Qi Guo, Takefumi Mori, Yue Jiang, Chunyan Hu, Yusuke Ohsaki, Yoshimi Yoneki, Takashi Nakamichi, Susumu Ogawa, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito.
Losartan modulates muscular capillary density and reverses thiazide diuretic-exacerbated insulin resistance in fructose-fed rats.
Hypertension Research;35(1):48-54, 2012 (査読有)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Qi+Guo%2C+Takefumi+Mori%2C+Yue+Jiang%2C+Chunyan+Hu%2C+Yusuke+Ohsaki%2C+Yoshimi+Yoneki%2C+Takashi+Nakamichi%2C+Susumu+Ogawa%2C+Hiroshi+Sato%2C+Sadayoshi+Ito>
 - 6) Cao Pengyu, Osamu Ito, Qi Guo, Daisuke Ito, Yoshikazu Muroya, Rong Rong, Takefumi Mori, Sadayoshi Ito, Masahiro Kohzuki.
Endogenous hydrogen peroxide up-regulates the expression of nitric oxide synthase in the kidney of SHR.
J Hypertens.;29(6):1167-1174, 2011 (査読有)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cao+Pengyu%2C+Osamu+Ito%2C+Qi+Guo%2C+Daisuke+Ito%2C+Yoshikazu+Muroya%2C+Rong+Rong%2C+Takefumi+Mori%2C+S>

- 7) Wan-Jun Zhu, Masaaki Nakayama, Takefumi Mori, Keisuke Nakayama, Junichiro Katoh, Yaeko Murata, Toshinobu Sat, Shigeru Kabayama and Sadayoshi Ito.
Intake of water with high levels of dissolved hydrogen (H2) suppresses ischemia-induced cardio-renal injury in Dahl salt sensitive rats.
Nephrol Dial Transplant, 2011;26(7):2112-2118 (査読有)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wan-Jun+Zhu%2C+Masaaki+Nakayama%2C+Takefumi+Mori%2C+Keisuke+Nakayama%2C+Junichiro+Katoh%2C+Yaeko+Murata%2C+Toshinobu+Sat%2C+Shigeru+Kabayama+and+Sadayoshi+Ito.>

[学会発表] (計 23 件)

- 1) Wan-jun Zhu, Masaaki Nakayama, Shigeru Kabayama, Takefumi Mori, Sadayoshi Ito
Electrolyzed Water with High Dissolved Hydrogen (H2) Ameliorates Aged Cardiorenal Injury by Improving Anti-Oxidant Effect in Dahl Salt Sensitive Rat
Kidney Week, San Diego, CA, US 2012/11/3 (poster)
- 2) Mai Yoshida, Takashi Nakamichi, Takefumi Mori, Kenta Ito, Hiroaki Shimokawa, Sadayoshi Ito.
The Effects of Extracorporeal Shock Wave for Renal Ischemia Reperfusion Injury in Rats.
Kidney Week, San Diego, CA, US 2012/10/30-11/5 (publication only)
- 3) 赤尾研人、森建文、芦毅、米城淑美、清元秀泰、伊藤貞嘉、急性腎障害におけるミトコンドリア内活性酸素種の役割、第16回腎間質障害研究会(口演)2012年9月8日、東京
- 4) 赤尾研人、森建文、芦毅、米城淑美、清元秀泰、伊藤貞嘉、急性腎障害におけるミトコンドリア内活性酸素種の役割、第四回腎疾患と高血圧研究会(ポスター)2012年7月7日 東京
- 5) 齋藤舞、中道崇、森建文、伊藤健太、下川宏明、伊藤貞嘉、ラット腎虚血再灌流モデルに対する体外衝撃波の効果、第55回日本腎臓学会学術総会(口演)2012年6月2日、横浜
- 6) 赤尾研人、芦毅、森建文、米城淑美、清元秀泰、伊藤貞嘉、ミトコンドリア ROS による腎髄質機能への関与、第55回日本腎臓学会学術総会(口演)2012年6月2日、横浜

- 7) 森建文, 腎髄質循環におけるミトコンドリアストレス, 第 55 回日本腎臓学会学術総会 (シンポジウム) 2012 年 6 月 2 日、横浜
- 8) 森建文, 腎疾患における糖化ストレス, 第 2 回糖化ストレス研究会 講演会 (口演) 2012 年 5 月 25 日、東京
- 9) 米城淑美, 森建文, 赤尾研人, 芦毅, 伊藤貞嘉, 腎ミトコンドリア内酸化ストレスの抑制が腎循環に及ぼす影響の検討, 第 85 回日本内分泌学会学術総会 (ポスター) 2012 年 4 月 21 日、名古屋
- 10) 赤尾研人, 森建文, 芦毅, 米城淑美, 清元秀泰, 伊藤貞嘉, 虚血再灌流時におけるミトコンドリア活性酸素による腎髄質血流調節機序, 第 41 回日本心臓血管作動物質学会 (ポスター) 2012 年 2 月 11 日、秋田
- 11) 芦毅, 森建文, 佐藤恵美子, 清元秀泰, 小川晋, 伊藤貞嘉, グルコースによる尿管上皮細胞のミトコンドリア内酸化ストレス亢進機序, 第 41 回日本心臓血管作動物質学会 (ポスター) 2012 年 2 月 10 日、秋田
- 12) 森建文, 腎臓病における酸化ストレスとバイオイメージング, 第 15 回日本心臓血管内分泌代謝学会学術総会 (シンポジウム) 2011 年 11 月 26 日、大阪
- 13) Yi Lu, Takefumi Mori, Chunyan Hu, Yusuke Ohsaki, Yoshimi Yoneki, Rieko Fujita, Susumu Ogawa, Bryan C. Dickinson, Christopher J. Chang, Allen W. Cowley, Jr., Sadayoshi Ito Angiotensin II increases mitochondrial reactive oxygen species through mitochondrial respiratory chain in renal medullary thick ascending limb. The 13th International Symposium on Hypertension and Related Diseases. 2011/11/4-6 Beijing, China
- 14) 森建文, 伊藤貞嘉, 腎髄質循環と血圧調整に対する酸化ストレスの役割, 第 34 回日本高血圧学会総会 (口頭、日韓合同シンポジウム) 2011 年 10 月 21 日、栃木
- 15) 芦毅, 森建文, 佐藤恵美子, 清元秀泰, 小川晋, 伊藤貞嘉, リアルタイムイメージングによる腎尿管上皮細胞のブドウ糖誘導性ミトコンドリア内酸化ストレスの検討, 第 34 回日本高血圧学会総会 (ポスター) 2011 年 10 月 21 日、栃木
- 16) 米城淑美, 森建文, 中道崇, 伊藤拓哉, 船本健一, 木村芳孝, 佐藤博, 伊藤貞嘉, アリスキレンによる腎血流および酸素濃度増加作用の検討, 第 34 回日本高血圧学会総会 (口頭) 2011 年 10 月 20 日、栃木
- 17) 森建文, 長澤将, 清元秀泰, 宮崎真理子, 佐藤博, 伊藤貞嘉, 高血圧がもたらす傍髄質ネフロンの特異な循環および酸素代謝調節, 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 (シンポジウム) 2011 年 10 月 14 日、東京
- 18) Rong Rong, Osamu Ito, Nobuyoshi Mori, Daisuke Ito, Takefumi Mori, Sadayoshi Ito, Kazuhito Totsune, Kazuhiro Takahashi, Masahiro Kohzuki, Expression of (pro)renin Receptor in the Nephron Segments of Rat Kidney: Regulation by High Salt Diet and Dehydration HIGH BLOOD PRESSURE RESEARCH 2011, 2011/9/24, Orlando, FL, US (Oral)
- 19) Kento Akao, Takefumi Mori, Yi Lu, Yoshimi Yoneki, Hideyasu Kiyomoto, Sadayoshi Ito Mitochondrial superoxide is responsible for renal medullary blood flow in ischemia-reperfused kidney. HIGH BLOOD PRESSURE RESEARCH 2011, 2011/9/22, Orlando, FL, US (Poster)
- 20) 森建文, 芦毅, 米城淑美, 清元秀泰, 小川晋, 宮崎真理子, 佐藤博, 伊藤貞嘉, ミトコンドリア酸化ストレスを介した新たな高血圧発症メカニズムの解明, 第三回腎疾患と高血圧研究会 (口頭) 2011 年 7 月 2 日、大阪
- 21) 森建文, 腎髄質血流および酸素代謝を考慮した腎保護とバイオイメージングの開発, 第 54 回日本腎臓学会学術総会 (シンポジウム) 2011 年 6 月 15 日、横浜
- 22) 森建文, 芦毅, 鳴海かほり, 米城淑美, 伊藤貞嘉, リアルタイムイメージングを用いた尿糖による腎ミトコンドリア酸化ストレスの検討, 第 11 回日本抗加齢医学会総会 (ポスター) 2011 年 5 月 28 日、京都
- 23) 森建文, 他 アンジオテンシン II による腎尿管ミトコンドリア酸化ストレスの役割 第 84 回日本内分泌学会学術総会 (口演) 2011 年 4 月 21 日、神戸

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 建文 (MORI TAKEFUMI)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40375001

(2) 研究分担者

伊藤 貞嘉 (ITO SADAYOSHI)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40271613

(3) 連携研究者

高橋 信行 (TAKAHASHI NOBUYUKI)
東北大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号: 40588456

金田 朋洋 (KANETA TOMOHIRO)
東北大学・病院・講師
研究者番号: 50323019