

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：33403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282022

研究課題名(和文) 生体リンセンシング機構の統合的理解と生活習慣病予防への応用

研究課題名(英文) Integrated understanding of phosphate-sensing mechanism and its application for lifestyle disease prevention

研究代表者

山本 浩範 (Yamamoto, Hironori)

仁愛大学・人間生活学部・教授

研究者番号：60314861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、オミックス解析による新たなリン感受性遺伝子の同定と感受機構の分子基盤の解明を行い、発達段階・日内リズム特異的なリンセンシングのデータベースを構築を行った。その結果、リン感受性遺伝子として細胞内シグナル分子であるAMPKやNrf2タンパクの調節因子であるKeap1、その下流遺伝子の時計遺伝子や解毒関連遺伝子、そしてリン・ビタミンD代謝調節に必須なFGF23やalpha-klothoの発現調節とビタミンD代謝関連酵素の発現調節機構を明らかにした。さらに、発達段階・日内リズムを標的とした生活習慣病の発症・進展を予防する食事中リン含有量に基づいた治療法の開発と確立を行った。

研究成果の概要(英文)：In this study, we identified a novel phosphorus susceptibility gene by omics analysis and elucidated the molecular basis of the mechanism, and constructed a database of developmental stage / diurnal rhythm specific phosphorus sensing. As a result, as a phosphorus-sensitive gene, AMPK and Keap 1 which is regulator of intracellular signal molecules of Nrf 2 protein, clock protein, and these circadian related genes and detoxification related genes, and the regulation of expression mechanism of FGF23 and alpha-klotho essential for phosphorus; vitamin D metabolism and vitamin D metabolism-related enzymes. In addition, we developed and established a treatment method based on the phosphorus content in the meal to prevent the onset / development of lifestyle diseases targeting developmental stage and diurnal rhythm.

研究分野：総合領域

キーワード：リン 感受性遺伝子 生活習慣病 日内リズム 発達段階

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 高リン血症は、腎不全透析患者で高頻度にみられ、腎での活性型ビタミンD産生低下や二次性副甲状腺機能亢進に伴う腎性骨異栄養症と深く関与するだけでなく、血管や心臓における異所性石灰化を主とする動脈硬化発症および死亡リスク増大の独立因子であることが知られている。また、腎機能が正常な場合においても、血清リンの上昇は、心不全の発症および死亡リスクが上昇することが報告されている。このことから、食事からのリン摂取の管理は、腎疾患の病態改善および進展予防に役立つだけでなく、生活習慣病の発症予防にも重要とされている。しかしながら、リンは生体の腎臓、骨、腸管や肝臓、血管、脳など様々な臓器で複雑に応答し、さらに、発達段階でリン利用効率が異なることやリン代謝の日内リズムが考えられる。そのため、生体におけるリン作用およびセンシング機構を統合的に理解することが新しい生活習慣病の予防法の確立に必要不可欠である。

(2) これまで我々は、腎でのリン再吸収調節の分子機構の解明、健常人での高リン食摂取後のカルシウムおよびリン、調節因子の副甲状腺ホルモン (PTH) や Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)、活性型ビタミンDの経時的変動と役割およびPKC活性化や酸化ストレス産生を介した血管内皮機能へのリンの影響を明らかにした。近年、我々は、トランスクリプトーム解析により腸管および肝臓においてリン感受性遺伝子群を同定し、「新たなリンセンサー」を見出した。一つは解毒関連遺伝子群 (GSTM1, NQO1 など) を調節する癌ストレス制御に重要な転写因子 Nrf2、もう一つは日内リズム制御に重要な時計遺伝子 (Clock, BMAL1)、そして脂質代謝調節因子 SREBP-1c である。また、高リン血症を呈する老化モデル (Klotho 変異) マウスの腎臓、血管および心臓において、スタニオカルシン STC2 が異所性石灰化を防御することを発見し報告した。さらに、プロテオミクス解析により、腎 Klotho の他、肝臓 Fetuin A が骨・血管の老化制御に関与し、発達段階特異的に食事性リンを感受することを新たに見出した。このことから、生体リンセンシング機構には、従来報告されている PTH・FGF23 を介した調節系と共に、複数の因子による発達段階・日内リズムに依存的な調節系が存在することが示唆された。これらのことから、発達段階・日内リズム、臓器特異的な生体リンセンシングの分子基盤の解明は、生活習慣病発症・進展や健康寿命延長に対する統合的理解につながると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、生体リンセンシングの分子基盤の解明と生活習慣病予防・治療法の開発を目的として、動物の骨や脳、血管臓器およびヒト白血球の DNA マイクロアレイ解析によるリン感受性遺伝子群の同定、末梢血、尿を用いた生体リン感受性代謝産物の日内リズムの解析、また、ヒストン抗体、ChIP-Seq 法を用いた発達段階でのリンによるエピゲノム修飾の解析、さらに、時計遺伝子欠損マウス、高リン血症を呈する Klotho 変異マウスや腎不全モデル動物および各種細胞を用いたリンセンシング機構の解析およびリンの生活習慣病発症への関与を解明し、発達段階、日内リズム、標的臓器を統合した生体リン栄養シグナルのデータベースを構築する。

## 3. 研究の方法

(1) マウス骨、腎臓、血管、脳およびヒト白血球におけるリン感受性機構と制御因子の同定として高リン食 (1.2% Pi) または低リン食 (0.02% Pi) を摂取したマウス臓器、特に骨 (骨細胞) と脳 (視交叉上核) より抽出した全 RNA を用いて DNA マイクロアレイ解析および Gene Ontology 解析を行い、各臓器におけるリン感受性遺伝子群を同定する。さらに、同定した遺伝子の発現の日内変動パターン Zeitgeber time (ZT) 1, 5, 9, 13, 17, 21 の時点において評価する。さらに、リン負荷食 (Pi 1200mg, Pi 400mg) を健常人に単回投与し、経時的に 8 時間まで末梢血を採取し、白血球を分離し同様にリン感受性遺伝子群を同定する。また、定量 PCR 法により多検体を解析し、マイクロアレイ解析データの有意性の確認を行う。

(2) 生体リンセンシング機構の解明として、同定したリン感受性遺伝子群の調節因子をパスウェイ解析より検索し、リンセンサーの候補遺伝子を同定する。実際、これまでにリンセンサーの候補遺伝子として Nrf2 と時計遺伝子の Clock, BMAL1 および Per2 を同定している。時計遺伝子 Clock 欠損は Per2 および BMAL1 機能も不能にすることから、Clock 欠損マウスを入手し、リンセンシング機構への関与を解析する。さらに詳細な検討を行うため、*in vitro* 研究として、各種細胞株を用いて細胞外リン濃度の変動による時計遺伝子群や Nrf2 の活性化機構をプロテオミクス解析、タンパク抗体解析、転写活性化評価を行う。また、siRNA 法による遺伝子ノックダウンを行い、細胞機能老化と細胞内外のリンセンシング機構の関係を解明する。

(3) 発達段階におけるリン摂取によるエピゲノム修飾の解析として同定したリン感受性遺伝子および注目し、食事性リンとエピゲノム修飾との関係を解明する。3, 8, 16 週齢のマウスに食事リン負荷後、腎臓を採取し、ホルムアルデヒドで固定後、核タンパクを抽出し、ヒストンメチル化抗体を用いたクロマチン免疫沈降 (ChIP) を行い、Klotho 遺伝子上の H3K4 のメチル化修飾、H3K9 のメチル化修飾

を評価する。さらに H3K9 メチル化抗体を用いた ChIP-Seq 法により食事性リンによりエピゲノム修飾を受ける遺伝子の網羅的探索を行う。他の評価方法として、メチル化感受性制限酵素の利用(サザンプロットによるメチル化状態の検出、PCR によるメチル化状態の検出、バイサルファイト PCR を用いた Restriction Mapping)あるいはバイサルファイト反応の応用(バイサルファイト反応とシークエンス解析による DNA メチル化解析、Real-time PCR を用いた DNA メチル化解析)を用いて行う。

(4) ヒトおよびマウスの末梢血、尿を用いた生体リン感受性代謝産物の同定として高リン食または低リン食を用いマウスおよびヒト試験を行い、経時的に血液および尿サンプルを採取する。本学の総合研究センターに備わっている CE-MS 質量分析法を用いメタボローム解析を行い、イオン性代謝産物を分析しリン感受性体内物質を同定する。その後、パスウェイ解析により生体リン感受性代謝マップを作成する。さらに、同定した栄養素および代謝産物について、その日内変動パターンを解析し、日内リズムとの関係を明らかにする。よって、メタボローム解析や各臓器トランスクリプトーム解析、日内リズム解析からのデータを統合し、生体リンセンシングに関する体内バイオマーカー、および各臓器の遺伝子のデータベースを構築する。

(5) 生体リンセンシングの総合データベースを応用した生活習慣病の予防法の開発としてアデニン負荷誘導性や 5 / 6 腎摘出腎不全モデル、糖尿病モデル (Zucker ラットや db/db マウス) 既に管理するミネラル代謝異常モデル (Klotho 変異マウス、Npt2a 欠損マウス、VDR 欠損マウス) リポポリサッカライド LPS 投与による炎症誘発モデルを用い、データベース化したリンセンシング遺伝子群の発現や血中および尿中のリン感受性代謝産物の量的変動を様々な疾患モデルで解析する。

#### 4. 研究成果

(1) リン制限食は、血中コレステロール値、肝臓脂質蓄積及び肝臓コレステロール代謝に影響を与えることを明らかにし、食事性リンは肝臓の脂質代謝関連遺伝子の発現調節を介し高コレステロール食誘導性の脂肪肝と高脂血症の発症に重要な役割を果たしていることを示した。

(2) 腎近位尿細管に発現するリン輸送担体遺伝子 Npt2a の欠損マウスでは、低リン血症だけでなく高コレステロール血症を呈し、高コレステロール食による血中脂質濃度への反応性が異なることを明らかにした。

(3) リン感受性遺伝子として小腸下部の回腸に発現する線維芽細胞増殖因子 FGF15 遺伝子の同定に成功し、FGF15 遺伝子はリン制限食下の早期において発現上昇することを見出した。興味深いことに FGF15 の役割には肝

臓のコレステロール/胆汁酸代謝の調節作用が知られている。このことから、リンによる肝臓の脂質/コレステロール代謝調節作用には腸管における FGF15 がリンセンサーとして役割を担っている可能性が示唆された。(4) 急性炎症時におけるリン代謝異常の発症には、副甲状腺ホルモン (PTH) の上昇による Npt2a の発現低下が関与していることを見出した。

(5) 炎症性腸疾患モデルマウスにおいては、その病態を悪化させ、そのメカニズムとして、炎症シグナルの NF- $\kappa$ B の活性化が関与していることを見出した。

(6) ラットを用いた実験で鉄欠乏性貧血モデルにおいてリン負荷食は、貧血指標の悪化を遅延させること、また、食事性リン負荷によりヘモグロビンと酸素の結合を調節することで組織における酸素の放出を調節している 2,3-DPG (2,3-ジホスホグリセリン酸) の血中濃度が増加すること、さらには、生体鉄代謝関連遺伝子の発現に影響を与えることを見出した。

(7) さらに、食事性リンの長期的整体作用として、高リン食が肝臓における脂質合成を負に調節することにより内臓脂肪蓄積を予防し、褐色脂肪細胞における脂質酸化および UCP1 に関連する mRNA 発現を増加させることを実証し糖代謝および脂質代謝を調節する役割を明らかにした。

#### 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 11 件)

Abuduli M, Ohminami H, Otani T, Kubo H, Ueda H, Kawai Y, Masuda M, Yamanaka-Okumura H, Sakaue H, Yamamoto H, Takeda E, Taketani Y. Effects of dietary phosphate on glucose and lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 310(7):E526-E538. 2016 査読有 DOI: 10.1152/ajpendo.00234.2015.

Nakao M, Yamamoto H, Nakahashi O, Ikeda S, Abe K, Masuda M, Ishiguro M, Iwano M, Takeda E, Taketani Y. Dietary phosphate supplementation delays the onset of iron deficiency anemia and affects iron status in rats. *Nutr Res.* 35(11):1016-1024. 2015 査読有 DOI: 10.1016/j.nutres.2015.09.001.

Watari E, Taketani Y, Kitamura T, Tanaka T, Ohminami H, Abuduli M, Harada N, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Takeda E. Fluctuating plasma phosphorus level by changes in dietary phosphorus intake induces endothelial dysfunction. *J Clin*

Biochem Nutr 56(1):35-42. 2015 査読有 DOI: 10.3164/jcfn.14-96.

Ohminami H, Amo K, Taketani Y, Sato K, Fukaya M, Uebanso T, Arai H, Koganei M, Sasaki H, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Takeda E. Dietary combination of sucrose and linoleic acid causes skeletal muscle metabolic abnormalities in Zucker fatty rats through specific modification of fatty acid composition. J Clin Biochem Nutr. 55(1):15-25. 2014 査読有 DOI: 10.3164/jcfn.14-11.

Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y. Increasing dietary phosphorus intake from food additives: potential for negative impact on bone health. Adv Nutr. 5(1):92-97. 2014 査読有 DOI: 10.3945/an.113.004002.

Nakahashi O, Yamamoto H, Tanaka S, Kozai M, Takei Y, Masuda M, Kaneko I, Taketani Y, Iwano M, Miyamoto K, Takeda E. Short-term dietary phosphate restriction up-regulates ileal fibroblast growth factor 15 gene expression in mice. J Clin Biochem Nutr. 54(2):102-108. 2014 査読有 DOI: 10.3164/jcfn.13-109.

Ikeda S, Yamamoto H, Masuda M, Takei Y, Nakahashi O, Kozai M, Tanaka S, Nakao M, Taketani Y, Segawa H, Iwano M, Miyamoto K, Takeda E. Downregulation of renal type IIa sodium-dependent phosphate cotransporter during lipopolysaccharide-induced acute inflammation. Am J Physiol Renal Physiol. 306(7):F744-F750. 2014 査読有 DOI: 10.1152/ajprenal.00474.2013.

Wanjihia VW, Ohminami H, Taketani Y, Amo K, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Takeda E. Induction of the hepatic stearoyl-CoA desaturase 1 gene in offspring after isocaloric administration of high fat sucrose diet during gestation. J Clin Biochem Nutr. 53(3):150-157. 2013 査読有 DOI: 10.3164/jcfn.13-48.

Tanaka S, Yamamoto H, Nakahashi O, Ishiguro M, Takei Y, Masuda M, Kozai M, Ikeda S, Taketani Y, Miyamoto K, Takeda E. Hypercholesterolemia and effects of high cholesterol diet in type IIa sodium-dependent phosphate

co-transporter (Npt2a) deficient mice. J Med Invest. 60(3-4):191-196.2013 査読有 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190035>

Kawakami Y, Yamanaka-Okumura H, Sakuma M, Mori Y, Adachi C, Matsumoto Y, Sato T, Yamamoto H, Taketani Y, Katayama T, Takeda E. Gene expression profiling in peripheral white blood cells in response to the intake of food with different glycemic index using a DNA microarray. J Nutrigenet Nutrigenomics. 6(3):154-168. 2013 査読有 DOI: 10.1159/000354247.

- 11 Tanaka S, Yamamoto H, Nakahashi O, Kagawa T, Ishiguro M, Masuda M, Kozai M, Ikeda S, Taketani Y, Takeda E. Dietary phosphate restriction induces hepatic lipid accumulation through dysregulation of cholesterol metabolism in mice. Nutr Res. 33(7):586-593. 2013 査読有 DOI: 10.1016/j.nutres.2013.05.004.

〔学会発表〕(計 20 件)

山本浩範、中橋乙起、石黒真理子、竹谷豊 食餌性リン負荷が鉄欠乏性貧血 (IDA) の発症・進展に及ぼす影響 栄養学雑誌 第 63 回日本栄養改善学会学術総会 2016 年 9 月 7-9 日 リンクステーションホール青森(青森県)

山本浩範、吉川亮平、福田詩織、中橋乙起、石黒真理子、増田真志、武田英二、竹谷豊 -klotho 発現およびビタミン D 代謝に及ぼす加齢と食餌性リンの影響 日本ビタミン学会第 68 回大会 2016 年 6 月 17-18 日 富山国際会議場 (富山県)

山本浩範、岡村友理香、石黒真理子、中橋乙起、青木菜摘、柴田重信、岩野正之、竹谷豊 ビタミン D 代謝の概日リズムの分子機構の解明と時間治療への応用 日本栄養食糧学会 第 70 回大会 2016 年 5 月 13-15 日 神戸ポートピアホテル、武庫川女子大学 (兵庫県)

杉原康平、増田真志、中尾真理、Maerjianghan Abuduli、石田陽子、山本浩範、武田英二、竹谷豊 リンの過剰摂取は DSS 誘発性大腸炎を悪化させる 日本病態栄養学会第 19 回大会 2016 年 1 月 9-10 日、横浜パシフィコ(神奈川県)

Shiori Fukuda, Hironori Yamamoto, Masashi Masuda, Mari Nakao, Yutaka

Taketani Regulation of  $\alpha$ -klotho Expression by Dietary Phosphate during Growth Periods 米国腎臓学会議 (American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015 Annual Meeting) 2015年11月3-8日 San Diego Convention Center (サンディエゴ、アメリカ合衆国)

Hironori Yamamoto, Mari Tajiri, Otoki Nakahashi, Mariko Ishiguro, Eiji Takeda, Yutaka Taketani Up-regulation of CYP24A1 splicing variants (CYP24A1-SV) expression is associated with vitamin D metabolic abnormality in insulin deficient diabetes mellitus. 第37回米国骨代謝学会議 (ASBMR 2015) 2015年10月9-12日 Washington State Convention Center (シアトル、ワシントン州、アメリカ合衆国)

中橋乙起、山本浩範、田中更沙、竹谷豊 マウスにおいて短期間の食餌性リン制限は回腸Fibroblast growth factor 15遺伝子発現量を増加させる 栄養学雑誌 第62回日本栄養改善学会 2015年9月24-26日 福岡国際会議場 (福岡県)

福田詩織、山本浩範、中尾真理、武田英二、竹谷豊 食餌性リンによる腎-klotho発現制御と異所性石灰化の発症 第33回日本骨代謝学会 2015年7月23-25日 京王プラザホテル (新宿、東京都)

中尾真理、山本浩範、福田詩織、竹谷豊、武田英二 食餌性リンによる鉄欠乏性貧血の進展および鉄代謝に及ぼす影響 第33回日本骨代謝学会 2015年7月23-25日 京王プラザホテル (新宿、東京都)

Hironori Yamamoto, Soko Ikeda, Mari Nakao, Yutaka Taketani, Eiji Takeda Induction of intact and C-terminal FGF23 levels and its gene expression in lipopolysaccharide-induced acute inflammation 12<sup>th</sup> Asian Congress of Nutrition (ACN2015) 2015年5月14-18日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

Mari Nakao, Hironori Yamamoto, Otoki Nakahashi, Soko Ikeda, Kotaro Abe, Shiori Fukuda, Yutaka Taketani, Eiji Takeda Effects of dietary phosphate on the progression of anemia in iron deficient rats 12<sup>th</sup> Asian Congress of Nutrition (ACN2015) 2015年5月14-18日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

Yutaka Taketani, Masashi Masuda, Hisami Yamanaka-Okumura, Sawako Tatsumi, Hiroko Segawa, Ken-ichi Miyamoto, Eiji Takeda, Hironori Yamamoto Niacin and Chronic Kidney Disease. 12<sup>th</sup> Asian Congress of Nutrition (ACN2015) 2015年5月14-18日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

山本浩範、池田翔子、糸魚川玲子、加藤愛理、小寺里奈、源甲斐優美、石黒真理子、竹谷豊、武田英二 急性炎症時における生体ビタミンD代謝変動の解析 日本ビタミン学会第67回大会 2015年6月5-6日、奈良県新公会堂 (奈良県)

山本浩範 急性炎症性疾患におけるリン・ビタミンD代謝異常 日本病態栄養学会第18回大会 2015年1月10-11日 国立京都国際会館 (京都府)

Hironori Yamamoto, Mina Kozai, Tomohiro Kagawa, Nagakatsu Harada, Shoko Ikeda, Otoki Nakahashi, Yutaka Taketani, Ken-ichi Takeyama, Shigeaki Kato, Eiji Takeda Thyroid Hormones decrease plasma 1, 25-dihydroxyvitamin D levels through directly and indirectly transrepression of the renal 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1-hydroxylase gene (CYP27B1) 第35回米国骨代謝学会議 (ASBMR 2013) 2013年10月4-7日 ボルチモアコンベンションセンター (ボルチモア、メリーランド州、アメリカ合衆国)

Yasuhisa Ohhata, Miwa Yamazaki, Masanobu Kawai, Kanako Tachikawa, Tomoko Koinuma, Kazuaki Miyagawa, Akihito Kimoto, Masahiro Nakayama, Noriyuki Namba, Hironori Yamamoto, Keiichi Ozono, Toshimi Michigami Fetal Stage-Specific Mineral Metabolism in Hyp Mice Is Associated with Effects of FGF23 on Placenta 第35回米国骨代謝学会議 (ASBMR 2013) 2013年10月4-7日 ボルチモアコンベンションセンター (ボルチモア、メリーランド州、アメリカ合衆国)

Hironori Yamamoto, Mina Kozai, Tomohiro Kagawa, Otoki Nakahashi, Shoko Ikeda, Rina Onishi, Yutaka Taketani, Eiji Takeda Thyroid Hormones Decrease Plasma 1, 25-Dihydroxyvitamin D Levels through Transcriptional Repression of the Renal 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1

-Hydroxylase Gene (CYP27B1) 米国腎臓学会議 (American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2013 Annual Meeting)2013年11月6-10日 アトランタコンベンションセンター(アトランタ、ジョージア州、アメリカ合衆国)

Nozomi Yokoyama, Hironori Yamamoto, Yutaka Taketani, Masayuki Iwano, Eiji Takeda Association with Fetuin-A and Ectopic Calcification in -Klotho Mutant Mice 米国腎臓学会議 (American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2013 Annual Meeting 2013年11月6-10日 アトランタコンベンションセンター(アトランタ、ジョージア州、アメリカ合衆国)

Haruka Ueda, Yutaka Taketani, Maerjianghan Abuduli, Hirokazu Ohminami, Hisami Okumura, Hironori Yamamoto, Eiji Takeda Lanthanum Carbonate or Dietary P Restriction Ameliorates Endothelial Dysfunction in Adenine-Induced Chronic Kidney Disease Rats 米国腎臓学会議 (American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2013 Annual Meeting 2013年11月6-10日 アトランタコンベンションセンター(アトランタ、ジョージア州、アメリカ合衆国)

Hironori Yamamoto, Mina Kozai, Tomohiro Kagawa, Shoko Ikeda, Nagakatsu Harada, Otoki Nakahashi, Yutaka Taketani, Eiji Takeda Thyroid hormones decrease plasma  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D levels through transcriptional repression of the renal 25-hydroxyvitamin D 3 1-hydroxylase gene (CYP27B1) 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research IBMS 2013年5月28日-6月1日 神戸国際会議場, ポートピアホテル (兵庫県)

〔図書〕(計 件)

〔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0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

山本 浩範 (YAMAMOTO HIRONORI)  
仁愛大学・人間生活学部・教授  
研究者番号：60314861

##### (2) 研究分担者

竹谷 豊 (TAKETANI YUTAKA)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・教授  
研究者番号：30263825

岩野 正之 (IWANO MASAYUKI)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授  
研究者番号：20275324

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )