

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 25 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282198

研究課題名(和文)健康増進と疾病予防に寄与する分子状水素の多様な機能を発揮するメカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanism to exert multi-functions of molecular hydrogen for health-care and the prevention of diseases

研究代表者

太田 成男(Ohta, Shigeo)

日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00125832

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：分子状水素(H₂)は、様々な細胞内情報伝達調節と遺伝子発現制御によって、健康増進・疾患の予防に寄与する。本研究では、H₂がどのように遺伝子発現を制御するメカニズムを解明することを目的とする。

フリーラジカル連鎖反応にH₂は介入して、酸化リン脂質を改変し、Ca(2+)シグナリングを通して遺伝子発現を制御することを明らかにした。これに加えて、H₂は、PGC-1 遺伝子発現増加を促し、脂肪酸とステロイド代謝を亢進する。メカニズムとして、H₂が4-ヒドロキシ-2-ノネナルを減少させ、Akt/FoxO1シグナリングとその一連のシグナリングを通して、PGC-1 は間接的に制御される。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that molecular hydrogen (H₂) acts as a novel antioxidant to exhibit multiple functions. H₂ regulates various signal transduction pathways and the expression of many genes for health-care and the prevention of life style related diseases. However, the primary targets of H₂ in the signal transduction pathways are unknown. Here, we attempted to determine how H₂ regulates gene expression.

We found that H₂ regulates gene expression via the Ca(2+) signal transduction pathway by modifying the free radical-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. This mechanism explains the decrease in inflammatory cytokines. In addition, to suppress metabolic syndrome, H₂ induces expression of the PGC-1 gene, followed by stimulation of the PPAR pathway that regulates FGF21, and the fatty acid and steroid metabolism. The expression of PGC-1 might be regulated indirectly through sequential regulation by H₂, 4-hydroxy-2-nonenal, and Akt/FoxO1 signaling.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：分子状水素 遺伝子発現制御 情報伝達機構 生活習慣病 酸化脂質 脂質メディエーター

1. 研究開始当初の背景

本来、分子状水素（以下、「水素」という）は、不活性ガスとして認識されており、ほ乳類細胞では機能がないと信じられてきた。2007年に私たちは、水素は酸化力の強い活性酸素のみを消去し、酸化ストレスから細胞を保護し、虚血再灌流障害から組織を護ることを示し、Nature Medicine (2007; 13: 688-694) に論文を発表した。

その後、水素には抗酸化作用に留まらず、炎症抑制効果、アレルギー抑制効果、細胞死抑制効果、エネルギー代謝促進効果があることが示された。その効果を発揮するためには、水素は、細胞内情報伝達機構を変化させ、遺伝子発現制御をすることも明らかにされた。

そのような多彩な機能を水素はもち、さらに非常に効果的に疾患モデル動物を改善することが示され、現在は人を対象とした臨床試験が精力的に行われている。

現在までに、動物実験では450報程度、人を対象とした臨床試験の論文が20報以上報告され、水素の効果はゆるぎないものとなっている。また、最近では動物のみならず、植物への効果も明らかにされ、農業革命にも貢献しそうである。

水素は、水素ガスを吸引したり、水素を溶かした水（水素水）を飲んだり、水素を含む点滴液を注入するなど、用途に応じた摂取方法が可能である。

しかし、水素は基本的には触媒がないと反応を示さない分子であり、いかにして細胞内情報伝達機構を制御するのか、遺伝子発現を制御するののかは、全く未知の課題であった。また、水素ガスの吸引においては、1.3%程度の低い濃度で効果を発揮し、水素水に含まれる少ない量の水素で効果を発揮するの不明であった。

そこで、水素が多機能を発揮する分子メカニズムの解明が必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、水素(H₂)が示す多様な機能を発揮するメカニズムを解明することである。ここでは、特に健康維持に必要な長期における抗炎症作用とエネルギー代謝促進作用に注目した。

とりわけ、水素が最初に結合したり反応したりする直接的な標的を明らかにし、シグナル伝達を介して、具体的な転写因子を活性化するメカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 化学反応への水素の効果は、無細胞系で直接的な水素による反応を測定した。

(2) 培養細胞に対し無細胞系で得られた試料の効果を測定する。過酸化脂質の変動などを

測定した。

(3) 培養細胞系におけるシグナル伝達変化を細胞内Ca²⁺の変化、タンパク質のリン酸化などを測定した。

(4) 網羅的遺伝子発現制御への水素の直接的間接的効果を総合的に調べた。

4. 研究成果

A. 抗炎症作用の分子機構の解明

(1) 水素が機能を発揮する部位

水素が酸化力の強いヒドロキシルラジカルを消去する場合でも、水溶液中では非常に遅いことが報告されている。水素は、水溶液に比べ、相対的に脂質に溶解することが判明した。飽和脂肪酸を含む脂質からは相対的に離れにくいことを明らかにした。

(2) 水素の多価不飽和脂肪酸のフリーラジカル連鎖反応への介入

もっとも小さい多価不飽和脂肪酸であるリノール酸は空気酸化によって過酸化物を生じる。水素が1%程度存在するだけで、リノール酸の過酸化反応は体温レベルでも触媒なしに低下した。

(3) 水素のリン脂質のフリーラジカル連鎖反応への介入と脂質メディエーターの改変

生体膜で多く含まれる多価脂肪酸を含むリン脂質に1-パルミトイル-2-アラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン(PAPC)がある。そこで、水素存在下で、PAPCを空気酸化させ、酸化させたPAPCを培養細胞(モノサイト系)に加えて、細胞内のカルシウムの上昇を測定した。すると、酸化PAPCでは、カルシウムの細胞内上昇が見られたが、水素1.3%以上の存在下で酸化したPAPCではカルシウムの細胞内上昇が抑えた。

(4) 酸化PAPCによる遺伝子発現制御

空気酸化したPAPCと水素存在下で空気酸化したPAPCを培養細胞に加えることによって、変化する遺伝子発現変化をすべての遺伝子において網羅的に解析した。すなわち、酸化PAPCによって発現が上昇し、水素存在下で酸化したPAPCによって発現が下降した遺伝子を86遺伝子選択すると、細胞内情報伝達に関与する遺伝子が多数含まれていた。なかでも、カルシウムによって活性化するNFATとCREBという転写因子によって発現制御される遺伝子が含まれていました。

また、実際に酸化PAPCによって、NFATが活性化し、水素存在下の酸化PAPCではNFATの活性が抑制することを確認した。なかでも、TNFやIL-8などの炎症性サイトカイン、炎症に関与するPTGS2(COXII)が水素によって低下したので、水素によって炎症を抑制するメカニズムが理解できた。

(5) 培養細胞における水素の効果

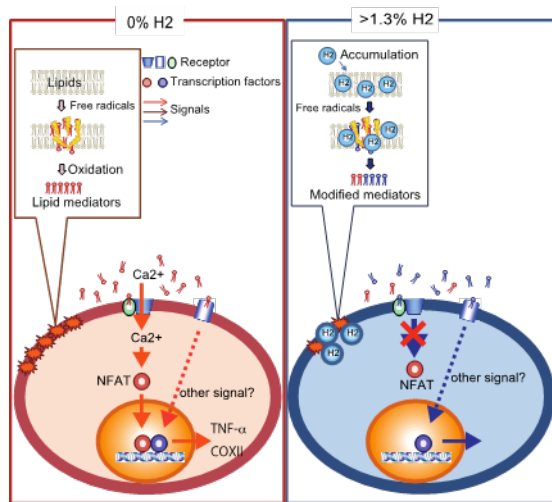
培養細胞において同様の効果を示すために、ヒト培養細胞(THP-1)を使って、水素の効果調べた。人為的にフリーラジカル連鎖反応を起こすためにAAPH加えフリーラジ

カル連鎖反応を引こすと、水素が 1.3%以上存在するときに、フリーラジカル連鎖反応は抑制された。また、AAPH 存在下では、カルシウムの細胞内に上昇し、水素の存在下で抑制された。同時に NFAT の活性も水素によって抑制された。また、NFAT により転写される遺伝子の発現も AAPH によって上昇し、水素のよって下降した。

(6) 水素による遺伝子制御機構

以上の結果より、基本的な概念としての下図のようなメカニズムを提唱した。

水素が存在すると、細胞内で何らかの異常が生じて発生した活性酸素による脂質フリーラジカル連鎖反応を変化させる。何らかのメディエーターが G-タンパク共役レセプターなどに結合し、逆にカルシウムチャンネルの開くのを抑制する。そのため、炎症性因子など遺伝子の転写を停止して、過剰な炎症を鎮める。



B. エネルギー代謝促進機構の解明

(1) 遺伝子発現の網羅的解析によって、水素水の長期飲用によって、脂質代謝とコレステロール代謝系の酵素遺伝子発現がやや上昇することを明らかにした。

(2) 遺伝子発現の時間経過を測定すると最初に PGC-1α が上昇することを見いだした。

(3) 培養細胞で、PGC-1α が上昇する機構を解明すると、水素はフリーラジカル連鎖反応を低下され、その結果生じる 4-HNE を減少させる。4-HNE は Akt をリン酸化し、FoxO1 のリン酸化を促す。そこで、4-HNE の低下によって PGC-1α の転写が促進される。PGC-1α は、転写因子 PPARα を介して、FGF21 ホルモンや脂質代謝、ステロイド代謝を増加させる。

(4) まとめて、右図のような機構を経て、水素はエネルギー代謝を促進することを明らかにした。

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 27 件)

2014 年

(1) Hayashida, K., Sano, M., Kamimura, N., Yokota, T., Suzuki, M., Ohta, S., Fukuda, K., Hori, S.: Hydrogen Inhalation During Normoxic Resuscitation Improves Neurological Outcome in a Rat Model of Cardiac Arrest, Independent of Targeted Temperature Management. *Circulation*. 2014;130(24):2173-80.

(2) Zhai X, Chen X, Ohta S, Sun X.: Review and prospect of the biomedical effects of hydrogen. *Med Gas Res*. 2014;4(1):19.

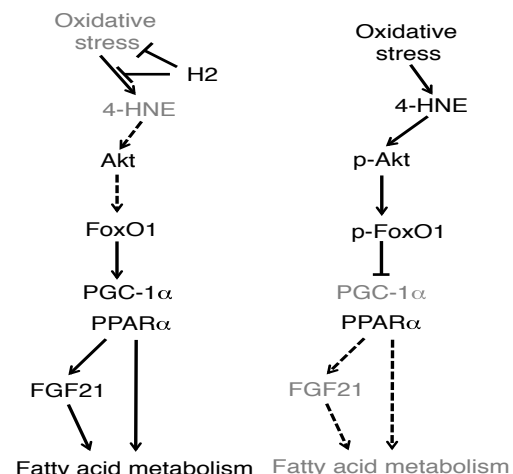
(3) Nakashima Y, Ohsawa I, Nishimaki K, Kumamoto S, Maruyama I, Suzuki Y, Ohta S.: Preventive effects of Chlorella on skeletal muscle atrophy in muscle-specific mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 activity-deficient mice. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:390.

(4) Wolf, AM., Nishimaki, K., Kamimura, N., Ohta, S.: Real-time monitoring of oxidative stress in live mouse skin. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1701-1709.

(5) Yokoyama, M., Okada, S., Nakagomi, A., Moriya, J., Shimizu, I., Nojima, A., Yoshida, Y., Ichimiya, H., Kamimura, N., Kobayashi, Y., Ohta, S., Fruttiger, M., Lozano, G., Minamino, T.: Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell Rep*. 2014;7(5):1691-1703.

(6) Lee, H., Kiuchi, T., Muto, J., Ohta, S., Mikami, T.: Intense exercise enhances the hippocampal proliferation of progenitor cells via activating the Flkl signaling cascade in mice. *J Internal Med*. 2014;173:329-430.

(7) Ohta, S.: Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol Ther*. 2014;144(1):1-11.



2015 年

(8) Hayashida, K., Sano, M., Kamimura, N., Yokota, T., Suzuki, M., Ohta, S., Fukuda, K., Hori, S. : Response to Letter Regarding Article, "Hydrogen Inhalation During Normoxic Resuscitation Improves Neurological Outcome in a Rat Model of Cardiac Arrest Independently of Targeted Temperature Management". *Circulation*. 2015;132(11):e148.

(9) Ohta S. : Molecular Hydrogen as a Novel Antioxidant: Overview of the Advantages of Hydrogen for Medical Applications. *Methods Enzymol*. 2015;555:289-317.

(10) Yokota, T., Kamimura, N., Igarashi, T., Takahashi, H., Ohta, S., Oharazawa, H. : Protective effect of molecular hydrogen against oxidative stress caused by peroxynitrite derived from nitric oxide in rat retina. *Clin Experimental Ophthalmol*. 2015;43(6):568-77.

(11) Kanamaru, T., Kamimura, N., Yokota, T., Nishimaki, K., Iuchi, K., Lee H., Takami, S., Akashiba, H., Shitaka, Y., Ueda, M., Katsura, KI., Kimura, K., Ohta, S. : Intravenous transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells prevents memory impairment in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2015 24;1605:49-58.

(12) Kanamaru, T., Kamimura, N., Yokota, T., Iuchi, K., Nishimaki, K., Takami, S., Akashiba, H., Shitaka, Y., Katsura, K., Kimura, K., Ohta, S. : Oxidative stress accelerates amyloid deposition and memory impairment in a double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2015;587:126-131.

(13) 太田成男 : 分子状水素医学 : 広範な疾患治療と予防医学の応用へ向かって *臨床麻酔* 2015;39(6) :832-839.

(14) 太田成男 : 医療への水素利用 ケミカルエンジニアリング 化学工業社 2015;42-48.

(15) 太田成男 : 水素医学の創始、展開、今後の可能性 : 広範な疾患に対する分子状水素の予防ならびに治療の臨床応用へ向かって *生化学* 日本生化学会 2015;87:82-90.

2016 年

(1) Tamura T, Hayashida K, Sano M, Suzuki M, Shibusawa T, Yoshizawa J, Kobayashi Y, Suzuki T, Ohta S, Morisaki H, Fukuda K, Hori S.

Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome - First-in-Human Pilot Study. *Circ J*. 2016;80(8):1870-3.

(2) Nicolson, GL., Mattos, GF., Settineri, R., Costa, C., Ellithorpe, R., Rosenblatt, S., Valle, JL., Jimenez, A., Ohta, S. : Clinical Effects of Hydrogen

Administration: From Animal and Human Diseases to Exercise Medicine. *Int J Clin Med*. 2016;7:32-76.

(3) Iuchi, K., Imoto, A., Kamimura, N., Nishimaki, K., Ichimiya, H., Yokota, T., Ohta, S. : Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. *Sci Rep*. 2016;6:18971.

(4) Kamimura, N., Ichimiya, H., Iuchi, K., Ohta, S. : Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1 α to enhance fatty acid metabolism. *npj Aging and Mechanisms of Disease* 2016;2:16008.

(5) Uwaya, A., Lee, H., Park, J., Lee, H., Muto, J3., Nakajima, S., Ohta, S., Mikami, T. : Acute immobilization stress following contextual fear conditioning reduces fear memory: timing is essential. *Behav Brain Funct*. 2016;12(1):8.

(6) 太田成男 : ミトコンドリアと老化 *日本臨床* 2016;74(9):1456-460.

2017 年

(1) Ono T, Kamimura N, Matsushashi T, Nagai T, Nishiyama T, Endo J, Hishiki T, Nakanishi T, Shimizu N, Tanaka H, Ohta S, Suematsu M, Ieda M, Sano M, Fukuda K, Kaneda R : The histone 3 lysine 9 methyltransferase inhibitor chaetocin improves prognosis in a rat model of high salt diet-induced heart failure. *Sci Rep*. 2017;7:39752.

(2) Amo T, Kamimura N, Asano H, Asoh S, Ohta S : Cisplatin selects short forms of the mitochondrial DNA OriB variant (16184-16193 poly-cytosine tract), which confer resistance to cisplatin. *Sci Rep*. 2017 Apr 10;7:46240.

(3) Nakashima Y, Ohta S, Wolf AM : Blue light-induced oxidative stress in live skin. *Free Radic Biol Med*. 2017 Mar 15;108:300-310.

[学会発表] (計 63 件)

2014 年

<海外講演>

(1) Wolf Alexander : Oxidative stress in hairless mouse epidermis in response to visible and ultraviolet light. 17th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International Kyoto 2014. 3. 23-26.

(2) Shigeo Ohta : Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: Initiation, development and potential of hydrogen medicine. The first academic exchange and inaugural meeting on Hydrogen Molecule Biomedicine of the Hydrogen

Molecular Biomedicine Professional Committee of Chinese Healthcare International Exchange Promotion Association. Chinese Beijing 2014. 3. 19.

(3) Ohta Shigeo: Molecular Hydrogen has Potential for Preventive and Therapeutic Applications for Neurological Diseases. International Drug Discovery Science & Technology, Therapy and EXPO Hainan International Convention and Exhibition Center, MolMed Part of WGC China 2013. 11. 15.

(4) Ohta Shigeo: Molecular Hydrogen is an Efficient Antioxidant Accompanied with Anti-inflammatory and Energy Metabolism-enhancing Roles. International Drug Discovery Science & Technology, Therapy and EXPO Hainan International Convention and Exhibition Center, IDDST Part of WGC China 2013. 11. 15.

(5) Kamimura Naomi: Double transgenic mutants carrying a mutant gene of amyloid precursor protein and dominant-negative gene of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 accelerates Alzheimer-like phenotypes in transgenic mice. International Symposium on Mitochondria 2013 Tokyo 2013. 11. 6-7.

(6) Ichimiya Harumi: Hepatic mitochondria-related genes are up-regulated by oral administration of molecular hydrogen in type II diabetes mellitus model mice (db/db). International Symposium on Mitochondria 2013 Tokyo 2013. 11. 6-7.

(7) Amo Taku, Miyamoto Tetsuya, Kamimura Naomi, Asoh Sadamitsu, Ohta Shigeo: A somatic mutation of Mitochondrial DNA confers resistance against an Anti-cancer drug. International Symposium on Mitochondria 2013 Tokyo 2013. 11. 6-7.

(8) Ohta Shigeo: Multi functional molecular hydrogen acting as an anti oxidant, anti inflammation and energy metabolism-Stimulator. The International Conference and Exhibition on Biochemical & Molecular Engineering Texas USA. 2013. 10. 7-9

<特別講演>

(9) 太田成男: 水素医学研究 update: 2013 第 4 回分子水素医学シンポジウム 東京 2014. 2. 1 - 2.

(10) 太田成男: 医療への水素利用 第 33 回水素エネルギー協会大会 東京 2013. 12 - 13.

(11) 太田成男: 水素療法の神経系疾患に対する効果: 基礎医学から治療および予防への臨床適用へ向かって 第 31 回日本神経治療学

会総会 東京 2013. 11. 21 - 23.

(12) 太田成男: 水素医学の展開: 基礎医学から臨床実施へ 第 41 回日本救急医学会総会東京国際フォーラム 2013. 10. 21.

<一般演題>

(13) 上村尚美, 金丸拓也, 横田隆, 井内勝哉, 西槇貴代美, 高見新也, 赤芝洋紀, 志鷹義嗣, 片山泰朗, 太田成男: Effect of Intravenous Transplantation of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells in the Prevention and Treatment of Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease. 第 36 回日本分子生物学会 神戸 2013. 12. 3 - 6.

2015 年

<国外講演>

(1) Naomi Kamimura, Harumi Ichimiya, Shigeo Ohta: Molecular hydrogen induces hepatic PGC-1 α expression and reduces oxidative stress, improves obesity in db/db mice. International meeting of mitochondrial pathology (EUROMIT) Tampere Finland 2014, 15-19 June.

(2) Kiyomi Nishimaki, Alexander M Wolf, Takashi Yokota, Naomi Kamimura and Shigeo Ohta: Transgenic mice expressing the redox-sensitive green fluorescent protein in the cytosol and mitochondria. International meeting of mitochondrial pathology (EUROMIT) Tampere Finland 2014; 15-19 June.

(3) Takashi Yokota, Hideaki Oharazawa, Naomi Kamimura, Tsutomu Igarashi, Hiroshi Takahashi, Shigeo Ohta: Molecular hydrogen protects retina from oxidative stress and mitochondrial damage through reducing peroxynitrite derived from nitric oxide. International meeting of mitochondrial pathology (EUROMIT) Tampere Finland 2014; 15-19 June.

(4) Taku Amo, Tetsuya Miyamoto, Naomi Kamimura, Sadamitsu Asoh and Shigeo Ohta: A somatic mutation of mitochondrial DNA confers resistance against an anti-cancer drug. International meeting of mitochondrial pathology (EUROMIT) Tampere, Finland 2014; 15-19 June.

<国内講演>

(9) 太田成男: ミトコンドリア活性酸素の実時間計測、酸化ストレス亢進マウスの作製、新概念の抗酸化物質としての水素 第 36 回日本基礎老化学会シンポジウム 東京 2014. 10. 25.

(10) 太田成男: 水素医学の展開: 基礎医学から臨床応用へ向かって 日本性機能学会第 25 回学術総会 仙台 2014. 9. 5.

<一般演題>

(11) 上村尚美: 水素分子は糖尿病モデルマウスにおいて肝臓での脂質代謝関連遺伝子発

現を誘導し酸化ストレスを抑制し肥満を改善する 第 88 回日本薬理学会年会 名古屋 2015.3.20. (18-20)

2016 年
〈海外講演〉

(1) Shigeo Ohta: The molecular mechanism by which H₂ regulates gene expression. What is the primary target of H₂? (招待講演) 3rd Symposium of Chinese Hydrogen Biomedical Association. Taian City (China), 2016.09.25-26.

(2) Shigeo Ohta: Introduction of Japanese of Hydrogen and current situation of hydrogen in Japan. (招待講演) Seoul (KOREA), 2016 KORIA International Symposium on Hydrogen. 2016.11.25.

〈国内講演〉

(3) 太田成男: 分子状水素による遺伝子発現制御。(招待講演) 日本分子状水素医学生物学会設立記念大会 (第 6 回年会) . ワークピア 横浜 (神奈川県) 2016.5.28-29.

(4) 太田成男: 水素研究の up-to-date. (招待講演) 第 16 回日本抗加齢医学会総会. パシフィコ横浜 (神奈川県) 2016.6.10-12.

(5) 太田成男: 分子状水素による酸化ストレス軽減と遺伝子発現制御。(招待講演) 日本臨床検査自動化学会第 48 回大会. パシフィコ横浜 (神奈川県) . 2016.9.22-24.

(6) 太田成男: 分子状水素の可能性. (招待講演) 第 33 回スパズム・シンポジウム. 大阪国際会議場 (大阪) . 2017.3.16.

〈一般学会講演〉

(7) Naomi Kamimura, Harumi Ichimiya, Katsuya Iuchi, Shigeo Ohta: Molecular hydrogen induces expression of the PGC-1 α gene, followed by stimulation of the PPAR α pathway that regulates FGF21, and the fatty acid and steroid metabolism. 第 90 回 日本薬理学会年会. 長崎ブリックホール (長崎県・長崎市) 2017.3.15-17.

(8) Katsuya Iuchi, Hyunjin Lee, Kiyomi Nishimaki, Harumi Ichimiya, Takashi Yokota, Naomi Kamimura & Shigeo Ohta: Anti-inflammatory and pro-cell death effects of oxidized arachidonic acid in RAW264.7 cells. 第 90 回 日本薬理学会年会. 長崎ブリックホール (長崎県・長崎市) 2017.3.15-17.

〔図書〕 (計 3 件)

(1) 太田成男: ここまでわかった水素水最新 Q&A 小学館 2017

(2) 国際タウリン研究会日本部会太田成男分担『読んで効くタウリンのはなし』成山堂書店 2016

(3) 太田成男・安保徹『老いない人の健康術』産学社 2016

〔産業財産権〕

出願特許名
水素分子を有効成分として含む細胞内カルシウムシグナル伝達制御剤)

特開 2016-060732)

2014.9.19 出願

国内のみ

出願人 太田成男 (職務発明)

発明人 太田成男

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.nms.ac.jp/ig/biocell/index.html> 6.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 成男 (OHTA, Shigeo)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 00125832

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

上村 尚美 (KAMIMURA, Naomi)

日本医科大学・先端医学研究所・准教授
研究者番号: (60283800)

ウォルフ アレクサンダー

(WOLF, Alexander)

日本医科大学・先端医学研究所・講師
研究者番号: (20434136)

井内 勝哉 (IUCHI, Katsuya)

日本医科大学・先端医学研究所・助教
研究者番号: (40553847)

西槇 貴代美 (NISHIMAKI, Kiyomi)

日本医科大学・先端医学研究所・その他
研究者番号: (00465345)

一宮 治美 (ICHIMIYA, Harumi)

日本医科大学・先端医学研究所・その他
研究者番号: (40553251)

横田 隆 (YOKOTA, Takashi)

日本医科大学・先端医学研究所・その他
研究者番号: (40553251)

(5) 研究協力者 なし