

令和 元年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26111002

研究課題名（和文）低酸素ストレスに対するシステミックな生体応答機構の解明

研究課題名（英文）Systemic mechanisms of response to hypoxic stresses

研究代表者

山本 雅之（Yamamoto, Masayuki）

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50166823

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 76,500,000 円

研究成果の概要（和文）：赤血球は各臓器への酸素供給を担う重要な細胞であり、動物個体の酸素環境は赤血球の循環量によって規定されている。赤血球造血はエリスロポエチン（Epo）の腎臓からの産生量により規定されることから、低酸素誘導的Epo産生制御機構の解明を試みた。その結果、腎Epo産生細胞（REP細胞）における低酸素感知からEpo遺伝子発現誘導までの分子経路を特定した。また、腎疾患によるREP細胞の変性とEpo産生能喪失の分子機構やEpoによる造血誘導と鉄代謝制御の連携機構を解明した。一方、酸素の細胞傷害性が引き起こす酸化ストレスに対して、転写因子Nrf2が生体防御に機能することを様々な病態モデルを用いて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎臓病、糖尿病、貧血、妊娠高血圧などの病態モデルを用いて、酸素に関係する生体応答機構の果たす重要な役割について明らかにしたことにより、様々な疾患の分子病態が理解され、創薬標的の同定や革新的治療法確立につながる成果を得ることができた。実際に、研究成果に関する国内外での報道や科学番組での紹介により、大きな反響を得ている。また、国内で臨床試験の進められている腎性貧血治療薬の作用を裏付ける分子基盤を提供した。さらに、酸化ストレス応答系に関する一連の研究成果は、腎臓病の創薬標的となり、国内で第III相臨床試験が行われるまでに結実した。

研究成果の概要（英文）：A lack of oxygen causes harmful hypoxic stress in cells and organs, while oxygen is also a source of harmful oxidative stressors, including reactive oxygen species. Because oxygen is delivered into every organ by erythrocytes, cellular oxygen levels largely depend on the circulation of erythrocytes. Erythrocyte production is mainly controlled by the erythroid growth factor erythropoietin (Epo) which is secreted by REP (renal Epo producing) cells in a hypoxia-inducible manner. This study elucidated the regulatory mechanism of Epo production in REP cells, and demonstrated that defects in the mechanism are closely associated with the pathogenesis and progression of many types of diseases through the synergistic effects of hypoxic and oxidative stresses. These results confirm that therapeutic strategies targeting the cellular mechanisms of adaptation to hypoxic or oxidative stress, which are currently going on clinical trials, are plausible for treating a variety of diseases.

研究分野：医化学

キーワード：低酸素応答 酸化ストレス応答 遺伝子改変マウス 転写制御 赤血球 炎症

1. 研究開始当初の背景

酸素はエネルギー産生に必要である一方で、その高い反応性から細胞傷害性（酸化ストレス）を有する。このような酸素の二面性を理解することは、病態の理解に直結する重要な研究課題である。動物個体において、各臓器への酸素供給は赤血球が担っていることから、赤血球造血制御系は酸素恒常性維持における主要な生体応答系であるといえる。赤血球産生は骨髄で営まれており、腎臓から分泌される造血因子エリスロポエチン（Epo）が必須である。そのため、腎障害はしばしば貧血（腎性貧血）を併発する。Epo は赤血球前駆細胞に作用し、その分化増殖を誘導するが、このとき、酸素運搬体であるヘモグロビンの合成を伴う。ヘモグロビンに鉄を供給するための鉄代謝系は、肝臓から分泌される鉄利用阻害因子ヘプシジンが制御の中心的役割を担う。したがって、赤血球産生系を理解するには、多臓器における様々な生体調節機構について、システム的に理解する必要がある。本研究では、赤血球造血制御系の分子機構を多臓器連関の見地から解明することを目標とした。また、関連する疾患との関わりについて理解することを試みた。

2. 研究の目的

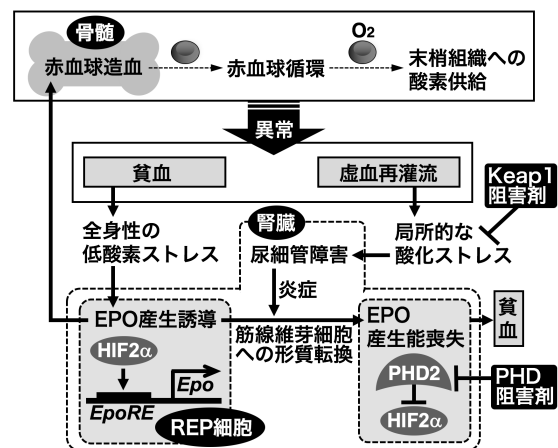
本研究では、赤血球造血制御系を酸素恒常性維持における主要な生体応答系として捉え、その分子機構を多臓器連関の見地から解明し、腎臓病、がん、炎症や貧血など、分子病態の解明されていない様々な疾患との関わりについて理解することを試みた。また、酸素の必要性に加え、細胞傷害性（酸化ストレス）についても理解する必要があると考え、酸化ストレスに対する個体レベルの影響についても研究を進めた。

3. 研究の方法

個体レベルでの酸素恒常性維持機構を解明するために、遺伝子改変マウスを用いた解析を中心に実施した。Epo 産生制御機構や Epo 産生細胞の解析には、独自に作出した Epo 遺伝子制御領域下で蛍光タンパク質（tdTomato または GFP）を発現するマウスを利用した。また、Epo 遺伝子改変による貧血モデルマウスや低酸素応答系（PHD-HIF 経路）関連因子の遺伝子欠損マウスなどを用いた。酸化ストレス応答系（Keap1-Nrf2 経路）の解析には、Keap1 および Nrf2 の条件付き遺伝子欠損マウスに加え、これらの遺伝子を改変したラットも作出し、実験に用いた。

4. 研究成果

Epo 遺伝子の発現制御領域を同定するために、マウス Epo 遺伝子近傍の様々なゲノム領域によって GFP を発現するレポータートランスジーンを作出した。トランスジーンのなかには、腎臓の Epo 産生細胞（REP 細胞）において、貧血や低酸素誘導性に発現したものがあり、Epo 遺伝子の REP 細胞特異的かつ低酸素誘導的な発現制御を担う領域として、転写開始点から上流 17~4 kb の領域「Epo-RE (Renal Enhancer)」を同定した（Hirano et al, Mol Cell Biol 2017）。また、Epo 遺伝子に低酸素のシグナルを伝達する分子経路を同定するために、低酸素センサー分子 PHD および低酸素誘導性転写因子 HIF を REP 細胞特異的に欠損したマウスの解析を行った。その結果、REP 細胞では低酸素シグナルは PHD2 と HIF2 α を介して Epo-RE に伝わり、腎臓の Epo 産生量を増加させることがわかった。また、このシグナル経路において、HIF3 α は抑制的に機能することを明らかにした（Souma et al, J Am Soc Nephrol 2016; Suzuki et al, Exp Cell Res 2017）。以上の研究により、赤血球造血制御の基盤となる低酸素誘導的 Epo 産生制御機構について、個体レベルで明らかにしたことから、全身性の酸素リモデリングの分子基盤を理解することができた。

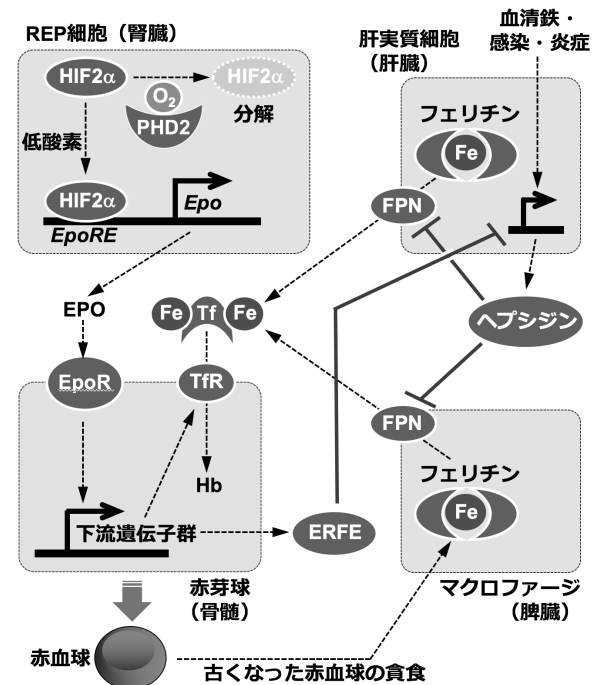


腎臓病では、REP 細胞における Epo 産生が低下し、腎性貧血を招来する。この分子機序を解明するために、病態環境下における REP 細胞の Epo 遺伝子発現制御機構の解析を行った。その結果、REP 細胞は TGF β などの関与により病態環境下では筋線維芽細胞に形質転換し、PHD2 が HIF2 α 恒常的に抑制することが腎 Epo 産生能喪失の原因であることを見出した（Souma et al, J Am Soc Nephrol 2016）。現在、EPO 製剤に代わ

る貧血治療薬として PHD 阻害剤の開発が進められているが、本研究の成果は、慢性腎臓病で EPO 産生能を失った腎臓に対しても PHD 阻害剤が EPO 産生能を再活性化しうることを実証した。しかし、腎臓病が進行すると、Epo 遺伝子のプロモーター領域が高度にメチル化されるため、PHD 阻害剤の効果が得られなくなることも明らかとなり、PHD 阻害剤は患者の状態に応じて個別に処方する必要があることを提唱した (Sato et al, in revision)。

腎性貧血による全身低酸素状態の影響をモデルマウスを用いて解析したところ、Epo には赤芽球の鉄代謝制御因子エリスロフェロンの産生を誘導し、鉄利用を促進するはたらきがあることを明らかにした。実際に、Epo 欠乏性貧血では、血清鉄や貯蔵鉄が増加していた。さらに、鉄は REP 細胞に蓄積し、HIF2 α を抑制することを発見し、鉄代謝系と赤血球造血制御系が多臓器の連携によって相互に作用する分子機構について理解を深めることができた (Suzuki et al, Haematologica 2016, Suzuki et al, Kidney Int 2018)。

酸化ストレス防御にはたらく転写因子 Nrf2 が、酸素環境を適正にコントロールするために様々な局面で機能していることを明らかにした。Nrf2 の活性化は生体防御に必要であることが改めて理解された一方で (Nezu et al, Kidney Int 2017)、妊娠高血圧症候群では胎盤血管新生を抑制し、病態を増悪させるという Nrf2 活性化の負の側面を発見した (Nezu et al, Sci Signal 2017)。そこで、Nrf2 阻害剤の創薬スクリーニングを進め、複数の生理活性を有する化合物を同定した (Tsuchida et al, Free Radic Biol Med 2017)。また、炎症の鎮静化において Keap1-Nrf2 系が機能することを発見した。この分子機構を解析する過程で、これまで転写活性化因子として考えられていた Nrf2 が炎症関連遺伝子に対しては転写抑制因子として機能することを見出した (Kobayashi et al, Nat Commun 2016)。現在、Keap1 阻害剤が腎炎の治療薬として臨床試験中であり、本研究の成果は、その薬理作用を裏付けるものとなった。Keap1 による酸化ストレス感知の分子機構を解明するために、結晶構造解析や分子解剖解析を行ったところ、Keap1 に多数あるシステイン残基の特異的な組み合わせが、多様な親電子性物質などの酸化ストレス源を感知する分子メカニズムを明らかにし、「システインコード」の概念を確立した (Yamamoto et al, Physiol Rev 2018)。また、Nrf2 による迅速な転写誘導においてメディエーターなどの転写共役因子が重要な役割を担うことを見出した (Sekine et al, Mol Cell Biol 2016)。



低酸素誘導的Epo産生による赤血球造血誘導と鉄利用促進の機構
Tf: トランスフェリン TfR: トランスフェリン受容体
ERFE: エリスロフェロン FPN: フェロポーチン

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 95 件 すべて査読あり)

- Hirano I, Suzuki N. The neural crest as the first production site of the erythroid growth factor erythropoietin. *Front Cell Dev Biol* in press <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2019.00105/abstract>>
- Keleku-Lukwete N, Suzuki M, Panda H, Otsuki A, Katsuoka F, Saito R, Saigusa D, Uruno A, Yamamoto M. Nrf2 activation in myeloid cells and endothelial cells differentially mitigates sickle cell disease pathology in mice. *Blood Adv* 3, 1285-1297 (2019) doi: 10.1182/bloodadvances.2018017574
- Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis. *Physiol Rev* 98, 1169-1203 (2018) doi: 10.1152/physrev.00023.2017
- Keleku-Lukwete N, Suzuki M, Yamamoto M. An overview of the advantages of KEAP1-NRF2 system activation during inflammatory disease treatment. *Antioxid Redox Signal* 29, 1746-1755 (2018) doi: 10.1089/ars.2017.7358
- Suzuki N, Vojnovic N, Lee KL, Yang H, Gradin K, Poellinger L. HIF-dependent and reversible nucleosome disassembly in hypoxia-inducible gene promoters. *Exp Cell Res* 366 181-191 (2018) doi:10.1016/j.yexcr.2018.03.020

6. Anusornvongchai T, Nangaku M, Jao TM, Wu CH, Ishimoto Y, Maekawa H, Tanaka T, Shimizu A, Yamamoto M, Suzuki N, Sassa R, Inagi R. Palmitate deranges erythropoietin production via transcription factor ATF4 activation of unfolded protein response. *Kidney Int* 94 536-550 (2018) doi:10.1016/j.kint.2018.03.011
7. Sekine H, Okazaki K, Kato K, Alam MM, Shima H, Katsuoka F, Tsujita T, Suzuki N, Kobayashi A, Igarashi K, Yamamoto M, Motohashi H. O-GlcNAcylation signal mediates proteasome inhibitor resistance in cancer cells by stabilizing NRF1. *Mol Cell Biol* 38, e00252-18 (2018) doi:10.1128/MCB.00252-18
8. Suzuki N, Matsuo-Tezuka Y, Sasaki Y, Sato K, Miyauchi K, Kato K, Saito S, Shimonaka Y, Hirata M, Yamamoto M. Iron attenuates erythropoietin production by decreasing HIF2alpha concentrations in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 94 900-911 (2018) doi: 10.1016/j.kint.2018.06.028
9. 鈴木教郎「生体内酸素環境と赤血球造血制御系の相互作用」*細胞* 50, 18-21 (2018)
10. Nezu M, Souma T, Yu L, Suzuki T, Saigusa D, Ito S, Suzuki N, Yamamoto M. Transcription factor Nrf2 hyperactivation in early-phase renal ischemia-reperfusion injury prevents tubular damage progression. *Kidney Int* 91, 387-401 (2017) doi:10.1016/j.kint.2016.08.023
11. Hirano I, Suzuki N, Yamazaki S, Sekine H, Minegishi N, Shimizu R, Yamamoto M. Renal anemia model mouse established by transgenic rescue with erythropoietin gene lacking kidney-specific regulatory elements. *Mol Cell Biol* 37, e00451-16 (2017) doi:10.1128/MCB.00451-16
12. Nezu M, Souma T, Yu L, Sekine H, Takahashi N, Wei AZ, Ito S, Fukamizu A, Zsengeller ZK, Nakamura T, Hozawa A, Karumanchi SA, Suzuki N, Yamamoto M. Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes. *Sci Signal* 10, eaam5711 (2017) doi:10.1126/scisignal.aam5711
13. Nezu M, Suzuki N, Yamamoto M. Targeting the KEAP1-NRF2 system to prevent kidney disease progression. *Am J Nephrol* 45, 473-483 (2017) doi:10.1159/000475890
14. Suzuki N, Gradin K, Poellinger L, Yamamoto M. Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation. *Exp Cell Res* 356, 182-186 (2017) doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.013
15. Suzuki T, Seki S, Hiramoto K, Naganuma E, Kobayashi EH, Yamaoka A, Baird L, Takahashi N, Sato H, Yamamoto M. Hyperactivation of Nrf2 in early tubular development induces nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Commun* 8, 14577 (2017) doi: 10.1038/ncomms14577
16. Yagishita Y, Uruno A, Fukutomi T, Saito R, Saigusa D, Pi J, Fukamizu A, Sugiyama F, Takahashi S, Yamamoto M. Nrf2 improves leptin and insulin resistance provoked by hypothalamic oxidative stress. *Cell Rep* 18, 2030-2044 (2017) doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.064
17. Tsuchida K, Tsujita T, Hayashi M, Ojima A, Keleku-Lukwete N, Katsuoka F, Otsuki A, Kikuchi H, Oshima Y, Suzuki M, Yamamoto M. Halofuginone enhances the chemo-sensitivity of cancer cells by suppressing NRF2 accumulation. *Free Radic Biol Med* 103, 236-247 (2017) doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.041
18. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Hayashi M, Sekine H, Tanaka N, Moriguchi T, Motohashi H, Nakayama K, Yamamoto M. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun* 7, 11624 (2016) doi: 10.1038/ncomms11624
19. Taguchi K, Takaku M, Egner PA, Morita M, Kaneko T, Mashimo T, Kensler TW, Yamamoto M. Generation of a new model rat: Nrf2 knockout rats are sensitive to aflatoxin B1 toxicity. *Toxicol Sci* 152, 40-52 (2016) doi: 10.1093/toxsci/kfw065
20. Otsuki A, Suzuki M, Katsuoka F, Tsuchida K, Suda H, Morita M, Shimizu R, Yamamoto M. Unique cistrome defined as CsMBE is strictly required for Nrf2-sMaf heterodimer function in cytoprotection. *Free Radic Biol Med* 91, 45-57 (2016) doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.005
21. Suzuki N, Sasaki Y, Kato K, Yamazaki S, Kurasawa M, Yoroze K, Shimonaka Y, Yamamoto M. Efficacy estimation of erythropoiesis-stimulating agents using erythropoietin-deficient anemic mice. *Haematologica* 101 e356-e360 (2016) doi:10.3324/haematol.2015.140814
22. Souma T, Nezu M, Nakano D, Yamazaki S, Hirano I, Sekine H, Dan T, Takeda K, Fong GH, Nishiyama A, Ito S, Miyata T, Yamamoto M, Suzuki N. Erythropoietin synthesis in renal myofibroblasts is restored by activation of hypoxia signaling. *J Am Soc Nephrol* 27, 428-438 (2016) doi:10.1681/ASN.2014121184
23. Sekine H, Okazaki K, Ota N, Shima H, Katoh Y, Suzuki N, Igarashi K, Ito M, Motohashi H, Yamamoto M. The Mediator subunit MED16 transduces NRF2-activating signals into antioxidant gene expression. *Mol Cell Biol* 36, 407-420 (2016) doi:10.1128/MCB.00785-15
24. Suzuki N, Yamamoto M. Roles of renal erythropoietin-producing (REP) cells in the maintenance of systemic oxygen homeostasis. *Pflugers Arch* 468, 3-12 (2016) doi:10.1007/s00424-015-1740-2

25. Tojo Y, Sekine H, Hirano I, Pan X, Souma T, Tsujita T, Kawaguchi S, Takeda N, Takeda K, Fong GH, Dan T, Ichinose M, Miyata T, Yamamoto M, Suzuki N. Hypoxia signaling cascade for erythropoietin production in hepatocytes. *Mol Cell Biol* 35, 2658-2672 (2015) doi: 10.1128/MCB.00161-15
26. Suzuki N, Mukai HY, Yamamoto M. In vivo regulation of erythropoiesis by chemically inducible dimerization of the erythropoietin receptor intracellular domain. *PLoS One* 10, e0119442 (2015) doi:10.1371/journal.pone.0119442
27. Souma T, Suzuki N, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Front Physiol* 6, 167 (2015) doi:10.3389/fphys.2015.00167
28. Keleku-Lukwete N, Suzuki M, Otsuki A, Tsuchida K, Katayama S, Hayashi M, Naganuma E, Moriguchi T, Tanabe O, Engel JD, Imaizumi M, Yamamoto M. Amelioration of inflammation and tissue damage in sickle cell model mice by Nrf2 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 112, 12169-12174 (2015) doi: 10.1073/pnas.1509158112

〔学会発表〕（計 61 件）

1. Masayuki Yamamoto. 「Nrf2 and its future」EUROTOX2018, September 3, 2018
2. Masayuki Yamamoto. 「KEAP1-NRF2 Regulatory Pathway for Environmental Stress Response」Environmental Health and Toxicology meeting, August 13-16, 2018
3. Masayuki Yamamoto. 「The Keap1-Nrf2 Stress Response System in Cancer Biology and Medicine」Cancer Colloquium on NRF2, February 2, 2018
4. Masayuki Yamamoto. 「The Keap1-Nrf2 System for Understanding of Diseases and Drug Development」World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 2, 2018
5. 鈴木教郎「腎臓エリスロポエチン産生細胞『REP 細胞』の正常と病態の分子機構」沖縄県腎フォーラム 特別講演会, 2018 年 2 月 3 日
6. 鈴木教郎「低酸素・酸化ストレスと腎臓線維化」第 2 回 Fibrosis, 2018 年 2 月 17 日
7. Norio Suzuki「Erythropoietic induction in response to systemic hypoxia through renal erythropoietin producing (REP) cells」WCP2018 KYOTO Satellite Symposia, July 6-8, 2018
8. 鈴木教郎「赤血球増殖因子エリスロポエチンの低酸素誘導的産生制御機構」第 91 回日本生化学会大会シンポジウム, 2018 年 9 月 26 日
9. Koji Sato, Norio Suzuki「Maintenance of oxygen homeostasis by erythropoietic regulation and its disorder related to diseases」Keystone Symposium on Adaptations to Hypoxia in Physiology and Disease, April 10-14, 2018
10. 鈴木教郎「腎臓エリスロポエチン産生細胞 (REP 細胞) 由来の細胞株は細胞自律性 TGFβ 発現により筋線維芽細胞の形質を有する」第 91 回日本生化学会大会シンポジウム, 2018 年 9 月 24-26 日
11. 鈴木教郎「低酸素と酸化ストレスに対する生体防御機構の腎臓での役割」日本腎臓学会 シンポジウム, 2017 年 5 月 28 日
12. 鈴木教郎「酸素恒常性維持における赤血球造血系の役割とその破綻による病態への影響」第 57 回日本臨床化学会年次学術集会 教育講演, 2017 年 10 月 5-8 日
13. Norio Suzuki. 「Roles of renal erythropoietin-producing (REP) cells in hypoxia-inducible erythropoiesis」Keystone Symposium on Adaptations to Hypoxia in Physiology and Disease, March 5-9, 2017
14. Masayuki Yamamoto「Molecular basis of Keap1-Nrf2 system and Cancer」Better Cancer Therapy from Redox Biology, the Banbury Center Symposium, April 10, 2017
15. Masayuki Yamamoto「The Keap1-Nrf2 System in Cancer Development」10th AACR-JCA Joint Conference, Feb 16-20, 2016
16. Masayuki Yamamoto「Molecular basis of oxidative and environmental stress responses」Vascular Biology Special Research Seminar, Mar 13-17, 2016
17. Masayuki Yamamoto「Impact of Keap1-Nrf2 system for toxicology and drug development」International ISSX Meeting in Busan, June 13, 2016
18. Masayuki Yamamoto「Molecular Basis of the KEAP1-NRF2 Antioxidant Gene Regulatory System」The 6th International NCCR Kidney CH Symposium, Oct 17, 2016
19. 鈴木教郎「低酸素応答における赤血球造血誘導」第 16 回抗加齢医学会, 2016 年 6 月 10 日
20. 鈴木教郎「腎性貧血にかかわる分子機構」第 61 回日本透析医学会, 2016 年 6 月 11 日
21. 鈴木教郎「エリスロポエチンの低酸素誘導的産生制御機構」第 4 回低酸素研究会, 2016 年 7 月 23 日
22. Norio Suzuki「Mechanism of transcriptional activation of HIF-target genes after HIF activation」Lorenz Poellinger Memorial Symposium in 第 14 回がんとハイポキシア研究会, 2016 年 11 月 5 日

23. Norio Suzuki 「Erythropoietic Response to Hypoxia」 第 89 回日本生化学会大会シンポジウム, 2016 年 9 月 25-27 日
24. Norio Suzuki 「Hypoxia signaling cascade for in vivo erythropoietin production」Keystone Symposium on Hypoxia, May 12-17, 2015
25. Masayuki Yamamoto 「Molecular basis of the Keap1-Nrf2 system function」Prenary seminar on a Biochemical Society Focused Meeting on The Keap1/Nrf2 Pathway in Health and Disease, January 6-8, 2015
26. Masayuki Yamamoto 「Renal erythropoietin producing cells for anemia and fibrosis」10th International Luebeck EPO Conference, June 3-6, 2015
27. Masayuki Yamamoto 「The Keap1-Nrf2 System and Cancer Development」Frontiers in Cancer Science 2015 -Singapore, November 2-5, 2015

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕なし

〔その他〕

1. Masayuki Yamamoto. Highly Cited Researcher 2018 by Clarivate Analysis Co.
2. 山本雅之 日本生化学会 柿内三郎賞（2017 年）
3. 山本雅之 日本毒性学会 特別賞（2016 年）
4. 山本雅之、鈴木教郎 NHK スペシャル「人体」出演・制作協力（9 月 9 日 国際版放映、11 月 10, 14 日 国内版放映）

6．研究組織

(1)研究分担者

鈴木 教郎（SUZUKI, Norio） 研究者番号：20447254

研究開始時：東北大学 大学院医学系研究科 新医学領域創生分野・講師（テニュアトラック）

2016 年 4 月～現在：東北大学 大学院医学系研究科 酸素医学分野・准教授

(2)研究協力者

1. 関根 弘樹（SEKINE, Hiroki）

研究開始時～現在：東北大学 加齢医学研究所・助教

2. 平野 育生（HIRANO, Ikuo）

研究開始時～現在：東北大学 大学院医学系研究科 分子血液分野・助教

3. 祢津 昌広（NEZU, Masahiro）

研究開始時：東北大学 大学院医学系研究科・大学院生（2016 年 3 月 博士（医学）取得）

2016 年 4 月～：東北大学 東北メディカルメガバンク機構・助教

2017 年 11 月～現在：山梨県立中央病院 がんセンター局・研究員

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。