

平成21年 5月22日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2005年度-2008年度
 課題番号：17300124
 研究課題名（和文） グリア細胞の可塑性によるシナプス可塑性制御に関する研究
 研究課題名（英文） Mechanisms of synaptic plasticity mediated by glia
 研究代表者
 小泉 修一（KOIZUMI SCHUICHI）
 山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授
 研究者番号：10280752

研究成果の概要：

これまで『脳の可塑性研究』は、『シナプスの可塑性研究』として行われてきた。しかし非常に変化し易く、また脳内で最大数を占める『アストロサイト』の可塑性がシナプスの可塑性に影響することを示した。生理的条件下でも、また病態生理的条件下でも、アストロサイトはその性質を可塑性に変化させ、それがシナプス可塑性変化と強くリンクしていた。この分子メカニズムには、アストロサイトのATP受容体を介するシグナル変化が強く関連していた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	3,900,000	0	3,900,000
2006年度	3,600,000	0	3,600,000
2007年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2008年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
総計	14,700,000	2,160,000	16,860,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：グリア細胞、アストロサイト、ATP、P2受容体、可塑性、海馬、

1. 研究開始当初の背景

グリア細胞は電氣的に非興奮性細胞であるが、電気生理学的手法以外、例えばカルシウムイメージング法等を用いると、非常に活動的である。本基盤研究（B）に先行して行った基盤研究（C）において、我々はアストロサイトがグリア伝達物質ATPを放出すること、P2受容体を介したグリアの応答性変化が、シナプス伝達をダイナミックに制御することを明らかとした。従って、グリア細胞の動的な働きは、シナプスの可塑性に関連する可能性、さらにグリア細胞自身も可塑的な変化を

呈する可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

本研究は、アストロサイトの動的な活動性の変化を詳細に解析し、アストロサイトがシナプスの可塑性に与える影響、またアストロサイト自身の可塑性変化を解明することを目的とする。これにより、アストロサイトが脳の可塑性に果たす役割の一端を明らかにすることができると考えられる。

3. 研究の方法

研究には、主に海馬初代アストロサイトを用

いた。アストロサイトの機能解析には、コンベンショナルなカルシウムイメージング法、共焦点レーザーカルシウム法、ATP 測定には luciferin-luciferase-VIM カメラ法を用いた。また、定量的 PCR 法、Western blotting 法、さらに免疫染色法等は、既報の方法を用いて行った。

4. 研究成果

『脳の可塑性研究』は、『シナプスの可塑性研究』として行われてきた。これまで私は、グリア細胞で最大数を占めるアストロサイトが、ニューロンに寄り添い、液性因子 ATP を放出することにより、シナプス伝達を制御することを明らかとした (Koizumi et al., PNAS, 2003)。本研究では、ニューロンの 10 倍以上の多数を占めるグリア細胞の可塑性を切り口として、アストロサイトの可塑性に注目し、この可塑性な変化が、近傍ニューロンのシナプス可塑性に与える影響を明らかにする。炎症性モデルを作る際に頻用される、リポポリサッカライド (LPS) でアストログリアを刺激すると、GPCR 型 P2 受容体の P2Y2 及び P2Y6 受容体の発現が亢進した。また GPCR の細胞内シグナルを調整する RGS 群のうち LPS により、RGS2 が特異的にその発現を現象させた。アストロサイトは ATP を gliotransmitter とし、グリア細胞間及びグリア-神経細胞間でコミュニケーションを図るが、LPS 炎症時には、これら P2Y2 及び P2Y6 受容体の発現亢進と RGS2 の減少により、P2Y6 (P2Y2) 受容体を介する応答のみが、極端に亢進する事が明らかとなった。通常時は、アストロサイトは主に ATP/P2Y1 受容体を介する応答性がメインであるが、LPS に曝された時のような炎症時には adenine nucleotide 系から uridine phosphate 経路へとそのコミュニケーション様式が変わることが明らかとなった。アストロサイトの P2Y6 受容体は通常ではほとんど発現していないが、炎症等の傷害時には発現し、何らかの病態とリンクしている可能性が示唆された。

次に、アストロサイトの P2Y6 受容体の病態生理学的役割を検討した。アストロサイト P2Y6 受容体を UDP で刺激することにより細胞外小物質及び水分を取り込むピノサイトーシス (飲食作用) 等、エンドサイトーシス能が亢進することが明らかとなった。従って、炎症時に発生した種々の有害物質をアストロサイトが積極的に取り込んで除去することにより、脳内の恒常性及び脳内環境の整備が行われている可能性が示唆された。一方、ミクログリアは積極的に食食作用を呈するプロフェッショナルファゴサイト (専門食食細胞) として知られているが、この P2Y6 受容体刺激はミクログリア細胞の食食能を亢進した。アストロサイトは ATP 等の細胞外ヌクレオチドをグリア伝達物質とし、グリア細

胞間及びグリア-神経細胞間でコミュニケーションを図るが、LPS 炎症時には、特に P2Y6 受容体の発現を亢進させることにより、細胞外環境を整え、脳機能を正常に戻すことにより、シナプス伝達及び神経活動の維持・調整に強く関わっている可能性が示唆された。今後は、このような、炎症時のアストロサイトの機能変化/可塑性変化が、シナプス伝達及び神経活動に与える影響を明らかにする予定である。

アストロサイトの変化がシナプスの可塑性に与える影響を明らかにする目的から、グリア伝達物質 ATP が海馬神経細胞のムスカリン様アセチルコリン受容体 (M1-ACh) 発現に与える影響を検討した。アストロサイト由来 ATP は、海馬神経細胞の P2Y1 受容体に作用して、細胞内 Ca^{2+} 上昇を引き起こす。このとき、約 50% の P2Y1 受容体発現神経細胞には M1-ACh が共発現していることが明らかとなった。ATP 及び ADP により海馬神経細胞の P2Y1 受容体を刺激すると、P2Y1 受容体依存的に M1-ACh の発現が亢進した。アストロサイトは恒常的に ATP を放出することにより、周辺細胞と P2Y1 受容体を介して連絡を取っている。従って、P2Y1 受容体依存的な M1-ACh 受容体発現が、アストロサイトのグリア伝達物質 ATP の基礎遊離に起因しているか否かを検討した。P2Y1 受容体拮抗薬単独処置により M1-ACh の発現が低下したことから、M1-ACh は tonic regulation を受けていることが示唆された。また、この現象は神経・アストロサイト共培養系のみで認められ、神経細胞のみの系では観察されなかったことから、M1-ACh の tonic regulation のメカニズムにアストロサイトからの ATP 基礎遊離が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。申請者らは以前、アストロサイト由来 ATP が海馬シナプス伝達をダイナミックに制御することを示した。本研究結果は、アストロサイトが即時的応答だけでなく、神経伝達物質受容体発現を長期にわたり制御することにより、シナプス可塑性に強い影響を与えることを示唆するものである。

最後にアストロサイトの変化がシナプスの可塑性に与える影響を明らかにする目的から、グリア伝達物質 ATP 放出メカニズムを解析し、効率変化が変化するか否かを検討した。先ず、微量 ATP 放出変化の測定方法の開発を行った。頻用される off-line luciferin-luciferase (LL) 法では、微細な変化を観察出来なかったため、細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) 変化の時・空間的解析を主体とした Bioassay 法、on-line LL 法、さらに acridine orange (AO) による ATP 含有小胞のイメージング法を開発した。これにより、アストロサイトが開口放出により ATP を放出していることを明らかとした。アストロサイ

トのアウトプット能の効率変化に関する解析は、これまでほとんど行われていない。それは、ATP の放出が自由拡散によるものと考えられていたからと考えられる。本研究結果により、アストロサイトが調節性及び積極性に富む開口放出により、情報を発信し、シナプス伝達の効率、つまり脳の可塑性変化に強く影響している可能性を明らかとした。さらに、昨年、ATP を小胞内にパッキングする小胞型 ATP トランスポーター (VNUT) の存在が報告された (Sawada et al., PNAS 2008)。VNUT はアストロサイトが開口放出を行うために必須の分子である。Anti-VNUT 抗体による免疫細胞学的検討により、アストロサイトにはこの VNUT が強く発現していることを明らかとした。また、VNUT の機能を阻害する bafilomycin A はアストロサイトからの ATP 放出を抑制した。以上、アストロサイトは ATP 開口放出能を有すること、また調節性に富むこのアウトプット能を変化させることにより、シナプス可塑性に強い影響を与えている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Shinozaki, Y., Sumitomo, K., Tsuda, M., Koizumi, S., Inoue, K. and Torimitsu, K. (2009) Direct observation of ATP-induced conformational changes in single P2X₄ receptors. **PLoS Biology**, in press. (査読有)
2. Fujishita, K., Ozawa, T., Shibata, K., Tanabe, S., Sato, Y., Hisamoto, M., Okuda, T. and Koizumi, S. (2009) Grape seed extract (GSE) acting on astrocytes, reveals its neuronal protection against oxidative stress via interleukin-6-mediated mechanisms. **Cell Mol Neurobiol.** in press (査読有)
3. Tsuda, M., Toyomitsu T., Komatsu T. Masuda T., Kunifusa E., Nasu-Tada K., Koizumi S., Yamamoto K., Ando J. and Inoue, K. (2008) Fibronectin/integrin system is involved in P2X₄ receptor upregulation in the spinal cord and neuropathic pain after nerve injury. **Glia**, 56, 579-585. (査読有)
4. Tsuda M, Ishii S, Masuda T, Hasegawa S, Nakamura K, Nagata K, Yamashita T, Furue H, Tozaki-Saitoh H, Yoshimura M, Koizumi S, Shimizu T, Inoue K. (2007) Reduced pain behaviors and extracellular signal-related protein kinase activation in primary sensory neurons by peripheral tissue injury in mice lacking platelet-activating factor receptor. **J. Neurochem.**, 102, 1658-1668. (査読有)
5. Shinozaki, Y., Sato, Y., Koizumi, S., Ohno, Y., Nagao, T. and Inoue, K. (2007) Retinoic acids acting through retinoid receptors protect hippocampal neurons from oxygen-glucose deprivation-mediated cell death by inhibition of c-Jun-N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. **Neurosci.**, 147, 153-163. (査読有)
6. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Nasu-Tada, K., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Joshi, B.V., Jacobson, K.A., Kohsaka, S. and Inoue, K. (2007) UDP acting at P2Y₆ receptors is a novel mediator of microglial phagocytosis. **Nature**, 446, 1091-1095. (査読有)
7. Fujishita, K., Koizumi, S. and Inoue, K. (2006) Upregulation by retinoic acid of P2Y₂ receptors in normal human epidermal keratinocytes. **Purinergic Signaling**, 2, 491-498. (査読有)
8. Nasu-Tada, K. *, Koizumi, S.*, Tsuda, M.*, Kunifusa, E. and Inoue, K. (2006) Possible involvement of increase in spinal fibronectin following peripheral nerve injury in upregulation of microglial P2X₄, a key molecule for mechanical allodynia. **Glia**, 53, 769-775. (*equal contribution) (査読有)
9. 小泉修一、藤下加代子、津田誠、井上和秀 (2006) ATP を介した皮膚ケラチノサイト間情報連絡と痛み、**Pain Research**、21, 133-139. (査読有)
10. Tozaki-Saito, H., Koizumi, S., Sato, Y., Tsuda, M., Nagao, T. and Inoue, K. (2006) Retinoic acids increase P2X₂ receptor expression through the 5'-flanking region of P2rx2 gene in rat pheochromocytoma PC12 cells. **Mol. Pharmacol.**, 70(1):319-328. (査読有)
11. Shinozaki, T., Koizumi, S., Ohno, T., Nagao, T. and Inoue, K. (2006) Activation of P2Y₁ receptors in astrocytes interferes the H₂O₂-evoked death promoting signaling cascades. **Glia**, 54(6):606-618. (査読有)
12. Shinozaki, Y., Koizumi, S., Ishida, S., Sawada, J., Ohno, Y. and Inoue, K. (2005) Cytoprotection against oxidative-stress-induced damage of astrocytes by extracellular ATP via P2Y₁ receptors. **Glia**, 49, 288-300. (査読有)
13. Inoue, K., Denda, M., Tozaki, H., Fujishita, K., Koizumi, S. and Inoue, K. (2005) Characterization of multiple P2X receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. **J. Invest. Dermatol.**, 124, 756-763. (査読有)
14. Narita, M., Miyatake, M., Shibasaki, M., Tsuda, M., Koizumi, S., Narita, M., Yajima, Y., Inoue, K. and Suzuki, T. (2005) Long-lasting change in brain dynamics induced by methamphetamine: enhancement

of protein kinase C-dependent astrocytic response and behavioral sensitization. **J. Neurochem.**, 93, 1383-1392. (査読有)

15. Nasu-tada, K., Koizumi, S. and Inoue, K. (2005) The involvement of $\alpha 1$ integrin in microglial chemotaxis and proliferation on fibronectin: different regulations by ADP through PKA. **Glia**, 52, 98-107. (査読有)

[学会発表] (計 44 件)

1. Koizumi, S., Fujishita, K. Astrocyte-to-neuron communications mediated by extracellular ATP. 第 129 回日本薬学会、2009 年 3 月 26-28 日
2. Koizumi, S., Fujishita, K. Glial function and ischemic brain injury. (シンポジウム). 第 8 2 回日本薬理学会、2009 年 3 月 16-18 日、横浜
3. Fujishita, K., Nakao, A., Koizumi, S. Mechanisms underlying upregulation of P2Y₆ receptors in microglia in kainate-induced injury model. 第 8 2 回日本薬理学会、2009 年 3 月 16-18 日、横浜
4. Tanaka, Y., Fujishita, K. and Koizumi, S. Microglial proliferation mediated by P2Y₂ receptors after kainate-induced neuronal injury. 第 8 2 回日本薬理学会、2009 年 3 月 16-18 日、横浜
5. Ozawa, T., Fujishita, K., Shibata, K and Koizumi, S. Antidepressants increase BDNF in astrocytes. 第 82 回日本薬理学会、2009 年 3 月 16-18 日、横浜
6. Shibata K, Sugawara, K, Fujishita K, Ozawa T, Matsukawa T, Suzuki T & Koizumi S. Analgesic effect of Bushimatsu on neuropathic pain. 第 82 回日本薬理学会、2009 年 3 月 16-18 日、横浜
7. 小泉修一、グリア細胞による脳機能の制御、第 20 回山梨神経科学研究会、2008 年 11 月 25 日、山梨
8. Fujishita, K., Sueishi, K., Takata, F., Kataoka, Y. & Koizumi, S. Astrocyte-to-pericyte communication mediated by ATP. Society for Neuroscience, Nov. 15-19, 2008, Washington DC.
9. 藤下加代子、中尾篤人、小泉修一、ミクログリア P2Y₆ 受容体発現亢進の分子メカニズム。グリア研究会、2008 年 11 月 8 日、東京
10. 小泉修一、藤下加代子、アストロサイトによる ATP 情報発信、2008 年 9 月 4-5 日、岡崎生理研究会
11. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Kaoru, T., Shinozaki, Y., Fujishita, K., Ohsawa, K., Tsuda, M., Kohsaka, S. and Inoue, K. Microglial nucleotide sensor P2Y₆ receptors and brain functions. 第 31 回日本神経科学会、2008 年 7 月 9-11 日
12. Koizumi, S. Extracellular nucleotides regulate two different microglial functions, i.e., phagocytosis and chemotaxis. OIST symposium, 2008 年 4 月 18 日、沖縄
13. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. The “eat-me signal UDP” and microglial phagocytosis mediated by P2Y₆ receptors. 日米グリアシンポジウム、2008 年 3 月 18-20 日、Philadelphia, USA
14. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. The “eat-me signal UDP” and microglial phagocytosis. (シンポジウム). 第 8 1 回日本薬理学会、2008 年 3 月 17-19 日
15. Fujishita, K., Inoue, K., Koizumi, S. Upregulation of M1 muscarinic acetylcholine receptor in hippocampal neurons by astrocytic ATP. 第 8 1 回日本薬理学会、2008 年 3 月 17-19 日
16. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. 細胞外ヌクレオチドセンサー P2Y₆ 受容体とミクログリアの食食 (シンポジウム). 日本生化学・分子生物学合同大会、2007 年 12 月 11-15 日
17. 小泉修一、重本 (最上) 由香里、多田薫、篠崎陽一、大澤圭子、津田誠、高坂新一、井上和秀 (シンポジウム)、中枢神経傷害時の細胞外ヌクレオチドとミクログリアの食食作用、グリア研究会、2007 年 11 月 17 日
18. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K., UDP acting at P2Y₆ receptors is a mediator of microglial phagocytosis. Society for Neuroscience, 2007. 11. 3-7, San Diego, USA
19. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Nasu-Tada, K., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Jacobson, K., Kohsaka, S. and Inoue, K. Microglial phagocytosis mediated by P2Y₆ receptors. The 2nd Joint Italian-German Purine Club Meeting、2007. 9. 12-15, Leipzig, Germany
20. 小泉修一、重本 (最上) 由香里、多田薫、篠崎陽一、大澤圭子、津田誠、高坂新一、井上和秀、細胞外ヌクレオチドを介した損傷神経細胞-グリア細胞連関、生理研研究会、2007 年 9 月 6 日-7 日、岡崎
21. Koizumi, S. A new pharmacological profile of microglial P2Y receptors (Symposium),

- The 3rd China-Japan Join Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, 2007. 8. 23-24, Dalian, China
22. 小泉修一、“Eat-me signal” UDP とミクログリアの貪食作用、名古屋大学 COE シンポジウム、2007年6月7日、名古屋
 23. 小泉修一、重本由香里、多田薫、篠崎陽一、大澤圭子、津田誠、高坂新一、井上和秀、中枢神経傷害時の細胞外ヌクレオチドとミクログリアの貪食作用 (シンポジウム)、第4回 GPCR 研究会、2007年5月11日、東京
 24. Koizumi, S., Fujishita, K. and Inoue, K. Tonic and wide-ranging regulation of neurons by gliotransmitters. 第84回日本生理学会 (シンポジウム)、2007年3月20日-22日、大阪
 25. Koizumi, S., Shinozaki, Y., Nasu-Tada, K. and Inoue, K., Glial P2 receptors are attractive targets for drug discovery. (シンポジウム) 第80回日本薬理学会年会、2007年3月14日-16日、横浜
 26. Fujishita, K., & Koizumi, S. Upregulation by astrocytic ATP of M1 muscarinic acetylcholine receptor in hippocampal neurons. 第80回日本薬理学会年会、2007年3月14日-16日、横浜
 27. Ohkubo, S., Koizumi, S. Enhancement of P2Y6 receptor-mediated signaling by lipopolysaccharide in rat hippocampal astrocytes.) 第80回日本薬理学会年会、2007年3月14日-16日、横浜
 28. Suto, K., Ohkubo, S., Honda, K. and Koizumi, S. Adenosine enhances fluoxetine-induced BDNF production in rat hippocampal astrocytes. 第80回日本薬理学会年会、2007年3月14日-16日、横浜
 29. 井上和秀、アストロサイトの P2Y 受容体抑制による MMP-9 産生と放出、2006年11月11日、第11回グリア研究会、東京
 30. Koizumi, S., Fujishita, K. and Inoue, K. Glia-to-vascular communication mediated by extracellular ATP (Symposium). 第48回日本神経化学会、28-30 Oct., 2006, Fukuoka
 31. Koizumi, S., Nasu-Tada, K., Inoue, K. Synthesis and secretion of MMP-9 by inhibition of P2Y receptors in astrocytes. Society for Neuroscience Meeting, 2006年10月14日-18日、Atlanta, USA.
 32. Ohkubo, S. and Koizumi, S. Lipopolysaccharide alters P2Y receptor-mediated signaling in rat astrocytes via RGS-mediated mechanisms. Society for Neuroscience Meeting, 2006年10月14日-18日、Atlanta, USA.
 33. 小泉修一、多田 薫、井 Koizumi, S., Nasu-Tada, K., Inoue, K. Absence of P2Y signal induces astrocytes to release TNF-alpha, which provides autocrine regulation of MMP-9. 第49回日本神経化学会、2006年9月14-16日
 34. Koizumi, S., Nasu-Tada, K., Tsuda, M., Kunifusa, E. and Inoue, K. Involvement of spinal fibronectin in upregulation of microglial P2X4, a key molecule for mechanical allodynia. 日本神経科学会 2006年7月19日-21日、京都
 35. 小泉修一、アストロサイトの機能変化とシナプス伝達の可塑性、生理研シンポジウム、2006年6月28日-29日、岡崎
 36. Koizumi, S., Fujishita, K., Sueishi, K., Kataoka, Y., Ohkubo, S. and Inoue, K. Intimate interaction mediated by P2Y₂ receptors between astrocytes and pericytes. 8th ISAAN, 2006年5月24日-28日、Ferrara, Italy.
 37. Fujishita, K., Inoue, K. and Koizumi, S. Upregulation of P2Y₂ receptors by retinoids in normal human epidermal keratinocytes. 8th ISAAN, 2006年5月24日-28日、Ferrara, Italy.
 38. 小泉修一、藤下加代子、末石浩二、高田 茉友子、片岡泰文、ATP 受容体を介するアストロサイトーペリサイト系による毛細血管制御 (シンポジウム)、第79回日本薬理学会、2006年3月8-10日、横浜
 39. 藤下加代子、末石浩二、片岡泰文、井上和秀、小泉修一、血管周費細胞ペリサイトに発現する P2 受容体の生理的役割、第79回日本薬理学会、2006年3月8-10日、横浜
 40. 大久保聡子、多田薫、斉藤秀俊、小泉修二、ラットアストロサイトにおけるリポポリサッカライドによる P2 受容体シグナルの変化、第79回日本薬理学会、2006年3月8-10日、横浜
 41. Koizumi, S., Tsuda, M. & Inoue, K. Mechanical allodynia induced by P2Y₂ receptor activation. Society for Neuroscience, Washington DC., 12-16 Nov., 2005
 42. Koizumi, S. Astrocytes function as an interface of neurovascular system (Symposium), 26-28, July, Neuro2005, vTokyo
 43. 小泉修一、大野泰雄、井上和秀、アストロサイトによるシナプス伝達制御 (シンポジウム)、日本薬理学会関東部会、2005年6月18日、東京
 44. Koizumi, S. and Inoue, K. Dynamic astrocyte-to-neuron communication mediated by astrocytic ATP in hippocampal cultures.

Euroglia Meeting, 17-21 May 2005,
Amsterdam, Holland.

〔図書〕（計 2 件）

1. 小泉修一、藤下加代子（2007）アストロサイトを介したニューロン・アストロサイト相互調節. *Brain and Nerve*, 56, 707-715.
2. 小泉修一（2006）グリア細胞によるシナプス伝達制御に関する研究. *ブレインサイエンス・レビュー2006*（伊藤正男、川合述史編）、105-120.

〔その他〕

本研究に対する受賞

1. 日本学術振興会賞
『グリア細胞による脳機能の制御』
2009年3月
2. 日本学士院 学術奨励賞
『グリア細胞による脳機能の制御』
2009年3月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小泉 修一 (KOIZUMI SCHUICHI)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・
教授
研究者番号：10280752

(2) 研究分担者

藤下 加代子 (FUJISHITA KAYOKO)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・
助教
研究者番号：10443102
片岡 泰文 (KATAOKA YASUFUMI)
福岡大学薬学部・教授
研究者番号：70136513

(3) 連携研究者

大久保 聡子 (OKUBO SATOKO)
国立医薬品食品衛生研究所・研究員
研究者番号：20274954