

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09428

研究課題名(和文) 肝硬変症に対する高機能細胞製剤の予期的培養法とセルフリー肝臓再生療法の開発

研究課題名(英文) Development of cell-free liver regeneration therapy with the anticipatory method to culture higher-quality MSCs for liver cirrhosis

研究代表者

高見 太郎 (TAKAMI, Taro)

山口大学・医学部・講師

研究者番号：60511251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄間葉系幹細胞(骨髄MSC)は、肝臓を含む各種臓器の再生療法における有望な細胞源として期待されており、その臨床応用も広く進められている。全骨髄細胞を活用した新規調整培地により、培養骨髄MSCの細胞形態の変容や増殖能の低下を抑制するとともに、ミトコンドリア酸化的リン酸化活性を抑制し、TNF-stimulated gene 6産生能を亢進させ、肝硬変モデル動物への投与実験で肝線維化を改善させることを確認した。以上のように、骨髄由来の液性因子を活用した新規培養法を開発し、これが肝臓再生療法に用いる骨髄MSCの品質を向上させることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療効果と安全性を高めた肝臓再生療法を開発するには「高機能・高品質な骨髄MSC」の新規培養法の開発が必要であったが、今回の研究により、全骨髄細胞の培養上清を活用した新規培養法を開発した。また、この培養法は肝臓再生療法に用いる骨髄MSCの品質を向上させることを確認したため、より治療効果の高い骨髄MSCを用いた再生療法の開発につながる。さらに肝臓以外の線維症に対する治療への応用も可能となる。

研究成果の概要(英文)：Bone marrow derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs) are a promising source of cells for regenerative medicine and clinical trials have been widely performed to explore their potential. In this study, we created a conditioned medium with whole BM cells (BM cells-conditioned medium; BMC-CM) to reproduce the BM microenvironment. As a result, BMC-CM suppressed morphological deterioration, proliferative decline, and mitochondrial oxidative phosphorylation activity in cultured BM-MSCs. Furthermore, BMC-CM upregulated TNF-stimulated gene 6 in BM-MSCs and the infusion of cultured BM-MSCs with BMC-CM improved liver fibrosis in rat carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. Thus, our developed method to culture higher-quality BM-MSCs using whole BM-derived factors might contribute to develop the higher therapeutic effects of liver regenerative therapy on liver cirrhosis.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝硬変症 再生療法 間葉系幹細胞 細胞外小胞 エクソソーム

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 非代償性肝硬変症になると、たとえ肝炎ウイルスが制御できたとしても肝線維化や肝発がん等のため十分な生命予後の改善が得られないことが報告されている。そのため、抗線維化及び発がん抑制効果を兼ね備えた肝臓再生療法の開発が社会的にも急務である。これまでに我々が実施している非代償性肝硬変症に対する自己骨髄細胞を用いた再生療法(先進医療B「自己骨髄細胞投与療法」と臨床研究「培養自己骨髄間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cell: MSC)を用いた低侵襲肝臓再生療法」)の知見から、さらに治療効果と安全性を高めた肝臓再生療法を開発するには「高機能・高品質な骨髄MSC」が必要であると考えた。

(2) 我々は、ヒト全骨髄細胞から高い細胞増殖活性とコラゲナーゼ活性を持つ骨髄MSCを培養可能な培養皿を開発した(特許第5935477号)。また、この培養上清に骨髄MSC増殖を促進させる液性因子が存在することを見出した。

## 2. 研究の目的

(1) 全骨髄細胞の培養上清に含まれる「骨髄MSC増殖を促進させる因子」を活用して、高品質な骨髄MSCの予期的培養法を確立し、この培養骨髄MSCの肝硬変改善効果を肝硬変モデルで検証する。

## 3. 研究の方法

(1) ラット骨髄MSCの初代培養と全骨髄細胞培養上清(BMC-CM)の作成

雄性Wistarラットの大腿骨と脛骨から分離した細胞ペレットを培養皿に播種し、通常培地(10%FBS含有DMEM)で培養することにより、骨髄MSCを培養した。全骨髄細胞培養上清(BMC-CM)は、骨髄内腔洗浄懸濁液を72時間培養し、得られた培養上清を遠心し、220nmフィルターで処理して得た。

(2) 骨髄MSCの細胞形態と増殖能の評価とCFU-fアッセイ

各培地(通常培地またはBMC-CM添加培地)による第1、3、及び5継代の培養骨髄MSCを96穴プレートに低密度で播種し、生細胞イメージングシステムで培養観察し、細胞数を計測した。また各培養細胞を100mm培養皿に100個/皿で播種し、7日間培養したうえで10%ホルマリン固定、ギムザ染色を行い、線維芽細胞様コロニー数を計測した(CFU-fアッセイ)。

(3) ミトコンドリア酸化的リン酸化(OXPHOS)活性の評価

細胞外フラックスアナライザーを用いて各培養細胞の酸素消費速度(Oxygen consumption rate: OCR)の測定を行った。各培地で第1継代の培養骨髄MSCを専用96穴プレートに播種し、培地をアッセイ培地に交換した。1µg/mLのoligomycin、300nMのcarbonyl cyanide-p-trifluoromethoxyphenylhydrazone(FCCP)、2µMのrotenoneを順に添加しOCR測定を行った。OCR値を細胞数で補正し、機器マニュアルに従って予備呼吸能(spare respiratory capacity)と最大呼吸能(maximal respiration)を算定した。

(4) 骨髄MSCの定量的リアルタイムPCR解析

第1、3、及び5継代の培養骨髄MSCからtotal RNAを抽出しcDNAへの逆転写反応を行った。その後、リアルタイムPCRシステムを用いて、*glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*、*hypoxia-inducible factor 1-alpha*、*Sirtuin 3*、*Sirtuin 4*、*Sirtuin 5*、*TNF-stimulated gene 6*を解析した。*Gapdh*を内因性コントロールした。

(5) ラット肝硬変モデル

山口大学の動物実験ガイドラインや各規則・基準、ならびに申請・許可された動物使用計画(No. 21-044)に従った。1週間の馴化の後、8週齢雄性Wistarラットに対して、コーン油で2倍希釈した0.5 mL/体重(kg)の四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)を週2回、8週間にわたって腹腔内投与し、肝硬変モデルを作出した。その時点でラットを無作為に3群(細胞非投与群、通常培地群、BMC-CM添加培地群)に分け、細胞非投与群には1mLのPBSを、通常培地群とBMC-CM添加培地群にはそれぞれ通常培地とBMC-CM添加培地で培養した10<sup>6</sup>個の第1継代骨髄MSCを懸濁した1mLのPBSを、第5、6、7週に尾静脈投与した。8週時点で動物実験ガイドラインに則り検体を採取した。肝組織は10%ホルマリン固定、パラフィン包埋、3µmに薄切、脱パラフィンを経て、ヘマトキシリン・エオジン(Hematoxylin-eosin: HE)染色、シリウスレッド染色、TUNEL染色等を行い、それぞれ定量評価した。

#### 4. 研究成果

(1) 全骨髄細胞培養上清 (BMC-CM) は培養骨髄 MSC の viability を向上させる

通常培地および全骨髄細胞培養上清 (BMC-CM) 添加培地で培養したラット初代骨髄 MSC の表面抗原発現パターンと分化能 (脂肪、骨、軟骨系の 3 系統) には差を認めなかった (引用文献 Fig.1B, 1C)。培養骨髄 MSC の細胞形態は、通常培地培養では継代培養に伴い大型で扁平になったのに対し、BMC-CM 添加培地培養では紡錘形の形態は長期にわたって保たれた (引用文献 Fig.1F)。CFU-f アッセイでは、通常培地培養では次第にコロニー形成能が低下し、第 5 継代にはほぼコロニーがみられなくなったのに対し、BMC-CM 添加培地培養ではコロニー形成数と大きさは長期にわたって保たれた (引用文献 Fig.1G)。

(2) BMC-CM は培養骨髄 MSC の OXPHOS 活性を抑制し TSG-6 産生を亢進させる

培養骨髄 MSC の幹細胞性の指標とされるミトコンドリア OXPHOS 活性を評価した。細胞外フラックスアナライザーを用いた OCR 測定では、BMC-CM 添加培地培養において最大呼吸能 (0.52-fold,  $p < 0.001$ ) と予備呼吸能 ( $p < 0.001$ ) が有意に低下していた (引用文献 Fig.2A)。次に OXPHOS 活性関連遺伝子群の mRNA 発現を定量的リアルタイムで解析した。*Hif1a* 発現は通常培地培養で継代に伴って次第に低下したのに対し、BMC-CM 添加培地培養では継代培養しても発現は維持された。次にミトコンドリアに局在して OXPHOS 制御に関わるとされる *Sirt3*, *Sirt4*, *Sirt5* は、通常培地培養では第 3 継代をピークに減少したが、BMC-CM 添加培地培養ではこれらの発現は維持された (引用文献 Fig.2B)。また肝障害に対する治療機序の観点から骨髄 MSC の品質指標とも報告されている TSG-6 について評価したところ、*Tsg6* 発現はいずれの培地においても第 3 継代をピークに減少したが、第 1、第 3 継代においては BMC-CM 添加培地培養で有意に発現は亢進していた (引用文献 Fig.2B)。ウエスタンブロット法で評価した第 1 継代細胞の TSG-6 蛋白質量は、通常培地培養に比して BMC-CM 添加培地で有意に増加していた (4.08-fold,  $p = 0.013$ ) (引用文献 Fig.4D)。

(3) BMC-CM 添加培地で培養した骨髄 MSC は肝障害に対しより高い治療能を有する

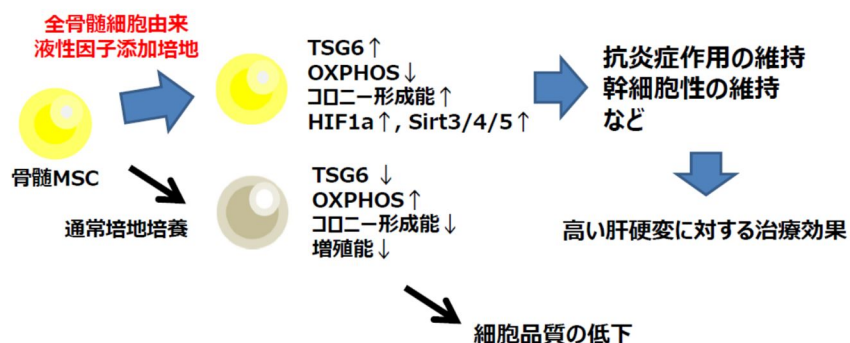
CCl<sub>4</sub> 肝障害に対する *in vivo* 治療実験において、BMC-CM 添加培地による培養骨髄 MSC はより高い治療能を示した。血清 AST (0.62-fold,  $p = 0.038$ ) ならびに ALT (0.65-fold,  $p = 0.048$ ) 値は、通常培地群に比して BMC-CM 添加培地群で有意に低下していた (引用文献 Fig.3B)。シリウスレッド染色で評価した線維化面積 (0.72 fold,  $p = 0.017$ ) は、通常培地群に比して BMC-CM 添加培地群で有意に縮小しており、TUNEL 陽性細胞数 (0.18 fold,  $p = 0.016$ ) も有意に減少した (引用文献 Fig.3C)。

(4) 培養骨髄 MSC の品質改善効果には細胞外小胞が関与している

20nm フィルターによってエクソソームを含む 20~220nm の細胞外小胞を除去することによって (filtered BMC-CM) 培養骨髄 MSC の OXPHOS 活性は亢進し、*Hif1a*, *Sirt3*, *Sirt4*, *Sirt5* の発現は低下し、また TSG-6 産生能も低下した (引用文献 Fig.4B, 4C, 4D)。

以上のように、全骨髄細胞培養上清を活用した新規培養法を開発し、この培養法は肝臓再生療法に用いる骨髄 MSC の品質を向上させることを肝硬変モデルで確認した。

#### 全骨髄細胞培養上清を活用した高品質な骨髄 MSC の培養法



#### < 引用文献 >

Miyaji Takashi, Takami Taro, Fujisawa Koichi, Matsumoto Toshihiko, Yamamoto Naoki, Sakaida Isao. Bone marrow-derived humoral factors suppress oxidative phosphorylation, upregulate TSG-6, and improve therapeutic effects on liver injury of mesenchymal stem cells. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 66(3):213-223, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Miyaji Takashi, Takami Taro, Fujisawa Koichi, Matsumoto Toshihiko, Yamamoto Naoki, Sakaida Isao	4. 巻 66(3)
2. 論文標題 Bone marrow-derived humoral factors suppress oxidative phosphorylation, upregulate TSG-6, and improve therapeutic effects on liver injury of mesenchymal stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 213-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.19-125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuura Keiji, Takami Taro, Maeda Masaki, Hisanaga Takuro, Fujisawa Koichi, Saeki Issei, Matsumoto Toshihiko, Hidaka Isao, Yamamoto Naoki, Sakaida Isao	4. 巻 51(3)
2. 論文標題 Evaluation of the Effects of Cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Infusion on Hepatocarcinogenesis in Hepatocarcinogenic Mice with Liver Cirrhosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 925-935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2019.03.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takami Taro, Tani Kenji, Taura Yasuho, Sakaida Isao	4. 巻 1905
2. 論文標題 Canine Liver Fibrosis Model to Assess the Functions of Infused Autologous Bone Marrow-Derived Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 201-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8961-4_18.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsunaga Kazuhito, Fujisawa Koichi, Takami Taro, Burganova Guzel, Sasai Nanami, Matsumoto Toshihiko, Yamamoto Naoki, Sakaida Isao	4. 巻 64(3)
2. 論文標題 NUPR1 acts as a pro-survival factor in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and is induced by the hypoxia mimetic reagent deferoxamine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 209-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.18-112.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高見 太郎、坂井田 功	4. 巻 79(5)
2. 論文標題 核酸医薬品による肝線維化治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 861-865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura T, Takami T, Sasaki R, Aibe Y, Matsuda T, Fujisawa K, Matsumoto T, Yamamoto N, Tani K, Taura Y, Sakaida I.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Liver regeneration therapy through the hepatic artery-infusion of cultured bone marrow cells in a canine liver fibrosis model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0210588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210588.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa K, Hara K, Takami T, Okada S, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Evaluation of the effects of ascorbic acid on metabolism of human mesenchymal stem cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Res Ther.	6. 最初と最後の頁 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-018-0825-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高見 太郎、坂井田 功	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 肝臓再生医療と実践的人材育成 ～培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の臨床実施と大学初となる臨床培養土育成コースの開設～	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床検査学教育	6. 最初と最後の頁 185-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高見 太郎、坂井田 功	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 非代償性肝硬変症に対する自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 消化器病学サイエンス	6. 最初と最後の頁 27-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Okada S, Hara K, Matsumoto T, Yamamoto N, Yamasaki T, Sakaida I.	4. 巻 36(8)
2. 論文標題 Analysis of Metabolomic Changes in Mesenchymal Stem Cells on Treatment with Desferrioxamine as a Hypoxia Mimetic Compared to Hypoxic Conditions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cells	6. 最初と最後の頁 1226-1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.2826.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa K, Takami T, Fukui Y, Quintanilha LF, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.	4. 巻 368(2)
2. 論文標題 Evaluating effects of L-carnitine on human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Tissue Res	6. 最初と最後の頁 301-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-017-2569-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda T, Takami T, Sasaki R, Nishimura T, Aibe Y, Paredes BD, Quintanilha LF, Matsumoto T, Ishikawa T, Yamamoto N, Tani K, Terai S, Taura Y, Sakaida I.	4. 巻 1
2. 論文標題 A canine liver fibrosis model to develop a therapy for liver cirrhosis using cultured bone marrow-derived cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 691-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1071.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高見 太郎、藤澤 浩一、坂井田 功	4. 巻 74(1)
2. 論文標題 自己骨髄細胞による肝臓再生療法の臨床実施とメカニズム解明	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 87-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Takami T, Sasaki R, Nishimura T, Matsuda T, Fujisawa K, Matsumoto T, Yamamoto N, Sakaida I.
2. 発表標題 Direct infusion of cultured autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells offers higher therapeutic efficacy than conventional peripheral infusion in liver fibrosis animal models
3. 学会等名 6th Annual Midwest Conference on Cell Therapy and Regenerative Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 抗線維化療法としての自己骨髄細胞を用いた非代償性肝硬変症に対する再生療法の臨床実施と展開
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 非代償性肝硬変症に対する自己骨髄由来細胞を用いた再生療法の臨床実施
3. 学会等名 第53回日本アルコール・アディクション医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 非代償性肝硬変症に対する培養自己骨髄間葉系幹細胞肝動脈投与療法の開発
3. 学会等名 JDDW 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 非代償性肝硬変に対する自己骨髄由来細胞を用いた再生療法の臨床実施
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、久永 拓郎、藤澤 浩一、石川 剛、坂井田 功
2. 発表標題 非代償性肝硬変に対する自己骨髄由来細胞を用いた肝臓再生療法の臨床実施
3. 学会等名 第115回日本内科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 当科における非代償性肝硬変症に対する培養自己骨髄間葉系幹細胞を用いた再生治療
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Taro Takami, and Isao Sakaida.
2. 発表標題 Our liver regeneration therapies using autologous bone marrow-derived cells for decompensated liver cirrhosis
3. 学会等名 第54回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taro Takami, and Isao Sakaida.
2. 発表標題 The development of liver regeneration therapies using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 肝硬変症に対する自己骨髄細胞による再生療法の開発状況と展望
3. 学会等名 第103回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 非代償性肝硬変症に対する自己骨髄細胞を用いた再生療法の臨床実施と機序解明
3. 学会等名 第53回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、坂井田 功
2. 発表標題 当科における非代償性肝硬変に対する自己骨髄細胞を用いた再生療法
3. 学会等名 JDDW2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高見 太郎、松本 俊彦、仁志 麻衣子、西村 達朗、佐々木 嶺、相部 祐希、松田 崇史、藤澤 浩一、山本 直樹、坂井田 功
2. 発表標題 肝硬変症に対する自己骨髄細胞を用いた再生療法の開発と機序の解明
3. 学会等名 第24回肝細胞研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

山口大学研究推進機構 再生・細胞治療研究センター <a href="http://rcasi.kenkyu.yamaguchi-u.ac.jp/saisei.php">http://rcasi.kenkyu.yamaguchi-u.ac.jp/saisei.php</a> 非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞肝動脈投与療法について <a href="http://www.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/news/news/post_252.html">http://www.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/news/news/post_252.html</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山本 直樹  (YAMAMOTO Naoki)  (90448283)	山口大学・大学教育機構・准教授    (15501)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松本 俊彦 (MATSUMOTO Toshihiko) (70634723)	山口大学・大学院医学系研究科・助教  (15501)	
研究分担者	藤澤 浩一 (FUJISAWA Koichi) (00448284)	山口大学・医学部・助教  (15501)	