

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11189

研究課題名(和文) エストロゲンの抗酸化作用に着目した新規尿路結石予防法の解明と臨床応用

研究課題名(英文) Elucidation and clinical application of a novel method for preventing urolithiasis focusing on the antioxidant effect of estrogen

研究代表者

広瀬 真仁 (Hirose, Masahito)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：70529172

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)：本研究では、尿路結石形成に対するエストロゲンの予防効果を調べる目的であったが、「エストロゲンの細胞傷害作用」と「脂肪組織構成の男女差」という報告がされたことから、腎結石形成による腎細胞傷害におけるオートファジーと、エストロゲン欠乏(卵巣摘除)による骨塩減少を抑制する抗酸化物質N-acetyl-L-Cysteine (NAC)の投与研究、褐色脂肪組織およびベージュ細胞の結石抑制効果、ヒト腎組織でのエストロゲン関連遺伝子のゲノムワイド解析を行った。結果としてNAC投与、褐色脂肪細胞の誘導で結石形成が抑制され、ヒト腎組織内でエストロゲンレセプターおよびアンドロゲン代謝の異常が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、当初予定していた直接的なエストロゲン投与ではなく、女性の褐色細胞活性の優位性と抗酸化ストレスによるオートファジーの亢進に着眼した研究に移行し、それぞれに結果を得た。この成果は尿生化学のみを中心に評価される尿路結石予防に一石を投じるものであり、学術的意義が高い。加えて、本邦の尿路結石の男女比はこの40年間2.5:1であったが、2015年には2.2:1となり、欧米の男女比(1:1)に近づきつつある。本研究の成果はその基礎的な背景を現す可能性があり、「本来は女性が結石になりにくい」というメカニズムを詳細に紐解くことで新たな予防法の創出につながる社会的意義もある成果であった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the preventive effect of estrogen on the urinary stone formation. However, but it was reported that "the cytotoxic effect of estrogen" and "the difference in adipose tissue composition between men and women". Based on this change of the basic concept, the following research was conducted. (1) Observation of autophagy in renal cell injury due to renal stone formation, and stone preventive effect by enhancing autophagy of antioxidant N-acetyl-L-Cysteine (NAC) that suppresses bone mineral loss due to estrogen deficiency (ovarian resection), (2) Stone-suppressing effect of brown adipose tissue and beige cells, and (3) Genome-wide analysis of estrogen-related genes in human kidney tissue were performed. As a result, (1) administration of NAC, (2) induction of brown adipocytes suppressed stone formation, and (3) abnormalities of estrogen receptor and androgen metabolism were observed in human renal tissue.

研究分野：泌尿器科

キーワード：尿路結石 エストロゲン 酸化ストレス オートファジー 褐色脂肪細胞 Randall's plaque ゲノムワイド解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

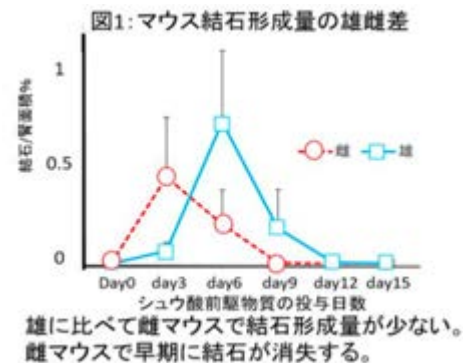
わが国の尿路結石の罹患率は、この40年間で約3倍にも増加し、5年再発率も40~50%と高い。これまで飲水と食事指導による結石予防が行われてきたが、効果は十分でなく、新たな予防法が望まれている。尿路結石全国疫学調査では、尿路結石の生涯罹患率は、男性15.1%、女性6.8%と報告されており、特に女性の罹患率は若年で低く閉経後で高いことから、エストロゲンの尿路結石への関与が示唆されていた。

これまでは、エストロゲンが肝臓でのシュウ酸合成を抑制し、尿中シュウ酸排泄量を減らすことによって、女性では結石が形成されにくいと考えられていた。しかし、女性の結石患者の多くが高シュウ酸尿を認めず、エストロゲンによるシュウ酸産生の抑制が罹患率の低さの原因とは考えにくい。一方、尿路結石と発症機序が類似している動脈硬化では、エストロゲンの抗酸化作用によって発症が予防できることが報告されている。しかし、エストロゲンの抗酸化作用が尿路結石の抑制と関連するかについては、これまで明らかにはされていない。

【これまでの研究結果を踏まえ着想に至った経緯】

### 1) 尿路結石と腎尿管細胞障害、およびエストロゲンの関係

尿路結石は尿中シュウ酸排泄量の増加のみでは形成されず、酸化ストレスや細胞障害が関与し、マトリックスが発現して形成される機序を、私たちは明らかにした。この機序において、①結石の初期形成過程で腎尿管細胞障害とミトコンドリア障害が起こること、②細胞障害の抑制によりミトコンドリア形態が保持され、結石形成が減少することを見出した。これらの成果から、エストロゲンの抗酸化作用が細胞障害を抑制し、結石形成を抑制する可能性があるとして着想し、準備実験にて雌雄マウスを比較し、結石の形成に差があることを確認している(図1)。



### 2) 結石マトリックスとしてのオステオポンチン機能

尿路結石の成分には、数%含まれる有機物質(結石マトリックス)があり、結石の形成に重要な役割を持つと考えられている。オステオポンチン(OPN)は結石マトリックスの一つで、細胞接着に関連するRGD部位やカルシウム接着部位をもち、動脈硬化や血管の石灰化との関係が報告されている。また、炎症や細胞障害との関与も知られている。私達は結石モデル動物を用いて、OPNが結石形成に必須であることを見出した<sup>2)</sup>。しかし、これまで尿路結石形成初期において、エストロゲンがOPNや他の結石マトリックスに及ぼす作用は明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

エストロゲンの抗酸化作用に着目して、若年女性の結石罹患率が低い原因を解明し、これを応用した新たな尿路結石予防法を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

研究開始当初の研究方法を記載する。

私たちはシュウ酸の前駆物質であるグリオキシル酸(GOx)を8週齢のC57BL/6マウスに腹腔内投与し、尿路結石モデルマウスの作成に成功してきた。この結石形成モデルマウスでは、腎に微小結石が形成される。また、このモデルでは雌マウスでも結石の形成を確認できる。本研究では、このモデルマウスの手法を用い、結石形成過程での細胞内構造変化について、雌雄の比較と検討を行うとともに、エストロゲンの抗酸化ストレス効果によるミトコンドリア傷害抑制効果と尿路結石関連遺伝子の発現変化を介した結石抑制効果について明らかにする。

### I. 結石形成初期における腎尿管細胞障害に対するエストロゲン作用

#### ・ 腎尿管細胞におけるミトコンドリア障害からみた性差

GOx 80mg/kgを8週齢のC57BL/6マウス(雄、雌)に投与し、投与前、投与後、6、12、18、24時間後、2、3、6、9日後に腎を摘出し、透過型電子顕微鏡を用いて細胞内構造変化を経時的に観察する。結石形成を偏光顕微鏡、X線回折分析によって確認する。また、採取した腎組織をエタノール系列で脱水し、樹脂へ置換、熱重合を行った後、マイクロームで超薄切片(99nm)を作成し、透過型電子顕微鏡で細胞内構造の超微細形態を詳細に観察する。さらに、細胞障害に関連している物質(superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG))を免疫染色法、Western blotting法を用いて経時的に定量し、ミトコンドリアの微細構造の変化、酸化ストレスの評価、その他のオルガネラからみた細胞障害を経時的に観察し、マウスの性差を明らかにする。また投与開始後24時間、2、3、6、9日の24時間尿を採取し、シュウ酸、クエン酸、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、Cr、PH、尿量、酸化ストレスマーカー(SOD、MDA、8-OHdG)を測定し、性差を比較する。

- ・ エストロゲン投与による腎尿細管細胞のミトコンドリア障害抑制効果  
全身麻酔下に両側卵巣摘除を行った 8 週齢の C57BL/6 雌マウス、そして、卵巣摘除後に女性ホルモン（エストラジオール(0.01mg)+プロゲステロン(0.25mg)/週 3 回)を投与した 8 週齢の C57BL/6 雌マウスへ、グリオキシル酸 80mg/kg を腹腔内投与し、6、12、18、24 時間後、2、3、6、9 日後に腎を摘出した。摘出腎の結石形成の観察については上記と同様の方法で行い、成分分析、透過型電子顕微鏡や走査型電子顕微鏡での観察、細胞障害についての免疫染色法、Western blotting 法、定量 RT-PCR 法、そして 24 時間尿生化学および酸化ストレスマーカーの評価を行い、エストロゲンによる結石予防作用について検討する。

## II. 結石形成初期における結石マトリックスオステオポンチン(OPN)に対するエストロゲン作用

- ・ 電子顕微鏡を用いた OPN 免疫染色法  
解剖時に還流装置を使用して採取した腎組織を固定、脱水し、樹脂へ置換、紫外線重合を行い、ミクロトームで超薄切片(99nm)を作製する。モノクローナル抗体を一次抗体として使用する。二次抗体は、15nm の金コロイドで標識された抗体を反応させ、透過型電子顕微鏡で腎尿細管細胞内、腎間質内、管腔内、結石内の遺伝子の局在を超微細形態と併せて観察する。
- ・ 結石形成期におけるエストロゲンと OPN の関係  
私たちが確立した電子顕微鏡下での免疫染色法を用いて、G0x 投与 6、12、18、24 時間後、2、3、6、9 日後の腎組織での結石マトリックス蛋白(OPN、カルプロテクチン、プロトロンビン、バイクニン、フィブロネクチン)の局在と動態を観察する。また、腎組織中の結石マトリックス遺伝子の定量 RT-PCR、in situ hybridization を行い発現変化を確認する。さらに、OPN ノックアウトマウスの雌雄を導入し、これを用いて、前年度に行った wild type マウスの研究に準じ、電子顕微鏡を用いて細胞障害について観察し、エストロゲンの抗酸化作用と結石マトリックス蛋白の発現との関連について明らかにする。

## III. エストロゲン様作用物質の投与による結石抑制効果

- ・ 結石形成予防法の開発  
研究 II で、結石形成において、ミトコンドリアの形態変化、酸化ストレス、細胞障害の発生が、エストロゲンと関連があることを明らかにした上で、結石モデル動物に、エストロゲン様の抗細胞障害物質(フェノールレッド、イソフラボン、当帰)を投与し、研究 I、II に準じた解析を行うことで、結石予防効果を検証する。またこの成果を受け、結石患者と健康人を対象とした前向き研究を計画し、結石予防効果の検討を行う。検体として尿、血液サンプル、手術時の腎生検組織を用いて解析を行う。

## 4. 研究成果

研究の着手にあたり、結石形成初期の腎尿細管細胞のミトコンドリア変化を雌雄間で比較する予定であったが、「NaAsO<sub>2</sub>(亜ヒ酸ナトリウム)誘導性腎障害に対して、エストロゲンがオートファジー活性を低下させることで雄の腎障害を増悪させる」とする逆説的な報告(Kimura A, et al. Toxicology. 2016)と、「FDG-PET による脂肪組織の構成解析の結果、女性の褐色脂肪組織が男性より多い」という報告(女性 7.5%、男性 3.1%)(Cypess AM, et al. N Engl J Med. 2009)を得た。本研究の基礎的な背景・仮説は、「エストロゲンが細胞傷害を軽減させ、尿路結石を予防する。」であり、また精査によって脂質の構成要素が異なることを前提としていなかった。このため、申請の研究に入る前にヒト組織を含めた研究を導入した。

### I. 尿路結石モデルにおける細胞傷害に関わる基礎的研究

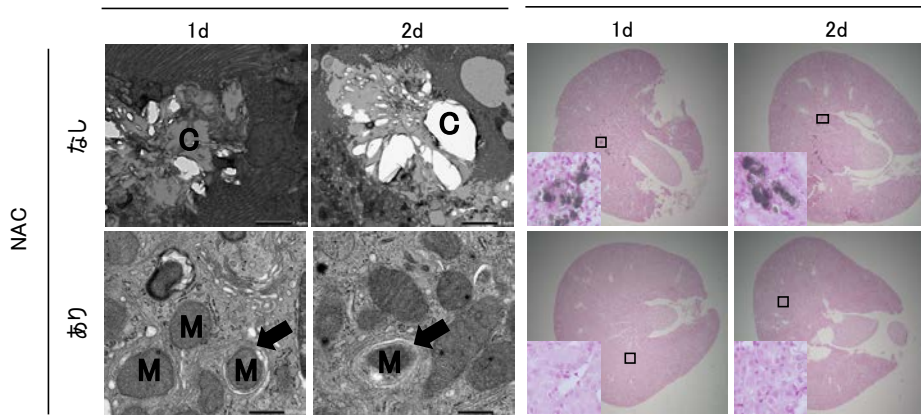
#### (ア) 尿路結石モデルマウスにおける腎尿細管細胞の微細構造観察

G0x 80mg/kg を 8 週齢の C57BL/6 マウスに投与し、透過型電子顕微鏡を用いて腎尿細管細胞内の微小構造を観察したところ、ミトコンドリアの形態異常を認めた。また、これら傷害ミトコンドリアは尿細管管腔に集まっており、結石の核になっている可能性が示唆された。結石形成マウスでは、in vitro 研究と同様に腎組織の IL-6 や TNF- $\alpha$  の発現が有意に増加し、SOD-1 発現は有意に低下した。また細胞内の ROS 発生も有意に上昇した。In vitro 研究に順じ、NAC をグリオキシル酸と同時に腹腔内投与したところ、ROS の低下と mTOR シグナルの抑制を通じてオートファジーが更新し、細胞内の酸化ストレスが有意に抑制され、腎結石形成も有意に抑制される結果を得た(図 2)。

#### (イ) 腎尿細管細胞モデルを用いた微細構造観察

マウス腎尿細管細胞(M1)に対してシュウ酸 Ca 一水和物(COM)結晶を添加し、ミトコンドリアの傷害を検討した。ミトコンドリア外膜の蛋白である TOMM20 の発現は添加により有意に低下し、一方でミトコンドリア由来の活性酸素種は有意に増加した。さらに尿細管細胞における炎症および酸化ストレス関連遺伝子の発現と細胞内障害に関わる形態学的観察を行った。COM 結晶の暴露時間に比例して、オートファジーが有

図 2 NAC の投与による細胞内のオートファジー亢進と腎結石形成の抑制  
細胞内変化(透過型電子顕微鏡) 結石形成 (Pizzolato 染色)



C: 結晶 M:ミトコンドリア ↑:オートファゴソーム

意に低下し、IL-6 や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインの発現が増加し、酸化ストレス関連遺伝子 SOD-1 の発現は有意に低下した。さらにミトコンドリア由来の活性酸素種 (ROS) を検出するため MitoSOX<sup>®</sup>染色を行い、結晶暴露が ROS を有意に増加させることを同定した。この事に対し、エストロゲン欠乏(卵巣摘除)による骨塩減少を抑制できると報告がある抗酸化物質 N-acetyl-L-Cysteine (NAC) を投与する研究を行った。この結果、ROS を制御すると、オートファジーの上流の制御因子であり、その up-regulation によりオートファジーが低下する mTOR シグナルが有意に抑えられることが判明した。

## II. 褐色脂肪細胞に着眼した尿路結石形成についての研究

褐色脂肪組織は、熱産生を行うために遊離脂肪酸を消費することが知られている。このため、褐色脂肪組織の活性化はメタボリックシンドロームの改善をもたらすと期待されている。先行研究の結果から、女性における褐色脂肪組織の優性と結石有病率の低さは、性ホルモンの影響を検討する前に検討しておく課題として導入した。すなわち褐色脂肪組織による脂質代謝をコントロールすることで、尿路結石が抑制されるのではないかと考えた。

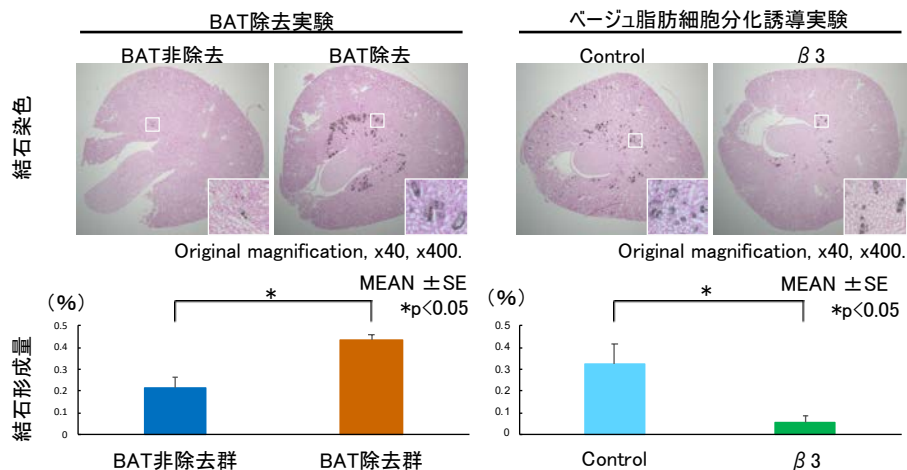
### (ア) 尿路結石モデルマウスにおける褐色脂肪組織の移植実験

8 週齢 C57BL/6 マウス(雄)を用いて、肩甲骨間に存在する褐色脂肪組織の移植実験を行い、結石モデルマウスの手法で結石を形成させた。移植した群では Sham 手術を行った群と比較して、結晶形成量が有意に少なかった。

### (イ) 尿路結石モデルマウスにおけるベージュ細胞誘導研究

褐色脂肪組織(BAT)の除去実験と、白色脂肪細胞から褐色脂肪様細胞(ベージュ脂肪細胞)への分化誘導実験を行った。ベージュ脂肪細胞への分化誘導には、 $\beta 3$  作動薬を使用した。BAT 除去群の腎結石形成量は BAT 非除去群の 2.1 倍であった( $P < 0.05$ )。BAT 除去群で BAT 非除去群と比較して、腎の Ccl2, Emr1, Tnf 発現が高く、Sod1 発現が低かった。ベージュ脂肪細胞分化誘導群 ( $\beta 3$  群)の腎結石形成量は、Control 群の 0.17 倍であった( $P < 0.05$ ) (図 3)。透過型電子顕微鏡で観察すると、 $\beta 3$  群では、

図 3 褐色細胞組織除去とベージュ細胞分化誘導による腎結石形成量の変化





脂肪細胞内における脂肪滴の縮小化とミトコンドリア数増加を認めた。また、 $\beta 3$  群では、脂肪組織内の Ucp1 発現が高く、腎 Cc12、Emr1 の発現が低く、Sod1 発現が高かった。

以上より、ベージュ脂肪細胞は熱産生を通じて抗メタボリックシンドローム効果を発揮するだけでなく、尿路結石形成を予防するという結果を報告した。(Sugino T, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2019)

### III. ヒト腎組織におけるエストロゲン関連遺伝子発現解析

私たちは、腎結石形成に対する性ホルモンの働きを調べるため、腎結石の原基とされる腎乳頭部プラーク (Randall's plaque) の生検を行い、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。シュウ酸カルシウム結石患者 23 名から、プラーク部位の乳頭粘膜組織、プラークのない正常粘膜組織を採取し、さらに非結石患者 6 名の正常乳頭粘膜組織を対照とした。

結果として、プラーク部位の乳頭粘膜では、正常粘膜と比較して ESR1 (estrogen receptor 1) の遺伝子発現が 2 倍以上に亢進していた。また IPA (Ingenuity Pathway Analysis) による canonical pathway 解析から、結石患者の乳頭粘膜組織 (プラークおよび非プラーク部位) で発現亢進する遺伝子群には Androgen Signaling, Sperm Motility に関与するものがあった。また、disease and function 解析からも、結石患者の乳頭粘膜組織で発現亢進する遺伝子群は Category-Endocrine System Development and Function, Molecular Transport, Small Molecule Biochemistry, Annotation-secretion of hormone に関与していた。これらの結果から、結石患者の腎乳頭部では、エストロゲンレセプターおよびアンドロゲン代謝の異常が起こっていることが考えられた。

本研究は、直接的なエストロゲン投与でなく、女性の褐色細胞活性の優位性と抗酸化ストレスによるオートファジーの亢進に着眼した研究に移行し、それぞれに結果を得た。この成果は尿生化学のみを中心に評価される尿路結石予防に一石を投じるものであり、今後臨床研究へと繋げていきたい。

〈引用文献〉

《参考文献》

- 1) Hirose M, Yasui T, Kohri K et al. Int J Urol, 17:83-93, 2010
- 2) Hirose M, Yasui T, Kohri K et al. Urol. Res. 40: 121-9, 2012

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kubota Hiroki, Fukuta Katsuhiko, Yamada Kenji, Hirose Masahito, Naruyama Hiromichi, Yanai Yoshimasa, Yamada Yasuyuki, Watase Hideki, Kawai Noriyasu, Tozawa Keiichi, Yasui Takahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Feasibility of metronomic chemotherapy with tegafur-uracil, cisplatin, and dexamethasone for docetaxel-refractory prostate cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Rural Medicine	6. 最初と最後の頁 112 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.2185/jrm.2938">https://doi.org/10.2185/jrm.2938</a>	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 Unno Rei, Kawabata Tsuyoshi, Taguchi Kazumi, Sugino Teruaki, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Okada Atsushi, Kohri Kenjiro, Yoshimori Tamotsu, Yasui Takahiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Deregulated MTOR (mechanistic target of rapamycin kinase) is responsible for autophagy defects exacerbating kidney stone development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 709 ~ 723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2019.1635382	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 Taguchi Kazumi, Chen Ling, Usawachintachit Manint, Hamamoto Shuzo, Kang Misun, Sugino Teruaki, Unno Rei, Tzou David T., Sherer Benjamin A., Okada Atsushi, Yasui Takahiro, Ho Sunita P., Stoller Marshall L., Chi Thomas	4. 巻 97
2. 論文標題 Fatty acid binding protein 4 downregulation drives calcification in the development of kidney stone disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1042 ~ 1056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.01.042	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 該当する
1. 著者名 Sugino Teruaki, Okada Atsushi, Taguchi Kazumi, Unno Rei, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Mogami Tohru, Kohri Kenjiro, Yamashita Hitoshi, Yasui Takahiro	4. 巻 316
2. 論文標題 Brown adipocytes and 3-stimulant-induced brown-like adipocytes contribute to the prevention of renal crystal formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F1282 ~ F1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00523.2018	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 Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Okada Atsushi, Sugino Teruaki, Unno Rei, Ando Ryosuke, Gao Bing, Tozawa Keiichi, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Helper T cell signaling and inflammatory pathway lead to formation of calcium phosphate but not calcium oxalate stones on Randall's plaques	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 670 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13950	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 Okada Atsushi, Aoki Hiromasa, Onozato Daichi, Kato Taiki, Hashita Tadahiro, Takase Hiroshi, Sugino Teruaki, Unno Rei, Taguchi Kazumi, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Mizuno Kentaro, Tozawa Keiichi, Matsunaga Tamihide, Kohri Kenjiro, Yasui Takahiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Active Phagocytosis and Diachronic Processing of Calcium Oxalate Monohydrate Crystals in an in vitro Macrophage Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney and Blood Pressure Research	6. 最初と最後の頁 1014 ~ 1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501965	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 永田 大介、池上 要介、太田 裕也、丸山 哲史、広瀬 真仁、阪野 里花、坂倉 毅、藤井 泰普、安井 孝周
2. 発表標題 腹腔鏡下膀胱全摘除術の術後再発症例の検討
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田 朋記、阪野 里花、永田 大介、坂倉 毅、浅井 希彦、坂東 勇弥、犬飼 遼、鈴木 啓史、広瀬 真仁
2. 発表標題 後腹膜血腫を併発した急性前立腺炎の1例
3. 学会等名 第276回日本泌尿器科学会東海地方会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	安井 孝周  (Yasui Takahiro)  (40326153)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授   (23903)	
研究分担者	岡田 淳志  (Okada Atsushi)  (70444966)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授   (23903)	
研究分担者	濱本 周造  (Hamamoto Shuzo)  (80551267)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師   (23903)	
研究分担者	海野 怜  (Unno Rei)  (40755683)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員   (23903)	
研究分担者	田口 和己  (Taguchi Kazumi)  (00595184)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教   (23903)	
研究分担者	戸澤 啓一  (Tozawa Keiichi)  (40264733)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授   (23903)	
研究分担者	郡 健二郎  (Kohri Kenjiro)  (30122047)	名古屋市立大学・その他部局等・学長   (23903)	