

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：32651

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23650274

研究課題名(和文)心疾患早期診断のための分子イメージング技術の開発

研究課題名(英文)Development of molecular imaging technologies for the early diagnosis of heart disease

研究代表者

福田 紀男(Fukuda, Norio)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30301534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、細胞および個体において心筋細胞内分子情報を抽出することのできる高精度イメージングシステムを開発した。()ラット単離心筋細胞において、量子ドットを用い、単一サルコメア長を正確に計測した。()ラット幼若心筋細胞にAcGFPを発現させ、単一サルコメア長変化を3 nmの精度で計測した。()マウス心臓において、Ca蛍光指示薬を用いて心筋細胞内Ca動態を観察した。()マウス個体の心筋細胞内にAcGFPを発現させ、単一サルコメアの動きを観察した(サルコメア長の計測精度、20 nm)。本研究において開発したこれらの技術は、心疾患の早期診断装置を開発する上で重要な知見を提供するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed high-resolution cardiac imaging systems both in cells and in vivo. First, by using quantum dots (QDs), we measured the length of a single sarcomere in isolated rat cardiomyocytes. QDs provided a quantitative measurement of sarcomere length. Second, we measured sarcomere length in AcGFP-expressing rat neonatal cardiomyocytes (precision, 3 nm). Neonatal myocytes exhibited spontaneous sarcomeric oscillations, and the waveform properties were indistinguishable from those obtained in electric field stimulation. Third, we conducted Ca imaging in the isolated mouse heart. Ca waves/transients became synchronized by electric stimulation. Fourth, by using the adenovirus vector system, we developed an experimental system allowing for the real-time imaging of sarcomeric motions in ventricular myocytes in the anesthetized mouse (precision, 20 nm). These molecular imaging technologies will be useful for the development of a novel diagnostic device for heart disease in future studies.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学/生体材料学

キーワード：生体情報・計測 医用画像・バイオイメージング ナノバイオシステム 筋肉生理学 分子心臓学 バイオイメージング 生物物理学

1. 研究開始当初の背景

ヒトの生体イメージングには、X線-CT、MRI、超音波などが開発され、臨床現場において心臓にも広く応用されている。しかしながら、これらの装置は、時間・空間分解能やコントラストが光学顕微鏡に比べて格段に低く、細胞内の情報や細胞間の情報伝達機構を捉えることができない。我々は、これまで“分子の動き”に着目し、心筋細胞の興奮と収縮に関するメカニズムを詳細に探り、各心疾患時、心筋細胞内において Ca^{2+} などのイオン濃度や(収縮構造体である)サルコメアの動的挙動に特徴的な変化が生じていることを見出している(文献1)。したがって、細胞内情報の微小変化を捉えることにより、心疾患の早期診断に結びつけることができると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、光学顕微鏡をベースとした最先端のナノイメージング技術を、小動物より摘出した心筋細胞や *in vivo* 心臓に応用し、時間・空間分解能のいずれの面においても従来の診断装置をはるかに上回る、心疾患早期診断装置の基盤技術の開発を行う。

3. 研究の方法

1) 量子ドットによる心筋サルコメアイメージング

A) 細胞実験: Invitrogen 社の Qdot655 Antibody Conjugation Kit を用いて、心筋細胞の Z 線に多く含まれる α -actinin の抗体と量子ドット(QD)複合体を作製した。この QD は 655 nm の蛍光波長を発する。雄性 Wistar ラット (~300 g) より心室筋細胞を採取し、0.3% (w/v) Triton X-100 を含む弛緩溶液(文献 2,3)において除膜処理を行った。この処理により、抗体 QD 複合体を心筋細胞に素早く結合させることができた。なお、タンパク質の分解を防ぐため、プロテアーゼ阻害剤(文献 2,3)を使用した。倒立顕微鏡を用いて、ビデオレート(30 fps)にてナノイメージングを行い、

自作ソフトにてデータを解析した。

B) *In vivo* 実験: 上述した抗体 QD 複合体を Transfection 試薬である FuGENE HD によって処置し、これを雄性 Wistar ラット (~300 g) に投与した。すなわち、動物をペントバルビタール(50 mg/kg, i.p.)にて麻酔した後に挿管し、人工呼吸下、電気メスにて胸郭を外した。心臓膜に針を刺し、FuGENE HD 処理した α -actinin 抗体-量子ドット(QD)複合体を心臓表面に作用させた。30分~1時間後にペントバルビタールの大量投与によって動物を安楽死させ、心臓を摘出し、Tyrode 氏液($-Ca^{2+}$)にて冠血管を灌流し、血液を洗い流した。このようにして得られた心臓の表面を、正立顕微鏡にて共焦点観察した。

A) B)いずれにおいても、532 nm のレーザーによって QD を励起した。

2) 幼若心筋細胞における AcGFP 発現

1日齢の Wistar ラットより心室筋細胞を得た(文献2)。pAcGFP-actinin プラスミドを幼若心筋細胞に導入後(Invitrogen 社の Lipofectamine LTX を使用)1日後に実験を行った。ナノイメージングは1)と同様に、倒立顕微鏡を用いて行った。データの解析も同様である。

3) *Ex vivo* 心筋細胞内 Ca^{2+} イメージング

イソフルラン(2.5%)によって麻酔した雄性マウス(8週齢)より心臓を摘出し、 Ca^{2+} 感受性色素である Cal-520 を含む Tyrode 氏液を大動脈より灌流させた。その後、Cal-520 を除いた Tyrode 氏液を、再度大動脈より灌流させた。なお、本実験の目的はサルコメアの動きを観察することが目的ではない。したがって、 Ca^{2+} の挙動を出来る限り高い精度で観察するため、Tyrode 氏液にはアクトミオシン ATPase 阻害薬である 2,3-butanedione monoxime(BDM)を加えた。

4) *In vivo* 心筋サルコメアイメージング

α -Actinin-AcGFP のアデノウイルスベクター (ADV) を作製し、*in vivo* 心筋細胞の Z 線に AcGFP を発現させることを試みた。ADV 注入 2 日後には AcGFP の発現が認められた。マウスはイソフルランにて麻酔した後に挿管し、人工呼吸下、電気メスにて胸郭を取り去った。488 nm のレーザーを照射することによって AcGFP を励起し、蛍光観察を行った。レンズは、40 倍 (N/A, 0.08) と 60 倍 (N/A, 1.00) の二種類の水浸レンズを用いた。動画の撮影速度は 100 Hz である。

4. 研究成果

1) 量子ドットを用いた *in vivo* 心筋ナノイメージング法の開発:

除膜処理した単離心筋細胞 (ラット) の Z 線を α -actinin 抗体-量子ドット (QD) 複合体でラベルし、中間活性化条件下で生じる自動振動 (SPOC) 中のサルコメア長 (SL) の計測を試みた。SPOC には 2 つのタイプがある。一つは低濃度 (約 10^{-6} M) の Ca^{2+} 存在下で生じる Ca-SPOC であり、他の一つは ADP と無機リン酸共存下で生じる ADP-SPOC である (Ishiwata et al., *Prog Biophys Mol Biol* 2011)。我々は、SPOC 中のサルコメアの振動周期が、各種動物の静止時の心拍数と正の相関を示すことを報告している (Sasaki et al., *BBRC* 2006)。QD を用いて解析を行うと、心筋細胞内の任意の単一のサルコメア長 (SL) を正確に測定することが可能になり (図 1) 生理的な SL の範囲内 (約 1.7~2.3 μ m) における SPOC 波の解析を長時間 (1 min) にわたり行うことに成功した (計測精度: 30 nm) (文献 5)。なお、同じ条件下、Alexa488 の蛍光は速やかに退色してしまい、単一サルコメアの長さを 30 nm の精度で計測できるのはわずか数秒ほどであり、1 min での計測精度は ~200 nm であった。このことから、我々が開発した QD による計測法の利点は明らかである。

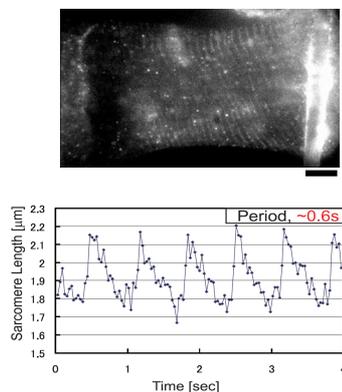


図 1: (上) α -actinin 抗体-QD 複合体を作用させたスキンド心筋細胞。横紋 (Z 線) が明瞭に見える。スケールバーは 10 μ m。(下) 上の細胞中央部付近の単一サルコメアの SPOC 波形 (ADP-SPOC)。ゆっくりとした収縮相に続き素早い伸張相が確認される。周期は約 0.6 秒であった。

次に、上で述べた QD を用いた手法を *in vivo* 心臓に応用した。すなわちラットをペントバル麻酔下に開胸し、心臓と心嚢膜の間に FuGENE-HD と α -actinin 抗体-QD 複合体を導入した。3 時間後、心臓を摘出して観察すると、約 2 μ m 周期の横紋様構造が確認された。心臓の切片を電顕にて観察すると、多くの QD が T 管 (心筋では Z 線に沿って存在) に局在していたが、Z 線付近にも QD が存在することが確認された (図 2) (文献 5)。

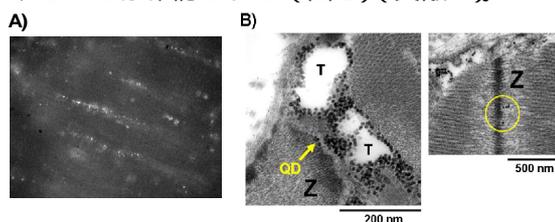


図 2: A) α -actinin 抗体-QD を導入 (リポフェクション) した心臓の落射蛍光像。心臓表面より観察。ムービーの 1 フレーム。Z 線に沿って QD の蛍光が見える。B) A) と同じ処理をした心臓の電顕像 (心表面付近)。QD は主に T 管に局在し、Z 線の周辺にも存在 (右図: 枠内)。T: T 管、Z: Z 線。

2) ラット幼若心筋細胞におけるサルコメア長ナノ計測:

心筋の発生張力はサルコメア長に依存して大きく変化する (Frank-Starling の心臓法則: 文献 1)。本研究において我々は、ラットの幼若心筋細胞の Z 線 (α -actinin) に AcGFP を発現させ、興奮収縮連関におけるサルコメアの運動を高い精度で計測した (図 3)。静止時細胞の単一サルコメア長の S.D. 値は 3 nm であり、細胞レベルでは世界最高の測定

精度を実現した (Ca^{2+} 感受性蛍光指示薬である Fluo-4 存在下では 8 nm)。この実験系を用いることによってサルコメアの自発振動現象 (SPOC) の解析を行った。イオノマイシン (Ca^{2+} イオノフォア) 処理した幼若心筋細胞に Ca-SPOC 溶液 (pCa 6.0; 10 mM EGTA) を加えると、自励振動が観察された。 Ca^{2+} 濃度変化を Fluo-4 によって同時に計測したが、SPOC 時に変動は見られなかった。アダルト心筋細胞における観察結果と同様に、SPOC 中のサルコメア振動は、ゆっくりとした短縮相と素早い伸展相から成る鋸歯状波であった (文献 2)。

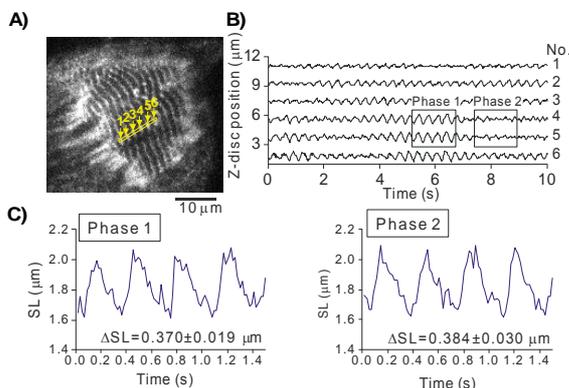


図 3 : (A) サルコメアの Z 線 (α -actinin) に AcGFP を発現させたラット幼若心筋細胞。(B) Cell-SPOC 中の各 Z 線の動き。(C) (B) の Phase 1,2 におけるサルコメア長 (SL) 変化。Z 線の動きの振幅は異なっているが、Cell-SPOC 中は、ほぼ等しい SL 変化 (ΔSL) が得られる。

さらに、無傷幼若心筋細胞に電気刺激を加え、波形解析を試みた。刺激頻度が低い場合 (例えば、1 Hz)、収縮にともなうサルコメア長変化は SPOC と逆位相であり、素早い短縮相とゆっくりとした伸展相が観察された。ところが、刺激頻度を生理的なレベルに上げると、伸展速度の著しい上昇とともに短縮/伸展の位相が変化し、波形がイオノマイシン処理細胞における SPOC に類似していた。すなわち、生理的な拍動条件下では、心筋細胞にはサルコメアの自励振動特性を介して隣接するサルコメアに収縮・弛緩が有効に伝達されている仕組みが備わっていることが示唆される。

3) 小動物心臓における Ca^{2+} イメージング:

我々は、心臓 (左心室) における心筋細胞内の Ca^{2+} の動きを高精度で直接観察することにより、*in vivo* において心筋の興奮収縮連関がどのように生じているのかを探った。摘出後に灌流した心臓の表面から細胞内 Ca^{2+} 動態を観察し、BDM 存在下で心筋細胞内 Ca^{2+} トランジェントを捉えることに成功した。摘出心臓において、心筋組織内の複数の細胞からランダムな Ca^{2+} ウエーブが観察され、そこに外部電極から電気刺激 (強制振動) を与えると刺激に同調した細胞内 Ca^{2+} の上昇 (Ca^{2+} トランジェント) が観察された (投稿準備中)。なお、本研究の成果の一部は、生理学会誌の表紙に採択された (図 4)。

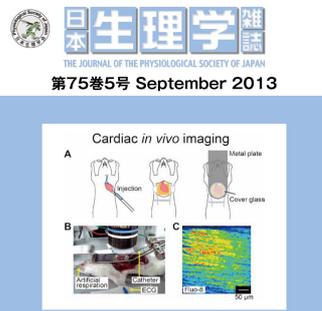


図 4 . マウス *in vivo* 心筋 Ca^{2+} イメージング。(A) 実験方法。マウスを麻酔下にて開胸し、蛍光指示薬を左心室心筋に注入した。(B) 顕微鏡観察。正立顕微鏡下にて観察を行った。心尖部からカテーテルを挿入し、心筋細胞内 Ca^{2+} 動態と同時に左心室内圧を記録した。(C) 心筋細胞内 Ca^{2+} 由来の蛍光。

4) 小動物心臓における単一サルコメアのリアルタイムイメージング

上述した成果に基づいて我々は、*in vivo* 心臓において心筋サルコメアの収縮動態を高い時間・空間分解能でリアルタイムイメージングできる技術を開発することを試みた。まず、 α -actinin-AcGFP を発現する組換えアデノウイルスをマウスの左心室表面に投与し、共焦点顕微鏡を用いて単一サルコメアの動きを観察した (カメラ速度 100 fps)。その後、心臓を摘出し、BDM を加えたタイロッド氏液で灌流すると、静止時のサルコメア長が約 2.0 μm であることが見出された (単一サルコメアの計測精度: 20 nm)。次に、actinin-AcGFP を発現したマウスをイソフルラン麻酔下で開胸し、拍動中の心臓において左

心室中央部の心筋細胞内の単一サルコメア長を計測した。サルコメア長は、収縮、伸展時に、それぞれ約 1.7 および 2.0 μm であった。さらに我々は、心臓のマクロ機能とサルコメア長との同時測定にも成功した。すなわち、サルコメア収縮が生じ、それとともに左心室内圧が上昇することを見出した(投稿準備中)。

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 5 件)

1. Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA, Oyama K, Terui T, Minamisawa S, Ishiwata S, Fukuda N. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *J Physiol Sci*. 2014 May 1. [Epub ahead of print]

2. Shintani S, Oyama K, Kobirumaki-Shimozawa F, Ohki T, Ishiwata S, Fukuda N. Sarcomere length nanometry in rat neonatal cardiomyocytes expressed with α -actinin-AcGFP in Z-discs. *J Gen Physiol*. 2014;143:513-524.

3. Inoue T, Kobirumaki-Shimozawa F, Kagemoto T, Fujii T, Terui T, Kusakari Y, Hongo K, Morimoto S, Ohtsuki I, Hashimoto K, Fukuda N. Depressed Frank-Starling mechanism in the left ventricular muscle of the knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with troponin T deletion mutation ΔK210 . *J Mol Cell Cardiol*. 2013;63:69-78.

4. Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Serizawa T, Mizuno A, Kagemoto T, Shimozawa T, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Sarcomere imaging by quantum dots for the study of cardiac muscle physiology. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:313814.

5. Serizawa T, Terui T, Kagemoto T, Mizuno A, Shimozawa T, Kobirumaki F, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Real-time measurement of the length of a single sarcomere in rat ventricular myocytes: a novel analysis with quantum dots. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;301:C1116-C1127.

〔学会発表〕(計 31 件)

1) 大山廣太郎、新谷正嶺、伊藤秀城、石井秀弥、福田紀男、鈴木 昶、石渡信一
局所熱パルス法を用いて細胞の温度感受性を解明する
日本生理学会、鹿児島大学、2014 年 3 月

2) 小比類巻 生、大山廣太郎、広川恵里沙、下澤東吾、照井貴子、南沢 享、石渡信一、福田紀男
高速ライブイメージングを用いたマウス *in vivo* 単一サルコメア計測
日本生理学会、鹿児島大学、2014 年 3 月

3) 塚本精一、大山廣太郎、新谷正嶺、小比類巻 生、石渡信一、福田紀男
Yellow Cameleon-Nano を用いたラット幼若心筋細胞のサルコメア長とカルシウムの同時観測
日本生理学会、鹿児島大学、2014 年 3 月

4) 新谷正嶺、大山廣太郎、大木高志、石渡信一、福田紀男
 α -Actinin-AcGFP を Z 線に発現させた心筋細胞におけるサルコメア長のナノ精度計測系
日本生理学会、鹿児島大学、2014 年 3 月

5) 藤井輝之、新谷正嶺、塚本精一、石渡信一、福田紀男、南沢 享
ストレスファイバー様構造を形成したラット幼若心筋細胞のサルコメア動態の解析
日本生理学会、鹿児島大学、2014 年 3 月

6) Kotaro Oyama, Shuya Ishii, Tomomi Arai, Seine A. Shintani, Hideki Itoh, Norio Fukuda, Madoka Suzuki, Shin'ichi Ishiwata
THERMAL ACTIVATION OF CARDIAC THIN FILAMENTS INDUCES CONTRACTION WITHOUT INTRACELLULAR Ca^{2+} CHANGES: STUDIES WITH CARDIOMYOCYTES AND AN *IN VITRO* MOTILITY ASSAY
米国生物物理学会、San Francisco、2014 年 2 月

7) Seiichi Tsukamoto, Kotaro Oyama, Seine A. Shintani, Norio Fukuda, Shin'ichi Ishiwata
SIMULTANEOUS IMAGING OF LOCAL CALCIUM AND SINGLE SARCOMERE LENGTH IN RAT NEONATAL CARDIOMYOCYTES VIA EXPRESSION OF CAMELEON-NANO IN Z-DISCS
米国生物物理学会、San Francisco、2014 年 2 月

8) Seine A. Shintani, Kotaro Oyama, Takashi Ohki, Shin'ichi Ishiwata, Norio Fukuda
SARCOMERE LENGTH NANOMETRY IN CARDIOMYOCYTES EXPRESSED WITH α -ACTININ-ACGFP IN Z-DISCS
米国生物物理学会、San Francisco、2014 年 2 月

9) Fuyu Kobirumaki-Shimozawa, Kotaro Oyama, Akari Mizuno, Takako Terui, Togo Shimozawa, Takashi Ohki, Shin'ichi Ishiwata, Norio Fukuda
REAL-TIME IMAGING OF SARCOMERE DYNAMICS IN THE MOUSE HEART *IN VIVO*
米国生物物理学会、San Francisco、2014 年 2 月

10) Norio Fukuda
Real-time imaging of single sarcomeres in the mouse heart *in vivo*
International Symposium on Nanomedicine Molecular Science
名古屋大学、2014 年

11) 福田紀男
In vivo ナノイメージングによる心筋収縮機構の解析
日本バイオマテリアル学会、東京都・タワーホール船堀
2013 年 11 月

12) 福田紀男
Real-time imaging of single sarcomeres in the mouse heart *in vivo*
ナノメディシン分子科学国際シンポジウム、2013 年 10 月、東京大学

13) Seine A. Shintani, Kotaro Oyama, Shin'ichi Ishiwata, Norio Fukuda
High-resolution analysis of sarcomeric auto-oscillations in rat neonatal cardiomyocytes
日本生物物理学会、国立京都国際会館、2013 年 10 月

14) Seiichi Tsukamoto, Kotaro Oyama, Seine Shintani, Fuyu Kobirumaki, Shin'ichi Ishiwata, Norio Fukuda
Simultaneous imaging of intracellular Ca^{2+} and sarcomere length in neonatal cardiomyocytes via expression of cameleon-Nano in Z-discs
日本生物物理学会、国立京都国際会館、2013 年 10 月

15) Fuyu Kobirumaki-Shimozawa, Kotaro Oyama, Seine A. Shintani, Erisa Hirokawa, Togo Shimozawa, Takako Terui, Shin'ichi Ishiwata, Norio Fukuda
Real-time high-resolution cardiac imaging *in vivo*
日本生物物理学会、国立京都国際会館、2013 年 10 月

16) 福田紀男

高精度分子イメージングによる心筋収縮機序解明
高精度分子イメージングで拓く医学新領域、東京医科歯科大学、2013年6月

17) 小比類巻 生、大山廣太郎、照井貴子、水野紅理、影本達也、下澤東吾、石渡信一、福田紀男
生きたマウスの心臓における単一サルコメア長解析
ナノ学会、東京工業大学、2013年6月

18) 新谷正嶺、大山廣太郎、大木高志、石渡信一、福田紀男
nm 精度のサルコメア収縮動態イメージングによる新規実験系の構築
ナノ学会、東京工業大学、2013年6月

19) 福田紀男
高精度分子イメージングを用いた *in vivo* 心収縮メカニズムの解析
第21回 JSPPPEC ミーティング、東京慈恵会医科大学、2013年5月

20) 福田紀男
心筋の収縮機構に関する最近の知見について-ナノとマクロの融合-
心筋会、慶應義塾大学、2012年7月

21) 福田紀男
Nano-imaging of sarcomeres in the heart *in vivo* -Basis for Cardiac Nanophysiology and Nanomedicine-
台湾-日本ナノメディシン研究会、台北、2013年1月

22) Akari Mizuno, Fuyu Kobirumaki-Shimozawa, Kotaro Oyama, Takako Terui, Erisa Hirokawa, Togo Shimozawa, Shin'ichi Ishiwata, Norio Fukuda
Real-time measurement of sarcomere length in the mouse heart *in vivo* by using α -actinin-GFP
日本生物物理学会、2012年9月、名古屋大学

23) Tatsuya Kagemoto, Mitsunori Yamane, Cristobal G. Dos Remedios, Norio Fukuda, Shin'ichi Ishiwata
The effects of disease and aging on human myocardial SPOC
日本生物物理学会、2012年9月、名古屋大学

24) Kotaro Oyama, Akari Mizuno, Seine Shintani, Hideki Itoh, Takahiro Serizawa, Norio Fukuda, Madoka Suzuki, Shin'ichi Ishiwata
 Ca^{2+} -independent on-off regulation of a cardiomyocyte by microscopic heat pulses
日本生物物理学会、2012年9月、名古屋大学

25) Seine Shintani, Kotaro Oyama, Norio Fukuda, Shin'ichi Ishiwata
日本生物物理学会、2012年9月、名古屋大学

26) 照井貴子、小比類巻 生、水野紅理、影本達也、石渡信一、栗原 敏、福田紀男
心筋サルコメアイメージングの試み
日本生理学会、2012年3月、信州大学

27) 新谷正嶺、山根光智、大山廣太郎、栗原 敏、石渡信一、福田紀男
幼若ラット心筋細胞におけるサルコメア自励振動 (SPOC) 特性と電気刺激応答拍動位の関係性
日本生理学会、2012年3月、信州大学

28) 大山廣太郎、水野紅理、新谷正嶺、伊藤秀樹、芹澤隆博、福田紀男、鈴木 昶、石渡信一
局所熱パルスはカルシウム濃度上昇を伴わずに心筋細胞の収縮を誘発する
日本生理学会、2012年3月、信州大学

29) 井上天宏、草刈洋一郎、本郷賢一、森本幸生、大槻磐男、栗原 敏、福田紀男

スキンド標本を用いた拡張型心筋症マウスにおける筋長効果減弱のメカニズム
日本生理学会、2012年3月、信州大学

30) 福田紀男、芹澤隆博、照井貴子、下澤東吾、小比類巻 生、影本達也、石渡信一、栗原 敏
量子ドットを利用した心筋の拍動解析
ナノ学会、2011年6月、北海道大学

31) 小比類巻 生、照井貴子、水野紅理、影本達也、下澤東吾、石渡信一、栗原 敏、福田紀男
 α -Actinin-GFP を用いたアダルト心筋細胞のサルコメア長計測
量子ドットを利用した心筋の拍動解析
ナノ学会、2011年6月、北海道大学

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田紀男 (FUKUDA NORIO)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 30301534

(2) 研究分担者

照井貴子 (TAKAKO TERUI)
東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10366247

小比類巻 生 (FUYU KOBIRUMAKI-SHIMOZAWA)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号: 40548905

(3) 連携研究者

栗原 敏 (SATOSHI KURIHARA)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90057026

大槻磐男 (IWAO OHTSUKI)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70009992

石渡信一 (SHIN'ICHI ISHIWATA)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号: 10130866

樋口秀男 (HIDEO HIGUCHI)
東京大学・理学系研究科・教授
研究者番号: 90165093