

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659104

研究課題名(和文) 転写因子賦活による骨格筋の代謝および運動機能の向上と肥満関連肝疾患の発症予防

研究課題名(英文) Improvement of metabolic and exercise function of skeletal muscles through activation of transcription factor, and prevention of obesity-related liver disease

研究代表者

石毛 和紀 (Ishige, Kazunori)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20597918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：運動耐容試験にて、Nrf2KOマウスの走行距離が野生型に比べ有意に短いことが確認された。また、野生型ではNrf2の活性化により走行距離が有意に増加した。マウスに高脂肪高ショ糖食を投与して脂肪肝を誘導した後、運動による脂肪肝の改善効果を比較したところ、Nrf2KOマウスではその改善が乏しいことが判明した。そこで、マウス由来の筋衛星細胞の培養系の確立し、運動時のNrf2発現変化とマイオカインの発現変化を観察した。電気刺激によりマイオカインのIL-6の発現量が、非刺激細胞に比べ極端に増加した。骨格筋におけるNrf2の発現変化は、運動による骨格筋のマイオカイン産生に影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： In the maximum exercise tolerance test, the running distance was significantly shorter in Nrf2KO mice than in wild-type mice. The distance became longer in the wild-type mice with Nrf2 activation by an Nrf2 activator. The ameliorating effect of exercise on liver steatosis of high sucrose and fat fed mice was observed in the wild-type mice but not in the Nrf2KO mice. Therefore, we developed cultured myocytes from mouse muscle tissues and studied the effect of exercise on myokine production in the cells. Upon electrical stimulation, the production of IL-6, a myokine, was markedly increased in the cells. It is likely that expression levels in myocytes is an important factor influential on exercised-induced myokine production in the muscles.

研究分野：スポーツ医学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：肥満性肝疾患 骨格筋 転写因子 代謝機能 運動機能

1. 研究開始当初の背景

わが国では食生活習慣の欧米化と運動不足に伴い、肥満人口は過去 40 年間で 3 倍となっている。これに関連して、肥満者の約 3 割は非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease) と称される脂肪肝に罹患している。

NAFLD は肝の脂肪蓄積症 (steatosis) であり過剰の中性脂肪が蓄積する。この背景には肝に加えて骨格筋にも脂肪酸代謝の不均衡が生じている。NAFLD では脂肪組織から遊離脂肪酸の放出量および肝・骨格筋への到達量が増加している。脂肪酸代謝の中間体はインスリン伝達を障害し、肝や骨格筋のインスリン抵抗性を引き起こす。MRS 解析により、NAFLD 患者では骨格筋細胞内に脂肪蓄積が生じている。

転写因子 Nrf2 は生体への侵害刺激に対して生体が発動する防御機構を制御する因子である。その役割は、同遺伝子欠損マウスの解析より、従来からの抗酸化ストレス応答に加えて、各種サイトカイン産生を制御する作用、脂肪酸代謝を抑制し脂肪蓄積を抑制する作用、脂肪融解蛋白やストレス蛋白分子を発現誘導する作用を有することが判明している。

肝と骨格筋の Nrf2 は肥満と NAFLD の発症に抑制的に働く可能性がある。特に骨格筋の Nrf2 賦活化は、骨格筋の高エネルギー食により亢進した脂肪酸代謝を改善すること、脂肪融解蛋白分子や myokine による脂肪融解、さらに、ストレス蛋白分子 (heat shock protein) の酸化ストレス軽減により骨格筋の運動機能の向上が期待され、今後の予防や治療への有用な手段となる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) *Keap1* 遺伝子欠失 (Nrf2 過剰発現) マウスを作製し、骨格筋の変化、代謝機能、運動耐容能力、筋収縮後の myokine 産生、脂肪融解蛋白やストレス蛋白分子の発現誘導への影響を検討する。(2) 野生、*Keap1* 遺伝子欠失マウスに高脂肪・高コレステロール・高ショ糖 (HFHCHS) 食による NAFLD を作製する。(1)と同様に骨格筋の変化、代謝機能と運動機能などへの影響を比較検討する。(3) (2)の高エネルギー食を摂取したマウスについて肝の検索を行い、骨格筋の Nrf2 賦活化が NAFLD の発症と進展を抑止しているかを検討する。(4) マウスの骨格筋より筋芽細胞の初代培養を樹立する。通

常と脂肪負荷の両状態にて、形態観察、脂肪酸代謝、インスリンシグナル、myokine 産生能、脂肪融解蛋白やストレス蛋白分子の発現誘導能の観点より比較検討する。

4. 研究成果

高脂肪食摂取により、野生と Nrf2 遺伝子欠失マウスの肝では高度の脂肪肝像が認められたが、*Keap1* 遺伝子欠失マウスでは肝脂肪化は認められなかった。血液生化学でも、Nrf2 遺伝子欠失マウスでは、AST、ALP、Bilirubin 値が野生マウスと比較して有意に高値であったが、*Keap1* 遺伝子欠失マウスでは有意な変化を認めなかった。野生マウスの肝では、Nrf2 が制御する解毒代謝酵素 NQO1、GSTa1、抗酸化ストレス応答蛋白-GCS の発現が有意に増加し、一方、Nrf2 遺伝子欠失マウスの肝では、これらの分子の発現誘導は軽微であるが、認められなかった (図 2)。酸化ストレス防御因子の還元型グルタチオンと SOD は、高脂肪食投与の Nrf2 遺伝子欠失マウスにおいては、野生マウスと比較して有意にそのレベルが低下していた。Nrf2 遺伝子欠失では抗酸化物質の低下が引き起こされ、NAFLD の早期発症に至ると考えられた。これらの結果から、NAFLD の発生とその進展に対して、Nrf2 は解毒・酸化ストレス消去系分子の発現誘導を介して、防御的役割を果たしていると推測された。Nrf2 は今後の NAFLD 治療における分子標的として重要であると考えられた。

小動物用トレッドミルにおいて、1-3 時間の運動疲弊試験 (5-28 m/min) による運動耐容能を評価したところ、野生マウスに比して Nrf2 遺伝子欠失マウスは脆弱性を示した。野生および Nrf2 遺伝子欠失マウスにおいて、運動負荷後の筋組織では筋線維の組成には変化を認めなかった。しかし、筋組織中の Nrf2 標的遺伝子 (HO-1, NQO1, catalase) は Nrf2 遺伝子欠失マウスにおいて有意に低発現であり、これに関連して、酸化ストレスマーカーである TBARS は Nrf2 遺伝子欠失マウスにおいて高値であった。さらに、血中 CK および LDH 濃度は有意に Nrf2 遺伝子欠失マウスにおいて高値であった。これらの結果から、Nrf2 遺伝子欠失マウスにおける運動耐容能の低下の原因の一つには、骨格筋の運動により生じる酸化ストレスに対する脆弱性が関与している可能性が考えられた。

次いで、野生型、Nrf2KO、*Keap1*KDマウス由来の筋衛星細胞の初代培養の確立と、それを用いた既知のマイオカインの発現比較を含めた基礎的検討を行った。筋衛星細胞の初代培養では、野生型、*Keap1*KDマウスでは、問題なく培養できることが確認されたが、Nrf2KOマウス由来の細胞は従来の方法では

培養することができなかった。この原因として、培養環境下での酸化ストレス刺激の増加が疑われたため、抗酸化剤であるメルカプトエタノールを培養培地に0.1mM添加した。その結果、細胞死が減少して培養が可能となった。また、これら細胞が筋衛星細胞であることを確認するために、筋衛星細胞特異的に発現するPax7での免疫染色を行ったところ、ほぼすべての細胞がPax7陽性であることを確認した。さらに、各マウス由来の筋衛星細胞の筋管細胞への分化能を確認したところ、野生型、Nrf2KO、Keap1KDすべてにおいて分化能を有することを確認し、その分化速度は群間で大きな差は認められなかった。筋衛星細胞の初代培養とは別に、マウス由来の筋芽細胞株であるC2C12とsiNrf2プロブを用いてNrf2をノックダウンしたC2C12細胞を作成した。

上記細胞を用いて、運動時のNrf2発現変化と既知の代表的なマイオカインの発現変化を観察した。擬似的な運動刺激には、細胞電気パルス刺激(EPS)装置を使用した。筋管細胞へと分化させたC2C12に、電気刺激(40V, 2ms, 1Hz)を与えたところ、刺激後にNrf2の活性化を認め、刺激後6時間をピークに活性化は減少傾向を示した。EPS刺激によって、代表的なマイオカインであるIL-6のmRNA発現量が、非刺激群に比べ極端に増加した。さらに、野生型、Nrf2KO、Keap1KDマウス由来の筋管細胞に電気刺激(40V, 2ms, 1Hz)を与えたところ、いくつかのマイオカインの発現について、各群間で差異があることが確認されている。以上の結果より、骨格筋におけるNrf2の発現変化は、運動による骨格筋のマイオカイン産生能に強く影響を与える可能性が示唆された。しかしながら、どのような種類のマイオカインの産生が変化しているのか、その機序を明らかにするまでには至っていない。

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16件)

- (1) Ito T, Kimura S, Seto K, Warabi E, Kawauchi Y, Shoda J, Tabuchi K, Yamagata K, Hasegawa S, Bukawa H, Ishii T, Yanagawa T: Peroxidoxin I plays a protective role against UVA irradiation through reduction of oxidative stress. *J Dermatol Sci* 74:9-17, 2014. (査読有)
- (2) Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J: Expression of *N*-acetylglucosaminyl-transferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol* 49:702-714, 2014. (査読有)
- (3) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Gotoh N, Tokushige K, Hashimoto E, Utsunomiya H, Takahashi H, Ishii T, Yamamoto M, Shoda J: Deletion of Nrf2 leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed atherogenic plus high-fat diet. *J Gastroenterol* 48:620-32, 2013. (査読有)
- (4) Matsuda A, Kuno A, Matsuzaki H, Kawamoto T, Shinkai T, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Ikehara Y, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H: Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with *Wisteria floribunda* agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma. *J Proteomics* 85:1-11, 2013. (査読有)
- (5) Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J: Exercise training decreases elevated serum ferritin and lipid peroxidation marker levels in middle-aged obese men with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 45:2214-22, 2013. (査読有)
- (6) Harada H, Warabi E, Matsuki T, Yanagawa T, Okada K, Uwayama J, Ikeda A, Nakaso K, Kirii K, Noguchi N, Bukawa H, Siow R, Mann G, Shoda J, Ishii T, Sakurai T: Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain. *J Neuroscience* 2013;33:14767-14777. (査読有)
- (7) Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Ishige K, Yamagata K, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, Kawakami K: Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Report* 2013;29: 2147-53. (査読有)
- (8) Oh S, Kim M, Eto M, Kim B, Shoda J, Tanaka K: New approach for obesity treatment incorporating individual self-management education. *J Obesity & Weight Loss Therapy* 2013 doi:10.4172/2165-7904.1000164. (査読有)
- (9) Oh S, Tanaka K, Noh J, So R, Tsujimoto T, Sasai H, Kim M, Shoda J: The relationship between reduction in abdominal fat in lifestyle management and obesity-related health risk factors. Physical activity, moderate or vigorous exercise & NAFLD. *Diabetes, Metab Syn & Obesity* 2014 doi:10.1089/met.2013.0143. (査読有)
- (10) Seto K, Uchida F, Baba O, Yamatoji M, Karube R, Warabi E, Yanagawa T, Onizawa K, Miyoshi E, Shoda J, Bukawa H: Negative expression of *N*-acetylglucosaminyl-

transferase V in oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis. Springer Plus 2013. doi:10.1186/2193-1801-2-657. (査読有)

- (11) Shoda J, Ishige K, Sugiyama H, Kawamoto, T: Biliary tract carcinoma: clinical perspective on molecular targeting strategies for therapeutic options. JHBPS 19:342-353, 2012. (査読有)
- (12) Kishida M, Ishige K, Horibe T, Tada N, Koibuchi N, Shoda J, Kita K, Kawakami K. Orexin 2 receptor as a potential target for the immunotoxin and antibody-drug conjugate cancer therapy. Oncology Letters 3:525-529, 2012. (査読有)
- (13) Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J: Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. J Gastroenterol 47:924-35, 2012. (査読有)
- (14) Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H: Novel Function of Niemann-Pick C1-Like 1 as a Negative Regulator of Niemann-Pick C2 Protein. Hepatology 55:953-64, 2012.
- (15) Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T: Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in Peroxiredoxin I-deficient mice. Cancer Chemother Pharmacol 71:503-509, 2012. (査読有)
- (16) Onuki K, Shoda J, Kawamoto T, Ariizumi S, Yamamoto M: Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in intrahepatic cholangiocarcinoma and its association with clinical findings. Tokyo Joshi Ikadaigaku Zasshi 82:62-69, 2012. (査読有)

〔学会発表〕(計 31 件)

- (1) 蕨 栄治, 秋山健太郎, 正田純一: p62:Nrf2 遺伝子二重欠損マウスは過食により NASH を自然発症する 第 17 回日本肝臓学会大会(東京)平成 25 年 10 月 9 日-10 日
- (2) 正田純一, 田中喜代次: ワークショップ 16: 運動と内科疾患～運動療法の有益性と不利益性の境界～ 肥満・生活習慣病と肝胆道疾患, 運動療法による予防と治療 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (3) 正田純一, 小野塚太郎, 志田隆史, 丸山剛, 江口 清: 肥満者女性に対する加速トレーニングの効果についての予備検討 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日

- (4) 小野塚太郎, 志田隆史, 丸山 剛, 江口清, 志波直人, 正田純一: 筋萎縮予防法ハイブリッド訓練の女性 NAFLD 患者に対する有用性の検討 第 68 回日本体力医学会(東京)平成 25 年 9 月 21 日-23 日
- (5) 小貫建一郎, 樋口亮太, 谷澤武久, 梶山英樹, 川本徹, 山本雅一, 中沼安二, 大河内信弘, 松田厚志, 久野 敦, 成松 久, 正田純一: 肝内胆管癌の新規糖蛋白質マーカーの開発 第 49 回胆道学会(千葉)平成 25 年 9 月 19 日-20 日
- (6) 江口 清, 丸山 剛, 正田純一: 肥満者を対象とした加速度トレーニングの試み 第 50 回リハビリテーション学会(東京)平成 25 年 6 月 13 日-15 日
- (7) 志田隆史, 上牧 隆, 磯辺智範, 岡本嘉一, 正田純一: FibroScan の肝脂肪量測定による NAFLD の非侵襲的診断法 第 38 回日本超音波検査学会(松山)平成 25 年 6 月 14 日-16 日
- (8) 磯辺智範, 岡本嘉一, 志田隆史, 正田純一: MRS と CAP による NAFLD の非侵襲的評価ツールとしての有用性 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 5 日
- (9) 呉世昶, 田中喜代次, 加藤千晶, 正田純一: 中年肥満男性における非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の病態改善を目指した食事・運動療法の展開 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 5 日
- (10) 秋山健太郎, 池田 瑛, 蕨 栄治, 正田純一: NASH を自然発症する過食肥満マウスの腸管病変と probiotics による病態改善効果 第 21 回肝病態生理研究会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (11) 正田純一: 胆道疾患 - 肥満・生活習慣病と胆道疾患 第 49 回日本肝臓学会総会教育講演(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (12) 秋山健太郎, 池田 瑛, 蕨 栄治, 正田純一: 過食肥満により脂肪性肝炎を自然発症する p62/Nrf2 遺伝子二重欠損マウスの腸管病変とその病態的意義 第 49 回日本肝臓学会総会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (13) 呉 世昶, 田中喜代次, 加藤千秋, 正田純一: 運動実践は転写因子 Nrf2 の賦活化し非アルコール性脂肪性肝疾患の肝病態を改善する 第 49 回日本肝臓学会総会(東京)平成 25 年 6 月 6 日-7 日
- (14) 志田隆史, 磯辺智範, 岡本嘉一, 上牧 隆, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患における Controlled Attenuation Parameter の有用性の検討 第 86 回日本超音波医学会(大阪)平成 25 年 5 月

- 24日-26日
- (15) 磯辺智範, 岡本嘉一, 志田隆史, 小野塚太郎, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における非侵襲的な病態評価のための新しいツール-Proton MRS と Fibroscan- 第 99 回日本消化器病学会 (鹿児島) 平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (16) 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 肥満者の肝機能障害および代謝異常の改善を目指した新しい治療戦略の展開 第 99 回日本消化器病学会総会 (鹿児島) 平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (17) 池田 瑛, 藤 栄治, 正田純一: 脂肪性肝炎を自然発症する過食肥満マウスの腸管病変と病態的意義, probiotics の効果 第 99 回日本消化器病学会 (鹿児島) 平成 25 年 3 月 21 日-23 日
- (18) 加藤千晶, 小野塚太郎, 呉世昶, 江藤幹, 田中喜代次, 志田隆史, 正田純一: 肥満者における肝病態の改善に向けた健康支援とその成果. 第 14 回日本健康支援学会年次学術大会 (京都) 平成 25 年 3 月 8 日
- (19) 小野塚太郎, 尹之恩, 加藤千晶, 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 肥満者に対する加速度トレーニングの有用性に関する予備検討. 第 14 回日本健康支援学会年次学術大会 (京都) 平成 25 年 3 月 8 日
- (20) 磯辺智範, 岡本嘉一, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) と Controlled attenuation parameter (CAP) による異所性脂肪の非侵襲的診断と病態評価. 第 39 回日本肝臓学会東部会 (東京), 2012.12.6-7
- (21) 正田純一: 肝病態における転写因子 Nrf2 の演じる生体防御機構 第 7 回臨床ストレス応答学会 東京 平成 24 年 11 月 26 日
- (22) 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 運動療法は体重減少とは独立して肝病態と代謝異常を改善する. 第 16 回日本肝臓学会大会 (神戸), 2012.10.10-13
- (23) 岡田浩介, 藤 栄治, 正田純一: Nrf2/p62 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し肝腫瘍を発生する. 第 16 回日本肝臓学会大会 (神戸), 2012.10.10-13
- (24) 正田純一: 胆石の種類と成因. 日本胆道学会認定指導医養成講座 3. 第 48 回日本胆道学会学術集会 (東京), 2012.9.20-21
- (25) 正田純一: 肥満と肝臓病, その予防と治療 第 60 回日本教育医学会記念大会 つくば市 平成 24 年 8 月 26 日
- (26) 田村孝史, 福永 潔, 山岸良匡, 正田純一, 相川達也, 大河内 信弘. 茨城県における肝がん疫学調査 ~ 中間報告より ~. 第 48

- 回日本肝臓学会総会 (金沢), 2012.6.7-8
- (27) 岡本嘉一, 磯辺智範, 小野塚太郎, 志田隆史, 池田 瑛, 南 学, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における骨格筋脂肪化が肝病態へ及ぼす影響. 第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢), 2012.6.7-8
- (28) 岡田浩介, 藤 栄治, 徳重克年, 石井哲郎, 橋本悦子, 正田純一: Nrf2/p62 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し, 肝腫瘍を発生する. 第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢), 2012.6.7-8
- (29) 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 減量目的の運動療法が内臓型肥満者の肝および代謝病態に及ぼす影響について. 第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢), 2012.6.7-8
- (30) 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 減量目的の運動療法が肥満者の肝病態に及ぼす影響について. 第 98 回日本消化器病学会総会 (東京), 2012.4.19-21
- (31) 岡田浩介, 藤 栄治, 正田純一: 疾病モデルより解明された肝病態に対する転写因子 Nrf2 の演じる生体防御機構. 第 98 回日本消化器病学会総会 (東京), 2012.4.19-21

〔図書〕(計 5 件)

- (1) Shoda J: Epidemiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. In: Hepatocellular Carcinoma. NOVA Science Publishers, New York, 2014, In press. 総ページ数 14
- (2) 正田純一: 生活習慣と胆道癌-胆管癌集団発症への対策も含めて Annual Review 消化器 2014 中外医学社 (東京) pp.258-262, 2014. 総ページ数 5
- (3) 正田純一: 胆道の炎症 内科学書第 8 版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店 (東京), pp.349-351, 2013. 総ページ数 3
- (4) 正田純一: 原発性硬化性胆管炎 内科学書第 8 版 Vol.4 肝・胆道・膵疾患 中山書店 (東京), pp.352-353, 2013. 総ページ数 2
- (5) Shoda J, Kawamoto T, Yamamoto M: Gallbladder Cancer - Pathogenesis and Molecular Targeting Strategies for Therapeutic Options. In: Horizons in Cancer Research. Volume 48, Watanabe, ed. NOVA Science Publishers, New York, pp.1-24, 2012. 総ページ数 24

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 1 件）

名称：肝内胆管がんの検出，判別方法
発明者：正田純一
権利者：筑波大学
種類：発明
番号：8,557,602
取得年月日：H25.10.15.
国内外の別：国外

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石毛 和紀 (ISHIGE KAZUNORI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：20597918

(2) 研究分担者

竹内 薫 (TAKEUCHI KAORU)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：00192162

研究分担者

柳川 徹 (YANAGAWA TORU)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：10312852

研究分担者

山本 雅一 (YAMAMOTO MASAKAZU)
東京女子医科大学・医学部
研究者番号：60220498

研究分担者

川上 浩司 (KAWAKAMI KOJI)
京都大学・医学系研究科
研究者番号：70422318

研究分担者

正田 純一 (SHODA JUNICHI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：90241827

(3) 連携研究者

()

研究者番号：