

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293216

研究課題名(和文)新規摂食・エネルギー代謝調節ペプチドの網羅的探索と機能解析

研究課題名(英文) Detection and functional analysis of the novel peptides regulating feeding and energy metabolic homeostasis

研究代表者

中里 雅光 (Nakazato, Masamitsu)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：10180267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：二つの新規生理活性ペプチドを同定し、摂食とエネルギー代謝における役割を解析した。その一つは、膵臓細胞内でインスリンと同じ分泌顆粒に局在し単離膵島やマウス由来細胞株MIN6の高グルコースによるインスリン分泌を増強する。この時、細胞内カルシウム濃度が上昇しており、インスリン分泌増加の機序と考えられた。また、マウス糖負荷試験時のインスリン分泌も増加することから、新たな糖尿病治療薬となる可能性が考えられた。

もう一つのペプチドは、脳室内に投与すると、濃度依存的に摂食量を抑制し、運動量は低下させるが、酸素消費量は増加することから、自律神経、副腎、甲状腺へ作用する可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：We identified two novel bioactive peptides and revealed their effects on feeding and energy homeostasis.

Peptide A is expressed in the pancreatic beta cell with insulin and increased glucose stimulated insulin secretion from the islets and insulinoma-derived beta cell line MIN6. The peptide also increased glucose-induced intracellular calcium concentration. Glucose tolerant test showed the peptide increased insulin secretion in mice. The peptide is expected to be a candidate for diabetes treatment.

Peptide B consists of 20 amino acids. Intraventricular administration of peptide B suppressed food intake dose-dependently. This peptide decreased spontaneous movement, but increased the oxygen consumption. We studied the activities of sympathetic nerve and brown adipose tissue by the peptide B stimulation.

研究分野：神経内分泌

キーワード：摂食調節 視床下部 ペプチド 細胞内伝達情報 エネルギー代謝 交感神経 インスリン分泌 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

摂食は、中枢と末梢で産生される摂食亢進物質と抑制物質の複雑な相互作用により、巧妙に調節されている。視床下部と脳幹は、生体活動調節の統合部位であり、摂食・エネルギー代謝、自律神経、体内リズムなどを制御している。ヒトの上記領域には計 45 に及ぶ神経核があり、特異的なペプチドが産生され、これらを介して末梢臓器や脳の他の部位と密に連携して、生体調節に働いている。申請者は、摂食・エネルギー代謝調節ペプチドの発見、生理作用、病態との関連および臨床応用について、多くの先駆的な業績を挙げてきた。グレリン (Nature 1999, 2001, Cell Metab 2006)、神経ペプチド W (Endocrinology 2010)、神経ペプチド Y (Nature Genet 2002)、レプチン (JBC 2010)、オレキシン (PNAS 1999, Cell 2001) などに関する広汎な研究成果を報告している。

申請者は近年、脳をターゲットとした網羅的ペプチド解析法を開発し、室傍核と視索上核で産生され、バゾプレシン分泌を抑制する新たな 2 種類の神経内分泌機能を有するペプチド NERP-1 と -2 を発見した (JBC 2007)。パッチクランプとマイクロダイアリシスによる室傍核の神経伝達物質解析ならびに詳細な *in vivo* 研究から、NERP-1 はバゾプレシンニューロンのシナプス前の興奮性グルタミン酸ニューロンに直接作用して、一方 NERP-2 は抑制性の GABA ニューロンを活性化することにより、いずれもバゾプレシンニューロンの活動電位を抑制して、バゾプレシン分泌を低下させることを明確に示した。NERP-2 は、ラットとマウスへの中枢投与により視床下部外側野のオレキシン系を介して摂食を促進する (AJP 2010) また膵細胞でも産生されグルコース濃度依存性にインスリン分泌を亢進する (BBRC, *in press*) ことも立証している。

消化管内分泌細胞で産生される摂食関連ペプチドは、消化管の迷走神経求心路末端に存在する受容体を介して神経電気活動を調節することにより、空腹あるいは満腹情報を速やかに中枢に伝達するという画期的な知見を呈示している (Cell Metab 2006)。さらに肥満モデル動物では、この調節系の破綻があることも示している。

2. 研究の目的

摂食・エネルギー代謝調節機能に作動しているペプチドの発見、生理作用、病態との関連および臨床応用について、多くの先駆的な業績を挙げてきた。これらの成果を踏まえ、本研究では、1) 近年発見した摂食・エネルギー代謝調節ペプチド NeuroEndocrine Regulatory Peptides (NERPs) とセクレトスタチンをリードペプチドとして、新規のペプチドの探索を推進する、2) 摂食に関連する多様な消化管環境情報を統合している迷走神経と延髄孤束核、視床下部のセンシング機

構を細胞レベルで解明する、3) 肥満や若いそうにおけるペプチドの病態生理学的意義を解明する、ことを目的とする。ペプチド化学に立脚した多様な方法論に加え、ペプチド探索法として、標的細胞内の Ca^{2+} 、サイクリック AMP、細胞内インピーダンス、細胞膜電位、細胞内 pH の変化を経時的に定量できる系を開発している。さらに、新たな *in vivo* 探索用インジケータ動物を含む各種遺伝子改変マウスの作出、摂食・エネルギー代謝調節に関する神経機能解剖学的解析法、細胞培養や細胞への遺伝子導入技術、パッチクランプやマイクロダイアリシスを初めとする細胞生理学的手法など、本研究の遂行に必要な技術や経験ならびに設備を完備している。すでに複数の候補ペプチドを単離しており、これらの中から、摂食・エネルギー代謝調節に機能する新たなペプチドを同定し、その統合的解析を目指して研究を推進する。

3. 研究の方法

ペプチド化学、分子生物学、形態学、行動薬理学、細胞生理学、発生工学的手法を用いて、新規の摂食・エネルギー代謝調節ペプチドの探索と機能解析、病態との関連を解明していく。リガンド探索で重要なことは、鋭敏で再現性の高い生物活性の検出法の確立である。ペプチドと受容体の結合後に起こる多様な細胞内情報伝達系の変化をハイスループットで評価できる系に加え、近年開発した 2 種類の *in vivo* 探索用インジケータモデル動物と 2 種類の細胞膜受容体活性化検出法を活用する。新規ペプチドの遺伝子構造・発現調節機構と局在を研究することは、その生合成過程や分泌調節機序を解明する上で不可欠である。患者や疾患モデル動物における病態生理学的意義の呈示ならびに欠損マウスの作出とその解析により、新規ペプチドの生物機能の全体像を明らかにする。

4. 研究成果

糖尿病患者と肥満過食の糖尿病モデル db/db マウスの膵島で NERP-2 の発現量が増えている。INS1 細胞とラット膵島を、10nM NERP-2 で 3 日間刺激すると、グルコース刺激によるインスリン分泌が低下する。この時、BETA2/NeuroD、insulin、Pdx-1 など細胞の転写因子が低下し、SUR1、Kir6.2、SCG2、SCG5 などインスリン分泌に関連する蛋白の発現量も低下しており、NERP-2 は、内因性の潜在的なインスリン分泌抑制因子と考えられることを明らかにした。

申請者らは、二つの新規生理活性ペプチドを同定している。その一つは 19 アミノ酸からなり、膵臓細胞内でインスリンと同じ分泌顆粒に局在している。このペプチド A は、単離膵島やマウス由来細胞株 MIN6 の高グルコースによるインスリン分泌を増強する。この時、細胞内カルシウム濃度が上昇しており、インスリン分泌増加の機序と考えられた。また、ペプチド A はラット糖負荷試験時のインスリン分泌も増加することから、新たな糖

尿病治療薬となる可能性が考えられた。MIN6でペプチドAをsiRNAでノックダウンするとインスリン分泌が抑制される。さらに、ペプチドAノックダウンMIN6では、アポトーシスが誘導されて細胞数やサイズが小さくなることから、ペプチドAは、インスリン分泌促進に加えて、膵細胞の生存、増殖にも重要と考えられる。

もう一つのペプチドBは、グラニン関連タンパクのin silico解析によって新たに同定した。ペプチドBは20アミノ酸からなり、脳室内に投与すると、濃度依存的に摂食量を抑制した。運動量は低下させるが、酸素消費量は増加していた。しかし、血中のカテコラミン濃度と褐色脂肪組織におけるカテコラミンターンオーバーは変化を認めないことから、副腎皮質ホルモンや甲状腺ホルモンへの影響を解析中である。

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19件)

Kimura K, Tanida M, Nagata N, Inaba Y, Watanabe H, Nagashimada M, Ota T, Asahara S, Kido Y, Matsumoto M, Toshinai K, Nakazato M, Shibamoto T, Kaneko S, Kasuga M, Inoue H.: Central insulin-action activates Kupffer cells by suppressing hepatic vagal activation through nicotinic alpha 7 acetylcholine receptor. Cell Rep, 14: 2362-2374 (2016) 査読有, DOI. 10.1016/j.celrep.

Kim JW, Rhee M, Park JH, Yamaguchi H, Sasaki K, Minamino N, Nakazato M, Song DK, Yoon KH.: Chronic effects of neuroendocrine regulatory peptide (NERP-1 and -2) on insulin secretion and gene expression in pancreatic -cells. Biochem Biophys Res Commun, 457:148-153 (2015) 査読有, DOI. 10.1016/j.bbrc.2014.12.067.

Tsuchimochi W, Ueno H, Yamashita E, Tsubouchi C, Sakoda H, Nakamura S, Nakazato M.: Teneligliptin improves glycemic control with the reduction of postprandial insulin requirement in Japanese diabetic patients. Endocr J, 62: 13-20 (2015) 査読有, DOI. 10.1507/endocrj.EJ14-0393.

Matsumoto N, Miki K, Tsubouchi H, Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Yoshida M, Souma R, Ishimoto H, Yamamoto Y, Yatera K, Yoshikawa M, Sagara H, Iwanaga T, Mukae H, Maekura R, Kimura H, Nakazato M, Kangawa K.: Ghrelin administration for chronic respiratory failure: a

randomized dose-comparison trial. Lung, 193: 239-247 (2015) 査読有, DOI. 10.1007/s00408-015-9685-y.

Müller TD, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, Smith RG, Horvath T, Tschöp MH. et al: Ghrelin.

Mol Metab, 4: 437-460 (2015) 査読無, DOI. 10.1016/j.molmet.

Ueno H, Tsuchimochi W, Wang HW, Yamashita E, Tsubouchi C, Nagamine K, Sakoda H, Nakazato M.: Effects of miglitol, acarbose, and sitagliptin on plasma insulin and gut peptides in type 2 diabetes mellitus: A crossover study.

Diabetes Ther, 6: 187-196 (2015) 査読無, DOI.10.1007/s13300-015-0113-3.

Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T, Yamamoto K, Tanaka H, Haruyama Y, Itoh H, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M, Kataoka H.: Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in mice.

Cancer Sci, 106: 1130-1136 (2015)

査読有, DOI. 10.1111/cas.12725.

Naznin F, Toshinai K, Waise TM, Namkoong C, Moin AS, Sakoda H, Nakazato M.: Diet-induced obesity causes peripheral and central ghrelin resistance by promoting inflammation. J Endocrinol, 226: 81-92 (2015) 査読有, DOI. 10.1530/JOE-15-0139.

Waise TM, Toshinai K, Naznin F, Namkoong C, Moin AS, Sakoda H, Nakazato M.: One-day high-fat diet induces inflammation in the nodose ganglion and hypothalamus of mice. Biochem Biophys Res Commun, 464: 1157-1162 (2015) 査読有, DOI. 10.1016/j.bbrc.2015.07.097.

Hotta M, Horikawa R, Mabe H, Yokoyama S, Sugiyama E, Yonekawa T, Nakazato M, Okamoto Y, Ohara C, Ogawa Y.: Epidemiology of anorexia nervosa in Japanese adolescents.

Biopsychosoc Med., 9: 17 (2015) 査読無, DOI. 10.1186/s13030-015-0044-2.

Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Iizuka S, Mogami S, Yamada C, Hattori T, Nakazato M.: Rikkunshito ameliorates bleomycin-induced acute lung injury in a ghrelin-independent manner.

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 306: L233-245 (2014) 査読有, DOI. 10.1152/ajplung.00096.2013. Epub 2013 Nov 27

Yano Y, Nakazato M, Toshinai K, Inokuchi T, Matsuda S, Hidaka T, Hayakawa M, Kangawa K, Shimada K, Kario K.: Circulating des-acyl

ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients.

Am J Hypertens, 27: 727-733 (2014) 査読有, DOI. 10.1093/ajh/hpt232. Epub 2013 Dec 21

Toshinai K, Saito T, Yamaguchi H, Sasaki K, Tsuchimochi W, Minamino N, Ueta Y, Nakazato M.: Neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 (NERPs) inhibit the excitability of magnocellular neurosecretory cells in the hypothalamus.

Brain Res. 1563: 52-60 (2014) 査読有, DOI. 10.1016/j.brainres.2014.03.038. Epub 2014 Apr 1.

Ueno H, Mizuta M, Shiiba T, Tsuchimochi W, Noma K, Nakashima N, Fujihara M, Nakazato M.: Exploratory trial of intranasal administration of glucagon-like peptide-1 in Japanese patients with type 2 diabetes.

Diabetes Care, 37: 2024-2027 (2014) 査読有, DOI.10.2337/dc13-0690. Epub 2014 Mar 25

Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin relieves cancer cachexia associated with the development of lung adenocarcinoma in mice.

Eur J Pharmacol, 743: 1-10 (2014) 査読有, DOI.10.1016/j.ejphar.2014.09.025. Epub 2014 Sep 23.

Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Mogami S, Yamada C, Iizuka S, Hattori T, Nakazato M.: Rikkunshito ameliorates cachexia associated with bleomycin-induced lung fibrosis in mice by stimulating ghrelin secretion.

Nutr Res, 34: 876-885 (2014) 査読有, DOI.10.1016/j.nutres.2014.08.014. Epub 2014 Sep 3.

Tsuchimochi W, Ueno H, Yamashita E, Tsubouchi C, Sakoda H, Nakamura S, Nakazato M.: Teneligliptin improves glycemic control with the reduction of postprandial insulin requirement in Japanese diabetic patients.

Endocr J, 62: 13-20 (2015) 査読有, DOI. 10.1507/endocrj.EJ14-0393. Epub 2014 Sep 25.

Tsuchimochi W, Kyoraku I, Yamaguchi H, Toshinai K, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin prevents the development of experimental diabetic neuropathy in rodents.

Eur J Pharmacol, 702: 187-193 (2013) 査読有, DOI.10.1016/j.ejphar.2013.01.035. Epub 2013 Feb 8.

Koshinaka K, Kawamoto E, Abe N, Toshinai K, Nakazato M, Kawanaka K.: Elevation of muscle temperature stimulates muscle glucose uptake in vivo and in vitro.

J Physiol Sci, 63: 409-418 (2013) 査読有, DOI. 10.1007/s12576-013-0278-3. Epub 2013 Jul 9.

[学会発表](計 33 件)

中里雅光: 糖代謝のホメオスタシス臓器ネットワークから. 第 50 回糖尿病学の進歩, 東京国際フォーラム, 東京都, 千代田区 (2016.2.20)

中里雅光: 摂食とエネルギー代謝調節に作動するペプチド探索と機能解析に関する研究, 第 30 回日本糖尿病・肥満動物学会, 大宮ソニックシティビル, 埼玉県, さいたま市 (2016.3.11)

中里雅光: 神経、免疫、内分泌の連関から考えるエネルギー代謝調節, 第 88 回日本内分泌学会学術集会, ホテルニューオータニ東京, 東京都, 千代田区 (2015.4.25)

中里雅光: 2 型糖尿病治療の新展開. 第 88 回日本内分泌学会学術集会, ホテルニューオータニ東京, 東京都, 千代田区 (2015.4.24)

中里雅光: エネルギー代謝調節中枢としての視床下部の機能とその破綻, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, ホテルニューオータニ東京, 東京都, 千代田区 (2015.4.24)

中里雅光: Identification of a novel pancreatic peptide to stimulate insulin secretion. The 2nd Japan-Korea Diabetes Forum in Shimonoseki, Kaikyo Messe Shimonoseki, 山口県, 下関市 (2015.5.22)

中里雅光: 生活習慣病における摂食と運動についての新たな理解, 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 下関グランドホテル, 山口県, 下関市 (2015.5.21)

中里雅光: 自律神経・内分泌・免疫系を介するエネルギー代謝調節, 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 下関市民会館, 山口県, 下関市 (2015.5.23)

中里雅光: エネルギー代謝調節の新たな理解, 第 158 回日本獣医学会学術集会北里大学獣医学部, 青森県, 十和田市 (2015.9.7)

中里雅光: Gut hormones regulating energy homeostasis, The 46th NIPS International Symposium, Nagoya Congress Center, 愛知県, 名古屋市 (2015.10.3)

中里雅光: 食欲調節機序の破綻と病態の関連を考える, 第 43 回日本内科学会学術集会内科学の展望, 長谷川国際会議場, 岐阜県, 岐阜市 (2015.11.1)

中里雅光：エネルギー代謝調節におけるペプチドの役割と臨床応用（教育講演）第 18 回日本病態栄養学会年次学術集会 国立京都国際会館，京都府，京都市（2015.1.10）

中里雅光：臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎 食欲調節のメカニズムからみた糖尿病、第 49 回 糖尿病学の進歩，ホテルグランヴィア岡山，岡山県，岡山市（2015.2.20）

中里雅光：自律神経・内分泌・免疫系を介するエネルギー代謝調節（特 S-4），第 52 回日本臨床分子医学会学術集会 みやこめっせ，京都府，京都市（2015.4.10）

中里雅光：エネルギー代謝調節中枢としての視床下部の機能とその破綻（SY11-4）

第 88 回日本内分泌学会学術総会，ホテルニューオータニ東京，東京都，千代田区（2015.4.23）

中里雅光：消化管ホルモンと神経連関。第 87 回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム 18，福岡国際会議場・福岡サンパレス，福岡県，福岡市（2014.4.26）

坪内拓伸，柳 重久，松元信弘，中里雅光：プレオマイシン肺傷害モデルにおける六君子湯のグレリン分泌を介した cachexia 改善効果，第 54 回 日本呼吸器学会学術講演会，大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル，大阪府，大阪市（2014.4.25）

Shimizu K, Moin AS Md, Ueno H, Toshinai K, Yamaguchi H, Yamasaki M, Hirako T, Shioda S, Sasaki K, Minamino N, Nakazato M, Neuroendocrine regulatory peptide-4 (nerp-4): A Vgf derived peptide that expresses in pancreatic - cells and stimulate glucose-induced insulin secretion, American Diabetes Association 74th Scientific Sessions San Francisco, California. USA (2014.6.13)

中里雅光：食欲亢進ホルモングレリンの呼吸器疾患への臨床応用，第 53 回日本肺癌学会中国・四国支部会，米子コンベンションセンター BiGSHip，鳥取県，米子市（2014.7.11）

中里雅光：肥満研究のあゆみと今後の展望，第 35 回日本肥満学会，シーガイアコンベンションセンター，宮崎県，宮崎市（2014.10.24）

- ⑳ 十枝内厚次，越中敬一，中里雅光：高脂肪食による迷走神経機能障害の誘導。第 35 回日本肥満学会，シーガイアコンベンションセンター，宮崎県，宮崎市（2014,10,24）

- ㉑ ナズニン ファーハナ，十枝内厚次，中里雅光：高脂肪食による迷走神経機能障害の誘導，第 35 回日本肥満学会，シーガイアコンベンションセンター，宮崎県

宮崎市（2014,10,24,）

- ㉒ Moin Abu Saleh Md., 十枝内厚次，山口秀樹，迫田秀之，山崎基生，佐々木一樹，上野浩晶，平子智史，塩田清二，南野直人，中里雅光：Localization of neuroendocrine regulatory peptide-4 (NERP-4) in mouse and human pancreas. 第 35 回日本肥満学会，シーガイアコンベンションセンター，宮崎県，宮崎市（2014,10,24,）

- ㉓ 飯塚正一，柳 重久，坪内拓伸，十枝内厚次，最上祥子，山田ちひろ，服部智久，中里雅光：プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおけるグレリンを介した六君子湯の摂食調節作用，第 35 回日本肥満学会，シーガイアコンベンションセンター，宮崎県，宮崎市（2014,10,25）

- ㉔ 上野浩晶，山口秀樹，中里雅光：イプラグリフロジンの抗糖尿病および抗肥満効果。第 35 回日本肥満学会，シーガイアコンベンションセンター，宮崎県，宮崎市（2014,10,25）

- ㉕ 中里雅光：摂食・エネルギー代謝における自律神経の重要性 第 67 回日本自律神経学会総会 教育講演 9，ラフレさいたま，埼玉県，さいたま市（2014.10.31）

- ㉖ 中里雅光：消化管ホルモンから糖尿病治療戦略を考える，第 23 回臨床内分泌代謝 Update（招待講演），名古屋国際会議場，愛知県，名古屋市（2014.1.24-25）

- ㉗ 中里雅光：神経と内分泌の連関によるエネルギー代謝調節，第 23 回臨床内分泌代謝 Update，名古屋国際会議場，愛知県，名古屋市（2014.1.24）

- ㉘ 中里雅光：食欲調節のメカニズムからみた糖尿病，第 48 回糖尿病学の進歩，札幌コンベンションセンター，北海道，札幌市（2014.3.7）

- ㉙ 中里雅光：消化管ペプチドの神経を介した摂食調節連関およびその破綻，第 86 回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム 1 「臓器連関と内分泌学」，仙台国際センター，宮城県，仙台市（2013.4.25）

- ㉚ 十枝内厚次，中里雅光：迷走神経を介した消化管ペプチドによるエネルギー代謝調節機序。第 10 回GPCR研究会，日本化学未来館，東京都，江東区（2013,5,9）

- ㉛ Toshinai K, Nakazato M: Functional interaction between ghrelin and GLP-1 for feeding and disruption of peripheral feeding regulation under obese condition.

第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会，ホテル日航熊本，熊本県，熊本市（2013.5.16）

- ㉜ Nakazato M.: Gut hormones regulating energy homeostasis. APDO SYMPOSIUM

2013, 東京国際フォーラム, 東京都, 千代田区 (2013.10.12)

〔図書〕(計3件)

中里雅光:富士レピオ、メディコピア 55 栄養と食欲一病態と治療の進歩ー。(分担)食欲を調整するホルモンと代謝,2014,141(40-55)

寺内康夫, 伊藤 裕, 石橋 俊 山下英一郎、上野浩晶、中里雅光:中外医学社、Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2013(東京) 2013, 229 (205-210) 中尾一和 編集主幹、中里雅光:診断と治療社、最新 内分泌代謝学, 2013, 970 (627-642)

〔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0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中里 雅光 (Masamitsu, Nakazato)

宮崎大学医学部・教授

研究者番号: 1 0 1 8 0 2 6 7

(2)研究分担者

山口 秀樹 (Hideki, Yamaguchi)

宮崎大学医学部・講師

研究者番号: 1 0 3 0 5 0 9 7

上野 浩晶 (Hiroaki, Ueno)

宮崎大学医学部・助教

研究者番号: 0 0 3 8 1 0 6 2

十枝内 厚次 (Koji, Toshinai)

宮崎大学医学部・講師

研究者番号: 8 0 3 8 1 1 0 1

迫田 秀之 (Hideyuki, Sakota)

宮崎大学医学部・講師

研究者番号: 5 0 3 7 6 4 6 4

土持 若葉 (Wakaba, Tsuchimochi)

宮崎大学医学部・医員

研究者番号: 9 0 5 7 3 3 0 3

坪内 拓伸 (Hironobu, Tsubouchi)

宮崎大学医学部・助教

研究者番号: 6 0 5 7 3 9 8 8

清水 浩一郎 (Kouichirou, Shimizu)

宮崎大学医学部・助教

研究者番号: 9 0 7 1 1 2 9 2

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

T.M.Zaved Waise

Farhana Naznin

張 維東