

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：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25430012

研究課題名(和文) Phox2b-EYFP及び光感受性イオンチャネル導入ラットを用いた呼吸中枢の解析

研究課題名(英文) Analysis of respiratory center using transgenic rats in which EYFP or photo-sensitive ion channels are introduced in Phox2b-expressing cells

研究代表者

鬼丸 洋 (Onimaru, Hiroshi)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号：30177258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Phox2b遺伝子の発現制御領域下に蛍光タンパク質(EYFP)を発現させたトランスジェニック(Tg)ラットおよび、光感受性イオンチャネル(Arch)を発現させたTgラットを用いて、延髄呼吸中枢の神経回路の解析を行った。まず、TgラットにおいてEYFPがPhox2b陽性細胞に選択的に発現していること、Tgラットの新生児脳幹-脊髄標本の呼吸中枢神経活動は正常であること、pFRG内の多くのEYFP陽性細胞がPre-Iニューロンであることを確認した。さらにArchを発現したラットから摘出した脳幹-脊髄標本を用いて、オプトジェネティクスによる呼吸リズム形成神経機構の解析が有効であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：We have analyzed neuron networks of the medullary respiratory center using transgenic (Tg) rats in which fluorescent protein (EYFP) or photosensitive ion channels, archaerhodopsin (Arch) were expressed under control of Phox2b gene expression. First, we confirmed specific expression of EYFP in Phox2b positive cells of Tg rats. The central respiratory activity in the brainstem-spinal cord preparation from Tg rats did not differ from that of wild type rats. Using calcium imagings, we confirmed that many of EYFP positive cells in the pFRG showed Pre-I neuron like activity. We also confirmed that optogenetics is useful for analysis of respiratory rhythm generation in the en bloc newborn rat preparation from Arch expressing Tg rats.

研究分野：神経生理学

キーワード：Phox2b 呼吸中枢 延髄 トランスジェニックラット 光遺伝学 archrhodopsin EYFP pFRG

1. 研究開始当初の背景

Phox2b 遺伝子は、脳幹部自律神経ネットワークの発生に不可欠な遺伝子であり、転写因子をコードしている(Dauger et al. 2003)。我々は吻側腹外側延髄において Phox2b 遺伝子を発現している細胞は、1) 血液中の CO₂ を感知する中枢化学受容器細胞そのものであること、2) 少なくともその一部は傍顔面神経グループ(pFRG)の呼吸リズム形成ニューロン(Pre-I ニューロン)でもあること、を明らかにした(Onimaru et al. 2008)。こうして、pFRG/Pre-I ニューロンが特に新生児期においては、呼吸リズム形成だけでなく中枢化学受容にも直接関わることで、生後の生存に不可欠であることが示唆された。さらに吻側 pFRG においては Pre-I ニューロンのほぼ 100% が Phox2b 遺伝子を発現しており、Phox2b 遺伝子は、pFRG/Pre-I ニューロンの最も特異的な遺伝子マーカーであることがわかった。しかしながら、逆に Phox2b 遺伝子発現細胞の何%が Pre-I ニューロンであるのかについては確証がなかった。一方、尾側 pFRG においては、約半数の Pre-I ニューロンは Phox2b 遺伝子を発現していない(Onimaru et al. 2008)。これらのニューロンは CO₂ 感受性を持たない反面、呼吸リズム形成においては重要な役割を果たすと考えられているが詳細は不明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的の 1 つは、吻側 pFRG 領域における Phox2b 発現細胞の何%が Pre-I ニューロンであるのかを明らかにすることにある。これには、Phox2b 発現細胞に蛍光タンパク質(EYFP)を発現させた遺伝子組み換え(Tg)ラットを用いて、カルシウムイメージングにより解析を行う。本研究のもう一つの目的は、Phox2b 遺伝子を発現していない Pre-I ニューロンと Phox2b 遺伝子を発現している Pre-I ニューロンの役割を解明し、呼吸中枢ニューロンネットワーク全体の動作特性を明らかにすることにある。このために、Phox2b 発現細胞に光感受性イオンチャネル(興奮性のチャネルロドプシン 2 または抑制性のアーチロドプシン)を発現させた Tg ラットを用いて解析を行う。

3. 研究の方法

Phox2b 陽性細胞を蛍光ラベル(EYFP)し、蛍光標識を指標にしたカルシウムイメージングおよび電気生理学的解析を遂行するために、Phox2b のエンハンサー・プロモーター制御下に蛍光タンパク質遺伝子を組み込んだ Tg ラットを作成した(連携研究者を中心としたプロジェクト)。さらに Phox2b のエンハンサー・プロモーター制御下に、光感受性チャネルである、アーチロドプシン(抑制性)またはチャネルロドプシン 2(興奮性)を組み込んだラットを作成した(連携研究者を中心としたプロジェクト)。

【Tg ラットの系統】

Phox2b_EYFP-2A_CreERT2 RecBAC Tg ラット (Phox2b-EYFP-Cre)

Phox2b_fTA-2A-Cre RecBACT Tg ラット (Phox2b-fTA-Cre)

ROSA26/CAG-floxedSTOP-tdTomato BAC Tg ラット (R26CAGsTomato)

CAG-loxP-Stop-loxP-Arch/Rosa BAC Tg ラット

などを昭和大学実験動物センターにおいて、維持管理している。これらの掛け合わせによって生まれてくる新生児ラットを実験に使用した。

【電気生理学的解析】

新生児ラット(0 - 3 日齢)から脳幹及び脊髄を摘出し実験槽におき、95%O₂, 5%CO₂ で飽和したクレブス液(25-26°C)で灌流した。延髄最吻側腹側 - 腹側表層部のニューロンを記録する場合には、標本を下小脳動脈のレベルで脳スライサーを用いて切断し、切断面を上にして標本を実験槽に置き、切断面からニューロンを記録した。呼吸活動はガラス吸引電極を用いて、第 4 または第 5 頸髄前根(C4/C5)から吸息性の運動神経活動を記録することでモニターした。ホールセルパッチホールセル記録法を用いて、呼吸性ニューロンの膜電位を記録した(Onimaru and Homma 1992)。生理活性物質などは、クレブス液に溶かして、灌流投与した。記録したニューロンの位置、形態などは、ルシファーイエローを用いてニューロンを標識し、実験終了後に調べた。ルシファーイエローの抗体染色を行うと同時に、他の免疫組織化学的な解析を行い、記録ニューロンの特性を調べた。

【カルシウムイメージング】

新生児ラット(生後 0 - 1 日目)から脳幹及び脊髄を摘出し、染色後、標本の延髄吻側断面を上(対物レンズ側)にして実験槽におき、95%O₂, 5%CO₂ で飽和したクレブス液(26-27°C)で灌流した。呼吸活動はガラス吸引電極を用いて、第 4 または第 5 頸髄前根(C4/C5)から吸息性の運動神経活動を記録することでモニターした。標本の吻側切断面にカルシウムインジケーターである Fluo-8 または Rhod4 をインジェクションし(Onimaru and Dutschmann, 2012)、コンフォーカルレーザー顕微鏡(ニコン)をもちいて、神経活動を記録した。

[光刺激] 外径 1 mm の光ファイバーを用いて、緑色レーザー光(532 nm)を延髄腹側表面に照射することで、光刺激を行った。

4. 研究成果

Phox2b-EYFP-Cre Tg ラットからの新生児ラット、Phox2b-fTA-Cre Tg ラット(または Phox2b-EYFP-Cre Tg ラット)と R26CAGsTomato Tg ラットの掛け合わせによ

って生まれる新生児ラット脳の組織学的解析により, EYFP, Tomato などの蛍光タンパク質が Phox2b 陽性細胞に選択的に発現していることを確認した。さらに、これらの Tg ラット新生児から、脳幹 - 脊髄を摘出し、呼吸中枢の活動を調べ、wild タイプのラットと比較したところ、C4 吸息性活動のパターンなどに両者で違いはないことを確認した。また、延髄吻側部の傍顔面神経呼吸グループ (pFRG) から、吸息先行型 (Pre-I) ニューロンを細胞内記録し、これらのニューロンが TTX 存在下で高 CO₂ に対し脱分極応答を示し、EYFP 陽性、Phox2b 陽性であることを確認した (Ikeda et al. 2015)。また、pFRG における神経活動を、コンフォーカルレーザー顕微鏡を用いたカルシウムイメージングにより調べ、多くの EYFP 陽性細胞が Pre-I ニューロンであることを確認した。

Phox2b_{Cre}/TA-2A-Cre Rec BAC Tg ラット () と CAG-loxP-Stop-loxP-Arch/Rosa BAC Tg ラット () の掛け合わせによって生まれてくる新生児ラットから、アーキロドプシンを発現しているものを選び、その特異的発現を調べた。アーキロドプシンの発現の特異性については、オス × メスの組み合わせと、逆の組み合わせで、異なる結果が得られた。前者の組み合わせでは、アーキロドプシンが非特異的に発現した。理由は今のところ不明である。逆の組み合わせでは、アーキロドプシンの発現は Phox2b 陽性ニューロンに特異的であった。

また Arch 発現陽性新生児から、脳幹脊髄標本を作製し、吻側腹外側延髄に緑レーザー光を照射し、呼吸リズムの変化を調べた。さらにこの領域の呼吸性ニューロンから細胞内電位を記録し、光照射刺激の効果を調べた。呼吸リズムは、レーザー光の照射によって、抑制あるいは完全に停止した。また、Pre-I ニューロンの膜電位の過分極方向へのシフトが、光刺激によって引き起こされた (Onimaru et al. 2016)。

以上の結果から、本研究で使用した Tg ラットは呼吸中枢の神経回路の詳細な動作特性を解析する上で、非常に有益であることが分かり、今後さらに詳細な解析を行っていく予定である。

<参考文献>

Dauger S, Pattyn A, Lofaso F, Gaultier C, Goridis C, Gallego J, and Brunet JF. Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development* 130: 6635-6642, 2003.

Ikeda K, Takahashi M, Sato S, Igarashi H, Ishizuka T, Yawo H, Arata S, Southard-Smith EM, Kawakami K, and Onimaru H. A Phox2b BAC Transgenic Rat Line Useful for Understanding Respiratory Rhythm Generator Neural Circuitry. *PLoS One* 10: e0132475, 2015.

Onimaru H, and Homma I. Whole cell

recordings from respiratory neurons in the medulla of brainstem-spinal cord preparations isolated from newborn rats. *Pflugers Arch* 420: 399-406, 1992.

Onimaru H, Ikeda K, and Kawakami K. CO₂-sensitive preinspiratory neurons of the parafacial respiratory group express Phox2b in the neonatal rat. *J Neurosci* 28: 12845-12850, 2008.

Onimaru H, Ikeda K, and others. Analysis of neuronal network of medullary respiratory center in transgenic rats expressing Archaelhodopsin in Phox2b expressing cells *J Physiol Sci* 66: s186, 2016.

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 18件)

1. Takahashi K, Hayakawa C, Onimaru H. Effects of a quaternary lidocaine derivative, QX-314, on the respiratory activity in brainstem-spinal cord preparation from newborn rats. *Neurosci Lett*. 2016 Apr 21;619:121-5. doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.022. Epub 2016 Mar 15. 査読有

2. Shakuo T, Lin ST, Onimaru H. The Effects of Lidocaine on Central Respiratory Neuron Activity and Nociceptive-Related Responses in the Brainstem-Spinal Cord Preparation of the Newborn Rat. *Anesth Analg*. 2016 Mar 9; 122:1586-93. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001205 査読有

3. Iizuka M, Onimaru H, Izumizaki M. Distribution of respiration-related neuronal activity in the thoracic spinal cord of the neonatal rat: An optical imaging study. *Neuroscience*. 2016 Feb 19;315:217-27. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.015. Epub 2015 Dec 17. 査読有

4. Oshima N, Onimaru H, Matsubara H, Uchida T, Watanabe A, Takechi H, Nishida Y, Kumagai H. Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress. *Neuroscience*. 2015 Sep 24;304:133-45. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.055. Epub 2015 Jul 28. 査読有

5. Ikeda K, Takahashi M, Sato S, Igarashi H, Ishizuka T, Yawo H, Arata S, Southard-Smith EM, Kawakami K, Onimaru H. A Phox2b BAC Transgenic Rat Line Useful for Understanding Respiratory Rhythm Generator

Neural Circuitry.

PLoS One. 2015 Jul 6;10(7), 1-23 :e0132475.
doi: 10.1371/journal.pone.0132475. eCollection
2015. 査読有

6. Tani M, Yazawa I, Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H.

Long-lasting facilitation of respiratory rhythm by treatment with TRPA1 agonist, cinnamaldehyde. *J Neurophysiol.* 2015 Aug;114(2):989-98. doi: 10.1152/jn.00282.2015. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26108952 査読有

7. Tsuzawa K, Minoura Y, Takeda S, Inagaki K, Onimaru H. Effects of $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine on respiratory rhythm generation of newborn rats. *Neurosci Lett* 2015;597:117-20. doi: 10.1016/j.neulet.2015 査読有

8. Shih Tien Lin, Hiroshi Onimaru

Effects of riluzole on respiratory rhythm generation in the brainstem-spinal cord preparation from newborn rat. *Neuroscience Research*, 94 (2015) 28-36. doi: 10.1016/j.neures.2014.12.001 査読有

9. Onimaru H, Tsuzawa K, Nakazono Y, Janczewski WA.

Midline section of the medulla abolishes inspiratory activity and desynchronizes pre-inspiratory neuron rhythm on both sides of the medulla in newborn rats. *J Neurophysiol.* 2015 Feb 25;113,2871-8 jn.00554.2014. doi: 10.1152 査読有

10. Tsuzawa K, Yazawa I, Shakuo T, Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H

Effects of ouabain on respiratory rhythm generation in brainstem-spinal cord preparation from newborn rats and in decerebrate and arterially perfused in situ preparation from juvenile rats. *Neuroscience.* 2015 Feb 12;286:404-11. doi: 10.1016 査読有

11. 鬼丸 洋, 谷まりほ, Lin Shih-Tien, 小谷さゆみ, 津澤佳代, 釋尾知壽, 矢澤 格, 池田啓子. TRP channel 関連物質の呼吸中枢ニューロンに対する作用の神経機構. *日本生理学雑誌 WEB 版*, 76, No. 6 (Pt 2): 2014 査読無

12. Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda, Tani Mariho and Kiyoshi Kawakami

Cytoarchitecture and CO₂ sensitivity of Phox2b-positive parafacial neurons in the newborn rat medulla. *Progress in Brain Research*, 2014, Volume 209: 57-71, doi: 10.1016/B978-0-444-63274-6.00004-7 ISSN 0079-6123, 2014 Elsevier B.V. 査読有

13. 岡田泰昌, 鬼丸 洋. 呼吸リズム形成機構: 研究の最先端. *日本生理学雑誌*, 76:73-74, 2014 査読無

14. 鬼丸 洋. 呼吸リズム修飾の新機構: TRP channel 関連物質の作用. *日本生理学雑誌 WEB 版*, 76:2014 査読無

15. Oshima N, Onimaru H, Yamamoto K, Takechi H, Nishida Y, Oda T, Kumagai H.

Expression and functions of $\beta 1$ - and $\beta 2$ -adrenergic receptors on the bulbo-spinal neurons in the rostral ventrolateral medulla. *Hypertens Res.* 2014 Nov;37(11):976-83. doi: 10.1038/hr.2014.112. Epub 2014 Jun 26. 査読有

16. Osaka Y, Onimaru H, Kotani S., Kashiwagi M., Morisaki H. and Takeda J.

The effects of doxapram on medullary respiratory neurones in brainstem-spinal cord preparations from newborn rats. *Anaesthesia*, 2014, 69, 468-475. doi:10.1111/anae.12590 査読有

17. Naoki Oshima, Hiroshi Onimaru, Hanako Takechi, Kojiro Yamamoto, Atsushi Watanabe, Takahiro Uchida, Yasuhiro Nishida, Takashi Oda and Hiroo Kumagai

Aldosterone is synthesized in and activates bulbo-spinal neurons through mineralocorticoid receptors and ENaCs in the RVLM. *Hypertension Research* (2013), 36: 504-512. doi: 10.1038/hr.2012.224 査読有

18. Arata Satoru, Nakamachi, Tomoya, Onimaru Hiroshi, Hashimoto Hitoshi and Shioda Seiji

Impaired response to hypoxia in the respiratory center is a main cause of neonatal death of the PACAP knockout mouse. *European Journal of Neuroscience*, 37, 407-416, 2013. doi:10.1111/ejn.12054 査読有

[学会発表](計 23件)

1. Shih Tien Lin, Hiroshi Onimaru

Effects of oxamate on spinal seizure-like activity and medullary respiratory neurons in the brainstem-spinal cord preparation from newborn rats
J. Physiol. Sci., 66, s186, 2016 (第93回日本生理学会大会札幌. 2016. 3. 22-24)

2. Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda, Lin Shih-tien, Masaaki Ogawa, Kan-ichiro Ihara, Kazuto Kobayashi, Kiyoshi Kawakami

Analysis of neuronal network of medullary respiratory center in transgenic rats expressing Archaelhodopsin in Phox2b expressing cells
J. Physiol. Sci., 66, s186, 2016 (第93回日本生理学会大会札幌. 2016. 3. 22-24)

3. Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru. Recent progress in understanding of a respiratory rhythm generation center. pFRG. J. Physiol. Sci., 65, s70, 2015 (第 92 回日本生理学会大会神戸 . 2015. 3. 21-23)

4. Hiroshi Onimaru, Hidehiko Koizumi. Integrative view of respiratory control mechanisms in the pons, medulla and spinal cord. J. Physiol. Sci., 65, s71, 2015 (第 92 回日本生理学会大会神戸 . 2015. 3. 21-23)

5. Sayumi Kotani, Itaru Yazawa , Hiroshi Onimaru. Comparison of effects of eugenol on respiratory activity in the brainstem-spinal cord preparation from newborn rat and in the arterially perfused preparation from juvenile rat. J. Physiol. Sci., 65, s167, 2015 (第 92 回日本生理学会大会神戸 . 2015. 3. 21-23)

6. Hiroyuki Igarashi, Hiroshi Onimaru 他 . A new reporter rat line which conditionally expresses red fluorescent protein (td Tomato). J. Physiol. Sci., 65, s244, 2015 (第 92 回日本生理学会大会神戸 . 2015. 3. 21-23)

7. Makito Iizuka, Keiko Ikeda, Hiroshi Onimaru, Kiyoshi Kawakami, Masahiko Izumizaki
Expression of vesicular glutamate transporters 1 and 2 in the inspiratory interneuron in the thoracic spinal cord of the neonatal rat. (第 38 回日本神経科学学会, 神戸, 2015. 7.28-31)

8. Shih Tien Lin, Hiroshi Onimaru
Suppression of seizure-like bursting activity by riluzole. (第 38 回日本神経科学学会, 神戸, 2015. 7.28-31)

9. Hiroshi Onimaru. Neuronal mechanisms of effects of TRP channel related substances on respiratory center neurons. J. Physiol. Sci., 64, s93, 2014 (第 91 回日本生理学会大会鹿児島 . 2014. 3. 16-18)

10. Shih Tien Lin, Hiroshi Onimaru. Effects of riluzole on respiratory rhythm generation in the brainstem-spinal cord preparation from newborn rat. J. Physiol. Sci., 64, s280, 2014 (第 91 回日本生理学会大会鹿児島 . 2014. 3. 16-18)

11. Mariho Tani, Lin Shih-Tien, Hiroshi Onimaru. Cellular mechanisms of capsaicin actions on the respiratory neurons in brainstem-spinal cord preparations from the newborn rat. J. Physiol. Sci., 64, s280, 2014 (第 91 回日本生理学会大会鹿児島 . 2014. 3. 16-18)

12. Sayumi Kotani, Hiroshi Onimaru. Neuronal mechanisms of shortening of respiratory neuron burst by eugenol. J. Physiol. Sci., 64, s280, 2014 (第 91 回日本生理学会大会鹿児島 . 2014. 3. 16-18)

13. Hiroshi Onimaru, Shih Tien Lin, Keiko Ikeda, Noriko Osumi. Respiratory rhythm generation in the brainstem-spinal cord preparation of Pax6 mutant rats. P1-1-195 (第 37 回日本神経科学学会, 横浜, 2014. 9.11-13)

14. Tomoharu Shakuo, Hiroshi Onimaru. The effects of lidocaine on the respiratory neuronal activity in brainstem preparations of the newborn rats. P1-1-196 (第 37 回日本神経科学学会, 横浜, 2014. 9.11-13)

15. Hiroyuki Igarashi, Hiroshi Onimaru 他 . Evaluation of a reporter rat line which conditionally expresses red fluorescent protein (tdTomato) under Cre-loxP system. P1-1-383 (第 37 回日本神経科学学会, 横浜, 2014. 9.11-13)

16. Hiroshi Onimaru, Shih Tien Lin, Mariho Tani, Itaru Yazawa, Keiko Ikeda, Kiyoshi Kawakami. TRPA1 agonist, cinnamaldehyde induced long-lasting facilitation of respiratory rhythm in the brainstem-spinal cord preparation isolated from newborn rat and in the in situ perfused- preparation from juvenile rat. Society for Neuroscience 2014 Annual Meeting, Abstract 643.27 (November 15-19, 2014, Washington, DC, USA)

17. S. LIN, H. ONIMARU. Riluzole depresses burst generation of pre-inspiratory neurons in the rostral medulla of the brainstem-spinal cord preparation from newborn rats. Society for Neuroscience 2014 Annual Meeting, Abstract 774.09 (November 15-19, 2014, Washington, DC, USA)

18. H. Igarashi, H. Onimaru et al. Evaluation of a novel reporter rat line which conditionally expresses red fluorescent protein (tdTomato) Society for Neuroscience 2014 Annual Meeting, Abstract 657.18 (November 15-19, 2014, Washington, DC, USA)

19. Hiroshi Onimaru. New mechanisms of modulation of respiratory rhythm: Effects of TRP channel related substances. J. Physiol. Sci., 63 s56, 2013 (第 90 回日本生理学会大会東京 . 2013. 3. 27-29)

20. Sayumi Kotani, Hiroshi Onimaru. Long-lasting shortening of inspiratory burst duration by treatment with eugenol. J. Physiol. Sci., 63 s220, 2013 (第 90 回日本生理学会大会)

会東京 . 2013. 3. 27-29)

21. Mariho Tani, Itaru Yazawa, Kayo Tsuzawa, Hiroshi Onimaru. Long-lasting facilitation of respiratory rhythm by treatment with TRPA1 agonist, cinnamaldehyde. J. Physiol. Sci., 63 s221, 2013 (第 90 回日本生理学会大会東京 . 2013. 3. 27-29)

22. Mariho Tani, Hiroshi Onimaru. Effects of capsaicin on the respiratory rhythm in brainstem-spinal cord preparations from the newborn rat. P1-1-160 (第 36 回日本神経科学会, 京都, 2013. 6. 20-23)

23. Hiroshi Onimaru, Kayo Tsuzawa, Mariho Tani, Itaru Yazawa. Significance of Na/K ATPase on respiratory rhythm generation in the new born rat in vitro- and in the juvenile rat in situ- preparations. P1-1-161 (第 36 回日本神経科学会, 京都, 2013. 6. 20-23)

〔図書〕(計 1 件)

鬼丸 洋 (分担) 南山堂医学大辞典 2015
20 版

〔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

鬼丸 洋 (ONIMARU HIROSHI)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号 : 30177258

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

池田 啓子 (IKEDA KEIKO)

兵庫医科大・医学部・教授

研究者番号 : 10265241