

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293130

研究課題名(和文) 血管内皮細胞由来microRNAによる糖尿病性血管障害機構の空間統合的解明

研究課題名(英文) The role of Endothelial miRNA in the regulation of vascular integrity

研究代表者

山口 宗一 (Yamakuchi, Munekazu)

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号：20325814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：血管機能障害は、糖尿病など生活習慣病に関わる様々な疾患の発症、病態増悪の基盤となる。我々は、血管機能の基軸である血管内皮細胞に発現するマイクロRNA(miRNA)による病態解明を行った。非翻訳短鎖RNAのmiRNAは生体内に数千種類の報告があり、標的蛋白質の転写・翻訳を抑制し、生体のあらゆる機能を制御する。血管内皮細胞に比較的発現するmiR-424/503についての検討で、(1)miR-424/503が血管弛緩物質の一酸化窒素の生成を抑制すること、(2)miR-424/503は血管の形質変化を制御すること、(3)分泌されたmiRNAが単核球系細胞の機能を変化させることなどを示した。

研究成果の概要(英文)：Vascular dysfunction is the cause of various diseases, such as diabetes, atherosclerosis, and malignancy. Endothelial cells play a central role in controlling vascular function and maintaining vascular integrity. We identified a set of microRNAs (miRNAs) expressed in vascular endothelial cells, which regulate vascular malfunction. miRNAs are short-chain single-stranded RNA that suppress protein synthesis post-transcriptionally. We focused on several miRNAs expressed in endothelial cells. Among them, miR-424/503 are unique miRNAs, which are upregulated under hypoxic condition. We have shown three major things below. (1) miR-424/503 suppresses the production of vasorelaxant gas, nitric oxide. (2) miR-424/503 changes the phenotype of endothelial cells. (3) Secreted miRNAs alter the function of mononuclear cells.

研究分野：分子血管学

キーワード：microRNA 血管内皮細胞

1. 研究開始当初の背景

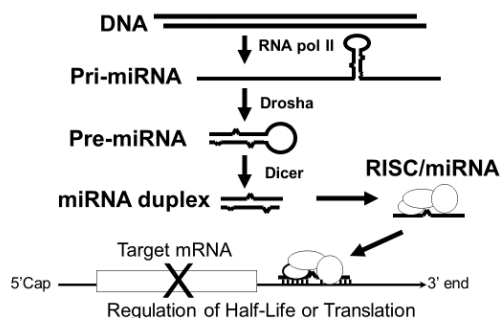
【糖尿病性血管障害】

糖尿病の治療薬 GLP1 作動薬、DPP4 阻害剤、SGLT2 阻害薬といった新しい機序の薬は、これまでの糖尿病治療を根本から変換させるほど大きなインパクトをもたらした。

同様に、糖尿病の血管障害についてもこれらの薬剤の出現により再考をする岐路に立っていると思われる。また、未曾有の高齢化社会を背景に、いわゆる加齢変化による血管障害も加わり、糖尿病性血管障害について、今一度そのメカニズムを組み立てなおすことが必要である。その中でも、一貫して中心にあるのは「糖毒性」という血管障害の根本であるが、血糖コントロールの閾値は、HbA1c の推奨値で分かるようにやや緩くなっている。低血糖による弊害を考慮して設定されたものであるが、それであるからこそ猶更、中等度の血糖レベルによる糖尿病性血管障害を抑制するための研究は非常に大切であると考えられる。

【マイクロ RNA 研究の進歩】

近年のマイクロ RNA(microRNA)の研究は驚くべきスピードで進んでいる。microRNA は、現在明らかにされているだけで数千種類にもなる。その生合成過程は詳細に検討されており、標的となる蛋白質を効率よく発現抑制する(下図)。それぞれの microRNA と標的蛋白質の関連が、非常に複雑であるがゆえに、加速する研究の割には、まだまだ不透明な現象も多い。糖尿病患者では miR-126 が優位に変化しているといった報告を始め、様々な状況において糖尿病という疾患だけでも多くの論文が発表されている。



Micro-RNA biogenesis. DNA is transcribed into a primary micro-RNA (pri-miR). The pri-miR is processed into a 60 nt precursor micro-RNA (pre-miR). The pre-miR is processed into a 20 nt long micro-RNA. A single strand of the mature 20 nt miRNA is loaded onto a nucleoprotein RISC complex that silences target messenger RNA.

糖代謝に関係する microRNA も報告されているが、その一つに miR-503 がある。

糖尿病患者では、様々な組織でその発現が上昇し、それが血中に放出されて血清 miR-503 が有意に高値を示すというものである。miR-503 は、様々な細胞の中でも血管内皮細胞に比較的多く発現しており、低酸素状態になるとその発現は誘導されることが示された。

2. 研究の目的

血管機能障害は、糖尿病など生活習慣病に関わる様々な疾患の発症、病態増悪の基盤となる。本基盤(B)研究では、血管機能の基軸である血管内皮細胞に発現するマイクロ RNA (microRNA) による病態解明を行った。

本研究の大きな目的は、microRNA による糖尿病性血管障害の制御メカニズムを分子生物学的に解明することである。

【これまでの研究の内容】

(1) 低酸素刺激による miR-503 の発現増強

Desferoxamine や塩化コバルトなどの刺激で miR-503 の発現が増強する。低酸素刺激は hypoxia inducible factor (HIF) 複合体の活性化をもたらすが、この HIF を介して miR-503 の発現が増強することを確認した。

(2) miR-503 の標的蛋白質の検討

HUVEC に miR-503 を過剰発現させると、細胞周期制御蛋白質である cyclin D1, cyclin D3 の発現が減少し、内因性の miR-503 を抑制すると、cyclin D1, D3 の発現が増強した。これは、miR-503 が細胞増殖をコントロールすることを示す。

3. 研究の方法

【培養細胞】血管内皮細胞として培養血管内皮細胞の HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞)、HAEC (ヒト大動脈内皮細胞)、HPAEC (ヒト肺動脈内皮細胞) を各々のメディアム (Lonza 社) により培養して適宜実験に用いた。単球系の細胞は THP-1、U937 (培地は RPMI1640 に 10%FBS を添加) を用いた。

【細胞の低酸素刺激、サイトカイン刺激】

細胞の低酸素刺激は 1% の低酸素を hypoxia chamber 内に注入して、細胞を培養した。IL-13 のサイトカインはリコンビナントを R&D 社より購入して使用した。

【miRNA 発現の定量】miRNA の発現は細胞もしくは培養上清、分泌小胞などより miRNeasy キット (キアゲン社) を用いて RNA を抽出し、Taqman microRNA assay (Applied Biosystems 社) を使用して qPCR を行った。内因性コントロールには U6 を用いた。

【シグナル分子の検討-western blotting】

HUVEC に、precursor-miRNA (前駆 miRNA) と antisense-miRNA (Life Technologies より購入) を lipofectamine2000 で導入し強発現、ノックダウンの系を作成した。各蛋白質の発現とリン酸化の検出は、培養細胞溶解液を使用してウェスタンブロット法にて検出した。抗体は CST 社、Bioscience 社、サンタクルーズ社より適宜購入して使用した。

【細胞培養液の細胞外小胞の抽出】

細胞培養液の細胞外分泌小胞の回収は段階的に行う超遠心法により行った。得られたペレットはエクソソームを含むと考えられる。

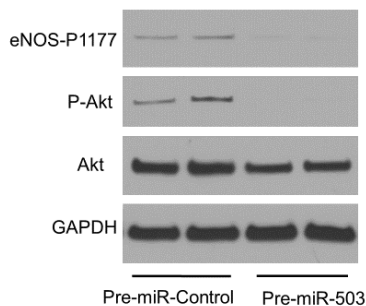
4. 研究成果

以下の3事象について、一定の成果を得ることができた。

(1)miR-503 が血管弛緩物質の一酸化窒素の生成を制御すること

miR-503 は先の予備実験でサイクリン蛋白を制御することを示した。ここでは、我々の研究結果と過去の論文から、Rictor 分子に注目した。Rictor はmTORを中心とするmTORC2と呼ばれる蛋白複合体を作り、その活性化は細胞の代謝、増殖などに大きく関与していることが知られている。

miR-503 を HUVEC、HAEC の細胞で過剰発現させると Rictor の発現が低下することを確認した。Rictor は、活性化するとそのシグナル伝達系の下流にある Akt のセリン 473 をリン酸化する。さらに、その下流に存在する eNOS のセリン 1177 のリン酸化を亢進するが、このシグナルを miR-503 はコントロールしていることを見出した。



miR-503 regulates NO signaling.

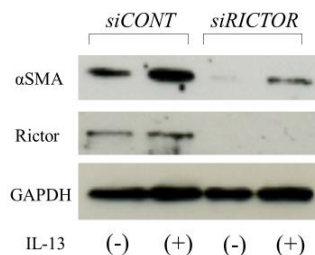
miR-503 decreases eNOS phosphorylation on S1177.
miR-503 also mildly decreases eNOS expression.

(2)miR-503 は血管内皮細胞の形質変化を制御すること

血管内皮細胞は、特殊な環境下では線維芽細胞などの間葉系の細胞の形質に変化することがあり、これを EndMT (内皮-間葉系移行)と呼んでいる。この EndMT が様々な血管の病態と関連することが分かってきた。ここでは miR-503 が、この間葉系への形質変化に関与しているかを検討した。

IL-13 は Th2 サイトカインの一つであり、miR-503 の発現を低下させることを介して Rictor のレベルを減少させることを見出した。IL-13 で刺激した HUVEC、HPAEC において、 α SMA などの間葉系マーカーの増強が見られた。逆に Rictor をノックダウンさせると、 α SMA の発現は低下した。

更に、基質のコラーゲンの発現について PCR を用いて検討すると、miR-503 との関連性が確認できた。



IL-13 increased the expression of Rictor in HPAECs.

After 72hr transfection with siRictor (10nM) and 24 h treatment with IL-13 (50ng/ml), expressions of α SMA was assessed using Western blot analysis.

以上から、miR-503 は血管内皮細胞の間葉系変化を制御すること示唆されるため、この一連の現象のメカニズムについて、現在も更なる検討を加えている。

(3)分泌された miRNA が単核球系細胞へ影響を及ぼすこと

miR-503 が培養細胞より分泌されることは示した。培養血管内皮細胞をエクソソームを除去した FBS 入りのメディウムで一定時間培養し、その培養上清を段階的な超遠心法により、細胞外小胞 (extracellular vesicle: EV) を単離してくると、発現量は少ないながらも miR-503 が含まれていた。

miR-503 は低酸素状態で誘導されるため、HUVEC、HAEC を 1%酸素の低酸素状態で培養すると、単離した EV からは miR-503 が検出された。

分泌された microRNA は単核球系細胞に取り込まれる。取り込まれた microRNA は標的蛋白質を単核球系細胞内で抑制し、結果的に単核球系細胞の機能を変化させる。

今後は、内皮細胞由来の miR-503 が単核球系細胞に取り込まれた結果生じる機能変化を引き続き検討していく。細胞間シグナル伝達としての microRNA の役割を解明することで、血中 microRNA を臨床検査で測定する臨床的意義が明確になるものと考えられる。

【今後の展開】

miR-503 は、刺激誘導型 microRNA であり、糖尿病による血管内皮細胞機能障害に大きく関与している現象の一端が見出された。さらに、microRNA を概念の中心分子として位置付けた研究を続けていく。

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 8 件)

1. Panta S, Yamakuchi M, Shimizu T,

Takenouchi K, Oyama Y, Koriyama T, Kojo T, Hashiguchi T. Low grade inflammation inhibits VEGF induced HUVECs migration in p53 dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Feb 5;483(2):803-809. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.096. (査読有)

2. Yoshihara N, Terasaki H, Shirasawa M, Kawano H, Sonoda S, Yamakuchi M, Hashiguchi T, Hisatomi T, Ishibashi T, Sakamoto T. PERMEABILITY AND ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR EFFECTS OF BEVACIZUMAB, RANIBIZUMAB, AND AFLIBERCEPT IN POLARIZED RETINAL PIGMENT EPITHELIAL LAYER IN VITRO. *Retina*. 2017 Jan;37(1):179-190. doi: 10.1097/IAE.0000000000001117. (査読有)

3. Shimizu T, Yamakuchi M, Biswas KK, Aryal B, Yamada S, Hashiguchi T, Maruyama I. HMGB1 is secreted by 3T3-L1 adipocytes through JNK signaling and the secretion is partially inhibited by adiponectin. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Sep;24(9):1913-21. doi: 10.1002/oby.21549. (査読有)

4. Aryal B, Shimizu T, Kadono J, Furoi A, Komokata T, Inoue M, Ikeda S, Fukukura Y, Nakamura M, Yamakuchi M, Hashiguchi T, Imoto Y. A Switch in the Dynamics of Intra-Platelet VEGF-A from Cancer to the Later Phase of Liver Regeneration after Partial Hepatectomy in Humans. *PLoS One*. 2016 Mar 11;11(3):e0150446. doi:10.1371/journal.pone.0150446. (査読有)

5. Zhu Q, Yamakuchi M, Lowenstein CJ. SNAP23 Regulates Endothelial Exocytosis of von Willebrand Factor. *PLoS One*. 2015 Aug 12;10(8):e0118737. doi:10.1371/journal.pone.0118737. (査読有)

6. Zhu Q, Yamakuchi M, Ture S, de la Luz Garcia-Hernandez M, Ko KA, Modjeski KL, Lo Monaco MB, Johnson AD, O'Donnell CJ, Takai Y, Morrell CN, Lowenstein CJ. Syntaxin-binding protein STXBP5 inhibits endothelial exocytosis and promotes platelet secretion. *J Clin Invest*. 2014 Oct;124(10):4503-16. doi:10.1172/JCI71245. Epub 2014 Sep 17. (査読有)

7. Takenouchi K, Shrestha B, Yamakuchi M, Yoshinaga N, Arimura N, Kawaguchi H, Nagasato T, Feil R, Kawahara K, Sakamoto T, Maruyama I, Hashiguchi T. Upregulation of non- β cell-derived vascular endothelial growth factor A increases small clusters of insulin-producing cells

in the pancreas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014 May;122(5):308-15. doi: 10.1055/s-0034-1371811. (査読有)

8. Huang J, Huffman JE, Yamakuchi M, Trompet S, Asselbergs FW, Sabater-Lleal M, Tréguët DA, Chen WM, Smith NL, ... Williams SM, Hayward C, van der Harst P, Hamsten A, Lowenstein CJ, Strachan DP, O'Donnell CJ; CHARGE Consortium Hemostatic Factor Working Group. Genome-wide association study for circulating tissue plasminogen activator levels and functional follow-up implicates endothelial STXBP5 and STX2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 May;34(5):1093-101. (査読有)

[学会発表] (計 25 件)
(国内学会)

1. 山口宗一, 郡山豊泰, 向原公介, 重久喜哉, 古城剛, 清水利昭, 竹之内和則, 大山陽子, 井本浩, 橋口照人: miRNA による自然免疫制御機構の解明 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会 2016 年 9 月 1 日~9 月 4 日 神戸国際会議場 (シンポジウム) (兵庫県神戸市)

2. 古城剛, 山口宗一, 吉村明子, 竹之内和則, 伊藤隆史, 清水利昭, 大山陽子, 郡山豊泰, Panta Sushil, 松下昌風, 丸山征郎, 高嶋博, 橋口照人: CalDAG-GEFI 分子異常により血小板機能異常を呈した一症例 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会 2016 年 9 月 1 日~9 月 4 日 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)

3. 大山陽子, 竹之内和則, 古城剛, 郡山豊泰, 福山竜子, 山口宗一, 橋口照人: 血液培養陽性データよりみる検出菌とその臨床背景 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会 2016 年 9 月 1 日~9 月 4 日 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)

4. 竹中大喜, 山口宗一, 竹之内和則, 大山陽子, 清水利昭, 郡山豊泰, 古城剛, 橋口照人: miR-22 の血管内皮細胞での役割の検討 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会 2016 年 9 月 1 日~9 月 4 日 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)

5. 山口宗一, 郡山豊康, 古城剛, 竹之内和則, 清水利昭, 大山陽子, 松下昌風, 橋口照人: L. pneumophila 感染マクロファージ系細胞における miRNA の役割 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 2016 年 6 月 16 日~18 日 奈良春日野国際フォーラム (奈良県奈良市)

6. 古城剛, 山口宗一, 吉村明子, 竹之内和則, 伊藤隆史, 清水利昭, 大山陽子, 郡山豊泰, Panta Sushil, 松下昌風, 丸山征郎, 高

嶋博, 橋口照人: CalDAG-GEFI 分子異常により血小板機能異常を呈した一症例 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 2016 年 6 月 16 日~18 日 奈良春日野国際フォーラム(奈良県奈良市)

7. 郡山豊泰, 山口宗一, 竹之内和則, 大山陽子, 清水利昭, 松下昌風, 橋口照人: マクロファージ様感染細胞における miR-218 の役割 第 27 回日本臨床化学会九州支部総会(第 61 回日本臨床検査医学会九州地方会合同開催) 2016 年 3 月 19 日 長崎大学(長崎県長崎市)

8. 古城 剛、政元いづみ、山崎家春、山口宗一、清水利昭、大山陽子、竹之内和則、郡山豊泰、松下昌風、吉満誠、石塚賢治、橋口照人: AML 治療経過中に出現した細胞質内封入体様物質 第 27 回日本臨床化学会九州支部総会(第 61 回日本臨床検査医学会九州地方会合同開催) 2016 年 3 月 19 日 長崎大学(長崎県長崎市)

9. ビベック・アリアル, 清水利昭, 山口宗一, 門野潤, 菰方輝夫, 風呂井彰, 橋口照人, 井本: A bidirectional role of platelet sequestered VEGF-A in HCC and liver regeneration 第 62 回日本臨床検査医学会 2015 年 11 月 19 日~22 日 長良川国際会議場・岐阜都ホテル(岐阜県岐阜市)

10. 郡山豊泰, 山口宗一, 竹之内和則, 大山陽子, 清水利昭, 橋口照人: L.pneumophila 感染単核系細胞における miRNA 解析 第 62 回日本臨床検査医学会 2015 年 11 月 19 日~22 日長良川国際会議場・岐阜都ホテル(岐阜県岐阜市)

11. 清水利昭, 山口宗一, 竹之内和則, 丸山征郎, 橋口照人: HMGB1 は大型脂肪細胞から分泌される炎症性のアディポサイトカインでありインスリン抵抗性を誘導する 第 55 回年次学術集会 2015 年 10 月 30 日~11 月 1 日 大阪大学コンベンションセンター(大阪府吹田市)

12. Toyoyasu Koriyama, Munekazu Yamakuchi, Tuyoshi Kojo, Ryuko Fukuyama, Masakaze Matsushita, Teruto Hashiguchi: The significance of miRNA measurement in Legionella pneumophila infection 第 64 回日本医学検査学会 2015 年 5 月 16 日~17 日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

13. 山口宗一, 大山陽子, 竹之内和則, 清水利昭, 松下昌風, 橋口照人: 鹿児島大学病院における検査システムの変遷と今後の展望 第 26 回日本臨床化学会九州支部総会(第 60 回日本臨床検査医学会九州地方会合同開催) 2015 年 3 月 7 日 鹿児島大学鶴陵会館

(鹿児島県鹿児島市)

14. 大山陽子, 竹之内和則, 郡山豊泰, 古城剛, 福山竜子, 森明日華, 松下昌風, 清水利昭, 山口宗一, 橋口照人: 多角的な病態把握を可能とする感染症データベースシステムの構築 第 26 回日本臨床化学会九州支部総会(第 60 回日本臨床検査医学会九州地方会合同開催) 2015 年 3 月 7 日 鹿児島大学鶴陵会館(鹿児島県鹿児島市)

15. Platelet Modulates The Angiogenic Phase Of Liver Regeneration After Partial Hepatectomy In Humans. Bibek Aryal, Toshiaki Shimizu, Jun Kadono, Akira Furoi, Munekazu Yamakuchi, Teruo Komokata, Teruto Hashiguchi, Yutaka Imoto 第 26 回日本臨床化学会九州支部総会(第 60 回日本臨床検査医学会九州地方会合同開催) 2015 年 3 月 7 日 鹿児島大学鶴陵会館(鹿児島県鹿児島市)

16. 大山陽子, 竹之内和則, 郡山豊泰, 山口宗一, 橋口照人: 病態解析情報を含む感染症データベースシステムの構築 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会 2014 年 11 月 22 日~11 月 25 日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

17. Binita Shrestha, 伊藤隆史, 郡山豊泰, 竹之内和則, 大山陽子, 清水利昭, 山口宗一, 丸山征郎, 橋口照人: Hemophagocytosis as a process of fine tuning immune system in vivo 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会 2014 年 11 月 22 日~11 月 25 日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

18. Aryal Bibek, 清水利昭, 竹之内和則, 郡山豊泰, 古城剛, 門野潤, 菰方輝夫, 風呂井彰, 松下昌風, 山口宗一, 橋口照人, 井元浩: Platelet's angiogenic role during liver regeneration 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会 2014 年 11 月 22 日~11 月 25 日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

19. 清水利昭, 竹之内和則, 郡山豊泰, 古城剛, 山口宗一, 橋口照人: HMGB1 は炎症性のアディポサイトカインでインスリンシグナルを阻害する 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会 2014 年 11 月 22 日~11 月 25 日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

20. 山口宗一, 清水利昭, 竹之内和則, 大山陽子, 郡山豊泰, 伊藤隆史, 橋口照人: 直腸がんの血管新生を制御するマイクロ RNA の検討 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会 2014 年 11 月 22 日~11 月 25 日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

21. 前之園隆一, 竹之内和則, 大山陽子,

清水利昭, 伊藤隆史, 山口宗一, 丸山征郎, 橋口照人: AI と RH-PAT 測定による血管老化プロセスの考察 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会 2014 年 11 月 22 日~11 月 25 日 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

22. 竹之内和則, スレスタ・ビニタ, 山口宗一, 橋口照人: non- β 細胞由来 VEGF-A は islet を構成しないインスリン産生細胞の small clusters を増加させる 第 54 回日本臨床化学会年次学術集会 2014 年 9 月 5 日~9 月 7 日 東京大学本郷キャンパス (東京都文京区)

23. 山口宗一, 清水利昭, 竹ノ内和則, 大山陽子, 伊藤隆史, 丸山征郎, Lowenstein Charles, 橋口照人: マイクロ RNA による直腸がんの血管新生制御機構の解明 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 2014 年 5 月 29 日~31 日 大阪国際交流センター (大阪府大阪市)

(国際学会)

1. Munekazu Yamakuchi: Integration of All Laboratory Data System for Supporting the Analysis of Target Pathological Conditions in the Hospital CBS2016 (The 10th international conference of clinical laboratory automation) 2016. 4. 20-22 Seoul, Korea GLAD Hotel Yeouido (韓国ソウル市)

2. Munekazu Yamakuchi, Toshiaki Shimizu, Kazunori Takenouchi, Yoko Oyama, and Teruto Hashiguchi Regulation of Tumor Development by microRNAs - Do microRNAs link to cancer-associated thrombosis? 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 学術推進委員会 (SPC) シンポジウム 1 2015 年 5 月 21 日 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市)

[図書] (計 3 件)

1. 山口宗一 血管医学検査 基礎から臨床へ 血管病のマイクロ RNA: 血管医学 16 巻 3 号 297-303 2015 年

2. 橋口照人, 竹之内和則, 清水利昭, 山口宗一: 凝固と血管新生因子 VEGF-A バイオメディカル 24 巻 31-34 2014 年

3. 山口宗一, 橋口照人 【microRNA の検査医学への展望】 広がる血管 microRNA の役割 (解説/特集) 臨床化学 43 巻 2 号 Page112-120 2014 年

[その他]

ホームページ

<http://www2.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~mdio/list/j/j1/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 宗一 (MUNEKAZU YAMAKUCHI)

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号: 60709301

(2) 研究分担者

丸山 征郎 (IKURO MARUYAMA)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・
特任教授

研究者番号: 20082282

橋口 照人 (HASHIGUCHI TERUTO)

鹿児島大学・医歯学域医学系・
教授

研究者番号: 70250917

清水 利昭 (SHIMIZU TOSHIAKI)

鹿児島大学・医歯学域医学系・助教

研究者番号 50468055

大山 陽子 (OYAMA YOKO)

鹿児島大学・附属病院・
特任助教

研究者番号: 20583470

竹之内 和則 (TAKENOUCHI KAZUNORI)

鹿児島大学・附属病院・
医員

研究者番号: 30646758