

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293204

研究課題名(和文) 脳室内リン制御による全身性リン過剰の克服

研究課題名(英文) Inorganic phosphate balance in cerebrospinal fluid and hyperphosphatemia

研究代表者

宮本 賢一 (MIYAMOTO, Kenichi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：70174208

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳室内リン濃度変化は、腎におけるリン輸送蛋白発現および唾液リン濃度の変化を制御している可能性が報告されている。しかし、唾液リン濃度調節機序は明らかではない。本研究では、唾液中リン濃度の調節機序を調べた。まず、食事性リン負荷は、迅速に唾液腺 Duct cell Npt2bの細胞内局在を変化させた。また、CKDモデルおよび食事性リン負荷モデルにおいては、唾液中リン濃度の有意な上昇が観察された。また、Npt2b(-/+)マウスでは、唾液リン濃度の有意な上昇が観察された。以上より、唾液腺 Npt2bは食事性リン負荷により速やかにリン排泄に関与する分子と考えられ、腎臓とともに重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cerebrospinal fluid (CSF) inorganic phosphate (Pi) may regulate a central NaPi transporter expression and transduce signals to initiate the appetitive behavior and saliva Pi adaptations. However, the regulation of salivary Pi concentration remains unknown. In the salivary gland duct cell, Npt2b is localized and regulates the concentration of salivary Pi concentrations. Salivary Pi levels are controlled by dietary phosphorus contents and Npt2b is undergoing rapid regulation. In addition, in the chronic kidney disease (CKD) model, salivary Pi concentrations were significantly increased in Npt2b (-/+) mice compared with those in Npt2b (+/+) mice. In conclusion, Npt2b in the salivary glands may be important molecule for Pi homeostasis as well as Npt2a in the kidney.

研究分野：内科臨床医学・腎臓内科学

キーワード：唾液 腎臓 リン 慢性腎臓病 トランスポーター

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (CKD)の進行や透析患者の生命予後においてリンコントロールは非常に重要な役割を演じている。透析患者や CKD 患者では、リンバインダーを用いるあるいは、食事性リンの制限を行なう事で、リン負荷を是正する事が重要と考えられている。高リン血症になると、心血管障害、二次性副甲状腺機能亢進など、様々な問題点が生じる。近年、リン酸 (以下リン) 代謝調節系を支配する中核的なホルモンとして副甲状腺ホルモンに加えて、繊維芽細胞様増殖因子 FGF23 /Klotho 系が明らかにされ、骨と腎臓を結ぶリン調節系の重要性が示唆された。Klotho は脳室や唾液腺に発現し、FGF23 の新しい標的臓器としての研究が進行している。すでに過去の報告より、リン代謝臓器としての脳室や唾液は、その重要性が認識されている。我々は、食事性リン負荷により、唾液リン濃度が、これらに鋭敏に反応し、その後、脳室リン濃度が上昇する機序を見出した。脳室内リン濃度変化は、唾液リン濃度と何らかの相互作用があると予想された。通常、ヒトは食事からのリン負荷の半分量もの唾液を分泌している。さらに、高リン血症では、唾液中リン濃度が上昇し、これらは、高リン濃度の唾液が消化管に分泌され、リン負荷を加速させるので、唾液と消化管におけるリンの悪循環が生じる。しかしながら、唾液リン濃度の調節機序に関しては、全く報告されていない。最近、げっ歯類を用いた研究では、高リン血症の是正には、小腸の Npt2b の重要性が報告されている。一方で、Npt2b は唾液や脳室にも発現しており、唾液—腸管のリサイクルリングに関係している可能性がある。脳室内リンシグナルは、唾液腺リン代謝とリンクしていることから、本研究では唾液腺におけるリン代謝調節機序を検討した。

2. 研究の目的

慢性腎臓病 (CKD)のモデルマウスにおいて、血中リン濃度の上昇が、生じると唾液腺および脳室におけるリン濃度が上昇する。とくに、唾液腺のリン濃度変化は、食事性リンの負荷と一致しており、CKDにおけるリン応答異常が唾液腺において観察された。また、CKD モデルを用いて、腎臓におけるリン排泄異常を検討した結果、唾液リン濃度変化との相関

性が観察された。これらの結果より、唾液リン濃度の上昇機序の解明は、全身性リン過剰を研究する上で重要なテーマと考えられ、その機序は不明なままである。また、脳室や唾液腺に発現する Klothoおよび XPR1の役割においても、その重要性が考えられた。本研究では、リン代謝を制御している唾液腺リン濃度制御機序に焦点をあて、想定されるリン輸送分子 Npt2bの機能解明、唾液腺リン濃度制御機能、その破綻の機序について研究を推進した。

3. 研究の方法

動物実験は徳島大学動物実験委員会の許可のもと、徳島大学動物実験指針に従って行った。C57BL/6J 系統の野生型マウスは日本チャールズリバー株式会社より購入したオスとメスを交配させて得た。マウスは恒温の飼育室で明暗サイクルの条件下 (8:00-20:00)、プラスチックケージ内で実験動物用固形飼料 MF (Oriental Yeast, Tokyo, Japan) と水道水の自由摂食により飼育した。Npt2a ノックアウトマウスは Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) より購入し、Npt2a ヘテロノックアウトマウスマウスのオスとメスを交配させて得た (34)。Npt2b ヘテロノックアウトマウス (Npt2b^{+/+} マウス) は Npt2b^{+/+} マウスと野生型マウス (Npt2b^{+/+} マウス) のオスとメスを交配させて得た。

食餌性 Pi 含量変化に対する応答実験

食餌 Pi 含量変化に対する応答実験は、Npt2b^{+/+}マウスおよび Npt2b^{+/+}マウスに以下に示す実験食と水道水を与えて 9 日間飼育し、10 日目に解剖した。下記の実験食は OYC 改変 AIN93G 精製飼料 (Oriental Yeast, Tokyo, Japan) をもとに作製した。低 Pi 食 (0.02% Pi, 0.6% Ca diet)、CP 食群：コントロール食 (0.6%Pi, 0.6% Ca diet)、HP 食群：高 Pi 食 (1.2%Pi, 0.6% Ca diet)

唾液の採取

マウスにアセチルコリンアゴニストであるピロカルピン 5 μg/g BW を尾静脈投与し、唾液を採取した。唾液中成分の日内変動を考慮し、全てのサンプルについて午前中にピロカルピン投与後 10 分間の唾液を採取した。

血漿、尿および唾液における生化学測定

各マウスより得た血漿、尿および唾液を以下の各種キットを用いて測定した。無機リン

(Pi)濃度は p-メチルアミノフェノール還元法を用いたホスファ C テスト Kit (Wako, Osaka, Japan) カルシウム (Ca) 濃度はメチルキシレノールブルー発色法を用いたカルシウム E テスト Kit (Wako, Osaka, Japan) クレアチニン (Cre) 濃度は酵素法を用いたクレアチニンキット L タイプ CRE M (Wako, Osaka, Japan) 血液尿素窒素 (BUN) はウレアーゼ・インドフェノール法を用いた尿素窒素 B テスト Kit (Wako, Osaka, Japan) により測定した。血中 FGF23 濃度は FGF-23 ELISA Kit (KAINOS laboratories, Inc., Tokyo, Japan) 血中 PTH 濃度は Mouse PTH 1-84 ELISA Kit (Immutopics, Inc., San Clemente, CA) を用いて測定した。

4. 研究成果

唾液腺 Pi トランスポーター発現

野生型マウス (Npt2b^{+/+}マウス) 顎下腺、舌下腺および耳下腺 cDNA を用いて Pi トランスポーター mRNA 発現を PCR 法により検討したところ、顎下腺、舌下腺および耳下腺において Npt2b、Npt2c、Pit1、Pit2、CaR、XPR1、AKP3 mRNA 発現を確認した。しかし、Npt2a mRNA 発現はみられなかった。ウエスタンブロットング解析では主に顎下腺で Npt2b タンパク質発現を検出した。次に顎下腺において免疫組織蛍光染色を行った結果、導管管腔側に Npt2b の局在が認められた。

Npt2b ヘテロノックアウトマウス唾液腺 Npt2b 発現と唾液解析

リアルタイム PCR 法により Npt2b mRNA 発現を検討したところ、Npt2b ヘテロノックアウトマウス (Npt2b^{-/-}マウス) 顎下腺、舌下腺および耳下腺において Npt2b^{+/+}マウスの 50%程度に減少していた。またウエスタンブロットング解析より顎下腺 Npt2b タンパク質発現も 50%程度に減少していることを確認した。

次に離乳期および成熟期の Npt2b^{+/+}マウス、Npt2b^{-/-}マウスの血中および唾液中 Pi、Ca 濃度を測定した。血中 Pi 濃度は成熟期で有意に低く、両群ともに Npt2b^{+/+}マウスと比べて Npt2b^{-/-}マウスにおいて低値傾向だった。一方、唾液について Npt2b^{+/+}および Npt2b^{-/-}

マウスのピロカルピン投与後 10 分間の唾液を採取し重量を測定したところ、体重あたりの唾液重量には有意な変化はなかった。さらに、唾液中 Pi 濃度は成熟期で高値傾向にあり、両群ともに Npt2b^{-/-}マウスで有意に高かった。また血中 Ca 濃度については有意な差は認められず、唾液中 Ca 濃度は成熟期において有意に低値を示した。

食餌性 Pi 含量変化に対する応答

食餌性 Pi 含量変化における血中および唾液中 Pi、Ca 濃度、尿中 Pi、Ca 排泄、顎下腺 Npt2b 発現について検討した。Pi 含量の異なる餌 [LP 食(0.02%)、CP 食(0.6%)、HP 食(1.2%)] を 9 日間自由摂食させたマウスの血中 Pi、Ca 濃度を測定したところ、Npt2b^{+/+}マウスにおいて血中 Pi 濃度は CP 食群と比較して LP 食群で有意に低値、HP 食群で高値傾向を示した。唾液中 Pi 濃度は LP 食群で低値、HP 食群で高値傾向を示した。また血中 Ca 濃度は CP 食群と比較して LP 食群で高値傾向、HP 食群で低値傾向を示し、唾液中 Ca 濃度についても同様の傾向が認められた。尿中 Pi 排泄は HP 食群で有意に上昇し、尿中 Ca 排泄は LP 食群で有意に上昇した。Npt2b^{-/-}マウスについても Npt2b^{+/+}マウスと同様の結果が得られた。

続いて唾液腺それぞれの Npt2b mRNA 発現をリアルタイム PCR 法で検討した。Npt2b^{+/+}マウス、Npt2b^{-/-}マウスそれぞれの顎下腺および舌下腺では LP 食群で発現が高く、HP 食群で低い傾向がみられた。耳下腺において同様の傾向はみられなかった。また、ウエスタンブロットングにて顎下腺 Npt2b タンパク質発現を検討したところ、Npt2b^{+/+}マウス、Npt2b^{-/-}マウスともに LP 食群で発現増加、HP 食群で発現低下していた。しかし、全ての食餌 Pi 群において Npt2b^{-/-}マウスは Npt2b^{+/+}マウスに比べ、Npt2b 発現量は低いままであった。

アデニン誘導性腎臓病モデルマウスの解析

Npt2b^{+/+}マウスおよび Npt2b^{-/-}マウスにアデニンを投与し、腎臓病モデルを作製した。体重は、それぞれのマウスでコントロール群に比べ、アデニン群で有意に減少した。摂食量は Npt2b^{+/+}マウスアデニン群で有意に低下し、尿量はアデニン群で有意に増加した。

腎機能を反映する血中クレアチニン濃度、BUN は Npt2b^{+/+}マウス Npt2b^{+/-}マウスともにコントロール群と比較してアデニン群で有意に上昇したが、Npt2b^{+/-}マウスでは Npt2b^{+/+}マウスに比べて有意に低下した。その他の生化学検査について、血中 Pi 濃度、唾液中 Pi 濃度、血中 Ca 濃度、血中 FGF23 濃度、血中 PTH 濃度、尿中 Ca 排泄は Npt2b^{+/+}マウスアデニン群において有意に上昇した。また Npt2b^{+/-}マウスにおいても血中 Ca 濃度、血中 FGF23 濃度、尿中 Ca 排泄は有意に上昇した。さらに血中 Pi 濃度は Npt2b^{+/-}マウスアデニン群で Npt2b^{+/+}マウスアデニン群と比較して有意に低下した。続いてウエスタンブロッティングにて顎下腺における Npt2b 発現を検討したところ、Npt2b^{+/+}マウスおよび Npt2b^{+/-}マウスアデニン群において高 Pi 血症状態にも関わらずコントロール群と比較して発現量に有意な変化はみられなかった。

考察と今後の課題

食事性リンの感受機構を鋭敏に有する唾液腺を中心に解析を行なった。唾液中リン濃度は、食事性リン濃度を感知し、その機序は、Duct cellにおける Npt2bの細胞内局在変化の関与や脳室—唾液腺におけるリン制御機能における Npt2bの重要性が予想された。今回の研究モデルでは、マウスを使用した為に、脳室内リン濃度制御に関する十分な検討が出来なかった。しかしながら、ラットを用いた過去の報告 (Ohnishi R et al J Med Invest 2007) は、脳室—腸管における関係を示唆している。腸管における食事リン濃度は、唾液腺 Duct cellにより何らかの機序で感知され、Npt2bの細胞内局在は迅速に変化した。一方でXPR1やAKP3における顕著な変動は観察されなかった。以上より、食事性リン濃度は、腸管Npt2bを介して唾液腺 Duct cellsに伝わり、その後、脳室等にシグナルを送り、腎臓リン排泄を制御する事で、全身におけるリン蓄積の感知機構する機序の存在が予想された。今後は、脳室内における Npt2b, Pit2の組織特異的なノックアウトマウスを解析する事で、脳室と唾液におけるリン代謝機能の臓器相関を解明する必要があると考えられた。

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)

Kaneko I, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto KI. Control of phosphate balance by the kidney and intestine. Clin Exp Nephrol. 2017;Mar21(Suppl 1):21-26.

doi:10.1007/s10157-016-1359-4. 査読有.

Hydo T, Hirakawa N, Hayashi M, Mand Than KM, tuyen DG, Hu LW, Naramura T, Miyamoto K, Yamashita AC. Present status of renal replacement therapy at 2015 in Asian countries (Myanmar, Vietnam, Thailand, China, and Japan).

Renal Replace Ther.2017;3:11

doi.10.1186/s411100-016-0082-7. 査読有.

Watanabe E, Yamagata Y, Kogirima M, Miyamoto K, Kayashita J. Development of a simple and objective evaluation for thickened liquid using funnels.

J Texture Studies 2016;1-7.

doi: 10.1111/jtxs.12235. 査読有.

Fukagawa M, Inaba M, Yokoyama K, Shigematsu T, Ando R, Miyamoto KI.

An introduction to CKD-MBD research: restart for the future. Clin Exp Nephrol.2016;Mar21(Suppl 1):1-3.

doi: 10.1007/s10157-016-1372-7. 査読有.

Segawa H, Hanazaki A, Miyamoto K.

Intracellular and extracellular functions of phosphorus compound in the body. Clin Calcium. 査読無.2016;Feb26(2):187-191.

doi:CliCa1602187191. 査読無.

Tatsumi S, Miyamoto K.

Regulation of inorganic phosphate ion homeostasis: crosstalk kidney and other organs.Nihon Yakurigaku Zasshi.

2016;147(2):84-88.

doi:10.1254/fpj.147.84. 査読無.

Tatsumi S, Miyagawa A, Kaneko I, Shiozaki Y, Segawa H, Miyamoto K.

Regulation of renal phosphate handling: inter-organ communication in health and disease.J Bone Miner Metab. 2016 Jan;34(1):1-10.

doi:10.1007/s00774-015-0705-z. 査読有.

Shiozaki Y, Segawa H, Ohnishi S, Ohi A, Ito M, Kaneko I, Kido S, Tatsumi S, Miyamoto K. Relationship between sodium-dependent phosphate transporter

(NaPi-IIc) function and cellular vacuole formation in opossum kidney cells. *J Med Invest*. Vol162(3-4) Aug2015 ;209-218. doi:10.2152/jmi.62.209. 査読有.

Kaneko I, Segawa H, Tatsumi S, Miyamoto K. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2015;57(4):758-765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126333> 査読無.

Tatsumi S, Nagamoto K, Ogata M, Miyamoto K. Bone and Nutrition. Sclerostin and bone metabolism. *Clin Calcium*. 2015;25(7):1043-1047. doi: [CliCa150710431047](https://doi.org/10.1111/CliCa150710431047). 査読無.

Segawa H, Shiozaki Y, Kaneko I, Miyamoto K. The role of sodium-dependent phosphate transporter in phosphate homeostasis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61Suppl:S119-121. doi:10.3177/jnsv.61.S119. 査読有.

Taketani Y, Masuda M, Yamanaka-Okumura H, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto K, Takeda E, Yamamoto H. Niacin and chronic kidney disease. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61 Suppl:S173-175. doi:10.3177/jnsv.61.S173. 査読有.

Kido S, Fujihara M, Nomura K, Sasaki S, Mukai R, Ohnishi R, Kaneko I, Segawa H, Tatsumi S, Izumi H, Kohno K, Miyamoto K. Molecular Mechanisms of Cadmium-Induced Fibroblast growth Factor 23 Upregulation in Osteoblast-Like Cells. *Toxicol Sci*. 2014;Jun;139(2) 301-316. doi:10.1093/toxsci/kfu043. Epub 2014 Mar 10. 査読有.

Kuwahara M, Bannai K, Segawa H, Miyamoto K, Yamato H. Cardiac remodeling associated with protein increase and lipid accumulation in early-stage chronic kidney disease in rats. *Biochim Biophys Acta*. 2014;Sep;1842(9):1433-1443. doi:10.1016/j.bbadis. 査読有.

Nomura K, Tatsumi S, Miyagawa A, Shiozaki Y, Sasaki S, Kaneko I, Ito M, Kido S, Segawa H, Sano M, Fukuwatari T, Shibata K, Miyamoto K. Hepatectomy-Related Hypophosphatemia: A Novel Phosphaturic Factor in the Liver-Kidney Axis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;vol25, No4. 761-772. doi: 10.1681/ASN.2013060569. 査読有.

Ikeda S, Yamamoto H, Masuda M, Takei Y, Nakahashi O, Kozai M, Tanaka S, Nakao M, Taketani Y, Segawa H, Iwano M, Miyamoto KI, Takeda E. Down-regulation of renal type IIa sodium-dependent phosphate co-transporter during lipopolysaccharide-induced acute inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;Apr;306(7):F744-750. doi:10.1152/ajprenal.00474.2013. 査読有.

Nakahashi O, Yamamoto H, Tanaka S, Kozai M, Takei Y, Masuda M, Kaneko I, Taketani Y, Iwano M, Miyamoto K, Takeda E. Short-term dietary phosphate restriction up-regulates ileal fibroblast growth factor 15 gene expression in mice. *J Clin Biochem Nutr*. 2014;Mar54(2):102-108. doi:10.3164/jcfn.13-109. 査読有.

Tatsumi S, Fujii O, Miyagawa A, Miyamoto K. Sodium-dependent inorganic phosphate transporters and biomineralization. *Clin Calcium*. 2014;Feb;24(2):249-255. doi: [CliCa1402249255](https://doi.org/10.1111/CliCa1402249255). 査読無.

Ohnishi R, Segawa H, Ohmoto T, Sasaki S, Hanazaki A, Mori A, Ikuta K, Furutani J, Kawakami E, Tatsumi S, Hamada Y, Miyamoto K. Effect of dietary components on renal inorganic phosphate (Pi) excretion induced by a Pi-depleted diet. *J Med Invest*. 2014;61(1.2):162-170. http://medical.med.tokushima-u.ac.jp/jmi/vol61/pdf/v61_n1-2_p162.pdf 査読有.

〔学会発表〕(計 10 件)

Sawako Tatsumi, Atsumi Miyagawa, Osamu Fujii, Mao Ogata, Ichiro Kaneko, Hiroko Segawa, Ken-Ichi Miyamoto. Hepatectomy-Induced Hypophosphatemia: Mechanisms Underlying Downregulation of Phosphate Transport in the Small Intestine. *American Society of Nephrology. Kidney Week 2016*. シカゴ (米国) 2016/11/17.

Kayo Ikuta, Hiroko Segawa, Shihoko Yuki, Ichiro Kaneko, Ai Hanazaki, Toru Fujii, Aoi Kushi, Sawako Tatsumi, Ken-Ichi Miyamoto. Salivary Pi Handling May Be under the Control of Gastrointestinal Pi Sensing. *American Society of Nephrology Kidney Week 2016*. シカゴ (米国) 2016/11/16.

Ken-Ichi Miyamoto.Regulation of Renal Phosphate Handling : Inter-organ Communication.

American Society of Nephrology Kidney Week2016. シカゴ (米国) 2016/11/16.

Ken-ichi Miyamoto and Yutaka Taketani. Phosphorus content in daily foods and drinks: Does it matter?XVIII International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease (ICRNM2016). 沖縄コハシヨシセンター (沖縄県宜野湾市) 2016/4/19.

Ichiro Kaneko, Rimpi K Saini, G.Kerr Whitfield, Mikiko Ito,Hiroko Segawa, Sawako Tatsumi,Ken-ichi Miyamoto, Mark R.Haussler, and Peter W.Jurutka. A Nurr1-dependent phosphaturic hormone gene that is transcriptionally regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D. XVIII International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease(ICRNM2016). 沖縄コハシヨシセンター (沖縄県宜野湾市) 2016/4/19.

Ai Hanazaki, Hiroko Segawa, Kayo Ikuta, Toru Fujii, Ichiro Kaneko, Shihoko Yuki, Shiori Nishiguchi, Keiji Notsu, Yuji Shiozaki, Sawako Tatsumi, Ken-ichi Miyamoto. Genetic Deletion of NaPi-2c Rescues Phenotype of klotho Knockout Mice without Improving Severe Hyperphosphatemia. American Society of Nephrology Kidney week. サテイト (米国).2015/11/8.

Ichiro Kaneko¹, Jui-Cheng Hsieh², G. Kerr Whitfield², Hiroko Segawa¹, Ken-ichi Miyamoto¹, Mark R. Haussler², Peter W. Jurutka^{2,3}. 1,25-Dihydroxyvitamin D enhances human tryptophan hydroxylase gene expression through vitamin D responsive elements in human brain cells. ACN2015 Asian Congress of Nutrition. 横浜 (神奈川県横浜市) 2015/5/16.

Hiroko Segawa, Ichiro Kaneko, Yuji Shiozaki, Sawako Tatsumi, Ken-ichi Miyamoto. The role of Na⁺-dependent Phosphate transporters in the body. ACN2015 Asian Congress of Nutrition. 横浜 (神奈川県横浜市) 2015/5/15.

Yutaka Taketani, Masashi Masuda, Hisami Yamanaka-Okumura, Sawako Tatsumi, Ken-ichi Miyamoto, Eiji Takeda, Hironori Yamamoto. Niacin and Chronic Kidney Disease. ACN2015 Asian Congress of

Nutrition. 横浜 (神奈川県横浜市) 2015/5/15.

Kayo Ikuta, Hiroko Segawa, Shohei Sasaki, Ichiro Kaneko, Yuji Shiozaki, Sawako Tatsumi, Ken-ichi Miyamoto. Inorganic Phosphate Handling in Salivary Glands. American Society of Nephrology kidney week. 横浜 (米国) 2014/11/11.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 賢一 (MIYAMOTO, Kenichi)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号 : 70174208

(2) 研究分担者

瀬川 博子 (SEGAWA, Hiroko)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・講師
研究者番号 : 70325257