

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10206

研究課題名(和文) hANPによる心筋細胞内PPAR 賦活系の解明と心筋虚血再灌流障害の抑制への応用

研究課題名(英文) Atrial natriuretic peptide induces peroxisome proliferator

研究代表者

川本 俊輔 (Kawamoto, Shunsuke)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：20400244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ANP (Atrial Natriuretic Peptide: 心房性ナトリウム利尿ペプチド)の心筋保護効果に関して種々の報告がある。一方で、PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor : ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体)のアゴニストが心筋虚血再灌流障害抑制効果を持つことが知られている。ブタ心筋虚血再灌流モデルを作成し、ANP製剤であるカルペリチドの投与の有無により2群に分けて検討した。本研究により、ANPが心筋虚血再灌流障害後の心筋細胞内のPPAR の発現に対して保護効果を有することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Atrial natriuretic peptide is a cardiac atrium-derived hormone and its cardioprotective effects have recently been confirmed, but the actual mechanism underlying these effects has not been well elucidated. In this study, we proposed that atrial natriuretic peptide achieves its effects in part via peroxisome proliferator activated receptor c, a nuclear receptor. Atrial natriuretic peptide may achieve its cardioprotective effects in part via the activation of the peroxisome proliferator activated receptor c pathway, particularly in central areas of ischemic lesions.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：心筋虚血再灌流 ANP PPAR

## 1. 研究開始当初の背景

虚血障害は臓器への酸素をはじめとした供給物質を絶ち、代謝環境の変化を引き起こし、重大なストレスを引き起こす。その後、血流が再開されることで、直ちに虚血前の状態が回復されるわけではなく、むしろ様々な生理的有害物質が産生され、虚血時以上の障害が引き起こされる。これが虚血再灌流障害であり、臓器の種類や虚血時間によってその程度は異なるが、この現象は時に虚血を経ていない他の臓器にまで炎症の波及としての影響を及ぼす。この一連の生体反応には血管内皮細胞の障害や好中球の活性化が関わるとされ、具体的に関与する物質としては活性酸素を中心に各種サイトカイン、アラキドン酸等多岐にわたる。一方で、これらの反応に対する抑制系も存在し、活性酸素を排除するオキシダントスカベンジャー酵素等が知られている。心筋における虚血障害は、その臓器としての活動性・重要性からも影響は甚大で、その極型は心筋梗塞であり、時として致命的となる。近年の循環器治療の発展に見られるように、心筋梗塞に対する冠動脈再疎通療法は、虚血性心疾患の予後を著しく改善したが、心筋梗塞治療後の再灌流障害による心ポンプ機能低下は今日でもなお、この疾患の患者の予後や活動度に大きな影響を与えている。冠動脈の閉塞によらない心筋虚血再灌流障害も実臨床上の現象としてある。心臓外科における開心術の際は心臓を一時的に停止させることが不可避であり、人工的に虚血再灌流障害を作り出していると言える。心筋保護法が改善した現代においても、虚血前の不全心など心筋の状態によっては、虚血再灌流障害の影響が強く表れる場合がある。また、心停止時間が延長した場合にも心拍動再開後に短期的、あるいは、長期的に心機能が低下することがあり、予後の悪化に大きく関わることになる。上記を背景として、心筋虚血再灌流障害抑制のための数多くの基礎的な研究がなされてきた。しかしながら、臨床的有効性を確認し得た薬剤に関する研究は決して多くはない。Kitakaze らは 2007 年の J-WIND study の報告の中で、ANP (atrial natriuretic peptide : 心房性ナトリウム利尿ペプチド) 製剤であるカルペリチド (human atrial natriuretic peptide : hANP) の投与が心筋梗塞後の患者の心機能を改善することを示した。ANP は本邦で構造が解明された 28 のアミノ酸からなるホルモンであり、利尿作用・血管拡張作用・レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制作用、および、それらの作用に伴う心血管系の改善効果が知られている。他のナトリウム利尿ペプチドとしては、B-type natriuretic peptide (BNP)、C-type natriuretic peptide (CNP) が知られている。ANP の受容体には Natriuretic peptide receptor-A (NPRA)、Natriuretic peptide receptor-B (NPRB)、Natriuretic peptide receptor-C (NPRC) の 3 種類がある。

NPRA と NPRB はグアニル酸シクラーゼと結合しており、cyclic guanosine monophosphate (cGMP) をそのシグナル伝達物質とするが、NPRC はグアニル酸シクラーゼと結合しておらず、ANP のクリアランスに関わる。ANP は主に NPRA に結合して作用を惹起するが、NPRC との親和性も比較的高く、その半減期は 3 分と言われ比較的短い。この 3 つの受容体はいずれも心筋での発現が確認されているが、心筋においては NPRA が NPRB よりも優位であると言われている。治療薬への応用としては、本邦でのみ ANP 製剤であるカルペリチド (hANP) が心不全治療薬として臨床応用されている。近年この hANP に関して、心筋梗塞時の梗塞範囲の縮小効果をはじめとした虚血再灌流障害抑制効果があることが動物実験レベルで分かってきている。さらに、心筋の ANP 受容体の特異的に抑制した動物実験において心肥大や線維化がみられたとする報告があり、ANP が受容体を通して直接心筋に作用する経路があることを示している。近年、複数の臓器での虚血再灌流障害抑制作用を有することが知られてきている反応系の受容体として、Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) : ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体がある。PPAR は nuclear hormone receptor superfamily に属する核内受容体であり、他に PPAR $\alpha$ ・PPAR $\beta$  のサブタイプがある。さらに、PPAR には PPAR $1$  と PPAR $2$  があり、PPAR $1$  はほとんどの組織で発現しているのに対し、PPAR $2$  は脂肪細胞に存在する。リガンドの存在下に、retinoid X receptor (RXR) と二量体を形成した PPAR は、遺伝子のプロモーター領域に存在する PPAR response elements (PPREs) に結合し、遺伝子発現を調節する。PPAR の主な機能は脂肪組織の分化であるが、他に抗炎症作用があることが示されており、また、そのアゴニストはインスリン抵抗性を改善することから、糖尿病治療薬として応用されている。さらには、このアゴニスト薬製剤が心筋虚血再灌流障害抑制効果を示した実験結果が報告されている。心筋における PPAR の発現は脂肪細胞に比べて多くはないが、PPAR をノックアウトした心筋で脂肪酸代謝及び心機能が低下したとする報告があり、ANP と同様に心筋そのものにおける PPAR 反応系の存在とその心筋保護効果が示唆される。さらに、PPAR はその下流において主に脂肪組織から産生されるアディポカインの 1 つであるアディポネクチンを誘導することが分かっている。アディポネクチンは抗糖尿病効果や抗炎症効果が知られているが、心筋虚血再灌流障害に対しても保護作用があることが明らかとなっている。興味深い知見として、心不全患者に hANP を投与したことで血中のアディポネクチンが増加したという結果が報告されており、ANP と PPAR の何らかの関係を

示唆する所見とも考えられる。このように、ANP と PPAR はどちらも心筋虚血再灌流障害抑制効果が明らかにされてきており、心筋における反応系の存在も示され、下流のターゲットも分かっている。しかし、この両分子の関連ははまだ明らかにされていない。本研究では、この2つの物質に着目した。つまり、心筋における ANP の受容体刺激によって PPAR が活性化され、それを介して心筋虚血再灌流障害が抑制される系が存在するのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、ブタの心筋虚血再灌流モデルを用いて ANP が心筋内の PPAR を誘導するかどうか明らかにし、ANP の心筋保護を目的とした使用を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 実験プロトコール

ブタにメドミジン 0.06 mg/kg、ミダゾラム 0.3 mg/kg の筋肉内注射施行後、気管内挿管をし全身麻酔を行った。麻酔はセボフルランの吸入、ケタミン 0.75 mg/kg/h、フェンタニル 0.6 mg/kg/h 持続投与で維持した。合成 hANP 製剤であるカルペリチド (hANP: ハンブ®、第一三共株式会社、東京) 投与群 (ANP: A 群, n = 8) では、麻酔開始時から実験終了時まで hANP を 0.05 µg/kg/min の速度で持続投与し、hANP 非投与群 (no medication: N 群, n = 8) は hANP を投与しなかった。N 群には hANP の vehicle である 5%ブドウ糖は投与しなかった。hANP の投与量については、添付文書上 0.1 µg/kg/min と記載されているが、実臨床ではその血圧降下作用から 0.05 µg/kg/min 程度で投与されることが多く、実際にヒトに投与する場合を想定して投与速度を 0.05 µg/kg/min とした。投与経路は耳の皮静脈から単独ラインで投与した。また、A 群においては虚血前 (pre) の dP/dT を測定する段階ですでに 1 時間 hANP が投与されるため、hANP の投与そのものが血行動態に与える影響を調べるために、最初の dP/dT を測定した後に虚血を起こさないで hANP を 5 時間投与した群 (no ischemia, ANP: NA 群) の検討を加えている。仰臥位で右頸部から動脈ラインを確保し、スワン・ガンツカテテルを留置し、Visilance® (Edwards Life Science, Irvine, CA, USA) に接続した。1%キシロカインで局所麻酔後、胸部正中切開を行い、心臓を露出した後、心尖部から左室内に血管内留置用カテテル (22G) を留置し、心内圧の測定を行えるようにした。ヘパリン 5 ml 投与後に心表面より左冠動脈前下行枝を同定し、起始部から 5 cm の部分をシリコン製のリトラクト・オ・テープ® (トノクラ医科工業株式会社、東京) を 2 重に通して 30 分間遮断した。遮断解除前にヘパリンを 1 ml 追加投与し、その後遮断解除・再灌流を行った。虚血前後は不整脈の予防のためリドカイン

100 mg と硫酸マグネシウム 20 mEq の点滴静注を行い、心電図モニターを見ながら適宜 10 mg、または、20 mg のキシロカイン静脈内注射を行った。7 頭 (A 群 4 頭、N 群 3 頭) については虚血中にニフェカルト塩酸塩 (トリアイヨー、福島) 0.4 mg/kg/h の投与を行い、致死的不整脈の予防を行った。

輸液は乳酸リンゲル液を中心静脈血圧が 9 ~ 12 mmHg に保たれるように速度を調整し、血糖値が 60 mg/dl 以上に維持されるよう適宜ブドウ糖を混入して調整した。

再灌流 4 時間経過後に過鎮静下に塩化カリウムの静脈内投与を行い、犠牲死させた。

NA 群においては hANP 投与開始前に虚血群と同様に正中切開・心内圧ラインを挿入して dP/dT を測定し、その後心筋虚血を誘導せずに 5 時間 hANP を投与した際の 1 時間ごとの dP/dT、血行動態を測定した。補液速度や血糖に関しては虚血群と同様の基準で管理を行った。

### (2) 血行動態評価

動脈圧ラインから血圧を測定、心電図モニターにて心拍数の計測をリアルタイムで行った。また、スワン・ガンツカテテルにて肺動脈圧、中心静脈圧、肺動脈楔入圧を測定、Visilance® にて心拍出量の算出を行った。また、心筋酸素消費量の目安として収縮期血圧と心拍数の積である double product を算出した。左室心内圧は心尖部から挿入したカテテルにて測定を行い、虚血群においては虚血前、再灌流後 1 時間おきに 4 時間後までの値を、非虚血群 (NA 群) においては hANP 投与前と投与後 1 時間おきに 5 時間目までの値を Power Lab® (AD instruments Japan、名古屋) にて記録した。左室心内圧は LabChart pro® (AD instruments, Japan、名古屋) にて解析し、左室拡張終期圧及び dP/dT (圧の変化率) を測定した。

### (3) 血液生化学評価

虚血再灌流心筋障害の程度を表すバイオマーカーである血中のクレアチニン・キナーゼ MB 分画 (CK - MB) およびトロポニン T (Troponin T) の値を、虚血前および再灌流後 1 時間おきに 4 時間目まで測定した。具体的には各タイムポイントで動脈血ラインから採血を行い、1 時間冷蔵した後に 3000 rpm で 10 分間遠心して血清を採取した。測定は SRL, Inc. (東京) にて行った。

### (4) mRNA 抽出と quantitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR)

心筋組織は虚血中心部 (central)、虚血辺縁部 (marginal)、遠隔部 (remote) の 3 領域から採取した。これを液体窒素に入れた後 -80 °C で保存、冷凍した状態のまま破砕し、Qiazol lysis reagent (QIAGEN, Studio city, CA, USA) を加え超音波破砕を行い、製造元のプロトコール通りに RNeasy plus universal mini kit (QIAGEN, Studio city, CA, USA) を用いて total RNA の抽出を行った。2 µg の mRNA をもとに High Capacity cDNA Reverse

Transcription Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) にて逆転写を行い、ABI PRISM 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いて PPAR $\alpha$  及び PPAR $\beta$  による反応系の下流にある LXR 21) の mRNA の発現レベルの評価を行った。アクチンをインターナルコントロールとし、プライマーとしては pig PPAR $\alpha$ - (Ss03394829\_m1), pig LXR- (Ss03389236\_m1), pig ACTB (Ss03376081\_u1) (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用い、増幅反応の基材として Taqman<sup>®</sup> Universal PCR Master MIX<sub>2</sub>, no UNG (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いた。

#### (5) PPAR タンパク評価 (Western blotting)

虚血中心部(central)から採取した心筋組織を-80<sup>°</sup>Cで保存、これをチューブごと液体窒素中に入れた状態からすばやく破砕した。これを超音波破砕し、5分間95<sup>°</sup>Cとした後14000 rpmで10分間遠心して上清をとって蛋白抽出液を得た。Versamax microplate reader<sup>®</sup> (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) を用いてタンパク濃度測定を行い、SDS-PAGE buffer にて希釈した後5-20%ゲル(SuperSep<sup>™</sup> TM Ace 5-20%, 17 well: 和光純薬工業、大阪)に各サンプルを総蛋白30 $\mu$ gずつをのせて電気泳動を行った。蛋白はセミドライプロットティングによりpolyvinylidene difluoride膜(AE6667: ATTO CORPORATION、東京)に移した後、5%スキムミルクにて1時間ブロッキングを行った。1次抗体としては anti-PPAR rabbit polyclonal IgG (ab19481: Abcam plc, Cambridge, UK: ) を用い、2次抗体として horseradish peroxidase conjugated anti-rabbit immunoglobulin antibodies (NA934V: GE healthcare UK Limited, Buckinghamshire, UK: ) を用いて抗原抗体反応を行った。コントロールローディング抗体としては、anti-actin rabbit antibody (bs-0061R: Bioss antibodies, Woburn, MA, USA) を用いた。蛍光反応はイムノスター(和光純薬工業、大阪)を用い、image Quant LAS7000 (GE Healthcare Bio-Sciences AB, Björkgatan, Sweden) にてバンドの定量を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 各群の背景

平均体重は、N群は31.2 $\pm$ 1.3 kg、A群で30.9 $\pm$ 1.5 kg、NA群で29.7 $\pm$ 1.1 kgであり、3群間で有意差はなかった(P=0.216)。術中に投与した乳酸リンゲル液の量はN群で1,312.5 $\pm$ 415.5 ml、A群で1,737.5 $\pm$ 856.0 ml、NA群で1,150.0 $\pm$ 348.8mlであり、3群間で有意差はなかった(P=0.254)。虚血2群およびNA群の血行動態の変化を表1に示す。虚血中の心室細動か

ら蘇生に成功した場合でも、その後ショック状態であったブタは検討から除外している。A群の4時間後の収縮期圧(BP)はN群よりも低く(N:96.3 $\pm$ 14.8 mmHg : A :79.4 $\pm$ 10.5 mmHg, P=0.020)、A群の4時間後の心拍出量(CO)はN群のそれよりも低かった(N:2.5 $\pm$ 0.5 l/min : N :2.0 $\pm$ 0.4 l/min, P=0.036)。また、心筋酸素消費量の目安として収縮期血圧と心拍数の積である double product は、4時間後においても両群間で有意差はみられなかった(N群:9,459.9 $\pm$ 2,207.5 : A群:7,673.6 $\pm$ 1,380.6, P=0.073)。

### (2) 心機能評価

虚血前のdP/dTの平均はA群で低値傾向であり(N群:8,286.4 $\pm$ 2,391.9 mmHg/s versus A群:6,426.5 $\pm$ 1,555.3 mmHg/s, P=0.086)。A群の再灌流1時間後におけるdP/dTの平均はN群のそれよりも有意に低かった(N群:6,382.9 $\pm$ 1,708.2 mmHg/s versus A群:4,265.1 $\pm$ 1,005.1 mmHg/s, P=0.009)。この差は、再灌流2時間後においても有意であった(N群:6,040.0 $\pm$ 1459.0 mmHg/s versus A群:4,545.9 $\pm$ 1,199.9 mmHg/s, P=0.042)。再灌流4時間後におけるN群:A群のdP/dTは、N群:4,456.9 $\pm$ 1,240.1 mmHg/s versus A群:4,161.3 $\pm$ 1,108.4 mmHg/sであり、差は認められなかった。2way-ANOVAで比較すると、N群とA群では差があり(P<0.05)、preとそれ以降の各時間で差がみられた(P<0.05)。虚血前(pre)と再灌流4時間後(4h)でdP/dTの変化率を比較すると両群間で差はなく(N:0.55 $\pm$ 0.14 versus A:0.67 $\pm$ 0.18, P=0.184)、虚血前と再灌流1時間後で比較しても(N:0.78 $\pm$ 0.12 versus A:0.68 $\pm$ 0.16, P=0.167)とその低下の程度に群間の差はみられなかった。しかし、再灌流1時間後と4時間後とで各群のdP/dTの変化率を比較すると、N群では再灌流1時間後と4時間後で0.70 $\pm$ 0.12の変化率であるのに対し、A群の変化率は0.99 $\pm$ 0.17と低下がみられず、有意な群間の差があった(P=0.001)。各群の変化率を2way-ANOVAで比較すると差がなく(P=0.945)、preとそれ以降の各時間で差がみられた(P<0.05)。

虚血を起こさずにhANPを5時間投与した群(NA群)のdP/dTの変化を図3Dに示す。hANPを投与する直前(0)のdP/dTの値は7,313.7 $\pm$ 1,986.1 mmHg/sであり、投与開始1時間後に6,450.8 $\pm$ 1,156.3 mmHg/sとやや低下するも有意な変化ではなかった(P=0.926)。しかし、5時間後の値は4,417.4 $\pm$ 1,166.4 mmHg/sであり、hANP投与前と比較すると有意に低下した(P=0.047)。NA群の1時間後の値6,450.8 $\pm$ 1,156.3 mmHg/sは実験開始、つまりhANP投与から1時間経過したA群のpreのdP/dTの値6,426.5 $\pm$ 1,555.3 mmHg/sと近似しており、実験開始からの時間経過に差があるもののその時点までのhANP投与時

間は NA 群と A 群とで同じであるので、hANP が投与されていなければ A 群の虚血前の dP/dT の値は、NA 群の hANP 投与開始前 (0) の値  $7313.7 \pm 1986.1$  mmHg/s に近似した値と想定することはできるかもしれない。この値と N 群の pre 値  $8,286.4 \pm 2,391.9$  mmHg には統計学的差がなく ( $P = 0.501$ )、その条件下での再灌流 4 時間目の N 群と A 群の dP/dT に差がなかった。

### (3) 心筋障害のバイオマーカー

各測定ポイント毎に得られた血中の CK-MB、トロポニン T の濃度を比較した。N 群と A 群における CK-MB、ならびに、トロポニン T は、A 群でやや低値の傾向を示すものの、統計学的有意差はなかった。CK-MB のピーク値の平均は、N 群と A 群でそれぞれ、 $21.8 \pm 13.9$  ng/ml versus  $12.9 \pm 6.1$  ng/ml ( $P = 0.128$ ) で、トロポニン T のピーク値の平均は、 $1.67 \pm 1.85$  ng/ml versus  $0.52 \pm 0.78$  ng/ml ( $P = 0.137$ ) であり、心筋障害の急性期バイオマーカー指標に関しては両群間で有意差はみられなかった。

### (4) PPAR mRNA 及び PPAR 蛋白の発現評価

qRT-PCR による PPAR mRNA 評価では、marginal 領域と remote 領域においてはその発現量に群間の差がなかったが、central 領域における PPAR mRNA の発現量は A 群で有意に高かった ( $P = 0.023$ )。PPAR mRNA の発現量に関して N 群と A 群間で有意差が見られた central 領域において、それぞれの群での PPAR の蛋白レベルでの発現を Western blotting にて定量した。central 領域から採取した心筋組織中の PPAR 蛋白の発現は A 群において有意に高かった ( $P = 0.032$ )。

### (5) LXR mRNA の発現の評価

qRT-PCR による LXR mRNA 発現評価では、central 領域、marginal 領域、remote 領域ともに群間における差はみられなかった。

本研究において心筋虚血再灌流障害急性期における ANP の効果は示すことができなかったが、ANP が心筋虚血再灌流領域の PPAR 発現に対して保護効果を有することが示唆された。このことから、心停止を伴う開心術時や心移植時に hANP を投与することで、その後の経過中に PPAR を介した心機能や予後の改善効果が得られる可能性が示唆された。ANP の効果の更なる評価や ANP-PPAR の経路を裏付けるメカニズムの詳細な検討により、ANP が心臓血管外科領域における手術成績の向上に寄与することが期待される。

ANP が心筋細胞内で PPAR を誘導するシステムがあり、虚血再灌流障害の軽減に寄与すると仮説を立てた。そのことを明らかにするために、ブタ心筋虚血再灌流モデルを作成し、ANP 製剤であるカルペリチド(hANP)の投与の有無による比較を行った。その結果、hANP 投与群の PPAR mRNA 発現は虚血域において有意に多く、同部位の PPAR 蛋白発現も有意に

高かった。しかし、hANP は再灌流後の心機能の更経時的な悪化を防ぎ得る傾向がみられたものの、心筋虚血再灌流急性期における hANP の保護効果を確認することはできなかった。本研究により、ANP は心筋虚血再灌流領域の PPAR の発現に対して保護効果を有することが示唆されたが、そのメカニズムと効果の有無、効果発現の時期については更なる検討が必要である。

## 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 1 件)

1. Tomoyuki Suzuki, Yuriko Saiki, Akira Horii, Shinichi Fukushima, Shunsuke Kawamoto, Osamu Adachi, Masatoshi Akiyama, Koki Ito, Naoki Masaki, Yoshikatsu Saiki. Atrial natriuretic peptide induces peroxisome proliferator activated receptor during cardiac ischemia-reperfusion in swine heart. Gen Thorac Cardiovasc Surg (2017) 65:85-95 査読あり

DOI 10.1007/s11748-016-0704-6

[学会発表](計 件)

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 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 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

川本 俊輔(Kawamoto, Shunsuke)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：20400244

(2)研究分担者

齋木 佳克(Saiki, Yoshikatsu)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：50372298

本吉 直孝(Motoyoshi, Naotaka)  
東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師  
研究者番号：40375093

河津 聡(Kawatsu, Satoshi)  
東北大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：80633685

堀井 明(Horii, Akira)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：40249983

阿部 高明(Abe, Takaaki)  
東北大学・医工学研究科・教授  
研究者番号：80292209

西條 芳文(Saijo, Yoshifumi)  
東北大学・医工学研究科・教授  
研究者番号：00292277

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )