

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K07033

研究課題名(和文)胎生～成体期海馬ニューロン新生を微小環境シグナル動態を中心に解析する

研究課題名(英文) Analysis of embryonic to adult neurogenesis with a special emphasis on microenvironmental signal

研究代表者

石 龍徳 (Seki, Tatsunori)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：20175417

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)：海馬の顆粒細胞層では、顆粒細胞が、顆粒細胞前駆細胞(GCP)によって、一生の間産生されている。この永続的なニューロン新生のメカニズムを理解するためには、胎生期～成体期までのニューロン新生を包括的に解析することが必要である。この顆粒細胞層の胎生期における形成機構を明らかにするために、本研究ではGCPの細胞膜上に発現するCXCR4分子の動態や機能を解析した。解析の結果、GCPの分化や移動の過程で、CXCR4がリン酸化された後、中心体・ゴルジ体・リソソームへ細胞内輸送されることが分かった。また、CXCR4を介したシグナルはGCPの分化、移動、位置決定を調節することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般にニューロンの新生は、胎生期に起こり生後には起こらない。しかし、海馬歯状回の顆粒細胞層では、顆粒細胞前駆細胞(granule cell progenitors, GCP)によって、顆粒細胞が一生の間新生され続けている。この生後に起こるニューロン新生は海馬の学習・記憶や神経疾患に関係することが報告されている。本研究結果は、CXCR4を介したシグナルが、GCPの分化、移動、位置決定を調節することを示している。このニューロン新生の調節機構の解明は、神経細胞移植などの再生医療の開発に役立つことが考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the dentate gyrus (DG) of the hippocampus, granule cells are continuously generated throughout the life of mammals by granule cell progenitors (GCPs). To understand the mechanisms of this persistent neurogenesis, comprehensive analysis of the neurogenesis of dentate granule cells, from embryonic to adult stages is required. To understand the mechanism of GCL formation, we investigated the dynamics and function of CXCR4 which is expressed by the GCPs and is a receptor of the CXCL12 chemokine secreted by cells surrounding the DG. The present results suggest that during the development and migration of GCPs, CXCR4 on the plasma membrane is phosphorylated, internalized, sorted to the centrosomes, Golgi apparatus, and lysosomes, and functionally regulates GCP differentiation, migration and positioning.

研究分野：神経発生学

キーワード：海馬 神経前駆細胞 CXCR4 細胞分化 細胞移動

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来成体の脳には幹細胞は存在せず、ニューロンは決して新生されないと 100 年間信じられてきた。しかし、近年海馬などのごく一部の脳では成体になってもニューロンが新生されていることが明らかになった。現在このニューロン新生は、記憶・学習機構、てんかんや虚血時の神経再生機構、精神疾患などに関与することが明らかになってきている (Kempermann, 2011)。また、成体脳の神経幹細胞を利用した再生医療なども精力的に研究されている (Sawada and Sawamoto, 2013)。

一般に幹細胞の維持や細胞新生には微小環境 (ニッチ) が必要であることが知られている。成体脳のニューロン新生における微小環境 (ニッチ) については、10 年以上前に考察し、総説として発表した (Seki, 2003)、その当時は、解析の環境が整っていなかった。現在は、造血幹細胞系で、幹細胞とニッチ細胞の研究が進み、ニューロン新生のニッチについても解析の環境が整ってきた。そこで、本研究では、胎生期～成体期のニューロン新生を、微小環境の細胞間シグナルの作用機序を中心として、包括的に解析することにした。

胎生期～成体期で、海馬歯状回顆粒細胞のニューロン新生を支持することが予想されるシグナル系は、C-X-C モチーフケモカイン 12 (CXCL12) /CXC モチーフ型ケモカイン受容体 4 (CXCR4) シグナルである。なぜなら、1) 胎生期の脳新皮質と海馬に発現する分子をマイクロアレイで網羅的に解析したところ (塩田先生 (昭和大・医・解) との共同研究) 海馬で多く発現していた、2) CXCL12 は、造血幹細胞系でニッチ細胞から分泌されている分子として知られており (Nagasawa, 2014)、神経幹細胞にはその受容体である CXCR4 が発現している (Li and Pleasure, 2007)、3) CXCR4 遺伝子欠損マウスでは胎生期の歯状回形成に異常が見られる (Li and Pleasure, 2007)、4) また、成体期では CXCR4 遺伝子欠損マウスに異所性の新生ニューロンがみられる (Kolodziej et al., 2008)、5) *In situ hybridization* の結果では、神経前駆細胞には CXCR4 mRNA が発現し、髄膜や海馬溝の細胞 (推定ニッチ細胞) には CXCL12 mRNA が発現している (Allen Brain Atlas)。

このように、海馬のニューロン新生に CXCL12/CXCR4 シグナル系が関与していることは示唆されているが、その作用機序の詳細な解析はなされていない。

2. 研究の目的

現在成体海馬のニューロン新生は、再生医療、記憶・学習機構、精神疾患など様々な分野で注目され、精力的に研究されているが、今までの研究では、胎生期の海馬のニューロン新生が、どのようにして生後～成体期のニューロン新生に引き継がれていくのかといった視点がまったく欠けている。本研究では、このニューロン新生の連続性を、ニューロン新生を支持する微小環境シグナルの作用機序に着目して、包括的に解析することが目的である。そのために、本研究では、CXCL12 産生ニッチ細胞と CXCR4+神経幹細胞・前駆細胞という視点を導入して、CXCR4+神経前駆細胞の分布・動態、細胞内における CXCR4 分子の動態を、まず胎生期に解析し、海馬ニューロン新生における CXCL12/CXCR4 シグナルの作用機序を検討した。このメカニズムが解明されれば、将来成体脳で、神経前駆細胞から機能的なニューロンへの人為的な分化誘導が可能になり、再生医学の研究に大いに貢献することが期待される。

3. 研究の方法

海馬の顆粒細胞を形成する神経前駆細胞は、グリア線維性酸性タンパク (GFAP) を発現していることが明らかになっている (Seki et al., 2014)。そこで、神経前駆細胞を可視化するために *Gfap* 遺伝子のプロモーター制御下に緑色蛍光タンパク (GFP) を発現する *Gfap*-GFP 遺伝子改変マウスを用いた。麻酔した胎仔から脳を取り出し、4%パラホルムアルデヒドで固定した。その後、20 ミクロンの凍結切片を作成し、蛍光抗体法により免疫組織化学を行った。CXCR4 の検出では、非リン酸化型 CXCR4 を検出するために、抗体 UMB2 (Abcam) を用いた。また、すべての CXCR4 (リン酸化型と非リン酸化型) を検出するためには、切片を脱リン酸化酵素の λ フォスファターゼにより処理した後に UMB2 抗体を用いた。その他、GFP, GM130 (ゴルジ体マーカー, γ -tubulin (中心体マーカー), Ki67 (増殖細胞マーカー), LAMP1, NeuroD (神経前駆細胞マーカー), Prox1 (海馬顆粒細胞マーカー), p73 (Cajal-Retzius 細胞マーカー) に対する抗体を用いた。

さらに CXCL12 / CXCR4 シグナル伝達の役割を明らかにするために、*Gfap*-GFP マウスの脳室内に CXCR4 アンタゴニストの AMD3100 を投与した。

4. 研究成果

(1) 歯状回の顆粒細胞層を形成する *Gfap*-GFP 陽性神経前駆細胞は、胎生 18 日目の海馬では、脳室 (VZ) 側 (図 1A の四角枠 1) の脳室層に存在する。そこから、軟膜 (Pia) 側 (図 1A の四角枠 2) に移動し、軟膜直下を軟膜に対して平行に移動しながら、最終的に歯状回 (DG) (図 1A の四角枠 3) に至る (Seki et al., 2014)。この移動経路中の *Gfap*-GFP 陽性神経前駆細胞における非リン酸化型 CXCR4 の発現を調べたところ、脳室層側では、*Gfap*-GFP 陽性神経前駆細胞の細胞膜上に存在し (図 1b)、軟膜側を移動している *Gfap*-GFP 陽性神経前駆細胞や歯状回に到着した *Gfap*-GFP 陽性神経前駆細胞では、細胞内に点状に存在していた (図 1a2, 3, b2, 3, c2, 3)。おそらく、細胞膜上にあった CXCR4 受容体が、移動中に細胞内に取り込まれたと考えられる。

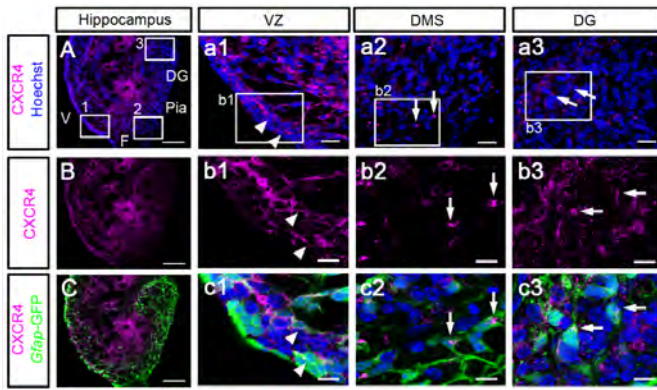


図1 胎生18日目の海馬。Gfp-GFP陽性神経前駆細胞における非リン酸化型CXCR4の発現

(2) λ フォスファターゼにより脱リン酸化処理し、リン酸化型と非リン酸化型を合わせた全CXCR4発現を調べたところ、移動中のGfp-GFP陽性神経前駆細胞の細胞膜上に陽性反応が現れた(図2)。この結果は、移動中の細胞の細胞膜上にはリン酸化型のCXCR4が局在し、細胞内の凝集体には脱リン酸化型のCXCR4が存在していることを示している。

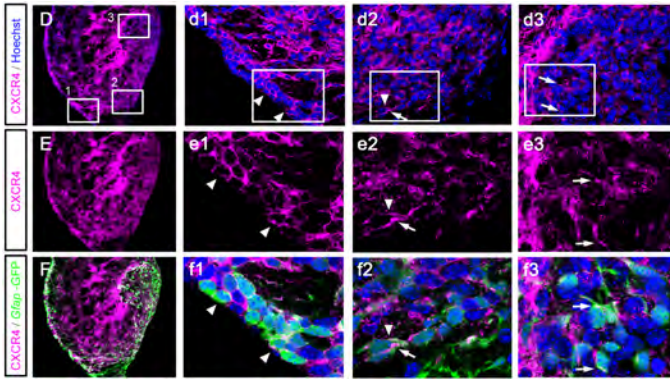


図2 胎生18日目の海馬を λ フォスファターゼにより脱リン酸化処理した。Gfp-GFP陽性神経前駆細胞におけるリン酸化型と非リン酸化型のTotal CXCR4の発現

(3) 細胞内に点状に存在するCXCR4陽性反応物の細胞内局在を、細胞内小器官のマーカであるGM130(ゴルジ体)、LAMP1(ライソゾーム)、 γ -チューブリン(中心体)の抗体を用いて調べた(図3)。その結果、CXCR4陽性反応物は、ゴルジ体、ライソゾーム、中心体の近傍に存在することが明らかになった。また、免疫電顕により、中心体の近傍にCXCR4の陽性反応を検出した。これらの結果からつぎの2つの可能性が考えられる：(1) CXCR4がライソゾームによって分解されることは免疫系などでよく知られているので、この移動中の神経前駆細胞でも、同じようにCXCR4受容体が細胞内に取り込まれ、ライソゾームによって分解されている、(2) ゴルジ体や中心体は、突起が伸長する細胞の基部に存在し、突起伸長に関係するので、CXCR4も、突起伸長に関与する。

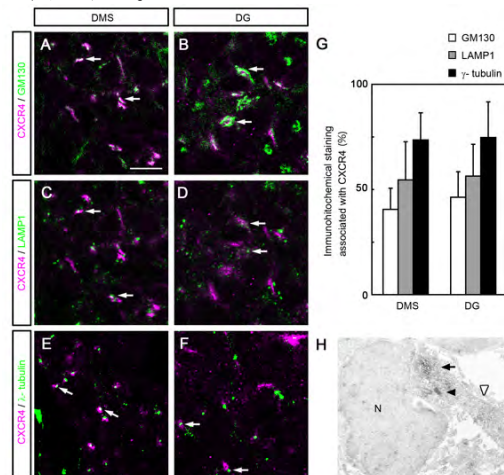


図3 CXCR4の細胞内局在の解析

(4) CXCL12/CXCR4 シグナルの機能を調べる目的で、シグナルの阻害実験を行った(図4)。CXCR4 受容体に対するアンタゴニストである AMD3100 を胎生 15 日目のマウス胎児の脳室内投与し、3 日後の胎生 18 日目にサンプリングを行った。移動中の細胞における CXCR4 の細胞内局在を調べたところ、コントロールでは、CXCR4 は細胞内に点状に存在していたが、CXCL12/CXCR4 シグナル阻害群では、細胞膜に存在していた。この結果は、CXCL12/CXCR4 シグナル阻害によって、CXCR4 の細胞内輸送が阻害されたことを示している。

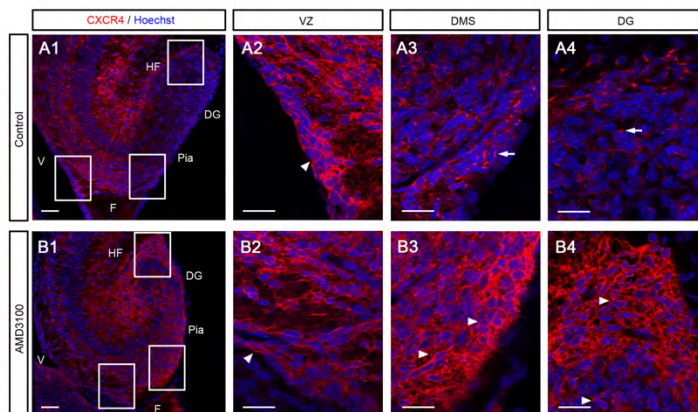


図4 CXCL12/CXCR4 シグナルを阻害すると CXCR4 分子の細胞内局在が変化する

(5) CXCL12/CXCR4 シグナルの阻害が、神経前駆細胞の細胞分化にどのように影響するのかを調べた(図5)。シグナルの阻害によって、脳室層の細胞数には違いがなかったが、脳室層の Ki67 陽性増殖細胞の数が減少し、NeuroD 陽性神経前駆細胞の数が増加していた。この結果は、脳室層の細胞では、CXCL12/CXCR4 シグナルが、神経前駆細胞の増殖を促進し、ニューロンへの分化を抑制していることを示している。

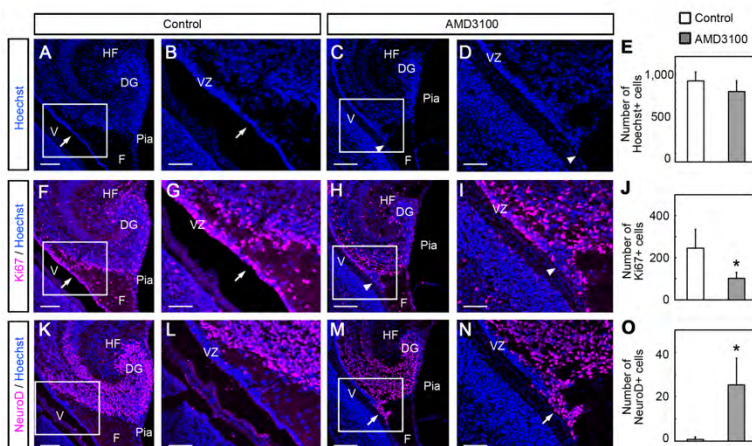


図5 CXCL12/CXCR4 シグナルの阻害は神経前駆細胞の細胞分化に影響する

(6) CXCL12/CXCR4 シグナルの阻害が、神経前駆細胞の細胞移動にどのように影響するのかを調べた(図6)。シグナルを阻害すると、歯状回(DG)に到達して顆粒細胞に分化する Prox1 陽性細胞が減少し、移動経路(DMS)に Prox1 陽性細胞が多く出現した。この結果は、CXCL12/CXCR4 シグナルが、細胞移動を促進していることを示している。また、移動中の神経前駆細胞が顆粒細胞に分化することを抑制している可能性も考えられる。

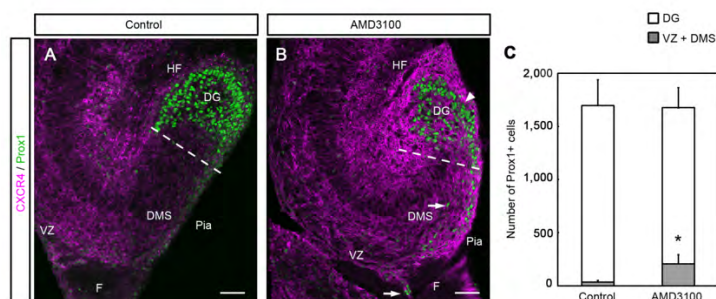


図6 CXCL12/CXCR4 シグナルの阻害は神経前駆細胞の細胞移動に影響する

以上の結果をまとめると次のようになる（図7）。研究の背景で述べたように、海馬歯状回の形成時には、その周囲（軟膜直下や海馬溝直下）に、CXCL12を分泌するCajal-Retzius細胞が存在する。そして、分泌分子CXCL12の受容体であるCXCR4はGFAP陽性神経前駆細胞に発現している。この神経前駆細胞は、脳室層（VZ）側から軟膜側に移動し（DMS）、さらに最終目的地である歯状回（DG）に向かう。この過程で、移動中の神経前駆細胞では、歯状回周辺部（特に海馬溝周囲、Hippocampal Fissure Surrounding Region, HFSR）から分泌されるCXCL12によって、細胞膜上のCXCR4受容体分子がリン酸化され、細胞内の中心体、ゴルジ体、リソソームに細胞内移行し、最終的に脱リン酸化される。このような過程を通じて、CXCL12/CXCR4シグナル系は、神経前駆細胞の分化、移動、最終的な到着位置を調節することと考えられる(Mimura-Yamamoto et al., 2017)。

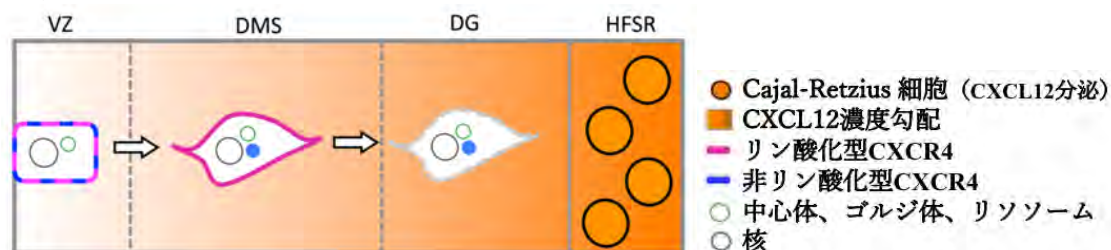


図7 海馬形成時における神経前駆細胞の移動と分化：CXCL12分子の分泌とCXCR4受容体の細胞内輸送を中心とした仮説

参考文献

- Kempermann, G. (2011). *Adult neurogenesis*. Oxford: oxford university press.
- Kolodziej, A., Schulz, S., Guyon, A., Wu, D. F., Pfeiffer, M., Odemis, V., et al. (2008). Tonic activation of CXC chemokine receptor 4 in immature granule cells supports neurogenesis in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 28, 4488-4500.
- Li, G., and Pleasure, S. J. (2007). Genetic regulation of dentate gyrus morphogenesis. *Prog Brain Res* 163, 143-152.
- Mimura-Yamamoto, Y., Shinohara, H., Kashiwagi, T., Sato, T., Shioda, S., and Seki, T. (2017). Dynamics and function of CXCR4 in formation of the granule cell layer during hippocampal development. *Sci. Rep.* 7, 5647.
- Nagasawa, T. (2014). CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) and its receptor CXCR4. *J. Mol. Med.* 92, 433-439.
- Sawada, M., and Sawamoto, K. (2013). Mechanisms of neurogenesis in the normal and injured adult brain. *Keio J. Med.* 62, 13-28.
- Seki, T. (2003). Microenvironmental elements supporting adult hippocampal neurogenesis. *Anat. Sci. Int.* 78, 69-78.
- Seki, T., Sato, T., Toda, K., Osumi, N., Imura, T., and Shioda, S. (2014). Distinctive population of Gfap-expressing neural progenitors arising around the dentate notch migrate and form the granule cell layer in the developing hippocampus. *J Comp Neurol* 522, 261-283.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miura-Yamamoto Y, Shinohara H, Kashiwagi T, Sato T, Shioda S, Seki T	4. 巻 7: 5647
2. 論文標題 Dynamics and function of CXCR4 in formation of the granule cell layer during hippocampal development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-05738-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Uemori T, Toda K, Seki T	4. 巻 27
2. 論文標題 Seizure severity-dependent selective vulnerability of the granule cell layer and aberrant neurogenesis in the rat hippocampus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hippocampus	6. 最初と最後の頁 1054-1068
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hipo.22752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsue K, Minakawa S, Kashiwagi, Toda K, Sato T, Shioda S, Seki T	4. 巻 223
2. 論文標題 Dentate granule progenitor cell properties are rapidly altered soon after birth	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Struct Funct	6. 最初と最後の頁 357-369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00429-018-1613-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi M, Seki T, Imayoshi I, Tamamaki N, Hayashi Y, Tatebayashi Y, Hitoshi S	4. 巻 66
2. 論文標題 Neural stem cells and neuro/gliogenesis in the central nervous system: understanding the structural and functional plasticity of the developing, mature, and diseased brain	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 197-206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12576-015-0421-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Namba T, Shinohara H, Seki T	4. 巻 224
2. 論文標題 Non-radial tortuous migration with cell polarity alterations of newly generated granule neurons in the neonatal rat dentate gyrus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Struct Funct	6. 最初と最後の頁 3247-3262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00429-019-01971-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Shinohara H, Seki T
2. 発表標題 Analysis of cellular migration in developmental dentate gyrus
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柏木太一, 塩田清二, 篠原広志, 石龍徳
2. 発表標題 胎生期海馬における神経幹・前駆細胞形成および神経新生機構
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠原広志, 石龍徳
2. 発表標題 Two distinctive dorsal and ventral pathways form dentate granule cell layer
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seki, T
2. 発表標題 The discovery, acceptance of adult neurogenesis, and the progress of its research
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinohara H, Seki T
2. 発表標題 The granule cells are generated by various cell types depend on several cellular migrating pathways during the developmental stages.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Gonda Y, Seki T, Hanashima C
2. 発表標題 The role of Robo1 as a dendrite guidance molecule of neocortical excitatory neurons
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Esumi S, Yanagawa Y, Sakimura K, Kagawa T, Seki T, Takebayashi H, Tamamaki N
2. 発表標題 GABAergic neuron progenitors differentiate to mature GABAergic neuron strictly but small number of them differentiate to glial cells during forebrain development
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篠原広志, 石龍徳
2. 発表標題 海馬歯状回顆粒細胞形成の分子メカニズム解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上森建至, 戸田景子, 石龍徳
2. 発表標題 ラット海馬顆粒細胞層におけるてんかん発作重症度依存性の選択的脆弱性とニューロン 新生異常
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柏木太一, 篠原広志, 塩田清二, 石龍徳
2. 発表標題 BMPシグナルによる海馬神経細胞形成制御
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本夕香, 篠原広志, 柏木太一, 佐藤亨, 塩田清二, 石龍徳
2. 発表標題 海馬顆粒細胞層形成過程におけるCXCR4の動態と機能
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松江健太, 皆川史織, 柏木太一, 佐藤亨, 塩田清二, 石龍徳
2. 発表標題 海馬歯状回の顆粒細胞前駆細胞の性質は出生直後に変化する
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江角重行, 柳川右千夫, 崎村建司, 石龍徳, 玉巻伸章
2. 発表標題 大脳皮質GABAニューロンの形態維持にはGABA分泌が必要である
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Shinohara H, Kashiwagi T, Sato T, Matsue K, Shioda S, Seki T
2. 発表標題 Intracellular trafficking of the CXCR4 molecules in the neural progenitors during formation of hippocampal granule cell layer
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Matsue K, Minakawa S, Kashiwagi T, Toda K, Yamamoto Y, Shioda S, Seki T
2. 発表標題 The property of Gfap-expressing dentate granule cell progenitors is altered soon after birth
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Gonda Y, Seki T, Hanashima C
2. 発表標題 Molecular mechanisms that establish apical dendrite morphology and distribution of neocortical pyramidal neurons
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shinohara H, Yamamoto Y, Seki T
2. 発表標題 Various Cell Types Construct The Dentate Gyrus During Development
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kashiwagi T, Sioda S, Ishihara S, Matsue K, Seki T
2. 発表標題 Mechanisms of BMP signaling regulation in the developing hippocampus
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石龍徳
2. 発表標題 脳：胎生期～成体期まで存在する海馬の神経幹細胞の実態
3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 江角重行, 柳川右千夫, 島村健司, 石龍徳, 玉巻伸章
2. 発表標題 発生過程におけるGAD67陽性細胞大脳皮質GABAニューロン前駆細胞の分裂と系譜
3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篠原広志, 石龍徳
2. 発表標題 Migration Behavior of Neural stem/progenitor Cells in the Developing Dentate Gyrus
3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柏木太一, 篠原広志, 塩田清二, 石龍徳
2. 発表標題 胎生期海馬に存在する神経幹・前駆細胞の性質
3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 権田裕子, 石龍徳
2. 発表標題 海馬に局在するCajal-Retzius細胞のサブタイプ解析
3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinohara H, Seki T
2. 発表標題 Analysis of cellular migration in developmental dentate gyrus
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

組織・神経解剖学分野 https://tokyomed-histology-neuroanatomy.jimdo.com

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柏木 太一 (Kashiwagi Taichi) (10398232)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	
研究分担者	篠原 広志 (Shinohara Hiroshi) (10455793)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	
研究分担者	権田 裕子 (Gonda Yuko) (60424181)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	