

平成 21 年 4 月 30 日 現 在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19390331

研究課題名（和文） ヒト膵島分離後の膵非内分泌組織からの膵幹細胞の同定
と膵細胞への分化誘導法の確立

研究課題名（英文） Characterization of human pancreatic progenitor cells

研究代表者

林 衆治 (HAYASHI SHUJI)

名古屋大学・医学部・教授

研究者番号：30218573

研究成果の概要：本課題では、膵幹細胞の同定・膵β細胞への分化誘導法を検討することを目的とする。重症糖尿病患者に対する膵島移植医療においては、慢性的な臓器不足が叫ばれている。この問題を解決する手段として、ヒト膵幹細胞は膵島再生における重要な細胞ソースである。今回、我々が同定した細胞は増殖能が限られているが、インスリン分泌細胞を産生し得る新しい細胞ソースとなり得る可能性を秘めている。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,900,000	2,970,000	12,870,000
2008年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード： 外科総論

1. 研究開始当初の背景

近年、本邦では糖尿病は国民病になっているが、中でもおよそ 14 万人いる重症型の 1 型糖尿病は急性合併症の低血糖発作は命に関わり、慢性合併症の腎症は腎不全になると 5 年で半数以上が死亡する。現在、糖尿病を完治させる治療法は膵臓移植と膵臓から膵島を分離した後に移植する膵島移植しかない。膵臓移植は 1 年グラフト生着率が 80% であり、1 型糖尿病を完治させることができるが、比較的大きな手術を必要と、およそ 10% の外科的な合併症がある。一方で膵島移植は分離した膵ランゲルハンス島を経門脈的に

注入するだけであり、外科的手術を必要とせず、重症の糖尿病患者にも行うことができる。2000 年にカナダのエドモントンにあるアルバータ大学で新しい免疫抑制剤を用いることで 100% のインスリン離脱が報告された（エドモントンプロトコル）。この報告の後、欧米では様々な施設でエドモントンプロトコルの再現性が確かめられており、野口洋文らもハーバード大学にてこのプロトコルに則った実際の膵島移植に携わっていた。しかしながら、最大の問題点はドナー不足であり、特に、脳死ドナーが極端に少ない日本では、心停止ドナーおよび生体ドナーに

移植臓器を求めているというのが現状である。この臓器不足を解消する手段を確立することは非常に有意義であると考えられる。そこで、本研究では、通常、膵島移植では使用されず破棄される膵非内分泌細胞内に含まれる膵幹細胞を同定し、それを移植可能な膵細胞へ分化させる方法を確立することが目的である。この方法の確立は、現在一人の糖尿病患者を治癒するために2 - 3人のドナー膵臓が必要な状況であるのを、一人のドナーにて治癒することができるようになり、さらに将来的には自己の膵幹細胞からの再生治療が可能となる。自己の膵幹細胞からの再生医療が可能となれば、膵島移植の唯一の欠点といってもいい免疫抑制剤投与に関しても不要となり、本当の意味での糖尿病の根治療法が達成されることになる。

2. 研究の目的

本研究では、膵幹細胞の同定・膵β細胞への分化誘導法の確立とその周辺技術の開発を目的とする。

(1) 我々は、ブタおよびマウスにおいて膵島と膵非内分泌細胞の分離技術を確立し、非内分泌細胞からの膵β細胞への分化誘導法を検討し、いくつかの有効な分化誘導法を確立している。そのなかでも、高濃度FBSを用いて、マウス膵幹細胞の長期培養に成功している。今回われわれは、この技術をヒトの非内分泌細胞に応用し、膵幹細胞の同定をこころみ、ヒト膵幹/前駆細胞の長期培養と有効な分化誘導法を検索する。

(2) 膵幹細胞/前駆細胞 (Pancreatic stem / progenitor cell)への遺伝子導入は、インスリン分泌細胞への分化誘導などに用いられており、その導入効率を向上させる手技の確立は重要である。特に、遺伝子導入の際に、感染効率の点からアデノウイルスを用いたものが主であるが、高いMOIでは細胞毒性が強く出現し、臨床応用を考慮した場合、問題となる。今回われわれは、アデノウイルスより病原性が低く、新たな臨床用ベクターとして期待されているセンダイウイルス (Sendai Virus : SeV)ベクターを用いて、そのGFP遺伝子発現効率、導入方法の違いによる発現効率、毒性、分化誘導への影響を検証する。

3. 研究の方法

(1) ヒト膵幹/前駆細胞の同定と長期培養へ向けた培養法の検討

ヒト膵を用いて膵島分離を行い、連続比重勾配法にて膵島細胞および腺房細胞の豊富な分画を除去した後、膵管細胞の豊富な分画を培養した。その後、我々が確立した高濃度FBSによる培養方法、山本ら (Diabetologia.

2006;49:2359) が確立した無血清培養方法、およびヒトES細胞の培養方法をもとに、23種類の培養液を調製し検討を行った。なお、ヒト膵幹/前駆細胞に関する研究は、共同研究者である野口洋文ら (ペイラー大学) が中心に行った。

(2) センダイウイルスベクターを用いたGFP遺伝子発現効率、毒性と分化誘導の検証

マウス膵組織特異的幹細胞の付着、浮遊状態に対して、それぞれGFP組み換えSevベクターを2、10、20、50、100MOIの濃度で反応させた。初めに、反応開始24、48時間後の細胞毒性について検討した。次に、12、24、48、96時間後の発現効率について検討した。最後に、それぞれの状態における分化誘導に及ぼす影響を比較検証した。

(3) 人権の保護及び法令等の遵守への対応

組織提供は共同研究施設のペイラー大学から提供していただいた。アメリカでは、提供組織の研究使用についての脳死提供者の家族にインフォームドコンセントを行い、同意書をいただいている。提供は、ヘルシンキ宣言の趣意を尊重し、倫理的配慮をおこなっている。今回の研究で用いた細胞は、膵島移植時に通常移植されずに破棄されている組織中に含まれるものであり、膵島移植自体に影響はなく、また、脳死・心停止ドナーからの提供を前提としている点からも、その行為による個人への不利益や危険性が発生することはない。

ヒト膵幹/前駆細胞に関する研究は、野口洋文ら (ペイラー大学) が中心に行い、その周辺技術に関する研究 (マウス膵幹/前駆細胞を用いた膵β細胞への分化誘導法) は、林衆治ら (名古屋大学) を中心に検証した。

4. 研究成果

(1) ヒト膵幹/前駆細胞の同定と長期培養へ向けた培養法の検討

各培養方法にてこの細胞群は異なる形態を示し、山本らが報告した無血清培養方法では、マウス膵幹細胞によく似た形態を示した。この細胞は、PDX-1、CK-19、GLP-1Rなどを発現しており、膵管細胞様の特徴を示していた (Fig.1 #1, #7, and #8)。

しかしながら、この細胞は、培養1ヶ月前後 (PDL 5-15) で細胞増殖が停止し、この培養条件では未分化能を維持することは難しいと考えられた。その他の培養方法でも、いずれも1-3ヶ月以内で細胞増殖が停止した (Fig.2)。

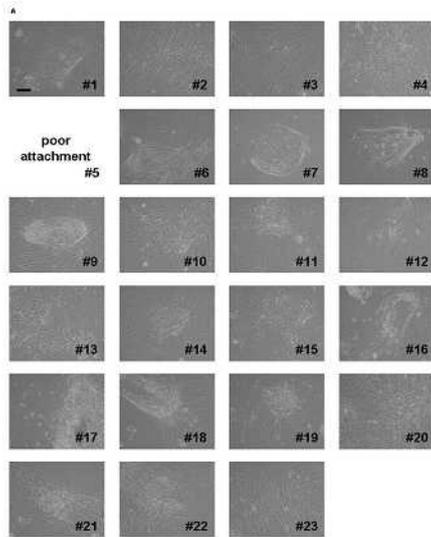


Fig.1 Morphology of the duct-rich population.

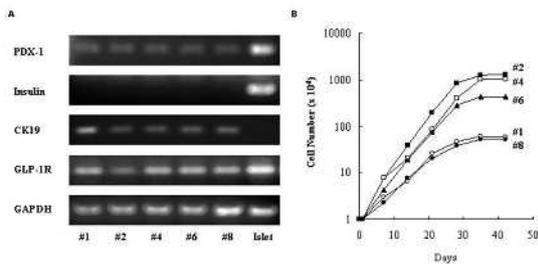


Fig.2 Gene expression and growth activity of the duct-rich population

また、この細胞に、蛋白導入法を用いた遺伝子導入 (Exendin-4、PDX-1 や NeuroD) を行うことにより、インスリンや膵臓関連遺伝子の発現が確認できた (Fig.3)。

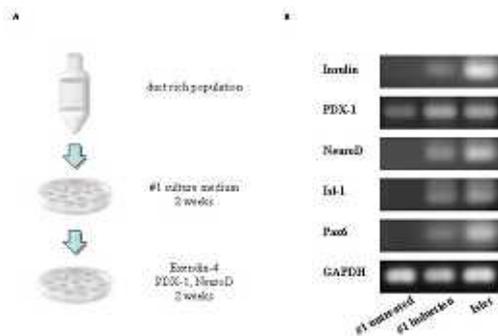


Fig.3 Cell characterization before and after induction of exendin-4 and transduction of PDX-1 and BETA2/NeuroD proteins

我々は、1)ヒト膵より膵幹細胞の分離と、2)この手法をヒト膵組織に適応し、ヒト膵幹/前駆細胞の同定と長期培養へ向けた培養法の検討を行った。この結果、マウス膵幹細胞に似た形態のヒト膵幹細胞を同定することに成功した。この細胞は、増殖能が限られているが、インスリン分泌細胞を産生し得る新しい細胞ソースの可能性を秘めている。

(2) センダイウイルスベクターを用いた GFP 遺伝子発現効率、毒性と分化誘導の検証

膵組織特異的幹細胞への SeV ベクターの細胞毒性は、付着、浮遊状態において 100MOI でもほとんど確認されなかった。GFP 遺伝子発現効率は 48 時間で最も高く、付着状態でそれぞれ濃度依存的に 6.7(±1.3)%, 15.4(±1.4)%, 37.1(±1.3)%, 60.4(±2.5)%, 69.6(±2.2)% を示した (Fig.4)。また、浮遊状態ではそれぞれ 7.7(±1.4)%, 24.3(±4.1)%, 43.6(±2.9)%, 77.2(±0.8)%, 87.0(±2.0)% を示した。遺伝子導入法の違いによる分化誘導への影響は確認されなかった。

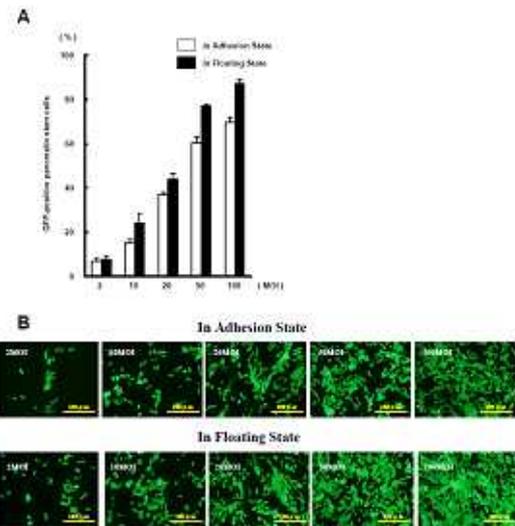


Fig.4 Comparison of GFP expression efficiency of pancreatic stem cells transfected with SeV vectors in the adhesion and floating states

以上の結果より、マウス膵組織特異的幹細胞に対する SeV ベクターを用いた遺伝子導入は浮遊状態において効率的であった。更に臨床応用を考えると、作業時間の短縮、ベクター使用量の削減などから非常に有効であり、膵細胞への分化誘導法として、極めて有望であると言える。

本課題では、膵幹細胞の同定・膵細胞への分化誘導法の検討を行った。

近年の膵幹/前駆細胞を用いた再生研究は新規糖尿病治療法の開発として注目されている。特に、重症糖尿病患者に対する膵島移植医療においては、慢性的な臓器不足が叫ばれている。この問題を解決する手段として、ヒト膵幹細胞は膵島再生における重要な細胞ソースであり、我々は、引き続き、ヒト膵幹細胞の同定・機能評価と共に、その周辺技術 (膵β細胞への分化誘導法) についても検証しなければならない。

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 22 件)

- (1) Noguchi H., Naziruddin B., Jackson A., Shimoda M., Ikemoto T., Fujita Y., Chujo D., Takita M., Kobayashi N., Onaca N., Hayashi S., Levy MF., Matsumoto S. Characterization of human pancreatic progenitor cells., Cell Transplant., Accepted. 掲載決定、査読有
- (2) Yukawa H., Noguchi H., Oishi K., Miyamoto Y., Nakase K., Futaki S., Hayashi S., Transduction of Cell-Penetrating Peptides into iPS Cells., Cell Transplant., Accepted. 掲載決定、査読有
- (3) Oishi K., Noguchi H., Saito H., Yukawa H., Miyamoto M., Ono K., Murase K., Sawada M., Hayashi S., Novel positive charged nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging of islet transplantation., Cell Transplant., Accepted. 掲載決定、査読有
- (4) Oishi K., Noguchi H., Yukawa H., Inoue M., Miyamoto Y., Iwata H., Hasegawa M., Hayashi S., Comparison of Sendai Virus-Mediated Gene Transfer Efficiency to Mouse Pancreatic Stem Cells in Adhesion and Floating State., Cell Transplant. Accepted. 掲載決定、査読有
- (5) Yukawa H., Mizuhuna S., Mamori C., Oishi K., Takagi S., Kaji N., Noguchi H., Hayashi S., Introduction to ASCs of quantum dots for the imaging of transplantation cells., Cell Transplant., 掲載決定、In press.
- (6) Yukawa H., Noguchi H., Oishi K., Takagi S., Inoue M., Hasegawa Y., Hayashi S., Comparison of the GFP expression efficiency for the ASCs by the difference of the gene introduction method of the SeV., Cell Transplant., In press. 掲載決定、査読有
- (7) Yukawa H., Noguchi H., Oishi K., Takagi S., Hayashi S., Liver regeneration therapy with Adipose derived Stem Cells and heparin simultaneous transplantation for the treatment of acute hepatic failure mouse., Cell Transplant., In press. 掲載決定、査読有
- (8) Oishi K., Noguchi H., Yukawa H., Takagi S., Hayashi S., Differential ability of somatic stem cells., Cell Transplant., In press. 掲載決定、査読有
- (9) Oishi K., Noguchi H., Yukawa H., Takagi S., Inoue M., Hasegawa Y., Hayashi S., Sendai virus-mediated gene transfer to mouse pancreatic stem cells., Cell Transplant., In press. 掲載決定、査読有
- (10) Ueda M., Matsumoto S., Hayashi S., Kobayashi N., Noguchi H., Cell surface heparan sulfate proteoglycans mediate the internalization of PDX-1 protein., Cell Transplant., In press. 掲載決定、査読有
- (11) Noguchi H., Oishi K., Ueda M., Yukawa H., Hayashi S., Kobayashi N., Levy MF., Matsumoto S., Establishment of Mouse Pancreatic Stem Cell Line., Cell Transplant., In press. 掲載決定、査読有
- (12) Noguchi H., Ueda M., Hayashi S., Kobayashi N., Okitsu T., Iwanaga Y., Nagata H., Liu X., Kamiya H., Levy MF., Matsumoto S., Comparison of trypsin inhibitors in preservation solution for islet isolation., Cell Transplant., In press. 掲載決定、査読有
- (13) Miyamoto Y., Suzuki S., Takezawa T., Ikeya T., Hayashi S., Enosawa S., Improvement of Cryopreservation of Human and Rat Hepatocytes using Oligosaccharides and 3D Culture Matrix., LOW TEMPERATURE MEDICINE, 2008, 34(3):74-75. 査読有
- (14) Noguchi H., Yamada Y., Okitsu T., Iwanaga Y., Nagata H., Kobayashi N., Hayashi S., Matsumoto S., Secretory Unit of Islet in Transplantation (SUIT) and Engrafted Islet Rate (EIR) indexes are useful for evaluating single islet transplantation., Cell Transplant., 2008, 17(1-2):121-128. 査読有
- (15) Noguchi H., Ueda M., Hayashi S., Kobayashi N., Okitsu T., Iwanaga Y., Nagata H., Nakai Y., Matsumoto S., Ductal injection of preservation solution increases islet yields in islet isolation and improves islet graft function., Cell Transplant., 2008, 17(1-2):91-97. 査読有
- (16) Yukawa H., Noguchi H., Oishi K., Miyazaki T., Kitagawa Y., Inoue M., Hasegawa M., Hayashi S., Recombinant Sendai virus-mediated gene transfer

to adipose tissue-derived stem cells (ASCs)., Cell Transplant., 2008, 17:43-50. 査読有

- (17) Oishi K., Noguchi H., Yukawa H., Miyazaki T., Kato R., Kitagawa Y., Ueda M., Hayashi S., Cryopreservation of Mouse Adipose Tissue-Derived Stem/Progenitor Cells., Cell Transplant., 2008, 17:35-41. 査読有
- (18) Noguchi H., Matsumoto S., Ueda M., Hayashi S., Kobayashi N., Jackson A., Naziruddin B., Levy MF., Method for isolation of mouse pancreatic stem cells., Transplant Proc., 2008, 40(2):422-423. 査読有
- (19) Noguchi H., Matsumoto S., Kobayashi N., Hayashi S., Iwanaga Y., Nagata H., Jackson A., Naziruddin B., Okitsu T., Levy MF., Effect of JNK inhibitor during islet isolation and transplantation., Transplant Proc., 2008, 40(2):379-381. 査読有
- (20) Noguchi H., Ueda M., Hayashi S., Kobayashi N., Nagata H., Iwanaga Y., Okitsu T., Matsumoto S., Comparison of M-Kyoto solution and histidine-tryptophan-ketoglutarate solution with a trypsin inhibitor for pancreas preservation in islet transplantation., Transplantation, 84(5):655-658, 2007. 査読有
- (21) Noguchi H., Ueda M., Matsumoto S., Kobayashi N., Hayashi S., BETA2/NeuroD protein transduction requires cell surface heparan sulfate proteoglycans., Hum Gene Ther., 2007, 18(1):10-17. 査読有
- (22) Noguchi H., Nakai Y., Ueda M., Masui Y., Futaki S., Kobayashi N., Hayashi S., Matsumoto S., Activation of c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK) pathway during islet transplantation and prevention of islet graft loss by intraportal injection of JNK inhibitor., Diabetologia., 2007, 50(3):612-619. 査読有

[学会発表](計 64 件)

- (1) 野口洋文、大石幸一、齋藤弘明、湯川博、宮本義孝、村瀬勝俊、林衆治、移植膵島イメージングのための新規磁性ナノ粒子の開発、第 8 回日本再生医療学会総会、東京、2009/3/6
- (2) 湯川博、鏡味幸真、渡辺将生、大石幸一、宮本義孝、加地範匡、野口洋文、馬場嘉信、林衆治、量子ドットを用いた幹細胞

イメージング、第 8 回再生医療学会、東京、2009/3/6

- (3) 湯川博、野口洋文、大石幸一、宮本義孝、池内真志、鏡味幸真、井上誠、長谷川護、加地範匡、生田幸士、馬場嘉信、林衆治、肝・膵再生療法とその実現に向けた周辺技術の開発、第 70 回日本臨床外科学会総会、東京、2008/11/28
- (4) 大石幸一、野口洋文、湯川博、宮本義孝、井上誠、長谷川護、林衆治、センダイウイルスベクターの遺伝子導入法の違いによるマウス膵幹細胞に対する GFP 発現効率の比較検証、第 35 回日本臓器保存生物医学会、東京、2008/11/23
- (5) 大石幸一、野口洋文、齋藤弘明、湯川博、宮本義孝、村瀬勝俊、林衆治、in vivo イメージングのためのカチオン性磁性ナノ粒子の開発、第 35 回日本臓器保存生物医学会、東京、2008/11/22
- (6) 池内真志、大石幸一、宮本義孝、野口洋文、林衆治、生田幸士、幹細胞クラスター培養のための細胞パターンングデバイスの開発、第 17 回日本コンピュータ外科学会大会、東京、2008/11/2
- (7) 湯川博、池内真志、大石幸一、宮本義孝、野口洋文、井上誠、長谷川護、生田幸士、林衆治、付着状態と浮遊状態における遺伝子導入効率の拡散支配下での比較、第 44 回日本移植学会総会、大阪、2008/9/21
- (8) 大石幸一、野口洋文、齋藤弘明、湯川博、宮本義孝、村瀬勝俊、林衆治、膵島移植のための新規磁性ナノ粒子を用いた in vivo イメージング法の検討、第 44 回日本移植学会総会、大阪、2008/9/21
- (9) 林衆治、体性幹細胞を用いた肝臓膵臓再生医療法の開発、第 7 回国際バイオ EXPO、東京、2008/7/2
- (10) 湯川博、林衆治、肝不全治療に向けた脂肪組織由来幹細胞移植における量子ドットを用いたイメージング法の検討、第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎、2008/5/15
- (11) 高木惣一、湯川博、大石幸一、井上誠、長谷川護、林衆治、センダイウイルスベクターによる bFGF 遺伝子導入骨髄細胞を用いた肝硬変治療とそのメカニズムの解析、第 7 回日本再生医療学会、名古屋、2008/3/13
- (12) 湯川博、野口洋文、大石幸一、高木惣一、井上誠、長谷川護、林衆治、センダイウイルスベクターの遺伝子導入法の違いによる脂肪組織由来幹細胞に対する GFP 発現効率の比較検証、第 7 回日本再生医療学会、名古屋、2008/3/13
- (13) 大石幸一、野口洋文、湯川博、高木惣一、林衆治、Mouse pancreatic stem cell に

- 対するセンダイウィルスベクター遺伝子導入効率の検証, 第 7 回日本再生医療学会, 名古屋, 2008/3/13
- (14) 大石幸一、野口洋文、湯川博、高木惣一、林衆治, Somatic stem cell の多分化能の検討, 第 7 回日本再生医療学会, 名古屋, 2008/3/14
- (15) 高木惣一、湯川博、大石幸一、林衆治, センダイウィルスベクターによる bFGF 遺伝子導入骨髄細胞を用いた肝再生療法の前臨床試験: マウス肝硬変モデルを用いた検討, 第 69 回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2007/11/29
- (16) 湯川博、野口洋文、大石幸一、高木惣一、林衆治, 肝不全マウスへの脂肪組織由来幹細胞(ASCs)へパリン同時移植による肝再生療法の検討, 第 69 回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2007/11/29
- (17) 湯川博、野口洋文、大石幸一、高木惣一、井上誠、長谷川謙、林衆治, bFGF 遺伝子搭載センダイウィルスベクターによる修飾骨髄細胞を用いた肝硬変マウスの治療効果, 第 43 回日本移植学会総会, 仙台, 2007/11/24
- (18) 大石幸一、野口洋文、湯川博、高木惣一、林衆治, 体性幹細胞の分化能の検討, 第 43 回日本移植学会総会, 仙台, 2007/11/24
- (19) 野口洋文、湯川博、上田路子、小林直哉、林衆治、Marlon F. Levy1、松本慎一, マウス臍幹細胞の単離と蛋白導入法による分化誘導, 第 34 回日本臓器保存生物医学学会, 北海道, 2007/11/17
- (20) 野口洋文、上田路子、林衆治、興津輝、岩永康裕、永田英生、小林直哉、松本慎一, 臍島移植のための臍保存におけるウリナスタチンとメシル酸ナファモスタットの比較, 第 34 回日本臓器保存生物医学学会, 北海道, 2007/11/17
- (21) 湯川博、野口洋文、大石幸一、高木惣一、井上誠、長谷川謙、林衆治, センダイウィルスベクターの遺伝子導入法の違いによる脂肪組織由来幹細胞に対する GFP 発現効率の比較検証, 第 34 回日本臓器保存生物医学学会, 北海道, 2007/11/17
- (22) 湯川博、水船翔悟、間森千春、大石幸一、高木惣一、加地範匡、野口洋文、馬場嘉信、林衆治, 移植細胞イメージングを目指した量子ドットの脂肪組織由来幹細胞への応用, 第 34 回日本臓器保存生物医学学会, 北海道, 2007/11/17
- (23) 大石幸一、野口洋文、湯川博、高木惣一、井上誠、長谷川謙、林衆治, マウス臍幹細胞に対するセンダイウィルスベクターを用いた GFP 遺伝子発現効率の検証, 第 34 回日本臓器保存生物医学学会, 北海道, 2007/11/17
- (24) 大石幸一、野口洋文、湯川博、高木惣一、林衆治, 脂肪組織由来幹細胞および臍幹細胞の多分化能の検討, 第 34 回日本臓器保存生物医学学会, 北海道, 2007/11/17
- (25) 林衆治、湯川博、大石幸一、夏目美和、野口洋文、井上 誠、長谷川謙、高木惣一, bFGF 遺伝子搭載センダイウィルスベクターを用いた修飾骨髄細胞による肝硬変マウス治療効果, 第 62 回日本消化器外科学会定期学術総会, 東京, 2007/7/18-20
- (26) 林衆治, 先端医療の現在と未来, 第 17 回日本臨床工学会, 名古屋, 2007/5/12
- (27) 林衆治、野口洋文、湯川博、大石幸一、鈴木正洋, 骨髄幹細胞を用いた肝不全患者に対する肝再生療法の研究, 第 107 回日本外科学会定期学術集会, 大阪, 2007/4/11-12
- (28) 湯川博、鈴木正洋、大石幸一、野口洋文、林衆治, 脂肪組織由来肝細胞を用いた肝不全に対する肝再生療法の検討, 第 107 回日本外科学会定期学術集会, 大阪, 2007/4/11-12
- (29) 野口洋文、湯川博、大石幸一、林衆治, 1 型糖尿病治療の新しい戦略 再生臍島移植を目指した分化誘導法の確立, 第 107 回日本外科学会定期学術集会, 大阪, 2007/4/11-12

〔産業財産権〕 出願状況(計 2 件)
 名称: カチオン性多糖磁性粒子複合体
 発明者: 齋藤弘明、村瀬勝俊、内田照久、林衆治、野口洋文
 権利者: 名糖産業株式会社、国立大学法人名古屋大学
 種類: 特願
 番号: 特願 2008-192195
 出願年月日: 2007 年 7 月 25 日
 国内外の別: 国内

名称: 脂肪組織由来幹細胞を用いた組織再生用組成物
 発明者: 林衆治、湯川博
 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 種類: 特許
 番号: 特開 2009-001509
 出願年月日: 2007 年 6 月 19 日
 国内外の別: 国内

6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 林 衆治 (HAYASHI SHUJI)
 名古屋大学・医学部・教授
 研究者番号: 30218573
 (2) 研究分担者
 岩田 久 (IWATA HISASHI)
 中部大学・生命健康科学部・教授
 研究者番号: 90023796