

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590818
 研究課題名 (和文)：ギャップ結合リモデリングの制御を標的とした不整脈の新しい治療の開発
 研究課題名 (英文)：Investigation for the new upstream treatment of arrhythmias targeting gap junction remodeling of cardiomyocyte
 研究代表者
 大草 知子 (OHKUSA TOMOKO)
 山口大学・大学院医学系研究科・講師
 研究者番号：00294629

研究成果の概要:近年、ギャップ結合をはじめとする不整脈発生基盤の多くの因子が解明され、不整脈発生基質に焦点をあてた upstream 治療の重要性が注目されている。本研究はで *in vivo* (心肥大/心不全モデル動物) および *in vitro* (培養心筋細胞) の実験系を用いて、心房筋・心室筋ギャップ結合の質的・量的変化、それを調節する RAA 系とその下流因子の解析、同時に電気生理学的特性の変化を解析し、不整脈の発生・維持機構を分子生物学・生化学・生理学的に同時に解明する新しいアプローチを試みる研究を行った。従来、不整脈の発生・維持に関するメカニズムの研究は、細胞膜上のチャネル特性を検討する電気生理学的アプローチが主であった。本研究結果は、不整脈の発生・維持に関するメカニズムを、ギャップ結合リモデリングに焦点をあて、RAA 系を中心とした情報伝達系を解析し、ギャップ結合制御を目的とした不整脈の新しい治療薬の開発につながり、upstream 治療に大きく貢献すると思われる

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：不整脈、ギャップ結合、治療

1. 研究開始当初の背景

不整脈は肥大心、虚血心、不全心において高頻度に合併し、特に心房細動をはじめとする頻脈性不整脈が長時間持続すれば心不全を増悪させる。また、心室性不整脈 (心室頻拍症、心室細動) は心臓突然死の原因としても重要な疾患である。不整脈の原因には、遺伝的因子や環境ストレスがあり、これにカテコラミン、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、フリーラジカルなど心筋の構造や電気生理学的特性を修飾する因子が加わり、心筋に構造的・機能的 (電氣的) リモデリングという質的・量的な適応反応をきたし

て不整脈が発生する。リモデリングのターゲットとなる不整脈基質 (基盤) としては、細胞の線維化、細胞外マトリックス、線維走行、自律神経系、ギャップ結合、イオンチャネル、Ca²⁺制御機構の変化などが知られている。中でもギャップ結合は心臓の構造的・機能的リモデリングの両者に関する重要な不整脈基質とされている。従来、不整脈の薬物治療の中心は、不整脈発症後に細胞膜上の様々なイオンチャネルの制御 (downstream 治療) が中心であった。ギャップ結合は、隣接する細胞で細胞間を直接連結するチャネルにより構成され、細胞間のイオンやシグナル

伝達物質、1kDa以下の分子交換を行い、興奮伝播や電氣的結合を調節する。ギャップ結合は connexin (Cx) 蛋白により構成され、心筋では少なくとも4つの異なったCx蛋白(Cx43、40、45、37)が発現し、半減期が1~2時間と非常に短く短時間のうちに容易に様々な負荷の影響を受ける。また、Cxの安定性はリン酸化により調節され、Cx43はcAMP、PKAにより活性化され、PKC、PKGおよびMAPKにより機能抑制が生じて蛋白の変性や崩壊が促進される。

申請者はこれまで種々の病的な心筋細胞(心肥大、心筋症、頻脈誘発性心不全等)の病態形成に関わるCa²⁺制御機構の変化を報告してきた。近年、病的な心筋細胞で高頻度に合併するとされている慢性心房細動を含む頻脈性不整脈の発生・維持機構へのCa²⁺制御機構の異常やギャップ結合の質的・量的変化の関与についても報告してきた。具体的には、心房細動の発症・維持には心筋細胞の筋小胞体リアノジン受容体やCa²⁺-ATPaseの減少、IP₃受容体の代償性増加により生じた細胞内Ca²⁺ホメオスタシス異常が関与すること、加えて、ギャップ結合(主にCx40)の減少と異常リン酸化が関与することを報告した。また、心室筋細胞への短時間の頻脈刺激により心筋細胞はアンジオテンシンIIを産生し、MAPK系を活性化してCx43の発現量を増加すること。その結果、興奮伝播特性の変化をきたして回帰性不整脈の一因となることを報告した。加えて、前回の研究費を用いてアンジオテンシンIIの下流にあるアルドステロンの心室筋細胞Cx43への影響を検討したところ、アルドステロンは濃度依存性にそのgenomic作用を介してCx43の発現量を制御すること、それには細胞膜上の膜電位依存性T型Ca²⁺チャンネルの再発現を伴い、この変化も催不整脈性に関与することが判明した。

2. 研究の目的

これらの背景を踏まえ、本研究では、頻脈性不整脈(主に回帰性不整脈)の不整脈基質として、ギャップ結合リモデリング(Cxの質的・量的変化)に焦点をあてることに着目し、以下の目的にて研究を行う。1)さまざまな心疾患ではどのようなギャップ結合リモデリングが生じて心房性または心室性回帰性不整脈をひきおこすのか(病的な心房・心室筋細胞でのギャップ結合リモデリングの把握)、2)ギャップ結合リモデリングに関与する情報伝達系のうち、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系がどのように関与し、さらにRAA系がもたらす病態変化はどのようなものがあるのか(ギャップ結合へのRAA系を介する病態形成の解明)、3)ギャップ結合リモデリングを制御する不整脈の新しいupstream治療薬として、RAA系阻害薬やRAA系を介して形成された病態をターゲ

ットとした薬剤を位置づけることが可能かを検討する(ギャップ結合を制御する新しい不整脈治療の開発)。

不整脈発生基盤としてのギャップ結合リモデリングとRAA系、さらにその制御は不整脈の新しいupstream治療として重要な役割を担うと考えられる。不全心や虚血心では、慢性期の心房・心室性回帰性不整脈の基質として、RAA系を介する心筋線維化が関与し、RAA系阻害薬には線維化抑制による抗不整脈効果があること、また、大規模臨床試験(RALES、EPHESUS試験)において慢性心不全患者へのアルドステロン拮抗薬投与により心臓突然死が減少した等の報告がなされている。しかし、心房・心室筋各々のギャップ結合リモデリングへのRAA系の急性・直接的な影響やRAA系がもたらす病態変化の検討は希である。本研究は頻脈性不整脈の発生・維持の病態解明に生化学的、分子生物学的手法を用い、同時に心筋細胞の電気生理学的特性を検討することを目的とする新しい研究であり、新たな治療薬の開発につながると考える。

3. 研究の方法

(1)病的な心房・心室筋細胞でのギャップ結合リモデリングの把握

目的;心肥大・心不全モデル動物や負荷した培養心筋細胞のギャップ結合リモデリングとRAA系の関与を経時的に解析する。

対象;心肥大・心不全モデル動物であるUM-X7.1心筋症ハムスターおよび培養心筋細胞

検討項目;

connexin(Cx40、43、45)発現量(蛋白、遺伝子)の経時的変化の解析をwestern blot法、PCR法を用いて行う。

Cxの組織分布の解析を免疫組織染色で行う。Cxの質的変化の検討はリン酸化抗体を用いたwestern blot法にて検討する。培養心筋細胞では細胞内RAA系の変化の解析;培養細胞および培養液中のRAAの活性(レニン、アンジオテンシン、アルドステロン)をRIAおよびwestern blot法にて測定する。

機能的変化の検討は、培養心筋細胞ではマルチ電極アレイシステム(詳細は業績、JACC、2004を参照)、ハムスターでは、optical mapping systemにて細胞膜電位測定、細胞間興奮伝播速度測定、興奮伝播の不均一性の解析を行う。

(2)ギャップ結合へのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAA系)を介する病態形成の解明

目的;培養心房・心室筋細胞にRAA系物質(アンジオテンシンII、アルドステロン)を外因性に負荷した場合、どのようなギャップ結合リモデリングが生じるかを経時的に検討する。加えてRAA系活性化に伴い変化す

るイオンチャネルの検討を行う。

対象；培養心筋細胞（心房筋および心室筋を分離培養する）

検討項目；

RAA系物質の培養心筋細胞ギャップ結合へ及ぼす直接的な影響の検討として、上述の1.の検討項目をRAA系物質添加後に経時的に実施する。同時に添加濃度の変化やRAA系活性化により再発現する胎児型イオンチャネル（特にT型Ca²⁺チャネル）の検討を行う。

（3）ギャップ結合を制御する新しい不整脈治療の開発

目的；RAA系のギャップ結合リモデリングにおよぼす影響の検討結果をもとに、ギャップ結合リモデリングを制御する薬剤の効果を検討する。

対象；心肥大・心不全モデル動物であるUM-X7.1心筋症ハムスターおよび培養心房・心室筋細胞

検討項目；ACE阻害薬・ARB・mineralcorticoid受容体拮抗薬

4. 研究成果

（1）UM-X7.1心筋症ハムスターの心不全発現過程における connexin43 の変化と、それに引き継いで起こる電気生理学的特性の変化を解析し、Cx43 の変化が重要な不整脈発生基盤となることを検討した。その結果、UM-X7.1心筋症ハムスターでは、1）10週齢より心筋細胞肥大、心筋線維化が進行し、20週齢より心機能障害をきたした。2）20週齢では、total Cx43 発現量は減少したが、Ser255リン酸化Cx43 は介在膜および細胞質内に過剰発現した。3）20週齢では、APD90 が延長しその dispersion も増加した。optical mapping systemでの解析の結果、興奮伝播速度が低下し、スペースコンスタントも減少した。不整脈誘発試験では有意に多形性VTが誘発された。以上の結果より、心筋症ハムスターの心不全発現過程では、間質の線維化に加え、心筋細胞のCx43の質的・量的変化が心臓の電気生理学的特性に変化をきたし、致死性心室性不整脈の発生・維持における重要な因子となると考えられた。

（2）ラット新生仔培養心筋細胞に種々の濃度のAldを添加し、Cx43発現量の変化を経時的に検討した。Cx43発現量変化はwestern blot法、RT-PCR法、免疫染色法にて測定した。心筋細胞の興奮伝播速度（CV）の測定はmulti-electrode extra-cellular potential mappingシステムを用いた。10⁻⁶~10⁻⁴M Ald添加にて、12時間後にCx43遺伝子及び蛋白質発現量は有意に減少した（p<0.01）。10⁻⁸M Aldは、Cx43遺伝子及び蛋白質発現量を24時間後に約1.3倍増加させ（p<0.05）、CVは1.25倍増加した。Aldのgenomic効果はmineralocorticoid受容体（MR）またはglucocorticoid受容体（GR）を介す

ることが知られている。Aldの濃度依存性Cx43発現量調節作用と作用受容体の関係を明らかにするために、MR拮抗薬（eplerenone）又はGR拮抗薬（mifepristone）を前投与してAldの効果を解析した。10⁻⁴M AldのCx43発現量抑制作用はGR拮抗薬のみにて抑制され、10⁻⁸M AldのCx43発現量増加作用はMR拮抗薬のみにて抑制された。また、AldのCx4増加作用には、一部MAPK系、PKCを介することが証明された。異常より、Aldは濃度依存性に心筋細胞Cx43発現量に異なる影響を与え、電気生理学的特性を変化させた。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の制御は不整脈の新しい治療法となる可能性がある。

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5件）

① Suzuki S, Ohkusa T, Sato T, Yoshida M, Yasui K, Miwa K, Lee JK, Yano M, Kodama I, Matsuzaki M. Effects of aldosterone on Cx43 gap junction expression in neonatal rat cultured cardiomyocytes, *Circ J*, 2009, in press

② Sato T, Ohkusa T, Honjo H, Suzuki S, Yoshida M, Ishiguro YS, Nakagawa H, Yamazaki M, Yano M, Kodama I, Matsuzaki M. Altered expression of connexin43 contributes to the arrhythmogenic substrate during the development of heart failure in cardiomyopathic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294:H1174-1182, 2008

③ Suzuki S, Ohkusa T, Ono K, Sato T, Yoshida M, Yano M, Takebayashi S, Matsuzaki M. Beneficial effects of the dual L- and T-type Ca²⁺ channel blocker efonidipine on cardiomyopathic hamster. *Circ J*. 71(12):1970-1976, 2007

④ Muto T, Ueda N, Opthof T, Ohkusa T, Nagata K, Suzuki S, Tsuji Y, Horiba M, Lee JK, Honjo H, Kamiya K, Kodama I, Yasui K. Aldosterone modulates If current through gene expression in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2710-H2718, 2007.

⑤ Mochizuki M, Yano M, Oda T, Tateishi H, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M. Scavenging Free Radicals by Low-Dose Carvedilol Prevents Redox-Dependent Ca²⁺ Leak Via Stabilization of Ryanodine Receptor in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 49(16):1722-1732, 2007

〔学会発表〕(計 23 件)

【国内学会】

- ① Xiaojuan Xu, Masafumi Yano, Takeshi Suetomi, Makoto Ono, Hitoshi Uchinomi, Hiroki Tateishi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki Young Investigator's Award for International Students Finalists Lecture 「Decreased affinity of calmodulin binding to RyR2 may cause leaky channel in CPVT-associated mutation: Insight from RyR2^{R2474S/+} Knock-in mouse model」 The 73rd Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, 2009. 3/20, Osaka
- ② Takeshi Suetomi, Masafumi Yano, Makoto Ono, Xiaojuan Xu, Hitoshi Uchinomi, Hiroki Tateishi, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki, 「Abnormally Tight Domain-Domain Interaction at Mutation Site could be a Primary Cause of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia」 The 73rd Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, 2009. 3/20, Osaka
- ③ Makoto Ono, Masafumi Yano, Takeshi Suetomi, Xiaojuan Xu, Hitoshi Uchinomi, Shinichi Okuda, Masahiro Doi, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki, 「Defective Inter-domain Interaction may Cause Spontaneous Ca²⁺ Release via Reduced Affinity of Calmodulin Binding to RyR2 in Failing Hearts」 The 73rd Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, 2009. 3/20, Osaka
- ④ Masaaki Yoshida, Tomoko Ohkusa, Takashi Satoh, Shinsuke Suzuki, Genzou Takemura, Itsuo Kodama, Masunori Matsuzaki, 「Changes of Adhesion Junctions Precede the Gap Junction Remodeling during the Development of Heart Failure」 The 73rd Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, 2009. 3/21, Osaka
- ⑤ 吉田雅昭, 大草知子, 竹村元三, 松崎益徳 「不整脈発生氣質としての細胞間接着構成タンパク異状—モデル動物での検討」 第 93 回日本循環器学会中国地方会, 2008. 11/29, 広島
- ⑥ 小林茂樹, 須佐建央, 河村修二, 田中健雄, 伊藤真一, 吉賀康裕, 岡村誉之, 大草知子, 矢野雅文, 藤井崇史, 松崎益徳 「慢性心不全患者における酸化ストレスマ

- ーカ—: 尿 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) の有用性について」 第 105 回日本内科学会総会・講演会, 2008. 4/11, 東京
- ⑦ Takehisa Susa, Shigeki Kobayashi, Shuji Kawamura, Takeo Tanaka, Shinichi Itoh, Yasuhiro Yoshiga, Takayuki Okamura, Tomoko Ohkusa, Masafumi Yano, Takashi Fujii, Masunori Matsuzaki, 「Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Level Reflects Symptomatic Status and Severity of Systolic Dysfunction in Patients with Chronic Heart Failure」 The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2008. 3/28, Fukuoka
- ⑧ Shinsuke Suzuki, Tomoko Ohkusa, Takashi Satoh, Masa-aki Yoshida, Kenji Yasui, Kieko Miwa Jong-kook Lee, Itsuo Kodama, Masafumi Yano, Masunori Matsuzaki 「Aldosterone Modulated Gap Junction Remodeling through Mineralocorticoid Receptor」 The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2008. 3/28, Fukuoka
- ⑨ 鈴木慎介, 大草知子, 佐藤孝志, 三輪佳子, 李 鐘国, 安井健二, 児玉逸雄, 松崎益徳 「アルドステロンの心筋細胞ギャップ結合リモデリングへの影響」 第 91 回日本循環器学会中国地方会, 2007. 12/1, 米子
- ⑩ 内海仁志, 矢野雅文, 大野 誠, 徐 曉娟, 立石裕樹, 小林茂樹, 山本 健, 大草知子, 池田安宏, 松崎益徳 「カテコラミン誘発性心室頻拍 (CPVT) の発生機序としてのリアノジン受容体機能異常」 第 91 回日本循環器学会中国地方会, 2007. 12/1, 米子
- ⑪ 大草知子, 李 鐘国, 安井健二, 児玉逸雄, 松崎益徳, 学術諮問委員会提言シンポジウム「レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系のギャップ結合リモデリングへの関与と upstream 治療について」 第 24 回日本心電学会学術集会, 2007. 10/5, 名古屋
- ⑫ 鈴木慎介, 大草知子, 佐藤孝志, 吉田雅昭, 安井健二, 李 鐘国, 三輪佳子, 児玉逸雄, 松崎益徳 「T 型 Ca²⁺チャネルは心室筋細胞のアルドステロンによるギャップ結合リモデリングを制御する」 第 24 回日本心電学会学術集会, 2007. 10/5, 名古屋
- ⑬ Shinsuke Suzuki, Tomoko Ohkusa, Takashi Sato, Fumiyo Ohya, Yoshiharu Matahira, Masunori Matsuzaki 「The Role of Anserine During the Development of Heart Failure in Cardiomyopathic Hamster」 The 11th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, 2007. 9/9, Chiba
- ⑭ Shinsuke Suzuki, Tomoko Ohkusa, Takashi Sato, Keiko Miwa, Jong-kook Lee, Kenji Yasui, Itsuo Kodama, Masunori Matsuzaki

「Gap Junction Remodeling Caused by Aldosterone is Modulated by Ca²⁺ Channel Activity」

The 11th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, 2007. 9/9, Chiba

㊤ Hiroki Tateishi, Masafumi Yano, Makoto Ohno, Xiaojuan Xu, Hitoshi Uchinoumi, Mamoru Mochizuki, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki 「Defective Domain-Domain Interaction Between C-terminal and Central Regions of Ryanodine Receptor as a Critical Cause of Diastolic Ca²⁺ Spark in Canine Cardiomyocytes」 The 11th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, 2007. 9/9, Chiba

㊦ Hitoshi Uchinoumi, Masafumi Yano, Makoto Ohno, Xiaojuan Xu, Hiroki Tateishi, Mamoru Mochizuki, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki 「Spontaneous Ca²⁺ Sparks Through Mutated Ryanodine Receptor as a Critical Cause of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia」 The 11th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, 2007. 9/9, Chiba

㊧ 大草知子

シンポジウム「結合組織疾患における最近のトピックス」

第 39 回日本結合組織学会学術大会, 2007. 5/10, 東京

㊨ 大草知子

「アルドステロンによる心筋細胞ギャップ結合リモデリングへの TCC の関与について」第 4 回 TCC フォーラム, 2007. 4/14, 東京

【国際学会】

① Makoto Ono, Masafumi Yano, Takeshi Suetomi, Xiaojuan Xu, Hitoshi Uchinoumi, Hiroki Tateishi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki 「Defective Inter-domain Interaction May Cause Spontaneous Ca²⁺ Release Via Reduced Affinity of Calmodulin Binding to RyR2 in Failing Hearts」 Scientific Sessions 2008 of American Heart Association, 2008. 11/8, New Orleans

② Takeshi Suetomi, Masafumi Yano, Xiaojuan Xu, Makoto Ono, Hitoshi Uchinoumi, Hiroki Tateishi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki

「Abnormally Tight Domain-Domain Interaction at Mutation Site Could be a Primary Cause of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: Insight from RyR2 S2246L/+ Knock-In Mouse Model」 Scientific Sessions 2008 of American Heart Association, 2008. 11/8, New Orleans

③ Xiaojuan Xu, Masafumi Yano, Takeshi Suetomi, Makoto Ono, Hitoshi Uchinoumi, Hiroki Tateishi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki 「Decreased Affinity of Calmodulin Binding to RyR2 May Cause Leaky Channel in CPVT-Associated Mutation: Insight from RyR2^{R2474s/+} Knock-In Mouse Model」 Scientific Sessions 2008 of American Heart Association, 2008. 11/8, New Orleans

④ Hitoshi Uchinoumi, Masafumi Yano, Takeshi Suetomi, Xiaojuan Xu, Makoto Ono, Hiroki Tateishi, Shinichi Okuda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Yasuhiro Ikeda, Tomoko Ohkusa, Masunori Matsuzaki 「Mutation-Linked, Defective Inter-Domain Interaction within the Cardiac Ryanodine Receptor as a Critical Cause of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)」 Scientific Sessions 2008 of American Heart Association, 2008. 11/8, New Orleans

⑤ Takehisa Susa, Shigeki Kobayashi, Syuji Kawamura, Shinichi Itoh, Takeo Tanaka, Yasuhiro Yoshiga, Tsuyoshi Ueyama, Takayuki Okamura, Tomoko Ohkusa, Masafumi Yano, Takashi Fujii, Masunori Matsuzaki 「Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Level Reflects Symptomatic Status and Severity of Systolic Dysfunction in Patients with Chronic Heart Failure」 Scientific Sessions 2007 of American Heart Association, 2007. 11/5, Orland

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大草知子 (OHKUSA TOMOKO)

山口大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：00294629

(2) 研究分担者

松崎益徳 (MASUNORI MATSUZAKI)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60116754