

機関番号：14401

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20249012

研究課題名 (和文) 薬物によるカリウムチャネル機能制御の構造活性相関の解明

研究課題名 (英文) Studies on the structure-activity relationship on pharmacological modulations of potassium channels

研究代表者

倉智 嘉久 (KURACHI YOSHIHISA)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30142011

研究成果の概要 (和文) : イオンチャネルの機能が薬物によって制御される。しかしながら、その詳細な機構はよく理解されていない。本研究では、薬物の作用を内向き整流性カリウムチャネルと電位依存性カリウムチャネルで解析した。結果として、薬物とイオンチャネルの相互作用の機構と相互作用の結果おこる機能変化の理解が進んだ。また、薬物の治療効果や副作用の理解、薬物の論理的な開発に繋がる成果が得られた。

研究成果の概要 (英文) : Ion channel functions are modulated by the drugs. However, the mechanisms underlying drug actions are often not well understood. In this study, we examined the mechanisms of drug actions in inward-rectifier potassium channels and voltage-dependent potassium channel. Our studies reveal structural bases of drug-channel interactions and their functional alterations in potassium channel. Moreover, our results provide better understandings of their clinical efficacy or undesirable side effects, and shed light on the rational development of pharmacological agents.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	16,500,000	4,950,000	21,450,000
2009 年度	12,500,000	3,750,000	16,250,000
2010 年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
年度			
年度			
総計	39,000,000	11,700,000	50,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：イオンチャネル、内向き整流性カリウムチャネル、電位依存性カリウムチャネル、薬物-チャネル相互作用、構造活性相関、薬理学、生物物理学

1. 研究開始当初の背景

(1) イオンチャネルは機能解析の非常に進んだ膜蛋白質である。イオンチャネルの構造機能連関に関する研究がおこなわれ、電気生理学的測定からの理論的な解釈がなされた。近年、イオンチャネル、中でも種々のカリウムイオン(K⁺)チャネルの3次元構造が原子レ

ベルで明らかにされた。これにより、イオンチャネルの構造機能連関の実体的解明が進み、現在ではイオンの選択性や透過の仕組み、電位依存性活性化・不活性化の機構など、チャネルの基本的機能を支える蛋白質構造が原子レベルで理解できるようになってきていた。

(2) 研究代表者は、各種の薬物の内向き整流性カリウム (Kir) チャンネルや電位依存性カリウム (Kv) チャンネルに対する作用を調べてきた。イオンチャンネル機能は薬物との相互作用によりが修飾される。しかしながら、その構造基盤は十分理解されていなかった。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、薬物-チャンネル相互作用によるイオンチャンネル蛋白質機能制御機構を明らかにすることである。本研究においては、チャンネルのポア内腔に薬物が入り、そこで結合しチャンネル活性を制御する様式の薬物作用に焦点を当てる。

(2) Kir チャンネルと Kv チャンネルの2種類のK⁺チャンネルに対する種々の薬物作用を比較し、K⁺チャンネルの薬物による活性制御の作動原理を明らかにする。そして薬物作用の共通性や多様性を理解する。

3. 研究の方法

(1) 電気生理学

培養哺乳類細胞 (HEK293 細胞) あるいはアフリカツメガエル卵母細胞にカリウムチャンネルを異所性に発現させ、パッチクランプ法及び二極電極膜電位固定法によりカリウム電流を測定し、チャンネル機能を評価した。

(2) 分子生物学

遺伝子組換え技術を使って、イオンチャンネル遺伝子への点変異導入やキメラ蛋白質の作成をおこなった。

(3) 分子モデリング

ホモロジーモデリングの手法により Kir チャンネルと Kv チャンネルの一種である hERG チャンネルのポア領域の構造を推定した。ファーマコフォア解析により薬理作用に関連する薬物の構造化学的な特性の抽出やモデル化をおこなった。ドッキングシミュレーションによりチャンネルと薬物の相互作用様式の解析をおこなった。

(4) シミュレーション研究

心臓のイオンチャンネルに作用する薬物に関しては、心筋細胞の活動電位への影響を数理モデルを用いたシミュレーションにより解析した。

4. 研究成果

(1) fluoxetine や nortriptyline など種々の抗うつ薬がグリア細胞に発現する Kir4.1 チャンネルを阻害する。この薬物作用の基盤となる薬物-チャンネル相互作用を解析した。変異チャンネルを用いた解析により、Kir4.1 の

128 番目のスレオニン残基と 158 番目のグルタミン酸残基が阻害作用に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。Kir4.1 ポア領域のホモロジーモデルを作成し、この2つのアミノ酸残基は薬物との相互作用が可能な位置に存在し、central cavity 内に側鎖を伸ばしていた。薬物のファーマコフォア解析により、Kir4.1 阻害薬に共通する構造的特徴として疎水性と正電荷の帯電性が示された (図 1)。さらにドッキングシミュレーションにより、薬物が Kir4.1 の central cavity 内で相互作用するモデルを提唱した (図 2)。これらの研究成果は薬物による Kir チャンネル阻害機構の構造基盤を理解させた。

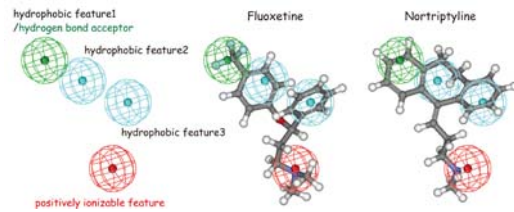


図 1 Kir4.1 阻害薬のファーマコフォアモデル



図 2 fluoxetine-Kir4.1 相互作用モデル

(2) 抗うつ薬である fluoxetine や nortriptyline、抗精神病薬である haloperidol は Kir6.2 チャンネルを阻害した。この作用の分子基盤を解析した。薬物に対する感受性に影響を及ぼす部位として Kir6.2 の 160 番目のアスパラギン残基や 166 番目のシステイン残基を同定した。また、補助サブユニットであるスルフォニルウレア受容体との複合体形成により、Kir6.2 の薬物に対する感受性が低下することが分かった。この機序として複合体形成によるゲート特性の変化が重要な役割を果たしていると推察された。この研究から補助サブユニットのアロステリックなチャンネル機能制御と薬物によるチャンネル機能制御機構の理解に繋がる可能性がある。

(3) (1) の研究成果である内向き整流性 Kir4.1 チャンネル阻害薬のファーマコフォアモデル (図 1) を用いて、構造的特徴の類似性に基づいたリガンド相互作用予測が可能か、化合物構造ライブラリからの *in silico* 探索と実証的研究をおこなった。結果としてこの方法により、多数の新規 Kir チャンネル阻害薬物が得られた。これは、チャンネル機能阻害に関連する薬物構造のモデル化手法の妥当性を示し、また、計算機を用いた論理的薬剤設計の実現に繋がる研究成果である。

(4) hERG チャンネルと薬物の相互作用情報を収集し、hERG チャンネル阻害薬のファーマコフォアモデルを作成した。

(5) 薬物によるカリウムチャンネルの阻害作用の類似性と多様性をチャンネルポア構造の点から考察し、この成果を発表した。

(6) 薬理学を含む Kir チャンネルの機能制御機構の理解の現状を纏め、総説論文として発表した。

(7) 第 III 群抗不整脈薬として用いられる amiodarone や nifekalant は hERG チャンネル阻害作用の他に、電位依存的にチャンネルを活性化させる作用を持つ (図 3)。この後者のチャンネル活性を活性化する作用をファシリテーション作用とよび、詳細に解析した。結果として、この作用は電位依存的な相互作用によって阻害とは別の相互作用をし、チャンネルの電位依存的活性化曲線を左方シフトさせる作用であることが分かった (図 4 左図)。

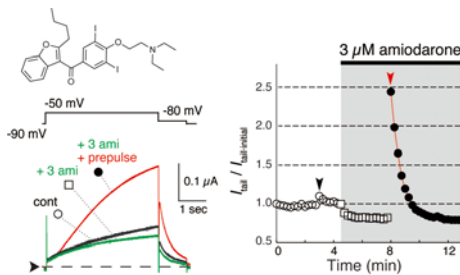


図 3 amiodarone の hERG 電流に対する 2 つの薬理効果 - ブロックとファシリテーション -

(8) 抗不整脈薬として用いられる β 受容体阻害薬 carvedilol や第 Ia 群抗不整脈薬 quinidine、さらには、fluoxetine、haloperidol を含む中枢神経系作用薬、また chlorpheniramine を含む抗ヒスタミン薬なども hERG チャンネルに対しファシリテーション作用をもつことを明らかにした。つまり非常に多彩な薬物で見られる現象であることが明らかとなってきた。薬物毎に hERG チヤ

ネル活性化曲線への影響を詳細に解析することで、過分極側へのシフトの大きさが異なることが分かった (図 4 右図)。

(9) 薬物がブロックとファシリテーション作用を併せ持つことの意義を、心筋活動電位モデルを用いたシミュレーション研究で解析した。Nifekalant の hERG チャンネルへの作用に基づき、薬物作用のシミュレーションをおこなったところ、ファシリテーション作用を併せ持つ場合においても心筋の活動電位長 (APD) はブロックのみの場合と同程度に延長し、主に Na^+ チャンネルの不応期を延長させ抗不整脈的な影響を示した。活動電位の再分極相を担う I_{ks} 電流を減少させ病的に APD を伸びるようにした条件においては、ファシリテーション作用を併せ持つことで活動電位長の極度の延長や早期再分極の発生を防ぐ結果を得た。つまり hERG チャンネル阻害薬がファシリテーション作用を併せ持つことで、催不整脈リスクを抑えている可能性が出てきた。

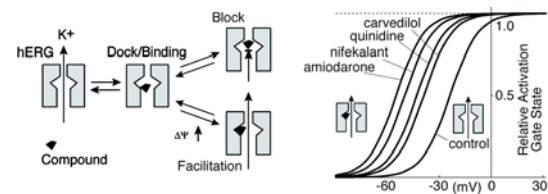


図 4 ファシリテーション作用の概念図

(10) 変異 hERG チャンネルを用いた解析から、これまでに作用を調べた異なる薬物はチャンネルの共通のアミノ酸残基を介してファシリテーション作用を発揮していると考えられた。つまりファシリテーション作用を薬物作用の研究から膜電位変化に応じてチャンネルが開閉する機構の理解が進むと期待される。

(11) ファシリテーション作用をもつ薬物に共通する構造上の特徴を理解するために、15 種類のファシリテーション作用をもつ薬物と 5 種類の作用をもたない薬物をデータセットとしてファーマコフォアモデルの構築を試みた。しかし、全ての薬物に共通するファーマコフォアモデルを構築することは出来なかった。この結果から、ファシリテーション作用をもつ薬物の構造が多様であると考えられた。そこで次に、予め統計学的手法を用いて似た構造特性を持つ薬物群にクラスタ分類し、その後クラスタ毎にファーマコフォア解析する方法を試した。結果として、クラスタ毎にファーマコフォアモデルが作成された。つまりこの方法論が有効ではないかと考察できた。

(12) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望

①国内外で、臨床で使用されている薬物の一部が Kir チャネルを阻害することを見出し、その分子機構を解析した。薬物の治療効果や、逆に副作用の発現に関与している可能性もある。実験科学のツールとして用いる場合にも、あるいは臨床で使用する場合にも理解しておくべき基礎的情報を提供できたと考えている。

②hERG チャネルの阻害は活動電位持続時間を延長させ、QT 間隔延長症候群や致死的不整脈の誘発に繋がると考えられている。hERG チャネルを阻害することが知られていながら、臨床で有効な薬物の作用をよく理解することが重要である。本研究を実施した結果、ファシリテーション作用は多くの hERG チャネル阻害薬に共通して見られる薬理作用であることが明らかとなった。阻害薬がファシリテーション作用を併せ持つことの意義は今後更に詳しく調べていく必要がある。

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 21 件)

(1) Inanobe A, Matsuura T, Nakagawa A, Kurachi Y. Inverse agonist-like action of cadmium on G-protein-gated inward-rectifier K⁺ channels. *Biochem Biophys Res Commun* 407(2), 366-371 (2011) (査読有り)

(2) Tsumoto K, Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Kurachi Y. Roles of subcellular Na⁺ channel distributions in the mechanism of cardiac conduction. *Biophys J* 100(3), 554-563 (2011) (査読有り)

(3) Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; on behalf of the J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace* 13(4), 473-479 (2011) (査読有り)

(4) Haraguchi R, Ashihara T, Namba K, Tsumoto K, Murakami S, Kurachi Y, Ikeda T, Nakazawa K. Transmural dispersion of

repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias: A simulation study. *Circ J* 75(1), 80-88 (2010) (査読有り)

(5) Inanobe A, Nakagawa A, Matsuura T, Kurachi Y. A structural determinant for the control of PIP₂-sensitivity in G protein-gated inward rectifier K⁺ channels. *J Biol Chem* 285(49), 38517-38523 (2010) (査読有り)

(6) Mitsuma T, Tani K, Hiroaki Y, Kamegawa A, Suzuki H, Hibino H, Kurachi Y, Fujiyoshi Y. Influence of the cytoplasmic domains of aquaporin-4 on water conduction and array formation. *J Mol Biol* 402(4), 669-681 (2010) (査読有り)

(7) Ikushima M, Ishii M, Ohishi M, Yamamoto K, Ogihara T, Rakugi H, Kurachi Y. ANG II inhibits insulin-mediated production of PI 3,4,5-triphosphates via a Ca²⁺-dependent but PKC-independent pathway in the cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299(3), H680-689 (2010) (査読有り)

(8) Murakami S, Suzuki S, Ishii M, Inanobe A, Kurachi Y. Cellular modeling: experiments and simulation to develop the physiological model for G-protein control of Cardiac muscarinic K⁺ channels in mammalian atrial cells. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 368(1921), 2983-3000 (2010) (査読有り)

(9) Ait-Haddou R, Kurachi Y, Nomura T. On calcium-buffer dynamics within the excess buffer regime. *J Theor Biol* 264(1), 55-65 (2010) (査読有り)

(10) Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev*, 90, 291-366 (2010) (査読有り)

(11) Hibino H, Nin F, Tsuzuki C, Kurachi Y. (2010) How is the highly positive endocochlear potential formed? The specific architecture of the stria vascularis and the roles of the ion-transport apparatus. *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 459(4), 521-533. (査読有り)

(12) Suzuki Y, Asai Y, Oka H, Heien E, Urai T, Okamoto T, Yumikura Y, Tominaga K, Kido Y, Nakanishi M, Hagihara K, Kurachi Y, Nomura T. A platform for in silico modeling of physiological systems III. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2803-2806 (2009) (査読有り)

(13) Yokoe M, Okuno R, Hamasaki T, Kurachi Y, Akazawa K, Sakoda S. Opening velocity, a novel parameter, for finger tapping test in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 15 (6), 440-444 (2009) (査読有り)

(14) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 73 (2), 242-248 (2009) (査読有り)

(15) Furutani K, Ohno Y, Inanobe A, Hibino H, Kurachi Y. Mutational and In Silico Analyses for Antidepressant Block of Astroglial Inward-Rectifier Kir4.1 Channel. *Molecular Pharmacology* 75(6), 1287-1295 (2009) (査読有り)

(16) Furutani K, Inanobe A, Hibino H, Kurachi Y. Compound-induced block of ion channel pore function: inward-rectifier potassium channels as a model. *Mol Cell Pharmacology* 1(5), 234-244 (2009) (査読有り)

(17) Inanobe A, Kamiya N, Murakami S, Fukunishi Y, Nakamura H, Kurachi Y. In silico prediction of the chemical block of human ether-a-go-go-related gene (hERG) K⁺ current. *J Physiol Sci.* 58(7), 459-470 (2008) (査読有り)

(18) Asai Y, Suzuki Y, Kido Y, Oka H, Heien E, Nakanishi M, Urai T, Hagihara K, Kurachi Y, Nomura T. Specifications of insilicoML 1.0: A multilevel biophysical model description language. *J Physiol Sci.* 58 (7), 447-458 (2008) (査読有り)

(19) Kawazu T, Murakami S, Adachi-Akahane S, Findlay I, Ait-Haddou R, Kurachi Y, Nomura T. Microstructure-based Monte Carlo simulation of Ca²⁺ dynamics evoking cardiac calcium channel inactivation. *J Physiol Sci* 58(7), 471-480 (2008) (査読有り)

(20) Hunter P, Kurachi Y, Nobel D, Viceconti M. Meeting report on the 2nd MEI international symposium - the worldwide challenge to physiome and systems biology and Osaka accord -. *J Physiol Sci* 58 (7), 425-431 (2008) (査読有り)

(21) Suzuki S, Murakami S, Tsujimae K, Findlay I, Kurachi Y. In silico assessment for drug-induction of cardiac arrhythmia. *Prog Biophys Mol Biol*, 98, 52-60 (2008)

(査読有り)

[学会発表] (計 30 件)

(1) 稲野辺厚、中川敦史、倉智嘉久、カドミウムの逆アゴニスト様作用による内向き整流性カリウムチャネルの活性抑制機構、第 88 回日本生理学会大会・第 116 回日本解剖学会総会合同大会、2011 年 3 月 28 日、紙上開催

(2) 古谷和春、山川祐子、稲野辺厚、岩田美紀、倉智嘉久、hERGチャネル活性化ゲート機能の抗不整脈薬による制御、第 88 回日本生理学会大会・第 116 回日本解剖学会総会合同大会、2011 年 3 月 28 日、紙上開催

(3) 古谷和春、山川祐子、稲野辺厚、倉智嘉久、薬物によるhERGチャネルの活性化ゲート機能制御、第 84 回日本薬理学会年会、2011 年 3 月 24 日、紙上開催

(4) 稲野辺厚、中川敦史、倉智嘉久、内向き整流性カリウムチャネルに対するカドミウムの逆アゴニスト様作用、第 84 回日本薬理学会年会、2011 年 3 月 23 日、紙上開催

(5) Inanobe A, Nakagawa A, Yoshihisa Kurachi. Structural and functional analysis for the interaction between inward rectifier K⁺ channels and cations. 55th Annual Meeting of the Biophysical Society. 2011 年 3 月 8 日 Baltimore convention center, Baltimore, MD, USA

(6) 稲野辺厚、中川敦史、倉智嘉久、Structural Analysis for the Interaction of Cations with the Inward Rectifier K⁺ Channels、第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会、2010 年 12 月 8 日、神戸ポートアイランド、神戸

(7) 古谷和春、稲野辺厚、山川祐子、岩田美紀、倉智嘉久、薬物のhERGチャネル機能制御、平成 22 年度筋生理の集い(招待講演)、2010 年 12 月 4 日、東京慈恵会医科大学高木会館、東京

(8) 稲野辺厚、中川敦史、倉智嘉久、内向き整流性カリウムチャネルに対するカドミウムの逆アゴニスト様作用、第 118 回日本薬理学会近畿部会、2010 年 11 月 19 日、千里ライフサイエンスセンター、豊中

(9) 古谷和春、山川祐子、稲野辺厚、岩田美紀、倉智嘉久、抗不整脈薬によるhERGチャネルの活性化ゲート機能制御、第 20 回日本循環薬理学会、2010 年 11 月 11 日、札幌市教育文化会館、札幌

(10) 古谷和春、山川祐子、稲野辺厚、岩田美紀、倉智嘉久、薬物のhERGチャネルファミリー作用、生理研研究会「イオンチャネル・トランスポーターと心血管機能：細胞機能の分子機序とその統合的理解」(招待講演)、2010 年 11 月 4 日、自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター、岡崎

(11) 稲野辺厚、中川敦史、倉智嘉久、G蛋白質制御内向き整流性カリウムチャンネルは脱抑制によって活性化する、第103回近畿生理学談話会、2010年10月2日、大阪大学銀杏会館、吹田

(12) 村上慎吾、河津俊宏、イアンフィンドレイ、鈴木慎吾、赤羽悟美、野村泰伸、倉智嘉久、心筋細胞のL型Ca²⁺チャンネルの不活性化モデル、生理研研究会「シグナル伝達の動的理解を目指す新戦略」(招待講演)、2010年9月30日、自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター、岡崎

(13) 稲野辺厚、内向き整流性カリウムチャンネルの構造機能相関の解析、生理研研究会「作動中の膜機能分子の姿を捉える-静止画から動画へ-」(招待講演)、2010年9月16日、自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター、岡崎

(14) 山川祐子、古谷和春、岩田美紀、稲野辺厚、倉智嘉久、薬物によるhERGチャンネル活性の増強作用、117回日本薬理学会近畿部会、2010年7月8日、あわぎんホール、徳島

(15) 古谷和春、山川祐子、稲野辺厚、岩田美紀、倉智嘉久、抗うつ薬はATP感受性カリウムチャンネルを阻害する、第87回日本生理学会大会、2010年5月19日、マリオス盛岡地域交流センター、盛岡

(16) Furutani K、Inanobe A、Hiroshi H、Kurachi Y. Molecular determinants of drug-Kir channel interactions、XX World Congress of International Society for Heart Research、2010年5月14日、Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan

(17) 古谷和春、大野行弘、稲野辺厚、日比野浩、倉智嘉久、内向き整流性K⁺チャンネルと薬物の相互作用の解析、第116回薬理学会近畿部会、2009年11月13日、ピアザ淡海(滋賀県立県民交流センター)、大津

(18) 古谷和春、大野行弘、稲野辺厚、日比野浩、倉智嘉久、内向き整流性K⁺チャンネルKir4.1と薬物相互作用の双方向性解析、第102回近畿生理学談話会、2009年12月13日、大阪大学豊中キャンパス、豊中

(19) 古谷和春、大野行弘、稲野辺厚、日比野浩、倉智嘉久、グリア細胞に発現する内向き整流性K⁺チャンネルKir4.1と薬物相互作用解析、第82回日本生化学会大会、2009年10月24日、神戸ポートアイランド(神戸国際会議場、他)、神戸

(20) Kurachi Y. Multiscale modeling in pharmacology, Fourth International Conference on Computational Bioengineering, 2009年9月17日、Bertinoro Conference Centre, Bertinoro, Italia

(21) 古谷和春、大野行弘、稲野辺厚、日比野浩、倉智嘉久、グリア細胞に発現する内向

き整流性K⁺チャンネルKir4.1と薬物相互作用の双方向性解析、第32回日本神経科学大会、2009年9月16日、名古屋国際会議場、名古屋

(22) Furutani K、Ohno Y、Inanobe A、Hibino H、Kurachi Y. Characterization of Intermolecular Forces for Antidepressants Block of Cerebral Glial K⁺ Channels at the Central Cavity of the Pore, 36th International Congress of Physiological Sciences, 2009年7月29日、Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan

(23) 古谷和春、大野行弘、稲野辺厚、日比野浩、倉智嘉久、グリア細胞に発現する内向き整流性K⁺チャンネルKir4.1と薬物相互作用の双方向性解析、第115回薬理学会近畿部会、2009年6月26日、ホテル金沢、金沢

(24) 古谷和春、倉智嘉久、グリア細胞に発現する内向き整流性K⁺チャンネルKir4.1と薬物相互作用解析、第295回CBI学会研究講演会(招待講演)、2009年4月3日、日本化学会化学会館、東京

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/pharma2/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

倉智 嘉久 (KURACHI YOSHIHISA)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：30142011

(2) 研究分担者

稲野辺 厚 (INANOBE ATSUSHI)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：00270851

日比野 浩 (HIBINO HIROSHI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70314317

(平成20年度から平成22まで研究分担者として参画)

村上 慎吾 (MURAKAMI SHINGO)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40437314

古谷 和春 (FURUTANI KAZUHARU)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40452437