

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390108

研究課題名（和文） 脳高次機能および修復反応における血小板由来増殖因子シグナル解明

研究課題名（英文） Role of PDGF signal in normal and injured brain.

研究代表者

笹原 正清（SASAHARA MASAKIYO）

富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・教授

研究者番号：20154015

研究成果の概要（和文）：

血小板由来増殖因子受容体 β (PDGFR- β) の条件的ノックアウトモデルを解析した。PDGFR- β は海馬錐体神経細胞や GABA 性神経細胞の発達を促し、認知能力や社会行動の発達に参与した。PDGFR- β は、神経細胞の保護、新生血管の成熟、グリア細胞反応および神経幹細胞の活性化を誘導し、また、虚血性脳病変を改善した。PDGFR- α と PDGFR- β のノックアウトを同時に誘導できる新しいモデルマウスを作出した。

研究成果の概要（英文）：

We analyzed the conditional knockout model of platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR- β). PDGFR- β promoted the development of hippocampal pyramidal neurons and GABA neurons, and were involved in the development of cognitive ability and social behavior. PDGFR- β improved the ischemic brain lesions, and was involved in neuroprotection, maturation of newly-formed blood vessels, the activation of neural stem cells and glial cell reaction. We established double knockout mouse model of PDGFR- α and - β gene for further PDGF research.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2008年度 | 3,800,000 | 1,140,000 | 4,940,000 |
| 2009年度 | 5,100,000 | 1,530,000 | 6,630,000 |
| 2010年度 | 3,900,000 | 1,170,000 | 5,070,000 |
| 2011年度 | 2,100,000 | 630,000 | 2,730,000 |
| 年度 | | | |
| 総計 | 14,900,000 | 4,470,000 | 19,370,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：血小板由来増殖因子、神経、虚血、行動、血管、グリア細胞、神経幹細胞、ノックアウトマウス

1. 研究開始当初の背景

中高齢者の脳血管疾患や痴呆を中心とする神経疾患は、喫緊の克服すべき重大な社会的課題である。これらの疾病の予防や予後の

改善を誘導するものとして、成熟脳に潜在する再生や修復能力が注目されている。

我々は血小板由来増殖因子 (PDGF) および受容体 (PDGFR) が脳に広範囲に発現していることを見出し、以来、研究を蓄積した。

PDGF が様々な神経細胞機能を制御し、脳組織の再生や修復の誘導にも重要であることを示唆する結果が多数報告された。PDGF あるいは同受容体遺伝子のノックアウトマウス (KO) は周産期に致死的であり生後脳における PDGF シグナルの役割を解析することが困難であった。当該研究の開始時期に、我々は、Cre-loxP system により PDGFR- β の条件的ノックアウト (C-KO) を作製し、生後脳における PDGF 機能の評価が可能なマウスシステムを樹立していた。

2. 研究の目的

(1) 脳における PDGFR- β 発現を抑制した C-KO マウスの解析より、記憶、学習および社会行動などの高次脳機能における PDGFR- β の役割を評価する。

(2) 同モデルマウスに実験的に脳虚血性病変を作製し、虚血における PDGFR- β の神経保護作用、虚血後の組織修復等における役割を評価する。

(3) 新たな遺伝子改変マウスを作製し、PDGFR- α 、 β 双方の C-KO が同時に誘導できるモデルマウスを開発する。脳 PDGF システムの機能を明快に解明するための生物資源を作製する。

3. 研究の方法

(1) マウスの系統的行動解析を実施する。形態観察、脳スライスを用いた電気生理学的研究や生化学的な研究により、行動解析で得られた結果の機序を明確にする。

(2) PDGFR- β C-KO マウス脳で、laser 照射による中大脳動脈の閉塞後 (MCAO) に誘導される局所脳梗塞を作製し、急性期および慢性期につき、おのおの PDGFR- β の機能評価をおこなう。病変の定量的評価、種々の生化学的あるいは形態学的解析を行う。

(3) Cre-loxP system により PDGFR- α の C-KO を作製する。PDGFR- β 遺伝子改変モデルとの交雑交配により、特定の臓器や細胞において完全に PDGFR シグナルが遮断されるモデルの作製を試みる。

4. 研究成果

(1) 正常脳では、PDGFR- β は認知能力や情動行動に役割を果たすことを示した。PDGFR- β は統合失調症や自閉症にみられる脳機能異常に関与する可能性を初めて明らかにした。①PDGFR- β は、海馬錐体神経細胞の主としてシナプスに分布した。神経特異的な PDGFR- β C-KO で、海馬 CA1 領域の PSD-95 を含むシナプス後タンパク質の著しい減少

があり、形態観察でも CA1 錐体神経細胞の樹状突起棘が減少した。電気生理実験により海馬の長期増強が減弱した。PDGFR- β は、樹状突起棘の形態形成と海馬依存性の記憶形成に重要な役割を果たすことを示した。②当該マウスに社会的行動や情動の異常を見出した。これに対応して、GABA 系神経細胞の発達障害を扁桃体、海馬、前頭前野内側に同定した。これらの形態像を感覚誘発ガンマ波の減少によっても裏付けた。これまでのヒトの疾患遺伝子の大規模解析結果とともに、マウスより得られた結果は、PDGFR- β の KO によりもたらされる脳発達障害が、統合失調症や自閉症をもたらすことを示した。

(2) PDGFR- β は傷害脳において神経保護的であり、さらに修復の促進を誘導するものである。①対照群に比較して、PDGFR- β の KO は MCAO 後の病変を明らかに増大させ、なおかつ、その後の組織修復を有意に遅延させた。PDGFR- β 遺伝子の KO を神経系細胞と血管周囲細胞の双方、あるいは神経系細胞にのみ誘導するモデルを比較することにより、虚血直後の病変増大は神経保護作用の欠落によるものであり、治癒過程の遅延は、血管周囲細胞の動員とグリア細胞反応の低下によりもたらされたものであることを示した。特に、血管周囲細胞の動員の低下は血管透過性を過剰に亢進させ、組織修復反応の遅延をきたすことを明らかにした。②PDGFR- β には虚血後早期に神経細胞を保護する作用があることを、酸化ストレスを与えた培養神経細胞実験によっても明らかにした。③さらに、PDGFR- β が神経幹細胞の生存や分化を刺激し、虚血後の脳機能回復に関与する可能性も提示した。PDGFR- β は骨髄幹細胞の増殖や骨芽細胞への分化にも関与することを示した。

(3) PDGFR- α の遺伝子改変マウス作製と当該遺伝子の末梢神経再生における役割の解析を行った。①PDGFR- α 遺伝子改変マウスと Cre を発現するマウスとの交配により PDGFR- α 遺伝子発現の抑制を確認した。PDGFR- β 改変マウスとの系統交配後、二種類の PDGFR 遺伝子発現抑制を生後に、あるいは、特定の部位や細胞に限定して誘導し、PDGF シグナルを生後個体で、より明確に解析しうるマウスモデルの作製に至った。②ラット坐骨神経の Wallerian 変性後の軸索の再生には PDGFR- α による ERK の活性化が重要であることを見出した。今後神経系組織の再生における PDGFR- α の役割を強く期待させる結果である。

(4) その他、PDGFR- β は血管の新生や成熟に関与し、腫瘍血管の新生、慢性高血糖負荷

時の腎機能障害、および急性腎糸球体障害保護等の様々な作用があることを示した。①PDGF を過剰発現した腫瘍のマウス皮膚への移植実験を実施した。PDGFR- β を介するシグナルが全身の Erythropoietin 過剰状態を誘導し、結果として腫瘍の血管新生と血行改善がもたらされ、腫瘍発育促進が生じることを示した。②糖尿病モデルにおいては、PDGFR- β シグナルが、腎臓に慢性的な酸化ストレスをもたらす、糸球体の硬化と機能障害をもたらした。③広範腎臓摘除による糸球体血流負荷モデルでは、負荷に対する糸球体の適応反応に PDGFR- β が寄与することを示した。

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 71 件)

1. Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Hattori Y, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M. PDGFR- β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 査読有 32, 2012, 353-367.
2. Shioda N, Moriguchi S, Oya T, Ishii Y, Shen J, Matsushima T, Nishijo H, Sasahara M, Fukunaga K. Aberrant hippocampal spine morphology and impaired memory formation in neuronal platelet-derived growth factor beta-receptor lacking mice. *Hippocampus.* 査読有 22, 2012, 1371-1378.
3. Nakagawa T, Inoue H, Sasahara M. Platelet-derived growth factor and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 査読有 21, 2012, 80-85.
4. Yonezawa R, Wada T, Matsumoto N, Morita M, Sawakawa K, Ishii Y, Sasahara M, Tsuneki H, Saito S, Sasaoka T. Central versus peripheral impact of estradiol on the impaired glucose metabolism in ovariectomized mice on a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 査読有 2012 May 1. [Epub ahead of print] doi: 10.1152/ajpendo.00638.2011
5. Imanishi S, Hayashi R, Ichikawa T, Suzuki K, Sasahara M, Kondo T, Ogawa H, Tobe K. SRT1720, A SIRT1 Activator, Aggravates Bleomycin-Induced Lung Injury in Mice. *Food and Nutrition Sciences.* 査読有 3, 2012, 157-163.
6. Ishimoto T, Mano H, Ozawa T, Mori H. Measuring CREB activation using bioluminescence probes that detect KID-KIX interaction in living cells. *Bioconjug Chem.* 査読有 23, 2012, 923-932.
7. Horio M, Kohno M, Fujita Y, Ishima T, Inoue R, Mori H, Hashimoto K. Role of Serine Racemase in Behavioral Sensitization in Mice after Repeated Administration of Methamphetamine. *PLoS ONE.* 査読有 7, 2012, e35494.
8. Shioda N, Ishikawa K, Tagashira H, Ishizuka T, Yawo H, Fukunaga K. Expression of a truncated form of the endoplasmic reticulum chaperone protein, sigma-1 receptor, promotes mitochondrial energy depletion and apoptosis. *J Biol Chem.* 査読有 2012 May 22. [Epub ahead of print] doi: 10.1074/jbc.M112.349142
9. Fukunaga K, Shioda N. Novel dopamine D2 receptor signaling through proteins interacting with the third cytoplasmic loop. *Mol Neurobiol.* 査読有 45, 2012, 144-152.
10. Moriguchi S, Yabuki Y, Fukunaga K. Reduced calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity in the hippocampus is associated with impaired cognitive function in MPTP-treated mice. *J Neurochem.* 査読有 120, 2012, 541-551.
11. Tao RR, Ji YL, Lu YM, Fukunaga K, Han F. Targeting nitrosative stress for neurovascular protection: new implications in brain diseases. *Curr Drug Targets.* 査読有 13, 2012, 272-284.
12. Xue Y, Lim S, Yang Y, Wang Z, Jensen LD, Hedlund EM, Andersson P, Sasahara M, Larsson O, Galter D, Cao R, Hosaka K, Cao Y. PDGF-BB modulates hematopoiesis and tumor angiogenesis by inducing erythropoietin production in stromal cells. *Nat Med.* 査読有 18, 2011, 100-110.
13. Suzuki H, Usui I, Kato I, Oya T, Kanatani Y, Yamazaki Y, Fujisaka S, Senda S, Ishii Y, Urakaze M, Mahmood A, Takasawa S, Okamoto H, Kobayashi M, Tobe K, Sasahara M. Deletion of platelet-derived growth factor receptor- β improves diabetic nephropathy in Ca²⁺/calmodulin-dependent

- protein kinase II α (Thr286Asp) transgenic mice. *Diabetologia*. 査読有 54, 2011, 2953-2962.
14. Nogami T, Beppu H, Tokoro T, Moriguchi S, Shioda N, Fukunaga K, Ohtsuka T, Ishii Y, Sasahara M, Shimada Y, Nishijo H, Li E, Kitajima I. Reduced expression of the ATRX gene, a chromatin-remodeling factor, causes hippocampal dysfunction in mice. *Hippocampus*. 査読有 21, 2011, 678-687.
 15. Nguyen PT, Nakamura T, Hori E, Urakawa S, Uwano T, Zhao J, Li R, Bac ND, Hamashima T, Ishii Y, Matsushima T, Ono T, Sasahara M, Nishijo H. Cognitive and Socio-Emotional Deficits in Platelet-Derived Growth Factor Receptor- β Gene Knockout Mice. *PLoS One*. 査読有 6, 2011, e18004.
 16. Nakagawa T, Izumino K, Ishii Y, Oya T, Hamashima T, Jie S, Ishizawa S, Tomoda F, Fujimori T, Nabeshima Y, Inoue H, Sasahara M. Roles of PDGF receptor-beta in the structure and function of postnatal kidney glomerulus. *Nephrol Dial Transplant*. 査読有 26, 2011, 458-468.
 17. Horio M, Kohno M, Fujita Y, Ishima T, Inoue R, Mori H, Hashimoto K. Levels of D-serine in the brain and peripheral organs of serine racemase (Srr) knock-out mice. *Neurochem Int*. 査読有 59, 2011, 853-859.
 18. Takano S, Takahashi Y, Kishi H, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Muraguchi A, Mori H. Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. *Neurosci Res*. 査読有 71, 2011, 294-302.
 19. Oyagi A, Moriguchi S, Nitta A, Murata K, Oida Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Fukunaga K, Hara H. Heparin-binding EGF-like growth factor is required for synaptic plasticity and memory formation. *Brain Res*. 査読有 1419, 2011, 97-104.
 20. Lu YM, Huang J, Shioda N, Fukunaga K, Shirasaki Y, Li XM, Han F. CaMKII δ B mediates aberrant NCX1 expression and the imbalance of NCX1/SERCA in transverse aortic constriction-induced failing heart. *PLoS One*. 査読有 6, 2011, e24724.
 21. Moriguchi S, Yamamoto Y, Ikuno T, Fukunaga K. Sigma-1 receptor stimulation by dehydroepiandrosterone ameliorates cognitive impairment through activation of CaM kinase II, protein kinase C and extracellular signal-regulated kinase in olfactory bulbectomized mice. *J Neurochem*. 査読有 117, 2011, 879-891.
 22. Shioda N, Beppu H, Fukuda T, Li E, Kitajima I, Fukunaga K. Aberrant calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) activity is associated with abnormal dendritic spine morphology in the ATRX mutant mouse brain. *J Neurosci*. 査読有 31, 2011, 346-358.
 23. Han F, Tao RR, Zhang GS, Lu YM, Liu LL, Chen YX, Lou YJ, Fukunaga K, Hong ZH. Melatonin ameliorates ischemic-like injury-evoked nitrosative stress: Involvement of HtrA2/PED pathways in endothelial cells. *J Pineal Res*. 査読有 50, 2011, 281-291.
 24. Bhuiyan MS, Tagashira H, Fukunaga K. Sigma-1 receptor stimulation with fluvoxamine activates Akt-eNOS signaling in the thoracic aorta of ovariectomized rats with abdominal aortic banding. *Eur J Pharmacol*. 査読有 650, 2011, 621-628.
 25. Dong XY, Sun X, Guo P, Li Q, Sasahara M, Ishii Y, Dong JT. ATBF1 inhibits estrogen receptor (ER) function by selectively competing with AIB1 for binding to the ER in ER-positive breast cancer cells. *J Biol Chem*. 査読有 285, 2010, 32801-32809.
 26. Ohi Y, Ishii Y, Sasahara M, Haji A. Involvement of platelet-derived growth factor-BB and its receptor-beta in hypoxia-induced depression of excitatory synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius of mice. *J Pharmacol Sci*. 査読有 112, 2010, 477-481.
 27. Zheng L, Ishii Y, Tokunaga A, Hamashima T, Shen J, Zhao QL, Ishizawa S, Fujimori T, Nabeshima Y, Mori H, Kondo T, Sasahara

- M. Neuroprotective effects of PDGF against oxidative stress and the signaling pathway involved. *J Neurosci Res*. 査読有 88, 2010, 1273-1284.
28. Mori H, Inoue R. Serine racemase knockout mice. *Chem Biodivers*. 査読有 7, 2010, 1573-1578.
 29. Hirata K, Taki H, Shinoda K, Hounoki H, Miyahara T, Tobe K, Ogawa H, Mori H, Sugiyama E. Inhibition of Tpl2 protein kinase suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis through down-regulation of the c-Fos and NFATc1 genes. *Biol Pharm Bull*. 査読有 33, 2010, 133-137.
 30. Zhang GS, Ye WF, Tao RR, Lu YM, Shen GF, Fukunaga K, Huang JY, Ji YL, Han F. Expression profiling of Ca(2+)/calmodulin-dependent signaling molecules in the rat dorsal and ventral hippocampus after acute lead exposure. *Exp Toxicol Pathol*. 査読有 2010 Dec 30. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.etp.2010.12.004
 31. Yamazaki T, Sabit H, Oya T, Ishii Y, Hamashima T, Tokunaga A, Ishizawa S, Jie S, Kurashige Y, Matsushima T, Furuta I, Noguchi M, Sasahara M. Activation of MAP kinases, Akt and PDGF receptors in injured peripheral nerves. *J Peripher Nerv Syst*. 査読有 14, 2009, 165-176.
 32. Tsunekawa S, Ohi Y, Ishii Y, Sasahara M, Haji A. Hypoxic ventilatory response in platelet-derived growth factor receptor-beta-knockout mice. *J Pharmacol Sci*. 査読有 110, 2009, 270-275.
 33. Fukushima F, Nakao K, Shinoe T, Fukaya M, Muramatsu S-I, Sakimura K, Kataoka H, Mori H, Watanabe M, Manabe T, Mishina M. Ablation of NMDA receptors enhances the excitability of hippocampal CA3 neurons. *PLoS ONE*. 査読有 4, 2009, e3993.
 34. Kishioka A, Fukushima F, Ito T, Kataoka H, Mori H, Ikeda T, Itohara S, Sakimura K, Mishina M. A novel form of memory for auditory fear conditioning at a low-intensity unconditioned stimulus. *PLoS ONE*. 査読有 4, 2009, e4157.
 35. Tokunaga A, Oya T, Ishii Y, Motomura H, Nakamura C, Ishizawa S, Fujimori T, Nabeshima Y, Umezawa A, Kanamori M, Kimura T, Sasahara M. PDGF receptor beta is a potent regulator of mesenchymal stromal cell function. *J Bone Miner Res*. 査読有 23, 2008, 1519-1528.
 36. Ishii Y, Matsumoto Y, Watanabe R, Elmi M, Fujimori T, Nissen J, Cao Y, Nabeshima Y, Sasahara M, Funa K. Characterization of neuroprogenitor cells expressing the PDGF beta-receptor within the subventricular zone of postnatal mice. *Mol Cell Neurosci*. 査読有 37, 2008, 507-518.
 37. Inoue R, Hashimoto K, Harai T, Mori H. NMDA- and β -amyloid₁₋₄₂-induced neurotoxicity is attenuated in serine racemase knock-out mice. *J Neurosci*. 査読有 28, 2008, 14486-14491.
 38. Miya K, Inoue R, Takata Y, Abe M, Natsume R, Sakimura K, Hongou K, Miyawaki T, Mori H. Serine racemase is predominantly localized in neurons in mouse brain. *J Comp Neurol*. 査読有 510, 2008, 641-654.
 39. Takeuchi T, Ohtsuki G, Yoshida T, Fukaya M, Wainai T, Yamashita M, Yamazaki Y, Mori H, Sakimura K, Kawamoto S, Watanabe M, Hirano T, Mishina M. Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking delphinin. *PLoS ONE*. 査読有 3, 2008, e2297.
 40. Watanabe F, Miyazaki T, Takeuchi T, Fukaya M, Nomura T, Noguchi S, Mori H, Sakimura K, Watanabe M, Mishina M. Effects of FAK ablation on cerebellar foliation, Bergmann glia positioning and climbing fiber territory on Purkinje cells. *Eur J Neurosci*. 査読有 27, 2008, 836-854.
- [学会発表] (計 74 件)
1. Ishii Y, Zheng L, Sasahara M. Neuroprotective Effects of PDGF Against Oxidative Stress and the Signaling Pathway Involved. The 6th International conference of Neurons and Brain Diseases in Toyama. 2011, 8, 3-5, Toyama.
 2. Xu G, Ishii Y, Shen J, Sasahara M. Functional analysis of platelet-derived growth factor β receptor in neural stem cells. The 6th International conference of Neurons and Brain Diseases in Toyama. 2011, 8, 3-5, Toyama.

3. Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Hattori Y, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M. PDGFR- β is essential recruitment but not for survival of pericyte in adult mouse brain. The 6th International conference of Neurons and Brain Diseases in Toyama. 2011, 8, 3-5, Toyama.
4. 申 杰, 石井陽子, 徐 桂華, 濱島 丈, 松島貴子, 山本誠士, 高鶴祐介, 鍋倉淳一, 笹原正清. PDGFR- β signal promotes repair process after cerebral ischemia. 第 100 回日本病理学会総会, 2011, 4, 28-30, 横浜.
5. 徐 桂華, 石井陽子, 申 杰, 濱島 丈, 石澤 伸, 笹原正清. 血小板由来増殖因子 β 受容体の神経幹細胞の増殖と分化に対する役割の検討. 第 100 回日本病理学会総会, 2011, 4, 28-30, 横浜.
6. Sasahara M, Ishii Y, Shen J, Hamashima T. Neurovascular signaling of PDGF receptor beta protects CNS from insults, a study using conditional knockout mouse. BIT's 1st Annual World Congress of NeuroTalk-2010, 2010, 6, 25-28. Singapore. (Invited lecture)
7. Shen J, Ishii Y, Hamashima T, Sasahara M. The Role for PDGFR-s as a Positive Regulator of Vessels Maturation after Focal Cerebral Ischemia in Mice. BIT's 1st Annual World Congress of NeuroTalk-2010. 2010, 6, 25-28. Singapore.
8. Suzuki H, Usui I, Kato I, Kanatani Y, Yamazaki Y, Fujisaka S, Senda S, Urakaze M, Sasahara M, Takasawa S, Okamoto H, Kobayashi M, Tobe K. PDGFR- β deletion improves diabetic nephropathy in CaM Kinase II α (Thr286Asp) Transgenic Mice. American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, 2010, 6, 25-29, Orlando, USA.
9. Shen J, Ishii Y, Xu G, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M. The Involvement of PDGFR- β in the Maturation of Blood Vessel after Focal Cerebral Ischemia. The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2010), 2010, 9, 2-4, Kobe.

[その他]

ホームページ :

<http://www.med.u-toyama.ac.jp/pathol2/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笹原 正清 (SASAHARA MASAKIYO)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
教授
研究者番号 : 20154015

(2) 研究分担者

森 寿 (MORI HISASHI)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
教授
研究者番号 : 00239617

石井 陽子 (ISHII YOKO)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授
研究者番号 : 00361949

濱島 丈 (HAMASHIMA TAKERU)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
助教
研究者番号 : 80467092

(3) 連携研究者

福永 浩司 (FUKUNAGA KOHJI)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号 : 90136721