

機関番号 : 32202
研究種目 : 基盤研究 (C)
研究期間 : 2008-2010
課題番号 : 20591083
研究課題名 (和文) 水代謝異常症におけるバソプレシン分泌と腎アクアポリン水チャネルの動態
研究課題名 (英文) Vasopressin and Aquaporin-2 Water Channel in Impaired Water Excretion

研究代表者
石川三衛 (ISHIKAWA SAN-E)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 70112620

研究成果の概要 (和文) :

今回の基盤研究(C)では、*in vitro*、*in vivo* および臨床研究を通じて、水利尿不全の病態におけるバソプレシン(AVP)と腎アクアポリン-2 (AQP2)水チャネルの役割を検討した。*In vitro* の研究では、AVP が AQP2 転写調節の主要因子であることはよく知られているが、同時に浸透圧因子が AQP2 転写に関わること、さらに低浸透圧が AQP2 5'上流域の浸透圧反応部位(-570〜-560bp)を介して cAMP による AQP2 転写の促進を抑制することを見いだした。*In vivo* では、糖質コルチコイド欠乏ラットにおける AVP 依存性 AQP2 mRNA、蛋白発現が亢進すること、さらにこの変化は高齢ラットでより顕性化する事実を示した。この変化は、糖質コルチコイド欠乏時 AVP の産生、分泌が増加して、水利尿不全を引き起こすもので糖質コルチコイドの補充で正常化できる。臨床的には、急性感染症時の血清 Na 値を 3 群化、低 Na 血症を引き起こす群では著しい AVP の分泌亢進を認めた。この変化は循環血液量の減少によるのではなく、炎症性サイトカイン IL-1 β の分泌亢進にもとづく中枢性の AVP 分泌の増加によるものと考えられた。従ってこの病態は SIADH 様のもつと判断できる。急性心筋梗塞では発症後 7 2 時間以内に低 Na 血症が 20.9%に認められた。これらの低 Na 血症群では血漿 AVP 値が明らかに亢進する。短期予後では、低 Na 血症群では心不全への移行、入院病日の延長が、長期予後では心不全への移行が有意に増加していた。

研究成果の概要 (英文) :

In the present study we demonstrated the roles of arginine vasopressin (AVP) and aquaporin-2 (AQP2) water channel in impaired water excretion. In the *in vitro* study the AQP2 promoter assay clarified the presence of tonicity-response element (TonE) in the AQP2 5'-flanking region (-570 ~ -560 bp) as well as cAMP-response element (CRE) for activating AQP2 transcription. An exposure of cells to hypotonic solution diminished the cAMP-activated AQP2 promoter activity. In the *in vivo* study the expression of AQP2 mRNA and protein were increased in concert with an increase in plasma AVP in the glucocorticoid-deficient rats. The phenomenon was much manifest in the elder rats with glucocorticoid deficiency. The enhanced expressions of AQP2 mRNA and protein were normalized in the rats after glucocorticoid replacement. Varying levels of serum Na were found in the patients with acute infectious diseases. The group of hyponatremia had an

elevation of plasma AVP despite of no reduction in circulatory blood volume. The elevated plasma IL-1 β could centrally stimulate AVP release, and produce impaired water excretion and hyponatremia. There was 20.9% of the patients with acute myocardial infarction having hyponatremia within 72 hours after the onset. Plasma AVP was significantly increased in the hyponatremic patients compared with that in the normonatremic ones. There was poor short- and long-term prognosis in the patients with hyponatremia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：内分泌学

キーワード：バソプレシン アクアポリン2 水利尿不全 浸透圧 プロモーター活性 転写調節 低Na血症

1. 研究開始当初の背景

2. 研究の目的

水利尿不全の病態におけるアルギニンバソプレシン(AVP)の分泌と、腎アクアポリン2(AQP2)水チャネルの動態を検討した。In vitro では AQP2 発現調節に関する浸透圧因子について、in vivo では糖質コルチコイド欠乏ラットにおける AQP2 の発現調節について、そして臨床的には急性感染症にみられる低 Na 血症と AVP 分泌動態に関して、急性心筋梗塞急性期の低 Na 血症と AVP 分泌、および短期・長期予後に関して検討を加えた。

3. 研究の方法

in vitro の研究では、マウス AQP2 遺伝子 5' 上流域を-9.5kb までクローニングして、-9.5, -6.1, -4.3, -1.1, -0.36 kb までの種々の constructs を作成して、PGL-3 basic vector のルシフェラーゼ(LUC)遺伝子上流に組み込んで、AQP2 遺伝子とともに mIMCD 細胞に共発現した。DBcAMP、浸透圧の AQP2 転写に対する効果を LUC 活性にて検定した。

In vivo の研究では、高齢、若年齢の SD ラットを用いた。6週齢(200-250g)と52週齢(650-700g)のラットの両側副腎を摘出後、アルドステロンのみを補充した糖質コルチコイド欠乏ラット、アルドステロンとデキサメサゾンを補充した対照ラットの計4種類

を設けて、腎内 AQP2 mRNA の発現をノーザンブロットで、腎内 AQP2 蛋白の発現をウェスタンブロットで解析した。

臨床研究では、感染症急性期の患者60例(74.9 \pm 13.5歳)を対象に、入院時の血清Na濃度から3群に分けた。A群： \leq 134 mmol/l、B群：134<血清Na \leq 140 mmol/l、C群：血清Na>140 mmol/l。これらの患者で入院時の循環血液量(対退院時で比較)の変化、血漿AVP濃度、血漿IL-1 β 、IL-6を測定した。

第2は、急性心筋梗塞(AMI)で入院した患者140例(64.4 \pm 12.8歳)を対象に、低Na血症(<135 mmol/l)の出現頻度と、入院中の死亡率、心不全への移行について、さらに平均920日予後調査を行い、短期・長期予後への影響を検討した。対象例は、全例入院時PCI施行例である。また、入院72時間で血清AVP濃度、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血漿BNP濃度を測定し、低Na血症と正Na血症例で対比検討した。

4. 研究成果

AQP2 5' 上流域には、cAMP-responsive element (CRE)が-310~-304 bpに、またtonicity-response element (TonE)が-570~-560bpと、さらに上流の-6.1~-4.3 kbの間に存在している。マウス AQP2 5' 上流域-1.1 kb とルシフェラーゼレポーター遺伝子を mIMCD 細胞に導入して、プロモーター活性

を検討した。培地浸透圧 300 mmol/kg ではルシフェラーゼ活性(LUC)は DBcAMP 添加後 2.4 倍に増加したが、225 mmol/kg 培地では LUC は有意の変化を示さなかった。mIMCD 細胞に同時に dominant-negative TonEBP を導入すると、TnoE の反応性が遮蔽された。この状態では、低浸透圧培地 225 mmol/kg での DBcAMP による LUC 活性は、300 mmol/kg 培地と同程度まで回復することが示された。また、この変化が低浸透圧か低張性によるのかを検討するため、膜透過性のよい尿素を用いて培地浸透圧を 225 から 300mmol/kg まで増加させた場合、DBcAMP による LUC 活性は、培地 225 mmol/kg と同様に消失した。

SIADH の病態では、持続する AVP の分泌過剰により腎集合尿管での水の再吸収が亢進して体液貯留を来し希釈性低 Na 血症を惹起する。しかし、この病態が長く続くと利尿が部分的に回復して、低 Na 血症もさらなる進展が見られなくなる。これがいわゆる AVP escape 現象であるが、この病態生理は明らかにされていない。AVP 分泌過剰のみでは AVP escape はおこらず、体液過剰を伴うことが必須となる。今回の研究では、低浸透圧培地下で DBcAMP による AQP2 の転写調節が、TonE を介して抑制されることを示した。TonE は少なくとも 2 つ以上あるが、低張性刺激は -570 ~ -560 bp の TonE を介して AQP2 転写に関わることが示唆される。このように AVP 分泌過剰で増加した細胞外液は、低張環境下で AVP による AQP2 蛋白質の発現を相対的に抑制することにより、SIADH での水利尿の一部回復を図るものと考えられる。

糖質コルチコイド欠乏ラットにおける私たちの過去の研究から、血漿 AVP 濃度は低血漿浸透圧に比べて相対的高値を示した。また腎内 AQP2 mRNA、AQP2 蛋白質の発現は亢進すること、この変化は AVP V2 受容体拮抗薬 OPC-31260 で完全に阻害されることを明らかにした。今回の研究では、さらに加齢の影響を検討した。対照ラットの腎内 AQP2 mRNA、蛋白質発現はいずれも加齢によって減弱した。しかし、糖質コルチコイド欠乏ラットでは腎内 AQP2 mRNA の発現は高齢ラットで対照ラットに比べて著しく亢進し、高齢群で相対的な発現亢進が示された。同様の成績は、AQP2 蛋白質発現でも認められた。

私たちは、臨床研究で低 Na 血症の出現が高齢者の下垂体機能低下症に特異であることを示してきた。今回の成績は、高齢者にみられる下垂体副腎系の障害では AVP-AQP2 系の機能亢進が若年者に比べて顕著に認められ、水利尿不全をよりつよく出現させて低 Na 血症を惹起することを支持するものと考えられた。

感染症急性期の患者 60 例の解析では、A 群の低 Na 血症 131.4 mmol/l、15 例、B 群

の正 Na 血症 136.3 mmol/l、30 例、C 群の血清 Na 145.0 mmol/l、15 例であった。入院時の循環血液量の変化は A 群で -1.8% と低下は見られず、B、C 群ではそれぞれ -5.1%、-6.0% と明らかな体液量の減少を認めた。血漿 AVP 値は 3 群ともに高値で群間差を認めなかった。血漿 IL-1 β 、IL-6 ともに高値であるが、A 群では IL-1 β が他群に比べて高く (11.9 vs. 6.8, 7.3 pg/ml)、治療経過で速やかに減少した。低 Na 血症を呈した A 群では著しい血漿 AVP の高値を示したが、入院時の循環血液量の低下はなく、炎症性サイトカイン IL-1 β が中枢性に AVP の分泌を亢進させたものと考えられる。この意味で、A 群の低 Na 血症は AVP の不適切な分泌に基づくもので、SIADH 様病態を引き起こしたと想定される。他の B、C 2 群では、AVP の分泌亢進は循環血液量の減少に伴う反応性で、適切分泌と考えられる。

急性心筋梗塞で入院し PCI を施行した 140 例において、入院後 7 2 時間に血清 Na 135 mmol/l 以下の症例は 29 例 (20.9%) であった。低 Na 血症群では、正 Na 血症群に比べて短期予後で心不全発症例 (p=0.0018)、入院病日の延長 (p=0.008) といずれも有意に増加していた。また平均 920 日観察した長期予後でも心死、心不全への移行例が低 Na 血症で有意に高値であった (p<0.05、p=0.002)。また、心筋梗塞発症後 7 2 時間以内に低 Na 血症を呈した患者では、血漿 AVP 濃度が 4.5 pg/ml (正 Na 血症 2.6 pg/ml) と有意に高値を示した (p=0.003)。しかし、PRA、血漿アルドステロン、BNP には両群間に差違はみられなかった。心筋梗塞発症例で梗塞範囲が広い場合、心拍出量の低下から AVP の分泌亢進を招き、体液貯留に伴う低 Na 血症を惹起することが想定される。心筋梗塞初期に出現した低 Na 血症は心筋梗塞の疾患予後を予測する指標として有用なことが示唆される。

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 7 件)

1. Ishikawa S, Saito T, Saito T, Kasono K, and Funayama H: Pathophysiological role of aquaporin-2 in impaired water excretion. IN: Neumann ID and Landgraf R (eds), *Progress in Brain Research* 170: 581-588, 2008.
2. Hayashi T, Murata M, Saito T, Ikoma A, Tamemoto H, Kawakami M, and Ishikawa S.: Pathogenesis of chronic hypernatremia with dehydrated and non-dehydrated states in hypothalamic space-occupying lesions. *Endocr J* 55 (4): 651-655, 2008.

3. Saito T, Saito T, Kasono K, Tamemoto H, Kawakami M, Sasaki S and Ishikawa S: Hypotonicity reduces the activity of murine aquaporin-2 promoter induced by dibutyryl cAMP. *Exp Physiol* 93 (10): 1147-1156, 2008.
4. Saito T, Saito T, Kasono K, Otani T, Tamemoto H, Kawakami M, Sasaki S, Ishikawa S: Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency. *Acta Physiol* 196 (2): 239-247, 2009.
5. Saito T, Sato N, Kimoto M, Asano T, Aoki A, Ikoma A, Toyoshima H, Kawakami M, Ishikawa S: Incomplete deficiency of hypothalamic hormones in hypothalamic hypopituitarism associated with an old traumatic brain injury. *Endocr J* 56 (8): 945-950, 2009.
6. Ikoma A, Saito T, Murata M, Toyoshima H, Nakamura Y, Kawakami M, Sasano H, Ishikawa S: Bilateral aldosteronoma associated with secondary aldosteronism in a chronic hemodialysis subject. *Intern Med* 49 (6): 1017-1021, 2010.
7. Tada Y, Nakamura T, Funayama H, Sugawara Y, Ako J, Ishikawa S, Momomura S: Early development of hyponatremia implicates short- and long-term outcomes in ST-elevation acute myocardial infarction. *Circ J* (in press)

[学会発表] (計 21件)

1. 石川三衛: 教育講演「間脳下垂体疾患の水電解質代謝異常」第18回日本間脳下垂体腫瘍学会 2008年2月29日-3月1日 福井市
2. 石川三衛: シンポジウム 心不全とバソプレッシン In: 水代謝調節機構に関する新しい展開 第81回日本内分泌学会総会 2008年5月16-18日 青森市
3. 林智子、吉田昌史、河野瑞穂、村田美保、斉藤智之、生駒亜希、豊島秀男、川上正舒、石川三衛: 感染症を契機に顕在化した続発性副腎皮質機能低下症における低Na血症 第81回日本内分泌学会総会 2008年5月16-18日 青森市/日本内分泌学会雑誌 84 (1): 258, 2008.
4. 多田祐子、中村智弘、百村伸一、川上正舒、石川三衛: 低ナトリウム血症は急性心筋梗塞の予後の判定に有用である 第81回日本内分泌学会総会 2008年5月16-18日 青森市/日本内分泌学会雑誌 84 (1): 275,

- 2008.
5. 佐々木正美、吉田昌史、林智子、河野瑞穂、湯沢美保、斉藤智之、生駒亜希、豊島秀男、川上正舒、石川三衛: 急性感染症における体液調節とバソプレッシン分泌 第81回日本内分泌学会総会 2008年5月16-18日 青森市/日本内分泌学会雑誌 84 (1): 287, 2008..
6. Sasaki M, Yoshida M, Hayashi T, Kawano M, Murata M, Saito T, Ikoma A, Toyoshima H, Kawakami M, Ishikawa S: Regulation of body fluid homeostasis by arginine vasopressin in subjects with acute infectious diseases. 90th Annual Meeting of The Endocrine Society, June 15-18, 2008, San Francisco, CA.
7. Hayashi T, Murata M, Saito T, Ikoma A, Tamomoto H, Kawakami M, Ishikawa S: Pathogenesis of chronic hypernatremia with dehydrated and non-dehydrated states in hypothalamic space-occupying lesions. 90th Annual Meeting of The Endocrine Society, June 15-18, 2008, San Francisco, CA.
8. 石川三衛: シンポジウム「水電解質代謝異常の診断と治療 Up to Date」低ナトリウム血症の診断と治療 第38回日本腎臓学会東部学術大会 2008年10月11-12日 東京都/日本腎臓学会誌 50 (6): 775, 2008.
9. Sasaki M, Yoshida M, Hayashi T, Kawano M, Murata M, Saito T, Ikoma A, Toyoshima H, Kawakami M, Ishikawa S: Regulation of arginine vasopressin release by body homeostasis and interleukin-6 in subjects with acute infectious diseases. 40th Annual Meeting of American Society of Nephrology Nov. 6-9, 2008, Philadelphia, PA/J Am Soc Nephrol 19: 579A, 2008.
10. 石川三衛: ミートザスペシャリスト講演「水・Na代謝異常と間脳下垂体」第19回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update 2009年3月13-14日 東京都/日本内分泌学会雑誌 84 (3): 797, 2009.
11. 石川三衛: 特別講演「水電解質代謝異常: 最近のトピックス」第18回日本内分泌学会東北地方会 2009年4月4日 仙台市
12. 石川三衛: 教育講演「高齢者の低ナトリウム血症と水代謝異常」第82回日本内分泌学会総会 2009年4月23-25日 前橋市/日本内分泌学会雑誌 85 (1): 138, 2009.
13. 浅野智子、斉藤智之、木本瑞穂、生駒亜希、豊島秀男、川上正舒、石川三衛: 高齢者における下垂体前葉機能低下症の臨床徴候の検討 第82回日本内分泌学会総会 2009年4月23-25日 前橋市/日本内分泌学

会雑誌 85 (1): 281, 2009.

14. 佐々木正美、村田美保、斉藤智之、生駒亜希、豊島秀男、川上正舒、石川三衛：急性感染症における水電解質異常の解析 第82回日本内分泌学会総会 2009年4月23-25日 前橋市/日本内分泌学会雑誌 85 (1): 293, 2009.

15. 佐々木正美、川上正舒、石川三衛：感染症急性期におけるバソプレシン分泌と体液調節機構の検討 第52回日本腎臓学会総会 2009年6月3-5日 横浜市/ 日本腎臓学会誌 51 (3): 310, 2009.

16. 多田祐子、中村智弘、百村伸一、川上正舒、石川三衛：急性心筋梗塞における低Na血症とアルギニンバソプレシンの関係 第52回日本腎臓学会総会 2009年6月3-5日 横浜市/ 日本腎臓学会誌 51 (3): 317, 2009.

17. Sasaki M, Kawakami M, Ishikawa S: Inappropriate and appropriate secretion of arginine vasopressin with varying distribution of serum sodium in subjects with acute infectious diseases, 2009 Annual Meeting of American Society of Nephrology, October 29- November 1, 2009, San Diego, CA.

18. Tada Y, Nakamura T, Momomura S, Ishikawa S: Early development of hyponatremia predicts short-term and long-term prognosis in acute myocardial infarction. 2009 Annual Meeting of American Society of Nephrology, October 29- November 1, 2009, San Diego, CA.

19. Ishikawa S: State-of-art-lecture Arginine vasopressin agonists and antagonists: Development and clinical use. In: Symposium "Vasopressin agonist and antagonist" 14th International Congress of Endocrinology, March 26-30, 2010, Kyoto, Japan/ Endocr J 57 (Suppl.): S252, 2010.

20. Asano T, Yoshida M, Kimoto M, Murata M, Saito T, Ikoma A, Kawakami M, Ishikawa S: Hyponatremia is a useful tool for diagnosis of hypopituitarism in elderly. 14th International Congress of Endocrinology, March 26-30, 2010, Kyoto, Japan/ Endocr J 57 (Suppl.): S531, 2010.

21. Ishikawa S: Symposium 8: Water metabolism disorders and vasopressin secretion. 14th Asia Oceania Congress of Endocrinology, December 2-5, 2010, Kuala Lumpur, Malaysia / J Endocrinol Metab 1 (Suppl.): 25, 2010.

〔図書〕 (計 25 件)

1. 石川三衛：尿崩症 IN: 今日の治療指針 2008 山口徹、北原光夫、福井次矢総編集 医学書院、東京 pp. 580-581, 2008.

2. 石川三衛：尿崩症 IN: 病気と薬パーフェクト Book 2008 池田宇一、大越教夫、横田千津子監修 南山堂、東京 pp. 502-503, 2008.

3. 石川三衛： ADH 不適切分泌症候群 IN: 病気と薬パーフェクト Book 2008 池田宇一、大越教夫、横田千津子監修 南山堂、東京 pp.505-507, 2008.

4. 石川三衛：からだがむくむこととアクアポリンには何かつながりがありますか。IN:水とアクアポリンの生物学 佐々木成編集 中山書店、東京 pp. 138-144, 2008.

5. 石川三衛：水中毒と脱水症のときにはアクアポリンはどのように働くのでしょうか。IN:水とアクアポリンの生物学 佐々木成編集 中山書店、東京、pp. 145-148, 2008.

6. 石川三衛：メタボリックシンドロームにもアクアポリンは関連しているのでしょうか。IN: 水とアクアポリンの生物学 佐々木成編集 中山書店、東京、pp. 155-158, 2008.

7. 石川三衛：心不全と水代謝 IN:からだと水の事典 佐々木成、石橋賢一編集、朝倉書店、東京、pp. 279-286, 2008.

8. 石川三衛：むくみ IN: からだと水の事典 佐々木成、石橋賢一編集、朝倉書店、東京、pp.284-285, 2008.

9. 石川三衛：AVP 分泌不適切症候群 IN:今日の治療指針 2009 山口徹、北原光夫、福井次矢編集、医学書院、東京、p. 575, 2009.

10. 石川三衛：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 IN:新臨床内科学 第9版 高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修、医学書院、東京、pp. 771-772, 2009.

11. 石川三衛：腎性尿崩症 IN: 新臨床内科学 第9版 高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修、医学書院、東京、p. 1025, 2009.

12. 石川三衛：視床下部下垂体後葉の水代謝 IN: 新臨床内科学 第9版 高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修、医学書院、東京、pp. 1665-1666, 2009.

13. 斉藤智之、石川三衛：甲状腺疾患 IN:治療薬・治療指針ポケットマニュアル 梶井英治監修 羊土社、東京、pp. 419-422, 2009.

14. 石川三衛：血漿浸透圧 IN: 臨床検査ガイド 2009～2010 和田攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義編集 分光堂、東京、pp. 304-305, 2009.

15. 石川三衛： SIADH IN: 内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第2版 成瀬光栄、平田結喜緒、島津章編集 診断と治療社、東京 pp. 112-115, 2009.
16. 石川三衛： 尿崩症 IN: 病気と薬パーフェクト Book 2009 横田千津子、池田宇一、大越教夫監修 南山堂、東京、 pp. 495-497, 2009.
17. 石川三衛： ADH 不適切分泌症候群 IN: 病気と薬パーフェクト Book 2009 横田千津子、池田宇一、大越教夫監修 南山堂、東京、 pp. 499-502, 2009.
18. 石川三衛： 尿崩症 IN: コンパクト内科学 井上修二、上原誉志夫、金沢真雄、川口実、代田常道、金芳堂、京都、 pp.347-348, 2009.
19. 石川三衛： バソプレシン不適合分泌症候群 (SIADH) IN: コンパクト内科学 井上修二、上原誉志夫、金沢真雄、川口実、代田常道、金芳堂、京都、 pp.349-350, 2009.
20. 石川三衛： Langerhans 細胞組織球症 IN: 下垂体腫瘍のすべて 寺本明、長村義之編集、医学書院、東京、 pp. 317-320, 2009.
21. 齊藤智之、石川三衛： 甲状腺疾患 IN: 治療薬・治療指針ポケットマニュアル 梶井英治監修 羊土社、東京 pp. 420-423, 2010.
22. 石川三衛： 尿崩症 In: 病気と薬パーフェクト BOOK 2010 横田千津子、池田宇一、大越教夫編集 南山堂、東京 pp. 583-585, 2010.
23. 石川三衛： ADH 不適切分泌症候群 IN: 病気と薬パーフェクト BOOK 2010 横田千津子、池田宇一、大越教夫編集 南山堂、東京 pp. 587-590, 2010.
24. 石川三衛： 内分泌疾患の動向と今後の課題 IN: 今日の診断指針 金沢一郎、永井良三総編集、医学書院、東京 P.1134, 2010.
25. 石川三衛： 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 IN: 医薬品副作用ハンドブック 第2版 高橋隆一監修 日本臨床社、大阪 pp. 467-470, 2010.

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川三衛 (ISHIKAWA SAN-E)

自治医科大学医学部教授

研究者番号：70112620

(2) 研究分担者

船山 大 (FUNAYAMA HIROSHI)

自治医科大学医学部講師

研究者番号：40296116

中村智弘 (NAKAMURA TOMOHIRO)

自治医科大学医学部助教

研究者番号：60382933

齊藤智之 (SAITO TOMOYUKI)

自治医科大学医学部非常勤医員

研究者番号：90382910

(3) 連携研究者

()

研究者番号：