

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591271

研究課題名（和文）ネフローゼ・腎炎発症における糸球体上皮細胞発現分子リン酸化カスケードの解析

研究課題名（英文）Analysis of phosphorylation cascade of molecules expressed in podocyte as the pathophysiological basis of kidney diseases

研究代表者： 関根 孝司（SEKINE TAKASHI）

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：50255402

研究成果の概要（和文）：

本研究ではnephrinを含むスリット膜構成分子のリン酸化が蛋白尿発症に関与することを明らかにした。具体的には以下の3つが重要な成果である。1) nephrinリン酸化によりPLC- $\gamma$ 1の活性化と結合が起こり、細胞内Ca制御に関与する、2) TRPC6チャンネルの活性化をnephrinが調節し細胞内Ca濃度の変化が生じる、3)、podocyteの骨格蛋白であるNMMHC-IIA 分子の変異により、NMMHC-IIA分子の発現が生じ巣状糸球体硬化症を発症する。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we demonstrated and reported the following findings.

- 1) Phosphorylation of adhesion molecules of podocyte, such as nephrin is related to the development of proteinuria.
- 2) Nephrin binds to PLC- $\gamma$ 1 through its phosphorylation and it evokes the increase of intracellular calcium concentration ( $[Ca^{2+}]_i$ ).
- 3) In addition, we demonstrated that nephrin regulated the activity of TRPC6 channel on podocyte cytoplasmic membrane, which also regulate ( $[Ca^{2+}]_i$ ).
- 4) Finally, we analyzed inherited renal disease, i.e. Epstein syndrome, and revealed that its pathogenesis is FSGS, and myosin right chain IIA was decreased in this disease.

These findings are published in

, JBC 2008, JBC 2009, KidneyInter 2010, and Mol Cell Biol 2011.

交付決定額

（金額単位：4,550,000 円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：小児科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、ポドサイト、リン酸化、nephrin, nephrin, TRPC6、MYH9

## 1. 研究開始当初の背景

過去10年間のゲノムワイド連鎖解析の結果、ヒト蛋白尿発症の病態が主に糸球体上皮細胞（podocyte）にあることが明らかになった。この間、nephrin、 $\alpha$ -actinin-4、TRPC6など上皮細胞発現分子の遺伝的異常により家族

性ネフローゼが発症することが次々に明らかになり、ポドサイト構成分子の機能異常により蛋白尿を主体とする腎疾患（ネフローゼ症候群）が発症することが確実視されている。一方、小児に多い、「特発性ネフローゼ症候群」、「特発性巣状糸球体硬化症」発症の真の

原因は明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、podocyte 発現細胞がリン酸化によりどのように関連し、蛋白尿発現につながるかを明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

4. にのべるように、podocyte 発現細胞のリン酸化を、western blotting、質量分析、発現実験などを駆使して相互の関連と細胞機能の異常との関連を明らかにした。

## 4. 研究成果

(1) スリット膜構成分子である nephrin、nephl が細胞間の接着分子として機能するだけでなく、その細胞内領域のチロシン残基のリン酸化により細胞内シグナル伝達に関与していること、および、そのリン酸化が病態(蛋白尿)に関与することを明らかにした(Harita et al. J Biol Chem 2008)。

(2) nephrinリン酸化がPLC- $\gamma$ 1の結合と活性化により、細胞内Caシグナル制御に関与していることを明かにした(Harita et al. J Biol Chem 2009)。具体的には以下に事実を明らかにした

① nephrin細胞内旗域/CD8のキメラ蛋白を作成し、HEK293T細胞に発現させ、anti-CD8抗体を作用させることによりnephrinの細胞内領域のリン酸化を誘導した。

② nephrinが上記の操作により特定のチロシン残基(Tyr-1204)のリン酸化を受けるとPLC- $\gamma$ 1がTyr-1204特異的にリン酸化Nephrinに結合する。

③ リン酸化nephrinに結合したPLC- $\gamma$ 1は活性化され、細胞内inositol 1,4,5-trisphosphateを上昇させるとともに、細胞内Ca濃度を増加させる。

(3) 上記 (2) のメカニズムに加え、nephrinはTRPC6チャネルの活性化を生じるという新しいメカニズムの解明もおこなった(Kanda Mol Biol Cell. 2011)。

(4) 上記の研究によって、podocyte蛋白のリン酸化により相互作用が発生し、細胞内Ca濃度の変化が生じることを明らかにした。これらの研究とは独立し、podocyteの骨格たんぱくであるmyo IIA (NMMHC-IIA : MYH9がコード)の変異により、巣状糸球体硬化症を発症することを遺伝性腎炎(Epstein/Fechtner症候群)の患者解析で明らかにした (Sekine T et al. Kidney Inter 2010)。これらの患者においてはpodocyteに発現しているNMMHC-IIA分子の発現低下をみることもあきらかにした。

## 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 16 件)

1. Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T. Morphological and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia. *Clin Exp Nephrol*. Aug;15(4):602-6. 2011 査読有
2. Ishiguro A, Sekine T, Suzuki K, Kurishima C, Ezaki S, Kunikata T, Sobajima H, Tamura M Changes in Skin and Subcutaneous Perfusion in Very-Low-Birth-Weight Infants during the Transitional Period. *Neonatology* . 2011 Mar 24;100(2):162-168. [Epub ahead of print] 査読有
3. Suzuki M, Paesschen WV, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, Jonghe PD, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, and Seki G. Defective membrane expression of the Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine *PNAS* 107(36):15963-15968, 2010 査読有
4. Tanaka M, Seki G, Ishizawa K, Hirahashi J, Miura K, Sekine T, Someya T, Hataya H, Nagata M, Fujita T. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jun 6. [Epub ahead of print] Resolution of Henoch-Schönlein purpura nephritis after acquired IgA deficiency. 査読有
5. Morita T, Ashida A, Fujieda M, Hayashi A, Maeda A, Ohta K, Shimizu M, Sekine T, Igarashi T, Tamai H, Wakiguchi H. Four cases of postrenal renal failure induced by renal stone associated with rotavirus infection. *Clin Nephrol* . 73(5):398-402. 2010 査読有
6. Mizuno Y, Tsuchida S, Kakiuchi S, Ishiguro A, Goishi K, Kamei Y, Kanamori Y, Yamazaki Y, Sekine T, Igarashi T. A Case Report: Prenatal Intervention for Severe Anterior Urethral Valve. *Pediatrics International*, in Vol.52, No.6, December, 2010 査読有
7. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S,

- Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int*. 78(2):207-214, 2010 査読有
8. Ishiguro A, Sekine T, Kakiuchi S, Nishimura R, Goishi K, Tsuchida S, Ohtsu H, Igarashi T Skin and subcutaneous blood flows of very low birth weight infants during the first 3 postnatal days. *J Matern Fetal Neonatal Med* . 23(6):522-528, 2010 査読有
  9. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Ohsawa I, Ohta S, Hattori S. Phosphorylation of Nephin Triggers Ca<sup>2+</sup> Signaling by Recruitment and Activation of Phospholipase C- $\gamma$ 1. *J Biol Chem* 284(13):8951-62, 2009 査読有
  10. Miura K, Sekine T, Iida A, Takahashi K, Igarashi T. Salt-losing nephrogenic diabetes insipidus caused by fetal exposure to angiotensin receptor blocker.. *Pediatr Nephrol* . 2009 24(6):1235-1238. 査読有
  11. Saito H, Takahashi S, Nagata M, Tsuchiya T, Mugishima H, Yan K, Kondo Y, Matsuyama T, Sekine T, Igarashi T. Reevaluation of glomerular charge selective protein-sieving function. *Pediatr Nephrol* . Mar;24(3):609-612. 2009 査読有
  12. Fujieda M, Matsunaga A, Hayashi A, Tauchi H, Chayama K, Sekine T. Children's toxicology from bench to bed--Drug-induced renal injury (2): Nephrotoxicity induced by cisplatin and ifosfamide in children. *J Toxicol Sci* ;34 Suppl 2:SP251-7. 2009 査読有
  13. Sekine T, Endou H. Children's toxicology from bench to bed--Drug-induced renal injury (3): Drug transporters and toxic nephropathy in childhood. *J Toxicol Sci* . 34 259-265, 2009 査読有
  14. Sekine T, Miura K, Takahashi K, Igarashi T. Children's toxicology from bench to bed--Drug-induced renal injury (1): The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. *J Toxicol Sci* . 34:245-250, 2009; 査読有
  15. Seki G, Yamada H, Horita S, Sekine T, Igarashi T, Fujita T. Activation and inactivation mechanisms of Na-HCO<sub>3</sub> cotransporter NBC1. *J Epithelial Biol and Pharmacol*, 1: 35-39, 2008 査読有
  16. Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, and Hattori S. Neph1, a component of the kidney slit diaphragm, is tyrosine phosphorylated by Src-family tyrosine kinase and modulates intracellular signaling by binding to Grb2 *J Biol Chem*. 283(14):9177-9186, 2008 査読有
- [学会発表] (計 33 件)
1. 関根孝司、國島伸治、三浦健一郎、土屋滋、今野武津子、佐々木聡、松山健、五十嵐隆 : MYH 9 R702変異を有する Epstein症候群 9 例の臨床、病理学的解析、第52回日本腎臓学会学術総会、横浜、2009年6月5日
  2. 三浦健一郎、関根孝司、西村力、金森豊、柳沢敦広、坂井清英、長田道夫、五十嵐隆 : Obstructive renal dysplasia、第52回日本腎臓学会学術総会、横浜、2009年6月4日
  3. 石澤健一、関常司、田中基嗣、三浦健一郎、宇於崎宏、関根孝司、藤乗嗣泰、平橋淳一、藤田敏郎 : 紫斑病性腎炎の続発した後天性IgA欠損症により腎組織像が改善した1症例、第52回日本腎臓学会学術総会、横浜、2009年6月4日
  4. 高橋和浩、関根孝司、槇田紀子、久野正貴、飯田厚子、秋岡祐子、三浦健一郎、田久保憲行、間中勝則、飯利太郎、藤田敏郎、五十嵐隆 : 部分尿崩症患者におけるV2受容体変異とG蛋白シグナル伝達の解析、第52回日本腎臓学会学術総会、横浜、2009年6月4日
  5. 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、五十嵐隆、服部成介 : TRPC 6 チロシンリン酸化によるスリット膜構造の制御、第52回日本腎臓学会学術総会、横浜、2009年6月4日
  6. 張田豊、栗原秀剛、関根孝司、五十嵐隆、大澤郁朗、太田成男、服部成介 : Nephin のチロシンリン酸化はPLC  $\gamma$ -1を介し、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させる、日本小児腎臓病学会小児CKD全国実態調査、第52回日本腎臓学会学術総会、横浜、2009年6月4日
  7. 高橋和浩、関根孝司、槇田紀子、久野正貴、飯田厚子、秋岡祐子、三浦健一郎、田久保憲行、間中勝則、飯利太郎、五十嵐隆 : 心因性多飲・多尿と臨床診断されていた部分尿崩症患者2症例におけるV2受容体変異の同定とその機能解析、第44回日本小児腎臓病学会、東京、2009年6月26日
  8. 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、五十嵐隆、服部成介 : FSGSは症におけるTRPC6の役割—チロシンリン酸化を介した膜移行とスリット膜分子の結合 第44回日本小児腎臓病学会、東京、2009年6月26日

9. 三浦健一郎、関根孝司、西村力、高橋和浩、五十嵐隆、金森豊、柳澤敦広、坂井清秀、長田道夫：Obstructive renal dysplasiaの2症例 第44回日本小児腎臓病学会、東京、2009年6月26日
10. 高橋和浩、関根孝司、楨田紀子、久野正貴、飯田厚子、秋岡祐子、三浦健一郎、田久保憲行、間中勝則、飯利太郎、五十嵐隆：心因性多飲・多尿と臨床診断されていた部分尿崩症患者2症例におけるV2受容体変異の同定とその機能解析、第44回日本小児腎臓病学会、東京、2009年6月26日
11. 柳澤敦広、乾健彦、生井良幸、高梨潤一、藤井克則、水口雅、関根孝司、五十嵐隆：急性壊死性脳症に特徴的な両側視床簿右辺を呈したHUSの2例 第44回日本小児腎臓病学会、東京、2009年6月26日
12. 張田豊、松長敦子、関根孝司、五十嵐隆、栗原秀剛、服部成介：スリット膜シグナルを負に制御する新規スリット膜構成分子SIRP-alpha、第44回日本小児腎臓病学会、東京、2009年6月26日
13. 関根孝司、國島伸治、三浦健一郎、張田豊、井田孔明、今野武津子、佐々木聡、松山健、金兼弘和、三浦琢磨、西尾寿乗、大内みやこ、土屋滋、五十嵐隆：MYH9 R702変異を有するEpstein症候群9例の臨床像および病理組織学的解析、第44回日本小児腎臓病学会、東京、2009年6月26日
14. 三浦健一郎、関根孝司、西村力、高橋和浩、五十嵐隆、金森豊、柳澤敦広、坂井清秀、長田道夫：Obstructive renal dysplasia：胎生期から新生時期の腎形態の経時的变化、第52回日本腎臓学会、東京、2009年6月3-5日
15. 石沢健一、関常司、田中基嗣、三浦健一郎、宇於崎宏、関根孝司、藤乗嗣泰、平林淳一、藤田敏郎 紫斑暴政腎炎に続発した後天性IgA欠損症により腎組織が改善した1例、第52回日本腎臓学会、東京、2009年6月3-5日
16. 関根孝司、國島伸治、三浦健一郎、張田豊、井田孔明、今野武津子、佐々木聡、松山健、金兼弘和、三浦琢磨、西尾寿乗、大内みやこ、土屋滋、五十嵐隆：MYH9 R702変異を有するEpstein症候群9例の臨床像および病理組織学的解析、第52回日本腎臓学会、東京、2009年6月3-5日
17. 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、五十嵐隆、服部成介：TRPC6リン酸化によるスリット膜構造の制御 第52回日本腎臓学会、東京、2009年6月3-5日
18. 張田豊、松長敦子、関根孝司、五十嵐隆、栗原秀剛、服部成介：Nephrinのチロシンリン酸化はPLC-gを介し細胞内Ca濃度2+濃度を上昇させる 第52回日本腎臓学会、東京、2009年6月3-5日
19. 矢田菜穂子、上村治、本田雅敬、秋岡祐子、栗津緑、飯島一誠、池済洋平、石倉健司、伊藤秀一、北山浩嗣、関根孝司、永井琢人、幡谷浩史、藤田直也、松山健、大橋靖雄：日本小児腎臓病学会小児CKD対策小委員会 小児CKDの全国実態調査、第52回日本腎臓学会、東京、2009年6月3-5日
20. 佐藤詩子、齋藤祐、関根孝司、五十嵐隆、武井正郎：新規のKir6.2遺伝子異常を同定した生後2ヶ月次発症糖尿病の一例 小児内分泌学会2008
21. 三浦健一郎、関根孝司、西村力、金森豊、長田道夫、五十嵐隆：生直後に多発性嚢胞および著明な水尿管を呈し、1ヶ月後には嚢胞の消退をみたObstructive Renal Dysplasiaと考えられる1例。第17回発達腎臓研究会、東京、2008年9月7日
22. 塩澤亮輔、三浦健一郎、本村あい、康勝好、井田孔明、滝田順子、佐藤詩子、関根孝司、五十嵐隆：大量メソトレキセート療法後に低Ca血症を認めた急性リンパ性白血病の1例、第30回日本小児体液研究会、東京2008年9月6日
23. 塩崎純子、康勝好、三浦健一郎、関根孝司、五十嵐隆：初発時に著明な高Ca血症を認めた急性リンパ性白血病の1例、第30回日本小児体液研究会、東京2008年9月6日
24. 関根孝司、井田孔明、稲富淳、堀尾恵三、三浦健一郎、國島伸治、飯島一誠、亀井宏一、五十嵐隆：巨大血小板を伴う遺伝性腎症（Epstein症候群）の2症例：遺伝的背景と臨床経過 第43回日本小児腎臓病学会学術総会、福岡、2008年6月13日、14日
25. 神田杏子、野津寛大、貝藤裕史、松尾雅文、亀井宏一、飯島一誠、中西浩一、吉川徳茂、関根孝司、五十嵐隆、小松博史、宮下律子：III型Barter症候群患者における利尿剤負荷試験～Gitelman症候群との類似性の機序に関する研究～ 第43回日本小児腎臓病学会学術総会、福岡、2008年6月13日、14日
26. 三浦健一郎、関根孝司、小太刀康夫、狩野 嗣、五十嵐隆：母胎へのアンギオテンシン受容体拮抗薬投与によりナトリウム喪失性腎性尿崩症を呈している1男児例 第43回日本小児腎臓病学会学術総会、福岡、2008年6月13日、14日
27. 三浦健一郎、関根孝司、寺島宙、稲富淳、宇於崎宏、藤乗嗣泰、五十嵐隆：膜性増殖性糸球体腎炎様病変とともなったIgA腎症の2症例 第43回日本小児腎臓病学会学術総会、福岡、2008年6月13日、14日

- 日
28. 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、五十嵐隆、服部誠介：糸球体上皮細胞スリット膜複合体リン酸化の解析—TRPC6とスリット膜複合体の相互作用— 第43回日本小児腎臓病学会学術総会、福岡、2008年6月13日、14日
  29. 張田豊、関根孝司、神田祥一郎、栗原秀剛、五十嵐隆、服部誠介：糸球体上皮細胞スリット膜複合体のダイナミクス—新規npehrin結合蛋白としてのPLCg— 第43回日本小児腎臓病学会学術総会、福岡、2008年6月13日、14日
  30. 森崇晃、伊藤宏明、岡田悠、吉本優里、納口鹿子、宮崎加奈子、河村誠次、上原貴博、高梨潤一、三浦健一郎、関根孝司、五十嵐隆：敗血症および造影剤投与により急性腎不全を呈し治療方針に苦慮した紫斑病性腎炎の1例 第43回日本小児腎臓病学会学術総会、福岡、2008年6月13日、14日
  31. 三浦健一郎、小太刀康夫、狩野博嗣、関根孝司、五十嵐隆：母体へのアンギオテンシン受容体拮抗薬の投与にて腎性尿崩症を発症した1男児例、第111回日本小児科学会学術集会、東京、2008年4月26日
  32. 柳澤敦広、大内芽里、乾健彦、梶保祐子、小椋雅夫、三平元、高橋史帆、生井良幸、関根孝司、五十嵐隆：郡山郡山地域における急性糸球体腎炎の多発と溶連菌感染症発生病動向の検討。第111回日本小児科学会学術集会、東京、2008年4月26日
  33. 関根孝司、薦田房子、五十嵐隆：日本Dent病82家系の遺伝的、臨床的解析。第111回日本小児科学会学術集会、東京、2008年4月26日

〔図書〕(計 24 件)

1. 関根孝司：傍糸球体装置 (JGA) の構造と機能(2) JGA の tubuloglomerular feed back のメカニズムとレニン分泌、Nephrology Frontier Vol 10(1), 167-173、メディカルレビュー社、2011年
2. 関根孝司：維持輸液に生理的食塩液をベースにした液を使用することを提唱する方がいます。その意義と危険性について教えてください、小児内科 43(4):744-745、東京医学社、2011年
3. 関根孝司：傍糸球体装置 (JGA) の構造と機能 (1) JGA の構成細胞と tubuloglomerular feed back、Nephrology Frontier Vol 10(1), 68-71、メディカルレビュー社、2011年
4. 関根孝司：尿細管障害、小児科診療 74 (2) :273-276、診断と治療社、2011年
5. 関根孝司：腎におけるエネルギー消費と

- 産生(3) 各ネフロンセグメントにおけるエネルギー産生、Nephrology Frontier Vol 9(4),381-384、メディカルレビュー社、2010年
6. 最先端のゲノムワイド連鎖解析、単一遺伝子疾患、古典的生理・病理の統合による腎疾患病態生理の理解、腎と透析 Vol. 69(4)、393-394、東京医学社、2010年
7. 関根孝司：腎におけるエネルギー消費と産生(2) 腎におけるエネルギー消費と産生の連関、Nephrology Frontier Vol 9(3), 287-291、メディカルレビュー社、2010年
8. 関根孝司：腎におけるエネルギー消費と産生(1) 腎におけるエネルギー消費、Nephrology Frontier Vol 9(2), 171-176、メディカルレビュー社、2010年
9. 関根孝司：尿細管における水分子の膜輸送に関与する分子群、Nephrology Frontier Vol 9(1), 69-74、メディカルレビュー社、2010年
10. 関根孝司：尿濃縮・希釈機構 (3) 浸透圧勾配形成に関与する分子群、Nephrology Frontier 8(4)、381-385、2009年
11. 関根孝司：「尿濃縮・希釈機構 (2) 髓質内層における浸透圧勾配形成機序 (受動理論とその問題点)、Nephrology Frontier 8(2)、186-189、2009年
12. 関根孝司：「尿濃縮・希釈機構 (1) 尿濃縮・希釈機構の基礎 (対向流交換系と増幅系)、Nephrology Frontier 8(1)、51-55、2009年
13. 関根孝司：腎臓における尿酸動態、高尿酸血症と痛風 17(1)、10-15、2009年
14. 関根孝司：検尿と腎・泌尿器疾患「乳幼児検診とその周辺」、小児科臨床 62(12)2823-2825、2009年
15. 関根孝司：ナトリウム調節機構の最新知識、腎と透析 65(1)、85-92、2008年
16. 関根孝司：間欠的水腎症 小児内科 40 (4)、750-752、2008年
17. 関根孝司：腎・泌尿器疾患診療の進歩と展望、小児科診療 71 (11) :2017-2022、診断と治療社、2008年
18. 関根孝司：腎によるマグネシウム輸送 Nephrology Frontier Vol 7(4), 375-382、メディカルレビュー社、2008年
19. 関根孝司：腎におけるリンの調節機構 Nephrology Frontier Vol 7(3), 254-260、メディカルレビュー社、2008年
20. 関根孝司：腎におけるナトリウムの再吸収機構 Nephrology Frontier Vol 7(2), 162-168、メディカルレビュー社、2008年
21. 関根孝司：腎におけるカルシウム輸送機

- 序 Nephrology Frontier Vol 7(1), 79-82、  
メディカルレビュー社、2008年
22. 関根孝司：Fanconi 症候群、尿細管性ア  
シドーシス、小児科診療、293-296、2008  
年
23. 関根孝司：配合してはいけない輸液製剤  
について教えてください、小児内科  
40(2):297-300、東京医学社、2008年
24. 関根孝司：輸液製剤は理論的になぜこの  
ような組成になっているのですか？、小  
児内科 40(2):287-289、東京医学社、2008  
年

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

関根 孝司 (SEKINE TAKASHI)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：50255402

### (2) 研究分担者

五十嵐 隆 (IGARASHI TAKASHI)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：70151256

### (3) 研究分担者

三浦 健一郎 (MIURA KENICHIRO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70408483