

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4月27日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21300237

研究課題名（和文）運動によるマクロファージ・Toll様レセプターを介した免疫機能の修飾

研究課題名（英文）Modification for immunological function via Toll-like receptors in macrophages due to physical exercise

研究代表者

大野秀樹（OHNO HIDEKI）

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：00133819

研究成果の概要（和文）：

運動トレーニングは脂肪組織への炎症性マクロファージの誘導に対する抑制作用があり、肥満における慢性炎症状態を改善する効果が認められた。一方、高脂肪食により腹腔マクロファージ・Toll様受容体2の発現が上昇し、炎症反応が増強することが示された。加えて、マクロファージにおいて抗炎症作用を示す ghrelin が肥満によって減少するが、運動トレーニングには ghrelin を増加し炎症反応を抑制する効果があることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Exercise training prevented the infiltration of inflammatory macrophages to adipose tissue and exerted anti-inflammatory effects for obesity-related chronic inflammation. A high fat diet increased Toll-like receptor 2 expression in peritoneal macrophages and enhanced systemic inflammation. On the other hand, exercise training enhanced expression of ghrelin, which exerts potent anti-inflammatory effects in peritoneal macrophages, suggesting that exercise training suppresses a high fat diet-induced inflammation through ghrelin.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・運動とトレーニングの分子機構

キーワード：運動、マクロファージ、Toll様レセプター、炎症反応、感染防御能、グレリン、肥満

1. 研究開始当初の背景

運動が免疫機能を修飾することは広く認められている。免疫系の主な役割は、病原微生物による感染の防御である。運動が生体の微生物感染に対する感受性へ与える影響については、中等度の運動は感染症のリスクを減少させるが、逆に、運動不足や激しい運動

はそのリスクを上昇させるという“J”型のカーブが提唱されている。運動と免疫機能についてこれまでに多くの研究がなされてきたが、現象論的な研究が多く、まだ一定の結論は得られていない。したがって、これからの運動免疫学の研究は、現象論を越えて、運動による神経・内分泌系からの情報伝達物質

やサイトカインなどの濃度変化に起因する生体防御機能の調節機構を、分子レベルで生化学・分子生物学的に追求することが不可欠である。

一方、この1世紀の間、文明の発達に伴い、人々の身体的活動量は低下してきた。この変化が多く慢性疾患の危険性を増加させてきたと指摘されている。すなわち、日常的活動量の少ないライフスタイルは、肥満、循環器疾患、2型糖尿病を促進するだけでなく、免疫機能低下やある種のがんの発症にも影響を与えている。さらに、日常的活動量と全体的な罹患率や致死率が密接にリンクしていることも示唆されている。近年、肥満に伴い白色脂肪組織へマクロファージが浸潤し、産生する炎症性サイトカインがインスリン抵抗性を惹起することが示された。同様に、多くの慢性疾患の病態に炎症反応の関与が示唆されていて、予防や治療において炎症反応の制御の重要性が指摘されている。

興味深いことに、日常的に適度な運動を行うと全身性の炎症反応を軽減することが示唆された。したがって、運動量の多いライフスタイルは、多くの慢性疾患の進行を効果的に抑制することが期待される。この有効な効果をもたらすメディエータは明らかではないが、少なくとも2つの有力な候補が挙げられる。1つは、運動によって増加するアドレナリン、コルチゾール、成長ホルモンなどである。マクロファージやリンパ球はそれらに対する受容体を発現していて、運動による濃度上昇により免疫機能が調節を受けると考えられる。2つ目は、運動がマクロファージや単球のToll様受容体 (TLR) という炎症反応の誘導に重要な分子の発現を低下させることに起因する免疫機能調節である。

TLRがリガンドを認識すると転写因子NF κ Bが活性化され、炎症性サイトカインや誘導型一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase 2: NOS-2) を産生し、炎症反応が誘導される。TLR情報伝達系は全身性の炎症反応にも関与し、さらに慢性疾患の進行にも関係していることが示唆されている。そのため、運動による炎症反応の軽減にTLRの発現抑制の関与が推測され、そのメカニズムに興味をもたれていた。

2. 研究の目的

運動は肥満や2型糖尿病、高血圧などの優れた治療法であり、多くの慢性疾患の発症あるいは進行を効果的に抑制することが期待される。つまり、運動はそれらの疾患に処方する薬と類似の価値を有する。しかし、運動の治療効果がどのようなメカニズムでもたらされるか、また、活動量の少ないライフスタイルがどのようなメカニズムで慢性疾患発症のトリガーになるのかはまだよくわか

っていない。本研究では、身体活動量と炎症反応と慢性疾患がどのようにリンクしているかを、マクロファージのTLRに焦点を当て分子レベルで明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子発現解析

マクロファージはさまざまな肥満関連分子を産生し、脂肪蓄積とともにその発現が変化し、肥満に伴う合併症発症に関与することが示唆されている。そこで、マクロファージ細胞株RAW264細胞またはマウス腹腔マクロファージについてマイクロアレイ解析を行い、脂肪代謝制御にかかわる遺伝子を中心に炎症反応誘導による遺伝子発現の変化を解析した。さらに、定量RT-PCRによりmRNAの発現解析を行った。

(2) 遺伝子の発現調節とマクロファージ機能解析

標的遺伝子をベクターに組み込みRAW264細胞にトランスフェクトし強発現株を樹立した。また、RAW264細胞に標的遺伝子のsiRNAをトランスフェクトし、RNA干渉法によりその発現をノックダウンした。それぞれの細胞についてマクロファージ機能変化を解析し、TLR4とのクロストークを検索した。

(3) 肥満に伴うマクロファージの機能変化と運動トレーニング効果の解析

C57BL/6Jマウスを普通食または高脂肪食で6週間飼育した。また、肥満による炎症反応への運動の効果を検討するため、高脂肪食マウスを2群に分け、一方に自走回転ケージによる運動トレーニングを実施した。それぞれのマウスから腹腔マクロファージと脂肪組織を採取し、遺伝子発現および機能解析を行った。

4. 研究成果

(1) 肥満による炎症反応誘導機構と運動効果

高脂肪食群のマウスは普通食群のマウスに比べて3週目から体重の有意な増加が認められた。一方、高脂肪食・運動トレーニング群では6週目に普通食群と比べて有意な体重の増加が認められたが、高脂肪食・非運動群に比べて有意に低かった。

高脂肪食群の脂肪組織では、マクロファージのマーカーであるF4/80の遺伝子発現は普通食群の2倍になり、運動トレーニング群では普通食群と有意差は認められなかった。さらに、炎症性サイトカイン(TNF α)の発現も高脂肪食群で増大するが、運動トレーニングにより普通食群と同レベルまで抑制された。

(図1)。すなわち、高脂肪食により脂肪組織のみでなく全身性に炎症性マクロファージが誘導されるが、運動トレーニングはそれ

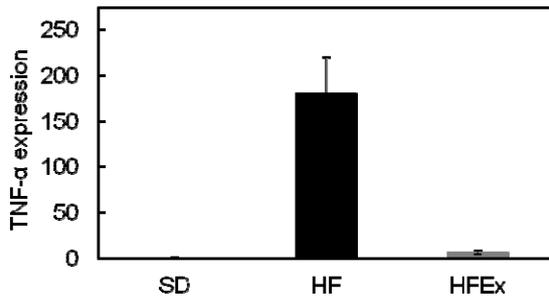


図1 脂肪組織の炎症性サイトカイン産生に対する運動効果

SD:普通食群、HF:高脂肪食群、HFEx:高脂肪食・運動トレーニング群、*P<0.05

を抑制することが示された。

高脂肪食により腹腔マクロファージ・TLR2の発現が上昇した。C57BL/6JマウスとTLR2KOマウスのいずれも、高脂肪食によって腹腔マクロファージの炎症性サイトカインの発現量は普通食マウスと比較して増加した。しかし、高脂肪食肥満TLR2KOマウスの発現量は、高脂肪食肥満C57BL/6Jマウスと比較してその増加は有意に小さかった。一方、運動トレーニングは、いずれのマウスにおいても、高脂肪食による腹腔マクロファージの炎症性サイトカインの発現量増強をほぼ普通食マウスのレベルまで抑制した。FFA存在下でマウスの腹腔マクロファージを培養すると、TLR2の発現が上昇し、炎症性サイトカインの産生能が亢進した。以上から、高脂肪食により上昇する血中FFAによるマクロファージ炎症性反応の増強には、TLR2も関与していることが示唆された。

(2) 肥満による炎症反応へのマクロファージ・ghrelinの関与

胃から分泌される摂食促進ホルモンとして発見されたghrelinとその受容体が、マクロファージに発現していることを見出した。肥満マウス腹腔マクロファージではghrelin発現量が低下し、運動トレーニングにより回復した。一方、炎症性サイトカインTNF α 産生能は肥満マウス腹腔マクロファージで上昇し、運動トレーニングにより低下した。腹腔マクロファージまたはマクロファージ細胞株RAW264細胞の培養系にghrelinを添加すると、リポ多糖刺激によるTNF α 産生能は抑制された。さらに、RNAi法によりRAW264細胞のghrelin発現量を低下させると、TNF α 産生能は増強された(図2)。すなわち、マクロファージにおいてghrelinは抗炎症作用を示し、肥満においてはghrelinの発現量が低下することにより慢性炎症状態が誘導され、運動トレーニングはそれを改善する効果があることが示唆された。

以上から、脂肪組織と全身性の炎症反応が

2型糖尿病におけるインシュリン抵抗性の引き金となると考えられているが、運動トレーニングには抗炎症作用があり、そのメカニズムとして、炎症性マクロファージの抑制効果が考えられた。加えて、高脂肪食肥満はマクロファージのghrelin発現量を低下させ炎症反応を増強するが、運動トレーニングにはそれを抑制する作用があることが示唆された。したがって、肥満に伴うインシュリン抵抗性に対する運動トレーニングの改善効果には、マクロファージのghrelinの関与が明らかになった。

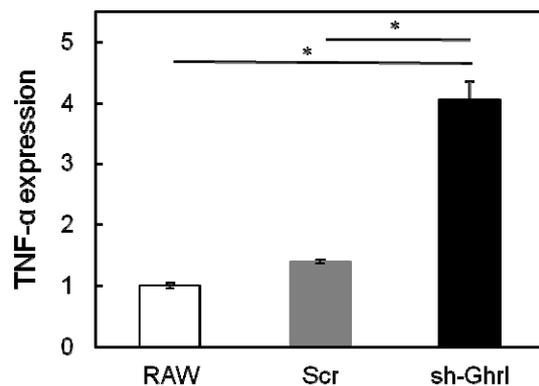


図2 マクロファージのghrelin発現を抑制するとTNF α 産生が増強する

RAW: RAW264, Scr:scrambled shRNA, sh-Ghrl:shRNA specific to ghrelin, *P<0.05

今後、慢性疾患マウスを用いて運動効果を解析し、慢性疾患治療のための運動療法の可能性を追求する。加えて、マクロファージに発現しているghrelinの役割をさらに検討し、治療のためのターゲット分子としての活用法を探りたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 36 件)

- (1) Ohno, H., Shirato, K., Sakurai, T., Ogasawara, J., Sumitani, Y., Sato, S., Imaizumi, K., Ishida, H. & Kizaki, T. : Effect of exercise on HIF-1 and VEGF signaling. J. Phys. Fit. Sports Med. 1 : 5-16, 2012, 査読有
- (2) Arai, T., Oh-Ishi, T., Yamamoto, H., Nunoi, H., Kamizono, J., Uehara, M., Kubota, T., Sakurai, T., Kizaki, T. & Ohno, H. : Copy number variations due to large genomic deletion in x-linked chronic granulomatous disease. PLoS One 7 : e27782, 2012, 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0027782
- (3) Sakurai, T., Ogasawara, J., Kizaki, T., Ishibashi, Y., Sumitani, Y.,

- Takahashi, K., Ishida, H., Miyazaki, H., Saitoh, D., Haga, S., Izawa, T. & Ohno, H. : Preventive and improvement effects of exercise training and supplement intake in white adipose tissues on obesity and lifestyle - related diseases. *Environ. Health Prev. Med.* 17, 2012, in press, 査読有
DOI: 10.1007/s12199-012-0271-0
- (4) Kizaki, T., Sato, S., Sakurai, T., Ogasawara, J., Imaizumi, K., Izawa, T., Nagasawa, J., Saitoh, D., Haga, S. & Ohno, H. : The effects of exercise on macrophage function. *J. Phys. Fit. Sports Med.* 1, 2012, in press, 査読有
- (5) Sakurai, T., Ogasawara, J., Kizaki, T., Ishibashi, Y., Fujiwara, T., Akagawa, K., Izawa, T., Radák, Z. & Ohno, H. : Exercise training and the promotion of neurogenesis and neurite outgrowth in the hippocampus. *J. Phys. Fit. Sports Med.* 1, 2012, in press, 査読有
- (6) Sato, S., Shirato, K., Kizaki, T., Ohno, H., Tachiyashiki, K. & Imaizumi, K. : Effects of β_2 - agonists and exercise on β_2 - adrenergic receptor signaling in skeletal muscles. *J. Phys. Fit. Sports Med.* 1, 2012, in press, 査読有
- (7) Shirato, K., Kizaki, T., Ohno, H., & Imaizumi, K. : Effects of exercise on the hexosamine biosynthetic pathway and glycosylation. *J. Phys. Fit. Sports Med.* 1, 2012, in press, 査読有
- (8) Ogasawara, J., Sakurai, T., Kizaki, T., Takahashi, K., Sumitani, Y., Ishida, H., Izawa, T., Toshinai, K. & Ohno, H. : Effect of physical exercise on lipolysis in white adipocytes. *J. Phys. Fit. Sports Med.* 1, 2012, in press, 査読有
- (9) Radák, Z., Ohno, H. & Atalay, M. : Oxygen consumption and usage during physical exercise : The balance between oxidative stress and ROS - dependent adaptive signaling. *Antioxid. Redox Signal.* 17, 2012, in press, 査読有
- (10) Son, H. J., Kim, H. J., Kim, J. H., Ohno, H. & Kim, C. K. : Erythropoietin, 2, 3 DPG, oxygen transport capacity, and altitude training in adolescent Alpine skiers. *Aviat. Space Environ. Med.* 83 : 50-53, 2012, 査読有
- (11) Miyokawa-Gorin, K., Takahashi, K., Handa, K., Kitahara, A., Sumitani, Y., Katsuta, H., Tanaka, T., Nishida, S., Yoshimoto, K., Ohno, H. & Ishida, H. : Induction of mitochondrial uncoupling enhances VEGF₁₂₀ but reduces MCP - 1 release in mature 3T3 - L1 adipocytes: Possible regulatory mechanism through endogenous ER stress and AMPK - related pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 419 : 200-205, 2012, 査読有
DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.145
- (12) Honmyo, R., Kokaze, A., Karita, K., Yoshida, M., Ishikawa, M., & Ohno, H. : Influence of mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism on serum cholesterol changes: a short - term follow - up in middle - aged Japanese men. *Environ. Health Prev. Med.* 17, 2012, in press, 査読有
DOI: 10.1007/s12199-012-0268-8
- (13) Sakurai, T., Ogasawara, J., Kizaki, T., Ishibashi, Y., Fujiwara, T., Akagawa, K., Izawa, T., Oh-ishi, S., Haga, S. & Ohno, H. : Involvement of leucine zipper transcription factor - like protein 1 (Lztfl1) in the attenuation of cognitive impairment by exercise training. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 416 : 125-129, 2011, 査読有
DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.11.008
- (14) Kizaki, T., Maegawa, T., Sakurai, T., Ogasawara, J., Ookawara, T., Oh-ishi, S., Izawa, T., Haga, S. & Ohno, H. : Voluntary exercise attenuates obesity - associated inflammation through ghrelin expressed in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 413 : 454-459, 2011, 査読有
DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.08.117
- (15) Miyazaki, H., Kinoshita, M., Ono, S., Nakashima, M., Hara, E., Ohno, H., Seki, S. & Saitoh, D. : Augmented bacterial elimination by Kupffer cells after IL - 18 pretreatment via IFN - γ produced from NK cells in Burn - injured mice. *Burns* 37 : 1208-1215, 2011, 査読有
DOI : 10.1016/j.burns.2011.04.010
- (16) 長澤純一、内藤祐二郎、杉山康司、笹尾真美、曾我部健、新美敬太、野口いづみ、芳賀脩光、石橋義永、木崎節子、大野秀樹 : 富士登山時の自律神経応答

- と身体の電気伝導率. 登山医学 31 : 145-152, 2011, 査読有
- (17) 笹尾真美、野口いづみ、新美敬太、曾我部健、井出正道、高野宏二、杉山康司、長澤純一、大野秀樹：高度が味覚感度へ及ぼす影響—富士山における味覚定性定量検査—。登山医学 31 : 127-131, 2011, 査読有
- (18) Hatano, D., Ogasawara, J., Endoh, S., Sakurai, T., Nomura, S., Kizaki, T., Ohno, H., Komabayashi, T. & Izawa, T. : Effect of exercise training on the density of endothelial cells in the white adipose tissue of rats. Scand. J. Med. Sci. Sports 21 : e115-e121, 2011, 査読有
DOI : 10.1111/j.1600-0838.2010.01176.x
- (19) Ogasawara, J., Kitadate, K., Nishioka, H., Fujii, H., Sakurai, T., Kizaki, T., Izawa, T., Ishida, H. & Ohno, H. : Comparison of the effect of oligonol, a new lychee fruit - derived low molecular form of polyphenol, and epigallocatechin - 3 - gallate on lipolysis in rat primary adipocytes. Phytother Res. 25 : 467-471, 2011, 査読有
DOI : 10.1002/ptr.3296
- (20) 大野秀樹、白土健、櫻井拓也、小笠原準悦、石橋義永、芳賀脩光、木崎節子：食細胞の機能と低酸素環境。臨床免疫・アレルギー科 55 : 239-246, 2011, 査読なし
- (21) Ogasawara, J., Kitadate, K., Nishioka, H., Fujii, H., Sakurai, T., Kizaki, T., Izawa, T., Ishida, H., Tanno, M. & Ohno, H. : Oligonol, an oligomerized lychee fruit - derived polyphenol, activates the Ras/Raf-1/MEK1/2 cascade independent of the IL - 6 signaling pathway in rat primary adipocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 402 : 554-559, 2010, 査読有
DOI : 10.1016/j.bbrc.2010.10.082
- (22) Ogasawara, J., Nomura, S., Rahman, N., Sakurai, T., Kizaki, T., Izawa, T., Ishida, H., Haga, S. & Ohno, H. : Hormone - sensitive lipase is critical mediators of acute exercise-induced regulation of lipolysis in rat adipocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 400 : 134-139, 2010, 査読有
DOI : 10.1016/j.bbrc.2010.08.026
- (23) Sakurai, T., Endo, S., Hatano, D., Ogasawara, J., Kizaki, T., Oh-ishi, S., Izawa, T., Ishida, H. & Ohno, H. : Effects of exercise training on adipogenesis of stromal - vascular fraction cells in rat epididymal white adipose tissue. Acta Physiol (Oxf). 200 : 325-338, 2010, 査読有
DOI : 10.1111/j.1748-1708.2010.02159.x
- (24) Miyazaki, S., Izawa, T., Ogasawara, J., Sakurai, T., Nomura, S., Kizaki, T., Ohno, H. & Komabayashi, T. : Effect of exercise training on Adipocyte - size - dependent expression of leptin and adiponectin. Life Sci. 86 : 691-698, 2010, 査読有
DOI : 10.1016/j.lfs.2010.03.004
- (25) Nagasawa, J., Kikkawa, K., Takai, T., Sakaguchi, A., Noguchi, I., Kizaki, T. & Ohno, H. : Exercise intensity and antioxidant ability. Rejuvenation Res. 13 : 172-174, 2010, 査読有
DOI : 10.1089/rej.2009.0933
- (26) Radák, Z., Hart, N, Sarga, L., Koltai, E., Atalay, M., Ohno, H. & Boldogh, I. : Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. 20 : 777-783, 2010, 査読有
DOI : 10.3233/JAD-2010-091531
- (27) 長澤純一、杉山康塚、内丸仁、笹尾真美、高野宏二、野口いづみ、鈴木康弘、北舘健太郎、芳賀脩光、前川剛輝、櫻井拓也、小笠原準悦、木崎節子、大野秀樹：低圧・低酸素環境が引き起こす酸化ストレスとオリゴノールの抗酸化効果。登山医学 30 : 118-124, 2010, 査読有
- (28) 野口いづみ、小坂健一郎、笹尾真美、前川剛輝、高野宏二、大野秀樹：中国青海省の玉珠峰 (6178 m) 短期登頂の医学的検証—日中韓三国交流学生登山における検討—。登山医学 30 : 125-130, 2010, 査読有
- (29) 大野秀樹：登山の魅力と効能：登山は少子化を救えるか。地域総合研究 11 : 249-266, 2010, 査読なし
- (30) Sakurai, T., Kitadate, K., Nishioka, K., Fujii, H., Kizaki, T., Kondoh, Y., Izawa, T., Ishida, H., Radák, Z. & Ohno, H. : Oligomerized grape seed polyphenols attenuate inflammatory changes due to antioxidative properties in co - culture of adipocytes and macrophages. J Nutr. Biochem. 21 : 47-54, 2009, 査読有

- (31) Sakurai, T., Izawa, T., Kizaki, T., Ogasawara, J., Shirato, K., Imaizumi, K., Takahashi, K., Ishida, H. & Ohno, H.: Exercise training decreases expression of inflammation - related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379 : 605-609, 2009, 査読有
DOI : 10.1016/j.bbrc.2008.12.127
- (32) Ogasawara, J., Kitadate, K., Nishioka, H., Fujii, H., Sakurai, T., Kizaki, T., Izawa, T., Ishida, H. & Ohno, H.: Oligonol, a new lychee fruit - derived low - molecular form of polyphenol, enhances lipolysis in primary rat adipocytes through activation of the ERK1/2 pathway. *Phytother. Res.* 23 : 1626-1633, 2009, 査読有
DOI : 10.1002/ptr.2846
- (33) Shirato, K., Kizaki, T., Sakurai, T., Ogasawara, J., Ishibashi, Y., Iijima, T., Okada, C., Noguchi, I., Imaizumi, K., Taniguchi, N. & Ohno, H.: Hypoxia-inducible factor - 1 α suppresses the expression of macrophage scavenger receptor 1. *Pflügers Arch.* 459 : 93-103, 2009, 査読有
DOI : 10.1007/s00424-009-0702-y
- (34) Ohno, H., Haga, S., Takemasa, T., Sakurai, T., Ogasawara, J., Shirato, K., Ishibashi, Y., Imaizumi, K. & Kizaki, T.: Swimming training prevents induction of suppressor macrophages in mice during acute exposure to cold. *Adv. Exerc. Sports Physiol.* 15 : 1-7, 2009, 査読有
- (35) 櫻井拓也, 北館健太郎, 西岡浩, 藤井創, 久島達也, 安部茂, 木崎節子, 小笠原準悦, 白土健, 石橋義永, 井澤鉄也, 今泉和彦, 鈴木健二, 中野法彦, 大野秀樹: 新規低分子ポリフェノール Oligonol の抗酸化作用. *FOOD FUNCTION* 5 : 2-7, 2009, 査読なし
- (36) 大野秀樹, 白土健, 前川剛輝, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 石橋義永, 木崎節子, 野口いづみ, 長澤純一, 荻原理江, 貫田宗男, 鈴木健二, 大石修司, 今泉和彦, 芳賀脩光: 低酸素誘導因子 (HIF) - 1 α はマクロファージスカベンジャー受容体 1 の発現を抑制する. *登山医学* 29:203-212, 2009, 査読有

[学会発表] (計 50 件)

- (1) 櫻井拓也ほか: Oligonol は神経細胞において小胞体ストレス減弱作用をもつ. 第 82 回日本衛生学会学術総会、京都、2012 年 3 月 24~26 日.

他 49 件

[図書] (計 14 件)

- (1) 大野秀樹ほか: 機能性食品素材と運動療法 - 生活習慣病予防と運動機能維持向上を目指して -、シーエムシー出版、2012、印刷中

他 13 件

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 1 件)

名称: 遺伝子導入促進剤及びそれを含む遺伝子導入用組成物

発明者: 人見嘉哲、大野秀樹

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許第 4499035 号

取得年月日: 平成 22 年 4 月 23 日

国内外の別: 国内

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 秀樹 (OHNO HIDEKI)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号: 00133819

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

木崎 節子 (KIZAKI TAKAKO)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号: 00322446

櫻井拓也 (SAKURAI TAKUYA)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号: 20353477

小笠原準悦 (OGASAWARA JYUNETSU)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号: 20415110