

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 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591023

研究課題名（和文）

近位尿細管エンドサイトーシスの分子機構と慢性腎臓病の発症機序における病的役割

研究課題名（英文）

Molecular mechanisms of proximal tubule cell endocytosis and its pathological roles in the development of chronic kidney disease

研究代表者

斉藤 亮彦 (SAITO AKIHIKO)

新潟大学・大学院医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：80293207

研究成果の概要（和文）：

近位尿細管上皮細胞エンドサイトーシス受容体メガリンの分子機構の解析を行い、さらにメガリンを用いた慢性腎臓病の新規診断法の開発を行うと共に、慢性腎臓病の病態（レニン-アンジオテンシン系）におけるメガリンの役割について検討を行った。

- 1) メガリンの細胞内ドメインがアダプター蛋白 Dab2 を介して nonmuscle myosin heavy chain IIA と結合し、それがエンドサイトーシスの駆動力となることを明らかにした (Kidney Int 2009)。
- 2) 2 型糖尿病やタボリックシンドロームにおいては血液中のエンドトキシン (LPS) が増加するが、LPS が培養 PTC において、TNF $\alpha$  の発現誘導を介してメガリンの発現を抑制すること、さらにその下流は ERK1/2 経路が関係することを見出した (BBRC 2011)。
- 3) ヒト尿中メガリン ELISA 測定系を確立し、糖尿病性腎症の早期発見・重症度判定および心腎関連リスクに関する新しいバイオマーカーになりうることを示した (Diabetes Care 2012)。
- 4) 肝臓で産生されたアンジオテンシノゲンが腎臓におけるレニン-アンジオテンシン系の活性化（アンジオテンシン II の産生）に関わることを明らかにした。さらに糸球体を濾過したアンジオテンシノゲンは近位尿細管においてメガリンを介して取り込まれることを示した (JASN 2012)。

研究成果の概要（英文）：

We analyzed molecular mechanisms of functions of megalin, an endocytic receptor in proximal tubule cells. We also established a novel megalin-related method for evaluating chronic kidney disease and investigated megalin-mediated mechanisms of the development of chronic kidney disease.

- 1) We found that megalin and nonmuscle myosin heavy chain IIA interact with the adaptor protein Disabled-2 in proximal tubule cells (Kidney Int 2009).
- 2) Endotoxins are increased in the serum of patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. We found that megalin is downregulated via LPS-TNF- $\alpha$ -ERK1/2 signaling pathway in proximal tubule cells (BBRC 2011).
- 3) We established ELISA systems to measure human megalin and showed that urinary megalin excretion is a useful biomarker for early diagnosis and evaluation of the severity of diabetic nephropathy and for analyzing cardiovascular risks (Diabetes Care 2012).
- 4) We found that liver-derived angiotensinogen is involved in the activation of the renin-angiotensin system (generation of angiotensin II) in the kidney and that glomerular-filtered angiotensinogen is taken up by megalin in proximal tubule cells (JASN 2012).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：メガリン、近位尿細管、エンドサイトーシス、慢性腎臓病、レニン-アンジオテンシン系、バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

エンドサイトーシス受容体メガリンを中心とした近位尿細管のエンドサイトーシス機構は、腎臓における蛋白代謝において重要な役割を担っている。しかしその分子機序の詳細は不明であり、また慢性腎臓病における病的役割についても明らかになっていない。

2. 研究の目的

メガリンを中心としたエンドサイトーシス機構の分子機序を明らかにするとともに、糖尿病・メタボリックシンドロームに関連する慢性腎臓病の発症機序においてひとつの重要な起点となる近位尿細管の形質変化の成り立ちを、レニン-アンジオテンシン系の活性化とインスリン抵抗性の観点から明らかにする。さらにメガリンを用いた慢性腎臓病の新規診断法の開発を行う。

3. 研究の方法

メガリンを発現する培養近位尿細管上皮細胞や、腎特異的メガリン KO マウスなどを用いて基礎研究を行った。さらに 2 型糖尿病患者の尿を用いて、尿中メガリン排泄量の検討を行った。

4. 研究成果

- (1) メガリンの細胞内ドメインがアダプター蛋白 Dab2 を介して nonmuscle myosin heavy chain IIA と結合し、それがエンドサイトーシスの駆動力となることを明らかにした (Kidney Int 2009)
- (2) 2 型糖尿病やメタボリックシンドロームにおいては血液中のエンドトキシン (LPS) が増加するが、LPS が培養 PTC において、TNF $\alpha$  の発現誘導を介してメガリンの発現を抑制すること、さらにその下流は ERK1/2 経路が関係することを見出した (BBRC 2011)。
- (3) ヒト尿中メガリン ELISA 測定系を確立し、

糖尿病性腎症の早期発見・重症度判定および心腎連関リスクに関する新しいバイオマーカーになりうることを示した (Diabetes Care 2012)。

(4) 肝臓で産生されたアンジオテンシノゲンが腎臓におけるレニン-アンジオテンシン系の活性化 (アンジオテンシン II の産生) に関わることを明らかにした。さらに糸球体を濾過したアンジオテンシノゲンは近位尿細管においてメガリンを介して取り込まれることを示した (JASN 2012)。

(5) 腎特異的メガリン KO マウスにおいては、メタボリックシンドローム型糖尿病のモデルである高脂肪食負荷モデルにおける腎症が軽減すること、すなわちその腎症の発症・進展においてはメガリンが重要な役割を担うことを明らかにした。

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 11 件)

1. Matsusaka T, Niimura F, Shimizu A, Pastan I, Saito A, Kobori H, Nishiyama A, Ichikawa I : Liver angiotensinogen is the primary source of renal angiotensin II. J Am Soc Nephrol., 査読有, 2012, in press

2. Ogasawara S, Hosojima M, Kaseda R, Kabasawa H, Yamamoto-Kabasawa K, Kurosawa H, Sato H, Iino N, Takeda T, Suzuki Y, Narita I, Yamagata K, Tomino Y, Gejyo F, Hirayama Y, Sekine S, Saito A: Significance of urinary full-length and ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care., 査読有, Vol. 35, 2012, pp. 1112-1118 doi: 10.2337/dc11-1684

3. 成田一衛, 齊藤亮彦, 下条文武: 慢性腎臓病と透析医療 -研究の歩みから腎の再生医療に向けて, 再生医療, 査読有, 11(1), 2012, pp. 35-50

4. 齊藤亮彦: 慢性腎臓病と急性腎傷害におけるバイオマーカー 日本臨床検査自動化学会誌, 査読有, 37(1), 2012, pp. 3-9

5. Takeyama A, Sato H, Soma-Nagae T, Kabasawa H, Suzuki A, Yamamoto-Kabasawa K, Hosojima M, Kaneko R, Higuchi F, Kaseda R, Ogasawara S, Narita I, Saito A: Megalin is downregulated via LPS-TNF- $\alpha$ -ERK1/2 signaling pathway in proximal tubule cells. Biochemical and Biophysical Research Communications. Biochem Biophys Res Commun., 査読有, Vol. 407(1), pp.108-112, doi:10.1016/j.bbrc.2011.02.118

6. Tanimura A, Yamada F, Saito A, Ito M, Kimura T, Anzai N, Horie D, Yamamoto H, Miyamoto K, Taketani Y, Takeda E: Analysis of different complexes of type IIa sodium-dependent phosphate transporter in rat renal cortex using blue-native polyacrylamide gel electrophoresis. J Med Invest., 査読有, Vol. 58(1,2) 2011, pp. 140-147

7. 梶田亮平, 齊藤亮彦:  $\beta$ 2-ミクログロブリンの近位尿細管における再吸収・代謝機構 - エンドサイトーシス受容体メガリンの構造, 機能, 分子間相互作用. 臨床検査, 査読無, 2010, pp. 37-46

8. Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Saito H: Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. Int J Nephrol. 査読有, Vol. 2011, 2010, Article ID 957164. doi: 10.4061/2011/957164

9. Saito A, Sato H, Iino N, Takeda T: Molecular mechanisms of receptor-Mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium. J Biomed Biotechnol. 査読有, Vol. 2010, 2009 Article ID. 403272, doi: 10.1155/2010/403272

10. 齊藤亮彦: 腎障害とメガリン. 臨床検査, 査読無, 38巻, 2010, pp. 733-734

11. Hosaka K, Takeda T, Iino N, Hosojima M, Saito H, Kaseda R, Yamamoto K, Kobayashi S, Gejyo F, Saito A: Megalin and nonmuscle myosin heavy chain IIA interact with the adaptor protein Disabled-2 in proximal

tubule. Kidney International, 査読有, Vol. 75, 2009, pp.1308-1315, doi: 10.1038/ki.2009.85

[学会発表] (計 26 件)

1. 2011.12.3-4 第 23 回日本糖尿病性腎症研究会 東京

細島康宏, 小笠原真也, 黒澤寛之, 鈴木芳樹, 富野康日己, 山縣邦弘, 成田一衛, 平山吉朗, 関根盛, 齊藤亮彦: 糖尿病性腎症における尿中メガリン排泄量の測定意義

2. 2011.9.22-25 2011 Forefronts Symposium -Forefronts in Nephrology. Aarhus Denmark Hosojima M, Kabasawa H, Takeyama A, Saito H, Yamamoto-Kabasawa K, Kaseda R, Narita I, Saito A: Regulation of megalin expression proximal tubule cells by angiotensin II-, insulin- and LPS-TNF- $\alpha$ -mediated signaling cross-talk

3. 2011.9.22-25 2011 Forefronts Symposium -Forefronts in Nephrology. Aarhus Denmark Ogasawara S, Hosojima M, Kabasawa H, Kaseda R, Yamamoto-Kabasawa K, Saito H, Takeda T, Suzuki Y, Narita I, Yamagata K, Tomino Y, Gejyo F, Hirayama Y, Sekine S, Saito A: Significance of urinary full-length and ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes

4. 2011.7.28-30 日本プロテオーム学会 2011 年会 新潟

齊藤亮彦, 小笠原真也, 細島康宏, 梶田亮平, 蒲澤秀門, 山本-蒲澤佳子, 佐藤博慶, 黒澤寛之, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 成田一衛, 山縣邦弘, 富野康日己, 下条文武, 平山吉朗, 関根盛: 2 型糖尿病における尿中全長型および細胞外領域型メガリンの測定の意義

5. 2011.6.15-17 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 神奈川 横浜市

佐藤博慶, 竹山綾, 蒲澤秀門, 長江多恵子, 金子麗華, 樋口文恵, 鈴木哲世, 山本佳子, 細島康宏, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 成田一衛, 齊藤亮彦: 培養近位尿細管上皮細胞における LPS-TNF $\alpha$ -ERK1/2 シグナル経路を介したメガリンの発現調節機構

6. 2011.6.15-17 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 神奈川 横浜市

小椋雅夫, 亀井宏一, 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 宇田川智宏, 松岡健太郎, 齊藤亮彦, 伊藤秀一: 低タンパク血症にもかかわらず軽度タンパク尿を呈したネフローゼ症候群患者の megalin 発現の検討

7. 2011. 6. 15-17 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 神奈川 横浜市  
山本佳子, 細島康宏, 蒲澤秀門, 飯野則昭, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 成田一衛, 荒川正昭, 斉藤亮彦: 生活習慣改善プログラムによる尿中アルブミン排泄量の減少効果

8. 2011. 6. 15-17 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 神奈川 横浜市  
小笠原真也, 倅田亮平, 蒲澤秀門, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 成田一衛, 平山吉朗, 関根盛, 斉藤亮彦: CKD の病態把握と予後推定における尿中メガリン測定の意味

9. 2011. 5. 19-21 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 北海道  
斉藤亮彦, 竹山綾, 佐藤博慶, 蒲澤秀門, 長江多恵子, 金子麗華, 樋口文恵, 鈴木哲世, 山本佳子, 細島康宏, 倅田亮平, 飯野則昭, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 成田一衛: 培養近位尿細管細胞における LPS-TNF $\alpha$ -ERK1/2 シグナル経路を介したメガリンの発現調節機構

10. 2011. 5. 12-14 7th International Congress on Uremia Research and Toxicity. Nagoya  
Saito A, Ogasawara S, Kabasawa H, Hosojima M, Kaseda R, Takeda T, Suzuki Y, Narita I, Hirayama Y, Sekine S: Urinary full-length form of megalin is a novel biomarker for diabetic nephropathy

11. 2011. 3. 27-30 International Symposium Dietary Protein for Human Health Auckland, New Zealand.  
Watanabe R, Kubota M, Saito A, Kumagai T, Kadowaki M: Effect of rice protein on the progression of diabetic nephropathy

12. 2010. 12. 4-5 第 22 回日本糖尿病性腎症研究会 東京  
佐藤博慶, 笹川泰司, 蒲澤秀門, 飯野則昭, 鈴木哲世, 金子麗華, 青木弘行, 樋口文恵, 鈴木芳樹, 成田一衛, 斉藤亮彦: メタボリックシンドローム関連腎症の発症・進展機序におけるメガリンの関与

13. 2010. 9. 24-25 第 42 回日本臨床分子形態学会総会・学術 静岡  
斉藤亮彦: 近位尿細管におけるメガリンを介するエンドサイトーシス機構のイメージング解析

14. 2010. 6. 16-6. 18 第 53 回日本腎臓学会学術総会 兵庫  
佐藤博慶, 塩田友也, 保坂聖子, 蒲澤秀門, 山本佳子, 鈴木哲世, 相馬多恵子, 飯野則昭,

竹田徹朗, 成田一衛, 斉藤亮彦: Blue Native-PAGE 法を用いたメガリンをめぐる分子間相互作用の検討

15. 2010. 6. 16-6. 18 第 53 回日本腎臓学会学術総会 兵庫  
黒澤寛之, 小笠原真也, 浅沼克彦, 富野康日己, 山縣邦弘, 斉藤亮彦, 平山吉朗, 関根盛, 原正則: 尿中 PCX 測定系の構築と臨床的意義

16. 2010. 6. 16-6. 18 第 53 回日本腎臓学会学術総会 兵庫  
小笠原真也, 黒澤寛之, 竹田徹朗, 飯野則昭, 佐藤博慶, 鈴木芳樹, 浅沼克彦, 富野康日己, 山縣邦弘, 成田一衛, 下条文武, 平山吉郎, 関根盛, 斉藤亮彦: 尿中メガリン ELISA 測定系の構築と CKD 評価における有用性

17. 2010. 4. 15-18 ISN Nexus-The Kidney and the Vascular System: Emerging Culprits in Pathogenesis and Advances in Therapy. Kyoto  
Saito A, Ogasawara S, Kurosawa H, Takeda T, Iino N, Sato H, Suzuki Y, Asanuma K, Tomino Y, Narita I, Gejyo F, Hirayama Y, Sekine S: Urinary shedding forms of megalin as novel biomarkers of proximal tubular injury

18. 2010. 1. 12-14 平成 22 年度「オートファジー研究会」 静岡  
斉藤亮彦: メタボリックシンドローム腎症におけるエンドサイトーシス受容体メガリンの病的役割とオートファジーとの関連

19. 2009. 10. 27-11. 1 Renal Week 2009 San Diego CA US  
Takeda T, Yamamoto K, Iino N, Narita I, Saito A: Calorie diet reduces albuminuria in proportion to the improvement in serum leptin level and fractional excretion of uric acid in obese men

20. 2009. 10. 27-11. 1 Renal Week 2009 San Diego CA US  
Ogasawara S, Kurosawa H, Takeda T, Iino N, Sato H, Suzuki Y, Asanuma K, Tomino Y, Yamagata K, Narita I, Gejyo F, Hirayama Y, Sekine S and Saito A: Establishment of ELISA system to evaluate ectodomain and full-length forms of megalin shed in human urine

21. 2009. 6. 3-5 第 52 回日本腎臓学会学術総会 神奈川  
竹山綾, 佐藤博慶, 相馬多恵子, 蒲澤秀門, 山本佳子, 笹川泰司, 飯野則昭, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 下条文武, 斉藤亮彦: LPS による

培養近位尿細管細胞におけるmegalinの発現調節

22. 2009. 6. 3-5 第 52 回日本腎臓学会学術総会 神奈川

生山健児, 蒲澤秀門, 佐藤博慶, 山本佳子, 竹山綾, 笹川泰司, 細島康宏, 飯野則昭, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 追手巍, 下条文武, 斉藤亮彦: マウス近位尿細管におけるMegalinを介したタンパク取り込みのin vivoイメージング

23. 2009. 6. 3-5 第 52 回日本腎臓学会学術総会 神奈川

鈴木哲世, 竹田徹朗, 佐藤博慶, 笹川泰司, 蒲澤秀門, 竹山綾, 山本佳子, 細島康宏, 相馬多恵子, 飯野則昭, 鈴木芳樹, 下条文武, 斉藤亮彦: Megalin, Cubilin, Amnionless 遺伝子安定発現 MDCK 細胞の樹立

24. 2009. 6. 3-5 第 52 回日本腎臓学会学術総会 神奈川

佐藤博慶, 山本佳子, 細島康宏, 相馬多恵子, 鈴木哲世, 蒲澤秀門, 竹山綾, 笹川泰司, 生山健児, 塩田友也, 飯野則昭, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 下条文武, 斉藤亮彦: 培養近位尿細管上皮細胞における Glucose, Insulin, EGF, Ang II による Megalin の発現調節機構

25. 2009. 4. 1-4. 4 3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Nice France Yamamoto K, Hosojima M, Saito M, Tanaka J, Hashiba M, Iino N, Takeda T, Suzuki Y Gejyo F, Arakawa M, Saito A: Effects of lifestyle modification with combined aerobic and resistance exercise on urinary albumin excretion in the population with metabolic syndrome

26. 2009. 4. 1-4. 4 3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Nice France

Kaseda R, Hosojima M, Yamamoto K, Iino N, Takeda T, Suzuki Y, Saito A: The efficacy of pioglitazone on the plasma asiponectin level and glucose control in patients with steroid-induced diabetes

[図書] (計 3 件)

1. Saito A, Hosojima M, Sato H: Hoemonal actions and interactions in proximal tubule cells associated with the development of chronic kidney disease. In: Basic and Clinical Endocrinology Up-to-Date, ISBN 978-953-307-340-8, Edited by Fulya Akin, InTech, 2011

2. 細島康宏, 蒲澤秀門, 佐藤博慶, 斉藤亮彦: 糖尿病における微量アルブミン尿の機序-糸球体・血管系と尿細管系の相互的關係の観点から-. Annual Review 2011 「腎臓」: pp. 176-182, 2011

3. Saito A, Sato H, Iino N, Takeda T: Physiology and pathophysiology of megalin-mediated endocytosis in renal proximal tubule cells. In: Advances in Medicine and Biology Research, Vol. 14 ISBN: 978-1-61761-930-4 Leon V. Berhardt (Editor), Nova Science Publishers, Inc., 2010

[産業財産権]

○出願状況 (計 6 件)

1. 名称: 急性腎障害の検査方法  
発明者: 斉藤亮彦, 黒澤寛之, 平山吉朗  
権利者: 国立大学法人新潟大学, デンカ生研株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願 2012-045844  
出願年月日: 平成 24 年 3 月 1 日  
国内外の別: 国内

2. 名称: 腎疾患の検査方法  
発明者: 原正則, 斉藤亮彦, 富野康日己, 淺沼克彦, 黒澤寛之, 小笠原真也, 平山吉朗  
権利者: 原正則, 国立大学法人新潟大学, 学校法人順天堂大学, デンカ生研株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願 2009-139187, PCT/JP2010/003836  
出願年月日: 平成 21 年 6 月 10 日  
国内外の別: 国内及び欧州, 米国

3. 名称: 糖尿病性腎症の検査方法  
発明者: 原正則, 斉藤亮彦, 富野康日己, 淺沼克彦, 黒澤寛之, 小笠原真也, 平山吉朗  
権利者: 原正則, 国立大学法人新潟大学, 学校法人順天堂大学, デンカ生研株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願 2009-139188, PCT/JP2010/003837  
出願年月日: 平成 21 年 6 月 10 日  
国内外の別: 国内および欧州, 米国

4. 名称: 尿中ヒトメガリンを測定する事を含む腎疾患検出方法  
発明者: 斉藤亮彦, 富野康日己, 淺沼克彦, 小笠原真也, 黒澤寛之, 平山吉朗  
権利者: 国立大学法人新潟大学, 学校法人順天堂, デンカ生研株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願 2009-108498, PCT/JP2010/057465  
出願年月日: 平成 21 年 4 月 27 日

国内外の別：国内及び欧州，米国

5. 名称：腎障害の検出用マーカーとしての尿中メガリンおよびその使用

発明者：斉藤亮彦，富野康日己，浅沼克彦，小笠原真也，黒澤寛之，平山吉朗

権利者：国立大学法人新潟大学，学校法人順天堂，デンカ生研株式会社

種類：特許

番号：特願 2011-511418, PCT/JP2010/057490

出願年月日：平成 21 年 4 月 27 日

国内外の別：国内及び欧州，米国

6. 名称：メガリタンパク切断阻害剤

発明者：岩田博司，原田英里，三井彰，斉藤亮彦

権利者：味の素株式会社

種類：特許

番号：特願 2011-503880

出願年月日：平成 21 年 3 月 12 日

国内外の別：国内および PCT 出願

○取得状況（計 3 件）

1. 名称：URINE PRETREATMENT AGENT FOR URINARY PROTEIN QUANTITATION, URINE PRETREATMENT METHOD, AND URINARY PROTEIN QUANTITATION METHOD

発明者：Hara M, Saito A, Ogasawara S, Hirayama Y, Kurosawa H

権利者：Niigata University, Hara M, Denka Seiken Co., Ltd.

種類：特許

番号：US 8,105,840

取得年月日：平成 24 年 1 月 31 日

国内外の別：米国

2. 名称：ヒトメガリンの測定方法

発明者：斉藤亮彦，黒澤寛之，平山吉朗

権利者：国立大学法人新潟大学，デンカ生研株式会社

種類：特許

番号：特許第 486537 号

取得年月日：平成 23 年 11 月 18 日

国内外の別：国内

3. 名称：METHOD FOR MEASURING HUMAN MEGALIN

発明者：Saito A, Takeda T, Ogasawara S, Miura S

権利者：Niigata University, Denka Seiken Co., Ltd.

種類：特許

番号：US 7,955,809

取得年月日：平成 23 年 6 月 7 日

国内外の別：米国

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.niigata-u.ac.jp/amm/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

斉藤 亮彦 (SAITO AKIHIKO)

新潟大学・大学院医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：80293207

(2) 研究分担者

佐藤 博慶 (SATO HIROYOSHI)

新潟大学・大学院医歯学総合研究科・特任助教

研究者番号：30413610

飯野 則昭 (IINO NORIAKI)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：10420308

竹田 徹朗 (TAKEDA TETSURO)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：10361924

(3) 連携研究者

西山 成 (NISHIYAMA AKIRA)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：10325334

市原 淳弘 (ICHIHARA ATSUHIRO)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：60203105