

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 25 年 4 月 26 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590987

研究課題名（和文） TNF α 変換酵素を介したインスリン抵抗性発現機序の解析研究課題名（英文） Investigation of the mechanisms for insulin resistance via TNF α converting enzyme

研究代表者

本島 寛之 (MOTOSHIMA HIROYUKI)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40398201

研究成果の概要（和文）：Tumor necrosis factor α (TNF α) converting enzyme (TACE) は、TNF α 前駆体を切断、成熟 TNF α を生成し肥満や糖尿病におけるインスリン抵抗性に関与するが、肥満や糖尿病における TACE 活性および発現の制御については不明であった。本研究において我々は、肥満・糖尿病モデル動物の TACE 活性・発現が脂肪組織特異的に上昇していること、カロリー制限により TACE 活性・発現が正常化すること、および TACE 発現増強にストレスキナーゼ活性化が関与している可能性があること等を明らかとした。

研究成果の概要（英文）： Tumor necrosis factor α (TNF α) converting enzyme (TACE) cleaves the transmembrane precursor of TNF α and produces mature TNF α , which is a proinflammatory cytokine and one of the major mediators of obesity- and diabetes-induced insulin resistance. However, the regulation of TACE activity and expression in insulin-sensitive tissues in obesity has not been fully determined. In the present investigation, we found the adipose tissue-specific upregulation of TACE activity and expression induced by obesity and the downregulation by caloric restriction in KKAY mice. In addition, we found that the activation of several stress-kinases may involve in the upregulation of TACE function in adipose tissue of obese mice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：糖尿病学、代謝・内分泌学、分子生物学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：肥満、糖尿病、インスリン抵抗性、TNF α 変換酵素 (TACE)、
ストレスキナーゼ、インスリンシグナル伝達、TNF α 産生

1. 研究開始当初の背景

(1) 『糖尿病におけるインスリン受容体（以下

IR と記す）の切断亢進』は、2007 年に徳島大学を中心とした研究グループにより初めて報

告された (*Diabetes*, 56:2028-2035, 2007)。細胞膜上に存在する IR は、細胞膜直上で切断され、遊離した α サブユニットを中心とした細胞外部分(可溶性 IR α サブユニット、以下 sIR α と記す)が血中に出現する。申請者は、徳島大学との共同研究を通じ、健常者、非糖尿病高血圧患者および糖尿病患者(1型、2型およびステロイド糖尿病)において血清中の sIR α 値を測定、sIR α 値が糖尿病患者において健常者に比し有意に増加していること、および sIR α 値が血糖コントロール指標である HbA1c、グリコアルブミン、日内平均血糖値とそれぞれ相関係数 0.74、0.71、0.88 で高度に正相関することを明らかとした。

(2) TNF α 変換酵素(TNF α converting enzyme; TACE)は、細胞膜上に存在する TNF α 前駆タンパクを細胞膜直上で切断、分泌型 TNF α への成熟、および TNF α の生物活性に不可欠なプロテアーゼとして発見された。TACE によるインスリンシグナル伝達の阻害作用(Federici M, et al: *J Clin Invest* 115:3494, 2005、Serino M, et al: *Diabetes* 56:2541, 2007)の報告に注目した。

(3) 申請時、TACE をはじめとするプロテアーゼによる IR の切断および IR 切断を介したインスリン抵抗性発症は報告されておらず、インスリン作用発現に重要な臓器(肝、骨格筋、脂肪組織など)における TACE の活性や発現の状態は未知であった。

2. 研究の目的

TACE を介したインスリン抵抗性発症の分子機構は不明であり、本研究では特に肥満状態における TACE 発現・活性を明らかとしつつ、IR 切断への関与を明らかとするために以下の実験を立案した。全身におけるインスリン抵抗性は、インスリン感受性臓器である肝臓、骨格筋、脂肪組織の機能に依存しており、これらの臓器における TACE 発現および活性を明らかとし、IR 切断の場となっているのかを解析する。また TACE による IR 切断の可能性について解析する。

3. 研究の方法

1) 高脂肪・高スクロース食を負荷することにより C57BL/6 マウスに肥満を導入し、インスリン感受性組織において TACE 発現および活性を調査した。
 2) 遺伝性過食モデル動物 KKAY マウスに通常食を与え肥満を導入(肥満群)、インスリン感受性組織において TACE 発現および活性を調査した。
 3) 通常食を摂餌として与えるものの、摂食量を制限(4g/日)した KKAY マウス(カロリー制限群)において、インスリン感受性組織において TACE 発現および活性を調査した。

- 4) JNK 阻害薬を短期的に腹腔内に投与して TACE 発現および活性を調査した。
- 5) 高脂肪・高スクロース食負荷マウス、および肥満状態の KKAY マウスにおける脂肪組織におけるストレスキナーゼ活性化状態を評価した。
- 6) JNK 阻害薬投与のストレスキナーゼ活性化状態への効果を評価した。
- 7) 肥満動物の内臓脂肪組織における IR 分子(α -および β -サブユニット)発現を調査した。

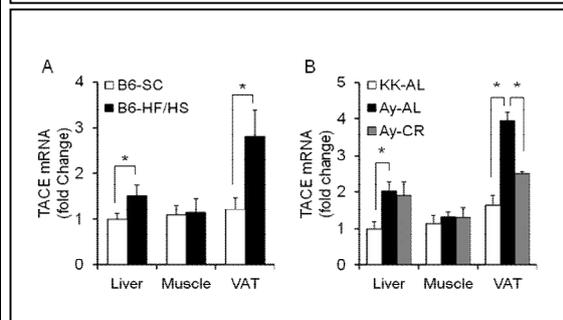
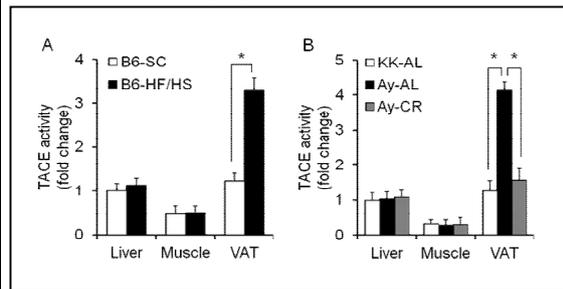
4. 研究成果

1) 高脂肪・高スクロース食負荷肥満マウスでは、通常食摂食群に比較して、脂肪組織特異的に TACE 発現および活性が増加した(図 1~図 3)。

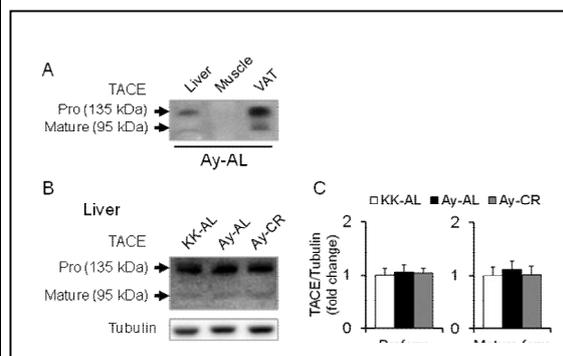
2) 遺伝性過食肥満動物 KKAY マウスにおいても対照の KK マウスに比較して、脂肪組織特異的に TACE 発現および活性が増加した(図 1~図 3)。

<図 1>インスリン感受性組織における TACE 活性

<図 2>インスリン感受性組織における TACE mRNA 発現状態

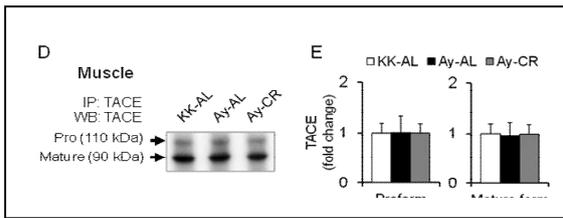


<図 3>インスリン感受性組織における



TACE 蛋白発現状態

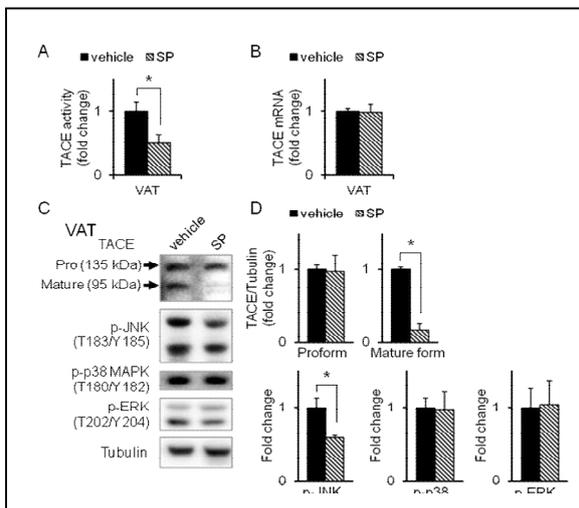
<図3の続き>インスリン感受性組織におけるTACE 蛋白発現状態



3) KKAYマウスにカロリー制限を施すことにより脂肪組織におけるTACE発現および活性が対照レベルまで有意に減少した(図1および図2)。

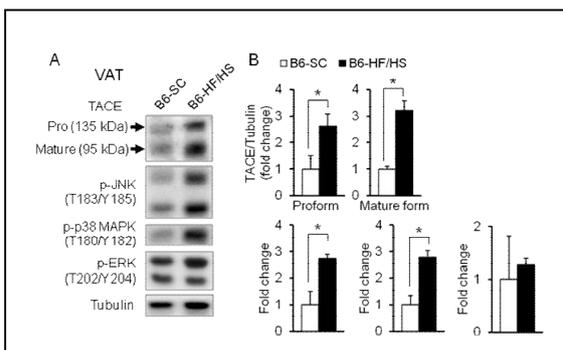
4) JNK阻害薬を短期的に腹腔内投与すると、減少しTACE活性が有意に抑制された(図4)。

<図4> JNK阻害薬腹腔内投与の脂肪組織TACE活性およびTACE分子 (preformおよびmature form) の蛋白発現とストレスキナーゼ活性化状態への影響



5) 高脂肪・高スクロース食負荷マウス、および肥満状態のKKAYマウスの脂肪組織において、JNKおよびp38 MAPKが活性化していた(図5)。

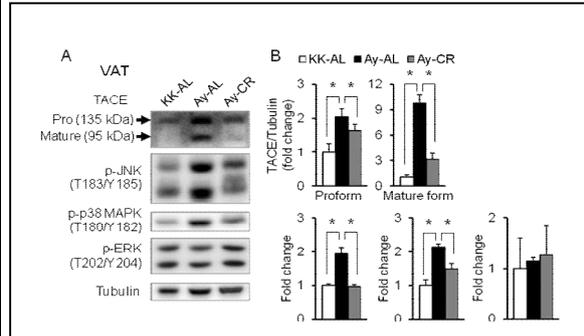
<図5> 高脂肪・高スクロース食負荷マウスの脂肪組織におけるTACE蛋白発現とストレスキナーゼ活性化状態



6) JNK阻害薬投与は肥満状態のKKAYマウス内臓脂肪におけるJNKの活性化を抑制した(図4)。カロリー制限を施したKKAYマウス内臓脂肪組織におけるJNKおよびp38 MAPKの活性化状態は対照マウスレベルまで抑制されていた(図6)。

7) 肥満動物KKAYマウスの内臓脂肪組織におけるIR発現は減少していた(data not shown)。

<図6> 高脂肪・高スクロース食負荷マウスの脂肪組織におけるTACE蛋白発現とストレスキナーゼ活性化状態



以上の結果から、食餌性あるいは遺伝性過食による肥満状態では脂肪組織において特異的にTACE発現が誘導され、TACE活性化が生じていること、JNKおよびp38 MAPK活性化を介してTACE発現あるいは活性化が生じている可能性、TACE活性化に不活性型から活性型への分子構造変化が寄与している可能性が示唆された。脂肪組織に過剰発現したTACEによるIR切断の可能性が示唆されるが、TACEにより直接IR蛋白の切断が生じているか否かについては、さらなる解析が必要と考えられる。

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11件)

- ① Kinoshita H, Matsumura T, Ishii N, Fukuda K, Senokuchi T, Motoshima H, Kondo T, Taketa K, Kawasaki S, Hanatani S, Takeya M, Nishikawa T, Araki E. Apocynin suppresses the progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice by inactivation of macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 431:124-30, 2013. 査読あり.
- ② Kawasaki S, Motoshima H, Hanatani S, Takaki Y, Igata M, Tsutsumi A, Matsumura T, Kondo T, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Fukuda K, Kawashima J, Shimoda S, Nishikawa T, Araki E. Regulation of TNF α converting enzyme activity in visceral adipose tissue of obese mice.

- Biochem Biophys Res Commun*. 430:1189-94, 2013. 査読あり.
- ③ Matsumura T, Taketa K, Shimoda S, Araki E: Thiazolidinedione-independent activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ is a potential target for diabetic macrovascular complications. *J Diabetes Invest* 3:11-23, 2012. 査読あり.
- ④ Kondo T, Sasaki K, Matsuyama R, Morino-Koga S, Adachi H, Suico MA, Kawashima J, Motoshima H, Furukawa N, Kai H, Araki E: Hyperthermia With Mild Electrical Stimulation Protects Pancreatic β -Cells From Cell Stresses and Apoptosis. *Diabetes* 61:837-847, 2012. 査読あり.
- ⑤ Taketa K, Matsumura T, Furukawa N, Araki E: Pharmacotherapeutic Options for the Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Medicine Reviews in Vascular Health* 4:43-53, 2012. 査読あり.
- ⑥ Ishii N, Matsumura T, Shimoda S, Araki E: Anti-atherosclerotic Potential of Dihydropyridine Calcium Channel Blockers. *J Atheroscler Thromb* 19:693-704, 2012. 査読あり.
- ⑦ Tsutsumi A, Motoshima H, Kondo T, Kawasaki S, Matsumura T, Hanatani S, Igata M, Ishii N, Kinoshita H, Kawashima J, Taketa K, Furukawa N, Tsuruzoe K, Nishikawa T, Araki E: Caloric restriction decreases ER stress in liver and adipose tissue in ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 404: 339-344, 2011. 査読あり.
- ⑧ Yano S, Morino-Koga S, Kondo T, Suico MA, Koga T, Shimauchi Y, Matsuyama S, Shuto T, Sato T, Araki E, Kai H: Glucose uptake in rat skeletal muscle L6 cells is increased by low-intensity electrical current through the activation of the phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI-3K)/Akt pathway. *J Pharmacol Sci* 115: 94-98, 2011. 査読あり.
- ⑨ Matsumura T, Kinoshita H, Ishii N, Fukuda K, Motoshima H, Senokuchi T, Taketa K, Kawasaki S, Nishimaki-Mogami T, Kawada T, Nishikawa T, Araki E: Telmisartan exerts antiatherosclerotic effects by activating peroxisome proliferator-activated receptor- γ in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1268-1275, 2011. 査読あり.
- ⑩ Adachi H, Kondo T, Koh GY, Nagy A, Oike Y, Araki E: Angptl4 deficiency decreases serum triglyceride levels in

low-density lipoprotein receptor knockout mice and streptozotocin-induced diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 409:177-180, 2011. 査読あり.

- ⑪ Kondo T, Koga S, Matsuyama R, Miyagawa K, Goto R, Kai H, Araki E: Heat shock response regulates insulin sensitivity and glucose homeostasis: pathophysiological impact and therapeutic potential. *Curr Diabetes Rev* 7:264-269, 2011. 査読あり.

[学会発表] (計 31 件)

- ① 本島寛之, 柿村葉子, 下村登貴子, 猪原淑子, 村岡まき子, 前田貴子, 後藤理英子, 内田珠美, 高木優樹, 久木留大介, 澤田真治, 吉村栄, 荒木栄一: 熊本県における「ブルーサークルメニュー」(おいしくて600kcal以下の外食メニュー)開発の試み. 第16回日本病態栄養学会年次学術集会. 2013/1/12-2013/1/13, 国立京都国際会館, 口演
- ② 本島寛之, 山口康平, 堤厚之, 井形元維, 高木優樹, 花谷聡子, 川崎修二, 吉村文長, 松村剛, 近藤龍也, 西川武志, 堤悦朗, 荒木栄一: 第 27 回糖尿病合併症学会. 2012/11/2-2012/11/3, アクロス福岡, ワークショップ
- ③ 川崎修二, 本島寛之, 花谷聡子, 高木優樹, 井形元維, 松村剛, 近藤龍也, 瀬ノ口隆文, 西川武志, 荒木栄一: 脂肪組織における TNF- α converting enzyme (TACE) の発現制御-JNK および PKC の関与. 第 62 回日本体質医学会総会, 2012/11/3-2012/11/4, 大阪国際会議場, 大阪, 口演
- ④ 花谷聡子, 本島寛之, 井形元維, 高木優樹, 川崎修二, 近藤龍也, 松村剛, 進藤聡, 荒木栄一: DPP-4阻害剤シタグリプチンの血圧と体重への影響の解析. 第50回日本糖尿病学会九州地方会, 2012/10/19-2012/10/20, ホテルマリタール, 久留米, 口演
- ⑤ 松村剛, 石井規夫, 竹田佳代, 本島寛之, 木下博之, 福田一起, 瀬ノ口隆文, 西川武志, 荒木栄一: 2型糖尿病における大血管・細小血管合併症進展の指標としての白血球分画の有用性. 第50回日本糖尿病学会九州地方会, 2012/10/19-2012/10/20, ホテルマリタール, 久留米
- ⑥ 松村剛, 竹田佳代, 石井規夫, 本島寛之, 瀬ノ口隆文, 木下博之, 福田一起, 西川武志, 荒木栄一: 肥満における血清脂質値へのコレステロール合成・吸収能の影響. 第33回日本肥満学会, 2012/10/11-2012/10/12, ホテルグランヴィア京都, 口演
- ⑦ Motoshima H, Kawasaki S, Kondo T, Hanatani S, Takaki Y, Igata M, Matsumura T, Senokuchi T, Nishikawa T, Araki E: TNF- α

- Up-regulates TNF- α Converting Enzyme (TACE) in Visceral Adipose Tissues via JNK and PKC Activation. EASD meeting, Berlin, The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2012/10/1-2012/10/5, Berlin, Germany, Poster
- ⑧ Kondo T, Matsuyama R, Miyagawa K, Goto R, Kai H, Araki E: Treatment with Mild Electrical Stimulation Reduces Visceral Adiposity and Improves Insulin Resistance and Inflammatory Markers in Male Subjects with Type 2 Diabetes. ICHO/JCTM2012 scientific meeting, 2012/08/31, Hyatt Regency Kyoto, Japan. Oral (symposium)
- ⑨ Matsumura T, Taketa K, Motoshima H, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Fukuda K, Nishikawa T, Araki E: Associations between circulating leukocyte subtype counts and carotid intima-media thickness in Japanese subjects with type 2 diabetes. The 72th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2012/6/8-2012/6/12, Philadelphia, USA, Poster
- ⑩ Sata K, Nishikawa T, Yamashiro T, Kukidome D, Isami S, Motoshima H, Matsumura T, Araki E: Lifestyle Interventions Reduce Risk Factors for Metabolic Syndrome and Improve Early Insulin Responses to Glucose in Subjects with an Impaired Early Insulin Response. The 72th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2012/6/8-2012/6/12, Philadelphia, USA, Poster
- ⑪ Kawasaki S, Motoshima H, Hanatani S, Takaki Y, Igata M, Matsumura T, Kondo T, Senokuchi T, Nishikawa T, Araki E: Obesity Up-regulates TNF- α Converting Enzyme (TACE) in Visceral Adipose Tissues via JNK and PKC Activation. The 72th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2012/6/8-2012/6/12, Philadelphia, USA, Poster
- ⑫ Motoshima H, Igata M, Takaki Y, Matsumura T, Kondo T, Senokuchi T, Shimoda S, Nishikawa T, Araki E: Anti-Hypertensive Effect of Sitagliptin in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes (T2DM) and Hypertension (HT) - A Continuous Blood Pressure (BP)-Lowering Effect during One Year -. The 72th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2012/6/8-2012/6/12, Philadelphia, USA, Poster
- ⑬ Kondo T, Matsuyama R, Miyagawa K, Goto R, Kawashima J, Motoshima H, Kai H, Araki E: Heat Treatment with Mild Electrical Stimulation Reduces Visceral Adiposity and Improves Insulin Resistance and Inflammatory Markers in Male Subjects with Type 2 Diabetes. The 72th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2012/6/8-2012/6/12, Philadelphia, USA, Poster
- ⑭ Miyagawa K, Kondo T, Matsuyama R, Goto R, Kawashima J, Motoshima H, Kai H, Araki E: Combination of dipeptidylpeptidase-IV inhibitor, Vildagliptin and angiotensin-II receptor blocker, Valsartan ameliorates both insulin insufficiency and insulin resistance in mouse models of type 2 diabetes. The 72th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2012/6/8-2012/6/12, Philadelphia, USA, Poster
- ⑮ 川崎修二, 本島寛之, 花谷聡子, 高木優樹, 堤厚之, 石井規夫, 木下博之, 福田一起, 松山利奈, 近藤龍也, 松村剛, 西川武志, 矢野智彦, 荒木栄一: 肥満・糖尿病モデルにおける TNF- α converting enzyme 活性制御 - カロリー制限と JNK 抑制の効果. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012/5/17-2012/5/19, パシフィコ横浜, 第 2 回日本糖尿病学会若手研究奨励賞受賞
- ⑯ 佐田公範, 西川武志, 山城武司, 久木留大介, 本島寛之, 松村剛, 荒木栄一: 田原坂スタディにおける生活習慣介入のインスリン初期分泌低下に対する効果. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012/5/17-2012/5/19, パシフィコ横浜, 口演
- ⑰ 宮川克俊, 近藤龍也, 松山利奈, 後藤理英子, 河島淳司, 本島寛之, 荒木栄一: DPP-4 阻害薬: vildagliptin と ARB: valsartan の併用による抗糖尿病効果の検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012/5/17-2012/5/19, パシフィコ横浜, 口演
- ⑱ 本島寛之, 山口康平, 井形元維, 高木優樹, 花谷聡子, 川崎修二, 梶原伸宏, 松村剛, 堤悦朗, 荒木栄一: DPP-4 阻害薬シタグリプチンの血糖コントロールおよび血圧への影響の解析-1年間投与症例における後ろ向き調査-. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012/5/17-2012/5/19, パシフィコ横浜, 口演
- ⑲ 松村剛, 竹田佳代, 本島寛之, 瀬ノ口隆文, 石井規夫, 木下博之, 福田一起, 西川武志, 荒木栄一: 2 型糖尿病における白血球分画と糖尿病血管合併症との相関. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012/5/17-2012/5/19, パシフィコ横浜, 口演
- ⑳ 木下博之, 松村剛, 福田一起, 瀬ノ口隆文, 石井規夫, 本島寛之, 竹田佳代, 西川武志, 荒木栄一: NADPH oxidase 阻害によるマクロファージ増殖抑制を介した大血管合併症進展抑制効果. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012/5/17-2012/5/19,

- パシフィコ横浜, 口演
- 21 井形元維, 本島寛之, 湯浅智之, 近藤龍也, 河島淳司, 松村剛, 前田貴子, 川崎修二, 花谷聡子, 石井規夫, 下田誠也, 古川昇, 西川武志, 蛭名洋介, 荒木栄一: 悪性腫瘍合併糖尿病患者における血糖コントロール指標としての血中可溶性インスリン受容体の意義. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012/5/17-2012/5/19, パシフィコ横浜, ポスター
 - 22 後藤理英子, 近藤龍也, 白濱諒, 横山未奈, 松山利奈, 宮川克俊, 河島淳司, 下田誠也, 荒木栄一: アルドステロン過剰状態モデルラットにおける耐糖能障害発症機序の解明. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012/5/17-2012/5/19, パシフィコ横浜, ポスター
 - 23 松村剛, 本島寛之, 瀬ノ口隆文, 竹田佳代, 石井規夫, 木下博之, 福田一起, 西川武志, 荒木栄一: 2型糖尿病における大血管合併症進展の指標としての血中単球数の有用性. 第109回日本内科学会総会, 2012/4/13-2012/4/15, みやこめっせ, 京都, ポスター
 - 24 Matsumura T, Ishii N, Motoshima H, Kinoshita H, Fukuda K, Senokuchi T, Nishikawa T, Araki E: Association of leukocyte subtype counts with carotid intima-medial thickness in Japanese subjects with type 2 diabetes. XVI International Symposium on Atherosclerosis, 2012/3/25-2012/3/29, Sydney, Australia, Poster
 - 25 Ishii N, Matsumura T, Kinoshita H, Fukuda K, Senokuchi T, Nishikawa T, Araki E: AMP-activated protein kinase; its roles in proliferation and cell cycle of macrophage, and its potential as a therapeutic target for atherosclerosis. XVI International Symposium on Atherosclerosis, 2012/3/25-2012/3/29, Sydney, Australia, Poster
 - 26 Kinoshita H, Matsumura T, Fukuda K, Ishii N, Senokuchi T, Nishikawa T, Araki E: NADPH oxidase-mediated ROS generation is involved in oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation. XVI International Symposium on Atherosclerosis, 2012/3/25-2012/3/29, Sydney, Australia, Poster
 - 27 Fukuda K, Matsumura T, Kinoshita H, Ishii N, Senokuchi T, Nishikawa T, Araki E: Statins induce anti-atherosclerotic action in VSMCs through the activation of PPAR γ . XVI International Symposium on Atherosclerosis, 2012/3/25-2012/3/29, Sydney, Australia, Poster
 - 28 Kondo T, Matsuyama R, Miyagawa K, Goto R, Araki E: Activation of HSR improves

- metabolic profiles in diabetic mice and humans. 2012/01/27- 2012/02/01, Keystone Symposia 2012, Santa Fe, USA, Poster
- 29 Motoshima H, Tsutsumi A, Hanatani S, Kawasaki S, Takaki Y, Igata M, Matsumura T, Kondo T, Nishikawa T, Araki E: ER stress and oxidative stress in ob/ob mice are reduced by caloric restriction. 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes, 2011/10/21- 2011/10/22, Hilton Tokyo Bay, Japan, Poster
 - 30 Tsutsumi A, Motoshima H, Kawasaki S, Hanatani S, Igata M, Kondo T, Matsumura T, Tsuruzoe K, Nishikawa T, Araki E: Caloric Restriction Reverses Elevated ER Stress and Oxidative Stress in Liver of ob/ob Mice. The 71th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2011/6/24- 2011/6/28, San Diego, USA, Poster
 - 31 Motoshima H, Yuasa T, Nishikawa T, Kondo T, Shimoda S, Kawashima J, Matsumura T, Tsuruzoe K, Ebina Y, Araki E: Clinical Validation of Soluble Insulin Receptor as a Novel Marker for Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. The 71th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2011/6/24- 2011/6/28, San Diego, USA, Poster

6. 研究組織

(1)研究代表者

本島 寛之(MOTOSHIMA HIROYUKI)
熊本大学・医学部附属病院・助教
研究者番号:40398201

(2)研究分担者

松村 剛(MATSUMURA TAKESHI)
熊本大学・医学部附属病院・講師
研究者番号:20398192

西川 武志(NISHIKAWA TAKESHI)
熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号:70336212

近藤 龍也(KONDO TATSUYA)
熊本大学・生命科学研究部・助教
研究者番号:70398204