様　式　C－19、F－19、Z－19　(共通)

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 28 年　6 月 16 日現在

機関番号：１４４０１
研究種目：基盤研究(A)（一般）
研究期間：2012～2014
課題番号：２４２４７０３７
研究課題名（和文）上皮細胞シートシステムの構築における細胞間接着装置・アピカル膜複合体の役割

研究課題名（英文）How reciprocal regulation of the cell-cell adhesion and the apical membrane defines a unified epithelial system via the cytoskeleton and cell signaling in epithelial cell sheets

研究代表者
月田　早智子（Tsukita, Sachiko）

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：００１８８５１７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　35,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、「上皮細胞がバリアー機能のあるシートを形成するとき、細胞間接着装置・アピカル膜はどのような分子基盤で構造的・機能的に統合されて、巧妙な生体機能制御システムが創出されるか？」を課題とした。まず第一に、細胞間接着装置タイトジャンクション(TJ)を構成するクローディン(TJ)の構造と機能について、結晶構造解析や細胞・マウスレベルで解析を進めた。一方で、アピカル膜機能制御について、TJを起点として上皮細胞シートアピカル膜直下全体に広がる『アピカル骨格構造』を見出した。総じて、上皮バリアシステムとして生体機能を創出する『TJアピカル複合体』という研究分野を開拓した。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to learn how reciprocal regulation between the cell-cell adhesion of tight junctions (TJs) and the apical membrane defines a unified epithelial system via the cytoskeleton and cell signaling in epithelial cell sheets. Claudins, the primary constituents of TJs, have critical roles as a structural component of the paracellular barrier. A recent crystallographic structural analysis revealed the molecular structure of claudin. Our recent knockout mouse analyses elucidated the physiological relevance of the paracellular barriers/permeability in many biological systems. On the other hand, we recently discovered that a network of microtubules existed just below the apical membrane of the epithelial cell sheet. Since this apical microtubule network appeared to be connected to TJs, we propose that the TJ-apical complex is critical for organizing the TJ and apical membrane systems, and thus for creating and regulating the epithelial barrier and biological systems.

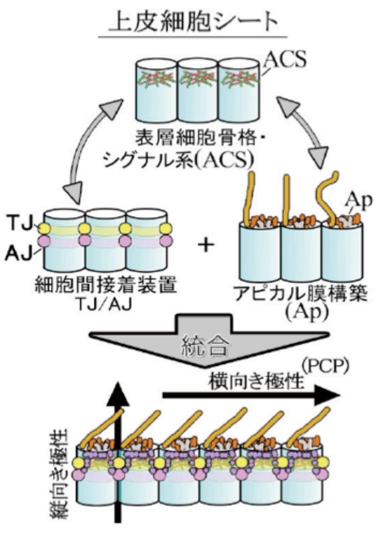
研究分野：細胞生物学

キーワード：上皮細胞シート　細胞間接着装置　アピカル膜　イオン・水フロー　クローディン　タイトジャンクション

１．研究開始当初の背景

上皮細胞間接着や細胞極性形成の分子機構の研究および、これらに関係した細胞膜蛋白質や細胞骨格・シグナル系は、盛んに研究されてきた分野である。アピカル膜に最も近接する細胞間接着装置として、タイトジャンクション(TJ)が形成され、上皮細胞間にバリア機能を持つ上皮細胞シートが形成される。TJやそのベーサル直下に形成されるアドヘレンスジャンクション(AJ)の細胞間接着分子として、クローディン(Cldn)やカドヘリンが日本で同定され（Furuse et al.1998；Hatta et al. 1985)、その機能解析が進んだ。一方、アピカル膜の構築とその機能の研究も、「アピカル膜に特徴的な細胞骨格・シグナル系による微絨毛構築や表層構造の構築」／「アピカル膜に局在する膜蛋白質であるレセプター、トランスポーターやチャネル等、の機能制御」などの観点から国内外で盛んに研究されてきた。これらの研究は、癌や免疫関連など種々の病態との関連でも、大いに注目されている。一方、接着分子やアピカル膜蛋白質の異常による疾患と類似する病態が、接着分子や膜蛋白質分子そのもの、あるいは、それらの直接の結合分子の異常によるものではない事象がある。例えば、嚢胞性線維症(cystic fibrosis)は、アピカル膜Cl-チャネルの変異によるが、細胞間接着の構築および機能にも間接的に変化が生じる。しかし、上皮細胞間接着装置とアピカル膜構築の遠隔的な構造・機能上の明確な連携やその分子基盤は未開拓である。最近、私共が進めた細胞間接着装置・アピカル膜複合体研究のなかで、以下のデータ(Ｉ)－(Ⅲ)を得た。データ(Ｉ)－(Ⅲ)を総合して考察する過程で、「上皮細胞シートが形成されることで、細胞間接着装置・アピカル膜の機能構造的協働関係が成立し、新しい上皮生体機能が創出される」という考え方に至った（図)。

(Ｉ)Cldnは、ZO-１を介する細胞骨格・シグナル系の制御下で重合して、細胞間接着装置TJとその機能として細胞間バリアを構築する。Cldn-2/15は、TJ細胞間バリアにNa+チャネル様の透過性を与える(縦向き極性/フロー)ことが、Cldn-2/15ノックアウト(KO)マウス解析の結果から示された(Tamura et al.Gastroenterology, 2011; Wada et al. Gastroenterology, 2012)。血管側から小腸内腔向きに透過したNa+は、アピカル膜のグルコース・アミノ酸トランスポーターについて、Na+共輸送により駆動し、栄養素を細胞内に輸送する。このようなTJとアピカル膜機能の協働は細胞骨格・シグナル系により制御されることが予想された。



上皮細胞間接着と
アピカル膜構築の、細胞骨格
・シグナル系による統合

(II)TJおよびAJに局在するシグナル分子であるRho-GEF結合性のARHGEF11およびTaraは巧妙にTJ/AJとCR(Circumferential Ring)アクチン線維系のシグナル経路に関わる(Yano et al. J. Cell Biol. 2011；Itoh et al. Proc. Natl. Acad. Sci.、2013)。予備的データでは、さらにアピカル膜を裏打ちするアクチン線維や微小管のネットワークを制御する細胞骨格・シグナル系を構築した。

(Ⅲ)以前アピカル膜繊毛基底小体に局在し、繊毛形成に重要だと報告したOdf2 (Ishikawa et al. Nat.Cell Biol.2005)のノックアウトマウスの解析から、多繊毛基底小体に付随する構造体であるBasal Footは、Odf2に依存して形成されることが明らかとなった(Kunimoto et al. Cell 2012)。

これらの事項を踏まえ、本研究では、「細胞間接着装置側からの解析」と、「細胞アピカル膜構築の解析」の２つの方向性でその分子基盤と機能解析をすすめる。そして、細胞骨格・シグナル系を介した両者の接点や協働関係を解析することを目指して、上皮細胞シートシステム構築の新しい考え方の基礎を築くことを目的とした。

２．研究の目的

１．細胞間接着装置・細胞骨格・アピカル膜複合体の解析（「細胞間接着装置側からの解析」)：上皮細胞アピカル膜を取り囲むように発達するAJ/TJのコンビネーションは絶妙で「細胞シートを形成するAJ」と「細胞間バリアを形成するTJ」とに役割分担される(Umeda et al. Cell 2006; Yano et al.J.Cell Biol. 2011; Nelson et al.2013)。この過程は細胞骨格・シグナル系で時空間的に統制され、協働して「縦向き極性」を誘導する。一方で、AJ/TJはリンクする細胞骨格・シグナル系を介して、アピカル膜細胞骨格・シグナル系とリンクし、機能的に協働している。本研究では、❶ 細胞間接着分子や細胞骨格の構築を制御するシグナル分子の解析、及び、❷ TJ接着分子クローディン・細胞骨格複合体の解析の２課題を中心に「細胞間接着装置側からの解析」を進めた。

2. 細胞間接着装置・アピカル膜複合体の解析（「細胞アピカル膜構築の解析」）：アピカル膜構築は、「横向き極性」としての平面極性(planar cell polarity : PCP)が明らかになるに伴い、細胞間接着も関わる問題として、新たな局面を迎えている。PCPコア蛋白質やエフェクター蛋白質には、細胞間接着分子も含まれる(Devenport & Fuchs Nat. Cell Biol.

2008)。アクチン線維や微小管が PCP エフェクターとして機能していることを示唆するデータも知られている(Werner et al. J. Cell Biol. 2011; Devenport 2014)。私共で以前同定したアクチン結合性 ERM(ezrin/radixin/moesin)蛋白質や、基底小体 Basal Foot 構成蛋白質 Odf2 を軸にアピカル膜細胞骨格・シグナル系の解析を進め、TJ/AJ とのリンク様式を検討する。ここでは、❶ アピカル膜を裏打ちするアクチン線維の解析、❷ アピカル膜の微小管・繊毛構築の解析の 2 課題を進めた。

「上皮細胞がシートを形成するとき、細胞間接着装置・アピカル膜が、どのようにして生体システムに機能構造的に統合され、どのように巧妙な生体機能制御システムが創出されるか？」の課題を解決することを目的とした。

３．研究の方法

「①細胞間接着装置側からの解析」と、「②細胞アピカル膜構築の解析」について、分子基盤と機能の解析を進める。①は、(Ⅰ)細胞間接着分子や細胞骨格の構築を制御するシグナル分子の解析、(Ⅱ) TJ の接着分子クローディンの解析を含む。②では、(Ⅰ)アピカル膜を裏打ちするアクチンフィラメントの解析と、特に(Ⅱ)アピカル膜を裏打ちする繊毛基底小体/微小管系の解析の2 つの方向からの解析を行った。①②のシステムについて、細胞骨格・シグナル系による接点や協働原理を追求することにより、上皮細胞機能統合原理の基盤を確立した。

４．研究成果

①（Ⅰ）細胞間接着分子や細胞骨格の構築を制御するシグナル分子の解析：

・細胞間接着分子や細胞骨格の構築を制御するシグナル分子の解析

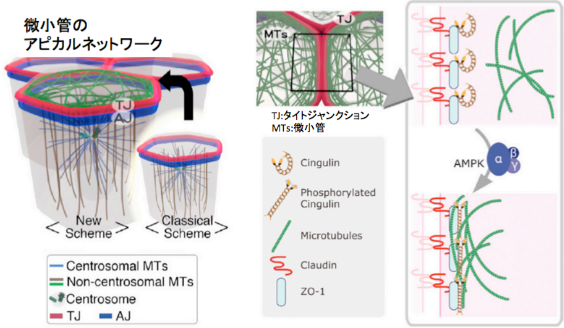
私共が見出した Tara (Trio-associated repeat on actin)と ARHGEF11 は、各々AJ、TJ に局在する。これらは、細胞レベルのノックダウン解析で、TJ バリア機能の変化が確認されている。そこで、TJ を構成するクローディンなどの分子の発現変化、アクチン circumferential ring 構築の解析、ミオシンリン酸化などの解析を進めた。

・私どもが TJ に局在する蛋白質として見出した ARHGEF11 が、ZO-1 に結合に依存して TJ に局在し、perijunctional actomyosin ring (PJAR)のリモデリングを介して接着機構の集合とバリア形成制御に関わることを示し、PNAS 誌に発表された（Itoh et al., 2012）。これまで特に、TJ に関わるシグナル解析は少なく、意義あるものである。また、キナーゼ制御下にある蛋白質 cingulin の機能解析といった in vitro 解析も進めている。

・Rho の局在制御における TJ の役割を解析、Rho 結合性の因子のひとつとして、細胞骨格性のシグナル分子の解析を進めた。また、TJ 接着分子クローディン・細胞骨格複合体の解析として、クローディンから、Rho 関連タンパク質への結合のアルゴリズムの解析を進めることができた。

・上皮細胞には centrosomal な微小管構造と non- centrosomal な微小管構造があり、上皮細胞が終分化すると non-centrosomal な微小管構造が上皮細胞の上下に走行する事が知られていた。

私共は、超解像顕微鏡を用いることで上皮細胞のアピカル面直下に配向する non-centrosomal な微小管構造が存在すること、さらに、この微小管構造が TJ に、しかも微小管 の側面で結合することを新たに見出した。微小管と TJ は cingulin と呼ばれる TJ 構成蛋白質で結合し、cingulin が AMP 活性蛋白質キナーゼ（AMPK）によりリン酸化されることで、微小管との結合活性をもつことを見出した。



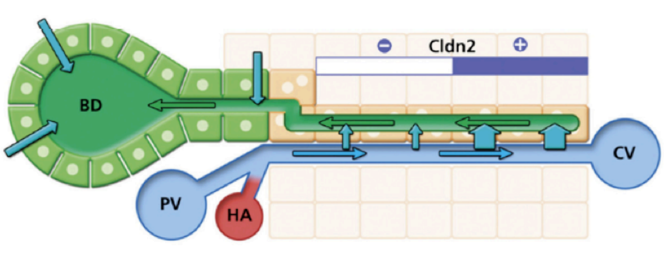
また、細胞の三次元培養法により、非リン酸化型 cingulin を発現する細胞では、アピカル膜直下に配向する微小管構造の異常により細胞の形態形成に変化が現れることを示した。

今後、生体における微小管の機能や役割についてさらに明らかにすることで、AMPK から TJ への新たなシグナル伝達経路と、生体の代謝異常による疾病やがん化メカニズムなどとの関連、さらに、がん研究や代謝学の発展に大きく貢献できることが期待される。

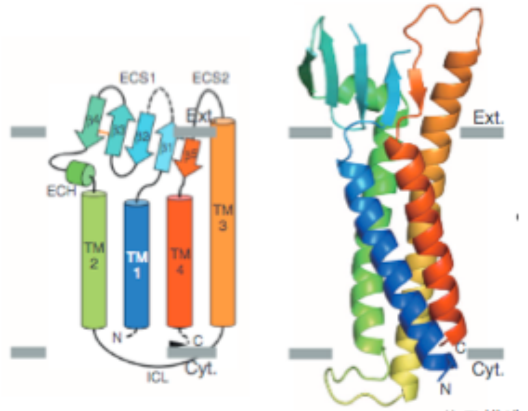
①（Ⅱ）TJ の接着分子クローディンの解析：

・これまで腸管内グルコースの吸収と、それにカップルしたクローディン２、１５などの発現による細胞間チャネル機能との相関など、クローディン２や１５については、腸管における働きについて、主に解析を進めてきた。本研究では、さらに、肝臓におけるクローディンの役割についても解析を深めた。クローディン２ノックアウトマウスでは、毛細胆管部の水フローの透過性亢進および、関連が示唆される胆石の形成が認められた(図)。

クローディン2の中心静脈近傍での発現が肝小葉微小循環に重要である

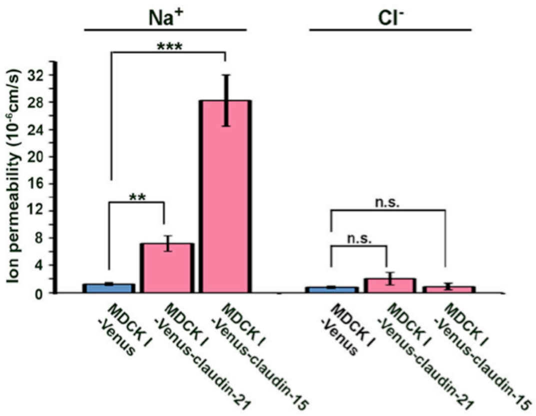


・Cldn の結晶構造解析は、創薬的な立場からも非常に期待されていたが、膜蛋白質であることから、結晶構築が困難で、これまで報告がなかった。今回、名古屋大学藤吉研究室、東京大学濡木研究室および私共の３研究室の共同で、チャネル型クローディン 15 およびクローディン 19 の結晶構造解析に成功した。TJ の細胞間イオンチャネルのイオン選択の仕組みを構造学的に明示するとともに、クローディン同士の cis 相互作用の仕組みなどを示唆した。さらに、クローディンに対する食中毒毒素の結合様式とその TJ ストランド破綻方法についての論理的な示唆を与えた。本成果は、Science 誌に投稿された(Suzuki et al., Science, 2014; Saitoh et al., Science, 2015)。

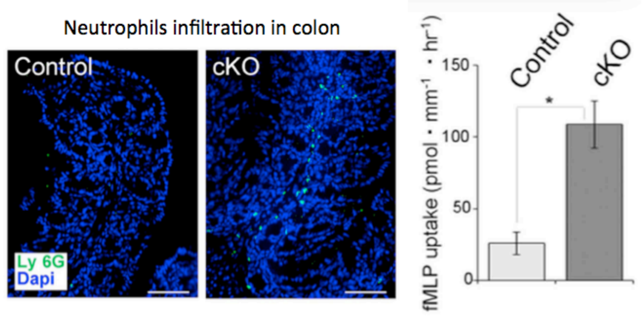


Cldn15分子構造

・同定されているものの、機能未知であったクローディン 21 の機能解析を進めた。本クローディンは、サブタイプの中でも、イオンの透過性を更新させる性質をもつクローディンで、その透過性の大きさが、サブタイプの中でも代表的なクローディン２や１５と比べて遜色ないが、生体において、その発現量は少なく、また、発生のある時期に、特定の臓器での発現が上昇している可能性を見出している。解析は進行中であるが、管系臓器の組織構築上の必要性も考えられ、細胞骨格の挙動との関連も興味が持たれる。



・クローディン７ノックアウトマウスについては、腸管を主とした解析を進めている。通常のイオンの透過性制御ではなく、やや大きな分子サイズの透過性を制御し、その結果と



して、炎症等の病態に関わっている可能性が示唆されている。本マウスでも、細胞骨格との関連が示唆された。
・クローディンノックアウトマウスの解析を継続して行ってきた。腸管での解析に加え、肝臓での解析も加わり、クローディンによる生体システムでの役割をとくに微小環境レベルで明らかにしつつある。胆汁分泌以上や、胆石といった症状とも合わせて、解析を進め、一部は論文投稿のリバイス段階にある。
・トリセルリンは、３つの細胞が合わさる部分に主に局在する TJ 膜貫通蛋白質である。トリセルリンは、クローディンと同じく４回膜貫通ではあるものの、むしろ、マーベル配列をもつオクルーディンに共通性が高い。本解析では、トリセルリンの内耳での働きを、ノックアウトマウスを用いて解析した。すると、ヒトで示唆された通り、難聴を示したが、聴覚に重要であるとされる内リンパ電圧には、野生型と比べ有意な差が見られなかった。一方で、内有毛細胞にアポトーシスの亢進が認められたが、その機序については今後の課題となった。
・皮膚には、クローディン １ の発現が多い。クローディン１のコンベンショナルなノックアウトマウスは、皮膚からの脱水により、出生１日目に致死となることが知られている。一方、ヒトの解析などから、アトピー性皮膚炎の原因として、皮膚クローディン１の発現低下とそれにともなうバリア異常が示唆されてきた。
今回、さまざまな発現量をもつクローディン変異マウスについて解析することで、クローディンの発現量と、病態の重症度との相関について、解析を進めた。その結果、病態を惹起するクローディン発現量の閾値のある可能性が示唆された。また、クローディンの発現量の低下にともなうバリア障害と、特定の炎症細胞の浸潤度との間に相関関係のあることを示した。この点は、これまでにない新たな知見で、将来の治療法の発展などにつなげたい。

②（Ｉ）アピカル膜を裏打ちするアクチンフィラメントの解析：
・期間上皮の基底小体の配行が見られるエズリンや Odf2 ノックアウトマウス（いずれも私共が作製）におけるアピカルアクチン繊維の走行や、TJ/AJ との相互作用について、蛍光染色や電顕などの解析を行った。

②（Ⅱ）アピカル膜を裏打ちする繊毛基底小体/微小管系の解析の２ つの方向からの解析:
・基底小体構造の分子基盤の解析および基底小体と微小管との結合の分子基盤とその制御の解析。基底小体の生化学的な分離や、Odf2 に対する免疫沈降実験から､分子構築的解析を行った。
・アピカル膜を裏打ちするアピカル骨格構造について､超解像顕微鏡などによる観察を新しく加え、新規初見を得た。TJ を起点とした微小管構築についてのはじめての知見も報告した（Yano et al., J.Cell.Biol.,2013)。他の骨格系についても検討を進め、細胞間接着装置・アピカル膜の機能的リンクについて新規性のある解析を進めることができた。

以上、｢細胞間接着装置側からの解析｣と、｢細胞アピカル膜構築の解析｣の２つの方向性でその分子基盤と機能解析をすすめ、細胞骨格・シグナル系を介した両者の協働機能を明らかにした。このような協働は、『TJ アピカル複合体』と定義される生体バリアシステムを構築すると考えられ､そのシステムは臓器により特異的な生体機能を創出すると考えられた。
　この新しく打ち出された研究方向性をさらに極めていくことにより､将来的に､生体システムに注目した新規生体上皮バリア医療を推進することが可能となる。

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 19 件)
Hatano R, Akiyama K, Tamura A, Hosogi S, Marunaka Y, Caplan MJ, Ueno Y, Tsukita S, Asano S., Knockdown of ezrin causes intrahepatic cholestasis by the dysregulation of bile fluidity in the bile duct epithelium in mice., Hepatology. 有, 61, 2015, 1660-1671, 10.1002/hep.27565.

Saitoh Y, Suzuki H, Tani K, Nishikawa K, Irie K, Ogura Y, Tamura A, Tsukita S, Fujiyoshi Y. Tight junctions., Structural insight into tight junction disassembly by Clostridium perfringens enterotoxin., Science, 有, 347, 2015, 775-778, 10.1126/science.1261833.

Liu X, Yang T, Suzuki K, Tsukita S, Ishii M, Zhou S, Wang G, Cao L, Qian F, Taylor S, Oh MJ, Levitan I, Ye RD, Carnegie GK, Zhao Y, Malik AB, Xu J., Moesin and myosin phosphatase confine neutrophil orientation in a chemotactic gradient., J Exp Med., 有, 212, 2015, 267-280, 10.1084/jem.20140508.

Suzuki H, Tani K, Tamura A, Tsukita S, Fujiyoshi Y., Model for the architecture of claudin-based paracellular ion channels through tight junctions.,J Mol Biol.,有, 427, 2014, 2911-297,10.1016/j.jmb.2014.10.020.

Matsumoto K, Imasato M, Yamazaki Y, Tanaka H, Watanabe M, Eguchi H, Nagano H, Hikita H, Tatsumi T, Takehara T, Tamura A, Tsukita S., Claudin 2 deficiency reduces bile flow and increases susceptibility to cholesterol gallstone disease in mice., Gastroenterology., 有, 147, 2014, 1134-1145.e10.,
10.1053/j.gastro.2014.07.033.

Adachi M, Kawasaki A, Nojima H, Nishida E, Tsukita S., Involvement of IQGAP family proteins in the regulation of mammalian cell cytokinesis., Genes Cells., 有, 19, 2014, 803-820, 10.1111/gtc.12179.

Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, Hamano Y, Sugamata R, Yamazaki Y, Yumura W, Tsukita S, Wang PC, Nakayama T, Suzuki K., A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis., Nephrol Dial Transplant., 有, 29, 2014, 1168-1177, 10.1093/ndt/gft469.

Suzuki H, Nishizawa T, Tani K, Yamazaki Y, Tamura A, Ishitani R, Dohmae., N, Tsukita S, Nureki O, Fujiyoshi Y. Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions.., Science. Science., 有, 344, 2014, 304-307, 10.1126/science.1248571.

Matsumoto Y, Inden M, Tamura A, Hatano R, Tsukita S, Asano S., Ezrin mediates neuritogenesis via down-regulation of RhoA activity in cultured cortical neurons. PLoS One. 有, 9, 2014, e105435, 10.1371/journal.pone.0105435.

Yano T, Matsui T, Tamura A, Uji M, Tsukita S., The association of microtubules with tight junctions is promoted by cingulin phosphorylation by AMPK., J Cell Biol., 有, 25, 2013, 605-614, 10.1083/jcb.201304194.

Tsukita S. Suzuki H, Ito Y, Yamazaki Y, Mineta K, Uji M, Abe K, Tani K, Fujiyoshi Y, The four-transmembrane protein IP39 of Euglena forms strands by a trimeric unit repeat. Tsukita S. Nat Commun.,有, 4, 2013, 1766, 10.1038/ncomms2731.

Hayashi H, Tamura A, Krishnan D, Tsukita S, Suzuki Y, Kocinsky HS, Aronson PS, Orlowski J, Grinstein S, Alexander RT.,

Ezrin is required for the functional regulation of the epithelial sodium proton exchanger, NHE3., PLoS One., 有, 8, 2013, e55623, 10.1371/journal.pone.0055623.

Lei Z, Maeda T, Tamura A, Nakamura T, Yamazaki Y, Shiratori H, Yashiro K, Tsukita S, Hamada H., EpCAM contributes to formation of functional tight junction in the intestinal epithelium by recruiting, claudin proteins. Dev Biol. 有, 371,2012, 136-145. 10.1016/j.ydbio.2012.07.005.

Hirata T, Nomachi A, Tohya K, Miyasaka M, Tsukita S, Watanabe T, Narumiya S. Moesin-deficient mice reveal a non-redundant role for moesin in lymphocyte homeostasis., Int Immunol., 有, 24, 2012, 705-717, 10.1093/intimm/dxs077.

Wada M, Tamura A, Takahashi N, Tsukita S. Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na(+) flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. Gastroenterology., 有, 114, 2013, 369-380. pii: S0016-5085(12)01551-X.

Tamura A, Yamazaki Y, Hayashi D, Suzuki K, Sentani K, Yasui W, Tsukita S. Claudin-based paracellular proton barrier in the stomach. Ann N Y Acad Sci., 有, 1258, 2012, 108-114. 10.1111/j.1749-6632.2012.06570.x.

〔学会発表〕(計 61 件)

月田　早智子, Tight Junction Claudin-based Foundations of Biological Systems: Advances in the Field of Barriology, JSID-Asia-Oceania-Forum（招待講演）（国際学会）, 2014年12月14日～2014年12月14日, ホテル阪急エキスポパーク（大阪）

田村淳、松本健吾、今里光伸、田中啓雄、山崎裕自、月田早智子, 肝クローディンはマウスの胆汁微小循環と胆石形成姓に影響を与える, 第37回日本分子生物学会, 2014年11月25日～2014年11月27日, パシフィコ横浜

松本健吾、田村淳、田中啓雄、月田早智子, マウスの胆管系微小循環と胆石形成性に影響を与える肝臓のタイトジャンクション構成蛋白質クローディン, 第87回　日本生化学会, 2014年10月15日～2014年10月18日, 国立京都国際会館

Sachiko Tsukita、Claudin species-specific biological functions in Digestive Epithelial Cells.、International Conference Merida 2012 Molecular Structure and Function of the Apical Junctional Complex in Epithelia and Endothelia.（招待講演）、2012年11月14日、Hyatt Regency Hotel in Merida（メキシコ）

Sachiko Tsukita、Role of tight junction proteins in epithelial barriers、International Meeting of the German Society for Cell Biology, Molecular cencepts in epithelial differentiation pathogenesis and repair（招待講演）、2012年11月07日～2012年11月10日、Leipzig（ドイツ）

〔図書〕(計 2 件)

松本健吾、田村淳「claudin-2 の欠損は肝胆汁流を低下させ、コレステロール結石の易形成性を高める」分子消化器病 2014 年 12 月号（11 巻 4 号）

月田早智子、田村淳「タイトジャンクションによる上皮細胞間バリア構築と生体機能システム」実験医学 2015 年 2 月 20 日号（33 巻 4 号）

〔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

http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/tsukita/

６．研究組織

(1)研究代表者

月田　早智子（Tsukita, Sachiko）
大阪大学・生命機能研究科・教授
研究者番号：00188517

(2)研究分担者　該当なし

(3)連携研究者

山崎　裕自（Yamazaki Yuji）
大阪大学・生命機能研究科・助教
研究者番号：80527664

田村　淳（Tamura Atsushi）
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：00363525

武内　恒成（Takeuchi Kosei）
新潟・医歯学系・准教授
研究者番号：90206946

峰田　克彦（Mineta Katsuhiko）
北海道大学・情報科学研究科・准教授
研究者番号：40374615

伊藤　雅彦（Ito Masahiko）
獨協医科大学・医学部・准教授
研究者番号：70270486