

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390330

研究課題名(和文) 脊髄傷害に対する虚血プレコンディショニングの保護効果とその機序の解明

研究課題名(英文) Protective effect of ischemic preconditioning for spinal cord ischemia

研究代表者

美甘 章仁(MIKAMO, Akihito)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30372709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：C57BL/6マウスを用いた実験において、下肢に対する虚血プレコンディショニングが、脊髄虚血再灌流障害に対して保護効果があることを確認した。虚血プレコンディショニングにより動員されるCD34陽性骨髄細胞はCD34陰性骨髄細胞よりも、虚血保護因子や抗炎症性サイトカインであるDKK1、IL10、FGF9のmRNA発現レベルが10倍以上であったことから、骨髄由来幹細胞が分泌する因子が、脊髄虚血再灌流障害に対する脊髄保護作用として働くことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：A remote IPC (ischemic pre-conditioning) model was carried out in C57BL/6 followed by SCI (spinal cord ischemia). A remote IPC showed protective effect on SCI. Expression levels of DKK1, IL10 and FGF9 RNA in CD34-positive bone marrow cells were 10-times higher compared to CD34-negative bone marrow cells. Our data suggested that ischemic protective factors and anti-inflammatory cytokine secreted by bone marrow stem cells had a functional role in SCI.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：虚血プレコンディショニング

1. 研究開始当初の背景

胸部下行大動脈瘤および胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術、人工血管置換術では脊髄の栄養動脈が遮断され、血流の不足による脊髄障害が起こることが知られている。その脊髄障害を軽減するため、様々な対策が取られているが、一部の患者(3-8%)には一過性または永久的な対麻痺の重篤な合併症が生じる。そのため、脊髄障害は未だに血管外科領域の大きな課題の一つであり、有効な対策の開発が必要と思われる。

その対策として、我々は虚血プレコンディショニング(Ischemic preconditioning; IPC)に注目した。IPCは先行する短時間の虚血により、その後生じる虚血再灌流障害を軽減する生体防御反応として知られている。IPCによる臓器保護作用は、1986年にMurryらが犬の心臓で初めて報告して以来(Circulation 1986;74:1124-36)、様々な基礎研究と臨床試験によって証明されている(Circulation 2002;106:3091-6)。その後、IPCによる臓器保護効果は、心臓、肝臓、腎臓、脊髄などで認められ、遠隔組織でのIPC刺激(remote IPC)によって臓器保護作用があることも示されている。また、IPCによる臓器保護効果は直後から数時間以内(Early Phase)と12~72時間(Late Phase)の2相性に現れることも知られている(Circ Res. 2000;8:972)。

IPCによる臓器保護作用に関する機序は完全に解明されていないが、IPC刺激後に放出されたNO、Adenosineなどの様々な液性因子によるAnti-apoptotic作用と言われている。一方で、我々の最新研究において、遠隔組織(下肢)でのIPCのLate Phase(24時間後)では骨髄由来幹細胞の末梢血への動員が上昇し、動員された骨髄幹細胞が障害心筋に集積することで虚血再灌流障害に対する保護作用を示すことが証明されている(J Am Coll Cardiol. 2009;53:1814-22)。

また、人工心肺を使用する前に下肢や上肢にIPCを行うと、心筋保護作用があることが報告されている。しかし、遠隔組織でのIPCによる脊髄障害への保護効果はまだ確認されておらず、その詳細なメカニズムについても明らかにされていない。本研究では遠隔臓器(下肢)のIPCによる脊髄虚血再灌流への保護効果の有無とその機序について調べる。

2. 研究の目的

(1) 遠隔組織(下肢)でのIPC刺激が脊髄虚血再灌流障害に対して保護作用を持つか否か明らかにする。

(2) 遠隔組織(下肢)でのIPC刺激が炎症サイトカインに対してどのように作用するか確認する。

3. 研究の方法

(1) 下肢IPCモデルの作製
C57BL/6マウスの腹部大動脈をtapingする。

下肢IPCは腹部大動脈遮断による5分間虚血と5分間灌流を3サイクル行う。開腹したマウスを対照群とする。

(2) 脊髄虚血再灌流モデルの作製
マウスをイソフルラン麻酔下で気管内挿管により人工呼吸管理し、左開胸を行う。下行大動脈を結紮して10分後に再灌流させ、脊髄虚血再灌流障害モデルを作製する。また、Sham開腹後に脊髄虚血再灌流障害モデルをマウス対照群とする。

(3) 脊髄障害の保護作用に対する機能評価
脊髄虚血再灌流障害モデル作製して3日後にBasso Mouse Scaleにより脊髄障害の程度を機能的に定量評価する。

(4) IPCによる炎症性サイトカインの評価
下肢IPCモデルを作製して48時間後に採血を行い、血清中の炎症性サイトカインを調べる。

(5) 組織学的評価
脊髄虚血再灌流障害モデル作製して3日後にマウスを犠牲死させ、脊髄組織を摘出し、NeuNの発現を免疫染色で評価する。

(6) CD34陽性骨髄細胞とCD34陰性骨髄細胞での遺伝子発現解析
C57BL/6マウスから骨髄細胞を採取し、抗CD34抗体を用いて、CD34陽性骨髄細胞とCD34陰性骨髄細胞に分ける。そして、total RNAを抽出し、cDNAを作製する。臓器保護作用等が報告されている遺伝子の発現レベルをリアルタイムPCRで解析する。

4. 研究成果

(1) IPCによる脊髄虚血再灌流障害の効果
下肢IPCとShamを施した翌日に脊髄虚血再灌流障害を実施し、それから3日後にBasso Mouse Scaleを用いて評価を行ったところ、IPC群はSham群よりも優位に、Basso Mouse Scaleの値が高かった(図1)。

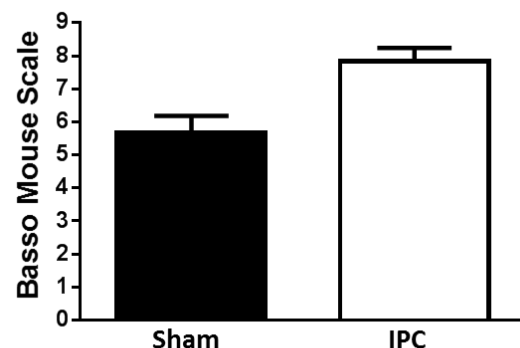


図1 Basso Mouse Scale

(2) IPCによるTNF-alphaの評価
 下肢IPCとShamを施した48時間後に、血清中のTNF-alphaをELISAで測定したところ、IPC群ではSham群よりも炎症性サイトカインであるTNF-alphaの濃度が下がっていた(図2)。

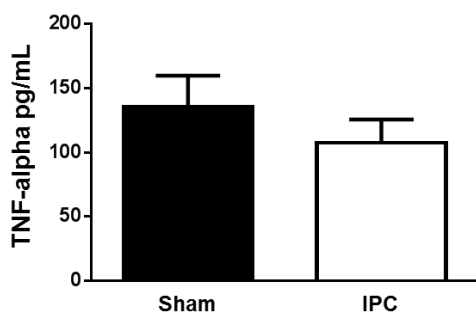


図2 IPCによるTNF-alphaの変化

(3) 脊髄組織におけるNeuNの評価
 下肢IPCとShamを施した翌日に脊髄虚血再灌流障害を実施し、それから3日後にマウスを犠牲死させ、脊髄を摘出し、ホルマリン固定、脱灰後に、パラフィン包埋し、NeuNに対する免疫染色を行った。IPC群ではSham群よりも、神経マーカーであるNeuN陽性細胞数が優位に多かった(図3)。

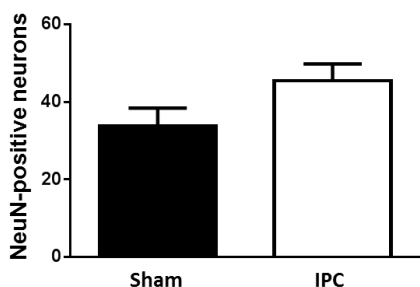


図3 脊髄組織におけるNeuNの陽性数

(4) CD34陽性骨髄細胞とCD34陰性骨髄細胞における遺伝子発現解析
 CD34陽性骨髄細胞におけるDKK1の発現レベルはCD34陰性骨髄細胞の約30倍であった。FGF9とIL10のCD34陽性骨髄細胞における発現レベルはCD34陰性骨髄細胞の約12倍であった。CD34陽性骨髄細胞におけるIL1raとIL33の発現レベルはCD34陰性骨髄細胞の約3倍であった。(図4)。

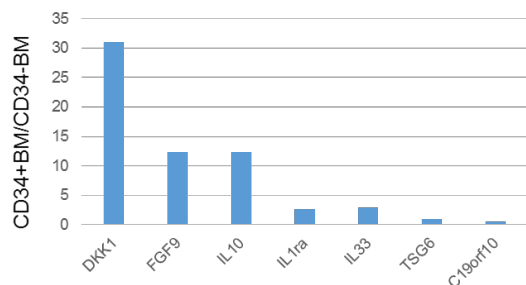


図4 CD34陽性とCD34陰性骨髄細胞における臓器保護作用をもつ遺伝子発現解析

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)

Shigeru Ikenaga, Akihito Mikamo, Tomoaki Kudo, Hiroshi Kurazumi, Ryo Suzuki, Kimikazu Hamano, Pseudoaneurysm of the ascending aorta 31 years after mitral valve replacement, *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 査読有、22、2014、332-334 Doi: 10.1177/0218492312469519.

Yuya Tanaka, Akihito Mikamo, Ryo Suzuki, Hiroshi Kurazumi, Tomoaki Kudo, Masaya Takahashi, Shigeru Ikenaga, Bungo Shirasawa, Kimikazu Hamano, Mortality and morbidity after total aortic arch replacement, *The Annals of Thoracic Surgery*, 査読有、97、2014、1569-1575 Doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.014

Hiroshi Kurazumi, Tao-Sheng Li, Yoshihiro Takemoto, Ryo Suzuki, Akihito Mikamo, Chang-Ying Guo, Tomoaki Murata, Kimikazu Hamano, Haemodynamic unloading increases the survival and affects the differentiation of cardiac stem cells after implantation into an infarcted heart, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 査読有、45、2014、976-982 Doi: 10.1093/ejcts/ezt629.

Tomoaki Kudo, Akihito Mikamo, Hiroshi Kurazumi, Ryo Suzuki, Noriyasu Morikage, Kimikazu Hamano, Predictors of late aortic events after Stanford type B acute aortic dissection, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 査読有、148、2014、98-104 Doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.047.

Hiroshi Kurazumi, Akihito Mikamo, Tomoaki Kudo, Ryo Suzuki, Masaya Takahashi, Bungo Shirasawa, Nobuya Zempo, Kimikazu Hamano, Aortic arch surgery in octogenarians: is it justified?, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 査読有、4、2014、672-677 Doi: 10.1093/ejcts/ezu056

Shigeru Ikenaga, Akihito Mikamo, Tomoaki Kudo, Hiroshi Kurazumi, Ryo Suzuki, Kimikazu Hamano, Arch translocation and the intra-arch elephant-trunk technique with collared graft for extended chronic

dissecting aortic aneurysm, Journal of Cardiothoracic Surgery, 査読有、8、2013

Doi:10.1186/1749-8090-8-23.

Masafumi Sato, Akihito Mikamo, Hiroshi Kurazumi, Ryo Suzuki, Masanori Murakami, Toshiro Kobayashi, Koichi Yoshimura, Kimikazu Hamano, Ratio of preoperative atrial natriuretic peptide to brain natriuretic peptide predicts the outcome of the maze procedure in mitral valve disease, J Cardiothorac Surg., 査読有、8、2013、32 Doi: 10.1186/1749-8090-8-32.

Masanori Murakami, Hiroshi Kurazumi, Ryo Suzuki, Masaya Takahashi, Akihito Mikamo, Kimikazu Hamano, Valve replacement for papillary fibroelastoma involving the mitral valve chordae, Annals of Thoracic Surgery, 査読有、95、2013、1458 Doi:10.1016/j.athoracsur.2012.09.014.

Ayako Nagasawa, Koichi Yoshimura, Ryo Suzuki, Akihito Mikamo, Osamu Yamashita, Yasuhiro Ikeda, Masanori Tsuchida, Kimikazu Hamano, Important role of the angiotensin II pathway in producing matrix metalloproteinase-9 in human thoracic aortic aneurysms, Journal of Surgical Research, 査読有、183、2013、472-477 Doi: 10.1016/j.jss.2012.12.012.

Masayuki Kubo, Tao-Sheng Li, Hiroshi Kurazumi, Yoshihiro Takemoto, Mako Ohshima, Yumi Yamamoto, Arata Nishimoto, Akihito Mikamo, Mitsuaki Fujimoto, Akira Nakai, Kimikazu Hamano, Heat shock factor 1 contributes to ischemia-induced angiogenesis by regulating the mobilization and recruitment of bone marrow stem/progenitor cells, PLoS ONE, 査読有、7、2012、e37934 Doi: 10.1371/journal.pone.0037934.

Toshiki Tanaka, Kazuhiro Ueda, Masataro Hayashi, Akihito Mikamo, Nobuyuki Tanaka, Kimikazu Hamano, Left upper lobectomy with combined resection of the distal arch aorta after chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer, General Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有、60、2012、363-366 Doi: 10.1007/s11748-012-0005-7.

〔学会発表〕(計 35 件)

1. 藏澄宏之、美甘章仁、工藤智明、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公二、骨髄単核球を用いた心筋再生療法の現状(シンポジウ

ム) 第45回日本心臓血管外科学会学術総会、2015.2.16-18、国立京都国際会議場(京都府京都市)

2. 高橋雅弥、小林 峻、工藤智明、藏澄宏之、白澤文吾、美甘章仁、濱野公二、遠隔成績からみた透析症例に対する冠動脈バイパスグラフトの選択、第45回日本心臓血管外科学会学術総会、2015.2.16-18、国立京都国際会議場(京都府京都市)
3. 高橋雅弥、小林 峻、工藤智明、藏澄宏之、白澤文吾、美甘章仁、濱野公二、自己心膜による弁尖腱索一括形成が有効であった tethering による僧帽弁閉鎖不全症の一例、第29回心臓血管外科ウィンターセミナー学術集会、2015.1.28-30、ヒルトンニセコビレッジ(北海道虻田郡)
4. 鈴木 亮、美甘章仁、小林 峻、工藤智明、藏澄宏之、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公二、A型急性大動脈解離に対する積極的弓部全置換術と intimal protected Adventitial Inversion Technique、第67回日本胸部外科学会定期学術集会、2014.9.30-10.3、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
5. 藏澄宏之、美甘章仁、小林 峻、工藤智明、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公二、胸腹部大動脈病変を含む広範囲大動脈瘤に対する外科治療、第67回日本胸部外科学会定期学術集会、2014.9.30-10.3、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
6. 美甘章仁、村上順一、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公二、心臓血管外科手術後の主要合併症が予後に与える影響 - 主要合併症と定義される妥当性、第67回日本胸部外科学会定期学術集会、2014.9.30-10.3、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
7. 高橋雅弥、小林 峻、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、白澤文吾、美甘章仁、濱野公二、主要合併症からみた弓部全置換術の長期予後、第67回日本胸部外科学会定期学術集会、2014.9.30-10.3、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
8. 工藤智明、美甘章仁、岡村誉之、小林 峻、藏澄宏之、高橋雅弥、中村武史、末富 建、小田哲郎、奥田真一、和田靖明、山下敦生、石田和慶、岡田宗正、矢野雅文、濱野公二、SAPIEN 留置後冠動脈狭窄に対して PCI を施行した1例、Japan Transcatheter Valve Therapies (JTVT) 2014、2014.7.19、リーガロイヤルホテル大阪(大阪府大阪市)
9. 藏澄宏之、美甘章仁、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公二、急性冠症候群に対する外科治療成績~さらなる成績向上を目指して~、第57回関西胸部外科学会学術集会、2014.6.19-20、ホテル

- 阪急インターナショナル（大阪府大阪市）
10. 美甘章仁、藤田 陽、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、森景則保、濱野公一、弓部大動脈瘤に対する total aortic arch repair の現状と外科治療成績、第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会、2014.2.19-21、ホテル日航熊本（熊本県熊本市）
 11. 鈴木 亮、美甘章仁、藤田 陽、工藤智明、藏澄宏之、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、重症大動脈弁狭窄症に対する外科治療成績と Japan SCORE から考察した今後の治療選択（シンポジウム）、第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会、2014.2.19-21、ホテル日航熊本（熊本県熊本市）
 12. 高橋雅弥、溝口高弘、藏澄宏之、鈴木 亮、白澤文吾、美甘章仁、濱野公一、術中冷却血液注入による MEP 測定により脊髄麻痺を予防し得た胸腹部大動脈、第 28 回心臓血管外科ウインターセミナー学術集会、2014.1.23-25、志賀高原プリンスホテル（長野県長野市）
 13. 藏澄宏之、美甘章仁、国居由香、工藤智明、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、広範囲大動脈瘤に対する外科治療の手術成績と問題点（シンポジウム）、第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会、2013.10.16、仙台国際センター（宮城県仙台市）
 14. 国居由香、美甘章仁、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併した症例に対する大動脈手術の検討、第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会、2013.10.16、仙台国際センター（宮城県仙台市）
 15. 鈴木 亮、美甘章仁、国居由香、工藤智明、藏澄宏之、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、術中希釈式自己血貯血が胸部大動脈手術の血液凝固・線溶障害に及ぼす影響、第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会、2013.10.16、仙台国際センター（宮城県仙台市）
 16. 鈴木 亮、美甘章仁、工藤智明、藏澄宏之、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、当院における単独冠動脈バイパス術後の縦隔洞炎の発生頻度と Vacuum-assisted closure therapy の有用性、第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会、2013.7.11、福岡国際会議場（福岡県福岡市）
 17. 藏澄宏之、美甘章仁、工藤智明、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、超高齢者（80 歳以上）に対する単独冠動脈バイパス術の治療成績、第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会、2013.7.11、福岡国際会議場（福岡県福岡市）
 18. 藏澄宏之、美甘章仁、小林 峻、工藤智明、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、再々手術症例に対する David 手術 + 上行弓部大動脈人工血管置換術、第 56 回関西胸部外科学会学術集会、2013.6.13、広島国際会議場（広島県広島市）
 19. 鈴木 亮、美甘章仁、工藤智明、藏澄宏之、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、Barlow 症候群に対して右小開胸による僧帽弁形成術を行った 1 例、第 56 回関西胸部外科学会学術集会、2013.6.13、広島国際会議場（広島県広島市）
 20. 工藤智明、美甘章仁、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、森景則保、濱野公一、偽腔開存型 B 型大動脈解離に対する TEVAR 後の遠隔期予後（シンポジウム）、第 41 回日本血管外科学会学術総会、2013.5.29、大阪国際会議場（大阪府大阪市）
 21. 鈴木 亮、美甘章仁、河村大智、工藤智明、藏澄宏之、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、弓部大動脈手術時の末梢側吻合部における完全な止血を目指した elephant trunk + double pledget 法、第 41 回日本血管外科学会学術総会、2013.5.29、大阪国際会議場（大阪府大阪市）
 22. 田中裕也、美甘章仁、河村大智、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、院における心臓血管外科手術後の縦隔洞炎の予防と治療（パネルディスカッション）、第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会、2013.2.25、ホテルグランパシフィック LE DAIBA（東京都港区）
 23. 河村大智、美甘章仁、田中裕也、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、超高齢者（80 歳以上）に対する心臓・胸部大動脈手術の治療成績、第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会、2013.2.25、ホテルグランパシフィック LE DAIBA（東京都港区）
 24. 安楽由利子、美甘章仁、田中裕也、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、急性 A 型大動脈解離手術における解離弓部分枝に対する adventitial inversion technique、第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会、2013.2.25、ホテルグランパシフィック LE DAIBA（東京都港区）
 25. 鈴木 亮、美甘章仁、河村大智、田中裕也、工藤智明、藏澄宏之、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、超高齢者（80 歳以上）の大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の治療成績、第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会、2013.2.25、ホテルグランパシフィック LE DAIBA（東京都港区）
 26. 藏澄宏之、美甘章仁、河村大智、田中裕也、工藤智明、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公一、弁輪部高度石灰化を

- 伴った僧帽弁狭窄症に対する僧帽弁置換術の手術手技の工夫、第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会、2013.2.25、ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京都港区)
27. 高橋雅弥、小林 峻、佐藤陽子、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、白澤文吾、美甘章仁、濱野公二、右冠動脈高位起始異常を伴った大動脈弁狭窄症の 1 手術例、第 27 回心臓血管外科ウインターセミナー学術集会、2013.1.23、プラザホテル山麗荘 (秋田県仙北市)
28. 工藤智明、美甘章仁、安楽由利子、田中裕也、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、森景則保、濱野公二、急性 B 型大動脈解離に対する治療 strategy (シンポジウム)、第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会、2012.10.17、福岡国際会議場 (福岡県福岡市)
29. 美甘章仁、安楽由利子、田中裕也、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、高橋雅弥、白澤文吾、濱野公二、Adventitial inversion technique を用いた急性 A 型解離手術、第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会、2012.10.17、福岡国際会議場 (福岡県福岡市)
30. 鈴木 亮、美甘章仁、田中裕也、工藤智明、藏澄宏之、池永 茂、白澤文吾、濱野公二、心筋梗塞後心室中核穿孔に対する三次元 infarction exclusion 法、第 17 回日本冠動脈外科学会学術大会、2012.7.12、ホテルグランドヒル市ヶ谷 (東京都新宿区)
31. 藏澄宏之、美甘章仁、田中裕也、工藤智明、鈴木 亮、池永 茂、白澤文吾、濱野公二、単独 off-pump CABG におけるヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド低容量持続投与に関する検討、第 17 回日本冠動脈外科学会学術大会、2012.7.12、ホテルグランドヒル市ヶ谷 (東京都新宿区)
32. 田中裕也、美甘章仁、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、池永 茂、白澤文吾、濱野公二、上行大動脈の CT 値から予測する AVR 時における大動脈対処法、第 55 回関西胸部外科学会学術集会、2012.6.21、大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
33. 田中裕也、美甘章仁、工藤智明、藏澄宏之、鈴木 亮、池永 茂、白澤文吾、濱野公二、JACVSD 主要合併症の短期・長期成績に及ぼす影響、第 40 回日本血管外科学会学術総会、2012.5.23、長野ビッグハット (長野県長野市)
34. 藏澄宏之、李 桃生、池永 茂、白澤文吾、美甘章仁、濱野公二、心臓が発生するメカニカルストレスに着目した心筋再生療法に関する研究、第 11 回再生心臓血管外科治療研究会、2012.4.18、秋田キャッスルホテル (秋田県秋田市)

35. Hiroshi Kurazumi, Tao-Sheng Li, Masayuki Kubo, Shigeru Ikenaga, Akihito Mikamo, Kimikazu Hamano, Mechanical stress supresses the proliferation and improves the differentiation of cardiac stem cells and increases the release of paracrine factors, ASCVTS 20TH ANNUAL MEETING, 2012.3.7, (Bali, Indonesia)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
美甘 章仁 (MIKAMO, Akihito)
山口大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：30372709

(2) 研究分担者
濱野 公一 (HAMANO, Kimikazu)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：60263787

李 桃生 (LI, Tao-sheng)
長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授
研究者番号：50379997

久保 正幸 (KUBO, Masayuki)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：60420519

(3) 連携研究者
なし