

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 15 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350886

研究課題名(和文) 過栄養によるエネルギー代謝破綻を標的とする抗メタボリックシンドローム研究

研究課題名(英文) Anti-metabolic syndrome study to regulate liver energy metabolism rupture of NASH

研究代表者

高山 房子 (TAKAYAMA, Fusako)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：10236367

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)について、高脂肪・高糖食餌による栄養性脂肪肝を基盤とし組織酸素供給不足状態を間欠的に負荷(睡眠時無呼吸症候群に近似)することで惹起させたNASH [特許第5109134]モデルを用い病態進展機転の解明と、ポリアミンの抗NASH作用のプロファイル化を図った。その結果、NASHにおける、グアニン塩基のニトロ化変性、ミトコンドリアエネルギー代謝活性を低下させる核タンパク質ヒストンH3メチル化亢進を招く変化、代謝性酸化ストレス亢進、肝臓の脂質合成の亢進、酸化ストレスと炎症を繋ぐ転写因子の活性化および慢性炎症の惹起とポリアミンによる影響を明らかにできた。

研究成果の概要(英文)：Our previous study exhibited *Spirulina platensis* worked so well in preventing fibrosis and ameliorating fatty liver of an animal model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The study indicated the role of epigenetic alteration relating the energy metabolism rupture of liver mitochondria in pathological progress of NASH induced by continuously ingesting high fat and sugar diets and high carbohydrate and by intermittent hypoxemia (similar to sleep apnea syndrome). So this study aimed to explore effects of polyamines to profile the mechanism of polyamines on NASH, to provide therapeutic or preventive agents for therapeutic agent for hepatic dyslipidemia including NASH. The mechanisms of actions were investigated to focus on oxidative injuries, inflammatory reactions and lipid metabolism regulations.

研究分野：健康機能解析

キーワード：ポリアミン 脂質異常症 NASH ミトコンドリア 慢性炎症 酸化/ニトロ化ストレス エピジェネティク 鉄過剰

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病 肝発現型疾患である非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH; Non-Alcoholic Steatohepatitis) の病態進展機序と予防・治療薬の開発研究を、NASH モデル動物【特許第5109134】を用い推進していた。その過程で、環境因子 [過(偏倚)栄養と相対的酸素不足]による生活習慣病 NASH への帰結における、ミトコンドリア栄養エネルギー代謝の破綻および酸化ストレス-慢性炎症のクロストークの重大性を解明してきた(図1)。病態進展における負の連鎖を断つための有効な作用点は、

- ◆肝組織中の鉄沈着、◆NF-κB 活性化、◆白血球接着、および、◆HIF-1 低下、◆リンパ球表面抗原の変化、◆白血球の接着と◆ミトコンドリア機能障害、の各々に対する是正であることを突止めた。

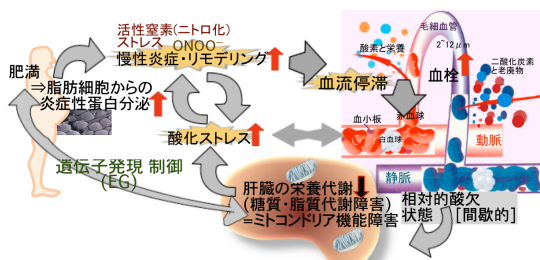


図1 メタボリックシンドローム・生活習慣病増悪の機序

加えて、肝臓を試料としたウェスタンブロット解析により、NASH 病態では核タンパク質の一種リンカーヒストン H1 (H1) を検出していた。

高脂肪・高糖食事経年摂取と運動不足(環境因子)がメタボリックシンドローム (MS) 基盤の生活習慣病リスクである。生活習慣病では、生活習慣の偏り、NASH を始めとする MS 基盤の生活習慣病の進展は図2で表すことができ、栄養状態への合理性を欠く生体の適応反応が生理機能の破綻、換言すると疾病に帰結する。環境への適応反応では、環境因子⇒? 遺伝子の発現レベル変化⇒ 体の環境適応(図2)で完成し、エピジェネティック (EG) が機能する。

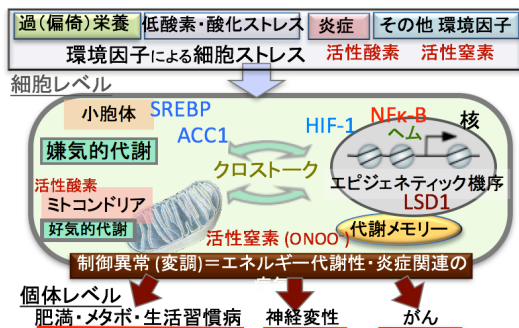


図2 過(偏倚)栄養適応-エピジェネティック (EG) 変調と疾患

これまでの研究で私達は、ポリアミン類を豊富に含むスピルリナによる極めて優れた NASH 予防効果および脂肪肝に対する卓越した改善効果および H1 消失の抑止を捉えている。核 H1 消失が EG に結びつく可能性を

仮説し本研究課題の着想に至った。その機転であるが、糸巻きでいえば芯のコアヒストンに巻付いている DNA が解けないように留めているのがリンカーヒストン H1 であり、コアヒストンに比し注目されていないが、留めが外れること(核内 H1 消失)で、DNA 巻付きが変化する可能性はある。また、核 H1 消失について、酸化ストレスやニトロ化ストレスによる細胞老化や放射線障害(細胞死)との関連性の報告があり、ペルオキシナイトライトによる生体分子ニトロシル化⇒EG 変調⇒炎症慢性化を示唆する報告もある。NASH 進展機転(図1)で、NASH 病態モデルにおける慢性炎症(白血球活性化)を私達は明らかにしており、活性酸素・フリーラジカル (ROS) と一酸化窒素 NO の産生増大によるペルオキシナイトライト増加を確信し、EG 変調にも繋がると考えている。

折しも、EG に関し『ミトコンドリアのエネルギー代謝亢進に結びつく遺伝子発現の変化が、核タンパク質ヒストン H3 (H3) を低メチル化する酵素である Lysine specific demethylase 1 (LSD1) 阻害によりもたらされる』(Nat Commun, 2012, 3:1755)が報告された。また、ポリアミンによる LSD1 阻害作用 *in vitro* や酸化ストレスや炎症の抑止作用等も示されている。

さらに、NASH 病態モデルに対し著効を発揮し脂肪肝まで解消できるスピルリナはポリアミン高含有食品である。脂肪肝改善には、脂肪蓄積を解消する方向の代謝変化すなわち脂肪酸合成低下および蓄積脂肪を消費に向わせるエネルギー代謝賦活のどちらかもしくは両方が発揮されなければならない。

脂質代謝異常症を基盤とする生活習慣病の予防・治療薬(機能性食品)のシーズとしてポリアミンは有望であるが、先行研究の結果は *in vitro* 評価系によるものであり、生活習慣による疾患病態を再現する評価系による検討・解析が待たれる。つまり、環境因子ストレスによる MS 病態への帰結の間に、H1 消失と EG 変調が窺え、しかもミトコンドリア障害が検出できる NASH 病態モデルにおける核 H1 消失と H3 修飾状態の解析と、EG 変調にも焦点を当てた NASH 進展および抗 MS 機能物質の作用の分子基盤の解明が待たれる。

2. 研究の目的

(1) 高脂肪・高糖食餌による栄養性脂肪肝を基盤とし組織酸素供給不足状態を間欠的に負荷することで惹起させたメタボリックシンドローム (MS) 性肝疾患 NASH 病態【特許第5109134】について、肝代謝異常-相対的酸素-脂肪貯留-酸化ストレス-炎症-組織リモデリング-MS 疾患進行(図1)における、抗 MS の新たな治療標的として、栄養性肝代謝異常・炎症をもたらす EG 変調の分子基盤を、酸化ストレス、ニトロ化ストレス、ヘム(鉄)、LSD1 活性とミトコンドリア機能

に着目し解明する。

(2) 有望な抗 MS 機能性化合物として選定したポリアミンについて、図 2 に描いた機転に着目して、EG とミトコンドリアエネルギー代謝機能、ミトコンドリア代謝から派生する活性酸素・フリーラジカル量と慢性炎症に対する制御能を解析する。

以上により、NASH 病態での EG 変調による栄養代謝・生理機能の破綻に対する制御性を詳らかにする。すなわち、EG 制御によるミトコンドリア機能改善⇒エネルギー代謝改善=生理機能の恒常性維持=栄養の利用性向上=ミトコンドリア電子伝達系の正常化=エネルギー代謝由来の活性酸素・フリーラジカル派生量の縮小⇒生体内レドックスバランス均衡維持⇒炎症性蛋白誘導の軽減・慢性炎症の鎮火といった、抗 MS 機能性として有効な関連性を解明する。得られる知見に基づき、EG 制御性、抗酸化・抗炎症に基づく代謝症候群の進行予防薬（食品）の開発のための評価系をも確立すると共に、ポリアミンの創薬シーズとしての発展性を裏付ける応用研究を進展させ抗 MS 創薬に向ける。

3. 研究の方法

(1) ニトロ化ストレス変性定量法の構築：活性酸素種 (ROS) や活性窒素種 (NOS) は生体内で常に産生されており、生体内レドックスバランスの酸化ストレス側への傾斜およびそれによる慢性炎症、生体の抗酸化防御系の障害や酸化損傷を受けた生体分子 (核酸, タンパク質, 脂質) の修復システムに損傷を与える反応性を持つ。DNA および RNA は、酸化またはニトロソ化の攻撃を受ける重要な標的であり、ROS や RNS による DNA/RNA の持続的な損傷は、炎症性関連疾患、がんや加齢に伴うがん発生に大きく寄与する因子と考えられる。グアニン残基のニトロ化体 8-nitroguanine (8-NO₂-G) の市販定量キット [11 万円/キット, 測定可能試料最大数 24 試料/キット] があり、本課題で構築を図る ELISA 法は独創的なものではない。しかしながら、上述のように疾病惹起性や本課題の着目点の EG に関わる可能性および、ニトロ化ストレス変性について十分な検討を実施する重要性から、8-NO₂-G 定量 ELISA 法を確立する。

(2) NASH 病態動物に対するポリアミン類とポリアミン高含有素材の経口投与による効

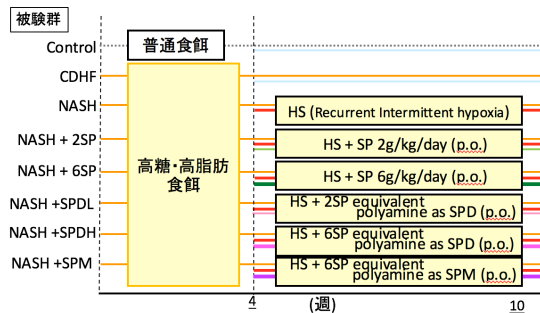


図3 動物実験プロトコール:

果:

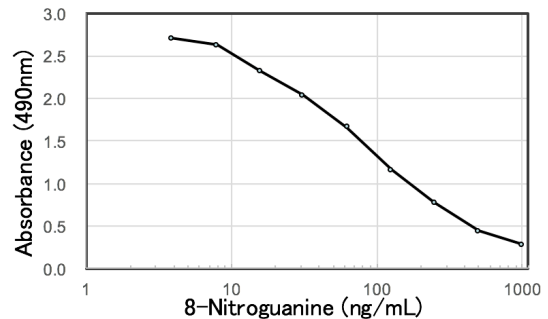
NASH 病態動物へポリアミン類 [spermidine; SPD, spermine; SPM] や藍藻類スピルリナ, *Spirulina platensis* (SP) の経口投与を施し (図 3)、①推定診断基準の血液生化学肝機能マーカーおよび②ヒト臨床 NASH 診断での確定診断基準の病理組織化学検査およびの変動により有効性を評価した。なお、ポリアミン類の投与量の設定はスピルリナ中ポリアミン含量から設定し、SPDH 群は SP2 群のスピルリナ中ポリアミン等量の spermidine 量、SPDH 群および SPM 群に対しては SP6 中ポリアミン等量の spermidine および spermine を各々投与した。

(3) 生活習慣病 NASH 病理解明と予防・治療標的の確立：高脂肪・高糖食餌による栄養性脂肪肝と組織酸素供給を間欠的に低下させることで惹起させた NASH 病態について図解している図 1 と図 2 上の要因についてのバイオマーカーの変動を調べ、病態進展の分子基盤を解明し、ポリアミンおよびその高含有素材投与による影響と効果を解析し、有効な治療標的を突止める。

4. 研究成果

(1) 8-Nitroguanine (8-NO₂-G) 定量 ELISA 法市販キットと同等の感度 (測定範囲 5~1000ng/mL) の ELISA 法を構築できた (図

図4 8-Nitroguanine ELISA法の標準曲線



3)。

(2) NASH 病態に対するポリアミン類および含有素材の効果

①血液生化学的肝機能マーカー AST, ALT, ALP, およびγGTP: NASH ラットにおける血中各酵素活性の活性上昇を、spermidine, spermine およびスピルリナは軽減し、有効性が示された。

NASH リスク低減効果はスピルリナが最強で用量性も認められたが、spermidine の効果については用量依存性は判然としなかった。

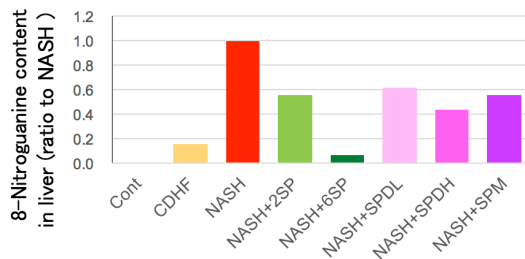
② 病理組織化学的検査 ヘマトキシリン・エオジン染色、マッソントリクローム染色およびベルリンブルー染色: NASH ラットにおける肝索列の乱れ、肝組織の結合組織部分の増大および鉄沈着を、spermidine, spermine およびスピルリナは軽減し、有効性が示され

た。脂肪肝改善効果も spermidine, spermine およびスピルリナは発揮していたが、肝索列の正常化までの顕著な効果はスピルリナ高用量投与群 (SP6 群) であった。

(3) NASH 病態進展機構およびポリアミン類の作用機序の解明: 高糖・高脂肪食餌と組織への酸素供給の間欠的な不足が惹起すると想定した EG 変調を含む機転を図 2 で描いている。図中に表した作用点について、ポリアミン類 (spermidine, spermine) とこれら高含有のスピルリナ経口投与による影響を検討し NASH 進行リスク低減効果の作用点を追究した。

① ニトロ化ストレス損傷に対する制御性
肝組織のニトロ化変性の指標として 8-Nitroguanine 含量を本課題で確立した ELISA 法により、肝組織ホモジネート上清を試料として定量した。標準食餌を与えた対照群 (Cont 群) の肝組織ホモジネート上清 8-Nitroguanine 検出限度以下であったが、それ以外の群では検出定量できた。結果は、NASH 群肝臓における含量に対する比率で示している (図 5)。肝臓中ニトログアニン量は NASH ラットで増加し、この上昇を spermidine, spermine およびスピルリナ投与は著明に抑制した。

図 5 肝組織 8-Nitroguanine 含量

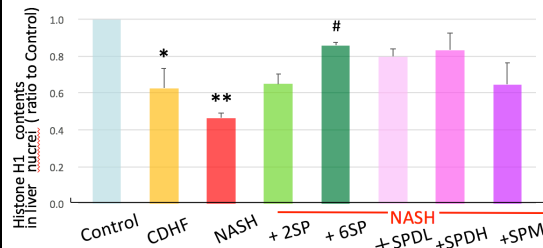


NASH 病態での ROS 発生増大 [④肝ミトコンドリアエネルギー代謝派生 ROS 増大および⑤v 活性化白血球による ROS 産生増大] が惹起されている。また、NASH 病態における iNOS 発現亢進と iNOS 発現亢進に対する抑制効果をポリアミン類および高含有素材が発揮することを実証している (⑤iii)。これらがペルオキシナイトライトの発生を抑え、慢性炎症やがんに繋がる生体分子の損傷を強力に防いだと考えている。

ROS の一種スーパーオキシドアニオンと一酸化窒素 (NO) との相互作用によりペルオキシナイトライトが生体分子のニトロシル変性を惹起し慢性炎症〜がん進展に関与することが報告されている。DNA 損傷塩基は突然変異をもたらす、がん原遺伝子の活性化や がん抑制遺伝子の不活化を起こして、発がん過程で重要な役割を果たすとされており、栄養エネルギー代謝破綻ががんの発生率を上昇させるリスクを低減する効果まで望める。

② NASH での核 H1 消失に対する制御性:
NASH 病態モデル肝臓の核 H1 消失を

図 6 肝核画分HistoneH1量



spermidine, spermine とスピルリナ投与は回復させた (図 6)。

③ LSD1 活性変化に対する制御性:

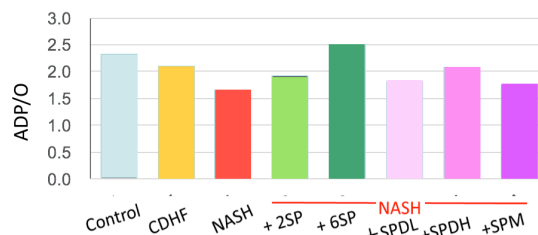
核タンパク質ヒストン H3 (H3) を低メチル化する酵素である LSD1 活性を測定した。Control 群に比し、NASH 群では有意な ($p < 0.01$) 増加が検出された。NASH で惹起された LSD-1 発現増加は SP およびポリアミン投与により有意に ($p < 0.05, p < 0.01$) 減少し、その傾向は用量依存的であった。

NASH 病態で惹起する LSD1 活性の亢進を著明に低下させる作用は抗 MS 機能に優れると考えられる。というのも、LSD-1 活性低下 → H3 メチル化状態 = H3 が緩む → ミトコンドリアのエネルギー代謝酵素の遺伝情報を握る DNA 配列の複製が亢進 → ミトコンドリアのエネルギー代謝が亢進 = 生理機能の向上性の維持に不可欠な ATP 産生と体温産生により、摂取カロリーを生体の恒常性維持に使える機能の復活がもたらされる。

④ 肝ミトコンドリアの栄養エネルギー代謝機能:

ミトコンドリアの電子伝達系と ATP 産生との共役を評価した。NASH 病態では ATP 産生効率が低下していることが判明し、この低下を spermidine と spermine は軽減し、スピルリナ投与は標準食餌を与えた Control 群の産生効率レベルまで回復させた (図 7)。

図 7 肝ミトコンドリア ATP 産生能



回せるというスキームが成立し、という → アンチメタボ機能

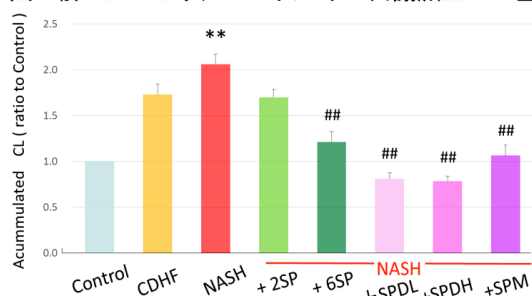
④ 肝ミトコンドリアの栄養エネルギー代謝性酸化ストレスへの制御性:

解糖や TCA 回路により NADH₂+ や FADH₂ の形で捕捉された水素は、ミトコンドリアのクリステで順次エネルギーが低くなるような一連の酵素系 (複合体 I~IV) の連鎖を経て、最終受容体である酸素に渡されて水になる。水素は電子が抜取られて水素イオンなるが、電子の近くに酸素があるミトコンドリアでは、異常がなくても、消費される酸素の約

0.1%は ROS となるとされている。ミトコンドリア機能障害で電子伝達系からの電子の漏れ出しは想像に難くない。

NASH では、ミトコンドリアエネルギー代謝から派生する活性酸素・フリーラジカル量の増大で示される栄養代謝性酸化ストレス亢進が惹起されており、この酸化ストレス亢進を、spermidine、spermine およびスピルリ

図8 肝ミトコンドリアのエネルギー代謝派生ROS量

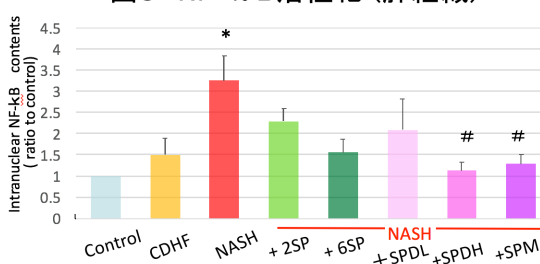


ナ投与は著明に軽減した (図8)。

⑤酸化ストレス-炎症反応に対する制御性

i) **NF-κB 活性化**：酸化ストレスと炎症反応をクロストークさせる転写因子である NF-κB の NASH での活性化を spermidine、spermine およびスピルリナ投与は著明に軽減した。

図9 NF-κB活性化 (肝組織)



ii) 炎症性蛋白誘導への制御性：TNF-α 血中レベル：NASH で惹起された炎症性蛋白 TNF-α の血中レベル上昇を spermidine、spermine およびスピルリナ投与は低下させた。

iii) 肝組織内 NOS2 発現量に対する制御性：NOS-2 (iNOS) は、炎症や起炎性ストレスによって、広範囲の組織で強く誘導され、NO を大量に産生する。肝ホモジネート蛋白のウェスタンブロット解析により NOS2 発現量を定量化した。NASH 群で惹起された NOS2 発現量の亢進は、spermidine、spermine およびスピルリナ投与により著明に抑えられた。

iv) 肝組織中好中球の浸潤に対する制御性：好中球の浸潤は、好中球に最も豊富に存在するタンパクミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性で評価した。肝ホモジネート上清中 MPO 活性は NASH ラットで上昇し、この上昇を spermidine、spermine およびスピルリナ投与は軽減した。

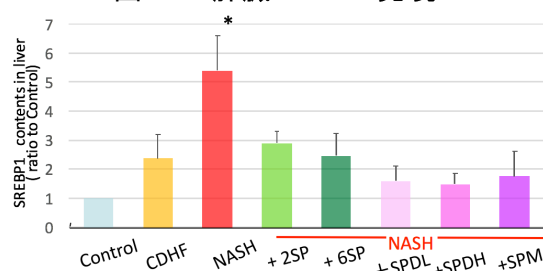
v) 白血球の刺激応答性の過剰に対する制御性：活性化白血球の中でも、好中球と単球は多量の ROS を産生する。これらの細胞は、食食した細菌などを ROS で殺す一方、細胞外にも ROS を放出し、周辺にいる細菌を攻撃するが、同時に正常細胞も傷害を受けるため、過剰の ROS が産生されると、組織障害が惹起される。Control 群と比較し、CDHF 群および NASH 群では、白血球による ROS 産生量は有意な ($p < 0.01$) 増大が検出された。NASH 群における白血球 ROS 産生量の増大は、SP やポリアミン投与量依存的有意に ($p < 0.05$, $p < 0.01$) 抑制された

⑥栄養エネルギー代謝に対する制御性

i) **AMPK 活性**：細胞内エネルギーのセンサーとして働きホメオスタシスの維持に重要な AMPK) 活性を測定した。有意水準 5%未満で統計学的有意差は認められなかったものの、Control 群と比較して、CDHF 群、NASH 群では減少する傾向が認められた。一方、NASH 群と比較して、SP およびポリアミンの投与により AMPK 活性は回復する傾向を示した。

ii) 肝組織 SREBP1 発現量：肝臓で脂質合成を促進的に制御する包括的転写因子である SREBP-1 は、脂肪酸合成系酵素の遺伝子を活性化し脂肪酸合成亢進に帰結する。肝組織中 SREBP 発現量をバンドの密度・面積で定量化し、さらに、その数値について、Control 群の平均値が 1 になるよう補正した (図 10)。

図10 肝臓SREBP1発現



Control 群と比較して、NASH 群では発現量が有意に ($p < 0.01$) 増大した。NASH 群における肝組織内 SREBP 発現量の亢進は、SP やポリアミン投与により用量依存的に抑制される傾向を示した

ii) 肝組織 ACC-1 発現量：acetyl-CoA carboxylase (ACC) は acetyl-CoA から malonyl-CoA を合成する酵素であり、脂肪酸合成と脂肪酸 β 酸化の制御に関わっている。主に肝、脂肪組織で発現している ACC1 の肝組織中での発現量をウェスタンブロット解析により解析した。統計学的有意差はないものの、Control 群と比較して、NASH 群では発現量が増大する傾向にあった。NASH 群における肝組織内 ACC-1 発現量の亢進は、SP やポリアミン投与により用量依存的に抑制される傾向を示した。

以上から、ポリアミンの有効性はスピルリナ全体成分投与には及ばなかったが、抗MS機能性が実証され、その作用機序のプロファイル化ができた。なお、スピルリナにはポリアミン以外にも抗MS機能成分を含むためと考えられる。

本課題研究で確立できた評価系は、環境因子[高脂肪・高糖に偏った食餌と組織酸素供給不足]惹起する連鎖【EG変調⇒ミトコンドリアエネルギー代謝活性↓、ミトコンドリア電子伝達系の不調=ミトコンドリア障害/脂質新生↑、食事性酸化ストレス、脂肪蓄積過剰、組織酸素不足、慢性炎症・免疫応答および組織リモデリング】の遮断・改善機能に基づき、MSや肥満症から生活習慣病への重症化の予防・治療、インスリン抵抗性の改善などに幅広く使用できる機能性素材や治療・予防薬の探求に応用できる。

沈黙の臓器と形容されるほど重症にならなければ全身倦怠感や黄疸といった自覚症状を示さないために、従来看過されていた過栄養性により惹起される肝機能異常状態について本課題の成果により、過剰栄養エネルギー代謝(主に肝)-相対的酸欠[‘酸素で燃やして’ATP産生に使われる栄養物質は多量に流入]-EG変調/脂質新生↑-ミトコンドリア機能不全=ATP産生障害:酸化ストレス亢進-炎症駆動転写因子NF-κBの活性化-慢性炎症・組織の異常増殖を巡るメビウスの輪の解明が図れた。

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3件)

1. Tangsucharit P, Takatori S, Zamami Y, Goda M, Pakdeechote P, Kawasaki H, Takayama F.: Muscarinic acetylcholine receptor M1 and M3 subtypes mediate acetylcholine-induced endothelium-independent vasodilatation in rat mesenteric arteries. *J Pharmacol Sci*, 査読有, 130(1);24-32 (2016)
2. Takatori S, Fujiwara H, Hagimori K, Hashikawa-Hobara N, Yokomizo A, Takayama F, Tangsucharit P, Ono N, Kawasaki H.: Nicotine facilitates reinnervation of phenol-injured perivascular adrenergic nerves in the rat mesenteric resistance artery. *Eur J Pharmacol*, 査読有, 5;748:1-9 (2015)
3. Yamanushi T, Kabuto H, Hirakawa E, Janjua N, Takayama F, Mankura M: Oral Administration of EPA or DHA Modifies Cardiac Function and Ameliorates Congestive Heart Failure in Male Rats. *The Journal of Nutrition*, 査読有, 144 (4) 467-474 (2014)

[学会発表] (計3件)

1. 高山房子, 吉井 彩, 豊田 博, 渡邊 律子, 黄堂 泰昌, 加太 英明, 山主 智子, 万倉三正, 江頭 亨, 森 昭胤, 岡田 茂: 非アルコール性脂肪性肝炎に対するスピルリナ成分の有効性と栄養エネルギー代謝破綻への影響. 第68回日本酸化ストレス学会学術集会, 鹿児島市 (2015)
2. Nomura S, Yoshii A, Takayama F, Kodo Y, Watanabe R, Toyoda H, Mankura M, EGashira T, Kabuto H, Yamanushi T, Okada S, Mori A: Spirulina platensis and its ingredient prevent NASH to attenuate oxidative stress from mitochondrial energy metabolism and chronic inflammation followed by metabolic turnover alteration. *The 89th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society*, Yokohama, Japan (2015)
3. Yoshii A, Takayama F, Kodo Y, Watanabe R, Toyoda H, Mankura M, EGashira T, Kabuto H, Yamanushi T, Okada S, Mori A: Spirulina platensis and its ingredient prevent NASH to attenuate oxidative stress from mitochondrial energy metabolism and chronic inflammation followed by metabolic turnover alteration. *The Oxygen Club California, the 2014 World Congress on Oxidants and Antioxidants In Biology*, The UC Davis Conference Center (2014)

[その他]

ホームページ等

<http://www.okayama-u.ac.jp/user/therahl/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

高山 房子 (TAKAYAMA Fusako)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号:10236367

(2)研究分担者

岡田 茂 (OKADA Shigeru)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・特命教授, 名誉教授
研究者番号:20033201

(4)研究協力者(6名)

- ①吉井 彩 (YOSHII Aya)
岡山大学・薬学部
- ②野村 彩織 (NOMURA Saori)
岡山大学・薬学部
- ③万倉 三正 (MANKURA Mitsumasa)
くらしき作陽大学・教授
備前化成株式会社・顧問
- ④佐藤 ふみ (SATO Fumi)
池田糖化工業株式会社・研究室・研究員
- ⑤豊田 博 (TOYODA HIROSHI)
岡山協立病院・病理部・部長
- ⑥渡邊 律子 (WATANABE Ritsuko)
岡山協立病院・病理部・主任
- ⑦森 昭胤 (MORI Akitane)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・名誉教授