

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293169

研究課題名(和文) ストレス脆弱性を左右するエピジェネティック制御因子の同定とその分子機構

研究課題名(英文) Epigenetic regulation of stress vulnerability

研究代表者

六反 一仁 (ROKUTAN, Kazuhito)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：10230898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：非コードRNAやクロマチン結合蛋白質などのエピジェネティック制御因子は、ストレス耐性を制御することが示唆されている。本研究では、これらの制御因子とストレス脆弱性及びストレス関連疾患患者との関連性を調べた。まず、EIF2シグナル関連遺伝子群は、慢性心理的ストレス及び過敏性腸症候群患者のストレスマーカーであることを見出し、社会格差による健康障害や慢性疲労症候群に関連するマイクロRNAの同定に成功した。さらに、TRA2 RNAは酸化ストレスによる増殖異常を引き起こす新規長鎖非コードRNAであること、HIPK2はDNAの修復に関わる新規のクロマチン結合蛋白質であることなどを発見した。

研究成果の概要(英文)：Distinct microRNAs are suggested to play a potential role in stress coping. Long non-coding RNAs and chromatin-binding proteins are also important epigenetic regulators. This study was designed to reveal a possible link between the vulnerability of stress and epigenetic regulators. First, we could show that a group of genes related to eukaryotic initiation factor 2 (EIF2)-dependent signals were potential biomarkers for chronic psychological stress in healthy young adults and IBS patients. We succeeded to identify stress microRNA markers in a group of people under distressed conditions and chronic fatigue syndrome-associated microRNAs in peripheral blood. We identified TRA2beta 4 RNA as a new long non-coding RNA facilitating oxidative stress-associated, mitogen responses. We also showed that homeodomain-interacting protein kinase 2, a DNA damage-responsive kinase, participates in the regulation of dynamic interaction between HP1gamma and histone H3K9me3 to promote DNA repair.

研究分野：ストレス科学

キーワード：ストレス脆弱性 エピジェネティクス 非コードRNA DNAメチル化 RNA結合タンパク質

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、DNAチップを用いた末梢血白血球の遺伝子発現プロファイリングによるストレス・ストレス関連疾患の評価・診断技術を創成し、急性及び慢性心理的ストレス、急性身体的ストレス、カドニウム暴露、慢性疲労症候群、うつ病、自閉症のマーカー遺伝子を報告してきた。これらの研究を通じて、ストレス関連疾患の発症に結びつく“病的なストレス反応”が存在すること、末梢白血球においてもニューロンネットワーク異常に関連した遺伝子発現変化を捉えることができるなど、先駆的な研究成果を報告してきた。また、遺伝子発現の転写後調節ならびに非コードRNAsを介したストレス応答の研究も進めてきた。末梢血を用いて、心理的ストレス時に特異的に発現する選択的スプライスバリエント、急性及び慢性心理的ストレスに特異的に応答するマイクロRNAとそれらの標的mRNAを報告した。

遺伝子の非翻訳領域から転写される19-22塩基のマイクロRNAは、RNA結合蛋白質やクロマチン結合蛋白質とならんで遺伝子発現のエピジェネティック制御の重要な因子である。広範囲の遺伝子発現のtuningやbufferingを行っている。さらに、特定のマイクロRNA遺伝子を不活性化した実験動物では、通常の飼育環境では異常は現れないが、ストレスに暴露すると様々な異常が現れることが報告され、マイクロRNAは、環境変化に適応するために遺伝子発現を調節する、いわゆるストレスコーピング反応に重要であることが明らかにされた。培養細胞を用いた実験でも、ストレス耐性を誘導するlong non-coding RNAs (lncRNAs)や、クロマチン結合蛋白質などのエピジェネティック制御因子がストレス耐性を制御することも確認した。これらのエピジェネティック制御因子は、ストレス脆弱性とストレス関連疾患患者に見られる遺伝子発現ネットワーク異常を引き起こす要因の一つと考えている。これを証明するために、エピジェネティック制御因子の網羅的かつ系統的な解析が必要である。また、環境要因による標的遺伝子のメチル化は「環境と遺伝子」の相互作用を説明するメカニズムの一つである。複数世代を経ても修飾パターンが維持される。一方、環境に特徴づけられる修飾パターンが存在するなど、動的な側面もある。ストレス脆弱性とDNAメチル化も重要な研究項目である。

本研究では、これまでの実績と科学的な概念の発達を背景に、ストレス脆弱性のエピジェネティクス機構の解析を目指した。

2. 研究の目的

本研究は、3年間の研究期間で、

- (1) ストレスコーピング反応とストレス脆弱性に関与する非コードRNAの同定

- (2) ストレス脆弱性に関与するRNA結合蛋白質及びクロマチン結合蛋白質の同定
- (3) ストレス脆弱性遺伝子のエピジェネティック修飾を明らかにし、ストレス関連疾患の予知に有効なストレス脆弱性の診断法の開発を目的に研究を行った。

3. 研究の方法

(1) RNA解析：末梢血よりsmall RNAを含めてRNAを抽出し、イルミナ社のHiSeq2000システムを用いたRNA-Seq法によりlong non-coding RNAs、mid-size RNA、small RNAの網羅的解析を行った。マイクロRNA(miRNA)についてはアレイ解析も行う。クロマチン修飾は、MECP2を標的にChip-Seq法で解析した。選択的スプライスバリエントの解析はRNA-Seq法とDeep-CAGE法を用いて行った。同定した非コードRNAとスプライスバリエントについては、定量的PCRにより、各疾患患者50名と健常コントロール全員で確認のための測定を行った。

(2) DNAメチル化解析：イルミナ社のHuman Methylation450 Bead Chipを用いたゲノムワイドの解析を行った。重要な遺伝子のプロモーターのメチル化は、Bifulfate-Sequence法により確認した。マイクロRNAの発現低下による標的mRNAの発現亢進については、マイクロRNA遺伝子のプロモーターのメチル化を解析した。発現低下している疾患特異的mRNAについては、そのmRNA遺伝子のメチル化を検討した。マイクロRNAの発現亢進標的mRNAの発現については、その機能を確認するために、目的のマイクロRNAのノックダウン細胞を作製して機能の解析を試みた。

(3) 非コードRNAの機能解析：新たに同定した非コードRNAは、すべてリアルタイムRT-PCRを用いて定量した。それぞれの機能は、まず、ノックダウン細胞と安定過剰発現細胞を作製し、遺伝子発現ネットワークと表現型の変化を調べその機能を明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

研究項目のなかで、ストレスとストレス関連疾患のジェネティクス・エピジェネティクスについては、(1) 社会経済的格差と健康障害に注目し、社会格差の指標SSSと関連するPPBPとSLC7A1の発現低下を明らかにした(論文リバイス中)、(2) 高不安・高うつを訴える病院職員で特異的に発現が低下する4つのマイクロRNAとその標的遺伝子を標的mRNAを同定した(論文作成中)、(3) 38名の慢性疲労症候群と性と年齢をマッチさせた健常者の末梢血のマイクロRNAの発現をマイクロRNAアレイで解析した。その結果、慢性疲労症候群患者で有意に発現が低下している7つのマイクロRNAを同定し、それらの標的mRNAはEIF2シグナル関連遺伝子群であることを明らかにした(論文作成中)、(4) 健常者の慢性心

理的ストレス及び過敏性大腸症候群患者において特徴的な遺伝子発現として EIF2 シグナル関連遺伝子群の低下を報告した(J Funct Foods. 2017, J Appl Microbiol. 2017)。EIF2 は、integrated stress response の鍵分子として認識されるようになり、末梢血での EIF2 シグナル関連遺伝子群は、ストレスを評価する有用な遺伝子群であること、さらに、乳酸菌は、EIF2 シグナル関連遺伝子群の発現低下を是正してストレス緩和作用を発揮することを報告した(J Funct Foods. 2017, J Appl Microbiol. 2017)。 (5) 運動習慣に関連する DNA メチル化として、インターバル速歩により NFκB 遺伝子のメチル化が生じることを初めて報告し、運動習慣による抗炎症作用を報告した(PLoS ONE. In press)。また、(6) 幼少時の両親の養育態度は、健全な青年期においても視床下部下垂体副腎軸の活性に影響を与える可能性を示した(Stress. 2017)。

RNA 結合タンパク質の機能解析については、(7) スプライシング調節因子 SRSF3 は、HIPK2 の選択的スプライシングを制御して細胞増殖をコントロールすること(Oncogene. 2015)、(8) HIPK2 は、クロマチン結合タンパク質 HP1 とヒストンとの相互作用を調節する新たなエピジェネティック制御因子であることを報告した(Oncogene. 2015, Int J Mol Sci 2017)。さらに、(9) HuR は、酸化ストレスによる TRA2B 遺伝子のスプライスバリエント(TRA2 4)を調整すること(Mol Cell Biol. 2014)、(10) TRA2 4 は、癌細胞の細胞老化を制御する新規の non-coding RNA であることを報告した(Oncogenesis 2016)。(11) 上記 TRA2 4 は、nucleolin と相互作用することで核内に局在し癌細胞の異常増殖を誘導する経路を明らかにした(論文作成中)。

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)

Kitamura S, Tanahashi T, Aoyagi E, Nakagawa T, Okamoto K, Kimura T, Miyamoto H, Mitsui Y, Rokutan K, Muguruma N, Takayama T. Response predictors of S-1, cisplatin, and docetaxel combination chemotherapy for metastatic gastric cancer: Microarray analysis of whole human genes. *Oncology*. 2017 (in press). doi: 10.1159/000464329. (査読有)

Masaki S, Nishida K, Hashimoto S, Morikawa M, Takasugi S, Nagata M, Taniguchi S, Rokutan K, Nose H. Effects of milk product intake on thigh muscle strength and NFκB gene methylation during home-based interval walking training in older women: a randomized, controlled

pilot study. *PLoS ONE* 2017;12(5):e0176757. doi:10.1371/journal.pone.0176757 (査読有)

Takada M, Nishida K, Gondo Y, Kikuchi-Hayakawa H, Ishikawa H, Suda K, Kawai M, Hoshi R, Kuwano Y, Miyazaki K, Rokutan K. Beneficial effects of the probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2017;8(2):153-162. doi: 10.3920/BM2016.0150. (査読有)

Kawai T, Kuwano Y, Masuda K, Fujita K, Tanaka H, Nishikawa T, Rokutan K, Nishida K. Adverse parenting is associated with blunted salivary cortisol awakening response and altered expression of glucocorticoid receptor and 2-adrenergic receptor mRNAs in leukocytes in Japanese medical students. *Stress* 2017; 20(2):159-166. doi: 10.1080/10253890.2017.1297415. (査読有)

Fujino Y, Takeishi S, Nishida K, Okamoto K, Muguruma N, Kimura T, Kitamura S, Miyamoto H, Fujimoto A, Higashijima J, Shimada M, Rokutan K, Takayama T. Downregulation of microRNA-100/microRNA-125b is associated with lymph node metastasis in early colorectal cancer with submucosal invasion. *Cancer Sci*. 2017; 108:390-397. doi: 10.1111/cas.13152. (査読有)

Sawada D, Kawai T, Nishida K, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan K. Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course. *J Funct Foods* 2017;31:188-197. doi: 10.1016/j.jff.2017.01.042. (査読有)

Nobutani K, Sawada D, Fujiwara S, Kuwano Y, Nishida K, Nakayama J, Kutsumi H, Azuma T, Rokutan K. The effects of administration of the *Lactobacillus gasseri* strain CP2305 on quality of life, clinical symptoms and changes in gene expression in patients with irritable bowel syndrome. *J Appl Microbiol*. 2017;122(1):212-224. doi: 10.1111/jam.13329. (査読有)

Kuwano Y, Nishida K, Akaike Y, Kurokawa K, Nishikawa T, Masuda K, Rokutan K. Homeodomain-Interacting Protein Kinase-2: A Critical Regulator of the DNA Damage Response and the Epigenome. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016;17(10): e1638. doi: 10.3390/ijms17101638. (査読有)

Saijo S, Kuwano Y, Masuda K, Nishikawa

T, Rokutan K, Nishida K. Serine/arginine-rich splicing factor 7 regulates p21-dependent growth arrest in colon cancer cells. *J Med Invest* 2016;63(3-4):219-226. doi: 10.2152/jmi. 63.219. (査読有)

Kawamura T, Uno K, Tanaka K, Ueda Y, Sakiyama N, Nishida K, Rokutan K, Yasuda K. Morphological Characteristics and Location of Missed, Advanced Colorectal Neoplasms after Colonoscopy. *J Med Invest*. 2016;63(3-4):163-170. doi: 10.2152/jmi. 63.163. (査読有)

Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, Suda K, Ishikawa H, Gondo Y, Shimizu K, Matsuki T, Kushihiro A, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T, Miyazaki K, Kuwano Y, Rokutan K. Fermented Milk Containing Lactobacillus casei Strain Shiota Preserves the Diversity of the Gut Microbiota and Relieves Abdominal Dysfunction in Healthy Medical Students Exposed to Academic Stress. *Appl Environ Microbiol*, 2016; 82:3649-3658. doi: 10.1128/AEM.04134-15. (査読有)

Kajita K, Kuwano Y, Satake Y, Kano S, Kurokawa K, Akaike Y, Masuda K, Nishida K, Rokutan K. Ultraconserved region-containing Transformer 2 4 controls senescence of colon cancer cells. *Oncogenesis*, 5:e213. 2016. doi: 10.1038/oncsis.2016.18. (査読有)

Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, Gondo Y, Ishikawa H, Suda K, Kawai M, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T, Kuwano Y, Miyazaki K, Rokutan K. Probiotic Lactobacillus casei strain Shiota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7): 1027-36. doi: 10.1111/nmo.12804. (査読有)

Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, Kushihiro A, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T, Miyazaki K, Kuwano Y, Rokutan K. Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shiota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Benef Microbes*. 2016;7(2):153-6. doi: 10.3920/BM2015.0100. (査読有)

Kuwano Y, Nishida K, Kajita K, Satake Y, Akaike Y, Fujita K, Kano S, Masuda K, Rokutan K. Transformer 2 and miR-204 regulate apoptosis through competitive binding to 3' UTR of BCL2 mRNA. *Cell Death Differ*. 2015;22(5):815-825. doi: 10.1038/cdd.2014.176. (査読有)

Akaike Y, Kuwano Y, Nishida K, Kurokawa

K, Kajita K, Kano S, Masuda K, Rokutan K. Homeodomain-interacting protein kinase 2 regulates DNA damage response through interacting with heterochromatin protein 1. *Oncogene*. 2015 ;34(26):3463-3473. doi: 10.1038/onc.2014.278. (査読有)

Akaike Y, Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Kajita K, Kurokawa K, Satake Y, Shoda K, Imoto I, Rokutan K. HuR regulates alternative splicing of the TRA2 gene in human colon cancer cells under oxidative stress. *Mol Cell Biol*. 2014;34(15): 2857-2873. doi: 10.1128/MCB.00333-14. (査読有)

Kano S, Nishida K, Kurebe H, Nishiyama C, Kita K, Akaike Y, Kajita K, Kurokawa K, Masuda K, Kuwano Y, Tanahashi T, Rokutan K. Oxidative stress-inducible truncated serine/arginine-rich splicing factor 3 regulates interleukin-8 production in human colon cancer cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014;306(3):C250-C262. doi: 10.1152/ajpcell.00091.2013. (査読有)

Kurokawa K, Akaike Y, Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Yamagishi N, Kajita K, Tanahashi T, Rokutan K. Downregulation of serine/arginine-rich splicing factor 3 induces G1 cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene*. 2014;33(11):1407-1417. doi: 10.1038/onc.2013.86. (査読有)

[学会発表](計 24 件)

Saijo S, Nishida K, Nishikawa T, Kuwano Y, Rokutan K, A novel role of serine/arginine-rich splicing factor 7 in cell cycle progression, Keystone Symposia Conference; Protein-RNA Interactions: Scale, Mechanisms, Structure and Function of Cording and Noncording RNPs (Fairmont Banff Springs, Banff, Alberta, Canada), 2017年2月5-9日 (Feb 8ポスター発表)

Kuwano Y, Satake Y, Nishikawa T, Fujita M, Saijo S, Nishida K, Rokutan K. Ultraconserved region-containing transformer 2 4 associates with nucleolin and regulates cellular proliferation. Protein-RNA Interactions: Keystone symposia (Canada, Banff), 2017年2月5-9日 (Feb 7ポスター発表)

桑野由紀、西田憲生、西川達哉、六反一仁、Serine/arginine-rich スプライシング因子 SRSF を介したエピジェネティック調節機構、シンポジウム「エピジェネティクスを制御するクロマチン構造と機能」第 39 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、2016年11月30日-12月2日 (2016年12月2日 シンポジウム発表)

西川達哉、桑野由紀、小玉美幸、西條早希、田中裕基、板井美樹、藤田絹代、

西田 憲生、六反一仁、Ultraconserved regionを内在する *TRA2 4* の発現制御と大腸がんの細胞増殖メカニズムの解明、第 39 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 (2016 年 12 月 2 日ポスター発表)

西條早希、西田憲生、田中裕基、板井美樹、藤田絹代、西川達哉、桑野由紀、六反一仁、SRSF7 を介した細胞増殖調節メカニズムの解明、第 39 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 (2016 年 12 月 2 日ポスター発表)

田中 裕基、西田 憲生、板井 美樹、西條早希、佐竹 謙、藤田 絹代、西川 達哉、桑野由紀、六反一仁、大腸がん細胞の上皮間葉移行における DNA メチル化の網羅的解析、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日(12 月 1 日 ポスター発表)

Rokutan K, Nishida K, Kuwano Y, Sawada D, Fujiwara S. Enteric-colonizing *Lactobacillus gasseri* CP2305 improves stress-related adverse behaviours. 5th Beneficial Microbe Conference, Amsterdam, Netherland, October 10-12, 2016.

西條早希、西田憲生、狩野静香、田中裕基、桑野由紀、六反一仁、大腸がん細胞における SRSF7 を介した新規細胞増殖機構、第 102 回日本消化器病学会総会、京王プラザホテル、東京都新宿区、2016 年 4 月 21 日 - 23 日 (4 月 21 日 口頭発表)

西田憲生、加藤豪人、高田麻衣、松木隆広、河合光久、宮崎幸司、田中裕基、桑野由紀、六反一仁、学術試験に伴う体調不良に対する L.カゼイ・シロタ株含有飲料の有効性の検討、第 93 回日本生理学会大会、札幌コンベンションセンター、北海道札幌市、2016 年 3 月 22-24 日

西田憲生、狩野静香、佐竹謙、板井美樹、田中裕基、桑野由紀、六反一仁、上皮間葉移行モデルを用いた EMT 関連 microRNA の探索、第 12 回日本消化管学会総会学術集会、京王プラザホテル、東京都新宿区、2016 年 2 月 26-27 日

小玉美幸、桑野由紀、佐竹謙、狩野静香、藤田絹代、板井美樹、田中裕基、千葉美穂、西田憲生、六反一仁、Ultraconserved regionを内在する *TRA2 4* を介した細胞周期調節メカニズムの解析、第 38 回日本分子生物学会神戸ポートアイランド、兵庫県神戸市、2015 年 12 月 2 日

佐竹謙、桑野由紀、狩野静香、藤田絹代、板井美樹、田中裕基、西田憲生、六反一仁、*TRA2 4* と nucleolin の相互作用を介した大腸癌細胞増殖メカニズムの解明、第 38 回日本分子生物学会 神戸ポートアイランド、兵庫県神戸市、2015 年 12 月 1 日

西條早希、西田憲生、狩野静香、佐竹謙、藤田絹代、板井美樹、田中裕基、桑野由紀、六反一仁、大腸がん細胞における SRSF7 を介

した細胞周期調節機能の解析 第 38 回日本分子生物学会年会、兵庫県神戸市、2015 年 12 月 1 日

Kuwano Y, Kajita K, Kano S, Satake Y, Fujita M, Itai M, Nishida K, Rokutan K. Ultraconserved region-containing transformer 2 4 inhibits senescence of colon cancer cells. Cell symposia-Human genomics, A*star (Singapore), 2015 年 11 月 8-10 日

桑野由紀、佐竹謙、狩野静香、藤田絹代、西田憲生、六反一仁、新規非コード RNA *TRA2 4* を介した大腸がん悪性化の分子基盤、第 10 回臨床ストレス応答学会、東京農工大、東京都府中市、2015 年 11 月 6-7 日

藤田絹代、桑野由紀、千葉美穂、西田憲生、六反一仁、医療従事者の不安・うつ状態を反映する末梢血マイクロ RNA の検索 第 31 回日本ストレス学会学術総会、杏林大学、東京都三鷹市、2015 年 11 月 6-7 日

Kano S, Nishida K, Kuwano Y, Naruto T, Rokutan K. Analysis of functional transcribed-ultraconserved regions in SR protein family. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Eukaryotic mRNA processing. Cold Spring Harbor, New York, U.S.A, Aug 18-22, 2015

Nishida K, Saijo S, Kano S, Naruto T, Kuwano Y, Rokutan K. Analysis of 3' end processing factors expression during epithelial-mesenchymal transition, CSHL meeting; eukaryotic mRNA processing, Cold Spring Harbor, New York, U.S.A, Aug 18-22, 2015

Saijo S, Nishida K, Kano S, Naruto T, Kuwano Y, Rokutan K. A role of serine/arginine-rich splicing factor 7 in cell cycle progression, CSHL meeting; eukaryotic mRNA processing, Cold Spring Harbor, New York, U.S.A, Aug 18-22, 2015

桑野由紀、六反一仁、ストレス応答性マイクロ RNA を介した遺伝子発現調節、第 56 回日本心身医学会学術総会ならびに学術講演会 タワーホール船橋、東京都江戸川区、2015 年 6 月 26 日

② 六反一仁：次世代乳酸菌を用いたストレス緩和とその可能性について、第 11 回日本疲労学会総会・学術集会シンポジウム「疲労 - 睡眠 - ストレス - 運動」、山口県総合保険会館、山口県山口市、2015 年 5 月 15 日

② 六反一仁：ストレスバイオマーカーの探索と創薬への応用、第 30 回日本 DDS 学会学術集会ランチョンセミナー、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス、東京都港区、2014 年 7 月 31 日

③ 六反一仁：ストレス研究からみた睡眠、第 39 回日本睡眠学会定期学術集会シンポジウム、徳島県郷土文化会館、徳島県徳島市、2014 年 7 月 3 日

④ 六反一仁：ストレス研究からみた病的疲

労の評価：第 10 回日本疲労学会シンポジウム「ストレス・睡眠・疲労」、大阪コングレ
ンベンションセンター、大阪府大阪市、
2014 年 5 月 31 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

六反 一仁 (ROKUTAN, Kazuhito)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号：10230898

(2) 研究分担者

桑野 由紀 (KUWANO, Yuki)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教
研究者番号：00563454

井本 逸勢 (IMOTO, Issei)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号：30258610