

機関番号：33303
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590290
 研究課題名（和文） 神経-血管相互作用による血管ネットワーク形成に関わる遺伝子群の探索と病理機能
 研究課題名（英文） Identification of genes involved in the vascular network formation through neuro-vascular interactions
 研究代表者
 米倉 秀人（YONEKURA HIDETO）
 金沢医科大学・医学部・教授
 研究者番号：80240373

研究成果の概要（和文）：マウス後根神経節由来神経細胞との共存培養で活性化されるヒト微小血管内皮細胞（HMVEC）の遺伝子を同定した。低酸素状態により HMVEC の可溶性 VEGF 受容体 1（可溶性 Flt-1, sFlt-1）産生が顕著に抑制され、それが mRNA 選択的 3' 端プロセッシングによる可溶性 mRNA 産生が減少するためであることを明らかにした。内在性アミロイドベータ蛋白デコイ受容体（esRAGE）の発現がアルツハイマー病患者脳で低下していることを見出した。HMVEC では miR-21 を筆頭として約 20 種のマイクロ RNA が発現していることを見出した。マウス胎児の脳と皮膚にレンチウイルスベクターでの遺伝子導入を行った。esRAGE 定量法と esRAGE トランスジェニックマウスの特許出願を行った。

研究成果の概要（英文）： We identified genes which were reproducibly up-regulated in HMVEC by the co-culture with dorsal root ganglion neurons and human microvascular endothelial cells (HMVEC). We found that hypoxia down-regulated soluble VEGF receptor-1 (soluble Flt-1, sFlt-1) expression in HMVEC and identified cis-elements that regulated sFlt-1 mRNA 3'-end processing. We found significantly reduced expression of esRAGE, a decoy receptor for amyloid β , in the hippocampal tissues from Alzheimer's disease brains by immunohistochemical analysis. We revealed that HMVEC expressed over 20 microRNAs including miR21. We injected lentiviral vectors into embryonic mouse skin and brain, and confirmed the expression of the introduced genes. We developed an assay method for esRAGE mRNA and an esRAGE transgenic mouse, and applied for patents for them.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：遺伝子，血管内皮細胞，神経－血管相互作用，マイクロRNA，可溶性VEGF受容体，レンチウイルスベクター

1. 研究開始当初の背景

血管新生はがんの増殖・転移や糖尿病血管合併症など多くの疾患の発生や進展に深く関連している。また虚血性疾患を改善するための血管新生療法が注目されている。したがって血管ネットワーク形成を司る分子メカニズムを解明してその制御法を開発することは、医学的に極めて重要な課題である。血管形成に関する最近の研究の進展は目覚しいが、実際に全身で血管ネットワークがどのように形成されていくのかに関しては、依然として未解明な部分が多い。

血管系と神経系は、血液/シグナルを遠隔に送達するために全身ネットワークを形成するという類似性を有しており、発生やリモデリングの場で共通の分子やシグナル経路が用いられていることが最近示されつつある (Nature 436:193-200, 2005)。また、多くの場合血管と神経は併走しており、発生や病態の場でのクロストークの存在が強く考えられる。発生過程で血管と相互作用を行う末梢神経は感覚神経とされ、その相互作用には血管内皮増殖因子(VEGF)の関与が示唆されている (Development 132: 941-952, 2005)が、その詳細は未だ不明である。本研究は、これまでほとんど明らかにされていない神経と血管の相互作用の結果、血管で活性化される遺伝子群を系統的に解明するものである。

2. 研究の目的

本研究では、以下のように神経と血管の相互作用の過程で働く遺伝子・マイクロRNAを明らかにする。

- (1) 神経と血管内皮細胞の相互作用によって血管内皮細胞で活性化される遺伝子を明らかにする。
- (2) 血管－神経相互作用に重要なVEGFの機能を調節する可溶性VEGF受容体(sFlt-1)の産生調節機構を明らかにする。
- (3) 血管で発見された内在性アミロイドベータ蛋白デコイ受容体(esRAGE)の産生制御と神経機能について明らかにする。
- (4) 血管細胞で発現するマイクロRNA種の実態を

明らかにする。

- (5) 上記で重要性が示された遺伝子・マイクロRNAにつき、皮膚血管ネットワーク形成における機能を個体レベルで検証する。
- (6) 上記遺伝子・マイクロRNAを、血管および神経疾患の診断・予防・治療法開発の新しい分子標的として利用する可能性を検討する。

3. 研究の方法

- (1) ①マウスの後根神経節(DRG)神経細胞とヒト初代培養毛細血管内皮細胞(HMVEC)の共存培養を行い、発現変化を引き起こす遺伝子をDNAマイクロアレイにより同定する。
②DNAマイクロアレイにより同定した遺伝子の血管ネットワーク形成過程での発現をリアルタイムRT-PCR法により確認する。
③重要性が示唆された遺伝子の機能を過剰発現系、RNAiによるノックダウン系を用いて細胞レベルで明らかにする。
- (2) ①生体内での主要な血管新生刺激である低酸素状態がsFlt-1の賛成に及ぼす影響を明らかにする。
②sFlt-1 mRNAを産生するmRNA選択的3'端プロセッシングを制御しているmRNA前駆体上の配列をヒトFlt-1ミニ遺伝子に変異を導入して解析することにより同定する。
- (3) ①内在性アミロイドベータ蛋白デコイ受容体(esRAGE)のアルツハイマー病患者脳での発現について明らかにする。
②esRAGE mRNAを産生するmRNA選択的スプライシングを制御しているmRNA前駆体上の配列をミニ遺伝子解析により同定する。
- (4) ①HMVECからマイクロRNAをクローニングして塩基配列を決定する。
②同定した血管マイクロRNAのin vitro血管管腔形成(tube formation)過程における発現をノーザン法、RNAプロテクション法によ

り明らかにする。

③同定したマイクロRNAの機能を過剰発現系、モルフォリノアンチセンスDNAによるノックダウン系を用いて細胞レベルで明らかにする。

(5) 上記で重要性が示された遺伝子・マイクロRNAの皮膚血管ネットワーク形成における役割をマウス子宮外発生法にてレンチウイルスベクターによる過剰発現系およびノックダウン系を用いて個体レベルで検証する。

(6) 上記遺伝子・マイクロRNAを、血管および神経疾患の診断・予防・治療法開発の新しい分子標的として利用する可能性を検討する

4. 研究成果

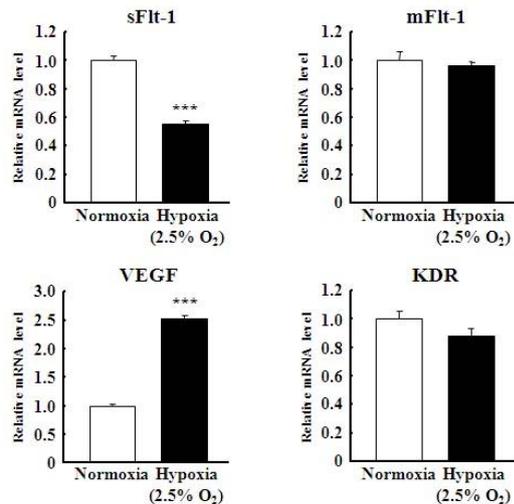
(1) ①初代培養マウス後根神経節 (DRG) 由来の神経突起伸長系を確立した(図)。

②DRG 神経細胞と初代培養ヒト微小血管内皮細胞 (HMVEC) の共存培養が HMVEC 遺伝子発現に及ぼす影響を、Affymetrix DNA マイクロアレイで解析した(図)。その結果、再現性をもって 1.8 倍以上の発現誘導を受けた遺伝子を 8 遺伝子同定した。

③同定した 8 遺伝子の HMVEC での発現を RT-PCR 法により確認したところ、うち 7 遺伝子の発現が確認された。Real-time RT-PCR 法での検証の結果、解析を行ったすべての遺伝子が発現上昇を示していることが確認された。

④上記遺伝子のうち、細胞内蛋白質(転写因子)である JunB と細胞外蛋白質である HAR につき、過剰発現用のレンチウイルスベクターを作製して HMVEC に感染させ、遺伝子発現変化を解析した。その結果、血管分化や血管形成に関わることが報告されている semaphorin、Neuropilin-1 などの発現変化を確認した。

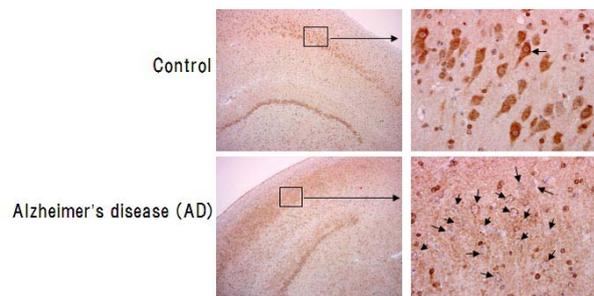
(2) ①生体での主要な血管新生刺激である低酸素状態により血管内皮細胞での sFlt-1 の産生が顕著に抑制され、それが mRNA 3' 端プロセッシングによる可溶性 mRNA 産生が減少することによることを明らかにした(図)。



低酸素による sFlt-1 mRNA のダウンレギュレーション

②ヒト Flt-1 ミニ遺伝子(図)を用いた HMVEC での Flt-1 mRNA 3' 端プロセッシングの解析により、膜型 mRNA と可溶性 mRNA の産生比率を制御する配列を同定した。さらに、同定した制御配列に結合する RNA 結合蛋白質を過剰発現させると、膜型 mRNA の産生が抑制されることを明らかにした。

(3) ①アルツハイマー病脳神経細胞での esRAGE の発現変化を免疫組織化学的に解析した結果、海馬神経細胞の染色性が有意に低下していることが示された(図)。アストロサイトの染色性はアルツハイマー病とコントロールで差が認められなかった。



アルツハイマー患者脳神経細胞での esRAGE 発現低下

②ミニ遺伝子(図)を用いた esRAGE mRNA 選択的スプライシングの解析により、esRAGE の産生を制御している配列とそこに結合する RNA 結合タンパク質 heterogenous nuclear

ribonucleoprotein (hnRNP) H を明らかにした。

- (4) ①大規模 *in vitro* 血管新生モデルを確立し、さらに管腔を形成したヒト微小血管内皮細胞 (HMVEC) から RNA を分離する条件を確立した (図)。
- ②管腔を形成した HMVEC と単層培養 HMVEC からそれぞれ分離した RNA より、マイクロ RNA をクローニングし塩基配列を決定したところ、miR-21 を筆頭として約 20 種のマイクロ RNA が発現していることが明らかとなった。
- ③同定した血管マイクロ RNA の *in vitro* 血管管腔形成 (tube formation) 過程における発現を、マイクロ RNA アレイ法、RNA プロテクション法、ノーザン法、Real-time PCR 法により解析を行った。現在、発現変動が確認された 3 種のマイクロ RNA に焦点を当てて機能解析を進めている。
- (5) 同定した遺伝子・マイクロ RNA の個体レベルでの機能検定に備えて、マウス胎児 14 日齢マウス胎児の脳と皮膚にレンチウイルス投与を行って遺伝子導入効率を検証し、マーカーの GFP の発現を確認した。現在、遺伝子導入と解析を続行中である。
- (6) 診断や病態モデル解析への応用を目指して開発した技術、「RAGE 遺伝子の 2 種類のスプライシングバリエントを区別して増幅可能なプライマーセット及びプローブ」、「esRAGE 過剰発現マウス」の 2 件の特許出願を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 21 件)

- ① Ikeda T, Sun L, Tsuruoka N, Ishigaki Y, Yoshitomi Y, Yoshitake Y, Yonekura H. Hypoxia down-regulates sFlt-1 (sVEGFR-1) expression in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving mRNA alternative processing. **Biochem. J.** (査読有) 436: 399-407 (2011)
- ② Yamamoto Y, Harashima A, Saito H, Tsuneyama K, Munesue S, Motoyoshi S, Han D, Watanabe T, Asano M, Takasawa S, Okamoto H, Shimura S, Karasawa T, Yonekura H, Yamamoto H. Septic shock is associated with receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) ligation of LPS. **J. Immunol.** (査読有) 186: 3248-57 (2011)
- ③ Osada H, Yoshitake Y, Ikeda T, Ishigaki Y, Takata T, Tomosugi N, Sasaki H, Yonekura H. Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells. **Mol. Vis.** (査読有) 17: 159-169 (2011)
- ④ Yaguchi H, Ikeda T, Osada H, Yoshitake Y, Sasaki H, Yonekura H. Identification of the COL2A1 Mutation in Patients with Type I Stickler Syndrome Using RNA from Freshly Isolated Peripheral White Blood Cells. **Genet. Test. Mol. Biomarkers.** (査読有) 15: 231-237 (2011)
- ⑤ Ohe K, Watanabe T, Harada SI, Munesue S, Yamamoto Y, Yonekura H, Yamamoto H. Regulation of alternative splicing of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) through G-rich cis-elements and heterogenous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) H. **J. Biochem.** (査読有) 147: 651-659 (2010)
- ⑥ Nakajima H, Ishigaki Y, Xia Q, Ikeda T, Yoshitake Y, Yonekura H, Nojima T, Tanaka T, Umehara H, Tomosugi N, Takada T, Shimasaki T, Nakaya N, Sato I, Koizumi K, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Identification of HITS, a newly identified TU3A/DDR1 family of protein (FAM107B), in cancer cells by heat shock stimulation. **Int. J. Oncol.** (査読有) 37: 583-593 (2010)
- ⑦ Simamura E, Shimada H, Higashi N, Uchishiba M, Otani H, Hatta T. Maternal leukemia inhibitory factor (LIF) promotes fetal neurogenesis via a LIF-ACTH-LIF signaling relay pathway. **Endocrinology** (査読有) 151: 1853-1862 (2010)
- ⑧ Shimada H, Hirai K-I, Simamura E, Hatta T, Iwakiri H, Mizuki K, Hatta T, Sawasaki T, Matsunaga S, Endo Y and Shimizu S. Paraquat toxicity induced by voltage-dependent anion channel 1 acting as an NADH-dependent oxidoreductase. **J. Biol. Chem.** (査読有) 284: 28642-28649 (2009)
- ⑨ Matsumoto S, Yoshida T, Murata H, Harada S, Fujita N, Nakamura S, Yamamoto Y, Watanabe T, Yonekura H, Yamamoto H, Ohkubo T, Kobayashi Y. Solution structure of the variable-type domain of the receptor for advanced glycation end products: new insight into AGE-RAGE interaction. **Biochemistry** (査読有) 47: 12299-12311 (2008)
- ⑩ Simamura E, Shimada H, Ishigaki Y, Hatta T, Higashi N, Hirai K-I. Bioreductive activation of quinine antitumor drugs by mitochondrial voltage-dependent anion channel 1. **Anat. Sci. Int.** (査読有) 83: 261-266 (2008)
- ⑪ Simamura E, Shimada H, Hatta T, Hirai K-I. Mitochondrial voltage-dependent anion channels (VDACs) as novel pharmacological targets for anti-cancer agents. **J. Bioenerg. Biomembr.** (査読有) 40: 213-217 (2008)

- ⑫ Higashi N, Shimada H, Simamura E, Hatta T. Right vertebral artery as the fourth branch of the aortic arch. *Anat. Sci. Int.* (査読有) 83: 314-318 (2008)

〔学会発表〕(計44件)

- ① Ikeda T, Yoshitomi Y, Ishigaki Y, Yoshitake Y, Yonekura H. Soluble VEGFR-1 production is down-regulated under hypoxia in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving alternative mRNA 3' -end processing. 日本分子生物学会第11回春季シンポジウム・金沢国際がん生物学シンポジウム, 2011年5月25-26日, 石川県立音楽堂(金沢市)
- ② 池田崇之、吉富泰夫、石垣靖人、吉竹佳の、米倉秀人. 低酸素刺激による微小血管内皮細胞の可溶性 VEGF 受容体(可溶性 Flt-1) 産生の抑制. 第83回日本生化学会北陸支部会, 2011年5月28日, 金沢大学角間キャンパス(金沢市)
- ③ 池田崇之、吉竹佳の、米倉秀人. 低酸素状態は3' 端プロセッシングを制御することによって血管内皮細胞での可溶性 VEGF 受容体(可溶性 Flt-1) 産生を減少させる. 第83回日本生化学会大会・第33回日本分子生物学会年会・合同大会, 2010年12月7-10日, 神戸ポートアイランド(神戸市)
- ④ 吉竹佳の、長田ひろみ、池田崇之、石垣靖人、高田尊信、友杉直久、佐々木洋、米倉秀人. UVB 曝露ストレスによる水晶体上皮細胞の Amphiregulin 発現の上昇. 第83回日本生化学会大会・第33回日本分子生物学会年会・合同大会, 2010年12月7-10日, 神戸ポートアイランド(神戸市)
- ⑤ Hatta T, Shimada H, Simamura E, Ishigaki Y, Higashi N, Tatsuno T, Takano F. Alteration of gene expression profiles in the fetal cerebrum after injection of leukemia inhibitory factor into dams. Society for NEUROSCIENCE 2010, November 2010, San Diego, USA.
- ⑥ 池田崇之、吉竹佳の、米倉秀人. 可溶性 VEGF 受容体(可溶性 Flt-1) 産生を制御する選択的 3' 端プロセッシングメカニズムの解明. 第12回日本 RNA 学会年会, 2010年7月27-29日, 一橋記念講堂(東京都)
- ⑦ Yamamoto H, Watanabe T, Yamamoto Y, Yonekura H, Munesue S, Ohe K, Sugihara T, Saito H, Motoyoshi S, Han D, Win MTT, Abouzed TKMI, Ohara T. Enemies and friends within in the pathogenesis and prevention of diabetic vascular complications. The 4th International HMGB1 Symposium SIGNALS OF TISSUE DAMAGE (Invited Lecture), June 20-23, 2010, Helsinki, Finland.
- ⑧ Yamamoto H, Watanabe T, Yamamoto Y, Yonekura H, Munesue S, Ohe K, Sugihara T, Saito H, Motoyoshi S, Han D, Win MTT, Abouzed TKMI, Ohara T. The role of AGE in atherosclerosis. XXth World Congress of the International Society for Heart Research (Invited Lecture), May 13-16, 2010, Kyoto, Japan.
- ⑨ 長田ひろみ、吉竹佳の、石垣靖人、池田崇之、山代陽子、米倉秀人、佐々木洋. UVB 曝露による培養水晶体上皮細胞での遺伝子発現変化. 第114回日本眼科学会総会, 2010年4月15-18日, 名古屋国際会議場(名古屋市)
- ⑩ 長田ひろみ、吉竹佳の、石垣靖人、池田崇之、山代陽子、米倉秀人、佐々木洋. UVB 曝露による培養水晶体上皮細胞での遺伝子発現変化. 第36回水晶体研究会, 2010年1月9-10日, 帝京大学(東京都)
- ⑪ Yamamoto H, Watanabe T, Yamamoto Y, Yonekura H, Munesue S, Ohe K, Sugihara T, Saito H, Motoyoshi S, Han D, Win MTT. Enemies and Friends Within in the Pathogenesis and Prevention of Diabetic Vasculopathy. 2009 International Conference on Vascular Biology (Invited Lecture), October 29-31, 2009, Zhunan, Taiwan.
- ⑫ 米倉秀人、池田崇之、吉竹佳の、矢口裕基、長田ひろみ、佐々木洋. 患者末梢血白血球 RNA を用いた Stickler 症候群原因遺伝子 COL2A1 の新規 3' splice site 変異の同定. 第82回日本生化学会大会, 2009年10月21-24日, 神戸ポートアイランド(神戸市)
- ⑬ 池田崇之、野口直哉、吉川雄朗、宇留野 晃、那谷耕司、高澤 伸、岡本 宏、米倉秀人、菅原 明. 2型リアノジン受容体遺伝子には GG-AG 配列で切断されるイントロンが存在する. 第82回日本生化学会大会, 2009年10月21-24日, 神戸ポートアイランド(神戸市)
- ⑭ Ohe K, Watanabe T, Harada S, Munesue S, Yamamoto Y, Yonekura H, Yamamoto H. G-triplet in intron 9 activate the membrane type RAGE splicing via interaction with hnRNP. 第82回日本生化学会大会, 2009年10月21-24日, 神戸ポートアイランド(神戸市)
- ⑮ Hatta T, Simamura E, Shimada H, Uchishiba M, Higashi N. Maternal leukemia inhibitory factor enhances proliferation of neuronal progenitors of forebrain in rat fetuses. Society for NEUROSCIENCE 2009, October 2009, Chicago, USA.
- ⑯ Simamura E, Shimada H, Higashi N, Otani H, Hatta T. Leukemia inhibitory factor level in cerebrospinal fluid is elevated via placental adrenocorticotrophic hormone in rat fetuses. Society for NEUROSCIENCE 2009, October 2009, Chicago, USA.
- ⑰ Hatta T, Simamura E, Otani H. Maternal LIF contributes to fetal development via a LIF-ACTH-LIF signaling relay pathway. International Symposium Analyses of

Developmental Phenomena: Toward the elucidation of the developmental origins of diseases, October 2009, Izumo, Japan.

- ⑱ 長田ひろみ、矢口裕基、佐々木 洋、孫 立、吉竹佳の、米倉秀人。末梢血白血球 RNA を用いた Stickler 症候群原因遺伝子の変異部位の同定。第113回日本眼科学会総会, 2009年4月16-19日, 東京国際フォーラム (東京都)
- ⑲ 大江和代、渡邊琢夫、原田真市、棟居聖一、山本靖彦、米倉秀人、山本 博。血管内皮細胞における RAGE mRNA 選択的スプライシングの制御機構。BMB2008(第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会), 2008年12月9-12日, 神戸ポートアイランド (神戸市)
- ⑳ 杉原崇大、棟居聖一、山本靖彦、櫻井 繁、渡邊琢夫、原田真市、米倉秀人、山本 博。A β と RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) の相互作用における esRAGE (endogenous secretory RAGE) の役割。BMB2008(第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会), 2008年12月9-12日, 神戸ポートアイランド (神戸市)
- ㉑ Ohe K, Watanabe T, Harada S, Munesue S, Yamamoto Y, Yonekura H, Yamamoto H. An approach toward identification of cis-RNA elements and trans-factors involved in alternative splicing of RAGE gene transcript. The 6th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology, December 3-5, 2008, Kanazawa, Japan.
- ㉒ Yonekura H, Tsuruoka N, Yoshitake Y, Sun L, Watanabe T, Yamamoto H. Regulatory mechanisms of alternative 3'-end processing of soluble VEGF receptor pre-mRNA in vascular endothelial cells. The 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28-July 3, 2008, Athens, Greek.
- ㉓ Yoshitake Y, Yonekura H. Micro-RNAs expressed in human microvascular endothelial cells. The 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28-July 3, 2008, Athens, Greek.
- ㉔ 酒井康夫、鶴岡直樹、吉竹佳の、米倉秀人、沼田徳暁。ヒト骨芽細胞のコラーゲン産生およびラットの骨折治癒に対するコラーゲン・トリペプチドの効果。第62回日本栄養食糧学会, 2008年5月2-4日, 女子栄養大学坂戸キャンパス (坂戸市)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

- ① 名称: esRAGE過剰発現マウス
発明者: 渡邊 琢夫, 山本博, 山本靖彦, 棟居聖一, 杉原崇大, 米倉秀人, 櫻井 繁
権利者: 国立大学法人金沢大学
種類: 特許

番号: 特願2009-120572

出願年月日: 2009年5月19日

国内外の別: 国内

- ② 名称: RAGE遺伝子の2種類のスプライシングバリエーションを区別して増幅可能なプライマーセット及びプローブ
発明者: 渡邊琢夫, 棟居聖一, 山本靖彦, 山本博, 大江和代, 米倉秀人
権利者: 国立大学法人金沢大学, 学校法人金沢医科大学
種類: 特許
番号: 特願2009-87418
出願年月日: 2009年3月31日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計3件)

- ① 名称: 可溶性RAGEタンパク質(soluble rage protein)
発明者: 山本 博, 米倉秀人, 山本靖彦, 櫻井 繁, 渡邊琢夫
権利者: 金沢大学長
種類: 特許 番号: US7485697
取得年月日: 2009年2月3日
国内外の別: 国外 (米国)
- ② 名称: AGE-RAGE拮抗剤
発明者: 山本 博, 米倉秀人, 渡邊琢夫, 山本靖彦, 櫻井 繁
権利者: 国立大学法人金沢大学
種類: 特許 番号: 特許第4143716号
取得年月日: 2008年6月27日
国内外の別: 国内
- ③ 名称: 可溶性RAGEタンパク質(SOLUBLE RAGE PROTEIN)
発明者: 山本 博, 米倉秀人, 山本靖彦, 櫻井 繁, 渡邊琢夫
権利者: 金沢大学長
種類: 特許 番号: EP01380593B1
取得年月日: 2008年5月7日
国内外の別: 国外 (EPC登録番号(英・仏): 第1380593 / ドイツ登録番号: 60226425.1-08)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米倉 秀人 (YONEKURA HIDETO)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80240373

(2) 研究分担者

八田 稔久 (HATTA TOSHIHISA)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20238025

吉竹 佳の (YOSHITAKE YOSHINO)
金沢医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 00150764