

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06588

研究課題名（和文）IL-33を標的とした改善候補薬による恒常性維持効果の基礎的検討

研究課題名（英文）Homeostatic effect of improvement candidate drug targeting IL-33

研究代表者

ハティポール オメル・ファルク（Hatipoglu, Omer Faruk）

近畿大学・医学部・助教

研究者番号：90791765

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト内皮細胞において、ヒスタミンがH1受容体を介して用量依存的に顕著な管腔形成を誘導することを見出した。このメカニズムとして、ヒスタミンによって誘導されたMMP9およびMMP14が細胞外マトリクスにトラップされたVEGFを解放し、VEGF-VEGFR2相互作用を促進することで管腔形成が誘導されることが明らかになった。また、ヒスタミンによる管腔形成にはサイトカインであるIL-33およびその受容体であるST2も重要な役割を果たしており、さらに血漿糖タンパク質であるHistidine-rich glycoprotein（HRG）がIL-33による管腔形成を抑制することも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗アレルギー薬は即効性があり、アレルギー治療における中心的な薬物であるが、アレルギー疾患がリモデリングの段階に進行した場合、その効果は非常に限定的である。今回は、リモデリングにおいてヒスタミンがIL-33を介して誘導する血管新生のメカニズムを解明することで、慢性炎症性疾患に対する効果的な治療の可能性を示した。また、肝臓由来のヒト血漿糖タンパク質であるHRGが炎症性サイトカインの血管新生作用を抑制する効果も示された。この発見は、関節リウマチ（RA）、がん、網膜症などの血管新生が関与する疾患の治療法開発において、新たな薬剤候補を提案することで、患者の生活の質を大いに向上させる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We have confirmed that histamine dose-dependently induces tube formation in human endothelial cells via the H1 receptor. The mechanism is that histamine-induced MMP9/MMP14 releases extracellular matrix-bound VEGF and promotes VEGF-VEGFR2 interaction, which in turn induces tube formation. We also found that the cytokine IL-33 and the IL-33 receptor ST2 also play important roles in histamine-induced tube formation, and that the plasma glycoprotein histidine-rich glycoprotein (HRG) inhibits IL-33-induced tube formation.

研究分野：薬理学

キーワード：慢性炎症性疾患 血管新生 炎症性サイトカイン 血漿糖タンパク質 ヒスタミン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん、網膜症、関節リウマチ(RA)などの慢性炎症性疾患の病変部位では、過剰なDamage-Associated Molecular Pattern(DAMP)による過剰な血管増生が病態悪化の原因になり、健康寿命やQOL低下の大きな原因となる。サイトカインは、炎症の重要な調節因子で細胞から分泌される低分子のタンパク質の総称であり、免疫細胞を刺激、動員、および増殖させる。

IL-33は、免疫応答と炎症性血管疾患の新しい調節因子として2005年にクローニングされ、Th2細胞や肥満細胞などを活性化し、Th2サイトカインの産生誘導を介して、アレルギー疾患の病態形成に関与する。IL-33は、in vivoでのヒト内皮細胞の増殖、移動、および形態学的分化を増加させる。また、**ST2**がIL-33受容体として種々の免疫応答に関与し、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬の病態に関与することが明らかになっている。

ヒスタミンは多様な生理作用を有し、花粉症や皮膚炎といったアレルギー性疾患において重要な役割を担う生理活性物質である。

ヒスタミン及びIL-33の血管新生促進効果は、以前から報告されているが未だにヒスタミン/IL-33によって誘発される血管新生の詳しい機序が不明である。

肝由来の**血漿蛋白質histidine-rich glycoprotein (HRG)**は、組織障害に伴う生体内炎症因子などの濃度変化に対応してHRGも濃度変化することで、それら因子の作用を相補相殺する結果、血管障害の抑制作用、血液凝固・線溶系の調節作用などの様々な機能を有し、体内の恒常性維持に必要不可欠である。

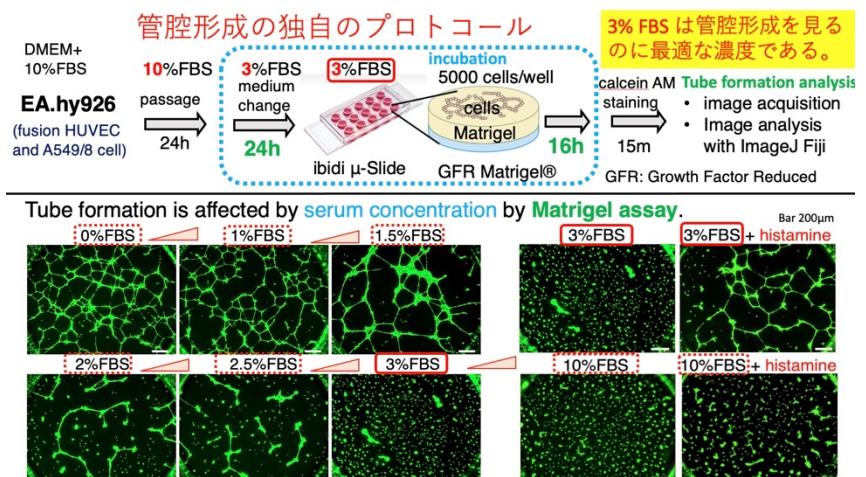
2. 研究の目的

慢性疾患における炎症性サイトカインによって誘発される血管新生調節に関与するメディエーターの役割を調査するアプローチは、血管新生依存性炎症性疾患の治療に大きな可能性を秘めている。本研究の目的は、炎症性サイトカインであるIL-33およびヒスタミンがどのような機序で血管新生を誘導するかを解明し、治療法開発のためにHRGの有効性を証明することである。今までの我々のIL-33研究においてヒスタミンが内皮細胞においてIL-33を上昇させることを見出し、アレルギー疾患におけるヒスタミンが重要な因子であることを踏まえて、ヒスタミンによる血管新生の検討も行った。

3. 研究の方法

ヒト由来血管内皮細胞株であるEA.hy926及びヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)を用いて様々なサイトカインによる管腔形成はマトリゲルアッセイによって解析した。管腔形成の詳しい機序を解明するため、血管新生関連遺伝子(マトリックス分解酵素(MMPs)、VEGF等)のmRNA発現変化はRT-PCR法で行い、タンパク質発現変化は免疫染色法、フローサイトメトリー法や western blot法によって行った。

また、本研究では、新しい管腔形成の実験系を以下のように確立した。まず、ヒト内皮細胞であるEA.hy926細胞を実験開始の48時間前に10% FBSを含むDMEMにて継代し、24時間前に3%FBSを含むDMEMに交換した。管腔形成の実験にはibidi社のu-slideという専用のプレートを使い、マトリ



ゲル10 μ lをそのプレートに敷いた。そして、3%FBSを含むDMEMを用いて内皮細胞を播種し、16時間後にCalcein AM染色を行い、写真撮影と画像解析を行った。このプロトコルを採用した理由は、FBS濃度0%の条件では管腔形成が起こりやすかったためである。3%FBSの条件の場合、何か刺激がなければ管腔形成が起こらず、刺激を加えることで促進を見る実験系に適していた。逆に、10% FBSを含むDMEMでは刺激しても何も起こらず、3%FBSを含むDMEMがちょうど良い条件であったため、すべての実験でこの条件を採用した。

4. 研究成果

1) IL-33 による血管新生に関連の研究

IL-33 による血管新生作用とHRGの抑制効果を確認し(図1)、さらに血管新生に不可欠な細胞外マトリクス分解酵素の発現が上昇することも確認した。また、IL-33 がヒスタミン刺激によりヒト内皮細胞で大きく上昇することを確認し(図2)、ヒスタミンが血管新生を誘導する際に IL-33 を介する可能性について検討した。

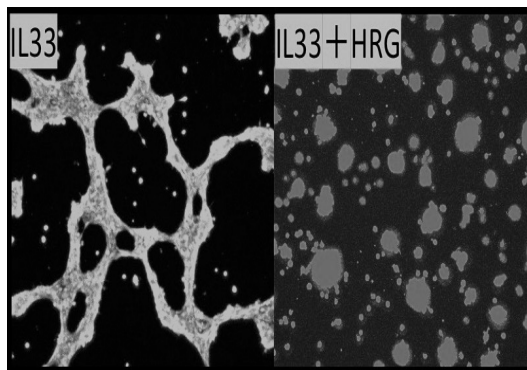


図1. IL-33 による管腔形成とHRGの抑制効果

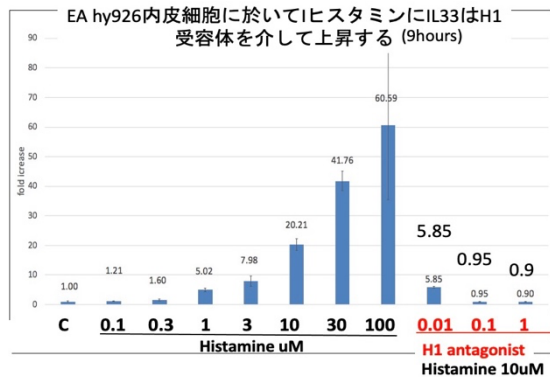


図2. H1 受容体を介して IL-33 の発現が上昇する

さらにヒスタミンと IL-33 との関連を調べるために最近強力な gene knock-down の手法として確立しつつある RNAi(RNA interference)を用いた。ヒト内皮細胞 EA.hy926 を使い、IL-33 の RNAiを行った結果、IL-33 の RNAi 行ったグループではヒスタミンによる管腔形成が阻害され、IL-33 の knock-down によりヒスタミン誘発の管腔形成が阻害されることが示された(図3)。

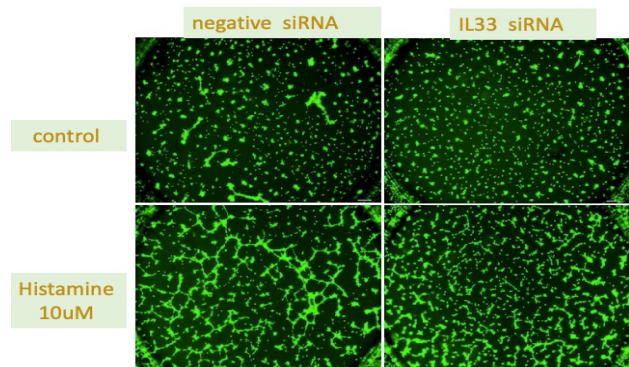


図3. IL-33 のノックダウンにより、ヒスタミンによる管腔形成が阻害される

また、ヒスタミンの作用によりIL-33受容体であるST2の発現が増加し、ST2のRNA干渉によって血管新生の重要な因子であるMMP9プロテアーゼの発現が抑制されることが明らかとなった(図4)。これにより、ST2がヒスタミン誘発の管腔形成において重要な役割を果たす可能性が示唆された。

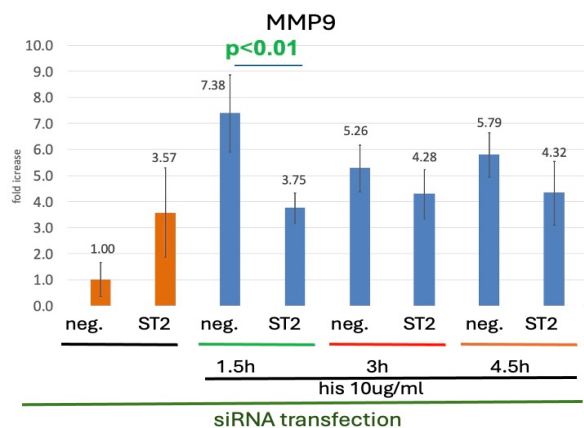


図4. IL-33 のノックダウンにより、ヒスタミンによる MMP-9 の上昇が阻害される

これらの研究結果は、ヒスタミンとIL-33/ST2シグナル伝達経路が血管新生において重要な役割を果たすことを示唆する。今後は、これらの経路を標的とした新しい治療法や予防法の開発に期待が寄せられる。

2) ヒスタミンに管腔形成に関する研究結果

ヒスタミンによる顕著な管腔形成が認められ、その反応は用量依存的であった(図5)。また、この管腔形成促進作用は、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬および PKC 阻害薬によって有意に抑制された(図6)。さらに、ヒスタミンの処置により VEGF の発現上昇が認められ、VEGF receptor-2 (VEGFR2) 阻害剤はヒスタミンによる管腔形成を抑制した(図7)。MMPs のうち、特に血管新生への関与が示唆される MMP9 と MMP14 の発現がヒスタミンの処置によって増加し、MMPs 阻害剤はヒスタミンによる管腔形成を抑制した(図8)。以上の結果より、ヒスタミンによって発現誘導された MMPs が、細胞外マトリクスに結合した VEGF を遊離し、VEGF-VEGFR 相互作用を促進することで、管腔形成が誘導されること

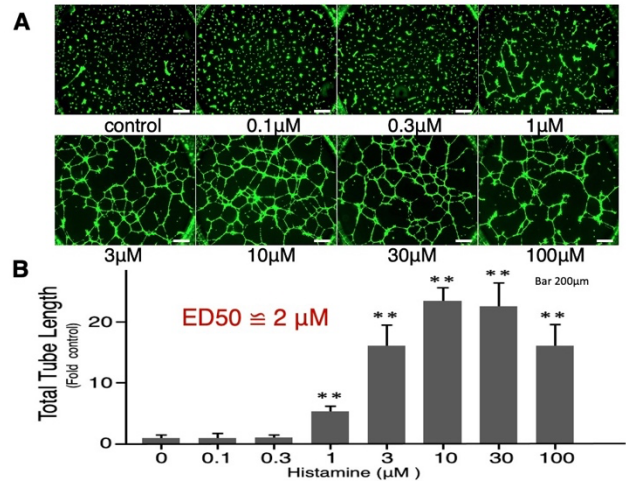


図5. ヒスタミンは EA.hy926 細胞の管腔形成を誘導する

が示された。よって、ヒスタミンによる MMPs の発現上昇は血管新生のトリガーとなると考えられた(図9)。

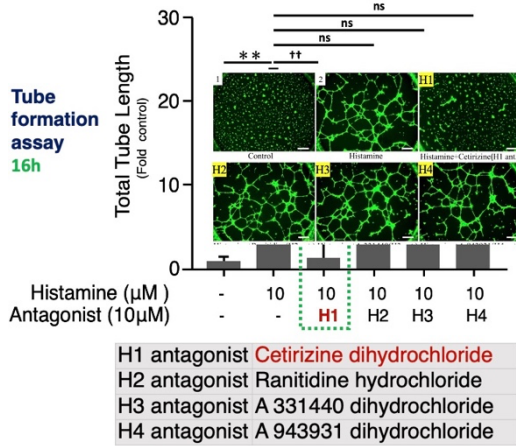


図6. ヒスタミン H1 受容体を介して管腔形成促進する

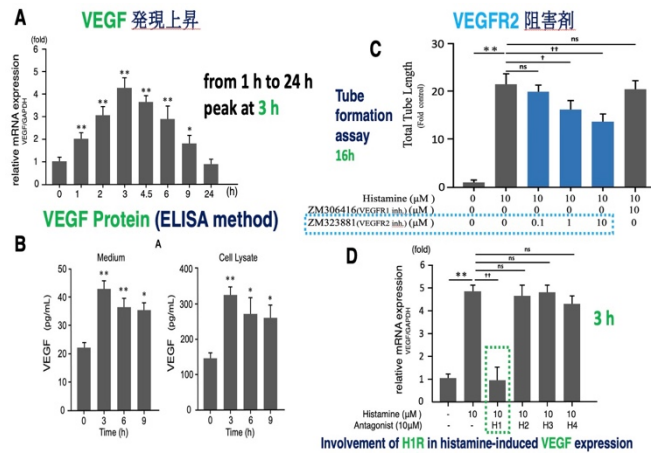


図7. ヒスタミン誘導性の管腔形成は VEGF と VEGFR2 によって媒介される

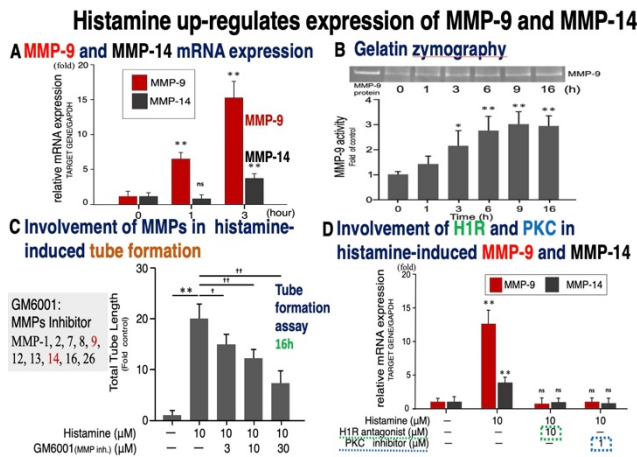


図8. ヒスタミンは MMP-9 および MMP-14 の発現を増加させる

MMPはECMに捕捉されたVEGFを放出し、VEGFR への結合を可能にして血管新生を促進する

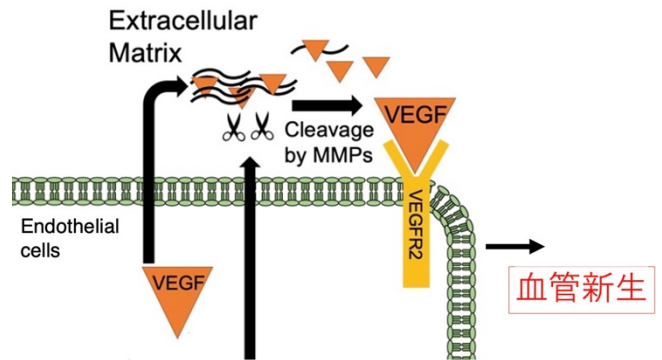


図9. ヒスタミンによる管腔形成のメカニズム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Wake Hidenori, Nishinaka Takashi, Hatipoglu Omer Faruk, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro, Mori Shuji	4. 巻 71
2. 論文標題 Cationic ribosomal proteins can inhibit pro inflammatory action stimulated by LPS+HMGB1 and are hindered by advanced glycation end products	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biotechnology and Applied Biochemistry	6. 最初と最後の頁 264 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bab.2538	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishinaka Takashi, Hatipoglu Omer Faruk, Wake Hidenori, Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Mori Shuji, Nishibori Masahiro, Takahashi Hideo	4. 巻 750
2. 論文標題 Different modulation of STING/TBK1/IRF3 signaling by advanced glycation end products	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109808 ~ 109808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2023.109808	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Toyomura Takao, Watanabe Masahiro, Wake Hidenori, Nishinaka Takashi, Hatipoglu Omer Faruk, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro, Mori Shuji	4. 巻 50
2. 論文標題 Glycolaldehyde-derived advanced glycation end products promote macrophage proliferation via the JAK-STAT signaling pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 5849 ~ 5858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-023-08509-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hatipoglu Omer Faruk, Nishinaka Takashi, Nishibori Masahiro, Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Mori Shuji, Yaykasli Kursat Oguz, Wake Hidenori, Takahashi Hideo	4. 巻 151
2. 論文標題 Histamine promotes angiogenesis through a histamine H1 receptor-PKC-VEGF-mediated pathway in human endothelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 177 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hatipoglu Omer Faruk, Nishinaka Takashi, Nishibori Masahiro, Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Mori Shuji, Yaykasli Kursat Oguz, Wake Hidenori, Takahashi Hideo	4. 巻 151
2. 論文標題 Histamine promotes angiogenesis through a histamine H1 receptor-PKC-VEGF-mediated pathway in human endothelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 177 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishinaka Takashi, Hatipoglu Omer Faruk, Wake Hidenori, Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Mori Shuji, Nishibori Masahiro, Takahashi Hideo	4. 巻 310
2. 論文標題 Glycolaldehyde-derived advanced glycation end products suppress STING/TBK1/IRF3 signaling via CD36	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 121116 ~ 121116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2022.121116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Ikegami Ryo, Suwaki Yui, Sada Minami, Wake Hidenori, Nishinaka Takashi, Hatipoglu Omer Faruk, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro, Mori Shuji	4. 巻 49
2. 論文標題 Nordihydroguaiaretic acid inhibits glyoxalase I, and causes the accumulation of methylglyoxal followed by cell-growth inhibition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 10499 ~ 10507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-022-07929-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Toru, Nakamura Kazufumi, Amioka Naofumi, Hatipoglu Omer Faruk, Yonezawa Tomoko, Saito Yukihiko, Yoshida Masashi, Akagi Satoshi, Ito Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 LCZ696 ameliorates doxorubicin-induced cardiomyocyte toxicity in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4930 ~ 4930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09094-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Inagaki Junko, Nakano Airi, Hatipoglu Omer Faruk, Ooka Yuka, Tani Yurina, Miki Akane, Ikemura Kentaro, Opoku Gabriel, Ando Ryosuke, Kodama Shintaro, Ohtsuki Takashi, Yamaji Hirotsuke, Yamamoto Shusei, Katsuyama Eri, Watanabe Shogo, Hirohata Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Potential of a Novel Chemical Compound Targeting Matrix Metalloprotease-13 for Early Osteoarthritis: An In Vitro Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2681 ~ 2681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23052681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Wake Hidenori, Nishinaka Takashi, Hatipoglu Omer Faruk, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro, Mori Shuji	4. 巻 49
2. 論文標題 Identification of ribosomal protein L9 as a novel regulator of proinflammatory damage-associated molecular pattern molecules	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 2831 ~ 2838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-021-07096-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamazaki Yui, Wake Hidenori, Nishinaka Takashi, Hatipoglu Omer Faruk, Liu Keyue, Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Mori Shuji, Yoshino Tadashi, Nishibori Masahiro, Takahashi Hideo	4. 巻 408
2. 論文標題 Involvement of multiple scavenger receptors in advanced glycation end product-induced vessel tube formation in endothelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 112857 ~ 112857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2021.112857	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hatipoglu Omer Faruk, Uctepe Eyyup, Opoku Gabriel, Wake Hidenori, Ikemura Kentaro, Ohtsuki Takashi, Inagaki Junko, Gunduz Mehmet, Gunduz Esra, Watanabe Shogo, Nishinaka Takashi, Takahashi Hideo, Hirohata Satoshi	4. 巻 139
2. 論文標題 Osteopontin silencing attenuates bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis by regulating epithelial mesenchymal transition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 111633 ~ 111633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.111633	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Omer Faruk Hatipoglu, Takashi Nishinaka, Hidenori Wake, Shuji Mori, Masahiro Watanabe, Takao Toyomura, Hideo Takahashi
2. 発表標題 TNF Promotes Vascular Endothelial Cell Tube Formation via Integrin 3- 8
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hidenori Wake, Shuji Mori, Masahiro Nishibori, Takashi Nishinaka, Omer Faruk Hatipoglu, Hideo Takahashi
2. 発表標題 Histidine-rich glycoprotein possesses pleiotropic functions that contribute to the maintenance of neutrophil homeostasis
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Nishinaka, Omer Faruk Hatipoglu, Hidenori Wake, Masahiro Watanabe, Takao Toyomura, Masahiro Nishibori, Hideo Takahashi
2. 発表標題 Modulation of STING signaling by advanced glycation end products depend on types and concentration of carbonyl compound
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Omer Faruk Hatipoglu, Takashi Nishinaka, Hidenori Wake, Shuji Mori, Masahiro Watanabe, Takao Toyomura, Hideo Takahashi
2. 発表標題 TNF promotes vascular endothelial cell tube formation via integrin 3- 8, and histidine-rich glycoprotein inhibits TNF-induced tube formation.
3. 学会等名 第40回 創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	Omer Faruk Hatipoglu, Takashi Nishinaka, Hidenori Wake, Shuji Mori, Masahiro Watanabe, Takao Toyomura, Hideo Takahashi
2. 発表標題	ヒスタミンはEA.hy926ヒト血管内皮細胞株のH1受容体を介して管腔形成を促進する
3. 学会等名	第39回 創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	ハティポール オメル ファルク、西中 崇、西堀 正洋、渡邊 政博、豊村 隆男、森 秀治、和氣 秀徳、高橋 英夫
2. 発表標題	ヒスタミンは血管内皮細胞の管腔形成を促進する
3. 学会等名	第96回日本薬理学会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	西中 崇、ハティポール オメル ファルク、和氣 秀徳、渡邊 政博、豊村 隆男、森 秀治、西堀 正洋、高橋 英夫
2. 発表標題	終末糖化産物によるSTINGシグナルの調節
3. 学会等名	第96回日本薬理学会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	和氣 秀徳、森 秀治、西堀 正洋、ハティポール オメル ファルク、西中 崇、高橋 英夫
2. 発表標題	ヒスチジンに富む糖タンパク質の抗酸化能は、敗血症の病態生理の改善に寄与する
3. 学会等名	第96回日本薬理学会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 ハティボール オメル ファルク、西中 崇、西堀 正洋、渡邊 政博、豊村 隆男、森 秀治、和氣 秀徳、高橋 英夫
2. 発表標題 ヒスタミンは血管内皮細胞の管腔形成を促進する
3. 学会等名 第37回 創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Nishinaka, Omer Faruk Hatipoglu, Hidenori Wake, Masahiro Watanabe, Takao Toyomura, Masahiro Nishibori, Hideo Takahashi
2. 発表標題 Effect of advanced glycation end products on STING pathway in macrophage
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Omer Faruk Hatipoglu, Takashi Nishinaka, Hidenori Wake, Shuji Mori, Masahiro Watanabe, Takao Toyomura, Hideo Takahashi
2. 発表標題 Long-term Advanced Glycation End Product 3 (AGE3) Stimulation Reduces Aggrecan and Type II Collagen Production in Human Chondrocytes
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Omer Faruk Hatipoglu, Bilgic Dilek Gun, Takashi Nishinaka, Hidenori Wake, Satoshi Hirohata, Hideo Takahashi
2. 発表標題 ADAMTS5の発現はヒト軟骨肉腫細胞において NF- κ B によって アップレギュレートされる
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣 秀徳, 森 秀治, 西堀 正洋, 西中 崇, ハティポール オメル ファルク, 高橋 英夫
2. 発表標題 敗血症病態改善作用を有する高ヒスチジン糖タンパク質の抗酸化能
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 秀治, 渡邊 政博, 和氣 秀徳, 西中 崇, ハティポール オメル ファルク, 高橋 英夫, 西堀 正洋, 豊村 隆男
2. 発表標題 終末糖化産物による LPS-HMGB1共刺激炎症応答の相乗的活性化作用
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西中 崇 (Nishinaka Takashi) (50786184)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	高橋 英夫 (Takahashi Hideo) (60335627)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	和氣 秀徳 (Wake Hidenori) (60570520)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西田 圭一郎 (Nishida Keiichiro) (80284058)	岡山大学・岡山大学病院運動器疼痛センター・教授 (15301)	
研究分担者	廣畑 聡 (Hirohata Satoshi) (90332791)	岡山大学・保健学域・教授 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関