

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32620

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22116001

研究課題名（和文）「脂質マシナリー」領域研究の推進

研究課題名（英文）Lipid machinery

研究代表者

横溝 岳彦（Yokomizo, Takehiko）

順天堂大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：60302840

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 111,100,000円

研究成果の概要（和文）：総括班としての活動は以下の通りである。1)領域ホームページ(<http://plaza.umin.ac.jp/lipids/>)、メーリングリストを整備し、領域内の情報交換、研究リソース、研究手法の共有を行った。2)質量分析センター、モデル動物センター、SNPセンターを整備し、領域内で共有した。3)年1回の領域班会議を開催した。4)2回の国際シンポジウムを開催した。5)ニュースレターを計5回発行した(上記HPからダウンロード可能である)。6)2013年8月のFASEB SRC (ニセコ)、2015年2月のPLM2015(東京)の二つの国際学会を協賛した。

研究成果の概要（英文）：1)Homepage address:<http://plaza.umin.ac.jp/lipids/> 2)Communication through mailing list, and sharing experimental materials and protocols. 3)Annual meeting (5 meetings in total). 4) International symposium (twice). 5) 5 news letters. 6) Assisted two international conferences, FASEB SRC (Niseko, 2013) and PLM2015 (Tokyo, 2015).

研究分野：生化学

キーワード：脂質メディエーター

1. 研究開始当初の背景

脂質メディエーターは、特異的経路で産生され細胞外に放出され、特異的受容体を介して機能を発揮する生理活性脂質である。しかし、極めて微量である、半減期が短い、直接遺伝子にコードされないことなどから依然として困難な研究対象でもあった。一方、日本人研究者の貢献により、代表的な脂質メディエーターの代謝酵素や受容体分子が同定され、これらの分子の遺伝子改変マウスの解析により、脂質メディエーターが生殖・発癌・免疫・炎症など、多彩な生命現象を制御する重要な分子群であることがわかってきた。しかし脂質メディエーター研究は、受容体や産生酵素のヒトとマウスに関する「各論的」な研究が中心で、「横断的・総論的」な研究がなされていなかった。さらに輸送機構、分解機構、脂質メディエーター分析技術の研究は大きく遅れていた。また一部の研究を除いてヒト疾患との本質的な関連を示すには至っていなかった。近年の高感度な質量分析計の開発により脂質メディエーターの網羅的な定性・定量解析が可能となり、従来想像できなかったほど多種多様でしかも微量な脂質が生体内に存在し、生理的あるいは病理的条件下でそのレベルが変動することがわかってきた。また、複数の生物種でゲノム解析がなされた結果、脂質メディエーターのフロー（産生・代謝・受容）に関わる遺伝子情報が得られるようになり、脂質メタボロミクス情報と機能的に融合することにより、生命応答を制御する脂質マシナリーの「横断的・総論的」な解析が可能となったと考えられた。

2. 研究の目的

本領域の目的は、「全国を横断する研究組織を構築し、より広範なモデル生物を利用することで、脂質メディエーターの生命現象における普遍的な役割を解明する」ことにある。これまで個々の研究室で培ってきた英知を結集し、All Japan 型の研究組織に再構築することで、さらに飛躍的な研究の進展が期待できると考えた。主要な研究目的は以下の通りである。

1. 脂質メディエーターのフロー（産生・代謝・受容）を総合的に解析してそれぞれの生命応答に固有の代謝マップを構築すること
2. 多様なモデル動物を利用することで種を超えた脂質メディエーターの普遍的かつ新しい機能を見いだすこと
3. 臨床リソースを活用し、脂質メディエーターフロー異常がもたらす疾患の同定と治療に向けての理論基盤を確立すること

本領域では複数の支援センターの構築により研究者間の技術・リソース・情報を共有し、モデル生物を用いた新規脂質メディエーター機能発現の新規機構からヒトの疾患までを研究対象とすることで、脂質メディエ

ターの種を超えた普遍的な機能を見いだす。本領域総括班は、上記の研究目的を達成するために組織されたものであり、以下の「研究の方法」に従って、計画研究と公募研究のサポートを行う。

3. 研究の方法

九州大学医学研究院内に領域事務所を設立した(のちに順天堂大学医学研究科内に移動)。計画班員が既に整備している基盤技術をもとに、総括班内に4種類7拠点の研究支援センター(①質量分析による脂質の網羅的・定量的プロファイリング、②ゼブラフィッシュ・マウス作製・解析、③遺伝子発現プロファイリング、④ヒト SNP 解析)を設置し、備品や研究補佐員を充填することにより、その円滑かつ有機的な推進をサポートした。脂質の機能解明に意欲的な公募班員を選定し、特に脂質研究の経験に乏しい公募班員に対して積極的な研究サポートを行い脂質の研究手法の普及をはかると共に、計画班員だけではカバーできないモデル生物や病態モデルを用いた新しい脂質研究領域を開拓した。これにより、特に生物種を越えた脂質メディエーターの役割の解明、新規生理活性脂質の同定を通じて、脂質研究領域のさらなる拡大が期待される。ホームページ上で「脂質研究実験法(プロトコル)」「領域研究者紹介」「研究成果」掲示板「共有リソース(遺伝子、抗体、遺伝子組換えマウス・フィッシュなど)」を計画班員・公募班員または一般向けに公開して効率的な研究者間の情報交換を推進する。年1回の領域班会議、5年間で2回の国際シンポジウムを開催すると共に、年1回のニュースレターの発行を通じて、研究成果の討論・公開と情報公開、若手研究者の啓蒙を積極的に推進した。

以上の活動を通じて、日本の脂質メディエーター研究のさらなる底上げと研究領域の拡大を行った。

4. 研究成果

総括班としての活動は以下の通りである。

- 1) 領域ホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/lipids/>)、メーリングリストを整備し、領域内の情報交換、研究リソース、研究手法の共有を行った。
- 2) 質量分析センター、モデル動物センター、SNPセンターを整備し、領域内で共有した。
- 3) 年1回の領域班会議を開催した。
- 4) 2回の国際シンポジウムを開催した。
- 5) ニュースレターを計5回発行した(上記HPからダウンロード可能である)。
- 6) 2013年8月のFASEB SRC(ニセコ)、2015年2月のPLM2015(東京)の二つの国際学会を協賛した。

1. 脂質メディエーターのフロー（産生・代謝・受容）に基づく生命応答に固有の代謝マップの構築

従来の脂質研究の最大の問題点のひとつは、脂質メディエーターの産生、代謝、受容の各ステップが研究室単位で培われてきた、いわば職人芸的技術に基づいて個別に取り扱われてきた点にあった。本領域の目標は、これまでの脂質研究の障壁となっていた研究室間の垣根を取り除き、強力な連携のもとに脂質メディエーターの産生、代謝、受容フローを包括的・横断的・総論的に捉え、生命応答の制御に関わる脂質代謝ネットワークを解明することであった。ここでは、脂質メディエーターのクラス別に研究成果の概要を整理した。

【エイコサノイド】領域代表の横溝は、ロイコトリエン B₄ 第二受容体である BLT2 とその内因性リガンド 12-HHT について、BLT2 欠損マウスや 12-HHT 産生酵素欠損マウスを用いることで、BLT2 の皮膚創傷治癒や消化管潰瘍に対する保護作用を初めて見出した (*FASEB J* 2010, *J Exp Med* 2014 他)。計画班員の杉本は PGE₂ 受容体群の欠損マウスを駆使して、EP3 による急性炎症、EP4 による脂肪分解の新しい機能を解明し (*J Immunol* 2014, *J Lipid Res* 2011)、更に各系での PGE₂ 産生経路の解析を計画班員の村上と連携して進めている。計画班員の宮地は、EP4 欠損マウスを用いてペラグラ皮膚炎における PGE₂ の役割を明らかにした (*Sci Rep* 2013, *PloS One* 2013)。計画班員の馬嶋は癌のリンパ節転移における COX-2/EP3/PGE₂ 経路の重要性を発見した (*J Clin Invest* 2014)。他にも、公募班員の古屋敷は精神疾患（鬱病）における COX-1/EP1/PGE₂ 経路の役割 (*J Neurosci* 2012)、横山は杉本と連携して PGE₂ 受容体 EP4 の大動脈瘤における役割

(*Circulation* 2014)、原は村上と連携して PGE₂ 合成酵素 mPGES-1 と癌の関連

(*Oncogene* 2012)、藤森は PGD₂ 合成酵素 L-PGDS と肥満の関連 (*FASEB J* 2010)、井上は横溝と共に BLT2/12-HHT 経路の喘息抑制作用 (*FASEB J* 2013) などを解明した。

【リゾリン脂質・スフィンゴ脂質】計画班員の青木はリゾリン脂質に関する研究を展開し、LPA が複数の産生経路で産生

され、毛根形成 (*EMBO J* 2011)、血管形成 (*J Biol Chem* 2011) に関与することを明らかにした。LPA については、公募班員の石井が骨髄造血ニッチ形成における LPA4 受容体の役割 (*Sci Rep, in press*)、植田が疼痛における LPA1 と LPA3 受容体の役割 (*Mol Pain* 2014) を発見した。また、濡木は青木と連携して、LPA 産生酵素オートタキシンの結晶構造を決定したことに加え (*Nat Struct Mol Biol* 2011)、他のリゾリン脂質産生酵素や受容体の結晶化を推進している。野口は PAF 合成酵素

(LPCAT2)/PAF 受容体経路の神経性疼痛における関与を解明した (*Mol Pain* 2012)。坂根は PA 代謝経路とリンクする DG キナーゼ (DGK) の解析を推進し、2 型糖尿病発症に関わる DGK δ がパルミチン酸含有 DG を選択的に産生することを明らかにした (*J Biol Chem* 2014)。S1P などのスフィンゴリン脂質については、公募班員の木原が S1P 代謝に関わる殆どの酵素を取扱い、その中にはシェーゲルン・ラルソン症候群の原因遺伝子 ALDH3A2 の発見、極長鎖脂肪酸合成に関わる TER の機能解明、スフィンゴリン脂質からの奇数脂肪酸の生合成経路の解明などの新知見が含まれる (*Mol Cell* 2012, *J Biol Chem* 2013, *Nat Commun* 2014)。多久和は S1P 受容体 S1P₂ がアナフィラキシーに伴う血管内皮バリアの制御や肝線維化に関わること、S1P₁ シグナルが早期エンドソーム上で起こること、S1P 合成酵素 (SphK1) の過剰発現がインスリン抵抗性の発症を抑制することなどを見出した

(*J Allergy Clin Immun* 2013, *Nat Med* 2012, *Hepatology* 2012, *Diabetes* 2012)。更に、計画班員の尾池はスフィンゴミエリン合成酵素 (SMS1) 欠損マウスの解析から、スフィンゴ脂質とメタボリックシンドロームの関連について新境地を開いた。

【新規抗炎症性脂質の発見】計画班員の有田は質量分析センターの中心として多くの研究者のリピドミクス解析を補佐するとともに、 ω 3 脂肪酸から産生される新規脂質メディエーター (18-HETE、17,18-EpETE 等) の同定に成功した (*J Exp Med* 2014, *FASEB J* 2014)。この中には、公募班員の國澤との連携で推進した新規抗アレルギー性脂質の発見も含まれる

(*Sci Rep, in press*)。また、國澤は別途、パルミチン酸による IgA 抗体の誘導やレ

チノイン酸によるマスト細胞分化の新規制御機構など、脂質免疫学の観点から斬新な概念を領域に提供した (*Nat Commun* 2012 & 2013, *Immunity* 2014)。

【脂質の代謝フロー】計画班員の村上は、第一、第二、第三世代脂質メディエーター全ての最上流に位置する PLA₂ 酵素群と、その下流で働く代謝酵素、受容体までの全てを網羅した研究を推進した。中でも、マスト細胞成熟における PLA₂G3/L-PGDS (PGD₂ 合成酵素)/DP1 (PGD₂ 受容体) パラクリン経路の発見は、計画班員 (横溝、杉本、有田、椛島ら) との連携が結実した成果のひとつである (*Nat Immunol* 2013)。村上は他にも、雄性生殖、免疫抑制、代謝疾患を制御する sPLA₂ とその下流の脂質フローを解明したほか (*J Clin Invest* 2010, *J Exp Med* 2013, *Cell Metab* 2014)、公募班員の原と連携して iPLA₂γ の生体内機能の解析 (*PloS One* 2014)、中西と共同で網膜階層における sPLA₂ 群の分布とその脂質プロファイル解析を推進した (未発表)。

本目標に向けての領域研究の成果は、脂質メディエーターのフロー (産生・代謝・受容) を横断的・総論的に網羅し、生命応答の制御に関わる固有の脂質代謝ネットワークに関する多くの新発見・新概念を含む。これらの研究成果が当該研究領域の世界的な底上げに大きく貢献したことは間違いなく、関連する疾患研究領域 (免疫、代謝、循環器等) への波及効果も見込まれる。総合的に見て、期待以上のものであったと評価できる。

2. 多様なモデル動物を利用した種を超えた脂質メディエーターの普遍的かつ新しい機能の発見

本領域の第二の目標は、従来哺乳動物に偏向していた脂質メディエーターの研究を他の簡便なモデル生物に展開し、生物種を超えた脂質メディエーターの普遍的かつ新しい機能の発見を目指すことであった。このため、モデル生物としてゼブラフィッシュ、メダカ、ショウジョウバエ、線虫を用いた研究を展開した。

ゼブラフィッシュを用いた研究は計画班員の青木と公募班員の久野が先駆者となり、リゾリン脂質メディエーターの産生、代謝、輸送、受容に及ぶ包括的な研究が展開された。具体的には、青木は

LPA 産生酵素オートタキシンと複数の LPA 受容体がゼブラフィッシュで完全に保存されていること、さらに LPA は複数の LPA 受容体を介し血管形成を制御することを明らかにし、LPA の種を超えた普遍的な機能の一例を示した。公募班員の久野は S1P 合成酵素 (Sphk1, 2)、S1P 輸送体 (spns2) のゲノム編集により、心臓の形態形成における S1P の役割を解明した。福嶋はメダカを用いた LPA 研究の土台を築いた (*Gene* 2014)。一方で、領域代表の横溝と計画班員の杉本は、ゼブラフィッシュにおけるロイコトリエンとプロスタノイドの受容体をそれぞれ同定し、個体の初期発生におけるエイコサノイドの役割を世界に先駆けて明らかにした (*PloS One* 2015, *BBRC* 2013)。

公募班員の梅田はショウジョウバエを用いた新規脂質シグナルの同定に従事し、ハエの体温調節行動が腸内細菌の産生する新規脂質メディエーター様分子 (HYA) により調節されていることを発見した (未発表)。このことは、現在世界的に注目を集めている腸内細菌フローラがユニークな脂質メディエーターの産生に関わることを示した初めての成果といえる。香山は、スフィンゴ糖脂質の脂肪貯蔵における役割について、ショウジョウバエを用いて解明した (*J Lipid Res* 2011)。また、久本は線虫 (*C. elegans*) の遺伝学を駆使して、別のタイプの脂質メディエーターであるアナンダミドの産生と受容に関わる新規遺伝子を同定し、この経路が神経ガイダンスに関わることを明らかにした (投稿中)。

以上の研究から、種を超えた脂質メディエーターの普遍的あるいは全く新しい機能の発見できたことは評価できる。個体発生におけるエイコサノイドの役割、腸内細菌由来の新規脂質メディエーターの発見は既成概念を凌駕する大きな成果であり、脂質メディエーター研究におけるモデル生物の有用性を実証することができた。一方で、植物や酵母などをモデル生物とした研究については残念ながら公募申請がなく、本領域で取り扱うことはできなかった。リゾリン脂質以外のメディエーターに関しては未発表の成果も多く、完成度という点では発表途上の段階にあることは否めない。当該研究領域あるいは他領域への波及効果が見込まれるまでには今一步の展開が必要である。

3. 臨床リソースを利用した脂質メディエーター異常がもたらす疾患の同定とその臨床応用に向けての理論基盤の確立

本研究の第三の目標は、臨床リソースを利用した脂質メディエーターの臨床研究であった。

計画班員の清原は、福岡県久山町の一般住民を対象とした追跡調査の成績を用いて、C反応性蛋白高値群において血清エイコサペンタエン酸・アラキドン酸

(EPA/AA)比と心血管病の発症リスクとの間に有意な負の関連があること、EPA/AA比の低下は悪性腫瘍による死亡の有意な危険因子であることなどを確かめた (*Atherosclerosis*, 2013)。また、血清1,25ジヒドロキシビタミンD低値が慢性腎臓病の危険因子であることを報告した (*Circ J*, 2014)。更に、領域班員からの情報を元に脂質メディエーターの関連遺伝子の一塩基多型 (SNPs) と生活習慣病との関連を包括的に検討し、PLA2G3 と HDL コレステロール、PA-PLA1 と body mass index の関連を示唆する結果を得たが (未発表)、久山町研究での追跡調査では規模に限界があり、これ以上の情報を得ることはできなかった。

計画班員の栢島は、病因、病態不明の好酸球性膿疱性毛包炎において、毛包脂腺周囲への好酸球浸潤に PGD₂-PPAR γ 経路が関わることを示唆した (*J Allergy Clin Immunol* 2012)。この PGD₂ 作用は、好酸球性膿疱性毛包炎の第一選択薬であるインドメタシンの薬理作用を説明すると共に、皮膚疾患における脂質メディエーターによる慢性炎症誘導機構の解明に繋がった。計画班員の村上は sPLA₂ 欠損マウスの解析結果をヒトへと展開し、尾池と連携してヒト内臓脂肪における PLA2G5 の発現と血中 LDL 濃度が逆相関すること、大腸癌における PLA2G3 の発現量が術後生存率と逆相関することを報告した (*Cell Metab* 2014, *Anticancer Res* 2015)。また計画班員の杉本は、PGE₂ 受容体 EP4 欠損マウスの解析結果をヒトに展開し、EP4 の SNPs と肥満の間に負の相関性を見出している (未発表)。更に、公募班員の下村は計画班員の青木と連携して、先天性縮毛乏毛症の原因遺伝子である PA-PLA1/LIPH (LPA 産生酵素)、LPA6

(LPA 受容体)の臨床研究を展開し、常染色体劣性型の日本人 30 家系で LIPH 遺伝子のミスセンス変異を確認した (*J Invest Dermatol*, 2012)。

公募班員の瀬藤は質量顕微鏡の技術をアルツハイマー病 (AD)患者の脳に適用し、DHA 含有ホスファチジルコリンが AD 発症にともなって減少することを明らかにした (*Sci Rep* 2014)。更に、ヒトの毛髪や腺リンパ腫を含め (*PLoS One* 2011, *Anal Bioanal Chem* 2014)、様々な組織を対象とした質量顕微鏡による脂質の可視化に成功している。更には、新規マトリックスによる質量顕微鏡解析法の開発

(*Surf Interface Anal* 2014)や、単離した細胞における 1 細胞レベルでの質量顕微鏡解析法の開発 (*Biochimie* 2014)など、脂質メディエーター研究における新規の質量顕微鏡法の開発も積極的に行った。1 細胞レベルの超高感度脂質質量分析の新規解析技術については公募班員の中西も取り組み、これを実現した (未発表)。

更に、脂質メディエーターを基盤とした新規創薬に向けての成果が幾つか得られている。領域代表の横溝は、LTB₄ 第一受容体 BLT1 の網膜加齢黄斑変性症 (AMD)発症における役割を見出しており、BLT1 拮抗薬が AMD の新規治療薬となる可能性がある (2015 年特許出願)。計画班員の杉本は、EP4 受容体に対する機能性抗体を確立し、これが炎症性疾患に対して治療効果を示すことを見出した (特許 2 件取得)。青木は製薬企業と共同で LPA 産生酵素オートタキシンの阻害剤開発を行い、複数の特許申請を出すに至っている。公募班員の横山はヒト大動脈瘤から新規バイオマーカー候補を網羅的に探索し (特許取得)、EP4 拮抗薬の臨床治験に向けた研究を推進している。これらの研究成果は新規創薬に向けての展開が期待される。

領域の中核のひとつとして設置した SNPs 解析センターから有意な結果がそれほど多く得られなかった点は残念であるが、久山町研究という限られた母集団という限界のある中で、このような解析が脂質メディエーター全体を網羅する形で行われたことには大きな意義がある。また、本領域で培われた新しい高感度質量分析・質量顕微鏡の技術は、今後のヒト臨床検体の脂質メディエーター分析に

役立つことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 274 件)

1. Endo J, Sano M, Isobe Y, Fukuda K, Kang J X, Arai H, Arita M. 18-HEPE, an n-3 fatty acid metabolite released by macrophages, prevents pressure overload-induced maladaptive cardiac remodeling. *J Exp Med* 211, 1673-1687, (2014), 10.1084/jem.20132011, 査読有
2. Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, Koga T, Sugimoto Y, Yokoyama C, Nakamizo S, Kabashima K, Narumiya S, Shimizu T, Yokomizo T. 12-hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor. *J Exp Med* 211, 1063-1078, (2014), 10.1084/jem.20132063, 査読有
3. Ogawa F, Amano H, Eshima K, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Kumagai Y, Satoh Y, Narumiya S, Majima M. Prostanoid induces premetastatic niche in regional lymph nodes. *J Clin Invest* 124, 4882-4894, (2014), 10.1172/JCI73530, 査読有
4. Taketomi Y, (31名) Murakami M. Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A2-prostaglandin D2-DP1 receptor paracrine axis. *Nat Immunol* 14, 554-563, (2013), 10.1038/ni.2586, 査読有
5. Inoue A, Ishiguro J, Kitamura H, Arima N, Okutani M, Shuto A, Higashiyama S, Ohwada T, Arai H, Makide K, Aoki J. TGFalpha shedding assay: an accurate and versatile method for detecting GPCR activation. *Nat Methods* 9, 1021-1029, (2012), 10.1038/nmeth.2172, 査読有

〔学会発表〕 (計 862 件)

1. Yokomizo T. Receptors for leukotriene B4. Lipid mediators in health and disease - a tribute to Bengt Samuelsson, 2014/8/27-29, Stockholm
2. Yokomizo T. Leukotriene B4 receptors: BLT1 and BLT2. Faseb SRC: Lysophospholipid and Other Related Medaitors-From Bench to Clinic, 2013/8/4-9, Niseko
3. Yokomizo T. Aspirin delays skin wound healing by reducing the production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for BLT2 receptor. Experimental Biology 2013, 2013/4/20-24, Boston
4. Yokomizo T. Generation of a high-affinity anti-FLAG monoclonal antibody 2H8. 5th Annual International Congress of Antibodies, 2013/3/18-20, Hangzhou, China
5. Yokomizo T. Roles of leukotriene B4 receptors in inflammation and immunity. 12th

Biennial International Endotoxin & Innate Immunity Society (IEIIS) Meeting, 2012/10/23-26, Tokyo

〔図書〕 (計 8 件)

1. 横溝 岳彦, 青木 淳賢, 杉本 幸彦, 村上 誠: 最新生理活性脂質研究, 遺伝子医学 MOOK24, 304 ページ, メディカルドゥ社 (2013)
2. Yokomizo T, Murakami M: Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols. 印刷中 Springer 社 (2015)

〔その他〕

ホームページ等

脂質マシナリー領域 HP

<http://plaza.umin.ac.jp/lipids/>

研究代表者 HP

http://plaza.umin.ac.jp/j_bio/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横溝 岳彦 (YOKOMIZO, Takehiko)
順天堂大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 60302840

(2) 研究分担者

青木 淳賢 (AOKI, Junken)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号: 20250219

村上 誠 (MURAKAMI, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・参事研究員
研究者番号: 60276607

馬嶋 正隆 (MAJIMA, Masataka)

北里大学・医学部・教授
研究者番号: 70181641

清原 裕 (KIYOHARA, Yutaka)

九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 80161602

杉本 幸彦 (SUGIMOTO, Yukihiro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授
研究者番号: 80243038

有田 誠 (ARITA, Makoto)

独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・チームリーダー
研究者番号: 80292952