

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005 ～ 2009

課題番号：17054039

研究課題名（和文） 核内癌抑制因子による遺伝子発現制御システムの解析

研究課題名（英文） Analysis of the gene transcriptional network system regulated by nuclear tumor suppressive factors

研究代表者：

田中 信之 (TANAKA NOBUYUKI)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80222115

研究成果の概要（和文）：癌細胞がグルコース代謝を主なエネルギー供給源として増殖するが、この代謝の変化が癌細胞の増殖に有利に働いていると考えられている。我々は癌抑制因子 p53 がグルコース代謝を制御しており、p53 の機能が欠損すると転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を介してグルコース代謝が亢進し、そのことが癌化に重要であることを発見し、p53 の新たな癌抑制機構を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Cancer cells preferentially utilize aerobic glycolysis for energy provision and this metabolic change is important for tumour growth. In this study period, we found that tumor suppressor p53 limits glycolysis. and that loss of function of p53 induces enhancement of glycolysis through activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B. We also found that enhanced glycolysis is essential for oncogene-induced cell transformation in p53-deficient cells, and propose a novel mechanism for tumor suppression by p53.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	21,600,000	0	21,600,000
2006年度	19,600,000	0	19,600,000
2007年度	19,600,000	0	19,600,000
2008年度	12,600,000	0	12,600,000
2009年度	12,600,000	0	12,600,000
総計	86,000,000	0	86,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：分子生物学

キーワード：癌化、癌抑制、p53、グルコース代謝、NF- $\kappa$ B、グルコーストランスポーター、O-GlcNAc修飾

## 1. 研究開始当初の背景

代表的な癌抑制因子である p53 は、細胞周期及びアポトーシスの制御に重要であり、転写活性化因子として機能し、その標的遺伝子群の発現誘導を介してこれらの機能を発揮する。同様に、細胞周期制御(抑制)に働く癌抑制因子 Rb は、転写活性化因子 E2F と結合してその転写活性を抑制する因子であり、周囲のクロマチン構造を変化させることで E2F を介する転写を抑制していると考えられている。興味あることに、細胞増殖の誘導に重要な転写因子 E2F-1 を欠損するマウスが、癌化に不利になるという予想に反して腫瘍を発生しやすくなることから考えて、Rb によるクロマチンレベルでの転写抑制作用そのものが癌化の抑制に重要だと考えられる。Rb と p53 は、細胞の老化にも重要な働きをしており、テロメアの障害を関知して p53 が誘導され、Rb を介した E2F 領域のクロマチン再編成により細胞老化を来すと考えられている。この p53 及び Rb 系を介したクロマチンの制御は、癌遺伝子を導入した細胞でも重要な役割をなしており、Rb 系を標的とする活性型 ras 遺伝子を導入した正常線維芽細胞は、急速に細胞老化を来して増殖を停止する。更には、c-myc、活性型 ras、アデノウイルス E1A 等の Rb 系を標的とする癌遺伝子を導入した細胞は、ストレスを引き金として p53 を介してアポトーシスが起り、排除される。このように、p53 系及び Rb 系を介した遺伝子発現制御系の変化が細胞の癌化、老化、死を調節していることが推測されるものの、その実態は全く明らかではない。

p53 系と Rb 系の制御破綻は癌化につながる重要な経路であるにも関わらず、その転写制御における相互作用は明らかではない。申請者は、既に Rb 系の制御が破綻した細胞で p53 による転写誘導が増強する、あるいは低下する標的遺伝子群を同定しており、先端的であると考え。更に、本研究から得られる結果は、癌化に至る核内システムの変化を追うものであり、このシステムを明らかにすることで、選択的な癌の治療や予防に向けた薬剤開発の開発に向けた標的を提供するものであると考えている。

これらの背景に対して、申請者らは世界に先駆けて p53 の標的である Bcl-2 ファミリー分子 Noxa を同定し、アポトーシスの実行分子の一つであることを明らかにし

発表している。これらの解析は、世界的に見ても始まったばかりのものであり、申請者らはその先端的な研究を行っていると考えている。更に、これまでに報告の無い多くの新規 p53 標的遺伝子を同定しており、国内外の関連する研究においても充分先端的であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は、p53 と Rb という癌抑制転写因子のクロマチンレベルでの相互作用を明らかにし、その制御系のどの部分が破綻すると核内でどのような遺伝子発現の変化が起き、ひいては癌化を来すか、あるいは老化、死によって排除されるかを明らかにすることで、癌化を引き起こす核内制御系の破綻がいかなるものかを解明する、言い換えれば癌抑制における DECODE システムを解明することを目的としている。具体的には、1) p53 の標的遺伝子のなかで、Rb 系が破綻した際に発現が変化する遺伝子群を同定し機能を解析することで癌抑制あるいは老化・死に重要な標的遺伝子を明らかにする。2) p53 自身がクロマチン構造に及ぼす作用を明らかにすることで、p53 自身及び p53 が影響する他の転写システムの制御体系を明らかにする。3) Rb によるヘテロクロマチン化の促進によって誘導される細胞老化を制御する標的遺伝子を解明すると共に、その経路のどの部分が破綻すると癌化に結びつくのかを明らかにする。4) p53 によるアポトーシス誘導機構を解明することで、癌遺伝子が活性化した細胞を選択的に排除する機構を明らかにすることを目的としている。当領域では、転写因子複合体の解析、クロマチン修飾複合体の解析及びその標的遺伝子の解析を通して DECODE システムを解明し、それによって生命現象を理解することを行うものであり、多くの研究と連携して発展させることが期待出来る。

p53 系と Rb 系の制御破綻は癌化につながる重要な経路であるにも関わらず、その転写制御における相互作用は明らかではない。申請者は、既に Rb 系の制御が破綻した細胞で p53 による転写誘導が増強する、あるいは低下する標的遺伝子群を同定しており、先端的であると考え。更に、本研究から得られる結果は、癌化に至る核内システムの変化を追うものであり、このシステムを明らかにすることで、選択的な癌の治療や予防に向けた薬剤開発の開発に

向けた標的を提供するものであると考えている。

### 3. 研究の方法

- 1) p53 の標的遺伝子のなかで、Rb 系が破綻した際に発現が変化する遺伝子群を同定し機能を解析し、癌抑制あるいは老化・死に重要な標的遺伝子を明らかにする。この研究に関しては、マイクロアレイ解析により選び出した第一候補 180 種類の確認は終了しているものの、第 2 候補の確認はまだ行っていない。この確認を進めると共に、RNA プロットにて確認した候補遺伝子群に対しては、細胞に強制発現させて機能を解析する。同時に、RNAi 法を用いて機能喪失実験を行う。特に、この研究は発現が無くなった時にどのような影響があるかを調べるのが重要であり、必要であると考え。更に、重要な役割をする分子に関しては、遺伝子欠損マウスを作製し、マウス個体レベルでの影響を調べる。同時に、これら標的遺伝子群のプロモーターを同定し、転写制御領域を解析する。引き続き、p53 と Rb/E2F が作用する部位を同定し、細胞内でどのように影響を与えるかを、クロマチン免疫沈降法を用いて解析する。
- 2) p53 自身がクロマチン構造に及ぼす作用を明らかにすることで、p53 自身及び p53 が影響する他の転写システムの制御体系を明らかにする。この研究は p53 と NF- $\kappa$ B システムで開始しており、クロマチン免疫沈降法を中心に、染色体上で転写因子・クロマチン構造転換因子の会合、ヒストンの修飾の変化を調べている。既に技術的な問題はないと考える。更に、この転写因子間相互作用が、癌化及び老化の過程でどのように変化していくかを解析していく。これらの解析を、NF- $\kappa$ B のみではなく p53 と共役する Smad 系でも調べると共に、その他の転写因子間においても調べていきたいと考える。同時に、この研究は転写因子間、ないし転写因子・クロマチン構造転換因子の結合の変化を調べるものであり、これらの複合体に含まれる新たな因子の同定を行うことで、その制御の全貌が明らかになると考えられる。従って、タンパクの精製による結合分子の同定も必要である。
- 3) Rb によるクロマチン再編成によって誘導される細胞老化を制御する標的遺伝子を解明すると共に、その経路のどの

部分が破綻すると癌化に結びつくのかを明らかにする。現在、Rb 及び Rb の変異体 (HDAC との結合部位の変異体を含む) を遺伝子導入するためのアデノウイルスを作製し終えている。これらを用いて、Rb の強制発現による変化を解析すると共に、発現が変化する標的遺伝子群の同定を行う。更に、クロマチン構造の変化を、各標的遺伝子に対して解析することで、老化の誘導における標的遺伝子発現制御をクロマチンの構造変化でとらえると共に、どのような遺伝子が老化の誘導に必要であるかを明らかにする。更に、癌遺伝子を導入したときのクロマチンの変化を解析する。この研究は、田中及び佐藤が行い、解析に必要な設備 (マイクロアレイ装置一式を含む) は既に整っている。p53 によるアポトーシス誘導機構を解明する。これは 1 の研究と関連するもので、実際に発現に変化の有る遺伝子産物が、どの経路に働いてアポトーシス誘導を制御しているかを明らかにするものである。現在、BH3-only 因子がどのようにして Bax/Bak を活性化することも分子機構を解析中であり、Bax 結合分子も同定している。更に、BH3-only 因子は細胞質で Bcl-2 ファミリー分子 Mc1-1 と結合してミトコンドリアに運ばれるということも見出ししており、この機構がいかにして Bax/Bak の活性化につながるかを更に明らかにしていく。この研究は飛梅が中心になって行い、解析に必要な設備は整っている。

### 4. 研究成果

これらの研究計画を基に解析を進めたが、そのなかで特に進んだ結果について述べる。

- 1) 我々は、クロマチン上で p53 と転写因子 NF- $\kappa$ B が会合しており、それによって p53 が NF- $\kappa$ B の転写活性化能を抑制していることを見いだした。更に p53 欠損マウス胎児線維芽細胞 (MEF) や癌細胞で数多く報告されている変異体 p53 を強制発現させた正常 MEF では転写因子 NF- $\kappa$ B の活性が恒常的に高いことを発見した。NF- $\kappa$ B は多くの癌細胞で恒常的に活性が上昇していることが知られており、癌化に関与することが想像されてきた転写因子である。p53 欠損細胞は癌遺伝子を単独で遺伝子導入することでトランスフォームし、腫瘍形成能を獲得することが知られているが、このことに NF- $\kappa$ B の活性化が関与するかを解析し

た結果、p53 欠損細胞に癌遺伝子 *ras* を発現させた際の腫瘍形成能の獲得が、NF- $\kappa$ B のサブユニット p65 を RNAi や遺伝子欠損させることで全く無くなることを発見した。更に、p53 欠損細胞で起こっている様々な変化を解析する過程で、p53 欠損細胞では正常細胞に比べてグルコース消費量、即ち、グルコース代謝が増大していること、この現象は p53/NF- $\kappa$ Bp65 両欠損細胞ではみられなくなることを発見した。癌細胞での代謝系の変化、特に解糖系を主なエネルギー源とするワールブルグ効果に関しては古くから知られている。この、p53 欠損細胞でみられたグルコース消費の増大は p53/NF- $\kappa$ Bp65 両欠損細胞ではみられなくなったことから、この現象が p53 欠損細胞が癌遺伝子によって腫瘍形成能力を獲得するのに重要であることが推測された。そこで、RNAi を用いた機能破壊実験を行うと、部分的にはあるが p53 欠損細胞でのグルコース消費量の増大は抑えられると共に、*ras* がん遺伝子による、軟寒天培地でのコロニーの形成も抑制された。更に、p53 欠損細胞で NF- $\kappa$ Bp65 をノックダウンすると *ras* がん遺伝子による軟寒天培地でのコロニーの形成が抑えられるが、この細胞に GLUT3 を強制発現させると、コロニー形成能が部分的に回復した。従って、GLUT3 の誘導が p53 の機能が無い細胞でのグルコース代謝の増大とがん化の起こりやすさに関与していると考えられた。

このように、p53 は NF- $\kappa$ B の機能を制限することで、グルコース代謝を制御しており、p53 の機能が失われると IKK-NF- $\kappa$ B 経路の恒常的な活性化によってグルコース代謝の亢進が起こる。面白いことに、p53 欠損細胞での IKK の活性の亢進は、NF- $\kappa$ B の活性を抑制するとみられなくなること、解糖系の阻害剤を用いると IKK の活性が抑制されることを見いだしたことから、p53 の機能が無い状態では IKK-NF- $\kappa$ B-グルコース代謝のポジティブフィードバックによるグルコース代謝の亢進が起こっていると考えられた。この機構を使って、がん細胞では自己増幅的にグルコース代謝の増大が起こり、エネルギーを大量に作り出す機構が働いているのではないかと推測された。

このポジティブフィードバックの機構として、我々は IKK  $\beta$  の 733 番目のセリンが O-GlcNAc (O-linked-N-acetylglucosamine) 修飾を受けることを見いだした。この修飾部位はリン酸化を受けることで IKK  $\beta$  の活性が抑制される部位

であり、O-GlcNAc 修飾を受けることでこのリン酸化が阻害されて恒常的な活性化を起こしているのではないかと考えられる。この O-GlcNAc 修飾は、p53 欠損細胞 (グルコース代謝が亢進している; 前述) で恒常的に起こっており、また正常細胞を高グルコース培地で培養すると起こる。これに対して p53 欠損細胞をグルコースを含まない培地で培養するとみられなくなることから、O-GlcNAc 修飾自体は解糖系が亢進すると増大するものであり、p53 が機能欠損してグルコース代謝が亢進するとこの機構が働きだすのではないかと考えられる。ヒトの正常繊維芽細胞は、がん遺伝子である活性化 *ras*、*c-myc*、SV40 ウイルス T 抗原 (T 抗原は p53 を不活性化する) を遺伝子導入することでトランスフォームさせることができるが、トランスフォームさせたヒトの細胞もグルコース代謝が著明に亢進すると共に、IKK  $\cdot$  の恒常的な活性化と O-GlcNAc 修飾の亢進が観察された。これらのことから、この機構を介して、がん細胞はエネルギー産生を亢進させているのではないかと考えられた。

2) 食道癌、胃癌、肺癌等多くの癌細胞で恒常的に活性が亢進している Hedgehog シグナルが p53 の分解を促進する現象を初めて発見した。この分子機構を解析した結果、p53 を分解するユビキチンリガーセ Mdm2 のリン酸化を介した活性化が誘導されることを明らかにした。更に、Hedgehog シグナルにより DNA 損傷に伴う p53 タンパクの蓄積が部分的に抑制され、アポトーシスの誘導の低下が観察された。興味あることに Hedgehog シグナルの活性化により細胞増殖の促進が見られると同時に、DNA 複製ストレス (オンコジェニックストレス) の主体と考えられている DNA 損傷応答が誘導された。これらの結果から、Hedgehog シグナルの活性化はそれ自身では細胞増殖を誘導するが、同時に活性化されるオンコジェニックストレスに対しては、その標的である p53 の機能を抑制することで、p53 による癌化の監視機構を逃れる様に働いていることを明らかにし、癌化の促進因子として機能していることを見出した。そこで、正常 p53 遺伝子を発現し、Hedgehog シグナルが更新しているヒト培養癌細胞を解析し、Hedgehog シグナルをブロックすると p53 タンパクが蓄積し、アポトーシスや細胞増殖を阻害すること、野生型 MEF では見られないものの、Hedgehog シグナルの活性化は活性化型

ras と共同して p53 遺伝子が 1 アレル欠損した MEF をトランスフォームさせやすくすることを見いだした。Hedgehog シグナルは創傷治癒過程で活性化されるものであり、慢性炎症による発癌過程での関与に関してこれから解析を続けたいと考えている。

- 3) p53 の新たな標的遺伝子#130 を同定している。この遺伝子産物は、複合型ユビキチンリガーゼ E3 のサブユニットである cullin3 と結合して基質特異的なアダプター分子として機能する分子であることを見いだすと共に、yeast two-hybrid によりこの分子の標的となつて分解される蛋白を#130BP-1 同定した。#130 を強制発現させると G2/M 停止が誘導され、その後アポトーシスが誘導されることを見いだしており、その分子機構を解析した。その結果、#130BP-1 が分裂期の中心体に局在し、分裂期キナーゼである Aurora-A と結合してそのキナーゼ活性を増強する新規の活性化因子であることを見いだした。更に、#130 は #130BP-1 及び Aurora-A と 3 量体を形成し、結果として Aurora-A の分解を誘導すると共にその活性も阻害すること、Aurora-B と結合して抑制することを、細胞を用いた解析及び in vitro kinase assay で明らかにした。RNAi による機能破壊実験では、#130 の発現を抑制すると染色体分配の遅延及び細胞分裂時の midbody の切断が充分に起こらずに多核化することが見いだされた。この現象は Aurora-B の正常な分解が起こらないことによるものと考えられた。更に、細胞にノコダゾール処理を行うと、p53 が正常に存在すればスピンドルチェックポイントが働いて分裂期で細胞周期が停止するが、#130 の発現を抑制すると分裂期の停止が起こらずに細胞周期が進行して、アポトーシスが起こることを見いだしている。このことから、M 期の進行が正常に起こらないと p53 が誘導されて M 期を停止させるように働くが、この現象には#130 が関与しており、#130 が無いと M 期の停止が起こらずに p53 によるアポトーシス誘導が起こって細胞が排除されることが推測された。p53 による分裂期制御についてはこれまでに解析されておらず、新たな p53 の機能を明らかにできるのではないかと考えている。

## 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 10 件)

- 1) Aikawa, T., Shinzawa, K., Tanaka, N., Tsujimoto, Y. (2010). Noxa is necessary for hydrogen peroxide-induced caspase-dependent cell death. FEBS Lett 584, 681-688. (査読有)
- 2) Ando, M., Uehara, I., Kogure, K., Asano, Y., Nakajima, W., Abe, Y., Kawauchi, K., Tanaka, N. (2010). Interleukin 6 enhances glycolysis through expression of the glycolytic enzymes hexokinase2and6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3. J Nippon Med Sch 77, 97-105. (査読有)
- 3) Chen, H.M., Tanaka, N., Mitani, Y., Oda, E., Nozawa, H., Chen, J.Z., Yanai, H., Negishi, H., Choi, M.K., Iwasaki, T., et al. (2009). Critical role for constitutive type I interferon signaling in the prevention of cellular transformation. Cancer Sci 100, 449-456. (査読有)
- 4) Kawauchi, K., Araki, K., Tobiume, K., Tanaka, N. (2009). Loss of p53 enhances catalytic activity of IKK $\beta$  through O-linked beta-N-acetyl glucosamine modification. Proc Natl Acad Sci U S A 106, 3431-3436. (査読有)
- 5) Kawauchi, K., Araki, K., Tobiume, K., Tanaka, N. (2008). p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- $\kappa$ B pathway and inhibits cell transformation. Nat Cell Biol 10, 611-618. (査読有)
- 6) Abe, Y., Oda-Sato, E., Tobiume, K., Kawauchi, K., Taya, Y., Okamoto, K., Oren, M., and Tanaka, N. (2008). Hedgehog signaling overrides p53-mediated tumor suppression by activating Mdm2. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 4838-4843. (査読有)
- 7) Araki, K., Kawauchi, K., and Tanaka, N. (2008). IKK/NF- $\kappa$ B signaling pathway inhibits cell-cycle progression by a novel Rb-independent suppression system for E2F transcription factors. Oncogene 27, 5696-5705. (査読有)
- 8) Kawauchi, K., Araki, K., Tobiume, K., and Tanaka, N. (2008). Activated p53 induces NF- $\kappa$ B DNA binding but suppresses its transcriptional activation. Biochem Biophys Res Commun 372, 137-141. (査読有)
- 9) Yagi, S., Oda-Sato, E., Uehara, I., Asano, Y., Nakajima, W., Takeshita, T., and Tanaka, N. (2008). 5-Aza-2'-deoxycytidine restores proapoptotic function of p53 in cancer cells resistant to p53-induced apoptosis. Cancer Invest 26, 680-688. (査読有)
- 10) Nakajima, W., and Tanaka, N. (2007). Synergistic induction of apoptosis by p53-inducible Bcl-2 family proteins Noxa and Puma. J Nippon Med Sch 74, 148-157. (査読有)

[学会発表] (計 38 件)

- 1) Nakajima, W., Yumi, Asano., Tanaka, N.: Mechanism of Bax activation by Noxa and other BH3-only proteins. Cold Spring Harbor Laboratory Cell Death meeting 2009, Cold Spring Harbor Laboratory, (NY, USA)
- 2) 田中信之: 癌化における IKK $\beta$  の O-GlucNAc 修飾の役割. 第 8 2 回 日本生化学会大会 シンポジウム「翻訳後修飾 ADP-リボシル化と O-GlucNAc 化の意義」、神戸、2009
- 3) 阿部芳憲、鈴木陽輔、田中信之: 癌化に関わる新規 hedgehog シグナル伝達分子の解析. 第 32 会 日本分子生物学会年会, 神戸、2009
- 4) 上原郁野、安藤大、小暮佳代、浅野由ミ、川内敬子、田中信之: 大腸炎誘発癌におけるグルコース代謝亢進の役割の解析. 第 32 会 日本分子生物学会年会, 神戸、2009
- 5) 川内敬子、田中信之: Loss of p53 enhances NF- $\kappa$ B activation via catalytic activity of IKK. 第 32 会 日本分子生物学会年会, 神戸、2009
- 6) 中嶋亘、浅野由ミ、田中信之: Apoptosis 誘導因子 Bax の活性化機構の解析. 第 32 会 日本分子生物学会年会, 神戸、2009
- 7) Tanaka, N. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- $\kappa$ B pathway and inhibits cell transformation. JCA-AACR Joint Symposium “NF- $\kappa$ B is a Novel Molecular Target of Cancer/Leukemia”, Nagoya, October, 2008
- 8) Kawauchi, K., Araki, K., Tobiume, K., Tanaka, N. p53 regulates glucose metabolism IKK and NF- $\kappa$ B: An integral role in cell transformation. Keystone SYMPOSIA-StemCells, Cancer and Aging. Singapore, October, 2008
- 9) 中嶋亘、田中信之: BH3-only 因子 Noxa によるアポトーシス誘導機構の解析 第 31 回日本分子生物学会年会、第 81 回日本生化学会大会 合同年会、神戸、2008
- 10) 小野寺恵吾、川内敬子、佐藤 (織田) 恵理、上原郁野、田中信之: p53 のネガティブレギュレーターとして機能する p53 新規誘導遺伝子の同定 第 31 回日本分子生物学会年会、第 81 回日本生化学会大会 合同年会、神戸、2008
- 11) 阿部芳憲、鈴木陽輔、田中信之: 癌化に関わる新しい hedgehog 経路制御機構の解析 第 31 回日本分子生物学会年会、第 81 回日本生化学会大会 合同年会、神戸、2008

12) 安藤大、川内敬子、荒木啓吾、飛梅圭、田中信之: p53 の IKK-NF- $\kappa$ B 経路を介したグルコース代謝の制御による新規癌抑制機構 第 31 回日本分子生物学会年会、第 81 回日本生化学会大会 合同年会、神戸、2008

13) Nakajima, W., Tanaka, N. Sequential activation of Bax is separately regulated by Bcl-2 family proteins. 2007 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting “Cell Death”, 2007, Cold Spring Harbor, New York, US

14) Abe, Y., Oda-Sato, E., Tobiume, K., Kawauchi, K., Tanaka, N. Negative regulation of p53 by Hedgehog signaling. EMBO WORKSHOP 2007, Molecular Mechanisms of Cell Cycle Control in Normal & Malignant Cells, 2007, Spetses Island, Greece

その他、計 34 件

[その他]

ホームページ等

<http://www.nms.ac.jp/ig/moloncol/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中 信之 (TANAKA NOBUYUKI)  
日本医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 80222115

### (2) 研究分担者

阿部 芳憲 (ABE YOSHINORI)  
日本医科大学・老人病研究所・助教  
研究者番号: 00386153

上原 郁野 (UEHARA IKUNO)  
日本医科大学・老人病研究所・助教  
研究者番号: 50434139

中嶋 亘 (NAKAJIMA WATARU)  
日本医科大学・老人病研究所・助教  
研究者番号: 40557500

佐藤 (織田) 恵理 (SATO(ODA) ERI)  
日本医科大学・老人病研究所・講師  
研究者番号: 90339440

川内 敬子 (KAWAUTI KEIKO)  
日本医科大学・老人病研究所・講師  
研究者番号: 40431138

飛梅 圭 (TOBIUME KEI)  
日本医科大学・老人病研究所・講師  
研究者番号: 40350037

### (3) 連携研究者

無し