

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19281

研究課題名(和文) 過剰な遺伝子増幅を誘導するシグナル経路を明らかにする

研究課題名(英文) Elucidation of the signaling pathways that induce gene amplification

研究代表者

中山 啓子 (NAKAYAMA, Keiko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60294972

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの遺伝子数は通常一細胞あたり2対存在するが、がん細胞では、本来2対であるべき遺伝子の数が増加している事(遺伝子増幅)が頻りに観察されている。しかし、遺伝子増幅がどのように起こるのか、その分子機構について、特に哺乳動物細胞では不明である。私たちはTGF-シグナルを活性化すると、がん遺伝子mycを含む領域に遺伝子増幅を誘導することを見出した。このシステムを用いて遺伝子増幅の分子機構を明らかにすることを旨とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん・悪性新生物は、長く我が国の死亡原因の第一位であり、その克服は喫緊の課題である。次世代シーケンサーを活用した新しい測定技術によりがんの多くの細胞は遺伝子の数の異常があることが、知られるようになったが、その分子機構は不明である。本研究ではそれを明らかにする新しいモデルの確立を目指したが、現在のところ普遍的なモデルとしての確立には至らなかった。この問題は生物学的としても悪性新生物を理解する上でも興味深い課題であり、今後も研究を進めて行くことが重要である。

研究成果の概要(英文)：When the time course of amplification after TGF- stimulation was examined, cell proliferation had already stopped on the second day after the start of stimulation, but no gene amplification was observed, and amplification occurred on the 28th day. To confirm that this is a universal phenomenon in NMuMG cells, we purchased new NMuMG cells and further cloned the cells by limiting dilution. After stimulation with TGF- , all the clones stopped growing and then started growing again, avoiding the inhibition of growth by TGF- , as previously reported. However, no amplification of myc was observed in these clones, suggesting that this is not a universal phenomenon in NMuMG cells.

研究分野：発がん機構の分子メカニズムについて、生化学的および分子生物学的にアプローチしている

キーワード：遺伝子増幅 TGF- 刺激 Myc遺伝子 シグナル伝達経路

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトは、二倍体生物であり、遺伝子数は通常一細胞あたり2対である。しかし、がん細胞では、本来2対であるべき遺伝子の数が染色体上もしくは染色体外で増加している事(遺伝子増幅)が非常に頻回に観察されている。過去10年あまりの間に、次世代シーケンサーを用いた一細胞ゲノムシーケンス法が開発され、遺伝子増幅がヒト癌のおよそ半数に見られること、さらに腫瘍組織内でも細胞単位で遺伝子増幅の程度が非常に多様であることが報告されている。このような遺伝子増幅が、発がんの誘引となっているのか、または発がんの結果としてこのような状態が起こっているのかについては、詳細な検討が必要ではある。しかしながら、増幅している遺伝子が、がん遺伝子であり大量の遺伝子産物が生成されると、それはがんの成長、がんの伸展に大きく貢献することが予想される。すなわち遺伝子増幅は、発がんの誘因もしくはがんの進展に寄与する現象であると考えられる。

しかしながら、遺伝子増幅がどのように起こるのか、その分子機構についての研究は、主に原核生物を使った研究の結果を、真核生物に演繹して検討がなされており、哺乳動物細胞で遺伝子増幅の分子機構の全貌は明らかではない。これまでの研究は染色体上でどのような現象が遺伝子増幅を引き起こすかの解析にとどまっていて、細胞外からの刺激や、細胞内のシグナル伝達経路についての検討は全くなされていない。

一方、TGF- (Tumor Growth Factor-) シグナルの長期間の活性化が、特異的にかつ再現性を持ってマウス染色体15番上のがん遺伝子 *myc* を含む領域とその近接する領域の遺伝子増幅を誘導することを見出している。すなわち、哺乳類細胞で遺伝子増幅を任意に誘導できるシステムを手に入れたと考えている。

2. 研究の目的

遺伝子の過剰な増幅はDNA損傷を誘導する刺激によって引き起こされることから、DNA損傷修復時の再構成のミスや複製の過剰によると考えられている。しかし、その分子メカニズムの解析は適当なモデル系がないためにほとんど進んでいない。一方で、多くの固形がんでは遺伝子増幅が高頻度で起こっていることが明らかとなり、発がんまたはがんの維持機構に重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。

本研究課題で私たちは、主な研究対象としてNMuMG細胞へのTGF- 刺激を考えている。TGF- 刺激という生理的な刺激が特定の遺伝子領域を増幅することが認められている。この現象はこれまでに全く報告されていないが、遺伝子増幅機構の解析をするにあたり非常に優れたモデル系であると考えている。

がんは、ゲノム・遺伝子の異常さらにエピゲノムの異常により引き起こされると考えられている。特に遺伝子増幅はゲノム異常の典型例として古くから知られてきたが、詳細は不明であった。技術革新により詳細なゲノムの変異や増幅が単一細胞レベルで測定できるようになった今、私たちが発見した遺伝子増幅システムを活用し、哺乳動物においてその分子メカニズムを明らかにできれば、新しい発がん機構を提唱することに繋がり、さらにその機構はこれまでとは全く異なった治療戦略へと展開する可能性があると考えている。

本研究課題では、このTGF- (Tumor Growth Factor-) シグナルの長期間の活性化によるマウス染色体15番上のがん遺伝子 *myc* の遺伝子増幅システムを用いて、真核生物、特に哺乳動物細胞における遺伝子増幅の分子機構を解き明かすことを目的とする。特に細胞外からのシグナルによる誘導メカニズムを明らかにし、これまで原核生物で説明されてきた遺伝子増幅を真核生物の細胞内現象として書き換えることを目指す。遺伝子増幅を誘導するシグナル伝達経路が明らかとなれば、その経路を中心として、発がん機構の解明、がん悪性度の指標の設定、治療法の開発へとつながると期待された。

3. 研究の方法

マウス乳癌細胞株 NMuMG 細胞を培養中に培地にTGF- を添加したところ、上述したように *Myc* 遺伝子領域および隣接する *Klf21* 遺伝子領域が特異的に増幅することを見出した。この実験は、複数回行っているが、この領域いずれも、再現性を持って増幅することを確認している。しかし、増幅の程度は実験間でばらついている。このことは、遺伝子増幅は、安定的に維持されるわけでは無いと考えている。

まず、TGF- 刺激後、時間経過を追って細胞を回収し、この増幅した遺伝子が細胞内のどこに存在するのかを確認する。DNA増幅領域をプローブとしてFISH (Fluorescent in situ hybridization:染色体外もしくは、染色体転座の可能性を確認)により増幅遺伝子を可視化し観察する。

TGF- β の主な機能は、細胞膜上の受容体に結合し受容体のリン酸化酵素を活性化し、転写因子 SMAD2 をリン酸化することによって SMAD2 の核内移行を誘導、最終的に SMAD2 依存的な転写を活性化することである。すでに私たちは、TGF- β 刺激前、7 日目、28 日目の RNA シークエンス結果を取得済みである。遺伝子増幅前である 7 日目と遺伝子増幅後の 28 日目で転写プロファイルの変化を調べ、遺伝子増幅を誘導するシグナル経路の同定を試みる。SMAD2 を含めて遺伝子増幅に関わる遺伝子の欠失細胞を作製し遺伝子増幅へ関与を検討する。

遺伝子増幅が起こる Abcd2 遺伝子領域に Caspase-ER(T2)遺伝子を挿入する。これによって遺伝子増幅すると tamoxifen の培地添加依存的にアポトーシスが誘導できる細胞を作製する。この細胞に CRISPR-Cas9 ライブラリーシステムを用いて網羅的なゲノムスクリーニングを行う。Tamoxifen を添加してもアポトーシスが誘導されない細胞は、遺伝子増幅に必要なとされる遺伝子が欠失していると考えられ、遺伝子増幅に必要なシグナル伝達経路の同定が可能である。

以上の研究は、マウス細胞である NMuMG 細胞を用いて行っており、染色体構造が異なっているヒト乳癌細胞では TGF- β 刺激による遺伝子増幅は認められていない。得られた知見をヒト細胞と比較し、ヒト細胞内で再構築を試みる。注目しているマウス染色体 15 番 Myc 遺伝子から Abcd2 遺伝子領域は、ヒト細胞では 8 番染色体と 12 番染色体に分かれて存在するので、そのことと遺伝子増幅との関係を検証する。ヒト細胞内で染色体転座を引き起こして Myc 遺伝子領域をマウス型とした細胞を取得し、遺伝子増幅の誘導を試みる。また、シグナル分子についてもヒト細胞内での機能の再現を試み、ヒトの発がんにおいて果たす役割を明らかにする。

4. 研究成果

遺伝子の過剰な増幅を誘導するシグナル伝達経路を明らかにすることを目的として本研究を行った。私たちは、TGF- β シグナルの活性化による特異的にかつ再現性を持ったマウス染色体 15 番上のがん遺伝子 myc を含む領域とその近接する領域が遺伝子増幅することを見出している。そこで、このシステムを活用して、遺伝子増幅を誘導するファクターの同定を試みた。

まず、遺伝子増幅を起こすシグナル経路の探索を行った。TGF- β 刺激によってどのようなタイムコースで増幅が起こるか探索を行ったところ、刺激開始後 2 日目ですでに細胞の増殖は停止したが、刺激後 7 日目でも遺伝子増幅は認められなかったが、28 日目には増幅が起こっていた。

TGF- β の下流分子として知られている SMAD2 の遺伝子増幅へ関与を検討するために、SMAD2 の発現誘導株を作製した。また、遺伝子増幅領域に存在するタンパク質を探索するために、遺伝子増幅領域に特異的に結合する 3xFLAG-dCas9 を作製し、それに結合するタンパク質を探索した。

増幅した遺伝子の核内局在を調べるために TGF- β 刺激後、時間経過を追って細胞を回収し、FISH (Fluorescent in situ hybridization)によって、この増幅した遺伝子が細胞内のどこに存在するか確認を行った。その結果、増幅遺伝子はタンデムに増幅していることが確認され、該当するゲノム領域に増幅を誘導する配列が存在することが示唆された。

一方、CRISPR-Cas9 ライブラリーシステムを用いて網羅的なゲノムスクリーニングを行い、アポトーシスを指標として遺伝子増幅に必要なシグナル経路の同定を試みた。遺伝子増幅が起こる Abcd2 遺伝子領域に Caspase-ER(T2)遺伝子を挿入し、遺伝子増幅すると tamoxifen の培地添加によってアポトーシスが誘導できる細胞の作製を行った。

最後に、この現象が、NMuMG 細胞に普遍的な現象であることを確認するために、新規に NMuMG 細胞を購入し、さらに限界希釈法によって細胞のクローニングを行った。その後、TGF- β の刺激を行ったところ、いずれのクローンもこれまでの報告通り、一旦増殖を停止し、その後 TGF- β による増殖抑制を回避して、再び増殖を開始した。ところが、これらのクローンでは myc の増幅が見られず、NMuMG 細胞に普遍的な現象ではないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Wada Yoichi, Kikuchi Atsuo, Kaga Akimune, Shimizu Naoki, Ito Junya, Onuma Ryo, Fujishima Fumiyoshi, Totsune Eriko, Sato Ryo, Niihori Tetsuya, Shirota Matsuyuki, Funayama Ryo, Sato Kota, Nakazawa Toru, Nakayama Keiko, Aoki Yoko, Aiba Setsuya, Nakagawa Kiyotaka, Kure Shigeo	4. 巻 16
2. 論文標題 Metabolic and pathologic profiles of human LSS deficiency recapitulated in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008628 ~ 8628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pgen.1008628	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 Niitsuma Sou, Kudo Hiroki, Kikuchi Atsuo, Hayashi Takaya, Kumakura Satoshi, Kobayashi Shuhei, Okuyama Yuko, Kumagai Naonori, Niihori Tetsuya, Aoki Yoko, So Takanori, Funayama Ryo, Nakayama Keiko, Shirota Matsuyuki, Kondo Shuji, Kagami Shoji, Tsukaguchi Hiroyasu, Iijima Kazumoto, Kure Shigeo, Ishii Naoto	4. 巻 32
2. 論文標題 Biallelic variants/mutations of IL1RAP in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 283 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1093/intimm/dxz081	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 Hozawa Atsushi, Tanno Kozo, Nakaya Naoki, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Study profile of The Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2188/jea.JE20190271	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 Masamune Atsushi, Kotani Hiroshi, et al.	4. 巻 158
2. 論文標題 Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1626 ~ 1641.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.005	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 Sato Masaki, Matsumoto Mitsuyo, Saiki Yuriko, Alam Mahabub, Nishizawa Hironari, Rokugo Masahiro, Brydun Andrey, Yamada Shinji, Kaneko Mika K., Funayama Ryo, Ito Mamoru, Kato Yukinari, Nakayama Keiko, Unno Michiaki, Igarashi Kazuhiko	4. 巻 80
2. 論文標題 BACH1 Promotes Pancreatic Cancer Metastasis by Repressing Epithelial Genes and Enhancing Epithelial-Mesenchymal Transition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-4099	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 Nakagawa Tadashi, Nakayama Keiko, Nakayama Keiichi I.	4. 巻 -
2. 論文標題 Knockout Mouse Models Provide Insight into the Biological Functions of CRL1 Components	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 147 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1007/978-981-15-1025-0_10	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 Yu Yujiao, Nakagawa Tadashi, Morohoshi Akane, Nakagawa Makiko, Ishida Noriko, Suzuki Naoki, Aoki Masashi, Nakayama Keiko	4. 巻 28
2. 論文標題 Pathogenic mutations in the ALS gene CCFN cause cytoplasmic mislocalization of Cyclin F and elevated VCP ATPase activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 3486 ~ 3497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/hmg/ddz119	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 Ozeki Michio, Aoki Yoko, Nozawa Akifumi, Yasue Shiho, Endo Saori, Hori Yumiko, Matsuoka Kentaro, Niihori Tetsuya, Funayama Ryo, Shirota Matsuyuki, Nakayama Keiko, Fukao Toshiyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1186/s13023-019-1191-5	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 Kuriyama Shinichi, Metoki Hirohito, Kikuya Masahiro, et al.The Tohoku Medical Megabank Project Study Group	4. 巻 49
2. 論文標題 Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): rationale, progress and perspective	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 18 ~ 19m
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/ije/dyz169	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 Aizawa Takashi, Karasawa Hideaki, Funayama Ryo, Shiota Matsuyuki, Suzuki Takashi, Maeda Shimpei, Suzuki Hideyuki, Yamamura Akihiro, Naitoh Takeshi, Nakayama Keiko, Unno Michiaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Cancer associated fibroblasts secrete Wnt2 to promote cancer progression in colorectal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6370 ~ 6382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/cam4.2523	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 Akiyama Tetsuya, Suzuki Naoki, Ishikawa Mitsuru, et al.	4. 巻 45
2. 論文標題 Aberrant axon branching via Fos-B dysregulation in FUS-ALS motor neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 362 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.013	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 Niihori Tetsuya, Nagai Koki, Fujita Atsushi, Ohashi Hirofumi, Okamoto Nobuhiko, Okada Satoshi, Harada Atsuko, Kihara Hiroataka, Arbogast Thomas, Funayama Ryo, Shiota Matsuyuki, Nakayama Keiko, Abe Taiki, Inoue Shin-ichi, Tsai I-Chun, Matsumoto Naomichi, Davis Erica E., Katsanis Nicholas, Aoki Yoko	4. 巻 104
2. 論文標題 Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.014	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 Iwasawa Shinya, Yanagi Kumiko, Kikuchi Atsuo, Kobayashi Yasuko, Haginoya Kazuhiro, Matsumoto Hiroshii, Niihori Tetsuya, Shirota Matsuyuki, Funayama Ryo, Nonoyama Shigeaki, Ohga Shouichi, Kawame Hiroshi, Nakayama Keiko, Aoki Yoko, Matsumoto Naomichi, Kaname Tadashi, Matsubara Yoichi, Shoji Wataru, Kure Shigeo	4. 巻 85
2. 論文標題 Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 927-933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/ana.25481	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 Morohoshi Akane, Nakagawa Tadashi, Nakano Seiji, Nagasawa Yuko, Nakayama Keiko	4. 巻 445
2. 論文標題 The ubiquitin ligase subunit -TrCP in Sertoli cells is essential for spermatogenesis in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 178 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ydbio.2018.10.023	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 Abe Yuichi, Honsho Masanori, Itoh Ryota, Kawaguchi Ryoko, Fujitani Masashi, Fujiwara Kazushirou, Hirokane Masaaki, Matsuzaki Takashi, Nakayama Keiko, Ohgi Ryohei, Marutani Toshihiro, Nakayama Keiichi I, Yamashita Toshihide, Fujiki Yukio	4. 巻 1
2. 論文標題 Peroxisome biogenesis deficiency attenuates the BDNF-TrkB pathway-mediated development of the cerebellum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e201800062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.26508/lsa.201800062	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡辺 靖章, 中川 直, 鈴木 直輝, 割田 仁, 中山 啓子, 青木 正志
2. 発表標題 蛋白分解異常による新規筋萎縮性側索硬化症の発症機構
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 直, 中山 啓子
2. 発表標題 知的障害・自閉症関連因子SETD5によるrDNAのエピジェネティック制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wei Chen Kao, Ryo Funayama, Keiko Nakayama
2. 発表標題 Alternative Splicing of FBLN2 generates two proteins with different N-linked glycosylation patterns
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川直、諸星茜、中山啓子
2. 発表標題 ユビキチン化によるFACT複合体の機能制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 舟山亮、遠山慎吾、高唯真、中山啓子
2. 発表標題 大腸がんにおけるFibulin2スプライスバリエントの役割
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yujao Yu, Akane Morohoshi, Tadashi Nakagawa, Keiko Nakayama
2. 発表標題 Mutation of cyclin F may contribute to Amyotrophic Lateral Sclerosis pathogenesis by affecting VCP ATPase activity
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学医学系研究科細胞装飾制御分野HP http://www.devgen.med.tohoku.ac.jp/

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	城田 松之 (SHITOTA Matsuyuki) (00549462)	東北大学・医学系研究科・講師 (11301)	
研究分担者	舟山 亮 (FUNAYAMA Ryo) (20452295)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	
研究分担者	中川 直 (NAKAGAWA Tadashi) (30707013)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	