

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：特別推進研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19002011

研究課題名（和文）リン脂質代謝と脂質メディエーター

研究課題名（英文）Phospholipid metabolism and lipid mediators

研究代表者

清水 孝雄（SHIMIZU TAKAO）

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80127092

研究成果の概要（和文）：グリセロリン脂質は細胞膜の主要成分であり、その種類は 1500 に達すると言われている。リン脂質多様性がいかに作られ、単なる隔壁を越えた、多様性の生物学的意義は何か、を明らかにすることが本研究の目的である。膜生成に関与すると思われる 10 種類のアシル転位酵素を同定し、多様性生成機構を明らかにした。また、膜の脂質組成や生理活性脂質を網羅的に解析するリポドミクス技術も開発した。脂質膜の異常が細胞機能の変化や疾病にどの様に関連するかの基礎知見が集積した。半世紀以上の謎が解けはじめています。

研究成果の概要（英文）：Glycerophospholipids are a major constituent of biological membranes. The study was aimed to elucidate biochemical mechanism and outcome of the membrane diversity and asymmetry. We discovered about 10 different lysophospholipid acyltransferases and characterized them. We also developed new methods to profile membrane phospholipids (over 1,500) by LC-MS. We obtained molecular and methodological tools now to uncover the biological significance and disease relevance of membrane diversity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	138,500,000	41,550,000	180,050,000
20 年度	132,960,000	39,888,000	172,848,000
21 年度	122,300,000	36,690,000	158,990,000
22 年度	117,900,000	35,370,000	153,270,000
23 年度	100,000,000	30,000,000	130,000,000
総計	611,660,000	183,498,000	795,158,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学（6906） 医科学一般（6905）

キーワード：脂質メディエーター、ロイコトリエン、アシル転移酵素、ホスホリパーゼ A2、遺伝子欠損マウス、G タンパク共役型受容体、脂質メタボローム、肺サーファクタント

## 1. 研究開始当初の背景

申請者が膜脂質を含むリポドミクス研究の重要性に注目したのは平成 12 年のゲノムドラフト完成直後である。平成 15 年～18 年の第一期「特別推進」の最終年に膜多様性

の鍵となるホスファチジルコリンを産生するリゾホスファチジルコリンアシル転位酵素 1 の単離に世界で最初に成功した。質量分析計を駆使した生理活性脂質の同時定量法も確立した。これらの成果を元に、膜脂質多

様性の生成機構を全面的に明らかにし、ポストゲノム時代に重要とされる脂質の生物学的意義を明らかにする目的で、第二期「特別推進」に応募し、採択された。

## 2. 研究の目的

脂質膜多様性獲得の原理を把握し、また、膜から産生される脂質メディエーターの生物機能を総合的に明らかにすることが本研究の目的であり、以下の三点に要約される。

(1) リン脂質代謝の総合的解明：細胞質ホスホリパーゼ A2 とリゾリン脂質アシル転位酵素の同定、性質解明、細胞・個体機能の解析

(2) 脂質メディエーターの網羅的、定量的解析（リピドミクス）の開発と生物学的応用：既に開発した方法を改良し、100種類を越える脂質メディエーターの同時高感度解析、また、これによる疾患関連分子の同定

(3) 脂質メディエーターの生物学的意義の解明：産生酵素や受容体の遺伝子改変動物などを用いて、個体レベルにおける機能解析、さらにサイトカインなどとのクロストークを明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 6種類の細胞質型ホスホリパーゼ A2の詳細な酵素学的解析、細胞内分布、また、機能解析を進める。既に単離した LPCAT1を手がかりとし、ゲノム情報を利用し、他のアシル転位酵素を同定する。ペプチド鎖を作るには、20種類のアミノアシル転位酵素が必要だが、1500種のリン脂質を作るには何種類の酵素が必要か、を明らかにする。

(2) 不安定な脂質メディエーターの組織よりの抽出法の開発、一斉定量分析の手法確立、さらに企業と共同した機器開発、脂質測定法パッケージの確立などを進める。

(3) 既に存在しているホスホリパーゼ A2の欠損マウスの表現型の解析、脂質組成の同時解析、また、アシル転位酵素の欠損マウス作製を行う。さらに、LPAの新規受容体欠損マウス、ロイコトリエン受容体欠損マウスなどの表現型を明らかにし、その分子機構を解析する。(2)で開発したリピドミクス技術を適用する。

## 4. 研究成果

(1) 細胞質型ホスホリパーゼ A2 $\beta$ の生物機能、また、 $\epsilon$ の神経成長機能、 $\zeta$ の精子成熟作用などを見出した。アシル転位酵素は従来のAGPATファミリーに加えて、あらたにMBOATファミリーに多数のアシル転位酵素がある

ことを明らかにし、その基質認識機構より、多くのアシル転位酵素は脂肪酸種と極性基を異なる  $K_m$  と  $V_{max}$  で認識する、多対多モデルを提唱した。これにより10数種の酵素が多数のリン脂質を産生しうることを明らかにした。

(2) 島津製作所・小野薬品との連携で「リピドミクス講座」を作り、130種類の脂質メディエーターを従来の5倍以上の高感度で測定する方法を開発した。この方法を用いて、肺線維症、多発性硬化症その他の疾患において産生される脂質メディエーターを定量的にプロファイリングした。この分子の疾患発症や治癒遷延に関わる役割を遺伝子改変マウスで概念実証した。

(3) 細胞質型ホスホリパーゼ A2 $\alpha$ は神経可塑性や血栓症の発症に関わることを発表した。また、 $\beta$ は免疫抑制に働き、 $\epsilon$ は Rab11と結合し、小胞輸送に関わることを明らかにした。ロイコトリエン B4 受容体は骨吸収に関与し、また、新規 LPA 受容体 (LPA4, LPA6) は毛髪形成、血管とリンパ管の発生に重要であることを明らかにした。

これらの研究により、5年間で合計 64 件の英文論文 (Blood, Journal of Clinical Investigation, PNAS, Immunity, Neuron 等を含む) を発表し、また、様々な国際会議で基調講演を行った。

## 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 64 件)

1. Jönsson, F., Mancardi, DA., Zhao, W., Kita, Y., Iannascoli, B., Khun, H., van Rooijen, N., Shimizu, T., Schwartz, LB., Daeron, M., and Bruhns, P. (2012) Human Fc $\gamma$ RIIA induces anaphylactic and allergic reactions. Blood 119, 2533-2544. 査読有 DOI:10.1182/blood-2011-07-367334
2. Koeberle, A., Shindou, H., Harayama, T., Yuki, K., and Shimizu, T. (2012) Polyunsaturated fatty acids are incorporated into maturing male mouse germ cells by lysophosphatidic acid acyltransferase 3. FASEB J. 26, 169-180. 査読有 DOI:10.1096/fj.11-184879
3. López-Vales, R., Ghasemlou, N., Redensek, A., Kerr, BJ., Barbayanni, E., Antonopoulou, G., Baskakis, C., Rathore, KI., Constantinou-Kokotou, V., Stephens, D., Shimizu, T., Dennis,

- EA., Kokotos, G., and David, S. (2011) Phospholipase A2 superfamily members play divergent roles after spinal cord injury. *FASEB J.* 25, 4240–4252 査読有 DOI:10.1096/fj.11-183186
4. Soontrapa, K., Honda, T., Sakata, D., Yao, C., Hirata, T., Hori, S., Matsuoka, T., Kita, Y., Shimizu, T., Kabashima, K., and Narumiya, S. (2011) Prostaglandin E2-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 6668–6673. 査読有 DOI:10.1073/pnas.1018625108
  5. Tanaka, K., Yamamoto, Y., Ogino, K., Tsujimoto, S., Saito, M., Uozumi, N., Shimizu, T., and Hisatome, I. (2011) Cytosolic Phospholipase A2 $\alpha$  Contributes to Blood Pressure Increases and Endothelial Dysfunction Under Chronic NO Inhibition. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 1133–1138. 査読有 DOI:10.1161/ATVBAHA.110.218370
  6. Nakamura, M., and Shimizu, T. (2011) Leukotriene Receptors. *Chem. Rev.* 111 6231–6298. 査読有 DOI:10.1021/cr100392s
  7. Iizuka, Y., Okuno, T., Saeki, K., Uozaki, H., Okada, S., Misaka, T., Sato, T., Toh, H., Fukayama, M., Takeda, N., Kita, Y., Shimizu, T., Nakamura, M., and Yokomizo, T. (2010) Protective role of the leukotriene B4 receptor BLT2 in murine inflammatory colitis. *FASEB J.* 24, 4678–4690. 査読有 DOI:10.1096/fj.10-165050
  8. Morimoto, R., Shindou, H., Oda, Y., and Shimizu, T. (2010) Phosphorylation of lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 at Ser34 enhances platelet-activating factor production in endotoxin-stimulated macrophages. *J. Biol. Chem.* 285, 29857–29862. 査読有 DOI:10.1074/jbc.M110.147025
  9. Koeberle, A., Shindou, H., Harayama T., and Shimizu T. (2010) Role of lysophosphatidic acid acyltransferase 3 for the supply of highly polyunsaturated fatty acids in TM4 Sertoli cells. *FASEB J.* 24, 4929–4938. 査読有 DOI:10.1096/fj.10-162818
  10. Sumida, H., Noguchi, K., Kihara, Y., Abe, M., Yanagida, K., Hamano, F., Sato, S., Tamaki, K., Morishita, Y., Kano, MR., Iwata, C., Miyazono, K., Sakimura, K., Shimizu, T., and Ishii, S. (2010) LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. *Blood* 116, 5060–5070. 査読有 DOI:10.1182/blood-2010-03-272443
  11. Ihara, Y., Kihara, Y., Hamano, F., Yanagida, K., Morishita, Y., Kunita, A., Yamori, T., Fukayama, M., Aburatani, H., Shimizu, T., and Ishii, S. (2010) The G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 (TDAG8) facilitates tumor development by serving as an extracellular pH sensor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 17309–17314. 査読有 DOI:10.1073/pnas.1001165107
  12. Yanagida, K., Masago, K., Nakanishi, H., Kihara, Y., Hamano, F., Tajima, Y., Taguchi, R., Shimizu, T., and Ishii, S. (2009) Identification and characterization of a novel lysophosphatidic acid receptor, p2y5/LPA6. *J. Biol. Chem.* 284, 17731–17741. 査読有 DOI:10.1074/jbc.M808506200
  13. Ikeda, K., Oike, Y., Shimizu, T., and Taguchi, R. (2009) Global analysis of triacylglycerols including oxidized molecular species by reverse-phase high resolution LC/ESI-QTOF MS/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 877, 2639–2647. 査読有 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023209002530>
  14. Hikiji, H., Ishii, S., Yokomizo, T., Takato, T., and Shimizu, T. (2009) A distinctive role of the leukotriene B4 receptor BLT1 in osteoclastic activity during bone loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 21294–21299. 査読有 DOI:10.1073/pnas.0905209106
  15. Kihara, Y., Matsushita, T., Kita, Y., Uematsu, S., Akira, S., Kira, J.-i., Ishii, S., and Shimizu, T. (2009) Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 21807–21812. 査読有 DOI:10.1073/pnas.0906891106
  16. Oga, T., Matsuoka, T., Yao, C., Nonomura, K., Kitaoka, S., Sakata, D., Kita, Y., Tanizawa, K., Taguchi, Y.,

- Chin, K., Mishima, M., Shimizu, T., and Narumiya, S. (2009) Prostaglandin F2 $\alpha$  receptor signaling facilitates bleomycin-induced pulmonary fibrosis independently of transforming growth factor- $\beta$ . *Nature Med.* 15, 1426-1430. 査読有 DOI:10.1038/nm.2066
17. Hirota, N., Yasuda, D., Hashidate, T., Yamamoto, T., Yamaguchi, S., Nagamune, T., Nagase, T., Shimizu, T., and Nakamura, M. (2010) Amino acid residues critical for endoplasmic reticulum export and trafficking of platelet-activating factor receptor. *J. Biol. Chem.* 285, 5931-5940. 査読有 DOI:10.1074/jbc.M109.066282
18. Ogiso, H., Nakamura, K., Yatomi, Y., Shimizu, T., and Taguchi, R. (2010) Liquid chromatography/mass spectrometry analysis revealing preferential occurrence of non-arachidonate-containing phosphatidylinositol bisphosphate species in nuclei and changes in their levels during cell cycle. *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* 24, 436-442. 査読有 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcm.4415/abstract;jsessionid=78A69D3B4E51ABDE608A6EC7110D6CCE.d01t01>
19. Le, T. D., Shirai, Y., Okamoto, T., Tatsukawa, T., Nagao, S., Shimizu, T., and Ito, M. (2010) Lipid signaling in cytosolic phospholipase A2 $\alpha$ -cyclooxygenase-2 cascade mediates cerebellar long-term depression and motor learning *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 3198-3203. 査読有 DOI:10.1073/pnas.0915020107
20. Tanimura, A., Yamazaki, M., Hashimoto, Y., Uchigashima, M., Kawata, S., Abe, M., Kita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, T., Watanabe, M., Sakimura, K., Kano, M. (2010) The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase  $\alpha$  mediates retrograde suppression of synaptic transmission. *Neuron* 65, 320-327. 査読有 [DOI:http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627310000474](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627310000474)
21. Iwabu, M., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M., Sato, K., Nakagawa, T., Funata, M., Yamaguchi, M., Namiki, S., Nakayama, R., Tabata, M., Ogata, H., Kubota, N., Takamoto, I., Hayashi, YK., Yamauchi, N., Waki, H., Fukayama, M., Nishino, I., Tokuyama, K., Ueki, K., Oike, Y., Ishii, S., Hirose, K., Shimizu, T., Touhara, K., and Kadowaki, T. (2010) Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1. *Nature* 464, 1313-1319. 査読有 DOI:10.1038/nature08991
22. Mashimo, M., Hirabayashi, T., Murayama, T., and Shimizu, T. (2008) Cytosolic PLA2 $\alpha$  activation in Purkinje neurons and its role in AMPA-receptor trafficking *J. Cell Sci.* 121, 3015-3024. 査読有 DOI:10.1242/jcs.032987
23. Uozumi, N., Kita, Y., and Shimizu, T. (2008) Modulation of lipid and protein mediators of inflammation by cytosolic phospholipase A2 $\alpha$  during experimental sepsis. *J. Immunol.* 181, 3558-3566. 査読有 <http://www.jimmunol.org/content/181/5/3558.abstract>
24. Kihara, Y., Yanagida, K., Masago, K., Kita, Y., Hishikawa, D., Shindou, H., Ishii, S., and Shimizu, T. (2008) Platelet-Activating Factor Production in the Spinal Cord of Experimental Allergic Encephalomyelitis Mice via the Group IVA Cytosolic PLA2-LysoPAFAT Axis. *J. Immunol.* 181, 5008-5014. 査読有 <http://www.jimmunol.org/content/181/7/5008.abstract>
25. Moos, M. P. W., Mewburn, J. D., Kan, F. W. K., Ishii, S., Abe, M., Sakimura, K., Noguchi, K., Shimizu, T., and Funk, C. D. (2008) Cysteinyl leukotriene 2 receptor-mediated vascular permeability via transendothelial vesicle transport. *FASEB J.* 22, 4352-4362. 査読有 DOI : 10.1096/fj.08-113274
26. Ikeda, K., Shimizu, T., and Taguchi, R. (2008) Targeted analysis of ganglioside and sulfatide molecular species by LC/ESI-MS/MS with theoretically expanded multiple reaction monitoring. *J. Lipid Res.* 49, 2678-2689. 査読有 DOI: 10.1194/jlr.D800038-JLR200
27. Shindou H., and Shimizu T. (2009) Acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferases. *J. Biol. Chem.* 284, 1-5. 査読有 DOI: 10.1194/jlr.R800035-JLR200

28. Prevost, N., Mitsios, J., Kato, H., Burke, J. E., Dennis, E. A., Shimizu, T. and Shattil, S. J. (2008) Group IVA cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) and integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 reinforce each other's functions during  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 signaling in platelets. *Blood* 133, 447-457. 査読有 DOI:10.1182/blood-2008-06-162032
29. Yasuda, D., Okuno, T., Yokomizo, T., Hori, T., Hirota, N., Hashidate, T., Miyano, M., Shimizu, T., and Nakamura, M. (2009) Helix 8 of leukotriene B4 type-2 receptor is required for the folding to pass the quality control in the endoplasmic reticulum. *FASEB J.* 23, 1470-1481. 査読有 DOI:10.1096/fj.08-125385
30. Yuki, K., Shindou, H., Hishikawa, D., and Shimizu, T. (2009) Characterization of mouse lysophosphatidic acid acyltransferase 3: An enzyme with dual functions in the testis. *J. Lipid Res.* 50, 860-869. 査読有 DOI:10.1194/jlr.M800468-JLR200
31. Shimizu, T. (2009) Lipid mediators in health and diseases. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49, 123-150. 査読有 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145616
32. Shindou, H., Hishikawa, D., Harayama, T., Yuki, K., and Shimizu, T. (2008) Recent progress on Acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferase research. *J. Lipid Res.* 50, S46-51 査読有 DOI: 10.1194/jlr.R800035-JLR200
33. Hishikawa, D\*, Shindou, H\* (\*, equal contribution), Kobayashi, S., Nakanishi, H., Taguchi, R., and Shimizu, T. (2008) Discovery of a lysophospholipid acyltransferase family essential for membrane asymmetry and diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 2830-2835. 査読有 DOI: 10.1073/pnas.0712245105
34. Harayama, T\*, Shindou, H\* (\*, equal contribution), Ogasawara, R., Suwabe, A, and Shimizu, T. (2008) Identification of a novel non inflammatory biosynthetic pathway of platelet-activating factor. *J. Biol. Chem.* 283, 11097-11106. 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M708909200
35. Tsujimura, Y., Obata, K., Mukai, K., Shindou, H., Yoshida, M., Nshikado, H., Kawano, Y., Minegishi, Y., Shimizu, T., and Karasuyama, H. (2008) Basophils play a pivotal role in IgG-mediated, but not IgE-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 28, 581-589. 査読有 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761308000800>
36. Okuno, T., Iizuka, Y., Okazaki, H., Yokomizo, T., Taguchi, R., and Shimizu, T. (2008) 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2. *J. Exp. Med.* 205, 759-766. 査読有 DOI: 10.1084/jem.20072329
37. Hase, M., Yokomizo, T., Shimizu, T., and Nakamura, M. (2008) Characterization of an orphan G protein-coupled receptor, GPR20, that constitutively activates Gi proteins. *J. Biol. Chem.* 283, 12747-12755. 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M709487200
38. Hikiji, H., Takato, T., Shimizu, T., and Ishii, S. (2008) The roles of prostanoids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog. Lipid Res.* 47, 107-126 査読有 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163782707000550>
39. Taguchi, R., Nishijima, M., and Shimizu, T. (2007) Basic Analytical Systems for Lipidomics by Mass Spectrometry in Japan. *Methods Enzymol.* 432, 185-211 査読有 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0076687907320089>

[学会発表] (計 60 件)

1. 清水 孝雄  
"Lipidomics and phospholipid metabolism" 4<sup>th</sup> International Singapore Lipid Symposium (招待講演) 2012年3月15日, National Singapore of Singapore (シンガポール)
2. 進藤 英雄  
"Discovery of lysophospholipid acyltransferases in the Lands' cycle" 4<sup>th</sup> International Singapore Lipid Symposium (ポスター発表) 2012年3月13日~16日 National Singapore of Singapore (シンガポール)
3. 清水 孝雄  
"Turnover of Glycerophospholipids by Deacylation - Reacylation Cycle" Keystone Symposia: Bioactive

- Lipids:Biochemistry and Diseases  
2010(口頭・オーガナイザー)2012年6  
月7日 ウェスティン都ホテル京都
4. 清水 孝雄  
“Biochemistry and biology of LPA, a  
non-Edg receptor” FASEB SRC (口  
頭)2011年8月18日 Il Ciocco Hotels  
& Resort (イタリア)
  5. 清水 孝雄  
” Phospholipid and Metabolism :  
phospholipase and  
Acyltransferases” Keystone  
Symposia(口頭)2009年5月28日 The  
Resort at Squaw Creek(アメリカ)
  6. 清水 孝雄  
“Production of Lipid Mediators  
during Lands’ Cycle” FASEB SRC (口  
頭)2009年6月29日 Carefree Resort and  
Villas(アメリカ)
  7. 清水 孝雄  
“Prostaglandins and their  
receptors” The 50<sup>th</sup> International  
Conference on the Bioscience of  
Lipid(招待講演)2009年9月3日  
Kolpinghaus Regensburg (ドイツ)
  8. 清水 孝雄  
“  
Lysophosphatidylcholine  
acyltransferase 1 and 2” FASEB SRC (口  
頭)2008年7月23日 Omni New Haven  
Hotel at Yale(アメリカ)
  9. 清水 孝雄  
“Distinguished Lecture in Immunology  
Seminar Series” Distinguished  
Lecture in Immunology Seminar  
Series (招聘講演)2008年10月20日  
Cincinnati Children’s Hospital  
Medical Center (アメリカ)
  10. 清水 孝雄  
“Lipid Mediators and Phospholipid  
Metabolism” FASEB SRC(口頭)2007年6  
月9日 Hilton Tuson (アメリカ)
  11. 清水 孝雄  
“Biochemical and  
Pathophysiological roles of Two  
Types of Leukotrien B4 Receptors  
(PLT1 and PLT2)Keystone Symposia (口  
頭)2008年1月9日 Big Sky Resort(ア  
メリカ)

〔その他〕

東京大学医学部細胞情報学 HP

[http://biochem2.umin.jp/index\\_j.html](http://biochem2.umin.jp/index_j.html)

東京大学医学部社会連携講座リポドミクス  
HP

<http://lipidomics.m.u-tokyo.ac.jp/>

国立国際医療研究センター脂質シグナリン  
ゲプロジェクト HP

<http://www.ncgmlipidsp.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 孝雄 (SHIMIZU TAKAO)

東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80127092

(2) 研究分担者

柳田 圭介 (YANAGIDA KEISUKE)

東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：00583882  
(H22→H23)

高橋 利枝 (TAKAHASHI TOSHIE)

東京大学・大学院医学系研究科・助手  
研究者番号：80236299  
(H19→H23)

浜野 文三江 (HAMANO FUMIE)

東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：80548511  
(H21→H23)

北 芳博 (KITA YOSHIHIRO)

東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：20401028  
(H19→H22) 連携研究者

中村 元直 (NAKAMURA MOTONAO)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：40431762  
(H19→H21) 連携研究者

進藤 英雄 (SHINDOU HIDEO)

東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：10401027  
(H19→H20) 連携研究者

(3) 連携研究者

進藤 英雄 (SHINDOU HIDEO)

東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：10401027  
(H21→H23)

中村 元直 (NAKAMURA MOTONAO)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：40431762  
(H22→H23)

北 芳博 (KITA YOSHIHIRO)

東京大学・大学院医学系研究科・特任准教  
授  
研究者番号：20401028  
(H23)