

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590864

研究課題名（和文） 心筋代謝調節における microRNA の役割とその制御機構の解明

研究課題名（英文） Role of microRNAs on metabolic control in the heart

研究代表者

尾野 亘 (ONO KOH)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：00359275

研究成果の概要（和文）：microRNA (miRNA; miR) はヒトにおいて約 1000 種類が報告され、遺伝子の 50% 以上を制御しているとの報告がある。今回の検討において、心肥大、心不全、および代謝調節における miRNA の役割が判明し、治療の標的となりうることが明らかとなってきた。また、流血中の miRNA-1、133a が心筋障害のバイオマーカーとなりうること、他の臓器に作用しうることも示した。

研究成果の概要（英文）：About 1000 miRNAs have already been discovered in human and it is estimated that they can regulate more than 50% of genes. We have shown that specific miRNAs have function in cardiac hypertrophy, heart failure, and metabolic disorders. Some of miRNAs are good targets for the treatment of such disease conditions. We also revealed that circulating miR-1 and miR-133a can be used as biomarkers for myocardial injury and there is a possibility that they can affect in other cells/organs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：マイクロ RNA、心肥大、心不全、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

microRNA (miRNA) は、蛋白情報を持たない小分子 RNA で、主に遺伝子転写後の蛋白発現制御を行っている。これまでにヒトでは 1000 種類程度の miRNA が報告されており、遺伝子の 50% 以上が miRNA によって制御をうけているといわれている。miRNA の研究は現在、もっとも注目されている分野のひとつである。心臓に関しては、miRNA が発生分化に関与している (Nature. 2005;436:214-20.) のみならず、心肥大にも関わっていることが示されている (Science. 2007;316:575-9.)。我々は、miRNA 合成に必要な因子の siRNA に

よる抑制系、心臓特異的 miRNA の過剰発現系、さらに個別 miRNA の相補鎖発現による制御系を構築し、心臓での miR-133 発現が、心筋細胞での糖代謝に関わるという知見を得てきた。

2. 研究の目的

心筋代謝調節における miRNA の関与は未解明の分野であり、その役割と制御機構を詳細に検討する。

3. 研究の方法

(1) 心臓特異的 miRNA の発現ライブラリーを

作成する。個々の miRNA の機能を明らかにする。

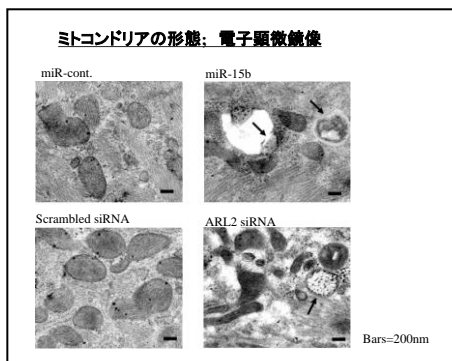
(2) 個々の miRNA について、発現抑制用のデコイ遺伝子発現ベクターを作製する。miRNA を抑制した場合の変化について検討する。

(3) 心肥大、心不全、高脂肪食負荷に関連する miRNA のマイクロアレイ解析を行う。特異的な変化を示す miRNA につき、(1)、(2) の検討を行う。

(4) 上記の miRNA および、代謝関連の miRNA のノックアウトマウスの作成・導入および解析

4. 研究成果

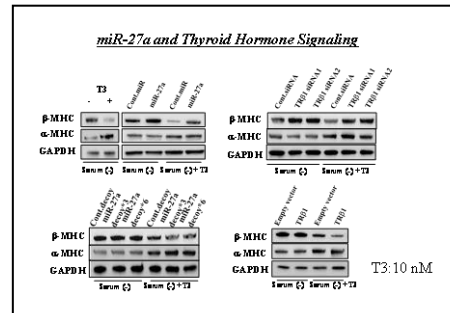
(1) 心肥大から心不全へ移行する動物モデルにおいて、miRNA のアレイ解析を行ったところ、共通の seed 配列を有する miR-15b、-16、-195、-424 が心肥大から心不全にいたる際に、特異的に発現上昇することを認めた。in vitro においてこの miR-15b がミトコンドリアに存在する Arl2 蛋白をターゲットとし、細胞内 ATP を減少させることを確認した。さらに、miR-15b、-16、-195、-424 を阻害するデコイ遺伝子を作成し、心筋細胞に発現させたところ、内因性の miR-15b が減少し、細胞の ATP が上昇した。電子顕微鏡による解析において、miR-15b あるいは Arl2 の siRNA の過剰発現により、心筋細胞のミトコンドリアが変性することを確認した。したがって、心肥



大から心不全に移行する際に上昇する miR-15b、-16、-195、-424 は心筋のミトコンドリアにおける ATP 産生を抑制し、心筋細胞にとって、心機能を悪化させる方向に働くことが判明した。miR-15b、-16、-195、-424 の制御が心不全治療に結びつく可能性がある。

(2) 心肥大の際には心筋ミオシン重鎖 (MHC) のアイソフォーム発現の比率が α 優位から β 優位に変化することが知られている。この MHC 発現に miRNA が関与しているかどうかを調べるために、miRNA の合成に重要な Dicer 遺伝子の siRNA を発現させたところ、 β -MHC 発現が低下した。このことは β -MHC 発現を上昇させるような miRNA が存在することを示す。そこで、心肥大の際に発現が上昇することが知られてい

る 19 の miRNA を個別に過剰発現させたところ、miR-27a が β -MHC のみを上昇させ、 α -MHC には影響を及ぼさないことが示された。また miR-27a を抑制すると、 β -MHC 発現が低下した。バイオインフォマティクスツールを用いて miR-27a の標的遺伝子を検索したところ、 β -MHC を低下させる thyroid hormone receptor β -1 (TR β 1) という転写因子がターゲットであることが明らかとなった。In vitro の実験において TR β 1 が miR-27a のよい標的であることを確認した。



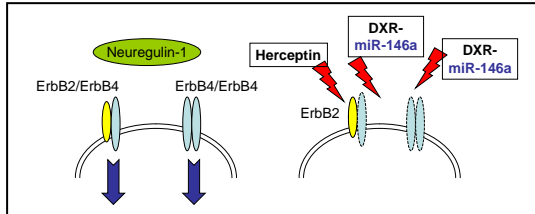
さらに miR-27a は、ES 細胞から心筋細胞への分化過程、さらに心肥大の際に発現が上昇し、TR β 1 の減少とともに β -MHC の上昇を起こすことが判明し、この制御によって心肥大を抑制できる可能性が考えられた。

(3) トラスツズマブ (ハーセプチン) はヒト癌遺伝子 HER2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物である HER2 (ErbB2) 蛋白に特異的に結合する事で抗腫瘍効果を発揮する抗がん剤であるが、乳がんの治療において、アントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質ドキシソルビシンと併用すると、高頻度に心不全を引き起こす(それぞれ単独の使用においては 3-5% の発生頻度であるが、併用の場合 19% と報告されている。N Engl J Med 344:783-792:2001)。

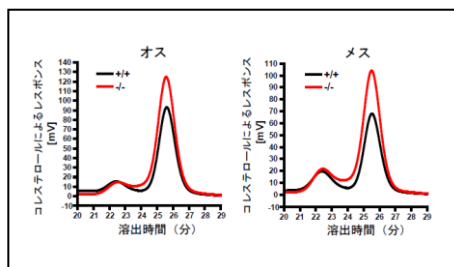
そのメカニズムを miRNA の関与から検討した。ドキシソルビシンの投与により、miR-146a の発現上昇が起きる。この miR-146a の標的遺伝子に erbB-4 があり、miR-146a の過剰発現、あるいはドキシソルビシンによって ErbB4 蛋白は減少し、心筋細胞死が増加する。ErbB4 3' UTR を結合したルシフェラーゼ遺伝子の活性を測定することにより、miR-146a の標的遺伝子が ErbB4 であることを確認した。また、miR-146a のデコイ遺伝子で miR-146a を抑制すると、ラット初代培養心筋細胞において ErbB4 蛋白発現は上昇し、ドキシソルビシンによる心筋細胞死が減少した。

ヒトの心筋細胞においては ErbB2 と ErbB4 しか発現しておらず、これらがリガンドの Neuregulin-1 と結合し、心筋細胞保護作用を発揮する。トラスツズマブとドキシソルビシン

の同時投与においてはこのシグナルが完全に遮断され、心筋細胞死が引き起こされると考えられる。従って、乳癌の治療の際には両者の同時投与は避けるべきである。その一方、ドキシソピンによるErbB4の抑制は一過性である可能性があるため、投与時期を考慮すれば安全に治療できる可能性が示された。



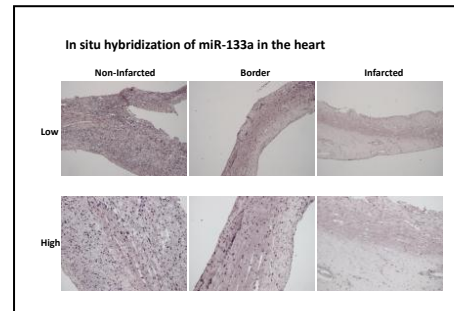
(4) 細胞内コレステロールレベルを厳密にコントロールすることは細胞の生存にとって大変重要である。Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP-2)は細胞内のコレステロールの低下を感知して、細胞がコレステロール不足から守る働きがある。すなわち、コレステロール合成や取り込みに関わる遺伝子を正に制御し、また末梢の細胞においてはコレステロールの引き抜きに関わるATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)を負に制御する。我々はSrebp2のイントロンにmiR-33が存在することを認め、その意義について検討した。培養細胞においてコレステロールを除去すると、Srebp2の発現は上昇し、miR-33の発現も上昇する。その際にABCA1は低下する。一方miR-33のデコイ遺伝子を発現させると、ABCA1は上昇する。そこで、実際の生体内でのmiR-33の作用を検討するために、miR-33欠損マウスを作成した。Srebp2のイントロン16に存在するmiR-33のみを除去した。このmiR-33欠損マウスにおいては、マクロファージ、肝臓でのABCA1蛋白が上昇し、血中HDLコレステロールが上昇した。したがっ



て、生体内において、miR-33がABCA1とともに、血中HDLの低下に関わることが示された。コレステロールの低下をもたらす薬剤にはスタチンがあり、動脈硬化性疾患の治療において、幅広く使われている。しかしながら、これはSREBP-2の上昇作用があるため、miR-33も上昇する。このことより、スタチン治療に加えてmiR-33を制御することができれば、LDL

コレステロールが低下し、HDLコレステロールが上昇するという、理にかなった治療法が可能となると考えられる。

(5) 近年、血中の exosome 分画に miRNA が含まれ、各種の病態に応じて量が増えていることが報告されている。また、急性心筋梗塞患者の血清中にある種の miRNA が上昇していることが報告された。我々は各種心血管疾患患者の血液サンプルにおいて血清中の miRNA の測定を行った。血清 miR-1 と-133 は心筋梗塞の患者のみならず、不安定狭心症や心臓病の患者でも上昇していた。さらにこの上昇は心筋障害のマーカーのトロポニンTと相関し、トロポニンTが上昇するより前に上昇する鋭敏な指標であることを認めた。また、マウス心筋梗塞のサンプルにおいて、心筋梗塞部の miR-1、miR-133、miR-208、miR-499 が減少し、in situ hybridization 法によって、心筋梗塞部およびその周辺部の miR-133 が減少していることが判明した。し



たがって、これらの場所から miRNA が血中に遊離している可能性が考えられた。培養細胞においてはカルシウム刺激によって exosome が分泌される。カルシウムイオノフォア A23187 により心筋細胞を刺激したところ、exosome 中の miR-133 が上昇したが、これは心筋細胞死を伴う濃度においてのみ生じた。さらに培養細胞の上清から得られた exosome を、miR-133 の標的配列を含むレポーター遺伝子を発現させた他の細胞に投与したところ、レポーター遺伝子発現が低下し、exosome 中の miRNA が他の細胞に作用していることが示された。

以上より、心筋細胞死が生じるような病態において、心筋細胞から miRNA が流血中に流れ出すことが明らかとなった。これは現在心筋障害の検出に用いられているトロポニンTより早期に検出できる鋭敏なバイオマーカーになりうる。また一方で、その流出した miRNA が生体の他の細胞・組織に作用していることが示された。

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 37 件)

- ① Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Baba O, Kojima Y, Shizuta S, Imai M, Tamura T, Kita T, Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a Levels in Serum of Patients with Cardiovascular Disease Indicate the Existence of Myocardial Damage. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 査読有. 2011 in press.
- ② Ono K. MicroRNA links obesity and impaired glucose metabolism. *Cell Res*. 査読有. 2011 in press.
- ③ Ono K, Kuwabara Y, Han J. MicroRNAs and Cardiovascular Diseases. *FEBS J*. 査読有. 2011;278:1619-33.
- ④ Nishi H, Ono K, Horie T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Watanabe S, Takaya T, Tamaki Y, Takanabe-Mori R, Wada H, Hasegawa K, Iwanaga Y, Kawamura T, Kita T, Kimura T. MicroRNA-27a regulates beta cardiac myosin heavy chain gene expression by targeting thyroid hormone receptor beta 1 in neonatal rat ventricular myocytes. *Mol Cell Biol*. 査読有. 2011;31:744-55.
- ⑤ Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y, Hasegawa K, Yokode M, Kimura T, Kita T. MicroRNA-33 encoded by an intron of Srebp2 regulates HDL in vivo *Proc Natl Acad Sci U S A*. 査読有. 2010;107:17321-6.
- ⑥ Kinoshita M, Ono K, Horie T, Nagao K, Nishi H, Kuwabara Y, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Kita T, and Kimura T. Regulation of adipocyte differentiation by activation of serotonin (5-HT) receptors 5-HT2AR and 5-HT2CR and involvement of microRNA-448-mediated repression of KLF5. *Molecular Endocrinology*. 査読有. 2010;24:1978-87.
- ⑦ Horie T, Ono K, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Kuwabara Y, Nakashima Y, Takanabe-Mori R, Nishi E, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Acute Doxorubicin Cardiotoxicity Is Associated with miR-146a-induced Inhibition of the Neuregulin-ErbB Pathway *Cardiovascular Res*. 査読有. 2010;87:656-664.
- ⑧ Nishi H, Ono K, Iwanaga Y, Horie T, Nagao K, Takemura G, Kinoshita M, Kuwabara Y, Takanabe Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. MicroRNA-15b modulates cellular ATP levels and degenerates mitochondria via ARL2 in neonatal rat cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 査読有. 2010;285:4920-30.
- ⑨ Nagao K, Ono K, Iwanaga Y, Tamaki Y, Kojima Y, Horie T, Nishi H, Kinoshita M, Kuwabara Y, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Neural cell adhesion molecule is a cardioprotective factor up-regulated by metabolic stress. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 査読有. 2010;48:1157-68.
- ⑩ Horie T, Ono K, Nishi H, Iwanaga Y, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Takanabe R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. MicroRNA-133 regulates the expression of GLUT4 by targeting KLF15 and is involved in metabolic control in cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有. 2009;389:315-20.
- ⑪ Takaya T, Ono K, Kawamura T, Takanabe R, Kaichi S, Morimoto T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. MicroRNA-1 and MicroRNA-133 in Spontaneous Myocardial Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells. *Circulation J*. 査読有. 2009;73:1492-7.
- ⑫ Takanabe R, Ono K, Abe Y, Takaya T, Horie T, Wada H, Kita T, Satoh N, Shimatsu A, Hasegawa K. Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有. 2008;376:728-32.

〔学会発表〕 (計 57 件)

(1) 以下の通り開催予定であったが、東日本大震災により中止となった。

開催地：横浜市

開催日：発表予定日 (3/18-20)

- ① Ono K. Plenary session. MicroRNA-33 Encoded by an Intron of Srebp2 Cooperates to Control HDL in Vivo.
- ② Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y, Hasegawa K, Yokode M, Kimura T, Kita T. Young Investigator's Award Finalists Lectures-2: MicroRNA-33 Encoded by an Intron of Srebp2 Regulates HDL in vivo.
- ③ Horie T, Ono K, Nishi H, Kinoshita M, Watanabe S, Kuwabara Y, Baba O, Mori

R, Nagao K, Iwanaga Y, Nishi E, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. MiR-146a-induced Inhibition of Neuregulin1-ErbB4 Pathway may be Involved in Deterioration of Cardiotoxicity under Concurrent Chemotherapy with Doxorubicin and Trastuzumab.

- ④ Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Kinoshita M, Watanabe S, Baba O, Kita T, Kimura T. Elevated MicroRNA-1 and MicroRNA-133a Levels in Serum of Patients with Acute Coronary Syndrome Indicate the Myocardial Damage.

(2) American Heart Association Annual Scientific Sessions 2010, November 13-17, Chicago, Illinois

- ⑤ Ono K, Sowa N, Horie T, Hasegawa K, Kita T, Kimura T: MicroRNA 26b family encoded by the introns of small CTD Phosphatases (SCPs) 1 to 3 suppresses phenylephrine-induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting TRPC3/6 and GATA4
- ⑥ Horie T, Ono K, Iwanaga Y, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Kuwabara Y, Nakashima Y, Takanabe-Mori R, Nishi E, Hasegawa K, Kita T, Kimura T: MiR-146a-induced inhibition of the neuregulin-ErbB4 pathway may be involved in deterioration of cardiotoxicity under concurrent chemotherapy with doxorubicin and Trastuzumab.
- ⑦ Nishi H, Ono K, Horie T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Baba O, Nakashima Y, Nagao K, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T: MicroRNA-27a regulates beta-myosin heavy chain gene expression by targeting thyroid hormone receptor beta 1 in neonatal rat ventricular myocytes.
- ⑧ Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Kinoshita M, Watanabe S, Nakashima Y, Nagao K, Kojima Y, Kita T, Kimura T: MicroRNA-1 and microRNA-133a are useful as early diagnostic biomarkers in patients with acute coronary syndrome.

(3) 第74回日本循環器学会、2010.3.5-7、京都

- ⑨ Kinoshita M, Ono K, Kuwabara Y, Nishi H, Nagao K, Horie T, Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T: MicroRNA-448

regulates adipocyte differentiation by targeting KLF5.

- ⑩ Ono K, Nishi H, Iwanaga Y, Horie T, Nagao K, Takemura G, Kinoshita M, Kuwabara Y, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T: Impact of microRNAs on cardiomyocyte metabolism. Topic 12
- ⑪ Nishi H, Ono K, Horie T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Mori-Takanabe R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T: MicroRNA-27a regulates beta cardiac myosin heavy chain gene expressions by targeting thyroid hormone receptor beta 1.
- ⑫ Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Nagao K, Watanabe S, Kinoshita M, Kojima Y, Kita T, Kimura T: MicroRNA-378, which exists intronic lesion of PGC-1beta, deteriorates cardiomyocyte survival under oxidative stress.
- ⑬ Horie T, Ono K, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Takanabe R, Watanabe S, Kojima Y, Nakashima Y, Iwanaga Y, Hasegawa K, Kita T, Kimura T: microRNA-146-mediated reduction of ErbB4 is an early event in Doxorubicin-induced cardiomyocyte cell death.
- ⑭ Nagao K, Ono K, Horie T, Kinoshita M, Nishi H, Tamaki Y, Kuwabara Y, Iwanaga Y, Kita T, Kimura T: Neural cell adhesion molecule is a cardioprotective factor upregulated by metabolic stress.

(4) American Heart Association Annual Scientific Sessions 2009, November 14-18, Orlando, Florida

- ⑮ Horie T, Ono K, Iwanaga Y, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T: Acute doxorubicin cardiomyopathy is associated with miR-146a-induced inhibition of the neuregulin-ErbB4 pathway.
- ⑯ Nagao K, Ono K, Horie T, Nishi H, Kinoshita M, Kojima Y, Tamaki Y, Kuwabara Y, Iwanaga Y, Kita T, Kimura T: Neural cell adhesion molecule is a cardioprotective factor upregulated by metabolic stress.
- ⑰ Nishi H, Ono K, Horie T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Takemura G, Iwanaga Y, Kita T, Kimura T:

- MicroRNA-15b, -16, 195, and -424, which have the same seed sequence, regulate ADP-ribosylation factor-like 2 and cellular ATP levels in neonatal rat cardiomyocytes
- ⑱ Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Nagao K, Watanabe S, Kojima Y, Kinoshita M, Mori R, Kita T, Kimura T: MicroRNA-378, which exists intronic lesion of PGC-1beta, deteriorate cardiomyocyte survival under oxidative stress.
- ⑲ Sowa N, Ono K, Horie T, Iwanaga Y, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Takanabe-Mori R, Kita T, Kimura T, Hasegawa K, : Let-7/miR-98 family regulates the expression of GLUT4 by targeting Mef-2C in metabolic control of cardiomyocytes.
- (5) 第73回日本循環器学会、2009.3.20-22、大阪
- ⑳ Horie T, Ono K, Iwanaga Y, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Mori R, Kuwabara Y, Hasegawa K, Kita T: NF-kB-dependent induction of microRNA-146 downregulates ErbB4 and may be involved in the development of cardiomyocyte survival.
- ㉑ Nagao K, Ono K, Horie T, Kinoshita M, Nishi H, Tamaki Y, Kuwabara Y, Iwanaga Y, Kita T. Neural cell adhesion molecule is upregulated by metabolic stress and enhances the cardiomyocyte survival.
- (6) American Heart Association Annual Scientific Sessions 2008, November 8-12, New Orleans, Louisiana
- ㉒ Nagao K, Ono K, Horie T, Kojima Y, Nishi H, Kinoshita M, Kita T: Neural cell adhesion molecule is upregulated by metabolic stress and enhances the cardiomyocyte survival rate through neurite-cardiomyocyte communication.
- ㉓ Horie T, Ono K, Iwanaga Y, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Mori R, Hasegawa K, Kita T: NF-kB-dependent induction of microRNA-146 downregulates ErbB4 and may be involved in the deterioration of cardiomyocyte survival.
- ㉔ Nishi H, Ono K, Kinoshita M, Nagao K, Horie T, Takanabe R, Hasegawa K, Iwanaga Y, Kita T: Upregulation of microRNA-27a, which downregulates retinoid X receptor a, controls

cardiac myosin heavy chain gene expression in neonatal rat cardiomyocyte.

- ㉕ Takanabe R, Ono K, Takaya T, Horie T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K: Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in the adipose tissue of mice fed with high fat diet.

〔図書〕(計6件)

- ① 尾野 亘、木村 剛: Micro RNA-33 を介した HDL-コレステロール調節の新たなメカニズム. 医学のあゆみ 237;734-738:2011
- ② 尾野 亘、堀江貴裕、木村 剛、北 徹: miRNA-33 は生体内で HDL コレステロールを制御する 実験医学 29(4);575-578:2011
- ③ 尾野 亘 SREBP2 のイントロンにコードされるマイクロ RNA-33 は生体において HDL 形成を制御する Therapeutic Research 32(6);773-776:2011
- ④ 尾野 亘: 「心筋梗塞モデル (小動物)」循環器疾患—疾患モデルの作成と利用 北徹、堀内久徳編, Life Science Information center. pp35-39:2010
- ⑤ 尾野 亘、木村 剛: Biology topics. MicroRNA と心疾患. Bio Clinica. 25(6);84-89:2010

〔その他〕

ホームページ等

<http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/metabolic/>

雑誌論文⑤は、「善玉コレステロール、マイクロ RNA が制御」として、平成 22 年 9 月 21 日に読売新聞、日経新聞、京都新聞、日刊工業新聞に、9 月 28 日に朝日新聞に報道された。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾野 亘 (ONO KOH)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号: 00359275