

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23310038

研究課題名(和文) DNA損傷応答持続を制御するヒストンジメチル化修飾の分子機構解明

研究課題名(英文) Mechanism of histone dimethylation regulating DNA damage response

研究代表者

鈴木 啓司 (Suzuki, Keiji)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授

研究者番号：00196809

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：放射線により誘発されるDNA二重鎖切断が少数残存するような照射長時間後において、残存DNA損傷からのシグナルを継続的に増幅して、細胞のDNA損傷応答を効率的に継続させるメカニズムが存在する。本研究では、DNA損傷応答シグナルの継続的増幅に、ヒストンH3蛋白質の部位特異的ジメチル化酵素であるG9aが関与していることを同定し、DNA損傷応答持続に関与するヒストンジメチル化が、G9aの損傷クロマチンへの集積によること、ジメチル化はヒストンH3リジン9残基で起こること、ジメチル化ヒストンH3リジン9が、53BP1のTudor領域により認識されることにより、DNA損傷情報が持続することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To secure genome integrity of the cells DNA damage signals are amplified and persists, if DNA double strand breaks are remained. This study demonstrated that, G9a, a histone H3 dimethylase, is involved in persisted DNA damage signal amplification. G9a was found to be relocated to the chromatin regions harboring DNA damage, and it executed dimethylation of histone H3 at Lysine 9. Dimethylated histone H3 at Lysine 9 was recognized by 53BP1 through its so-called Tudor domain, thereby amplified 53BP1 foci formation was maintained. The study indicated that dimethylation of histone H3 at Lysine 9 by recruited G9a to DNA damage sites is essential for the persistence of amplified DNA damage signals.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：放射線 DNA クロマチン ヒストン メチル化

### 1. 研究開始当初の背景

放射線の晩発影響として広く知られる発がんにかかわるゲノム不安定化には、放射線により誘発された DNA 二重鎖切断が深く関与している。このため、細胞には、DNA 損傷を有する細胞の細胞周期を停止したり、あるいはその細胞に細胞死を誘導することによって、DNA 二重鎖切断を持つ細胞を生体から排除し、それぞれの臓器あるいは組織、ひいては個体の恒常性を保持するメカニズムが存在する。この、細胞の放射線応答において必要不可欠の役割を果たしているのが、Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) 遺伝子産物によって制御される DNA 損傷応答経路である。これまでに、多くの研究が DNA 損傷応答機構の解明を目指して行われ、DNA 二重鎖切断に起因するクロマチン損傷が ATM を活性化し、活性化した ATM がヒストンコアを構成するヒストン H2AX をリン酸化するのを始め多くの DNA 損傷応答因子をリン酸化することにより DNA 損傷応答が惹起されることが明らかにされた。さらに、これら因子は、リン酸化結合ドメインを介して蛋白質複合体を構築することによって、蛍光顕微鏡下で可視化できる斑点上の構造体(フォーカス)を形成することが報告された。

このように、多くの研究によって、DNA 二重鎖切断が生成された直後の応答については極めてよく研究が進んでいるが、DNA 二重鎖切断は、細胞内に存在する DNA 損傷修復能により効率よく修復され、照射数時間後には初期の DNA 損傷量の大半が修復されている。最近、この段階で、線量に応じて初期損傷の中で修復できなかった損傷が残存損傷となって残り、このような残存損傷が、細胞周期停止や細胞死の誘導等の放射線応答に密接に関与していることが明らかになってきた。本申請者は、このような少数の残存 DNA 損傷が、効率的に DNA 損傷応答を誘導するために、細胞内には、フォーカスのサイズを増大することによって DNA 損傷情報を長期間にわたって増幅し続けるメカニズムが存在することを証明した(Yamauchi et al., 2008)。その後の研究で、この継続的増幅には、その初期過程にこそ ATM 機能は関与しているが、残存フォーカスにおいては、ATM 阻害剤を用いても全てのフォーカスの増大が抑制されず、たとえば、残存 53BP1 フォーカスの増大は全く正常に観察されるという予想外の結果を得た。そこで、リン酸化以外のヒストン蛋白質の修飾の関与が考えられたため、種々のヒストン修飾酵素に対する阻害剤を用いた網羅的解析を行い、継続的 53BP1 フォーカス増大に、ヒストン H3 蛋白質の部位特異的ジメチル化酵素、G9a が関与していることをつきとめた。さらに、新たに開発したマイクロ照射法により(Suzuki et al. 2010) G9a が DNA 二重鎖切断部位に集積することも確認した。G9a は、これまでに報告があるヒストン H3 リジン 79 やヒス

トン H4 リジン 20 のジメチル化活性を一切持たないことから、フォーカス形成に關与する新規ヒストン修飾を仲介する因子である。そこで本研究では、G9a による、DNA 損傷応答持続に關与するヒストンジメチル化の分子機構と、その生物学的意義を明らかにすることにより、残存 DNA 損傷におけるシグナル増幅維持の分子メカニズムの全貌を解明することを目的とした。

### 2. 研究の目的

放射線により誘発される DNA 二重鎖切断によって ATM 依存的 DNA 損傷応答機構が活性化されるが、本申請者は、修復困難な DNA 二重鎖切断が少数残存するような照射長時間後において、残存 DNA 損傷からのシグナルを継続的に増幅して、細胞の DNA 損傷応答を効率的に継続させるメカニズムが存在することを見いだした。その後の研究で、この継続的増幅に、ヒストン H3 蛋白質の部位特異的ジメチル化酵素である G9a が関与していることを発見した。そこで本研究では、DNA 損傷応答持続に關与するヒストンジメチル化の分子機構と、その生物学的意義を明らかにすることにより、残存 DNA 損傷における、新規ヒストンメチル化酵素 G9a のシグナル増幅の分子メカニズムの全貌を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) G9a によるヒストン H3 ジメチル化のリジン残基の同定

正常ヒト二倍体細胞核の一部に局所的に DNA 二重鎖切断を誘導し、この領域に局限してヒストン H3 リジン 9 ジメチル化が誘導されるかどうかを明らかにするために、新たに確立したマイクロ照射法を用いた。このため、あらかじめ BrdU を添加した培養液中で細胞をおおよそ 48 時間培養し、その後、PBS で洗浄した細胞の上に、5 μm のポアの開いた PET 膜をのせ、254nm の紫外線を照射した。DNA 二重鎖切断の生成は、DNA 損傷のマーカーでもある、抗リン酸化ヒストン H2AX 抗体、抗リン酸化 ATM 抗体および抗 53BP1 抗体を用いた蛍光抗体法により確認した。また、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化は、抗ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化抗体を用いた免疫蛍光染色法により検出し、これとあわせて、抗ヒストン H3 リジン 9 モノメチル化あるいはトリメチル化抗体を用いた蛍光染色法により、ヒストン H3 リジン 9 のジメチル化が DNA 二重鎖切断の生成に特異的な修飾かどうかを確定した。蛍光抗体法では、一次抗体としてマウスあるいはウサギ由来の抗体を使用するため、二次抗体には Alexa488、Alexa594 および Alexa647 で標識した、抗マウス抗体あるいは抗ウサギ抗体を用いた。染色後は、DAPI を含む 10% グリセリン中に包埋して保存し、蛍光顕微鏡により観察した。観察画像は、デジタル画像として取得し、画像処理・

解析ソフトにより解析した。

ヒストン H3 リジン 9 のジメチル化が放射線照射によって亢進することを確認するため、正常ヒト二倍体細胞を  $^{137}\text{Cs}$  を線源とする線照射装置により照射し、ヒストン抽出キットにより精製したヒストン蛋白質を SDS-PAGE 法により電気泳動後、抗ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化抗体を用いたウェスタンブロット法によりヒストン H3 リジン 9 ジメチル化のレベルを確認した。

#### (2) フォーカス形成におけるヒストン H3 ジメチル化の役割の解明

ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化が 53BP1 の Tudor 領域により認識されていることを証明するため、EGFP タグのついた 53BP1 蛋白質をコードする遺伝子に欠失突然変異を誘導し、Tudor 領域を含む 500 アミノ酸を EGFP タグとともに正常ヒト細胞内で発現させるベクターを構築した。EGFP-Tudor 蛋白質の発現には、CMV プロモーターと G418 耐性遺伝子を含む pcDNA3.1 ベースのベクターを利用し、導入細胞は、G418 耐性を指標に選別して、抗 EGFP 抗体を用いたウェスタンブロット法により EGFP-Tudor 蛋白質の発現を確認した。これらと平行して、放射線照射後の細胞からヒストン抽出キットによりヒストン蛋白質を精製し、EGFP タグのついた Tudor 領域を試験管内で混合し、抗 EGFP 抗体を用いた免疫沈降法により、Tudor 領域が認識する修飾ヒストン蛋白質の中に、リジン 9 ジメチル化ヒストン H3 が存在することを IP-ウェスタン法により証明した。

#### (3) G9a によるヒストン H3 ジメチル化の生物学的意義の解析

G9a によるヒストン H3 リジン 9 ジメチル化が、残存 DNA 損傷部位におけるフォーカス増大の維持に直接関与することを、G9a に対する shRNA 発現ベクターを正常ヒト細胞に導入することにより証明した。G9a のノックダウンは、抗 G9a 抗体を用いた蛍光抗体法及びウェスタンブロット法による検討から確認した。これまでの検討では、G9a 阻害剤の処理は、DNA 損傷応答の初期過程には影響を及ぼさないことがわかっている。そこで、G9a ノックダウン細胞において、線照射後 1 時間の段階で細胞を固定し、リン酸化ヒストン H2AX、リン酸化 ATM および 53BP1 フォーカスについて特異的抗体を用いた免疫染色法で検討して、初期過程に対する影響を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) G9a によるヒストン H3 ジメチル化のリジン残基の同定

放射線による DNA 二重鎖切断の生成後に DNA 損傷情報を増幅するため、損傷クロマチン領域に集積する DNA 損傷応答タンパク質は、ATM によるヒストン H2AX のリン酸化を基点とする、リン酸化-リン酸化結合モチーフの相互作用を介して蛋白質複合体を形成する。一方、その過程で局在化するユビキチン化酵

素が仲介するヒストン蛋白質のユビキチン化は、クロマチン高次構造の変化を介して、ヒストン蛋白質のメチル基の露出を招来する。この修飾変換により最終的にリクルートされてくるのが 53BP1 であるが、本研究の出発点は、53BP1 が、残存する DNA 損傷部位で、巨大な残存フォーカスを形成するという観察であった。残存フォーカスの形成は、DNA 損傷情報を増幅するために必須であることから、細胞の DNA 損傷応答の要ともいべき核内反応である。この過程に、DNA 損傷応答で最も中心的な役割を果たしている ATM の活性が必ずしも必要ないことから、ヒストンそのものの修飾の関与を、酵素特異的阻害剤を用いて網羅的に検索した。その結果、ヒストンのアセチル化が重要であるということが確認されたのと同時に、ヒストンメチル化酵素の阻害が、53BP1 の残存フォーカス形成を阻害するという意外な結果を得た。興味深いことに、ヒストンアセチル化は、初期のフォーカス形成にも必要であるのに対し、ヒストンメチル化は、初期のフォーカス形成には必須ではないものの、残存フォーカスの維持には必須であることが判明した。したがって、DNA 損傷因子のフォーカス形成には、初期のフォーカス形成過程と、形成されたフォーカスの維持過程に異なったメカニズムが関与していることが結論できた。

そこで、フォーカス維持に係わる酵素として、最も阻害効果の高いメチル化阻害剤の標的酵素である G9a に着目した。EHMT2 とも呼ばれる G9a は、もともとユークロマチンのヒストン H3 リジン 9 ジメチル化酵素として同定されたもので、遺伝子転写制御に関わる可能性が指摘されていた。まず、そもそも、G9a による、ヒストン H3 リジン 9 のメチル化が、DNA 二重鎖切断の生成により損傷クロマチン部位で亢進するかどうかを確認した。このため、新たに確立したマイクロ照射法により正常ヒト二倍体細胞核の一部に局所的に DNA 二重鎖切断を誘導し、この領域に局限してヒストン H3 リジン 9 ジメチル化が誘導されるかどうかを検討した。その結果、抗リン酸化ヒストン H2AX 抗体、抗リン酸化 ATM 抗体および抗 53BP1 抗体を用いた蛍光抗体法により、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化が、これらの蛍光シグナルと共局在することを確認した。一方、抗ヒストン H3 リジン 9 モノメチル化あるいはトリメチル化抗体を用いた蛍光染色では、共局在するシグナルが得られなかったことから、ヒストン H3 リジン 9 のジメチル化が DNA 二重鎖切断の生成に特異的な修飾であることが明らかになった。さらに、ヒストン H3 リジン 9 のジメチル化が放射線照射によって亢進することを確認するため、正常ヒト二倍体細胞を  $^{137}\text{Cs}$  線照射装置により照射し、ヒストン抽出キットにより抽出・精製したヒストン蛋白質を抗ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化抗体を用いたウェスタンブロット法により確認した。しかしながら、

ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化のレベルは、放射線照射前後にほとんど変化がなく、DNA 損傷に起因するヒストン H3 リジン 9 ジメチル化は、細胞内で恒常的に起こっているヒストン H3 リジン 9 ジメチル化に比べると非常に少ない割合で、その検出には、マイクロ照射法などによる、局所的な DNA 損傷誘発が不可欠であることが明らかになった。

### (2) フォーカス形成におけるヒストン H3 ジメチル化の役割の解明

先に述べたように、ATM 阻害剤により残存フォーカス形成を阻害すると、大半の DNA 損傷応答因子のフォーカスが消失する中で、53BP1 フォーカスは全く影響を受けずに残る。このことは、ATM 機能により仲介されるリン酸化を介したフォーカス形成は、極めてダイナミックなプロセスで、絶えず、リン酸化と脱リン酸化のバランスによって制御されていることを示している。一方、53BP1 のフォーカスが影響を受けないという事実は、少なくとも 53BP1 の残存フォーカスの維持には、リン酸化以外の修飾が関与していることを意味する。G9a 阻害剤により残存 53BP1 フォーカス形成が損なわれることを考えると、53BP1 の残存フォーカスの形成に必須な修飾が、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化であると予想することができる。もしそうだとすると、53BP1 蛋白質に、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化を認識して結合する領域があるはずである。

実は、53BP1 蛋白質には Tudor 領域と呼ばれるメチル化結合モチーフがあり、これまでも、リジン 79 ジメチル化ヒストン H3 あるいはリジン 20 ジメチル化ヒストン H4 に結合する活性が認められていた。そこで、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化が 53BP1 の Tudor 領域により認識されていることを証明するため、EGFP あるいは mCherry 等の蛍光タグのついた Tudor 領域を含む 500 アミノ酸を正常ヒト細胞内で発現させ、Tudor 領域が、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化を認識するのかがどうか検討した。その結果、マイクロ照射により誘導された局所的 DNA 損傷の部位に、蛍光タグのシグナルが確認され、さらに、そのシグナルが、G9a の特異的阻害剤により消失することを観察した。加えて、別に内在性の 53BP1 の局在性を、抗 53BP1 抗体で検出したシグナルとも一致した。したがって、確かに、53BP1 蛋白質の Tudor 領域が、ジメチル化ヒストン H3 リジン 9 の認識に係わっており、この認識と結合が、リン酸化に非依存的な 53BP1 フォーカスの残存に係わっていると結論づけることができた。

### (3) G9a によるヒストン H3 ジメチル化の生物学的意義の解析

G9a によるヒストン H3 リジン 9 ジメチル化が、残存 DNA 損傷部位における 53BP1 フォーカスの維持に関与することを、G9a 蛋白質発現をノックダウンする実験によってさらに確認した。このため、G9a に対する shRNA を

発現する TRIPZ-shG9a ベクターを正常ヒト細胞に導入した。その結果、細胞内の G9a のレベルは、コントロール shRNA 発現細胞におけるレベルと比較して、おおよそ、40%程度にまで減少した。しかしながら、60%の抑制は、細胞影響を見るためには不十分ではないかと危惧し、より強い抑制効果をしめす shRNA を数社から探したが、残念ながら、60%の抑制が、現在得られる最も高い抑制効果であった。

そこで次に、G9a ノックダウン細胞において、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化のレベルを調べたところ、細胞全体のレベルではほとんど減少は認められず、60%程度の酵素の抑制は、ゲノム全体では、ほとんど影響を受けないことが明らかになった。そこで次に、マイクロ照射法により誘導した局所的な DNA 損傷クラスターにおいて検討した結果、コントロール shRNA 導入細胞では、観察される G9a の局在化が見られなくなった。次に、抗ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化抗体での検討を行ったところ、局所的 DNA 損傷部位に確認された、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化の局所的シグナルが顕著に減弱することを確認した。さらに、この DNA 損傷クラスターにおける 53BP1 フォーカスの残存を検討したところ、G9a-shRNA 導入細胞では、初期のフォーカス形成はほぼ正常に観察されたが、53BP1 フォーカスが長時間維持できないことが明らかになった。

以上の結果から、DNA 二重鎖切断は、クロマチンの高次構造変化により ATM 機能を活性化し、ヒストン H2AX のリン酸化を初めとする数多くの因子のリン酸化を介して、初期フォーカスの形成を誘導するが、この一連の初期過程の結果 DNA 損傷部位にリクルートされる 53BP1 は、リン酸化とは異なるヒストン修飾、すなわちヒストン蛋白質のメチル化によって、DNA 損傷部位にアンカーされ、そのことが、DNA 損傷応答の増幅・持続に、必要不可欠の役割を果たしていることが明らかになった。本研究の結果、ヒストン蛋白質の中でもヒストン H3 リジン 9 ジメチル化が重要であることが初めて同定され、この新たなヒストン修飾が、DNA 損傷応答ネットワークに新たに追加されることになった。

今後の課題としては、まず、G9a を DNA 損傷部位にリクルートしてくるメカニズムの解明があげられる。G9a は、そのアミノ配列に、FHA 領域、BRCT 領域、あるいは Tudor 領域などの、DNA 損傷応答モチーフを含んでいない。したがって、他の DNA 損傷応答因子との相互作用により、DNA 損傷部位にリクルートされると予想できる。これまでの研究から、G9a が、DNMT1 と相互作用することが報告されていることから、DNMT1 は候補の 1 つであり、DNMT1 の局在性の変化などをまず調べる必要がある。もちろん、他のメカニズムが存在することは否定できず、例えば、RNF8/UBC13 や RNF168 等が仲介するヒストン

蛋白質のユビキチン化などの関与も含め、今後の解析が必要である。次の課題としては、DNA 損傷応答持続における、G9a によるヒストン H3 リジン 9 ジメチル化の果たす役割の解明がある。53BP1 は、Tudor 領域を介して、ジメチル化ヒストン H3 リジン 9 に相互作用するが、Tudor 領域は、他のヒストンメチル化修飾をも認識できるため、どのような機能分担がなされているか、興味を持たれるところである。本研究の結果から、もともと起きているメチル化が、クロマチン高次構造の変化により露出するヒストン H3 リジン 79 やヒストン H4 リジン 20 と異なり、ヒストン H3 リジン 9 のジメチル化は、メチル化酵素そのものが DNA 損傷部位に局在化することから、局所的なメチル化レベルが上昇するという意味で、前 2 者よりもっと積極的な関与があると予想される。この機能分担の意義も今後明らかにしなければならない。最後に、ヒストン H3 リジン 9 ジメチル化の脱メチル化反応にも、言及しなければならない。DNA 損傷応答の初期応答では、ATM によるヒストン H2AX のリン酸化と脱リン酸化が拮抗し、初期フォーカスの形成を制御している。また、二次的な修飾であるヒストン蛋白質のユビキチン化も、ユビキチン化と脱ユビキチン化の制御が存在する。一方で、残存フォーカス形成の持続には、現時点でこのような拮抗メカニズムが存在するかどうかは不明である。明らかなのは、ATM 依存的なヒストン H2AX を含む蛋白質リン酸化は、ATM の特異的阻害剤により、放射線照射後でも抑制され、これら因子の残存フォーカスは消失する。一方で、その条件でも 53BP1 フォーカスは大半が残存し続けるため、リン酸化やユビキチン化の制御とは別の制御経路があるはずである。最近、多数のヒストン脱メチル化酵素が同定されつつあることから、今後、ヒストン蛋白質のメチル化の制御についても、より理解が深まることを期待したい。

#### 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 9 件)

Kashino G, Suzuki K, Kodama S, Watanabe M, Prise KM. Increased susceptibility to delayed genetic effects of low dose X-irradiation in DNA repair deficient cells. *Int J Radiat Biol.*, 査読有, 89, 295-300 (2013). doi: 10.3109/09553002.2013.752596.

Mussazhanova Z, Matsuda K, Naruke Y, Mitsutake N, Stanojevic B, Rogounovitch T, Saenko V, Suzuki K, Nishihara E, Hirokawa M, Ito M, Nakashima M. Significance of p53-binding protein 1 (53BP1)

expression in thyroid papillary microcarcinoma: association with BRAFV600E mutation status. *Histopathology*, 査読有, 63, 726-734 (2013). doi: 10.1111/his.12233.

Suzuki M, Suzuki K, Kodama S, Yamashita S, Watanabe M. Persistent amplification of DNA damage signal involved in replicative senescence of normal human diploid fibroblasts. *Oxid Med Cell Longev.*, 査読有, 2012, 310534 (2012). doi: 10.1155/2012/310534.

Suzuki K, Yamashita S. Low-dose radiation exposure and carcinogenesis. *Jpn J Clin Oncol.*, 査読有, 42, 563-568 (2012). doi: 10.1093/jjco/hys078.

Yamauchi M, Suzuki K, Oka Y, Suzuki M, Kondoh H, Yamashita S. Mode of ATM-dependent suppression of chromocomer translocation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, 416, 111-118 (2011). doi: 10.1016/j.bbrc.2011.11.006.

Matsuda K, Miura S, Kurashige T, Suzuki K, Kondoh H, Ihara M, Nakashima H, Masuzaki H, Nakashima M. Significance of p53-binding protein 1 nuclear foci in uterine cervical lesions: endogenous DNA double strand breaks and genomic instability during carcinogenesis. *Histopathology*. 査読有, 59, 441-451 (2011). doi: 10.1111/j.1365-2559.

##### [学会発表](計 6 件)

鈴木啓司、山下俊一：DNA 損傷による老化様細胞死の分子機序、第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年 12 月 5 日、神戸

Suzuki K. Clustered DNA damage and ATM-dependent residual DNA damage foci. The International Ataxia-telangiectasia workshop, July 30th, 2013, Birmingham, UK.

鈴木啓司：Clustered DNA damage and ATM-dependent DNA damage response. 第 35 回日本分子生物学会年会、2012 年 12 月 13 日、福岡

鈴木啓司：マイクロコロニー法およびライブセルイメージングによる DNA 損傷情報増幅のダイナミクス解析、第 71 回日本癌学会総会、2012 年 9 月 20 日、札幌

##### [図書](計 0 件)

##### [産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
長崎大学原爆後障害医療研究所放射線災害  
医療学研究分野  
<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/drms/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鈴木 啓司 (SUZUKI, Keiji)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授  
研究者番号：00196809