

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590476

研究課題名(和文) MCM2の作用を用いた抗腫瘍治療モデルの開発

研究課題名(英文) Development of anti-tumor therapy model using MCM2 function

## 研究代表者

北川 昌伸 (KITAGAWA, Masanobu)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：10177834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々はC3Hマウスにおいてレトロウイルスの一つであるフレンド白血病ウイルス(FLV)の感染が放射線誘発p53依存性アポトーシスを著明に増強する実験系を見出した。この現象に関する宿主特異的因子を同定したところ、MCM2という分子がアポトーシスを惹起することが明らかとなった。MCM2はウイルス由来蛋白であるgp70と結合することにより核内移行が阻害され、細胞質内にとどまることでp53依存性アポトーシスを誘導する。実際にin vitroおよびin vivoのモデルで、白血病細胞にFLVを作用した後、DNA損傷を誘導することで治療効果が得られることがわかった。

研究成果の概要(英文)：The interaction of viral proteins with host-cellular proteins elicits the activation of cellular signal transduction pathways. Previously, we have clarified that an infection with Friend leukemia virus (FLV) markedly enhanced the IR-induced apoptosis of hematopoietic cells in C3H mice in association with P53, ATM, and DNA-PK. The host specificity of this phenomenon was caused by the up-regulated expression of minichromosome maintenance (MCM) 2 in C3H mice. Furthermore, combined FLV and doxorubicin treatment extended the survival of SCID mice bearing MCM2-highly expressing 8047 leukemia cells.

研究分野：病理学

キーワード：MCM2 アポトーシス 腫瘍 治療モデル

## 1. 研究開始当初の背景

レトロウイルスが感染すると、宿主の細胞に様々な影響を及ぼすことが知られているが、その多くは細胞をできるだけ長く生存させて、ウイルスの増殖に有利な状況を作り出す方向性で作用するものであった。しかし最近、HIV や HTLV-1 などのヒトのレトロウイルスが種々の細胞にアポトーシスを惹起するシグナルを誘導することが見出され、感染に伴う細胞シグナル経路の修飾は細胞生物学的な現象として、また疾患の病態を解明する糸口として注目を集めてきた。

我々はこれまで、動物宿主のウイルス抵抗性機序をヒトのウイルス感染性疾患の治療に応用することを目的として、レトロウイルスの一つであるフレンド白血病ウイルス (FLV) のマウス感染実験系を用いて、ウイルス感染に対する様々な宿主反応系を明らかにし、骨髄移植を用いたウイルス誘発白血病に対する遺伝子治療モデル実験系を確立してきた。その流れの中で、ウイルス感染に対して低線量放射線照射による宿主の免疫賦活化治療モデルを作製していたところ、偶然にもウイルス感染に伴う著明なアポトーシス増強作用を見出した。これは全く予想されない発見だったが、宿主/ウイルス相互反応の中からヒト疾患、特に腫瘍の病態改善につながる細胞反応を抽出できる可能性があると考えられた。ノックアウトマウスを用いた検討などから、通常とは全く異なる新たな経路で p53 依存性アポトーシスシグナルが増強されていることが明らかになった。この系はヒトの腫瘍性疾患においても作用している可能性も示唆され、ヒトの抗腫瘍治療へ応用できる可能性が高まってきた。

これまで、DNA 損傷後の p53 依存性アポトーシスに関連して同定された分子の多くは p53 の下流で作用するもので、p53 へのシグナルを調節する ATM や ATR などの上流蛋白の作用機構の全貌は未だ明らかにされていないのが現状である。従って DNA 損傷に付随して起こる細胞のアポトーシス/修復のスイッチングに関わる現象を捕らえた本実験系の持つ細胞生物学的意義は非常に大きいと考えられる。今回見出された経路ではウイルス関連の外来性蛋白が宿主蛋白とともにシグナル伝達系を直接的に増強している点が特徴的で、宿主蛋白としては MCM2 が key molecule となっていることがわかってきた。

## 2. 研究の目的

本研究では、まず *in vitro* の実験系を用いてこの現象の機序を徹底解明し、新たなアポトーシス誘導経路に関わる MCM2 の作用を明らかにするとともに、その作用機構の全貌を解明すること及びそれを応用した治療モデルの作製を目的として実験を行う。

MCM2 は本来 DNA 複製の際に必要な helicase 作用を持つ分子であり核内で機能する。しかしこれまでの *in vitro* での解析から、MCM2 はウイルス由来蛋白である gp70 と結合することにより核内移行が阻害され(上図左)細胞質内にとどまることで DNA-PK の活性化、p53 依存性アポトーシスを誘導することがわかってきた。この細胞内局在変化に伴う作用転換を応用すれば、多くの腫瘍で発現が増強し、細胞増殖に必要な MCM2 の作用をアポトーシス誘導へと向かわせるシグナルに変換することができると考えられる。また、これまで我々が行ってきたヒト造血器系疾患細胞のシグナル異常についての解析から、本研究で扱うアポトーシス誘導経路は骨髄異形成症候群など、ある種の造血器系疾患の病態と密接な関係があることが明らかになってきた。そこで本研究では、MCM2 を主体とするアポトーシス増強効果の詳細な作用機構の解析と、特異的結合分子を用いた MCM2 の機能修飾によるヒトの抗腫瘍治療実験系の開発を行う。

## 3. 研究の方法

### 現象の詳細な解析

1) *In vitro* 実験系での解析: C3H マウス由来の造血細胞および細胞株は MCM2 の発現が高く、*in vitro* でも gp70 導入と DNA 損傷によって、顕著なアポトーシスが誘導されることがわかったので (Leukemia Res 2009; 論文投稿中) さらに C3H マウス由来細胞株における p53 とその関連遺伝子群の活性化を解析する。p53 セリンのリン酸化部位の特定 (免疫沈降と Western blotting) p53 活性化の指標として DNA 結合能 (ゲルシフト assay) および転写能 (Luciferase assay) を検討、最近見いだされたものを含めて p53 関連の既知の遺伝子 (p21, bax, NOXA, AIP1, DINP1 等) の発現の検討 (RT-PCR と Northern blotting) を行う。

2) MCM2 分子および gp70 蛋白をどこまで truncate すると両者は結合しなくなるのか、またアポトーシス誘導は起こらなくなるのかを解析し、結合部位とその機能を明らかにする。MCM2 の核移行シグナルに関わる 2

つの分子の相互作用機序を解析する際の重要な情報となる。*In vitro* 実験系の遂行に当たっては現有の細胞培養装置、放射線照射装置、必要な手法、器具類を使用して解析実験を行う準備を整えている。

3) シグナル経路に関わる各種分子発現のノックダウン実験による解析: siRNA の実験系を用いて関連する宿主遺伝子 (DNA-PK、MCM2 など) を選択的に阻害することによって MCM2 が細胞質内で DNA-PK を活性化して p53 依存性アポトーシスを誘導する機序を解析する。

4) 様々な系統のマウスに由来する細胞株を用いて *in vivo* で系統差がどのように反映されるかを検証する。また、細胞種(造血系、上皮系、間葉系、神経系など)による本現象の再現性の違いについても詳細に検討する。

#### 同定された遺伝子の *in vitro*、*in vivo* での機能解析と治療への応用

1) トランスジェニックマウスの作製準備: C3H 以外の系統のマウスに宿主特異的遺伝子 (MCM2) の導入を計画する。FLV 感染後に DNA 損傷を起こした場合に骨髓細胞にアポトーシス増強作用が付加されているかどうかを解析する。

2) MCM2 発現の高い白血病細胞に gp70 導入した上で DNA 損傷を誘導して腫瘍の治療効果が得られるかどうかを検証する。これまでに行った予備実験(上図左)では優れた治療効果が得られているので、さらに詳細な検討を加える。

3) 固形腫瘍についても同様のアプローチを行う。

#### 4. 研究成果

これまでの *in vitro* での解析から、MCM2 はウイルス由来蛋白である gp70 と結合することにより核内移行が阻害され、細胞質内にとどまることで DNA-PK の活性化を介して p53 依存性アポトーシスを誘導することがわかり、新たなアポトーシス誘導経路に関わる MCM2 の作用を明らかにするとともに、その作用機構の全貌を解明することができた (PLoS ONE 2012)。

この細胞内局在変化に伴う作用転換を応用すれば、多くの難治性腫瘍で発現が増強している MCM2 の作用をアポトーシス誘導へと向かわせるシグナルに変換することができると考えられる。また、これまで我々がやってきたヒト造血器系疾患細胞のシグナル異常についての解析から、本研究で扱うアポ

トーシス誘導経路は骨髓異形成症候群など、一部の造血器系疾患の病態と密接な関係があることが明らかになってきた (Exp Mol Pathol 2012)。さらに、MCM2 を主体とするアポトーシス増強効果の詳細な作用機構の解析と、特異的結合分子を用いた MCM2 の機能修飾によるヒトの悪性腫瘍(造血器系腫瘍、固形腫瘍)に対する抗腫瘍治療実験系の開発に向けた準備も行った。

#### 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 25 件)

1. Daggett RN, Kurata M, Abe S, Onishi I, Miura K, Sawada Y, Tanizawa T, Kitagawa M. Expression dynamics of CXCL12 and CXCR4 during the progression of mycosis fungoides. Br J Dermatol 171(4):722-31. 2014. doi: 10.1111/bjd.13054.
2. Onishi I, Nakagawa Y, Murayama T, Hidaka M, Yamamoto K, Abe-Suzuki S, Abe S, Kurata M, Kitagawa M. Expression of multidrug resistance 1 gene in association with CXCL12 in chronic myelogenous leukemia. Pathology 46(7):623-9, 2014. doi: 10.1097/PAT.0000000000000180.
3. Abe-Suzuki S, Kurata M, Abe S, Onishi I, Kirimura S, Nashimoto M, Murayama T, Hidaka M, Kitagawa M. CXCL12<sup>+</sup> stromal cells as bone marrow niche for CD34<sup>+</sup> hematopoietic cells and their association with disease progression in myelodysplastic syndromes. Lab Invest 94(11):1212-23, 2014. doi: 10.1038/labinvest.2014.110.
4. Tulafu M, Mitaka C, Si MKH, Abe S, Kitagawa M, Ikeda S, Eishi Y, Kurata S, Tomita M. Atrial natriuretic peptide attenuates kidney-lung crosstalk in kidney injury. J Surg Res 186:217-225, 2014.
5. Yang Z, Nakagawa K, Sarkar A, Maruyama J, Iwasa H, Bao Y, Ishigami-Yuasa M, Ito S, Kagechika H, Hata S, Nishina H, Abe S, Kitagawa M, Hata Y. Screening with a novel cell-based assay for TAZ activators identifies a compound that enhances myogenesis in C2C12 cells and facilitates muscle repair in the muscle injury model. Mol Cell Biol 34:1607-1621, 2014.

6. Shishido-Hara Y, Kitagawa M, Uchihara T. JC viral inclusions in progressive multifocal leukoencephalopathy: Scaffolding promyelocytic leukemia nuclear bodies (PML-NBs) grow with cell cycle transition through S-to-G2-like state in the enlarging nuclei of oligodendrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 73(5):442-53, 2014. doi: 10.1097/NEN.000000000000066.
7. Inoue M, Takahashi Y, Fujii T, Kitagawa M, Fukusato T. Significance of downregulation of liver fatty acid-binding protein in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterology* 20(46):17541-51, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17541.
8. Yamamoto K, Miwa Y, Abe-Suzuki S, Abe S, Kirimura S, Onishi I, Kitagawa M, Kurata M. Extramedullary hematopoiesis: hints for understanding the function of hematopoietic stem cell niche. *Mol Med Reports*, 2014 in press.
9. Mitaka C, Si MKH, Tulafu M, Yu Q, Uchida T, Abe S, Kitagawa M, Ikeda S, Eishi Y, Tomita M. Effects of atrial natriuretic peptide on inter-organ crosstalk among the kidney, lung, and heart in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Intensive Care Med Exp* 2:28-44, 2014
10. Takeda T, Sato T, Ito T, Sumi Y, Kobayashi T, Kitagawa M, Hirokawa K, Uchihara T. Four-repeat tau-selective deposition in subthalamic nucleus and motor cortex in Alzheimer disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115:641-643, 2013.
11. Yagi K, Yamamoto K, Umeda S, Abe S, Suzuki S, Ohnishi I, Kirimura S, Fukayama M, Arai A, Murayama T, Hidaka M, Kitagawa M, Kurata M. Expression of *multidrug resistance 1* gene in B-cell lymphomas: association with follicular dendritic cells. *Histopathology* 62:414-420, 2013.
12. Miwa Y, Hayashi T, Suzuki S, Abe S, Onishi I, Kirimura S, Kitagawa M, Kurata M. Up-regulated expression of *CXCL12* in human spleens with extramedullary hematopoiesis. *Pathology* 45:408-416, 2013.
13. Fan W, Nakazawa K, Abe S, Inoue M, Kitagawa M, Nagahara N, Makita K. Inhaled aerosolized insulin ameliorates hyperglycemia-induced inflammatory responses in the lungs in experimental model of acute lung injury. *Critical Care* 17:R83, 2013. doi:10.1186/cc12697
14. Takagi M, Sato M, Piao J, Miyamoto S, Isoda T, Kitagawa M, Honda H, Mizutani S. ATM-dependent DNA-damage-response pathway as a determinant in chronic myelogenous leukemia. *DNA Repair* 12:500-507, 2013.
15. Hirokawa K, Utsuyama M, Hayashi Y, Kitagawa M, Fulop T. Slower immune system ageing in women versus men in the Japanese population. *Immunity and Ageing* 15;10(1):19. doi: 10.1186/1742-4933-10-19.
16. Li N, Abe S, Kurata M, Abe-Suzuki S, Onishi I, Kirimura S, Murayama T, Hidaka M, Kawano F, Kitagawa M. Over-expression of cancerous inhibitor of PP2A (CIP2A) in bone marrow cells from patients with a group of high-risk myelodysplastic syndromes. *Pathol Oncol Res* 20:399-407, 2013.
17. Si MKH, Mitaka C, Tulafu M, Abe S, Kitagawa M, Ikeda S, Eishi Y, Kurata S, Tomita M. Inhibition of poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase attenuates lung-kidney crosstalk induced by intratracheal lipopolysaccharide instillation in rats. *Respiratory Res* 14:126-133, 2013.
18. Sugawara E, Yamamoto K, Umeda S, Suzuki S, Kurata M, Endo Y, Uchibori K, Akashi T, Inase N, Kitagawa M. Giant cell carcinoma causing rapidly progressive respiratory failure as the presenting feature of acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS* 23:e7-e8, 2012.
19. Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Yuasa T, Yonese J, Kitagawa M, Mano H, Ishikawa Y, Takeuchi K. Identification of ALK Fusions in Renal Cancer: a Large Scale Immunohistochemical Screening by intercalated Antibody-enhanced Polymer Method. *Cancer* 118(18):4427-4436, 2012.
20. Suzuki M, Uchihara T, Toru S, Bae Y, Igari T, Kitagawa M, Uchiyama S, Hirokawa K, Kobayashi T. Correlative MRI and autopsy findings in a t-PA treated patient

- with coagulation necrosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012 Aug;21(6):512-4. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2010.10.006.
21. Suzuki S, Kurata M, Abe S, Miyazawa R, Murayama T, Hidaka M, Yamamoto K, Kitagawa M. Expression of MCM2 in the bone marrow of myelodysplastic syndromes: association with apoptosis and peripheral leukocytopenia. *Exp Mol Pathol* 92:160-166, 2012.
  22. Umeda S, Yamamoto K, Murayama T, Hidaka M, Kurata M, Ohshima T, Suzuki S, Sugawara E, Kawano F, Kitagawa M. Prognostic significance of HOXB4 in *de novo* acute myeloid leukemia. *Hematology* 17:125-131, 2012.
  23. Yagi Y, Machida A, Toru S, Kobayashi T, Amano T, Hirokawa K, Kitagawa M. Myotonic dystrophy and lipoma: A new association. *Neurol Sci*, 2012 Dec;33(6):1477-8. doi: 10.1007/s10072-011-0896-6.
  24. Taira N, Mimoto R, Kurata M, Yamaguchi T, Kitagawa M, Miki Y, Yoshida K. DYRK2 phosphorylation of human c-Jun and c-Myc controls tumor progression by monitoring the G1/S transition. *J Clin Invest* 122(3):859-872, 2012
  25. Abe S, Kurata M, Suzuki S, Yamamoto K, Aisaki K, Kanno J, Kitagawa M. Minichromosome Maintenance 2 bound with retroviral Gp70 is localized to cytoplasm and enhances DNA-damage-induced apoptosis. *PLoS ONE* 7 (6): e40129, 2012.
- [学会発表](計 26 件)
1. 阿部晋也, 山本浩平, 阿部志保, 桐村進, 北川昌伸: A novel model of cancer therapy by enhancing DNA-damage-induced apoptosis. 第 73 回日本癌学会総会; 2014. 横浜.
  2. 北川昌伸, 阿部晋也, 阿部志保, 倉田盛人, 山本浩平, 大西威一郎, 桐村進, 木原淳: Apoptotic enhancement by MCM2. 第 73 回日本癌学会総会; 2014. 横浜.
  3. 山本浩平, 橋本淳, 相沢有輝, 阿部晋也, 北川昌伸: Clinico-pathological analysis of fatty acid-metabolic enzyme "HADHA" expression in B-cell lymphoma tissue. 第 73 回日本癌学会総会; 2014. 横浜.
  4. 桐村進, 倉田盛人, 中川靖章, 大西威一郎, 阿部志保, 阿部晋也, 山本浩平, 北川昌伸: Role of microRNA 29b in myelodysplastic syndromes during the course of transformation to overt leukemia. 第 73 回日本癌学会総会; 2014. 横浜.
  5. 阿部志保, 山本浩平, 阿部晋也, 桐村進, 村山寿彦, 北川昌伸: Expression analysis of CXCL12 in myelodysplastic syndromes. 第 73 回日本癌学会総会; 2014. 横浜.
  6. 阿部晋也, 山本浩平, 阿部志保, 大西威一郎, 桐村進, 北川昌伸: MCM2 の作用を用いた新規腫瘍治療モデル. 第 103 回日本病理学会; 2014. 広島.
  7. 北川昌伸, 阿部晋也, 倉田盛人, 山本浩平, 阿部志保, 大西威一郎, 桐村進: MCM2 によるアポトーシス増強機構. 第 103 回日本病理学会; 2014. 広島.
  8. 大西威一郎, 倉田盛人, 中川靖章, 村山寿彦, 阿部志保, 阿部晋也, 北川昌伸: 慢性骨髄性白血病における薬剤耐性遺伝子 MDR1 と CXCL12 の発現解析. 第 103 回日本病理学会; 2014. 広島.
  9. 桐村進, 倉田盛人, 中川靖章, 大西威一郎, 阿部志保, 阿部晋也, 山本浩平, 北川昌伸: 骨髄異形成症候群の白血化における microRNA 29b (mir-29b) の役割の検討. 第 103 回日本病理学会; 2014. 広島.
  10. 阿部志保, 山本浩平, 阿部晋也, 大西威一郎, 桐村進, 村山寿彦, 北川昌伸: 骨髄異形成症候群における CXCL12 陽性細胞の定量および局在解析. 第 103 回日本病理学会; 2014. 広島.
  11. 阿部晋也, 阿部志保, 山本浩平, 北川昌伸: DNA 損傷誘発アポトーシス増強における MCM2 の役割. 第 36 回日本分子生物学会; 2013. 神戸.
  12. 阿部晋也, 倉田盛人, 阿部志保, 大西威一郎, 小川弘恵, 北川昌伸: MCM2 bound with retroviral gp70 is localized to cytoplasm and enhanced DNA-damage-induced apoptosis. 第 72 回日本癌学会総会; 2013. 横浜.
  13. 阿部志保, 阿部晋也, 倉田盛人, 大西威一郎, 桐村進, 村山寿彦, 北川昌伸: Expression analysis of CXCL12 in myelodysplastic syndromes. 第 72 回日本癌学会総会; 2013. 横浜.
  14. 大西威一郎, 小嶋洋輔, 倉田盛人, 村山寿彦, 中川靖章, 阿部志保, 阿部晋也, 北

- 川昌伸: Expressional analysis of MDR1 and CXCL12 in the bone marrow cells of chronic myelogenous leukemia. 第72回日本癌学会総会; 2013. 横浜.
15. 北川昌伸、阿部晋也、倉田盛人、阿部志保、大西威一郎、桐村進: In vivo model of cancer therapy by enhancing DNA-damage-induced apoptosis. 第72回日本癌学会総会; 2013. 横浜.
  16. 阿部晋也、倉田盛人、鈴木志保、小川弘恵、北川昌伸: DNA 損傷誘発アポトーシス増強による in vivo 腫瘍治療モデル. 第102回日本病理学会総会; 2013. 札幌.
  17. 北川昌伸、鈴木志保、倉田盛人、阿部晋也、大西威一郎、桐村進: 造血器腫瘍の最近の展開-造血器 Niche と骨髄性腫瘍-. 第102回日本病理学会総会; 2013. 札幌.
  18. 鈴木志保、倉田盛人、阿部晋也、大西威一郎、桐村進、村山寿彦、北川昌伸: 骨髄異形成症候群における CXCL12 陽性細胞の定量および局在解析. 第102回日本病理学会総会; 2013. 札幌.
  19. 大西威一郎、小嶋洋輔、倉田盛人、中川靖章、村山寿彦、鈴木志保、阿部晋也、北川昌伸: 慢性骨髄性白血病における薬剤耐性遺伝子 (MDR1) と骨髄微小環境との関連. 第102回日本病理学会総会; 2013. 札幌.
  20. 阿部晋也、倉田盛人、鈴木志保、日高龍路、名桐俊也、北川昌伸: MCM2 Enhances DNA-damage-induced Apoptosis in Association with Cytoplasmic Localization. 第71回日本癌学会総会; 2012. 札幌.
  21. 北川昌伸、阿部晋也、倉田盛人、鈴木志保、菅原江美子、大西威一郎、桐村進: In vivo model of tumor therapy by enhancing DNA-damage-induced apoptosis. 第71回日本癌学会総会; 2012. 札幌.
  22. 鈴木志保、倉田盛人、阿部晋也、大西威一郎、村山寿彦、北川昌伸: Expression analysis of CXCL12 in myelodysplastic syndrome. 第71回日本癌学会総会; 2012. 札幌.
  23. 大西威一郎、倉田盛人、李娜、中川靖章、鈴木志保、阿部晋也、北川昌伸: Expression analysis of CIP2A in hematological neoplasms. 第71回日本癌学会総会; 2012. 札幌.
  24. 阿部晋也、倉田盛人、鈴木志保、日高龍路、名桐俊也、北川昌伸: DNA 損傷誘発アポトーシス増強における MCM2 の機能解析.

- 第101回日本病理学会総会; 2012. 東京.
25. 北川昌伸、倉田盛人、鈴木志保、梅田茂明、菅原江美子、阿部晋也: 造血器腫瘍における細胞増殖の場. 第101回日本病理学会総会; 2012. 東京.
  26. 鈴木志保、倉田盛人、阿部晋也、大西威一郎、三輪有香子、村山寿彦、北川昌伸: 骨髄異形成症候群における CXCL12 陽性細胞の定量および局在解析. 第101回日本病理学会総会; 2012. 東京.

〔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:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

北川 昌伸  
研究者番号: 10177834  
所属機関名: 東京医科歯科大学  
部局名: 医歯(薬)学総合研究科  
職名: 教授

### (2) 研究分担者

#### (3) 連携研究者

倉田 盛人  
研究者番号: 40451926  
所属機関名: 東京医科歯科大学  
部局名: 医歯(薬)学総合研究科  
職名: 講師

阿部 晋也  
研究者番号: 70596725  
所属機関名: 東京医科歯科大学  
部局名: 医歯(薬)学総合研究科  
職名: 助教