

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253020

研究課題名(和文) 活性イオウ分子による生体内システイン - ポリスルフィド形成と活性酸素シグナル

研究課題名(英文) Mechanism of intracellular formation of cysteine polysulfide and reactive oxygen species signaling

研究代表者

赤池 孝章 (AKAIKE, Takaaki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20231798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、システインに過剰にイオウ原子が付加したシステインポリスルフィドをはじめとする活性イオウ分子の生理的役割の解析を行った。生体内には様々な活性イオウ分子種が高いレベル(100 microM以上)で存在し、活性酸素シグナルの制御やタンパク質機能制御に関わることが示された。また、翻訳に共役した新規細胞内システインポリスルフィド産生系を発見し、タンパク質ポリスルフィド化やミトコンドリア機能制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We investigated physiological roles of reactive sulfur species having extra sulfur atoms in cysteine thiol moiety, such as cysteine polysulfides. Quantitation of these species indicated that high levels of glutathione persulfide (over 100 microM) and other cysteine persulfides were produced in cells and its roles in regulation of reactive oxygen species signaling and protein functions were revealed. We also found a new cysteine persulfide-producing system in cells, which is originally known as a master enzyme for protein translation, and elucidated its pivotal roles in protein polysulfidation and regulation of mitochondrial function.

研究分野：生化学、病態医化学

キーワード：メタボロミクス プロテオミクス 活性酸素 シグナル伝達 レドックス 活性イオウ分子種 8-ニトロ-cGMP

### 1. 研究開始当初の背景

生体内で過剰に産生される活性酸素は、酸化ストレスをもたらす感染・炎症をはじめとする様々な疾患病態に関与することが知られている。一方で最近、活性酸素が多彩な細胞機能変化に関与する細胞内シグナルとして機能していることが分かってきた。活性酸素のシグナル伝達と制御にはセンサータンパク質中のシステイン残基や、グルタチオンをはじめとしたシステイン含有低分子抗酸化化合物が主要な役割を担っている。研究代表者らは、活性酸素と一酸化窒素 (NO) により生成する 8-ニトロ-cGMP のユニークなシグナル伝達機能を世界に先駆けて報告した (Nature Chem Biol. 2007)。8-ニトロ-cGMP は、細胞内の酸化ストレスセンサータンパク質のシステインチオール基と反応して、cGMP 付加反応 (タンパク質 S-グアニル化) することにより、酸化還元 (レドックス) シグナル伝達経路の主要な内因性リガンドとして機能している。また、8-ニトロ-cGMP の代謝およびシグナル機能制御にシステイン代謝経路が関与することを見出し (Nature Chem Biol. 2012)、その制御因子の実体として、チオール基に過剰にイオウ原子が付加したシステインポリスルフィド (CysS-(S)<sub>n</sub>-H) をはじめとする活性イオウ分子種が示唆された。ポリスルフィドはタンパク質中のシステイン残基にも存在しており (ポリサルファ化タンパク質)、過イオウ (ポリサルファ) 化は、活性酸素シグナルのユニークなレドックスシグナル記号 (コード) として機能していると考えられた。しかしながら、活性イオウ分子は高い求核性と抗酸化活性を有し化学的に不安定なために検出・定量が困難であり、活性イオウ分子 (ポリスルフィド) の生体内レベルや動態、生理機能については不明であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、近年多彩な生理機能が明らかになってきた活性酸素シグナルの新規制御機構を明らかにするために、活性イオウ分子種の生理機能に焦点をあて、生体内低分子化合物およびタンパク質中に存在するポリサルファを特異的かつ高感度に検出・定量するサルファ・メタボロミクス解析法を開発し、これまで不明であったポリスルフィドの生体内レベルおよび産生動態を明らかにすることを目的とした。さらに、これら解析法を用いて、活性イオウ分子と活性酸素の精緻なバランスのもとに制御されるシグナル伝達機構を解明し、活性酸素が関与する感染・炎症、がん、動脈硬化症・心血管障害、生活習慣病などの多様な酸化ストレス関連疾病の新たな制御戦略を確立することを目指した。

### 3. 研究の方法

(1) 生体内ポリスルフィドを検出・定量する方法として、液体クロマトグラフィー-質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた特異的・高感度

なポリサルファ解析系の構築を行った。化学的に不安定な生体内ポリスルフィドを安定化する親電子性アルキル化剤や抽出条件等の詳細な検討を行い、モノプロモビマンやヨードアセトアミド誘導体を安定化試薬として使用するポリサルファ測定系を確立した。さらに、システインポリスルフィド、グルタチオンポリスルフィドをはじめとした各種ポリスルフィド 30 種類以上の安定同位体標識標準標品を合成し、これら標準標品の測定シグナルをもとに各種生体内ポリスルフィドを高精度で定量するポリサルファ定量法を構築した。このポリサルファ解析系を用いて、各種培養細胞、ヒトおよびマウスの組織・血液などの生体試料中のポリスルフィドレベル測定および活性酸素・酸化ストレスによる生成動態変化の解析を行った。また、ポリスルフィドを特異的に検出する蛍光プローブ (SSP2 および SSP4) を用いた細胞内活性イオウ分子種の蛍光イメージング解析法を開発し、細胞内ポリスルフィド動態解析におけるその有用性の検証を行った。

(2) 細胞内システインポリスルフィドの抗酸化機能を明らかにするために、過酸化水素処理による細胞死についてポリスルフィドレベルの異なる各種細胞で比較解析を行った。また、活性酸素シグナル伝達における二次メッセンジャーである 8-ニトロ-cGMP と活性ポリスルフィドとの反応を詳細に解析し、活性酸素シグナル制御における活性イオウ分子の役割を解析した。

(3) ポリサルファ化されたタンパク質の特異的検出法として、ポリスルフィドとシアノ (CN) 化ビオチンの反応を基にポリサルファ化タンパク質を検出する Tag-Switch-Tag 法を開発した。同検出法と二次元電気泳動および質量分析によるペプチドマッピングを組み合わせることで、細胞ライセートをはじめとする生体試料中のポリサルファ化タンパク質の検出と同定を行った。また、タンパク質のポリサルファ化レベルを詳細かつ簡便に解析する方法として PEG-maleimide-labeling gel shift assay (PMSA) 法を開発し、各種組換えタンパク質、細胞・組織中タンパク質のポリサルファ化レベルを解析した。

(4) 生体内ポリサルファ生成機構を明らかにするために、イオウ代謝関連酵素であり 8-ニトロ-cGMP の代謝に関与することが示唆されているシスタチオニン -シンターゼ (CBS) およびシスタチオニン -リアーゼ (CSE) をノックダウンした細胞における各種ポリスルフィドレベルを上記測定法により解析した。また、各種組換えタンパク質や培養細胞を用いて、CBS や CSE 以外のポリサルファ生成系の探索を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 高感度 LC-MS/MS と安定同位体標識標準標品を用いたポリスルフィド化合物の検出・定量システムを確立し、生体試料中の各種ポリスルフィド化合物の高感度で精緻な定量解析が可能となった。この解析システムを用いることにより、培養細胞や各種組織、血液（ヒトおよびマウス）中に各種ポリスルフィドが様々なレベルで存在し、中でもグルタチオンパーサスルフィドが最も高濃度（100  $\mu$ M 以上）で存在することが分かった。また、CBS および CSE をノックダウンした培養細胞ライセート等を用いた実験により、生体内ポリスルフィド生成への CBS および CSE の関与が示された（*Ida et al*, PNAS, 2014）。また、ポリサルファ特異的蛍光プローブ（SSP2 および SSP4）を用いた細胞内活性イオウ分子イメージング解析では、ヒト肺がん A549 細胞をはじめとする各種細胞において、蛍光イメージングの結果と上記 LC-MS/MS 解析で測定された細胞内ポリスルフィドレベルに相関が確認され、本イメージング解析法のポリスルフィド動態解析における有用性が示された（*Chen et al*, Angew Chem, 2015）。

(2) 活性ポリスルフィドと過酸化水素の反応を解析した結果、活性ポリスルフィドが過酸化水素の強力な消去活性を有することが示された。CSE の過剰発現によりポリスルフィドレベルの増加した A549 細胞では、過酸化水素処理による細胞死が有意に減少し、ポリスルフィドが細胞内抗酸化因子として機能していることが明らかになった。また、活性ポリスルフィドは細胞内において 8-ニトロ-cGMP を 8-SH-cGMP へと代謝・分解することにより、活性酸素シグナルの制御因子として示されたことが明らかになった（*Ida et al*, PNAS, 2014）。

(3) ポリサルファ化タンパク質を特異的に検出するシアノ化ビオチンを用いた Tag-Switch-Tag 法を開発し、ポリサルファプロテオミクス解析法を構築した。本解析法による A549 細胞ライセートの解析では、40 種類以上のポリサルファ化タンパク質を同定し、細胞内の様々なタンパク質がポリサルファ化されていることが示された（*Ida et al*, PNAS, 2014）。さらに、タンパク質のポリサルファ化レベルを詳細かつ簡便に解析できる PMSA 法を開発し各種組換えタンパク質および細胞内タンパク質の解析を行った結果、ポリサルファ化はタンパク質中の特定のシステイン残基に起こり、酵素活性などのタンパク質機能やタンパク質構造の維持に重要な役割を果たしていることが示唆された（*Jung et al*, Biochem Biophys Res Commun, 2016; 論文投稿中）。

(4) CBS および CSE 以外の新しい生体内活性イオウ分子種産生系として、タンパク質翻訳

と共役したシステイン-tRNA 合成酵素（CARS）によるシステインパーサスルフィド産生を明らかにした。CARS はタンパク質翻訳時にシステインパーサスルフィドを取り込むことによりタンパク質ポリスルフィド化に主要な役割を果たしていることが分かった。さらに、CARS のノックアウト・ノックダウン細胞の解析から、CARS によるシステインパーサスルフィド産生がミトコンドリア機能制御に関わることが示唆された（論文投稿中）。

以上より、生体内で産生されるシステインパーサスルフィドは、主要な細胞内抗酸化因子として機能するとともに活性酸素シグナルを制御することにより細胞機能変化および機能維持に重要な役割を果たしていることが示された。また、ヒト疾患におけるポリスルフィドレベルの変化も分かってきており（*Kunikata et al*, Sci Rep, 2017; 論文投稿中）本研究の成果は、酸化ストレスに関連した各種疾患の予防・治療法開発の基盤となることが期待される。

#### 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 65 件）

1. Nishida M, Nishimura A, Matsunaga T, Motohashi H, Kasamatsu S, Akaike T. Redox regulation of electrophilic signaling by reactive persulfides in cardiac cells. *Free Radic Biol Med*. 2017, in press. 査読有  
DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.024.
2. Ono K, Jung M, Zhang T, Tsutsuki H, Sezaki H, Ihara H, Wei FY, Tomizawa K, Akaike T, Sawa T. Synthesis of L-cysteine derivatives containing stable sulfur isotopes and application of this synthesis to reactive sulfur metabolome. *Free Radic Biol Med*. 2017, 106, 69-79. 査読有  
DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.023.
3. Kunikata H, Ida T, Sato K, Aizawa N, Sawa T, Tawarayama H, Murayama N, Fujii S, Akaike T, Nakazawa T. Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors. *Sci Rep*. 2017, 7, 41984. 査読有  
DOI: 10.1038/srep41984.
4. Takahashi N, Wei FY, Watanabe S, Hirayama M, Ohuchi Y, Fujimura A, Kaitsuka T, Ishii I, Sawa T, Nakayama H, Akaike T, Tomizawa K. Reactive sulfur species regulate tRNA methylation and contribute to

- insulin secretion. **Nucleic Acids Res.** 2017, 45, 435-445. 査読有  
DOI: 10.1093/nar/gkw745.
5. Jung M, Kasamatsu S, Matsunaga T, Akashi S, Ono K, Nishimura A, Morita M, Abdul Hamid H, Fujii S, Kitamura H, Sawa T, Ida T, Motohashi H, Akaike T. Protein polysulfidation-dependent persulfide dioxygenase activity of ethylmalonic encephalopathy protein 1. **Biochem Biophys Res Commun.** 2016, 480, 180-186. 査読有  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.022.
  6. Millikin R, Bianco CL, White C, Saund SS, Henriquez S, Sosa V, Akaike T, Kumagai Y, Soeda S, Toscano JP, Lin J, Fukuto JM. The chemical biology of protein hydropersulfides: Studies of a possible protective function of biological hydropersulfide generation. **Free Radic Biol Med.** 2016, 97, 136-147. 査読有  
DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.013.
  7. Fujii S, Sawa T, Nishida M, Ihara H, Ida T, Motohashi H, Akaike T. Redox signaling regulated by an electrophilic cyclic nucleotide and reactive cysteine persulfides. **Arch Biochem Biophys.** 2016, 595, 140-146. 査読有  
DOI: 10.106/j.abb.2015.11.008.
  8. Nishida M, Kumagai Y, Ihara H, Fujii S, Motohashi H, Akaike T. Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species. **J Clin Biochem Nutr.** 2016, 58, 91-98. 査読有  
DOI: 10.3164/jcbrn.15-111.
  9. Akashi S, Ahmed KA, Sawa T, Ono K, Tsutsuki H, Burgoyne JR, Ida T, Horio E, Pryszazhna O, Oike Y, Rahaman MM, Eaton P, Fujii S, Akaike T. Persistent activation of cGMP-dependent protein kinase by a nitrated cyclic nucleotide via site specific protein S-guanylation. **Biochemistry.** 2016, 55, 751-761. 査読有  
DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00774.
  10. Saund SS, Sosa V, Henriquez S, Nguyen QN, Bianco CL, Soeda S, Millikin R, White C, Le H, Ono K, Tantillo DJ, Kumagai Y, Akaike T, Lin J, Fukuto JM. The chemical biology of hydropersulfides (RSSH): Chemical stability, reactivity and redox roles. **Arch Biochem Biophys.** 2015, 588, 15-24. 査読有  
DOI: 10.1016/j.abb.2015.10.016.
  11. Chen W, Rosser EW, Matsunaga T, Pacheco A, Akaike T, Xian M. The development of fluorescent probes for visualizing intracellular hydrogen polysulfides. **Angew Chem Int Ed Engl.** 2015, 54, 13961-13965. 査読有  
DOI: 10.1002/anie.201506887.
  12. Marutani E, Yamada M, Ida T, Tokuda K, Ikeda K, Kai S, Shirozu K, Hayashida K, Kosugi S, Hanaoka K, Kaneki M, Akaike T, Ichinose F. Thiosulfate mediates cytoprotective effects of hydrogen sulfide against neuronal ischemia. **J Am Heart Assoc.** 2015, 4, e002125. 査読有  
DOI: 10.1161/JAHA.115.002125.
  13. Kunieda K, Tsutsuki H, Ida T, Kishimoto Y, Kasamatsu S, Sawa T, Goshima N, Itakura M, Takahashi M, Akaike T, Ihara H. 8-Nitro-cGMP enhances SNARE complex formation through S-guanylation of Cys90 in SNAP25. **ACS Chem Neurosci.** 2015, 6, 1715-1725. 査読有  
DOI: 10.1021/acschemneuro.5b00196.
  14. Abiko Y, Yoshida E, Ishii I, Fukuto JM, Akaike T, Kumagai Y. Involvement of reactive persulfides in biological dimethylmercury sulfide formation. **Chem Res Toxicol.** 2015, 28, 1301-1306. 査読有  
DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00101.
  15. Shinkai Y, Abiko Y, Ida T, Miura T, Kakehashi H, Ishii I, Nishida M, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y. Reactive sulfur species-mediated activation of the Keap1-Nrf2 pathway by 1,2-naphthoquinone through sulfenic acids formation under oxidative stress. **Chem Res Toxicol.** 2015, 28, 838-847. 査読有  
DOI: 10.1021/tx500416y.
  16. Ono K, Akaike T, Sawa T, Kumagai Y, Wink DA, Tantillo DJ, Hobbs AJ, Nagy P, Xian M, Lin J, Fukuto JM. Redox chemistry and chemical biology of H<sub>2</sub>S, hydropersulfides, and derived species: implications of their possible biological activity and utility. **Free Radic Biol Med.** 2014, 77, 82-94. 査読有  
DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.007.
  17. Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Suematsu M, Motohashi H, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Devarie-Baez NO, Xian M, Fukuto JM, Akaike T. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. **Proc Natl Acad Sci USA.** 2014, 111, 7606-7611.

査読有

DOI: 10.1073/pnas.1321232111.

18. Rahaman MM, Sawa T, Ahtesham AK, Khan S, Inoue H, Irie A, Fujii S, Akaike T. S-Guanylation proteomics for redox-based mitochondrial signaling. **Antioxid Redox Signal**. 2014, 20, 295-307. 査読有  
DOI: 10.1089/ars.2012.4606.
19. Ito C, Saito Y, Nozawa T, Fujii S, Sawa T, Inoue H, Matsunaga T, Khan S, Akashi S, Hashimoto R, Aikawa C, Takahashi E, Sagara H, Komotsu M, Tanaka K, Akaike T, Nakagawa I, Arimoto H. Endogenous nitrated nucleotide is a key mediator of autophagy and innate defense against bacteria. **Mol Cell**. 2013, 52, 1797-1806. 査読有  
DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.011.042.
20. Sawa T, Ihara H, Ida T, Fujii S, Nishida M, Akaike T. Formation, signaling functions, and metabolisms of nitrated cyclic nucleotide. **Nitric Oxide**. 2013, 34, 10-18. 査読有  
DOI: 10.1016/j.niox.2013.04.004.

[学会発表](計 73 件)

1. Takaaki Akaike. Persulfide regulation of mitochondrial number and function. **The 2017 NO Gordon Research Conference**. 平成 29 年 2 月 22 日、Venture (USA)
2. Takaaki Akaike. CysteinyI-tRNA synthetase is a major source of reactive persulfide and controls mitochondrial biology. **第 89 回日本生化学会大会**、平成 28 年 9 月 25 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市青葉区)
3. 赤池孝章、井田智章. 活性イオウ分子種によるミトコンドリア機能制御. **第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会**、平成 28 年 8 月 30 日、仙台国際センター会議棟(宮城県・仙台市青葉区)
4. 赤池孝章. 活性システインパーサルフイドによるレドックス制御の分子基盤. **第 58 回歯科基礎医学会学術大会**、平成 28 年 8 月 24 日、札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市白石区)
5. Takaaki Akaike. CysteinyI-tRNA synthetase controls protein polysulfidation and mitochondrial functions. **The 2016 Thiol-Based Redox Regulation & Signaling Gordon Research Conference**、平成 28 年 8 月 10 日、Stowe (USA)
6. Takaaki Akaike. Cysteine transfer RNA synthetases moonlighting as novel cysteine persulfide synthases (CPERSs). **The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide**、平成 28 年 5 月 21 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市青葉区)
7. 赤池孝章. 活性イオウ分子種の生体内生成と生理機能. **日本薬学会 第 136 年会**、平成 28 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市西区)
8. 赤池孝章. 活性システインパーサルフイドの生合成機構とレドックス制御機能. **第 89 回日本薬理学会年会**、平成 28 年 3 月 10 日、パシフィコ横浜 会議センター(神奈川県・横浜市西区)
9. Takaaki Akaike. Polysulfides and redox signaling. **The 2016 Oxygen Radicals Gordon Research Conference**、平成 28 年 2 月 7 日~12 日、Ventura Beach Marriott (Ventura, CA, USA)
10. 赤池孝章. Antioxidant electrophilic signaling regulated by reactive sulfur species and its translational biosynthesis. **第 38 回日本分子生物学学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会**、平成 27 年 12 月 1 日~4 日、神戸ポートアイランド(神戸市中央区)
11. Takaaki Akaike. Protein-bound reactive sulfur species and its translational biosynthesis: potential implication for oxidative stress and tumor biology. **The 46th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund**、平成 27 年 11 月 18 日、パレスホテル東京(東京都千代田区)
12. 赤池孝章. 活性イオウ分子システインパーサルフイドのタンパク質翻訳機構: タンパク質ポリチオール化 **第 42 回日本毒性学会学術年会**、平成 27 年 6 月 29 日~7 月 1 日、石川県音楽堂、金沢市アートホール、ホテル日航金沢(石川県・金沢市)
13. 赤池孝章. システインパーサルフイドの新しいタンパク質翻訳機構: タンパク質ポリチオール化 **第 15 回日本蛋白質科学会年会**、平成 27 年 6 月 24~26 日、あわ銀ホール(徳島県・徳島市)
14. 赤池孝章. 活性酸素のシグナル伝達機構の解明(学会賞受賞講演) **第 68 回日本酸化ストレス学会学術集会**、平成 27 年 6 月 11~12 日、かごしま県民交流センター(鹿児島県・鹿児島市)
15. 赤池孝章. 細菌感染における酸化ストレスシグナル制御と感染防御論(浅川賞受賞講演). **第 88 回日本細菌学会総会**、平成 27 年 3 月 26~28 日、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)
16. Takaaki Akaike. Redox-active cysteine polysulfide modulates NO and electrophilic protein modification. **The 2015 Nitric Oxide Gordon Research Conference**、平成 27 年 2 月 15~20 日、

Ventura (USA)

17. 赤池孝章. タンパク質過イオウ化：酸化ストレスの新しい制御システム. **第 41 回日本毒性学会学術年会**, 平成 26 年 7 月 2~4 日, 神戸コンベンションセンター(兵庫県・神戸市中央区)
18. Takaaki Akaike. Redox signal regulation by 8-nitro-cGMP and its metabolism involving reactive cysteine persulfide. **8th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide**, 平成 26 年 6 月 17~20 日, Cleveland (USA)
19. 赤池孝章. 酸化ストレス応答とポリチオールバイオロジー. **日本農芸化学会 2014 年度大会**, 京王プラザホテル, 明治大学生田キャンパス, 平成 26 年 3 月 27~30 日(東京都新宿区, 川崎市多摩区)
20. 赤池孝章. 活性酸素シグナル制御とポリスルフィドミクス. **第 86 回日本生化学会大会**, 平成 25 年 9 月 11~13 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市西区)

〔図書〕(計 1 件)

1. 赤池孝章, 藤井重元. 活性システインパーズルフィド. 医歯薬出版社(東京都). 別冊・医学のあゆみ「レドックス UPDATE ストレス制御の臨床医学・健康科学」(淀井淳司, 平家俊男 監修/生田孝一, 杉田昌彦, 塚原孝一, 豊國伸哉, 前田裕弘 編) 2015, 341 ページ(pp.41-44)

〔その他〕

ホームページ等

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野ホームページ

<http://www.toxicosci.med.tohoku.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

赤池 孝章 (AKAIKE, Takaaki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20231798

### (2) 研究分担者

澤 智裕 (SAWA, Tomohiro)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：30284756

井田 智章 (IDA, Tomoaki)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70570406