

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293181

研究課題名(和文)心不全に関わる遺伝子異常と病態形成機構の解明に立脚した治療戦略の開発

研究課題名(英文)Development of strategy for treatment of cardiac failure based on the understanding of pathogenesis and gene abnormalities

研究代表者

木村 彰方(Kimura, Akinori)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：60161551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性心筋症の病因となる遺伝子異常の同定と、それによる病態形成機序の解明に立脚して、心不全病態の治療・予防戦略を策定することを目的とした研究を実施した。その結果、心筋収縮のCa感受性亢進に関連するミオシンフォスファターゼスモールサブユニットM21を高発現するマウスが肥大型心筋症と同様の臨床像、病理像、遺伝子発現パターンを呈すること、これらの変化がROCK2阻害剤で抑制可能なことを実証した。また、ラミンA/C変異に起因する拡張型心筋症の発症における性差が、アンドロゲン受容体を介することを証明した。さらに、連鎖解析や候補遺伝子アプローチによって、新規の心筋症原因遺伝子を複数同定した。

研究成果の概要(英文)：In this study, identification of gene abnormalities in hereditary cardiomyopathy and their pathogenesis were investigated. It was revealed that the increased calcium sensitivity could directly cause hypertrophic cardiomyopathy in a mouse model and its pathogenesis was inhibited by a ROCK2 inhibitor. In addition, molecular mechanisms for gender differences in dilated cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutations was found to involve transport of androgen receptor with FHL2 resulting in SRF-mediated expression of genes for cardiac remodeling. Moreover, several novel disease genes for hereditary cardiomyopathy were identified by a linkage study in a large multiplex family with hypertrophic cardiomyopathy and by candidate gene approaches for hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. Functional abnormalities caused by the mutations in these novel disease genes were also investigated to reveal the molecular pathogenesis of cardiomyopathies.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：遺伝子 遺伝学 ゲノム 循環器・高血圧 生体分子

1. 研究開始当初の背景

従来原因不明の心筋疾患とされていた特発性心筋症には、肥大型心筋症 (HCM)、拡張型心筋症 (DCM) を始めとするいくつかの臨床病型があるが、申請者らを含む国内外の研究者による遺伝学的研究により、その原因が遺伝子異常にあることが明らかにされて来た。すなわち、HCM は心筋サルコメアや Z 帯を構成する要素をコードする遺伝子の変異に起因し、DCM はサルコメア、Z 帯ないしサルコレンマ構成要素の遺伝子変異に起因し得る。また、拘束心筋症 (RCM)、不整脈原性右室心筋症 (ARVC)、左室緻密化障害 (LVNC) などの一部にもサルコメア、Z 帯あるいはサルコレンマの遺伝子異常が見出されている。これまでに解明された心筋症原因遺伝子は HCM で 25 種、DCM で 30 種あるが、これらの遺伝子のいずれに変異が生じても、それぞれ HCM あるいは DCM という共通病態を呈し、突然死や難治性心不全を来し死の転帰をとることがある。一方、同じ原因遺伝子の異なる変異が HCM、DCM、RCM、LVNC などの異なる心筋症病型に見出されることが多く報告されている。さらに申請者らは、同一の遺伝子異常が HCM、DCM、RCM などの異なる心筋症病態をもたらすことを最近明らかにした。このことは、心筋症病態と個々の原因遺伝子とは必ずしも 1:1 対応ではないことを示し、それぞれの分子病因 (遺伝子変異) がいかなるメカニズムで心筋症・心不全病態をもたらすのかについての研究が国内外で進められている。申請者らは、心筋症患者および多発家系を対象にした体系的遺伝子解析研究を実施し、これまでに多くの新規原因遺伝子を特定してきた。最近数年間に限っても、世界に先駆けて特定した HCM 原因遺伝子は 5 種 (caveolin-3、Tcap、obscurin、CARP、ミオパラジン)、DCM 原因遺伝子は 12 種 (titin、MLP、Tcap、Cypher/ZASP、 α B-crystallin、laminin- α 4、integrin-linked kinase、FHL2、CARP、ネブレット、BAG3、ミオパラジン) あり、また個々の原因遺伝子内に見出された変異がどのような機能変化を生じるかを明らかにした。申請者らはこれらの先駆的研究、ことに Z 帯構成要素変異の機能解析から、HCM は stiff sarcomere (硬いサルコメア) 病、DCM は loose sarcomere (緩いサルコメア) 病であるとの概念を提唱している。また最近では、転写補因子 CARP の解析から、ストレッチ反応の亢進が HCM 病態形成に直接関わることを見出した。一方、国内外の研究グループは、サルコメア変異の機能解析から HCM 関連変異および DCM 関連変異はそれぞれ心筋収縮の Ca 感受性の亢進および低下を来すと報告している。申請者らが明らかにした Z 帯構成要素変異によるサルコメア硬度 (stiffness) の増加ないし減少は、それぞれストレッチ反応の亢進ないし低下をもたらすが、この機能変化は心

筋収縮の Ca 感受性が亢進ないし低下した状態に繋がる。また、心筋収縮の Ca 感受性異常は、心筋サルコメアの整合性異常や心筋リモデリングパスウェイ異常をもたらす。これらのことは、心筋ストレッチ反応あるいは Ca 感受性制御による心筋症・心不全の病態修飾 (治療ないし予防) が可能であることを強く示唆する。

一方、申請者らは、 α B-crystallin 変異、FHL2 変異、Cypher/ZASP 変異、ミオパラジン変異、BAG3 変異に起因する機能異常は、サルコメア硬度や Ca 感受性の異常ではなく、虚血などのエネルギー代謝ストレスに対する Z 帯 I 帯機能異常をもたらすことを明らかにした。高齢者の心疾患では心筋へのストレスが悪化要因であることがよく知られているが、代謝ストレス反応における Z 帯 I 帯機能に着目した心不全病態の是正が新たな治療法、予防法となる可能性がある。

これとは別に、現時点で遺伝子異常が判明しているのは、明らかな家族歴を有する症例に限ってみても HCM では約 60%、DCM では約 25% である。申請者らは既知の原因遺伝子についての体系的変異検索を終了して、いずれの原因遺伝子にも変異のない家族性 HCM、家族性 DCM の患者および家系構成員由来の DNA 試料を多数保有しているが、ことに大きな家系を用いた連鎖解析から、新たな心筋症原因遺伝子座をマッピングするとともに、全エクソンについての変異検索 (エクソーム) 解析あるいは候補遺伝子アプローチによって新規原因遺伝子を探している。

遺伝子異常に起因する特発性心筋症の研究は、希な疾患の病因と病態を解明するだけにはとどまらない。前述のように、1 つの遺伝子変異 (病因変異) がもたらす多彩な病態 (心筋症) の形成機構を理解することは、複数の病因が複雑に関わるが類似の病態を呈するより一般的な疾患 (心不全) の病態の理解とその治療・予防法の開発に通じる。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに申請者らが行って来た遺伝性心筋症の病因となる遺伝子異常の同定と、それによる病態形成機序の解明に立脚して、心不全病態の治療・予防戦略を策定することを目的とする。具体的には、(1) Ca 感受性亢進による心筋リモデリング機序の解明とその制御法の開発、(2) サルコメア整合性異常と心筋細胞死の関連機序の解明とその制御法の開発、(3) 心筋ストレス反応カスケードの解明とその制御法の開発、ならびに (4) 全エクソーム解析および候補遺伝子アプローチによる新規心筋症原因遺伝子の同定と機能異常発現機構の解明を行う。

3. 研究の方法

本研究計画では、上記の研究目的を達成するため、Z 帯 I 帯構成要素に着目した要素間結合と、心筋負荷 (ストレッチ負荷ならび

に代謝ストレス)に対応する各要素間の機能連関を実証するとともに、心筋収縮のCa感受性および細胞死誘導を制御する方法を開発する。このような機能連関修飾は、心筋症の主要病態である心不全や致死性不整脈に対する治療・予防戦略となるが、その効果を細胞レベルならびにモデル動物を用いた個体レベルで検証する。

4. 研究成果

本研究の目的に従って実験および解析を実施し、各研究項目について様々な研究成果を得た。以下に、主な研究成果を示す。

(1) Ca感受性亢進による心筋リモデリング機序の解明とその制御法の開発:

ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素 (PP1M) のスモールサブユニット (M21) を高発現するトランスジェニックマウス (M21-TGM) は肥大型心筋症様の病態を呈することから、PP1M のラージサブユニット (MYPT1) リン酸化パターンを検討した。生化学的な解析から、M21 はヒト MYPT1 の Thr696 のリン酸化を亢進するが、Thr853 のリン酸化は変化しないこと、このリン酸化には ROCK2 が関わることを明らかにした。一方、M21-TGM でもマウス MYPT1 の Thr696 のリン酸化亢進を認めたと、Thr850 のリン酸化は変化していなかった。また、ミオシン軽鎖 (MLC2) のリン酸化には変化がなかったことから、M21-TGM における心肥大は MLC2 のリン酸化制御を介するものではないと考えられた。さらに、M21-TGM の肥大型心筋症様病態を詳細に検討したところ、心不全発症に先行して、筋原線維の錯走配列、Z 帯の整合性異常、ミトコンドリアの増加などヒトの肥大型心筋症と同様の病理像が観察された。

(2) サルコメア整合性異常と心筋細胞死の関連機序の解明とその制御法の開発:

M21-TGM ではサルコメア整合性異常が観察されることから、M21-TGM の心臓における遺伝子発現を網羅的に解析したところ、心肥大・心不全に関連する遺伝子群の発現が亢進し、それらが特定のシグナルカスケードに所属することが判明した。また、ROCK2 阻害剤を投与することで M21-TGM の心筋細胞死やサルコメア整合性異常や心不全の発症を抑制できたことから、ROCK2 が関与するカスケードの阻害が心筋細胞死・サルコメア整合性異常の制御に繋がると考えられた。

一方、心房性不整脈多発家系で ミオシン重鎖遺伝子 (MYH6) の変異を見出し、これによる機能異常を検討したところ、サルコメア整合性異常をもたらすことが判明した。このことから、不整脈の一部は心房心筋症と言える病態を呈すると考えられた。なお、この MYH6 変異は MYBPC3 タンパクとの結合性を低下させることが判明した。

(3) 心筋ストレス反応カスケードの解明とその制御法の開発:

候補遺伝子アプローチによって、拡張型心筋症の病因となる FHOD3 変異を同定し、機能解析によってこの FHOD3 変異はアクチン動態に依存した SRF 活性亢進を抑制することを明らかにした。心筋におけるアクチン動態はストレス反応の一種であり、MKL1 が介在して心筋細胞の遺伝子発現変化をもたらすことから、MKL1 の動態修飾によるストレス反応制御の可能性が示された。

これとは別に、ラミン A/C 変異による拡張型心筋症の心不全病態発現に性差があることについて、心筋症多発家系に見出された変異および心不全を呈する変異ノックインマウスにおける変異について機能異常を検討し、これらがアンドロゲン受容体の発現亢進とそれに引き続く FHL2 および SRF の核内移行亢進をもたらすことで、心不全を発症することを明らかにした。さらに、ラミン A/C 変異を導入したマウスを用いてアンドロゲン受容体阻害剤を投与することで心筋症・心不全の発症抑制が可能であることを示した。これらのことから、アンドロゲン受容体阻害による心不全治療の可能性を示した。

(4) 全エクソーム解析および候補遺伝子アプローチによる新規心筋症原因遺伝子の同定と機能異常発現機序の解明:

既知の原因遺伝子に変異がない HCM 多発 1 家系を対象としたエクソーム解析から、罹患者 2 名に共通で非罹患者に存在しない病因候補変異を 98 種同定した。一方で、同家系についてもマイクロサテライトを用いた連鎖解析で候補原因遺伝子座 (LOD>1.0) を 6 か所同定した。これらの重なり領域内の遺伝子について解析し、ある遺伝子 (遺伝子 A) に家系内で疾患と連鎖する変異を同定した。さらに他の肥大型心筋症患者集団を解析し、別の疾患関連変異を同定した。これらの変異による機能異常を検討したところ、ゲノムのメチル化を大きく変更させることが明らかとなった。

これとは別に、心筋症関連遺伝子 67 種類の全エクソンについて網羅的に変異を検索するシステムを構築し、これを用いて若年発症例を中心として原因変異の検索を行ったところ、明らかな家族歴がない症例でもその 70% 以上にサルコメア遺伝子変異などが検出されること、15 歳以下の孤発例の約 40% は de novo 変異であることなどが判明し、とくに若年者では家族歴の有無によらず変異検索を実施することの有用性を明らかにした。

また、7 種的心筋症原因候補遺伝子の全エクソンについての変異検索を実施しており、健常者データベースには認められない変異を複数同定した。

一方、激しいスポーツをする者には心肥大や心電図異常が観察されることがよく知られているが、このようなスポーツ心は機能性

肥大であるとされており、病的肥大である肥大型心筋症とは異なる心肥大像であると考えられていたが、心電図異常を呈するスポーツ者 102 名について MYH7, MYBPC3, TNNT2 および TNNI3 の全エクソンの変異を検索したところ、うち 5 名にこれまでに肥大型心筋症関連変異として報告されている 3 種のミスセンス変異が検出された。さらに、*in silico* 解析やスポーツ心者と同じ変異を有する肥大型心筋症家系の解析を合わせて実施し、これらの変異の病因論的意義を明らかにした。

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 15 件) すべて査読有

- 1) Kawai H, Morimoto S, Takakuwa Y, Ueda A, Inada K, Sarai M, Arimura T, Mutoh T, Kimura A, Ozaki Y: Hypertrophic cardiomyopathy accompanied by spinocerebellar atrophy with a novel mutation in troponin I gene. *Int Heart J, In Press*
- 2) Oikawa M, Sakamoto N, Kobayashi A, Suzuki A, Yoshihisa A, Yamaki T, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Kiko Y, Nakano H, Hayashi T, Kimura A, Takeishi Y: Familial hypertrophic obstructive cardiomyopathy with the GLA E66Q mutation and Zebra body. *BMC Cardiovasc Discprd.* 16(1): 83. DOI:10.1186/s12872-016-0262-y
- 3) Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T: Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J.* 2016; 37(18): 1469-1475. DOI:org/10.1093/eurheartj/ehv449
- 4) Kimura A: Molecular genetics and pathogenesis of cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2016; 61(1): 40-51. DOI:10.1038/jhg.2015.83
- 5) Kadota C, Arimura T, Hayashi T, Naruse TK, Kawai S, Kimura A: Screening of sarcomere gene mutations in young athletes with abnormal findings in electrocardiogram: identification of a MYH7 mutation and MYBPC3 mutations. *J Hum Genet.* 2015; 60 (10): 641-645. DOI:10.1038/jhg.2015.81
- 6) Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N: A novel mutation in α -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(2): 400-408. DOI:10.1161/CIRCEP.114.002534
- 7) Tanaka A, Yuasa S, Mearini G, Egashira T, Seki T, Kodaira M, Kusumoto D, Kuroda Y, Okata S, Suzuki T, Arimura T, Makino S, Kimura K, Kimura A, Furukawa T, Carrier L, Nobe K, Fukuda K: ET-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector in hypertrophic cardiomyopathy-iPS cell-derived cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(6): e001263. DOI:10.1161/JAHA.114.001263
- 8) Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, On YK, Park JE, Makiyama T, Horie M, Arimura T, Makita N, Kimura A: Novel SCN3B mutation associated with Brugada syndrome affects intracellular trafficking and function of Nav1.5. *Circ J.* 2013; 77(4): 959-967. DOI:10.1253/circj.CJ-12-0995
- 9) Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käb S, Guichney P, Bhuiyan ZA, Shimizu W, Watanabe H, Chazin WJ, George AL: Novel calmodulin (*CALM2*) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014; 7(4): 466-474. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.113.000459
- 10) Okada S, Suzuki Y, Arimura T, Kimura A, Narumi H, Hasegawa S: A novel de novo mutation of β -cardiac myosin heavy chain gene found in a 12-year-old boy with hypertrophic cardiomyopathy. *J Genet.* 2014; 93(2): 557-560. DOI:10.1007/s12041-014-0414-8
- 11) Crocini C, Arimura T, Reischmann S, Eder A, Braren I, Hansen A, Eschenhagen T, Kimura A, Carrier L: Impact of

ANKRD1 mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy on contraction parameters of engineered heart tissue. Basic Res Cardiol. 2013; 108(3): 349.
DOI:10.1007/s00395-013-0349-x

- 12) Pinós T, Fuku N, Cámara Y, Arai Y, Abe Y, Rodríguez-Romo G, Garatachea N, Santos-Lozano A, Miro-Casas E, Ruiz-Meana M, Otaegui I, Murakami H, Miyachi M, Garcia-Dorado D, Hinohara K, Andreu AL, Kimura A, Hirose N, Lucia A: The rs1333049 polymorphism on locus 9p21.3 and extreme longevity in Spanish and Japanese cohorts. Age. 2014; 36(2): 933-943.
DOI:10.1007/s11357-013-9593-0
- 13) Sato T, Suzuki T, Watanabe H, Kadowaki A, Fukamizu A, Liu PP, Kimura A, Ito H, Penninger JM, Imai Y, Kuba K: Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. J Clin Invest. 2013; 123(12): 5203-5211.
DOI:10.1172/JCI69608
- 14) Arimura T, Takeya R, Ishikawa T, Yamano T, Matsuo A, Tatsumi T, Nomura T, Sumimoto H, Kimura A: Dilated cardiomyopathy-associated FHOD3 variant impairs the ability to induce activation of transcription factor SRF. Circ J. 2013; 77(12): 2990-2996.
DOI:10.1253/circj.CJ-13-0255
- 15) Arimura T, Onoue K, Takahashi-Tanaka Y, Ishikawa T, Kuwahara M, Setou M, Shigenbu S, Yamaguchi K, Bertrand AT, Machida N, Takayama K, Fukusato M, Tanaka R, Somekawa T, Nakano T, Yamane Y, Kuba K, Imai Y, Saito N, Bonne G, Kimura A: Nuclear accumulation of androgen receptor in gender difference of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C mutations. Cardiovasc Res. 2013; 99(3): 382-394.
DOI:10.1093/cvr/cvt106

〔学会発表〕(計 9件)

林丈晴、谷本幸介、木村彰方：若年及び小児の肥大型、拘束型心筋症の遺伝子変異解析。日本人類遺伝学会第60回大会 2015.10.15 東京

稲垣夏子、林丈晴、武井康悦、近森大志郎、山科章、木村彰方：心室中部閉塞型肥大型心筋症の病変変異探索。日本人類遺伝学会第60回大会 2015.10.15

木村彰方：心筋症の遺伝学。日本人類遺伝学会第60回大会 2015.10.17 東京

稲垣夏子、林丈晴、武井康悦、近森大志郎、谷本幸介、山科章、木村彰方：心室中部閉塞型肥大型心筋症の病変変異探索。日本人類遺伝学会第59回大会 2014.11.20 東京

林丈晴、谷本幸介、木村彰方：遺伝性心筋症変異スクリーニングシステムの構築。日本人類遺伝学会第59回大会 2014.11.20 東京

木村彰方：心不全・突然死の遺伝子。第9回 四大学連合文化講演会 2014.10.10 東京

Akinori Kimura, Takuro Arimura, Kenji Onoue, Taisuke Ishikawa, Yoshihiko Saito: Molecular mechanism of gender difference in heart failure caused by lamin A/C mutations. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2014.03.21 東京

木村彰方, 有村卓朗, 武谷立, 石川泰輔, 山野哲弘, 松尾あき子, 辰巳哲也, 野村哲矢, 住本英樹：家族性拡張型心筋症の新規原因遺伝子の同定：疾患関連 FHOD3 変異は SRF 活性化能を障害する。日本人類遺伝学会第58回大会, 2013.11.21, 仙台。

木村彰方：家族性心筋症の遺伝子解析。ゲノム解析懇話会, 2013.11.21, 仙台。

〔図書〕(計 14件)

木村彰方：心筋症の原因遺伝子。南江堂。診断モダリティとしての心筋病理（心筋生検研究会編）。印刷中

木村彰方：冠動脈疾患の遺伝因子。日本臨床社。最新冠動脈疾患学(上), 印刷中

木村彰方：心筋症のゲノミクス。医歯薬出版株式会社。心筋症 Update。医学のあゆみ(山本一博 編) 2015; 25: 1005-1014.

木村彰方：肥大型心筋症。診断と治療社。子どもの疾患 遺伝について聞かれたら(松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 編), 29, 2015.

木村彰方：肥大型心筋症の新規原因遺伝子の発見：CARP 遺伝子(ANKRD1)の変異は家族性心筋症の原因となる。東京医科歯科大学お茶の水医学会。お茶の水醫學

雑誌 2015; 63: 307-319.

林丈晴、木村彰方：心筋症の発症原因にもとづく個別化予防、治療法の開発-網羅的変異解析による新規の疾患関連遺伝子の同定- . 生存科学研究所 . 生存科学 2014; 25: 221-227.

木村彰方：肥大型心筋症の遺伝子診断 - 遺伝子異常による発症機構の解明から治療・予防に向けて . 医学書院 . 循環器レビュー&トピックス (赤石誠, 北風政史編), 140-146, 2014.

木村彰方：心筋症の分子病因・病態の解明から臨床へ . 循環器遺伝子診療の新展開 遺伝子型から臨床へ . 日本心臓財団 . 月刊心臓, 46(1), 4-14, 2014

木村彰方：循環器疾患 . 中外医学社 . 図説分子病態学 改訂5版 (一瀬白帝, 鈴木宏治 編), 227-235, 2014.

木村彰方：特発性心筋症の病態発現とCa²⁺感受性 . 医薬ジャーナル社 . CLINICAL CALCIUM 2013;23(4):551-560.

木村彰方：心筋症の遺伝子診断 . 科学評論社 . 循環器内科 2013; 73(4):470-480.

木村彰方：ヒトゲノムの多様性と疾患 . 北隆館・ニューサイエンス社 . 細胞 2013; 45(3):106-111.

木村彰方：肥大型心筋症の遺伝子診断 . 医学書院 . 呼吸と循環 2013; 61(6):581-587.

木村彰方：心筋症 Up to date-遺伝子異常の関連を識る . メジカルビュー社 . Heart View 2013; 17(3):258-264.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

木村 彰方 (KIMURA, Akinori)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：6 0 1 6 1 5 5 1