

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461241

研究課題名(和文) ヒト腎尿細管に特有なエンドテリン・一酸化窒素の作用と調節機構の意義

研究課題名(英文) The effect and regulation mechanism of endothelin and nitric oxide specific in human proximal tubule

研究代表者

堀田 晶子 (Horita, Shoko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20534895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々はAngIIが単離したヒト近位尿細管(PT)において野生型マウス(低濃度で刺激，高濃度で抑制)と違い濃度依存的にNa輸送を刺激することを見出した。マウスでの刺激はMEK/ERK，抑制はNO/cGMP/cGKIIを介すること，ヒトでの刺激はNO/cGMP/ERKを介することも示唆された。AngIIのPT作用における細胞内Caの関与はマウスではないが，ヒトではCa濃度依存性にPT輸送亢進が認められた。エンドセリン(ET)もマウスではごく僅かにAngIIと同様の二相性反応，一方ヒトでは濃度依存性に強い刺激が見られた。ヒト腎での血圧上昇におけるAngII, NO, Ca, ETの意義が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found that Angiotensin II (AngII) induces a dose-dependent profound stimulation of human proximal tubule (PT) transport by type 1 AngII receptor (AT1)-dependent phosphorylation of ERK. In PTs of wild-type mice, NO/cGMP/cGKII pathway mediated the inhibitory effect of Ang II, while MEK/ERK pathway mediated the stimulatory effect. Conversely, in human PTs, the NO/cGMP/ERK pathway mediated the stimulatory effect of Ang II. The intracellular Ca²⁺ did not have any effect on PT transport in mice, but dose-dependently stimulated human PT transport. Endothelin (ET), like AngII, induced very subtle biphasic effect on mice PT, while induced a dose-dependent strong stimulation of human PT transport. These contrasting responses to the NO/cGMP pathway may largely explain the different modes of PT transport regulation by AngII, and the unopposed marked stimulation of PT transport by high intrarenal concentrations of AngII may be an important factor in the pathogenesis of human hypertension.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：高血圧 NO ET Na再吸収 近位尿細管

1. 研究開始当初の背景

Angiotensin II (AngII)は血管収縮作用に加えて強力な腎尿細管 Na 再吸収亢進作用を持ち、高血圧発症や慢性腎臓病進行において中心的役割を担う。最近、近位尿細管 (PT) 選択的 AT_{1A} 受容体 KO マウスで得られた知見 (Cell Metab 13:469,2011) から、AngII の血圧上昇作用には PT Na 輸送亢進が不可欠であることが示された。我々もチアゾリジン系薬剤による浮腫に PT Na 再吸収亢進が関与することを報告しており (Cell Metab 13:550,2011)、血圧・体液量調節における PT Na 輸送の重要性が再認識されている。一方、一酸化窒素 (NO) やエンドテリン (ET) は Na 利尿作用を有し、AngII の尿細管作用に拮抗する (Annu Rev Physiol 73:359,2011)。

マウスにおいて AngII は PT 輸送に対して低濃度で刺激、高濃度で抑制という二相性作用を示す。我々は AT_{1A} 欠損マウスなどを用いた検討によりこの二相性作用が AT_{1A} 受容体を介することを初めて証明した (Hypertension 40:707,2002, JASN 16:2270,2005)。また刺激作用には ERK 経路が関与し、高濃度 Ang II の抑制作用には cPLA2/EET 経路と NO/可溶性グアニルシクラーゼ (sGC)/cGMP 経路が関与することを確認した (JASN 19:252, 2008, ASN 2012)。AngII の PT 特有な二相性作用の詳細な意義は不明であるが、腎内高濃度 AngII の存在と合わせ過剰な AngII 作用を避けるための防御機構とも考えられている。実際にラットでは食塩負荷により腎尿細管腔内 AngII 濃度はむしろ増加して PT 輸送抑制濃度範囲 ($\sim 10^{-8}$ M) に近づくことが知られている (JCI 116:1110,2006)。

ここで興味深いことに我々はヒト単離尿細管検体を用いた解析を行ったところ、AngII はヒト PT 輸送に対して他種とは異なる一相性の濃度依存性刺激作用のみを示すことを見出した (第 55 回日腎総会)。さらに詳細な検討によりこの種差の原因は NO に対する反応性の違いにあることが判明した。すなわちラット・マウスでは過去の報告 (AJP 280:F474,2001) と同様に NO/cGMP が PT 輸送を有意に抑制した。さらにこの抑制作用は cGMP 依存性キナーゼ (cGKII) 阻害剤や cGKII 欠損マウス (Science 274:2082,1996) で消失するため、cGKII に依存することが確認された。これとは反対にヒトでは NO/cGMP が PT 輸送を強く亢進させた。またこの刺激作用は cGKII には依存せず ERK 経路に依存することも明らかにした (ASN 2012)。

さらに意外なことに我々は、マウス・ラット PT 輸送に対して影響を与えない濃度の ET-1 (10^{-9} M) がヒト PT 輸送をやはり NO を介して著明に亢進させることも確認した。これらの知見は他種では Na 利尿作用を持つとされる腎内 NO/ET システムがヒトでは異なる役割を有し、このことがヒトに特有な Na 感受性高血圧の発症に関与する可能性を示唆し

ている。

NO/ET は他種においては PT より下流の太いヘンレ上行脚 (TAL) や集合管 (CD) Na 輸送も抑制する (Annu Rev Physiol 73:359,2011, Physiol Rev 91:1,2011)。eNOS 欠損マウスや腎集合管 (CD) 選択的 ET-1 欠損マウスが Na 感受性高血圧を呈することも NO/ET の Na 利尿作用を支持している (AJP 299:F656,2010, JCI 114:504,2004)。また SHR および Dahl 食塩感受性高血圧発症ラットではそれぞれ PT と TAL における NO 産生の障害と高血圧発症との関連が示唆されている (AJP 302:F47,2012, Annu Rev Physiol 73:359,2011)。一方、ラット・マウスでは食塩負荷により腎内 NO/ET 産生が増加するが、これは血圧を一定に保つための適応現象と考えられている (JCI 91:642,1993, AJP 281:F144,2001)。実際には食塩負荷により腎髄質浸透圧が上昇するとともに管腔内流速が増加し、TAL での ET 産生/eNOS 活性化および CD での ET 産生/nNOS 活性化を促し ETB 受容体を介して Na 輸送が抑制される (AJP 288:F58,2005, AJP 300:F650,2011)。これに対してヒトの腎内 NO 産生は食塩負荷により増加しない (Hypertension 33:1008,1999, AJKD 37:900,2001)。さらにヒト腎内 ET 産生はラット・マウスと異なり食塩負荷と体液量増加によりむしろ減少し、食塩制限により逆に亢進する (AJP 268:H1829,1995, AJP 275:H1070,1998)。これらの報告はヒト腎内 NO/ET が他種における役割とは反対に Na 貯留作用を示す可能性を強く示唆しており、我々のヒト PT での知見とも一致する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒト腎内における NO/ET 尿細管作用とその産生調節機構の全容を解析することにより、ヒトに特有な Na 感受性高血圧発症メカニズムの一端を解明することである。具体的には単離したヒト PT を含めた尿細管全般の NO/ET 反応性と尿中 Na 排泄量・血圧との相関関係などを検討することにより、ヒト腎内 NO/ET システムの意義を同定する。また浸透圧や管腔内流速変化、AngII 刺激などの影響を検討することにより、ヒト尿細管における NO/ET 産生・活性化機構についても明らかにする。同様の実験をラットに加えて cGKII 欠損マウスなどでも行い、Na バランスにおける尿細管反応性の種差の意義を明らかにするとともに、腎内 NO/ET のシグナル伝達系の詳細を同定する。この際に最近我々が確立した単離尿細管への siRNA 導入法 (ASN Kidney Week 2012 最優秀口演賞) などを用いて細胞内シグナル伝達系経路の種差を明らかにする。

3. 研究の方法

「ヒト尿細管の ET 反応性と Na バランスの関

連についての解析」

単離したヒト PT の Na-HCO₃ 共輸送体 NBCe1 活性を細胞内 pH 測定により同定し、ET の刺激作用の度合いを評価する。さらに PT における ETA/ETB 受容体 mRNA 発現量を定量的 PCR 法で同定し、ET 産生量も評価する。また NBCe1 など Na 輸送体 mRNA 発現量についても定量化する。その後、これらの諸パラメーターと尿中 Na 排泄量・血圧との相関関係などを詳細に解析することにより、ヒトの Na バランス・血圧調節機構における腎内 ET システムの意義を総合的に判断する。

「AngII 尿細管作用における細胞内 Ca 濃度と NOS/NO/cGMP/cGK の意義」

まず AngII による NO 発現量および細胞内 Ca 濃度増加反応について、ヒトおよびマウス・ウサギから得た単離尿細管を申請者らの既報の方法 (Hypertension 40:707, 2002, J Am Soc Nephrol 14:1116-1122, 2003) に従い微小灌流し、蛍光色素 (DAF2, Fura2 など) を用いて定量化し濃度反応性を比較する。cGMP 関与については同様に微小灌流した単離尿細管を用いて、細胞膜透過性アナログおよび非透過性アナログの作用を比較し、細胞膜受容体の関与についても検討する。また特異的阻害に加えて cGKII 欠損マウス (J Clin Invest 98:662, 1996) から得た尿細管を用いた検討も行い、NOS/NO/cGMP 経路における AngII シグナリングの詳細も明らかにする。

cGK の関与については、GSK3 (J Clin Invest 118:2506, 2008) などを基質とするキナーゼアッセイを行い検証する。具体的には腎癌摘出術で得られた正常腎皮質およびマウス・ラットの腎皮質をホモゲナイズし、得られた蛋白抽出液を ATP, cGMP を含む反応液中で一定時間反応させた後、GSK3 抗体およびリン酸化 GSK3 抗体を用いた Western blot を行い、cGK キナーゼ活性を定量化し、比較する。同時に ERK, リン酸化 ERK 抗体を用いた解析も行い、cGMP/cGK と MEK/ERK 経路のクロストークについても種差の有無を明らかにする。この際にキナーゼアッセイの特異性を検証するために cGK 特異的阻害剤の抑制効果を確認し、また外因性 cGKII 添加による反応増強効果も確認する。

4. 研究成果

「AngII のヒト特有な作用機序における NOS/NO/cGMP 系の関与の詳細」

腎癌摘出術で得られた正常単離ヒト PT を用い、微小灌流法にて、まず AngII が濃度依存的に一相性に NBCe1 活性を刺激することを確認し、次いで NHE3 活性も同様に濃度依存的に刺激することを確認した。AngII の NBCe1 刺激作用 (10^{-6} M で約 200%) は、NOS 阻害剤 (L-NAME), 可溶性グアニリルシクラーゼ (sGC) 阻害剤 (ODQ) により完全に阻害され、NO

ドナー (SNP) および 8Br-cGMP は NBCe1 活性を亢進させた (+40~80%)。MEK 阻害剤 PD98059 の存在下では、AngII の濃度依存的刺激作用は消失していた。一方で cGKII 阻害剤 KT5823 の存在下では、AngII の濃度依存的刺激作用はほぼすべて残存していた。キナーゼアッセイでは、リン酸化 ERK は AngII の濃度依存的に発現亢進が見られた。すなわち、これらの刺激作用は cGKII ではなく ERK 経路に依存していた。

「AngII シグナルと NOS/NO/cGMP 経路のマウスにおける意義とヒトとの相違」

ヒトと同様、マウスの PT を単離し、微小灌流法によって AngII 添加に対する Na 輸送の変化を検討した。 10^{-6} M AngII が抑制作用 (-41%) を示したが L-NAME, ODQ の存在下では亢進作用 (+20~40%) へと転じた。また NO ドナー (SNP) および 8Br-cGMP はヒトと違いマウスでは NBCe1 活性を逆に抑制した (-20~40%)。さらに SNP および 8Br-cGMP はマウス腎皮質では逆に cGKII を活性化したが ERK を活性化しなかった。

cGKII 欠損マウスでは全ての濃度の AngII は刺激作用 (+30%) を有しており、SNP および 8Br-cGMP は NBCe1 活性に影響を与えなかった。

また、cGKII 阻害薬 KT5823 の存在下では、マウスでは AngII の抑制作用が消失し、cGKII 欠損マウスに類似した刺激作用に転じた。

「ヒト及びマウスの PT Na 輸送への ET の関与の相違」

同様に、単離した PT に対し、ヒト、マウスそれぞれ ET (10^{-12} ~ 10^{-9} M) を作用させたところ、NBCe1 活性はマウスではごく僅かに低濃度で刺激、高濃度で抑制の二相性反応が見られた一方、ヒトでは濃度依存的に極めて強く増強した。NO と同様、ET も PT Na 輸送活性に与える影響は、ヒトとマウスとの種差が認められることが示された。

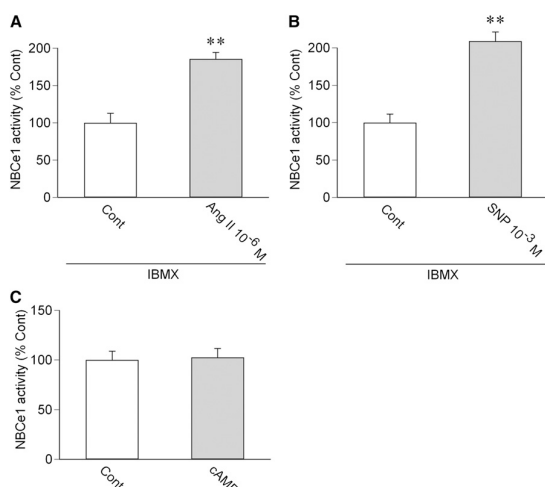
「AngII の PT 作用における細胞内 Ca の意義」

細胞内 Ca が AngII の PT 作用に及ぼす影響についても検討を行った。細胞内 Ca のキレート剤 (BAPTA/AM) を loading したヒト PT では AngII の NBCe1 増強作用がほぼ消失した。また Ca-ionophore である ionomycin はヒト PT の NBCe1 活性を増強したが、マウス PT の NBCe1 活性は変化させなかった。この結果は以前当研究室にてウサギ PT の検討を行い得られた結果 (Am J Physiol 1996;271:F1068) と同等であった。AngII の PT 作用は、ヒトでは細胞内 Ca に依存するが、マウスでは依存しないことが考えられた。

「ヒト PT での AngII, SNP の Na 輸送刺激作用に対する cAMP/PKA の関与の検討」

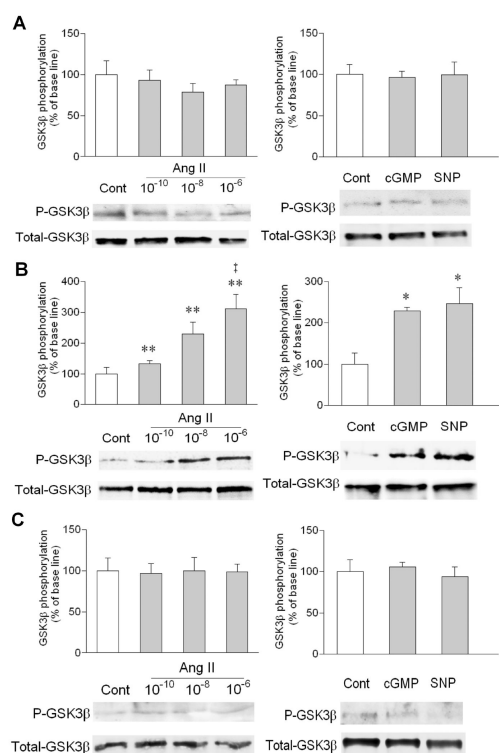
cGMP が cAMP/PKA に依存する可能性も考え、PDE 阻害薬 IBMX が AngII (10^{-6} M), SNP (10^{-3} M) のヒト PT への刺激作用に影響するか検討し

た。いずれも IBMX (10^{-4} M) の存在は Ang II, SNP の元来の作用に影響せず, cAMP/PKA の関与は否定的であった。



「GSK3 リン酸への Ang II/NO/cGMP の関与におけるヒトとマウスの相違」

cGKI 基質である GSK3 のリン酸化における Ang II/NO/cGMP の関与についてもヒトとマウスとの種差の検討を行った。ヒトでは Ang II は濃度の如何に関らず GSK3 のリン酸化は認められなかったのに対し、マウスでは Ang II は濃度依存性にリン酸化 GSK3 の発現を亢進させた。この作用は GSK3 KO マウスでは認められなかった。cGMP, SNP の添加も、ヒト及び GSK3 KO マウスでは GSK3 リン酸化を認めなかったが、マウスではリン酸化 GSK3 の亢進を認めた。このことから、ヒトではマウスと異なり cGKI は Ang II/NO/cGMP 経路で活性化されないことが確認された。



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12件)いずれも査読有

1. Sato N, Yamada H, Yamazaki O, Suzuki M, Nakamura M, Suzuki A, Ashida A, Yamamoto D, Kaku Y, Sekine T, Seki G, Horita S. A pure chloride channel mutant of CLC-5 causes Dent's disease via insufficient V-ATPase activation.

Pflügers Archiv, online first, in press
DOI: 10.1007/s00424-016-1808-7

2. Horita S, Nakamura M, Suzuki M, Satoh N, Suzuki A, Seki G.

Selective insulin resistance in the kidney.

BioMed Res Int. 2016;2016:5825170

DOI: 10.1155/2016/5825170

3. Satoh N, Nakamura M, Suzuki M, Suzuki A, Seki G, Horita S.

Roles of Akt and SGK1 in the Regulation of Renal Tubular Transport.

Biomed Res Int. 2015;2015:971697.

doi: 10.1155/2015/971697.

4. Horita S, Nakamura M, Satoh N, Suzuki M, Seki G.

Thiazolidinediones and Edema: Recent Advances in the Pathogenesis of Thiazolidinediones-Induced Renal Sodium Retention.

PPAR Res. 2015;2015:646423.

doi: 10.1155/2015/646423.

5. Seki G, Nakamura M, Suzuki M, Satoh N, Horita S.

Species differences in regulation of renal proximal tubule transport by certain molecules.

World J Nephrol. 2015;42:307.

doi: 10.5527/wjn.v4.i2.307.

6. Nakamura M, Satoh N, Suzuki M, Kume H, Homma Y, Seki G, Horita S.

Stimulatory effect of insulin on renal proximal tubule sodium transport is preserved in type 2 diabetes with nephropathy.

Biochem Biophys Res Commun. 2015;461:154.

doi: 10.1016/j.bbrc.2015.04.005.

7. Horita S, Nakamura M, Shirai A, Yamazaki O, Satoh N, Suzuki M, Seki G.

Regulatory roles of nitric oxide and angiotensin II on renal tubular transport.

World J Nephrol. 2014;3:295.
doi: 10.5527/wjn.v3.i4.295.

8. Nakamura M, Yamazaki O, Shirai A, Horita S, Satoh N, Suzuki M, Hamasaki Y, Noiri E, Kume H, Enomoto Y, Homma Y, Seki G. Preserved Na/HCO₃ cotransporter sensitivity to insulin may promote hypertension in metabolic syndrome. Kidney Int. 2015;87:535.
doi: 10.1038/ki.2014.351.

9. Nakamura M, Shirai A, Yamazaki O, Satoh N, Suzuki M, Horita S, Yamada H, Seki G. Roles of renal proximal tubule transport in acid/base balance and blood pressure regulation. Biomed Res Int. 2014;2014:504808.
doi: 10.1155/2014/504808.

10. Shirai A, Yamazaki O, Horita S, Nakamura M, Satoh N, Yamada H, Suzuki M, Kudo A, Kawakami H, Hofmann F, Nishiyama A, Kume H, Enomoto Y, Homma Y, Seki G. Angiotensin II dose-dependently stimulates human renal proximal tubule transport by the nitric oxide/guanosine 3',5'-cyclic monophosphate pathway. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1523.
doi: 10.1681/ASN.2013060596.

11. Horita S, Seki G, Yamada H, Suzuki M, Koike K, Fujita T. Roles of renal proximal tubule transport in the pathogenesis of hypertension. Curr Hypertens Rev. 2013;9:148.
DOI: 10.2174/15734021113099990009

12. Yamazaki O, Yamada H, Suzuki M, Horita S, Shirai A, Nakamura M, Satoh N, Fujita T, Seki G. Identification of dominant negative effect of L522P mutation in the electrogenic Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCe1. Pflugers Arch. 2013;465:1281.
doi: 10.1007/s00424-013-1277-1.

〔学会発表〕(計15件)

1. Horita S, Nakamura M, Suzuki M, Satoh N, Suzuki A, Homma Y, Nangaku M. Regulation of blood pressure by renal proximal tubule transport. The 36th Annual Meeting of the Korean Society of Nephrology (2016/6/3, 韓国ソウル) * 招聘講演, 海外, 確定

2. 中村元信, 鈴木正志, 佐藤信彦, 鈴木淳司, 関常司, 久米春喜, 本間之夫, 堀田晶子,

南学正臣

インスリンによる近位尿細管 Na 再吸収亢進作用は Akt2 と mTORC2 を介している
第 59 回日本腎臓学会学術総会(2016/6/18, 横浜)確定

3. 鈴木淳司, 鈴木正志, 中村元信, 佐藤信彦, 関常司, 久米春喜, 本間之夫, 堀田晶子, 南学正臣
近位尿細管管腔側 Na 依存性酸塩基輸送機構の種差
第 59 回日本腎臓学会学術総会(2016/6/17, 横浜)確定

4. Nakamura M, Sato N, Suzuki M, Suzuki A, Kume H, Homma Y, Seki G, Horita S. Insulin Stimulates Renal Proximal Tubule Sodium Transport in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy. ASN Kidney Week 2015 (2015/11/7, San Diego, USA)

5. Sato N, Nakamura M, Suzuki A, Suzuki M, Seki G, Horita S. V-ATPase in Luminal Membrane of Renal Proximal Tubule Requires B2 Subunit and CLC-5 for Its Full Functional Activity. ASN Kidney Week 2015 (2015/11/7, San Diego, USA)

6. 佐藤信彦, 中村元信, 鈴木正志, 堀田晶子, 関常司
微小灌流法を用いない単離近位尿細管管腔側輸送体機能の新規解析法
第 58 回日本腎臓学会学術総会(2015/6/6, 名古屋)

7. 中村元信, 堀田晶子, 鈴木正志, 佐藤信彦, 榎本裕, 久米春喜, 本間之夫, 関常司
インスリンの近位尿細管 Na 輸送亢進作用は進行した糖尿病性腎症の高血圧維持に重要である
第 58 回日本腎臓学会学術総会(2015/6/6, 名古屋)

8. Sato N, Yamada H, Yamazaki O, Horita S, Suzuki M, Nakamura M, Kaku Y, Yamamoto D, Ashida A, Sekine T, Seki G. 2Cl/H Exchange Function of CLC-5 Is Required for the H-ATPase-Mediated Maximal Endosome Acidification. ASN Kidney week 2014 (2014/11/14, Philadelphia, USA)

9. Nakamura M, Yamazaki O, Horita S, Sato N, Yamada H, Suzuki M, Seki G. Preserved Expression of IRS2 Mediates the Stimulatory Effect of Insulin on Renal Proximal Tubule Sodium Transport in Insulin Resistance

ASN Kidney week 2014 (2014/11/13, Philadelphia, USA)

10. 中村元信, 白井雅弓, 山田秀臣, 堀田晶子, 鈴木正志, 佐藤信彦, 本間之夫, 久米春喜, 関常司
インスリン抵抗性における腎近位尿細管インスリンシグナル伝達保持機構
第 57 回日本腎臓学会学術総会(2014/7/4, 横浜)

11. 中村元信, 白井雅弓, 山田秀臣, 堀田晶子, 鈴木正志, 佐藤信彦, 濱崎敬文, 野入英世, 関常司
インスリンはPI3キナーゼ/IRS2/Akt2を介して近位尿細管 Na 再吸収を亢進させる
第 57 回日本腎臓学会学術総会(2014/7/4, 横浜)

12. 佐藤信彦, 山田秀臣, 山崎修, 堀田晶子, 鈴木正志, 芦田明, 山本大助, 関根孝司, 郭義胤, 関常司
CLC5 の 2Cl/H 交換輸送は H-ATPase 最大活性化に必要である
第 57 回日本腎臓学会学術総会(2014/7/5, 横浜)

13. Sato N, Yamada H, Yamazaki O, Horita H, Suzuki M, Nakamura M, Kaku Y, Yamamoto D, Ashida A, Sekine T, Seki G
Loss of 2Cl/H Exchange Function of CLC-5 Causes Dent's Disease
ASN Kidney Week 2013 (2013/11/7, Atlanta, USA)

14. 中村元信, 山崎修, 白井雅弓, 山田秀臣, 堀田晶子, 鈴木正志, 榎本裕, 久米春喜, 本間之夫, 関常司
インスリン抵抗性におけるインスリンの近位尿細管作用機序
第 56 回日本腎臓学会学術総会(2013/5/11, 東京)

15. 佐藤信彦, 山田秀臣, 山崎修, 堀田晶子, 鈴木正志, 芦田明, 山本大助, 郭義胤, 関根孝司, 関常司
CLC5 の 2Cl/H 交換輸送機能の喪失は Dent 病を生じる
第 56 回日本腎臓学会学術総会(2013/5/11, 東京)

〔図書〕(計 1 件)

堀田晶子, 関常司
【水電解質代謝異常と遺伝疾患】尿細管性アシドーシス
Fluid Management Renaissance
5 巻 3 号 Page213-219

〔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

6. 研究組織
(1) 研究代表者
堀田 晶子 (Horita, Shoko)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 20534895

(2) 研究分担者
鈴木 正志 (Suzuki, Masashi)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 90595662

関 常司 (Seki, Joji)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 30206619
*平成 26 年度まで

(3) 連携研究者
()

研究者番号 :