

平成30年9月10日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293201

研究課題名(和文)ホログenom解析によるIgA腎症の病態解析と治療ターゲット探索

研究課題名(英文) Hologenome analysis for elucidation of the pathogenesis and identification of the therapeutic target of IgA nephropathy

研究代表者

成田 一衛 (Narita, Ichiei)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：20272817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：IgA腎症の原因解明を目的として、ホストゲノム、摘出口蓋扁桃のメタゲノム、腎生検の糸球体プロテオミクスを同時に解析することにより、粘膜免疫の機能的な異常と疾患プロセスを明らかにすることを試みた。口蓋扁桃においてAPRILが高発現し、扁桃での糖鎖不全IgA (GdIgA1) 産生量が糸球体における沈着量に相関することを明らかにした。扁桃細菌叢のIgA-Seqを行い、歯周病関連嫌気性桿菌がホストの免疫反応に関与すること、糸球体局所では生合成過程が亢進する一方、上皮細胞の細胞骨格蛋白が減少すること、家系のエクソーム解析により自然免疫や抗原提示能の個人差が発症に影響することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the etiology of IgA nephropathy, we tried to clarify the functional abnormality and disease process by analyzing simultaneously the host genomics, metagenomics of tonsils, and glomerular proteomics of samples from patients with IgAN. We observed the up-regulation of APRIL and production of galactose-deficient IgA1 (GdIgA1) in the tonsils, which was well correlated with the amount of deposition of GdIgA1 in the glomerulus. The possible involvement of periodontal anaerobic bacilli was suggested by IgA-Seq analysis of tonsils from the patients. The high activity of biosynthesis, TCA cycle, and carbon metabolism, whereas reduced activity of cytoskeleton structure of podocyte, were revealed by glomerular proteomics. Genome analyses of both isolated and familial cases indicated that the abnormality in natural innate immunity and antigen presentation may be involved in the initiation of the IgA nephropathy.

研究分野：内科学、腎臓内科学、臨床ゲノム

キーワード：IgA腎症 ゲノム解析 家族性IgA腎症 エクソーム解析 メタゲノム解析 プロテオミクス解析

1. 研究開始当初の背景

糸球体メサンギウム領域への免疫グロブリンA(IgA)沈着を特徴とする IgA 腎症は、最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、慢性腎不全の主な原疾患の一つでもある。その発症には、細菌抗原等の環境因子と遺伝的背景両者の関与が想定され、現在まで本症の疾患感受性遺伝子 (Narita I, et al. *J Hum Genet*, 2001; Kiryluk K, et al. *PLoS Genet* 2012 他)、進行関連遺伝子 (Narita I, et al. *Kidney Int*, 2005; Narita I, et al. *J Med Genet*, 2003 他) は部分的に明らかになってきたが詳細は不明である。今まで環境因子と遺伝的背景とは、それぞれ別個に研究されてきたため、それらの関連を評価することは不可能であった。しかも、ヒトは自身の細胞数の 10 倍以上の微生物細胞を有しているが、その大半は培養不可能であり、解析できなかつた。IgA 腎症では半数以上の症例で血清 IgA 値が上昇し、IgA の産生・代謝に異常がある。ヒンジ部 O-結合型糖鎖修飾の異常を持つ糖鎖不全 IgA1 分子は、自己凝集、代謝遅延、メサンギウム細胞・基質への高親和性などの性質があり、本症の原因に直結していると考えられる (Narita I, et al. *Clin Exp Nephrol* 2008 他)。この IgA1 の O-結合型糖鎖の形成不全は、(原因は分かっていないが) 主に扁桃粘膜で生じ、それが IgA1 の糸球体への沈着と炎症を惹起する重要なステップであること、そして糸球体メサンギウム細胞側の異常も重要であることが分かっている (Narita I, et al. *Kidney Int* 2007)。

糖鎖不全 IgA1 は、一部は粘膜で産生され血行性に糸球体に達する。つまり糖鎖不全 IgA1 は全身を循環するが、申請者らは糖鎖不全 IgA1 が、IV 型コラーゲン等と結合した後、サイトカイン等の刺激でメサンギウム細胞での発現が上昇するインテグリン $\alpha 1 \beta 1$ ならびに $\alpha 2 \beta 1$ 分子を介して、糸球体に結合することを示した (Kaneko Y, et al. *Int Immunol* 2012)。

口蓋扁桃の異常が本症発症において重要な役割を果たすことは、臨床的事実からも明らかである。扁桃摘出術の有効性は良く知られており (Xie Y, et al. *Kidney Int* 2003, 63:1861 他)、扁桃摘出と副腎皮質ステロイドパルス療法を早期に行うと、70%以上の寛解率が得られる。一方、口蓋扁桃で糖鎖不全 IgA1 が産生される本質的な機序は未解明である。しかも、軽症早期例に対して侵襲を伴う外科的治療と大量ステロイド療法を必要とするという問題も解決されていない。そのためこの治

療は、国外では全く認知されておらず、最近の KDIGO ガイドラインでは“行わないことを推奨”されている (*Kidney Int Suppl* 2012; 2:209)。したがって、臨床的な有効性を RCT で証明するとともに、その有効性を説明するメカニズム自体を明らかにすることが必須であり、わが国のこの分野に携わる者の責務でもある。

2. 研究の目的

IgA 腎症患者から摘出された口蓋扁桃のメタゲノム、腎生検標本のマイクロプロテオミクス解析の両者から抗原を同定し、さらにホストゲノムのエクソーム解析の結果も合わせて、本症の口蓋扁桃粘膜免疫の機能的な異常を解析し、その原因を明らかにする。同定された抗原および糖鎖不全 IgA1 に対する糸球体細胞の反応と相互作用を細胞・個体生物学的に解析する。また糖鎖不全 IgA1 沈着後に糸球体炎症が進行する機序を明らかにする。以上の結果を合わせ、特異的な治療法がない本症に対して、有効な予防方法と治療戦略の創出に貢献することを目標とする。

3. 研究の方法

(1) 摘出扁桃のメタゲノム解析と、粘膜および腎生検組織のマイクロプロテオーム解析を行った。扁桃摘出療法を受けた症例 (既に 100 例以上収集済み) の、摘出口蓋扁桃に存在する全ての微生物を網羅的にメタゲノム解析にて同定した。従来の方法では、ごく一部 (全体の 1%) の *in vitro* で培養・増殖可能な微生物以外は解析不可能であったが、本法では環境中のすべての微生物の DNA を網羅的に同定し、それらの相互作用を総合的に解析することが可能となる。腎生検標本のマイクロプロテオミクス解析を組み合わせて、本症に特異的な抗原の同定を試みた。

(2) 口蓋粘膜に発現する遺伝子の発現調節や機能解析を細胞生物学的に行う。今までのゲノム、エクソーム解析により、粘膜免疫の調節や IgA の分泌、トランスサイトーシスに関わる遺伝子が本症の疾患感受性候補遺伝子として同定されている。症例における口蓋粘膜の病理組織学的解析を行い、それらの臨床的な意義を明らかにし、上記 (1) の結果と合わせて、糖鎖不全 IgA1 が産生されるメカニズムをより明らかにする。

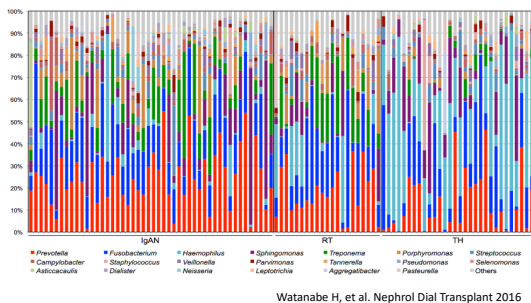
(3) 糖鎖不全 IgA1 がメサンギウムに沈着した後、糸球体炎症が進行する機序を明らかにすることを試みた。メサンギウム細胞の IgA1 への親和性上昇にインテグリン $\alpha 1 \beta 1$ と

$\alpha\beta$ 1 が関与していることは申請者が報告した。本研究では、その発現上昇の機序と、その結果としてのメサンギウム細胞の形質変化を、抗原と糖鎖不全 IgA の免疫複合体の作用という観点から、細胞生物学的な手法で解析した。

4. 研究成果

(1) 48 例の IgA 腎症、21 例の習慣性扁桃炎、30 例の小児扁桃肥大からの摘出扁桃の 16s-rRNA 解析の結果、一名あたり平均 7,600 種類の細菌属が検出され、個人差が大きいことが分かった (Watanabe H, et al. *Nephrol Dial Transpl* 2016)。一方 OUT (Operational taxonomic units) レベルでは、IgA 腎症に特異的な細菌叢はなく、環境に対する反応の個人差が発症に影響することが示唆された。

Composition of the bacteria in tonsillar crypts by 16S rRNA gene sequencing

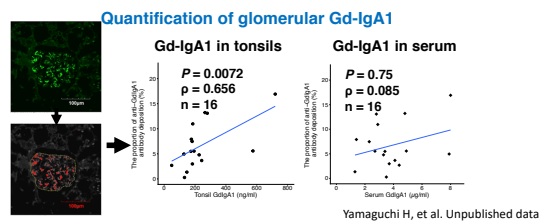


さらにこれらの検体も含め症例数を増やし、かつホストの免疫システムに認識された細菌種を同定する目的で、IgA-Seq による分離を行った後に 16s-rRNA 解析を行った。結果、現在のところ歯周病に関連する嫌気性桿菌が同定されている。口蓋扁桃を材料とした IgA-Seq の報告自体今まで全く報告がないため、注目を集めると考えられる (Unpublished data)。

一方腎生検標本の糸球体マイクロプロテオミクス解析では、IgA 腎症で生合成、TCA サイクル、炭素代謝などの活性が亢進する一方、上皮細胞細胞骨格の構造蛋白の維持調節系が低下することが明らかになった。また、データベース上非ヒト由来のペプチドが多く検出されており、これらの一部が細菌由来である可能性を考え、詳細な解析を進めている。

(2) IgA 腎症患者からの摘出扁桃の機能解析により、局所リンパ濾胞組織でガラクトース欠損 IgA1 (GdIgA1) が産生され、同時に TNF スーパーファミリーに属し、B リンパ球活性化誘導能を有する A proliferation-inducing ligand (APRIL) が高発現すること、扁桃におけるこれらの発現と、糸球体局所における

GdIgA1 沈着量に有意な相関を認めることが分かった (Unpublished data)。



発症の個人差、体質に関して、家族性 IgA 腎症家系 19 家系に対して発症者、非発症者を含むエクソーム解析を行った。連鎖解析では全染色体領域にわたり低い感受性領域を複数認めた。これらのうち、特に 1 番染色体に、複数の家系で発症者のみに共有されるレア-バリエーションが 4 個同定された (Unpublished data)。いずれも自然免疫、抗原提示能に関連する遺伝子であった。

(3) 循環血中の GdIgA1 が糸球体メサンギウムに優先的に結合するメカニズムは不明であるが、私共は以前、インテグリンが IgA 受容体として機能し、インテグリン活性化による炎症シグナルが発症に関与する可能性を示した (Keneko Y, et al. *Int Immunol* 2012)。本研究ではさらに、培養メサンギウムに対して IgA を共培養すると、インテグリン発現が亢進すること、 $\alpha 1$, $\alpha 2$ 鎖の機能に相違があることが分かった。特に $\alpha 2$ 鎖をノックダウンすると、IgA による細胞外基質産生促進がほぼ完全にキャンセルされることが分かった (Unpublished data)。

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 27 件)

1) Otsuka T, Kaneko Y, Sato Y, Kaseda R, Aoyagi R, Yamamoto S, Goto S, Narita I. Kidney morphological parameters measured using noncontrast-enhanced steady-state free precession MRI with spatially selective inversion recovery pulse correlate with eGFR in patients with advanced CKD. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 45-54.

2) Yamamoto S, Sato M, Sato Y, Wakamatsu T, Takahashi Y, Iguchi A, Omori K, Suzuki Y, Ei I, Kaneko Y, Goto S, Kazama JJ, Gejyo F, Narita I. Adsorption of Protein-Bound Uremic Toxins Through Direct Hemoperfusion With Hexadecyl-Immobilized Cellulose Beads in Patients Undergoing Hemodialysis. *Artif Organs* 2018; 42: 88-93.

3) Maruyama H, Taguchi A, Nishikawa Y, Guili C, Mikame M, Nameta M, Yamaguchi Y, Ueno M, Imai N, Ito Y, Nakagawa T, Narita I, Ishii S. Medullary thick ascending limb impairment in the Gla(tm)Tg(CAG-A4GALT) Fabry model mice.

FASEB J 2018

- 4) [Kaneko Y](#), Cho T, Sato Y, Goto K, [Yamamoto S](#), [Goto S](#), Madaio MP, [Narita I](#). Attenuated Macrophage Infiltration in Glomeruli of Aged Mice Resulting in Ameliorated Kidney Injury in Nephrotoxic Serum Nephritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018.
- 5) Takahashi N, Saeki T, Komatsuda A, Munemura C, Fukui T, Imai N, Homma N, Hatta T, Samejima KI, Fujimoto T, Omori H, Ito Y, Nishikawa Y, Kobayashi M, Morikawa Y, Fukushima S, Yokoi S, Mikami D, Kasuno K, Kimura H, Nemoto T, Nakamoto Y, Sada K, Sugai M, Naiki H, Yoshida H, [Narita I](#), Saito Y, Iwano M. Tubulointerstitial Nephritis with IgM-Positive Plasma Cells. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 3688-98.
- 6) Sato Y, [Kaneko Y](#), Cho T, Goto K, Otsuka T, [Yamamoto S](#), [Goto S](#), Maruyama H, [Narita I](#). Prolactin Upregulates Female-Predominant P450 Gene Expressions and Downregulates Male-Predominant Gene Expressions in Mouse Liver. *Drug Metab Dispos* 2017; 45: 586-92.
- 7) Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, [Narita I](#), Kondo M, Kasahara M, Shibagaki Y, Asahi K, Watanabe T. Body shape index: Sex-specific differences in predictive power for all-cause mortality in the Japanese population. *PLoS One* 2017; 12: e0177779. 9
- 8) Kurosawa Y, Ozawa M, Kanda Y, Takeuchi A, Kawamura T, [Narita I](#), Katakai T. Extensively re-organized systemic lymph nodes provide a feasible environment for self-reactivity in lupus-prone NZB x NZW F1 mice. *Int Immunol* 2017; 29: 567-79.
- 9) Hori Y, Aoki N, Kuwahara S, Hosojima M, Kaseda R, [Goto S](#), Iida T, De S, Kabasawa H, Kaneko R, Aoki H, Tanabe Y, Kagamu H, [Narita I](#), Kikuchi T, Saito A. Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-Induced Nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1783-91.
- 10) De S, Kuwahara S, Hosojima M, Ishikawa T, Kaseda R, Sarkar P, Yoshioka Y, Kabasawa H, Iida T, Goto S, Toba K, Higuchi Y, Suzuki Y, Hara M, Kurosawa H, [Narita I](#), Hirayama Y, Ochiya T, Saito A. Exocytosis-Mediated Urinary Full-Length Megalin Excretion Is Linked With the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 2017; 66: 1391-404. ¥
- 11) Yamazaki M, Fukusumi Y, Kayaba M, Kitazawa Y, Takamura S, [Narita I](#), Kawachi H. Possible role for glomerular-derived angiotensinogen in nephrotic syndrome. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016; 17:
- 12) Yamagata K, Makino H, Iseki K, Ito S, Kimura K, Kusano E, Shibata T, Tomita K, [Narita I](#), Nishino T, Fujigaki Y, Mitarai T, Watanabe T, Wada T, Nakamura T, Matsuo S, Study Group for Frontier of Renal Outcome Modifications in J. Effect of Behavior Modification on Outcome in Early- to Moderate-Stage Chronic Kidney Disease: A Cluster-Randomized Trial. *PLoS One* 2016; 11: e01514224801411
- 13) Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Kabasawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, [Narita I](#), Endo N. Association between dialysis treatment and cognitive decline: A study from the Project in Sado for Total Health (PROST), Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 10.1111/ggi.12937
- 14) [Watanabe H](#), [Goto S](#), Mori H, Higashi K, Hosomichi K, Aizawa N, Takahashi N, Tsuchida M, Suzuki Y, Yamada T, Horii A, Inoue I, Kurokawa K, [Narita I](#). Comprehensive microbiome analysis of tonsillar crypts in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 10.1093/ndt/gfw343
- 15) Wakasugi M, Kazama JJ, [Narita I](#). Mortality trends among Japanese dialysis patients, 1988-2013: a joinpoint regression analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1501-7
- 16) Kuwahara S, Hosojima M, Kaneko R, Aoki H, Nakano D, Sasagawa T, Kabasawa H, Kaseda R, Yasukawa R, Ishikawa T, Suzuki A, Sato H, Kageyama S, Tanaka T, Kitamura N, [Narita I](#), Komatsu M, Nishiyama A, Saito A. Megalin-Mediated Tubuloglomerular Alterations in High-Fat Diet-Induced Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1996-2008
- 17) [Kaneko Y](#), Yoshita K, Kono E, Ito Y, Imai N, [Yamamoto S](#), [Goto S](#), [Narita I](#). Extracapillary proliferation and arteriolar hyalinosis are associated with long-term kidney survival in IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 569-77
- 18) Goto K, [Kaneko Y](#), Sato Y, Otsuka T, [Yamamoto S](#), [Goto S](#), Yamamoto K, Yamamoto T, Kawachi H, Madaio MP, [Narita I](#). Leptin deficiency down-regulates IL-23 production in glomerular podocytes resulting in an attenuated immune response in nephrotoxic serum nephritis. *Int Immunol* 2016; 28: 197-208
- 19) [Yamamoto S](#), Zhong J, Yancey PG, Zuo Y, Linton MF, Fazio S, Yang H, [Narita I](#), Kon V. Atherosclerosis following renal injury is ameliorated by pioglitazone and losartan via macrophage phenotype. *Atherosclerosis* 2015; 242: 56-64
- 20) [Yamamoto S](#), Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, Kazama JJ, [Narita I](#), Fukuhara S. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PLoS One* 2015; 10: e01226914395204
- 21) [Yamamoto S](#), Kazama JJ, Omori K, Matsuo K, Takahashi Y, Kawamura K, Matsuto T, Watanabe H, Maruyama T, [Narita I](#). Continuous Reduction of Protein-Bound Uraemic Toxins with Improved Oxidative Stress by Using the Oral Charcoal Adsorbent AST-120 in Haemodialysis Patients. *Sci Rep* 2015; 5: 143814585768
- 22) Wakasugi M, Kazama JJ, [Narita I](#), Konta T, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Asahi K, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol* 2015; 41: 138-46
- 23) Wakasugi M, Kazama JJ, [Narita I](#). Anticipated increase in the number of patients who require dialysis

treatment among the aging population of Japan. Ther Apher Dial 2015; 19: 201-6

24) Saka S, Hirawa N, Oka A, Yatsu K, Hirukawa T, Yamamoto R, Matsusaka T, Imai E, Narita I, Endoh M, Ichikawa I, Umemura S, Inoko H. Genome-wide association study of IgA nephropathy using 23 465 microsatellite markers in a Japanese population. J Hum Genet 2015; 60: 573-80.

25) Saida Y, Watanabe S, Tanaka T, Baba J, Sato K, Shoji S, Igarashi N, Kondo R, Okajima M, Koshio J, Ichikawa K, Nozaki K, Ishikawa D, Koya T, Miura S, Tanaka J, Kagamu H, Yoshizawa H, Nakata K, Narita I. Critical Roles of Chemoresistant Effector and Regulatory T Cells in Antitumor Immunity after Lymphodepleting Chemotherapy. J Immunol 2015; 195: 726-35

26) Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, Fasel D, Lata S, Prakash S, Shapiro S, Fischman C, Snyder HJ, Appel G, Izzi C, Viola BF, Dalleria N, Del Vecchio L, Barlassina C, Salvi E, Bertinetto FE, Amoroso A, Savoldi S, Rocchetti M, Amore A, Peruzzi L, Coppo R, Salvadori M, Ravani P, Magistroni R, Ghiggeri GM, Caridi G, Bodria M, Lugani F, Allegri L, Delsante M, Maiorana M, Magnano A, Frasca G, Boer E, Boscutti G, Ponticelli C, Mignani R, Marcantoni C, Di Landro D, Santoro D, Pani A, Polci R, Feriozzi S, Chicca S, Galliani M, Gigante M, Gesualdo L, Zamboli P, Battaglia GG, Garozzo M, Maixnerova D, Tesar V, Eitner F, Rauen T, Floege J, Kovacs T, Nagy J, Mucha K, Paczek L, Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Roszkowska-Blaim M, Pawlaczyk K, Gale D, Barratt J, Thibaudin L, Berthoux F, Canaud G, Boland A, Metzger M, Panzer U, Suzuki H, Goto S, Narita I, Caliskan Y, Xie J, Hou P, Chen N, Zhang H, Wyatt RJ, Novak J, Julian BA, Feehally J, Stengel B, Cusi D, Lifton RP, Gharavi AG. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet 2014; 46: 1187-96.

27) Kazama JJ, Yamamoto S, Wakasugi M, Narita I. A hip fracture in a dialysis patient with Aβ2M amyloidosis. Kidney Int 2014; 85: 214-5.

〔学会発表〕（計 4 件）

成田一衛、第 112 回日本内科学会総会、教育講演「IgA 腎症の病態解明：最近の進歩と課題」、2015 年 4 月（京都）

後藤 眞、第 60 回日本腎臓学会学術総会、家族性 IgA 腎症候補遺伝子を対象としたレアバリエント関連解析、2017 年 5 月（仙台）

Watanabe H, et al. Comprehensive Microbiome Analysis of Tonsillar Crypts in IgA Nephropathy. American Society of Nephrology Kidney Week 2015, 2015. 11, Atlanta USA

Yamaguchi H, et al. Proteomics of Glomeruli with IgA Nephropathy Reveals the Concomitant

Abnormalities of Cytoskeleton in the Podocytes, American Society of Nephrology Kidney Week 2017, 2017. 11, New Orleans, USA

〔図書〕（計 6 件）

富野康日己、柏原直樹、成田一衛 編：「Annual Review 腎臓 2014」中外医学社（東京）、2014 年、総頁 294

富野康日己、柏原直樹、成田一衛 編：「Annual Review 腎臓 2015」中外医学社（東京）、2015 年、総頁 230

富野康日己、柏原直樹、成田一衛 編：「Annual Review 腎臓 2016」中外医学社（東京）2016 年、総頁 205

松尾清一、木村健二郎、成田一衛 他 共著：「エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014」東京医学社（東京）2015 年、総頁 124

丸山彰一、成田一衛、岡田浩一 他 共著：「エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2017」東京医学社（東京）2017 年、総頁 130

佐藤勇也、成田一衛 共著：「1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版」日本医事新報社（東京）2017 年、総頁 1734

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成田 一衛 (NARITA, Ichiei)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：20272817

(2) 研究分担者

山本 卓 (YAMAMOTO, Suguru)
新潟大学・医歯学総合病院・准教授
研究者番号：70444156

後藤 眞 (GOTO, Shin)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：00463969

金子 佳賢 (KANEKO, Yoshikatsu)
新潟大学・医歯学系・講師
研究者番号：80444157

(3) 連携研究者

山本 格 (YAMAMOTO, Tadashi)
新潟大学・大学院医歯学総合研究科・客員
研究員
研究者番号：30092737

(4) 研究協力者

山口 浩毅 (YAMAGUCHI, Hiroki)
渡辺 博文 (WATANABE, Hirohumi)
土田 雅史 (TUCHIDA, Masahumi)
張 高正 (CHO, Takamasa)