

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461468

研究課題名(和文) ユビキチン化修飾系を治療標的とする膠原病の新規治療法の可能性について

研究課題名(英文) The ubiquitylation system as a potential therapeutic target for rheumatic diseases

研究代表者

吉見 竜介 (YOSHIMI, Ryusuke)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：70585265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：いくつかの膠原病疾患ではI型インターフェロン(IFN)誘導遺伝子群の発現亢進が認められる。本研究では、膠原病患者の末梢血単核球を用いてI型IFN産生におけるTRIM蛋白の役割を調べた。その結果、SLE群では健康者群と比較してTRIM21の発現亢進を認めたと、その基質でありI型IFNの産生を促進するIRF蛋白群のプロテアソームでの分解は抑制されていた。一方、TRIM27の発現はSLEで低下しており、その基質でありI型IFNの産生を促進するTBK1蛋白の発現は亢進していた。以上から、TRIMファミリーによる翻訳後蛋白修飾の変化がSLEにおけるI型IFN産生亢進に関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The up-regulation of type I interferon (IFN)-inducible genes, which is called "IFN signature", is observed in several rheumatic diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE). In this study, we investigated the role of TRIM family proteins in the "IFN signature" using peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with the rheumatic diseases. Although the mRNA level of TRIM21 was significantly higher in PBMC from patients with SLE as compared to healthy controls (HC), proteasome-dependent degradation of IRF proteins, which are substrates of TRIM21, was impaired in SLE. The expression level of TRIM27 mRNA was significantly lower in PBMC from patients with SLE as compared to HC. The expression level of TBK1 protein, which is the substrate of TRIM27 and promotes type IFN production, was upregulated in SLE. These results suggest that dysregulation or dysfunction of TRIM family proteins leads to the overproduction of type I IFNs in SLE.

研究分野：医歯薬学

キーワード：膠原病学

1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス(SLE)やシェーグレン症候群(SS)などの膠原病疾患の原因は自己免疫反応による炎症であると推測されているが、その発症機序は依然として不明である。近年、これらの膠原病疾患ではI型インターフェロン(IFN)の刺激で誘導される遺伝子群の発現が亢進している現象が明らかにされ、“IFN signature”と呼ばれている。病態において何が“IFN signature”を誘導しているのかはまだ明らかではない。しかし、ウイルス性肝炎等の治療でI型IFNを使用した場合に自己抗体産生や自己免疫症状がみられることから、I型IFNの産生が病態上重要な役割を果たしている可能性が非常に高い。

我々はこれまでにI型IFNの産生に重要な転写因子群であるIFN regulatory factor (IRF)ファミリーの蛋白量や機能を調節する機構について研究を行い、SLEやSSにおける自己抗原のひとつであるTRIM21(別名Ro52あるいはSSA1)がそのE3ユビキチンリガーゼ活性によってIRF8の活性化に関与していることを細胞レベルで明らかにした¹⁾。さらに、我々はTrim21ノックアウトマウスを用いて、生体内でTRIM21がいくつかのIRFファミリー蛋白のユビキチン化に重要であることを明らかにした²⁾。その後、TRIM21のIRFファミリーに対する同様の作用は他の研究グループによっても示された³⁾。

免疫応答を含め多岐にわたる生命現象において、ユビキチン修飾を介した蛋白質の分解や機能制御が重要な役割を果たしている。蛋白質はE1~E3の3種類の酵素によってユビキチン化反応を受け、それによりプロテアソームに輸送されて分解される場合もあれば、シグナル伝達分子として活性化される場合もある。この中でE3(ユビキチンリガーゼ)は特異的に基質を認識するために重要である。TRIM21が属するTRIMファミリーはN末端側にRING, B-Box, Coiled-coilの3つのドメインを共通に有する蛋白質ファミリーであり、ヒトでは約70種類の蛋白が含まれる。一般的にRINGドメインはE3活性を有することが多く、またTRIMファミリーの中にはTRIM21分子と構造上非常に類似した蛋白質も多い。従って、多くのTRIMファミリー蛋白がE3活性を用いてIRFファミリーの発現量あるいは機能を調節し、それによってI型IFNの産生制御に関与している可能性があるが、この点についてTRIMファミリー蛋白を網羅的に調べた報告はない。

“IFN signature”とIRFファミリーのユビキチン修飾の関連を調べることは、創薬の点からも重要である。実際に、SLEモデルマウスにおいてプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブが症状を改善したとの報告がある⁴⁾。逆にプロテアソームの機能不全が原因となって慢性炎症を引き起こす自己炎症

性疾患も発見されており、プロテアソーム活性化薬が新規治療薬となる可能性もある⁵⁾。

2. 研究の目的

以上の知見を踏まえ、本研究では膠原病疾患でみられる“IFN signature”現象におけるユビキチン修飾系の役割を解析し、新たな治療戦略としてユビキチン修飾系に關与する分子を標的とする治療法の可能性を検討した。

具体的には以下の3点について解析することを目的とした。

- (1) 膠原病におけるTRIMファミリーの発現
- (2) SLEにおけるTRIM21の役割
- (3) SLEにおけるTRIM27の役割

近年、生物学的製剤の登場によって関節リウマチにおいては治療に大きな進歩がみられている。一方、他の膠原病疾患では旧来の副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤を用いた免疫抑制療法が主体であり、革新的な治療法は長らく出現していない。副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤の使用においては副作用が大きな問題であり、生物学的製剤においてもこれまでの臨床試験で必ずしも良い成績が示されているとはいえないため、新規治療法の開発が切望されている。本研究において上記3点の検討により“IFN signature”の原因としてユビキチン修飾系の機能異常が明らかになれば、I型IFN産生の制御を目的としたユビキチン修飾系に作用する低分子化合物の開発につながり、膠原病疾患における新たな治療戦略となることが期待できる。

3. 研究の方法

- (1) 膠原病におけるTRIMファミリーの発現

マウスおよびヒトの正常免疫細胞においてはI型IFNで誘導されるTRIMの一群が存在することが報告されている⁶⁾。また、我々はTRIM21がI型IFNで誘導されることやSLE患者のPBMCにおいてTRIM21の発現が亢進していることを明らかにしている²⁾。そこで本研究では研究対象を“IFN signature”を示す各膠原病疾患にまで広げ、さらに様々なTRIM蛋白の発現量を網羅的に調べることにより、“IFN signature”現象に關与する可能性のあるTRIM遺伝子群を拾い上げた。まず、SLE、強皮症(SSc)、多発性筋炎・皮膚筋炎(PM/DM)の患者、および健常者の末梢血から密度勾配遠心法によって末梢血単核球(PBMC)を分離し、逆転写酵素を用いてcDNAを作製した。得られたcDNAを用いて定量RT-PCR法を行い、

TRIM 蛋白群の mRNA 発現量を網羅的に調べ、患者 - 健常者群間での発現量の差を確認した。

(2) SLE における TRIM21 の役割

上述(1)の結果 SLE 患者の PBMC における発現量が健常者群と比較して有意に高かった TRIM21 について、SLE 病態における I 型 IFN 産生の亢進との関連を調べた。

TRIM 蛋白の中には自己ユビキチン化を起こすものが報告されており、ユビキチン化による翻訳後の蛋白量調節の影響によってその mRNA 量と蛋白量が必ずしも関連しない可能性がある。そこでまず、SLE 群および健常者群の PBMC 溶解液を作製してウェスタンブロット法を行い、TRIM21 蛋白量を両群間で比較した。

TRIM21 も I 型 IFN 誘導遺伝子の一つであることから、SLE の寛解状態においては I 型 IFN の産生亢進に伴って TRIM21 mRNA の発現が増加していることが予想された。一方、我々や他のグループが行ったこれまでの基礎研究の結果から、TRIM21 が I 型 IFN の産生において抑制的な役割を持つことが示唆されていた。そこで、寛解期の SLE 患者および健常者から得た PBMC より mRNA を精製し、定量 RT-PCR により TRIM21 mRNA の発現量と I 型 IFN mRNA の発現量の関連を調べた。

抗 TRIM21 抗体は SLE や SS でみられる自己抗体の一つである。TRIM21 mRNA の発現量と I 型 IFN mRNA の発現量の関連に与える抗 TRIM21 抗体の影響を調べるため、SLE 群を血清抗 TRIM21 抗体の陽性群と陰性群で分けて TRIM21 と I 型 IFN の mRNA 量の関連を検討した。

TRIM21 の発現量と SLE の疾患活動性の関連を示した臨床的報告はまだなかった。そこで、SLE 患者において発症期から治療経過中に経時的に PBMC を採取して mRNA を精製して cDNA を作成し、定量 RT-PCR により TRIM21 mRNA の発現量と疾患活動性の関連を調べた。疾患活動性の程度や有無については、日常臨床でもよく利用されている SLE 疾患活動性指数 (SLEDAI) を用いた。

TRIM21 は N 末端側に RING ドメインを有しており、他の RING ドメインを持つ蛋白と同様 E3 ユビキチンリガーゼ活性を持っている。これまでに、TRIM21 が I 型 IFN の産生に参与する転写因子群である IRF ファミリーのユビキチン化に参与することが報告されていた。したがって TRIM21 が IRF 群のユビキチン化を介して I 型 IFN の産生を制御しており、その変調が SLE の病態形成に参与している可能性が考えられた。そこで、TRIM21 の “IFN signature” における役割を調べるために、寛解期の SLE 患者および健常者の PBMC を分離してプロテアソーム阻害薬 MG-132 の存在下および非存在下で培養し、ユビキチン化された IRF 蛋白群の量

をウェスタンブロット法で比較した。

(3) SLE における TRIM27 の役割

上述(1)の結果 SLE 患者の PBMC における発現量が健常者群と比較して有意に低かった TRIM27 について、SLE 病態における I 型 IFN 産生の亢進との関連を調べた。

まず、SLE 群および健常者群の PBMC 溶解液を作製してウェスタンブロット法を行い、TRIM27 について蛋白レベルでも発現量の比較を行った。

TRIM27 は TANK-binding kinase (TBK) 1 をユビキチン化する作用を持ち、ユビキチン化された TBK1 はプロテアソームで分解される。TBK1 は IRF 群のリン酸化を介して I 型 IFN の発現を制御する。そこで、SLE 群および健常者群から採取した PBMC を用いてウェスタンブロット法を行い、TBK1 蛋白の発現量を両群間で比較した。

4. 研究成果

(1) 膠原病における TRIM ファミリーの発現

様々な膠原病において患者群と健常者群の PBMC における TRIM ファミリー遺伝子の発現を定量 RT-PCR 法を用いて比較した。その結果、患者群と健常者群で有意に発現量に差がある TRIM ファミリー遺伝子を同定した。SLE 群では健常者群と比較して TRIM21、TRIM39 の発現が有意に亢進している一方、TRIM27 の発現は有意に低下していた。PM/DM 群では健常者群と比較して TRIM21、TRIM39 の発現がいずれも有意に低下していた。SSc 群では健常者群と比較して TRIM21、TRIM27、TRIM38、TRIM39 の発現がいずれも有意に低下していた。

(2) SLE における TRIM21 の役割

上述(1)において SLE 患者の PBMC における TRIM21 mRNA の発現量が健常者群と比較して有意に発現量が高かったことから、SLE 病態における I 型 IFN 産生の亢進に TRIM21 が関与していることが予想された。そこでまず、ウェスタンブロット法により TRIM21 蛋白の発現量を SLE 群と健常者群で比較し、蛋白レベルでも SLE 群で有意に発現量が高いことを確認した。

次に、SLE 患者における I 型 IFN の発現亢進について確認するために、I 型 IFN によって誘導される MxA、IFI27、IFI44、SIGLEC1 の mRNA の PBMC における発現を健常者と比較した。その結果、いずれの遺伝子の mRNA においても健常者と比較して SLE 患者では有意に高い発現を示した。このことは SLE 患者において血中の I 型 IFN の濃度が高いことを示している。一方、I 型 IFN である IFN- β 、IFN- γ の mRNA 発現量は両群間において差はみられなかった。

I 型 IFN の発現には転写因子である IRF ファミリーが関与することが知られている。そこで RT-PCR 法により SLE 患者の PBMC における各 IRF ファミリー遺伝子の mRNA の発現量を健常者の PBMC と比較した。その結果、I 型 IFN 誘導遺伝子である IRF7 については SLE 患者で有意に高値であったが、IRF3, IRF5, IRF8 については両群間で有意な差を認めなかった。

これまでに TRIM21 が IRF ファミリーのユビキチン化を介して I 型 IFN の発現を制御している可能性が細胞レベルやノックアウトマウスを用いた研究によって示唆されている^{3),8),9)}。そこで、まず TRIM21 と I 型 IFN の mRNA 発現量の関連を解析した。その結果、健常者群においては TRIM21 mRNA の発現量は IFN- α あるいは IFN- γ の mRNA 発現量と逆相関することが分かった。これに対して、SLE 群では健常者群でみられた逆相関を認めなかった。さらに、SLE 群を血清抗 TRIM21 抗体の陽性群と陰性群で分けて TRIM21 と I 型 IFN の mRNA 量の関連を検討した。その結果、抗体陰性群では TRIM21 と I 型 IFN の mRNA 発現量の間に関連はみられなかったが、抗体陽性群では TRIM21 mRNA の発現量は IFN- α あるいは IFN- γ の mRNA 発現量と正の相関を示した。

TRIM21 と I 型 IFN の mRNA 量の関連における SLE 群と健常者群での相違は、TRIM21 の IRF ファミリーに対する E3 ユビキチンリガーゼ活性の違いに起因する可能性が考えられた。そこで、プロテアソーム阻害薬である MG-132 を用いてユビキチン化試験を行い、IRF ファミリー蛋白のユビキチン化の程度を健常者群と SLE 群で比較した。その結果、健常者群では MG-132 を加えて PBMC を培養した場合、MG-132 を加えない場合と比較して IRF3, IRF5 の発現量が増加した。このことは健常者群では IRF3, IRF5 が恒常的にユビキチン化されプロテアソーム依存性に分解されていることを意味する。一方、SLE 群では MG-132 の加えないときと加えた時で発現量に差がなかった。

以上から、TRIM21 の機能不全が SLE における I 型 IFN 産生亢進に関与している可能性が示唆された。

(3) SLE における TRIM27 の役割

TRIM27 は TBK1 をユビキチン化する作用を持ち、ユビキチン化された TBK1 はプロテアソームで分解される⁷⁾。TBK1 は IRF3 や IRF7 をリン酸化して活性化する作用を有するため、TRIM27 は TBK1 の翻訳後発現調節によって I 型 IFN の発現を制御する。上述(1)のように SLE 群では健常者群と比較して TRIM27 の発現が低下していたことから、SLE 群にて TBK1 蛋白の発現が健常者群と比較して亢進していることが予想された。両群から採取した PBMC を用いてウェスタンブロット法を行ったところ、SLE 群では

TBK1 蛋白の発現量が健常者群と比較して有意に高かった。このことから、SLE でみられる I 型 IFN の過剰産生には TRIM27 の発現低下とそれに伴う TBK1 の分解抑制が関与していることが示唆された。

以上(1)~(3)の研究成果より、いくつかの TRIM ファミリーの発現量が膠原病疾患で変化しており、TRIM ファミリーの発現量や E3 ユビキチンリガーゼ活性の変化が I 型 IFN の過剰産生に関与していることを示唆するいくつかの新しい証拠を得た。本研究の結果からは SLE における TRIM21 の E3 ユビキチンリガーゼ活性を低下させる可能性のある因子として抗 TRIM21 抗体が考えられる。しかし、抗 TRIM21 抗体陰性例であっても健常者群で見られるような TRIM21 と I 型 IFN の mRNA 発現量の逆相関はみられないことから、抗 TRIM21 抗体以外の因子の存在も考えるべきである。また、抗 TRIM21 抗体が細胞中でどのように TRIM21 分子の機能を阻害するかということも解明することも課題の一つである。これに関して、ウイルス感染に際して抗 TRIM21 抗体がウイルスと結合して細胞質に入り、炎症性サイトカインの誘導を惹起するとする最近の報告は興味深いところである¹⁰⁾。

本研究では、SLE において PBMC における TRIM27 の発現が低下していることが明らかになった。TRIM27 は microRNA(miR)-27a によって発現が調節されていることが最近報告されている¹¹⁾。これまでに miR-27a と SLE の関連についての報告はないが、miR-27a が TRIM27 の発現調節を介して SLE における I 型 IFN 過剰産生に関与している可能性があり、今後のさらなる解析が期待される。

<引用文献>

- Kong HJ et al.: Cutting edge: autoantigen Ro52 is an interferon inducible E3 ligase that ubiquitinates IRF-8 and enhances cytokine expression in macrophages. *J Immunol.* **179**(1):26-30, 2007.
- Yoshimi R et al.: Gene disruption study reveals a nonredundant role for TRIM21/Ro52 in NF-kappaB-dependent cytokine expression in fibroblasts. *J Immunol.* **182**(12):7527-7538, 2009.
- Espinosa A et al.: Loss of the lupus autoantigen Ro52/Trim21 induces tissue inflammation and systemic autoimmunity by dysregulating the IL-23-Th17 pathway. *J Exp Med.* **206**(8):1661-1671, 2009.
- Neubert K et al.: The proteasome

inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med.* **14**(7):748-755, 2008.

Arima K et al.: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **108**(36):14914-14919, 2011.

Rajsbaum R et al.: Type I interferon-dependent and -independent expression of tripartite motif proteins in immune cells. *Eur J Immunol.* **38**(3):619-630, 2008.

Zheng Q et al.: Siglec1 suppresses antiviral innate immune response by inducing TBK1 degradation via the ubiquitin ligase TRIM27. *Cell Res.* **25**(10):1121-1136, 2015.

Higgs R et al.: The E3 ubiquitin ligase Ro52 negatively regulates IFN-beta production post-pathogen recognition by polyubiquitin-mediated degradation of IRF3. *J Immunol.* **181**(3):1780-1786, 2008.

Higgs R et al.: Self protection from anti-viral responses--Ro52 promotes degradation of the transcription factor IRF7 downstream of the viral Toll-Like receptors. *PLoS One.* **5**(7):e11776, 2010.

Mallery D et al.: Antibodies mediate intracellular immunity through tripartite motif-containing 21 (TRIM21). *Proc Natl Acad Sci U S A.* **107**(46):19985-19990, 2010.

Zheng Q et al.: Type I IFN-inducible downregulation of microRNA-27a feedback inhibits antiviral innate response by upregulating siglec1/TRIM27. *J Immunol.* **196**(3):1317-1326, 2016.

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6件)

Kaoru Takase-Minegishi, Nobuyuki Horita, Kouji Kobayashi, Ryusuke Yoshimi, Yohei Kirino, Shigeru Ohno, Takeshi Kaneko, Hideaki Nakajima, Richard J. Wakefield, Paul Emery: Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis.

Rheumatology (Oxford), 2017. (In press) (査読有)

DOI: 10.1093/rheumatology/kex036

吉見竜介: 関節エコー入門(後篇) 関節超音波検査によるリウマチ性疾患の診断. *Medicina.* **54**(5): 776-781, 2017. (査読無)

<http://medicalfinder.jp/doi/pdf/10.1147/7/mf.1402224901>

吉見竜介: 関節エコー入門(前篇) 関節超音波検査の基礎知識. *Medicina.* **54**(3): 583-589, 2017. (査読無)

<http://medicalfinder.jp/doi/pdf/10.1147/7/mf.1402224669>

Yukihiro Toyota, Maasa Tamura, Yohei Kirino, Yumiko Sugiyama, Naomi Tsuchida, Yosuke Kunishita, Daiga Kishimoto, Reikou Kamiyama, Miura Yasushi, Kaoru Minegishi, Ryusuke Yoshimi, Atsuhisa Ueda, Hideaki Nakajima: Musculoskeletal ultrasonography delineates ankle symptoms in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* **27**(3):425-429, 2017. (査読有)

DOI: 10.1080/14397595.2016.1222650

吉見竜介: 全身性自己免疫疾患におけるユビキチンリガーゼの役割. *別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患.* **5**(3): 157-163, 2016. (査読無)

http://hokuryukan-ns.co.jp/magazines/08bio2/bio2_12.html

Yohei Kirino, Haruko Ideguchi, Mitsuhiro Takeno, Akiko Suda, Kana Higashitani, Yosuke Kunishita, Kaoru Takase-Minegishi, Maasa Tamura, Toshiyuki Watanabe, Yukiko Asami, Ryusuke Yoshimi, Takeaki Uehara, Tetsu Yamazaki, Akiko Sekiguchi, Atsushi Ihata, Shigeru Ohno, Atsuhisa Ueda, Toshihisa Igarashi, Shohei Nagaoka, Yoshiaki Ishigatsubo, Hideaki Nakajima: Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese Behçet's disease patients: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.*, **18**(1): 217, 2016. (査読有)

DOI: 10.1186/s13075-016-1115-x

[学会発表](計6件)

Daiga Kishimoto, Yohei Kirino, Maasa Tamura, Ryusuke Yoshimi, Hideaki Nakajima: Functional alteration of M2

Macrophages contributes to pathogenesis of lupus nephritis. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡国際会議場(福岡県福岡市), 2017年4月20日.

Reikou Kamiyama, Ryusuke Yoshimi, Yumiko Sugiyama, Yosuke Kunishita, Daiga Kishimoto, Toshinori Tsukahara, Yukiko Asami, Yohei Kirino, Mitsuhiro Takeno, Atsuhisa Ueda, Keiko Ozato, Hideaki Nakajima: The role of tripartite motif-containing 21 in interferon signature of systemic lupus erythematosus. *American College of Rheumatology 80th Annual Meeting*, ワシントン D.C. (アメリカ合衆国), 2016年11月14日.

神山玲光, 吉見竜介, 土田奈緒美, 杉山裕美子, 峯岸薫, 田村真麻, 桐野洋平, 上原武晃, 浅見由希子, 関口章子, 出口治子, 井畑淳, 大野滋, 川井孝子, 五十嵐俊久, 長岡章平, 石ヶ坪良明, 上田敦久: 強皮症における抗 SS-A 抗体やリウマチ因子の臨床的意義. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2016年4月22日.

神山玲光, 吉見竜介, 岸本大河, 岳野光洋, 上田敦久, 尾里啓子, 石ヶ坪良明: SLE 病態では IRF ファミリーのユビキチン化が減少している. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市), 2015年4月25日.

Reikou Kamiyama, Ryusuke Yoshimi, Toshinori Tsukahara, Atsuhisa Ueda, Mitsuhiro Takeno, Keiko Ozato, Yoshiaki Ishigatsubo: The dysfunction of the E3 ubiquitin ligase TRIM21 in systemic lupus erythematosus. *The American Association of Immunologists 101st Annual Meeting*, ピッツバーグ(アメリカ合衆国), 2014年5月5日.

神山玲光, 吉見竜介, 國下洋輔, 岸本大河, 峯岸薫, 浜真麻, 桐野洋平, 浅見由希子, 上田敦久, 岳野光洋, 石ヶ坪良明: 全身性エリテマトーデスにおける自己抗原 TRIM21 の役割. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区), 2014年4月24日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉見 竜介 (YOSHIMI, Ryusuke)
横浜市立大学・附属病院・助教
研究者番号: 70585265

(2) 研究分担者

岳野 光洋 (TAKENO, Mitsuhiro)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 50236494

上田 敦久 (UEDA, Atsuhisa)
横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号: 60295483