

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02500

研究課題名(和文) 膜脂質分布・動態に関する細胞生物学的研究

研究課題名(英文) Cell biological studies on membrane lipid distribution and dynamics

研究代表者

藤本 豊士 (Fujimoto, Toyoshi)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50115929

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)：ホスファチジルイノシトール3,5-二リン酸、ホスファチジルイノシトール3,4-二リン酸、ホスファチジルセリンについて、急速凍結・凍結切断レプリカ標識法で特異的かつ高効率に標識する方法を確立し、それぞれの脂質の詳細な細胞内分布の観察に成功した。肝細胞などの核内に見られる脂肪滴の形成にPML-IIの発現が必要であることを示し、核内脂肪滴がPML小体や核内に見られる核膜の延長構造と近接して分布することを明らかにした。静止期や窒素飢餓時の出芽酵母で見られる脂肪滴のマイクロオートファジーがラフト様膜ドメインで起こり、ニーマンピック病C型タンパク質がドメイン形成に必要なステロール輸送に関与することを示した。

研究成果の概要(英文)：Electron microscopic methods to label phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate, phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate, and phosphatidylserine by quick-freezing and freeze-fracture replica labeling were established and distribution of respective phospholipids were defined at the nanometer scale. Involvement of PML-II in formation of nuclear lipid droplets was found and close relationship between nuclear lipid droplets and PML nuclear body as well as nucleoplasmic reticulum, which is an extension of the nuclear envelope, was shown. Microautophagy of lipid droplets that occurs in budding yeast at stationary phase and in acute nitrogen starvation was shown to proceed in a raft-like membrane domain of the vacuole membrane and Niemann-Pick type C proteins were found to play a critical role in transportation of sterol to generate the membrane domain.

研究分野：解剖学一般、細胞生物学

キーワード：膜脂質 脂肪滴 オートファジー

## 1. 研究開始当初の背景

生体膜は脂質二重層を基盤として形成され、膜タンパク質によって様々な機能を付与される。ラフト仮説に関する論争を1つの契機として、数千種類にも及ぶ膜脂質は単なる構造を作る成分ではなく、膜タンパク質の分布や機能に重要な影響を与えることが明らかになってきた。しかしタンパク質より分子量が小さく、また遺伝子で直接コードされていない脂質を解析する有効な手立ては少ない。膜脂質が膜タンパク質よりはるかに早く拡散し、多くは化学固定に反応しないことも解析を難しくしてきた。このため膜脂質が生体膜中でどのように分布するかという情報はごく限られており、膜脂質の機能を解析する際のボトルネックとなってきた。

我々は膜脂質の分布を可視化する方法として、物理的に不動化した膜分子を標識・解析する急速凍結・凍結切断レプリカ標識法(QF-FRL)を発展させてきた。QF-FRLでは生体膜平面の二次元方向の膜脂質分布をナノレベルで捉えることができるだけでなく、膜の内葉・外葉を峻別することができる。このためQF-FRLは膜脂質の三次元的(非対称性)分布を解析することが可能であり、標識定量性、捕捉効率などの点でも他の方法より優れている。このようなQF-FRLの長所を生かした解析により、(1)ラフト成分とされるGM1, GM3、ホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸 [PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>]が共通のクラスターを形成せず、それぞれ特徴的な分布を呈すること、(2)酵母のオートファジー膜ではホスファチジルイノシトール3リン酸[PtdIns(3)P]が細胞質側膜葉だけでなく、内腔側膜葉にも存在することを初めて明らかにした。さらに膜分子を安定に保持できる凍結切断レプリカの特性を利用して、(3)クリック反応でホスファチジルコリンの非対称性分布を可視化することにも成功した。

脂肪滴はトリグリセリドとステロールエステルをコアとし、表面を燐脂質一重層で覆われたオルガネラである。我々は脂肪滴表層にカベオリンやRab18が分布することを見出しただけでなく、脂肪滴が単に過剰な脂質を貯蔵するための構造ではなく、プロテアソームやオートファジーによるタンパク質分解の足場となることを報告してきた。このほかにも脂肪滴は多様な機能を持つことを示唆する所見が得られているが、詳細は不明である。脂肪滴表層にはタンパク質が結合するが、脂肪滴も大半は脂質のみで形成されている構造であるため、脂肪滴の解析においても急速凍結・凍結切断レプリカ法が有効である。

## 2. 研究の目的

本課題ではこれまでに得た結果に立脚し、下記の3点を目的として研究を行った。

### (1) 膜脂質のナノレベル局在について

細胞内の様々な現象に関わることが示唆されていながら、正確な細胞内分布が明らかになっていない3種類の膜脂質 --- ホスファチジルイノシトール3,5-二リン酸 [PtdIns(3,5)P<sub>2</sub>]、ホスファチジルイノシトール3,4-二リン酸 [PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>]、ホスファチジルセリン(PS) --- について、QF-FRLによって特異的かつ高効率に標識する方法を確立し、それぞれの詳細な分布を明らかにする。また様々な刺激によってこれらの脂質の分布がどのように変化するかを調べる。

### (2) 核内脂肪滴について

脂肪滴は他のオルガネラと同様に細胞質に分布するが、一部の細胞では核内にも脂肪滴が見られる。核内に脂肪滴が形成される機序、核内の脂肪滴が持つ生理的な意義について検討する。

### (3) リポファジーについて

脂肪滴に貯蔵された中性脂質はおもに細胞質のリパーゼによって分解されると考えられてきたが、オートファジーが関与した分解(リポファジー)も報告されている。脂肪滴がオートファジーで分解されるメカニズムについて検討する。

## 3. 研究の方法

実験材料としては出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)および肝癌由来細胞(Huh7, HepG2)などの培養哺乳類細胞株を用いた。膜脂質分布の詳細な解析には、細胞を加圧凍結装置で急速凍結したあと、極低温下、高真空中で凍結切断レプリカを作製した。SDS処理後に様々なリコンビナント蛋白質や抗体で凍結切断レプリカを標識し、金コロイドを結合させて、透過型電子顕微鏡で観察した。その他、一般的な細胞生物学の方法(蛍光抗体標識、超薄切片電顕、ウェスタンブロットティング、トランスフェクション、細胞分画など)を必要に応じて用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 膜脂質のナノレベル局在について

#### a. PtdIns(3,5)P<sub>2</sub>

PtdIns(3,5)P<sub>2</sub>はおもに後期エンドソームやリソソームに存在し、細胞内物質輸送など多様な現象に関与することが報告されている。QF-FRLを用いて、電子顕微鏡でPtdIns(3,5)P<sub>2</sub>のナノレベル局在を解析するための方法を新たに開発し、新たな知見を得た。プローブとして出芽酵母ATG18にGST, 4xFLAGのタグを付加したりリコンビナントタンパク質を大腸菌で精製し、可視化には抗FLAG抗体、プロテインA標識金コロイドを用いた。上記プローブはホスファチジルイノシトール3リン酸(PtdIns3P)にも結合を示すが、過剰量のp40<sup>phox</sup>のPXドメインを共存させることでPtdIns3Pとの反応を抑制することが可能になった。この方法を用いた解析により、出芽酵

母では高浸透圧処理した際に形成される液胞膜のラフト様ドメインに PtdIns(3,5)P<sub>2</sub> が集中すること、一方、哺乳類細胞では管・小胞状構造を示すエンドソームの小胞部分に PtdIns(3,5)P<sub>2</sub> が集まり、管状部分にはほとんど存在しないことなどが初めて明らかになった。

#### b. PtdIns(3,4)P<sub>2</sub>

PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> はエンドサイトーシスなどに関与することが示唆されている。QF-FRL で PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> の分布をナノレベルで可視化する方法を確立した。リボソームの凍結切断レプリカを用いた予備実験により、TAPP1 の PH ドメインと GST の融合リコンビナントタンパク質が PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> に特異的に結合することを確認した。NIH3T3 細胞を検索した結果、通常培養条件下の細胞ではほとんど標識が得られないが、10 mM 過酸化水素や 50 ng/ml PDGF で刺激した細胞では細胞膜の細胞質側膜葉にほぼ均一に分布する強い標識が見られた。また PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> とは異なり、PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> はカベオラ周囲への集中を示さないことが明らかになった。

#### c. PS

ホスファチジルセリンは様々なタンパク質をリクルートするなどの機能が推測されている酸性磷脂質であるが、細胞内分布には不明点が多い。例えば PS synthase で合成された PS は小胞体膜の細胞質側膜葉に付加されるにも関わらず、PS はその部位に検出されず、内腔側膜葉に限局して存在するとされていることもその 1 つである。このような疑問を解決するために PS を QF-FRL で可視化する方法を確立した。リボソームの凍結切断レプリカを用いた予備実験により、evectin-2 の PH ドメインと GST を融合させたリコンビナントタンパク質が PS を特異的に標識し、PS 含量に依存して標識強度が変化することを確認した。この方法を哺乳類細胞、酵母細胞に用いた結果、出芽酵母では小胞体膜、内外核膜に差がなく、またいずれの膜でも細胞質側、内腔側両葉にほぼ同レベルの PS 標識が見られた。一方、哺乳類細胞では小胞体膜の細胞質側膜葉にほぼ限局して高レベルの PS があるが、内外核膜では両葉とも標識は少なく、非対称性は見られなかった。これらの結果は哺乳類細胞と出芽酵母の PS 分布に差があることを示しただけでなく、哺乳類細胞では連続する小胞体膜と核膜の間で PS の拡散を妨げる何らかの機構があることを示唆した。

### (2) 核内脂肪滴について

脂肪滴は細胞質のオルガネラであるが、ある種の細胞では核質にも脂肪滴（以下、核内脂肪滴）が存在する。今回の研究では核内脂肪滴の形成機構について検討した。その結果、まず次のような新たな知見が得られた。1 核内脂肪滴の大半は PML 小体に近接して見られた。polymyelocytic leukemia body (PML 小体) を構成するタンパク質 PML の isoform II (PML-II) の過剰発現によって核内脂肪滴は増

加し、一方、PML-II のノックダウンで核内脂肪滴は減少した。2 核内脂肪滴の多寡は細胞質の脂肪滴の多寡とは直接関係せず、白色脂肪細胞やステロイド産生細胞などでは細胞質脂肪滴が多数あるにもかかわらず、核内脂肪滴はほとんど見られない。多数の核内脂肪滴を持つのは PML-II が核膜に結合して PML-II patch を形成する性質を示す Huh7（肝癌由来細胞）、U2OS（骨肉腫由来細胞）などであった。3 核内脂肪滴のほとんどは核膜が核質内に陥入して形成される膜構造

（Nucleoplasmic reticulum [NR]）に近接していた。NR には内核膜だけが陥入する type I と内核膜・外核膜の両方が陥入する type II があるが、核内脂肪滴はおもに type I NR に近接して存在した。さらに type I NR の存在量も PML-II の過剰発現とノックダウンでそれぞれ増加、減少した。4 分裂阻害時にも核内脂肪滴は増大し、新規合成された中性脂質の取り込みが見られたことから、核内脂肪滴は細胞質脂肪滴とは独立に核内で形成、成長されると考えられた。NR に分布するトリグリセリド合成酵素 diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2)、核内脂肪滴に結合するホスファチジルコリン合成の律速段階の酵素 CDP-choline diacylglycerol phosphotransferase  $\alpha$  (CCT $\alpha$ ) が関与すると推測された。

続いて、核内脂肪滴が特に多く見られる肝細胞について検討した。その結果、核内脂肪滴がアポリポタンパク質 B100 (ApoB) を含まない内腔脂肪滴 (ApoB-free LD= 超低比重リポタンパク質の前駆体の 1 つ) に由来することを見出した。ApoB-free LD は小胞体内腔にある microsomal triglyceride transfer protein の活性依存的に形成されたあと、type I NR の内腔に侵入し、最終的には内核膜を通過して核質内に移行した。この過程では、type I NR が PML-II に依存して伸長することが必須であり、ApoB-free LD を取り囲む部分の内核膜からはラミンなどの成分が排除されて脆弱化していることが分かった。

### (3) リポファジーについて

静止期の出芽酵母では多数の脂肪滴が形成され、液胞内で分解を受けることが知られている。細胞質の脂肪滴が液胞内に取り込まれる機構を調べるため、QF-FRL および凍結切断エッチング法による解析を行った。QF-FRL では PtdIns(3)P の非対称性分布を可視化できるため、マクロオートファジーで形成されるオートファジー小体とミクロオートファジーで形成される小胞を区別することができる。その結果、1 静止期の酵母では脂肪滴が液胞膜に直接包まれるミクロオートファジーのメカニズムで取り込まれること、2 静止期の液胞膜は膜内粒子があり、Vph1p が存在する液体非秩序相 (Ld ドメイン) と膜内粒子が

ほとんどない液体秩序相 (*Lo* ドメイン) に分化し、*Lo* ドメインが拡大して脂肪滴を取り囲むこと、3 膜内粒子は液胞膜が閉じる部分にネックレス状の構造を形成することなどを見出した。さらに脂肪滴のマイクロオートファジーの過程は *fab1Δ*, *vac7Δ* などでは正常に進行せず、*PtdIns(3,5)P<sub>2</sub>* が関与すると考えられた。短時間の窒素飢餓でマイクロオートファジーを誘導した場合にも、静止期酵母と同様のドメインが形成され、類似の機序による脂肪滴のマイクロオートファジーが生じていることがわかった。

静止期および窒素飢餓時の酵母では液胞膜のエルゴステロール濃度が大きく増加していた。遺伝子欠損株や変異体を用いた検討の結果、ニーマンピック病 C 型 (NPC) タンパク質のオルソログ (*Ncr1*, *Npc2*) によるエルゴステロール輸送が *Lo* ドメインの形成に必要であり、NPC 欠損により液胞の内部小胞にエルゴステロールが貯留することが分かった。また窒素飢餓時の *Lo* ドメイン形成およびマイクロオートファジーに必要なエルゴステロールは multi-vesicular body の内部小胞が供給源になっていることなどが明らかになった。これらの結果は脂肪滴のマイクロファジーの分子機序を明らかにしたものであり、同時に NPC タンパク質が細胞内のステロール動態の制御とともに液胞膜のステロール濃度制御に重要な役割を持つことを示した。

## 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 14 件)

1. Sobol M, Kalendová A, Yildirim S, Kalasová I, Fáberová V, Vrkošlavh V, Philimonenko V, Maráček P, Pastorek L, Čapek M, Lubovská Z, Uličná L, Tsuji T, Lísa M, Cvačka J, Fujimoto T, Hozak P. Nuclear phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate islets contribute to efficient RNA polymerase II-dependent transcription. *J Cell Sci*, in press. 査読有
2. Aktar S, Takatori S, Tsuji T, Orii M, Ohsaki Y, Cheng J, Fujimoto T. A New Electron Microscopic Method to Observe the Distribution of Phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate. *Acta Histochem Cytochem* 50, 141-147, 2017. 査読有
3. Imai N, Suzuki M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Hirooka Y, Ishikawa T, Goto H, Fujimoto T. Hepatocyte-specific depletion of ubiquitin regulatory X domain containing protein 8 accelerates fibrosis in a mouse non-alcoholic steatohepatitis model. *Histochem Cell Biol* 148, 219-227, 2017. 査読有
4. Oku M, Maeda Y, Kagohashi Y, Kondo T, Yamada M, Fujimoto T, Sakai Y. Evidence for ESCRT- and clathrin-dependent microautophagy. *J Cell Biol* 216, 3263-3274, 2017. 査読有
5. Tsuji T, Fujimoto M, Tatematsu T, Cheng J, Orii M, Takatori S, Fujimoto T. Niemann-Pick type C proteins promote microautophagy by expanding raft-like membrane domains in the yeast vacuole. *eLife* 6, doi:10.75541/eLife.25960, 2017. 査読有
6. Tsuji T, Fujimoto T. Freeze-fracture-etching electron microscopy for facile analysis of yeast ultrastructure. *Bio-Protoc* 7, e255, 2017. 査読有
7. Ohsaki Y, Soltysik K, Fujimoto T. The lipid droplet and the endoplasmic reticulum. *Adv Exp Med Biol* 997, 111-120, 2017. 査読有
8. Makino A, Hullin-Matsuda F, Murate M, Abe M, Tomishige N, Fukuda M, Yamashita S, Fujimoto T, Vidal H, Lagarde M, Delton-Vandenbroucke I, Kobayashi T. Acute accumulation of free cholesterol induces the degradation of perilipin 2 and Rab18-dependent fusion of ER and lipid droplets in cultured human hepatocytes. *Mol Biol Cell* 27, 3293-3304, 2016. 査読有
9. Ohsaki Y, Kawai T, Yoshikawa Y, Cheng J, Jokitalo E, Fujimoto T. PML isoform II plays a critical role in nuclear lipid droplet formation. *J Cell Biol* 212, 29-38, 2016. 査読有
10. Takabe W, Urano Y, Vo D H, Shibuya K, Tanno M, Kitagishi H, Fujimoto T, Noguchi N. Esterification of 24S-OHC induces formation of atypical lipid droplet-like structures, leading to neuronal cell death. *J Lipid Res* 57, 2005-2014, 2016. 査読有
11. Takatori S, Tatematsu T, Cheng J, Matsumoto J, Akano T, Fujimoto T. Phosphatidylinositol 3,5-Bisphosphate-Rich Membrane Domains in Endosomes and Lysosomes. *Traffic* 17, 154-167, 2016. 査読有
12. Yamaguchi T, Lu C, Ida L, Yanagisawa K, Usukura J, Cheng J, Hotta N, Shimada Y, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T. ROR1 sustains caveolae and survival signalling as a scaffold of cavin-1 and caveolin-1. *Nat Commun* 7, 10060, 2016. 査読有
13. Fujimoto T, Parmryd I. Interleaflet coupling, pinning, and leaflet asymmetry-major players in plasma membrane nanodomain formation. *Front*

- Cell Dev Biol 4, 155, 2016. 査読有
14. Takatori S, Fujimoto T. A novel imaging method revealed phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate-rich domains in the endosome/lysosome membrane. Commun Integr Biol 9, doi:10.1080/19420889.2016.1145319, 2016. 査読有

(招待講演など)(計 20 件)

1. 大崎雄樹、ソウティシカミル、程晶磊、藤本豊土: 肝由来細胞における核内脂肪滴の形成と機能、第 123 回日本解剖学会総会・学術集会 シンポジウム『脂肪滴研究の新展開』、東京、2018 年 3 月 28~30 日 (30 日) 指名講演
2. 小笠原裕太、藤本豊土: オートファジーにおけるホスファチジルコリン(PC)供給機構の解析、第 123 回日本解剖学会総会・学術集会 シンポジウム『オートファジー研究の今: オルガネラ~細胞~組織~個体』、東京、2018 年 3 月 28~30 日 (30 日) 指名講演
3. 辻琢磨、藤本豊土: 電顕による膜脂質ドメインの解析、第 123 回日本解剖学会総会・学術集会 日本解剖学会・日本生理学会連携シンポジウム『解剖・生理学による生体膜ドメイン研究の新たな展開』、東京、2018 年 3 月 28~30 日 (28 日) 指名講演
4. 藤本豊土: 膜脂質・膜ドメインの可視化解析. 京都大学学際融合教育推進センター生理化学研究ユニット第 6 回シンポジウム『Chemistry で紐解く Physiology』、京都、2017 年 12 月 22 日招待講演
5. 小笠原裕太、藤本豊土: オートファゴソームへの膜脂質供給機構の解析. ConBio2017(2017 年度生命科学系合同年次大会)シンポジウム『脂質膜が活躍する生命現象を探究する』、神戸、2017 年 12 月 6~9 日 (8 日) 招待講演
6. Toyoshi Fujimoto: Analysis of lipid domains and lipid droplets. Academia Sinica, Taipei, Taiwan, 2017 年 11 月 1 日 招待セミナー
7. 藤本豊土: 膜脂質・膜ドメインの可視化解析. 第 7 回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所 合同シンポジウム、岡崎、2017 年 9 月 9 日
8. 辻琢磨、藤本萌、立松律弥子、程晶磊、藤本豊土: 膜ミクロドメインとリポファジー. 第 69 回日本細胞生物学会大会、シンポジウム『リボクオリティの細胞内局在と細胞機能』、仙台、2017 年 6 月 13~15 日 (13 日) 招待講演
9. Toyoshi Fujimoto: Freeze-fracture Electron Microscopy to Define Distribution of Lipids and Lipid Domains at the Nanoscale. Keystone Symposium. Lipidomics and Bioactive Lipids in Metabolism and Disease, Tahoe City, CA, USA, 2017 年 2 月 26 日~3 月 2 日 Invited Talk
10. 藤本豊土、辻琢磨、藤本萌、折井みなみ: 出芽酵母リポファジーの解析. 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、2016 年 11 月 30 日 招待講演
11. Toyoshi Fujimoto: Membrane lipid domain and autophagy of lipid droplets. 111th Annual Meeting of the Anatomische Gesellschaft, Göttingen, Germany, 2016 年 9 月 21-24 日 Guest Lecture
12. Toyoshi Fujimoto: Lipid droplets and the nuclear membrane. FASEB Science Research Conference on Lipid Droplets: Dynamic Organelles in Metabolism and Beyond, Snowmass, CO, USA, 2016 年 7 月 24-29 日 Invited Speaker
13. 藤本豊土: 電子顕微鏡による脂肪滴と膜脂質の探索. 第 67 回東北臨床超微形態懇話会、仙台、2016 年 7 月 20 日 招待講演
14. Toyoshi Fujimoto: Lipids and Lipid Domains of the Yeast Vacuole. Gordon Research Conference "Lysosomes and Endocytosis", Andover, NH, USA, 2016 年 6 月 12-17 日 Invited Speaker
15. Toyoshi Fujimoto: Lipid droplet, more than just a fat ball. Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong, 2016 年 5 月 20 日 Invited Seminar
16. Toyoshi Fujimoto: Electron Microscopy to observe the nano-scale distribution of membrane lipids. The 7th Asia-Pacific Congress of Anatomy, Singapore, 2016 年 3 月 17~20 日 Plenary Lecture
17. 藤本豊土: 急速凍結・凍結切断レプリカ電顕法による膜脂質解析. BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会) ワークショップ「脂質シグナリングとその破綻がもたらす病態の理解」、神戸、2015 年 12 月 1-4 日 指名講演
18. Toyoshi Fujimoto: Looking at the nano-level membrane lipid distribution by electron microscopy. The 12th Multinational Congress on Microscopy (MCM2015), Eger, Hungary, 2015 年 8 月 23-28 日 EMS (European Microscopy Society) Plenary Lecture
19. Toyoshi Fujimoto: Lipid droplets in the nucleus. Cold Spring Harbor Asia Conference "Lipid Metabolism and human metabolic disorders", Suzhou, China, 2015 年 6 月 1-5 日 Invited Talk
20. 藤本豊土: 電子顕微鏡で膜脂質のナノ局在を観る. 日本顕微鏡学会 第 71 回学術講演会 第 8 回風戸賞受賞講演会、京都、2015 年 5 月 13 日 基調講演

〔その他〕

ホームページ等

名古屋大学大学院医学系研究科・分子細胞学

ホームページ

(<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/cel-bio/index-j.html>)

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

藤本 豊士 (FUJIMOTO TOYOSHI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50115929

### (2)研究分担者

大崎 雄樹 (OHSAKI YUKI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00378027

辻 琢磨 (TAKUMA TSUJI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40725628

### (3)連携研究者

山本 林 (YAMAMOTO HAYASHI)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80551283

田口 友彦 (TAGUCHI TOMOHIKO)

東京大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：10300881

高鳥 翔 (TAKATORI SHO)

東京大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：80624361