

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H04705

研究課題名(和文) 癌特異的mRNA再スプライシング現象から探る遺伝子発現系の秩序維持と大規模破綻

研究課題名(英文) Exploring the implications of cancer-specific mRNA re-splicing events in the robustness and catastrophe of gene expression system

研究代表者

前田 明 (Mayeda, Akila)

藤田医科大学・総合医科学研究所・教授

研究者番号：50212204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：スプライシングされたmRNAは蛋白質合成の設計図となるが、それが癌細胞で再びスプライシングされ、異常産物ができるとい現象(mRNA再スプライシング)を以前に証明した。この現象が、正常細胞で無秩序で起こったならば害を及ぼすことは明白であるから、正常細胞には、mRNA再スプライシングを抑制する因子が存在する、という仮説を立てた。siRNAスクリーニングの結果、成熟mRNAのエグソン接合部に特異的に結合するEJC中核因子が抑制因子として同定できた。実際に正常細胞でその因子をノックダウンすると、mRNA再スプライシングが再現できた。EJC本体は、mRNA品質管理のための必須因子と結論できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スプライシングはmRNAが蛋白質合成の鋳型であるが故に、遺伝子発現での必須過程である。スプライシングが完了したmRNAが、なぜ再びスプライシングされないのか？という未解決問題の証明につながるブレークスルーが得られた。スプライシングが完了したmRNA上には、EJCが形成されることが知られ、EJCは、スプライシング後の核外輸送やNMDの機能に重要であることが知られているが、スプライシング完了のシグナルになっているかどうかは、まだ誰も証明していない。EJCが再スプライシングを抑制する事実の発見から、未知のスプライシング完了機構の解明につながると期待できる。もし成功すれば、教科書を書き換えるだろう。

研究成果の概要(英文)：We previously discovered cancer-specific mRNA re-splicing that occurs on mature spliced mRNA and generates aberrant transcripts/proteins. The mRNA re-splicing in various cancer cells implies an important mechanism that prevents deleterious extra re-splicing in normal cells. We postulated that the control of the mRNA re-splicing is promoted by a specific repressor downregulated in cancer cells. To test this hypothesis, we performed siRNA screening of repressor candidates based on mRNA re-splicing activity. We found that knockdown of eIF4A3 markedly induced mRNA re-splicing. eIF4A3 is a core component of the exon junction complex (EJC). Remarkably, we could recapitulate cancer-specific mRNA re-splicing in normal cells by knockdown of EJC core proteins, eIF4A3, MAGOH and Y14, implicating that the EJC core is a repressor of mRNA re-splicing. We conclude that the EJC core is a critical mRNA quality control factor to prevent extra re-splicing on mature mRNA.

研究分野：分子生物学

キーワード：遺伝子発現調節 スプライシング mRNA品質管理機構 スプライシング完了機構 TSG101 eIF4A3 EJC

1. 研究開始当初の背景

mRNA 前駆体のスプライシングは遺伝子発現において必須過程であるが、スプライソソームと呼ばれる巨大な RNA-蛋白質複合体で遂行され、その反応には170種以上の因子が関わり、複雑をきわめている。高々2万個程度のヒトの遺伝子から、12万種を超える蛋白質が生み出される主たる原理は、選択的スプライシングである。そこには厳密な秩序があり、それがひとたび破綻すれば深刻な異常スプライシングやスプライシング不全を引き起こし、実際に様々な難病や癌の原因となっている[1]。以前に私たちはこのスプライシング系における高度な秩序を、大規模に破綻せしめる原理となり得る『成熟 mRNA 再スプライシング』現象を癌細胞で発見した(図1)。この現象を最初に見つけた *TSG101* 遺伝子は細胞生存に必須であり、乳癌、小細胞肺癌、前立腺癌、子宮頸癌、急性骨髄性白血病など多くの癌細胞で遠く離れた2つのエクソン内に存在する選択的5'、3' スプライス部位が使われ、長い領域間の異常スプライシングが起こっている[2]。私たちは、その過程において、正常スプライシング後の成熟 mRNA が再びスプライシングされている事実を突きとめた(図2)[3, 4]。さらに同様の現象は、*FHIT* 遺伝子でも癌細胞特異的に起こっていた。癌細胞で『成熟 mRNA 再スプライシング』が起こっている、という事実は重要である。なぜなら、正常細胞では一旦スプライシングされた mRNA は、さらなるスプライシングを受けないようにする抑制機構の存在が示唆されるからである。この未知のスプライシング終了機構は、蛋白質合成の鋳型として正しい mRNA を作る品質管理の鍵となっているだろう。そして、癌細胞ではそのスプライシング反応完了機構が破綻していると予想できる(図1)。私たちが発見した『成熟 mRNA 再スプライシング』現象は、その重要問題解決のための絶好のモデル系になっている。

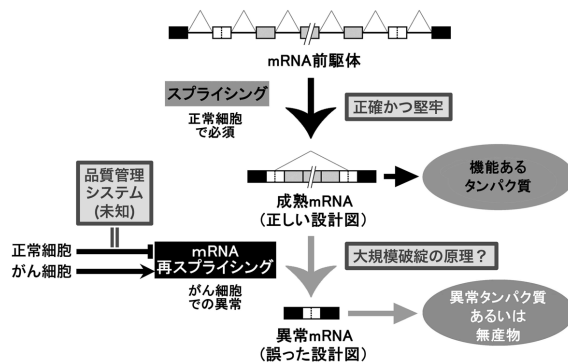


図1. mRNA 再スプライシング現象の発見と意義。

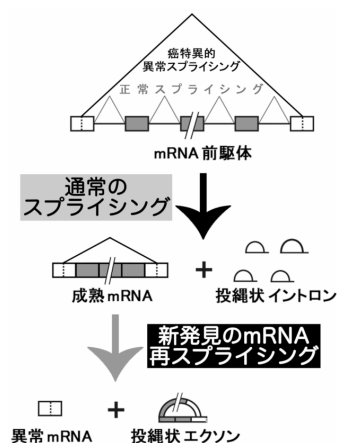


図2. 癌特異的な異常 mRNA は、正常なスプライシングで完成した成熟 mRNA が再びスプライシングされて作られる。

2. 研究の目的

癌細胞で見られる大規模なプロテオーム異常は、ゲノム変異だけでは説明できないが、その原因がスプライシング制御の大規模な破綻である、という仮説を実証する。私たちは最近、スプライシングされた成熟 mRNA が再びスプライシングされ、異常な mRNA 産物が生成するという現象が、癌細胞特異的に起こっているのを発見し、これがスプライシングの大規模な破綻を矛盾なく説明する。一方、この現象が、正常細胞で無秩序で起こったならば、深刻な害を及ぼすことは明白であるから、一旦完成された成熟 mRNA は再びスプライシングされないような仕組みがあると予想できる。この mRNA 品質管理システムは重要であるが、その実体は未知である。『mRNA 再スプライシング現象』を切り口に、新しく展開する本研究課題は、遺伝子発現系の秩序維持と大規模破綻の統一的理解をめざす。

3. 研究の方法

スプライシング産物は、ヒト癌細胞株 (HeLa, MCF7, TW01)、及び対照として正常様乳腺細胞 MCF10A 細胞を用い、内在性 *TSG101* 遺伝子 (下記参照) の転写物を、部位特異的なプライマーを用い RT-PCR 及び定量的 RT-PCR で解析した。

ヒト RNA 結合蛋白質に対する siRNA ライブラリー (155種類の核蛋白質を含む) は、廣瀬哲朗教授 (北海道大学) より分与していただき、上記の細胞株を用い、RNA 結合蛋白質の発現抑制を行った。各候補因子の発現プラスミドを培養細胞に導入して、過剰発現させ、また対応する siRNA を培養細胞に導入して発現抑制を行い、スプライシングへの影響を調べた。培養細胞

内での各種 mRNA 発現の促進・抑制はノーザン・ブロットイングと RT-PCR で、蛋白質の発現はウェスタン・ブロットイングで確認した。実験方法の詳細は論文に記載されている [3, 5, 6]。

4. 研究成果

(1) 癌特異的 mRNA 再スプライシングを抑制する因子の発見

スプライシングされた成熟 mRNA が再びスプライシングされ、異常な mRNA 産物が生成するという現象が、癌細胞特異的に起こっていることを *TSG101* 遺伝子をモデルにして以前に証明した [3, 4]。最近、台湾大学医学部耳鼻咽喉科との共同研究で、*TSG101* 遺伝子の異常再スプライシング産物 (TSG101Δ154-1054 蛋白質) が、実際に癌の浸潤や転移を促進している結果も得られ、臨床医学的な意義も加わり、ますます研究の重要性が増している (図 3) [7]。この現象が、正常細胞で無秩序で起こったならば、深刻な害を及ぼすことは明白であるから、一旦完成された成熟 mRNA は再びスプライシングされないような仕組みがあると予想できる (図 1)。最近、mRNA 再スプライシングを抑制する二つの蛋白質因子の同定に成功し、この仕組みの解明につながる重要な研究成果となった。その抑制因子の一つは、癌抑制因子として知られていた RBM4a であり [8-13]、もう一つは成熟 mRNA のエクソン接合部に特異的に結合する EJC の中核因子 eIF4A3、Y14、MAHOH であった (図 4) [13-16]。これら 3 つの EJC 中核因子は、EJC 形成に必須であるから、機能の実体としては EJC 本体と考えていいだろう。興味深いことに、別の研究から、EJC がスプライシング精度に寄与している実験的根拠も得られていたが [5]、最近その研究が、予想外に大きく進展し、以下の重要な発見につながった。

(2) mRNA 前駆体スプライシング精度に関わる因子の発見

20 年余りに研究代表者 (前田) が、スプライシング促進因子として RNPS1 を精製・同定した [17]。その後、RNPS1 は EJC の表層に結合する因子としても同定された [18]。一方、前田研究室では RNPS1 がスプライシング複合体 (スプライソソーム) にも存在し、他の因子と相互作用しながら、種々の選択的スプライシングを調節していることを明らかにした [19, 20]。

3 年余りに、EJC がスプライシング精度に寄与している根拠が得られたため [5]、EJC の表層因子かつスプライシング促進因子である RNPS1 に注目し、そのヒト培養細胞での発現を、siRNA を用

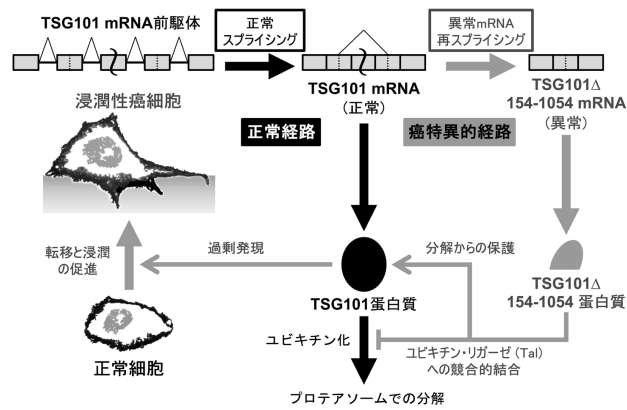


図3 *TSG101* 遺伝子産物の癌特異的異常スプライシングは、mRNA 再スプライシングを経由し [3, 4]、その蛋白質産物は癌の転移と浸潤を促進する [7]。

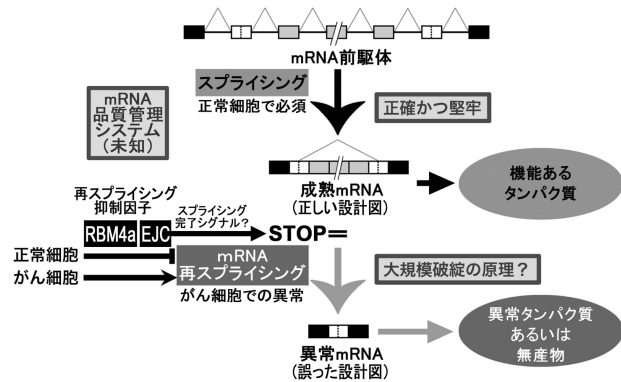


図4 癌特異的な mRNA 再スプライシング現象を抑制するシステムは、mRNA 品質管理に重要な役割を果たしているに違いない。

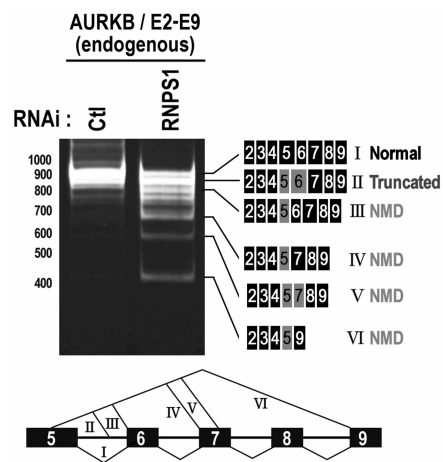


図5 RNPS1 発現をノックダウンすると、*AURKB* mRNA 前駆体の偽の 5'スプライス部位の使用を起点として、複数の異常スプライシング (II-VI) が誘導される。*AURKB* は細胞分裂に必須の遺伝子で、RNPS1 ノックダウンにより *AURKB* ノックダウンと同様に、細胞の多核化が起こる [6]。

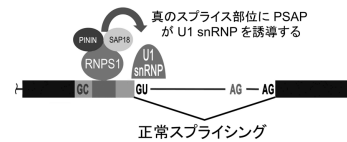
いて抑制した。驚くべきことに、AURKB mRNA 前駆体から、異常な複数のスプライシングが誘導されることがわかった (図 5)。RNPS1 は 5' スプライス部位の上流に結合していることがわかり、正しい 5' スプライス部位の選択を誘導していると考えられた (図 6) [6]。類似の異常スプライシングのパターンが、まったく異なる MDM2 mRNA 前駆体においても観察されたことから、遺伝子特異的ではなく、一般性のある現象と予想できた。その後、RNPS1 は、構造が明らかにされてはいるが機能が未解明だった PSAP 複合体 (RNPS1、PININ、SAP18) [21] の構成因子として、正しいスプライシングを誘導していることがわかった (図 6) [13, 22, 投稿準備中]。

以上の研究結果を総合的に検討すると、スプライシング依存的に mRNA に結合する EJC が、スプライシング精度の向上に関与していること、その際、EJC の表層因子 RNPS1 が (PSAP 複合体として)、正しい U1 snRNP の配置に決定的な役割を果たしていることが考えられる。一方、成熟 mRNA 再スプライシングという癌特異的な異常スプライシングの抑制因子の探索から、癌抑制因子 RBM4a と EJC が同定された。EJC 因子を介して、mRNA 品質管理と癌抑制の接点が見えてきた。遺伝子発現制御の基礎から、癌抑制を理解する重要な研究課題に発展させることができた。今後は、上記の因子群が、どのようなメカニズムで異常な mRNA 前駆体スプライシングを是正して正確なスプライシングを導いているのか、この未知の重要な問題を解明していきたい。

<引用文献>

1. 前田 明. 生命現象を支える多種多様の蛋白質が正しく作られる仕組み：遺伝子に隠されたスプライシング調節暗号を解く. *DNA 多型* **23**, 3-8 (2015).
2. 亀山俊樹, 前田明. 癌の発生と進行にかかわる mRNA 前駆体スプライシングの破綻. *実験医学* **28**, 1597-1605 (2010).
3. T. Kameyama, H. Suzuki, A. Mayeda. Re-splicing of mature mRNA in cancer cells promotes activation of distant weak alternative splice sites. *Nucleic Acids Res.* **40**, 7896-7906 (2012).
4. 亀山 俊樹, 前田 明. がん細胞で異常なタンパク質が作られる仕組みを「mRNA 再スプライシング」現象から探る. *ファルマンシア* **51**, 22-26 (2015).
5. K. Fukumura, S. Wakabayashi, N. Kataoka, H. Sakamoto, Y. Suzuki, K. Nakai, A. Mayeda, K. Inoue. The exon junction complex controls the efficient and faithful splicing of a subset of transcripts involved in mitotic cell-cycle progression. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, E1153 (2016).
6. K. Fukumura, K. Inoue, A. Mayeda. Splicing activator RNPS1 suppresses errors in pre-mRNA splicing: A key factor for mRNA quality control. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **496**, 921-926 (2018).
7. H.H. Chua, T. Kameyama, A. Mayeda, T.H. Yeh. Cancer-specific re-spliced TSG101 mRNA promotes invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 773 (2019).
8. T. Kameyama, K. Fumura, K. Inoue, T. Hirose, A. Mayeda. A repressor candidate of cancer specific mRNA re-splicing: a key factor for splicing fidelity or mRNA quality control. The 22th Annual Meeting of the RNA Society / International Symposium on the Hallmarks of Cancer: Focus on RNA, Prague, Czech Republic (2017).
9. T. Kameyama. A repressor candidate of cancer specific mRNA re-splicing: A key factor for splicing fidelity or mRNA quality control? 第 76 回 日本癌学会学術総会, 横浜 (2017).

+ PSAP : 正常スプライシング → mRNA品質管理 ON



- PSAP : 異常スプライシング → mRNA品質管理 OFF

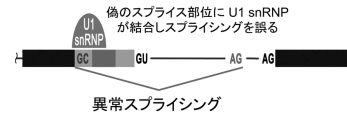


図6 RNPS1を構成因子とする三量体 PSAP が、真の 5' スプライス部位の選択を通じて、正しいスプライシングを誘導するモデル。

10. 亀山 俊樹, 福村 和宏, 井上 邦夫, 廣瀬 哲朗, 前田 明. がん抑制因子 RBM4a はがん細胞特異的成熟 mRNA 再スプライシングを抑制する: mRNA 品質保証の鍵となる因子か? 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会, 神戸 (2017).
11. T. Kameyama. Identification of tumor suppressor RBM4a as a repressor of cancer-specific mature mRNA re-splicing. 第 77 回 日本癌学会学術総会, 大阪 (2018).
12. K. Kameyama, M. Fukumura, Y. Nakatani, Y. Ohtani, K. Inoue, T. Hirose, A. Mayeda. Identification of tumor suppressor RBM4a as a repressor of cancer-specific mature mRNA re-splicing. Cold Spring Harbor Asia Conference: RNA Biology, Suzhou, China (2018).
13. A. Mayeda. Repressors of cancer-specific mRNA re-splicing. Key factors for splicing fidelity or mRNA quality control? Annual Congress of Taiwan Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery / Taiwan Academy of Otolaryngology, Taichung, Taiwan (2019).
14. 大谷 雄太, 亀山 俊樹, 前田 明. EJC ががん細胞特異的な成熟 mRNA 再スプライシングを抑制する: スプライシング正常化に働く新たな EJC の役割. 第 41 回 日本分子生物学会年会, 横浜 (2018).
15. Y. Ohtani, T. Kameyama, P. Venhuizen, M. Kalyna, A. Mayeda. EJC core represses cancer-specific mature mRNA re-splicing: EJC as a signal to terminate splicing. Eukaryotic mRNA Processing Meeting, Cold Spring Harbor, New York, U.S.A. (2019).
16. Y. Ohtani, T. Kameyama, P. Venhuizen, M. Kalyna, A. Mayeda. EJC represses cancer-specific mature mRNA re-splicing: EJC as a guardian to maintain the integrity of mRNA. 第 42 回 日本分子生物学会年会, 福岡 (2019).
17. A. Mayeda, J. Badolato, R. Kyobayashi, M.Q. Zhang, E.M. Gardiner, A.R. Krainer. Purification and characterization of human RNPS1: a general activator of pre-mRNA splicing. *EMBO J.* **18**: 4560–4570 (1999).
18. H. Le Hir, E. Izaurralde, L.E. Maquat, M.J. Moore. The spliceosome deposits multiple proteins 20–24 nucleotides upstream of mRNA exon–exon junctions. *EMBO J.* **19**: 6860–6869 (2000).
19. E. Sakashita, S. Tatsumi, D. Werner, H. Endo, A. Mayeda. Human RNPS1 and its associated factors: a versatile alternative pre-mRNA splicing regulator in vivo. *Mol. Cell. Biol.* **24**: 1174–1187 (2004).
20. J.H. Trembley, S. Tatsumi, E. Sakashita, P. Loyer, C.A. Slaughter, H. Suzuki, H. Endo, V. Kidd, A. Mayeda. Activation of pre-mRNA splicing by human RNPS1 is regulated by CK2 phosphorylation, *Mol. Cell. Biol.* **25**: 1446–1457 (2005).
21. A. Murachelli, J. Ebert, C. Basquin, H. Le Hir, E. Conti. The structure of the ASAP core complex reveals the existence of a Pinin-containing PSAP complex. *Nat. Str. Mol. Biol.* **19**: 378–386 (2012).
22. K. Fukumura, A. Mayeda. The PSAP complex is a global guardian of pre-mRNA splicing fidelity. Gordon Research Conference: Post-Transcriptional Gene Regulation—Integrating Technology and Mechanisms to Illuminate Function in RNA Biology, Newry, Maine, U.S.A. (2018).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 K. Fukumura, S. Wakabayashi, N. Kataoka, H. Sakamoto, Y. Suzuki, K. Nakai, A. Mayeda, K. Inoue	4. 巻 17
2. 論文標題 The exon junction complex controls the efficient and faithful splicing of a subset of transcripts involved in mitotic cell-cycle progression	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.3390/ijms17081153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 K. Fukumura, K. Inoue, A. Mayeda	4. 巻 496
2. 論文標題 RNPS1 suppresses errors in pre-mRNA splicing: A key factor for mRNA quality control	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 921-926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 H.H. Chua, T. Kameyama, A. Mayeda, T.H. Yeh	4. 巻 20
2. 論文標題 Cancer-specifically re-spliced TSG101 mRNA promotes invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 773
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.3390/ijms20030773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 T. Kameyama, Y. Amemoto, A. Mayeda
2. 発表標題 Cisplatin-stimulated cancer-specific mature mRNA re-splicing is under the control of tumor suppressor p53
3. 学会等名 The 21st Annual Meeting of the RNA Society / The 18th Annual Meeting of the RNA Society of Japan
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 亀山 俊樹, 芳本 玲, 福村和宏, 嶋田誠, Maria Kalyna, 前田 明
2. 発表標題 ヒト遺伝子の「無意味」な配列の「意味」を考えてみよう!
3. 学会等名 第39回 日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Kaneyama, K. Fumura, K. Inoue, T. Hirose, A. Mayeda
2. 発表標題 A repressor candidate of cancer specific mRNA re-splicing: a key factor for splicing fidelity or mRNA quality control
3. 学会等名 The 22th Annual Meeting of the RNA Society(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Kaneyama, K. Fumura, K. Inoue, T. Hirose, A. Mayeda
2. 発表標題 A repressor candidate of cancer specific mRNA re-splicing: a key factor for splicing fidelity or mRNA quality control
3. 学会等名 International Symposium on the Hallmarks of Cancer: Focus on RNA(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀山 俊樹
2. 発表標題 がん細胞特異的mRNA再スプライシング抑制因子の探索: スプライシングの忠実度及びmRNA品質保証関連因子
3. 学会等名 第76回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀山 俊樹, 福村 和宏, 井上 邦夫, 廣瀬 哲朗, 前田 明
2. 発表標題 がん抑制因子RBM4aはがん細胞特異的成熟mRNA再スプライシングを抑制する: mRNA品質保証の鍵となる因子か?
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Fukumura, A. Mayeda
2. 発表標題 The PSAP complex is a global guardian of pre-mRNA splicing fidelity
3. 学会等名 Gordon Research Conference: Post-Transcriptional Gene Regulation--Integrating Technology and Mechanisms to Illuminate Function in RNA Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Kameyama
2. 発表標題 Identification of tumor suppressor RBM4a as a repressor of cancer-specific mature mRNA re-splicing
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kameyama, M. Fukumura, Y. Nakatani, Y. Ohtani, K. Inoue, T. Hirose, A. Mayeda
2. 発表標題 Identification of tumor suppressor RBM4a as a repressor of cancer-specific mature mRNA re-splicing
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Conference: RNA Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷 雄太, 亀山 俊樹, 前田 明
2. 発表標題 EJCががん細胞特異的な成熟mRNA再スプライシングを抑制する: スプライシング正常化に働く新たなEJCの役割
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 A. Mayeda
2. 発表標題 Repressors of cancer-specific mRNA re-splicing: Key factors for splicing fidelity or mRNA quality control?
3. 学会等名 Annual Congress of Taiwan Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery / Taiwan Academy of Otology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 . Ohtani, T. Kameyama, P. Venhuizen, M. Kalyna, A. Mayeda
2. 発表標題 EJC core represses cancer-specific mature mRNA re-splicing: EJC as a signal to terminate splicing
3. 学会等名 Eukaryotic mRNA Processing Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Ohtani, T. Kameyama, P. Venhuizen, M. Kalyna, A. Mayeda
2. 発表標題 EJC represses cancer-specific mature mRNA re-splicing: EJC as a guardian to maintain the integrity of mRNA
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 片岡 直行, 前田 明	4. 発行年 2016年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 143
3. 書名 実験医学特集号「coding RNAルネッサンス」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

藤田医科大学・総合医科学研究所・遺伝子発現機構学研究部門 http://www.fujita-hu.ac.jp/~mayeda/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤井 多久磨 (Fujii Takuma) (10218969)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	白木 良一 (Ryouichi Shiroki) (70226330)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	恵美 宣彦 (Emi Nobuhiko) (30185144)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	定年退職のため、平成30年度末で研究分担者を退任