

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390196
 研究課題名（和文） 新規クラス抗HCV薬開発に向けた抗ウイルス化合物・宿主蛋白の包括的探索
 研究課題名（英文） Search for new classes of HCV therapeutics by large scale screening of antiviral compounds and host cellular factors

研究代表者
 坂本 直哉（SAKAMOTO NAOYA）
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授
 研究者番号：10334418

研究成果の概要：

当該研究期間において我々は、HCV 感染・増殖細胞モデルを用いて薬剤・生理活性化合物・短鎖ペプチドの抗ウイルス作用の網羅的スクリーニング、および HCV 増殖に関連する宿主因子の探索を遂行し、以下の結果を得た。(1)HCV-Feo replicon 細胞を用いて Diversity-Oriented Synthesis (DOS)法で合成した 8,000 種の化合物のスクリーニングを施行し、HCV 増殖を抑制する 41 種の化合物を同定し、構造活性相関解析に IC50 の優れた 5 個の epoxide 誘導体を同定した。(2) HCV 複製増殖に関与する代謝・シグナルネットワークの網羅的解析により、脂質・コレステロール代謝に関わる代謝・シグナルネットワークの関与、関連薬剤の効果を確認した。(3)漢方生薬成分化合物の細胞内 HCV 増殖に対する効果を HCV レプリコンシステムを用いて解析を行い、甘草由来の 2 種の化合物、isoliquiritigenin、及び glycycomarin に HCV 増殖抑制作用を見出した。今後これらの知見を統合し、HCV 感染サイクルにおけるウイルスおよび宿主蛋白相互作用の細胞・分子レベルでの理解を深め、新規クラス抗 HCV 療法薬剤の開発・実用化に必要な基盤情報の蓄積を到達目標とし引き続き研究を遂行する。本研究で同定された化合物の作用機構の解析、小動物モデルを用いた効果・安全性の検証を進めることにより新たな抗ウイルス薬剤の開発につながると思われる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008年度	6,800,000	2,040,000	8,840,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：HCV レプリコン、HCV-JFH1 培養系

1. 研究開始当初の背景

慢性 HCV 感染症は、現在我が国だけでも 150 万人の患者がおり、かつこれらが肝硬変・肝癌予備群であることを考えると、この肝炎ウイルス制圧は避けられない緊急の課題である。これに対し現在インターフェロン大量投与を基軸とした治療が行われているが、そのウイルス排除率は高々 50% 程度である。さらに、インターフェロン投与に伴う副作用のため、多くの高齢者、肝硬変症例等は治療非適応となっている。以上の状況より、HCV 持続感染・肝障害発症の分子機構の理解、およびインターフェロンに代わる新規クラス治療薬剤の開発が急務である。

従来 HCV は安定した感染・培養系、感染小動物モデルがないことが基礎研究・薬剤開発の障害となっていたが、1999 年に HCV レプリコンシステムが報告され (Lohmann, 1999 Science)、細胞内ウイルス複製機構を培養細胞にて安定して再現することが可能となった。さらに、2005 年に劇症 C 型肝炎から単離された HCV ゲノタイプ 2a 株 (HCV-JFH1 株) を用いた HCV 培養細胞系が開発され (Wakita, 2005 Nature Medicine)、HCV の細胞表面への吸着・侵入、ウイルス粒子の形成・排出を含むすべての感染増殖サイクルの解析が可能となった。これらの新しい HCV 感染・増殖モデルがブレイクスルーとなり、ウイルス増殖機構解明、抗ウイルス療法開発の強力なツールとなっている。

我々は日本で単離された HC-J4 株から独自に HCV レプリコンを構築し (Maekawa and Sakamoto, 2004 J Viral Hepat)、さらにネオマイシン耐性遺伝子とルシフェラーゼリポーター遺伝子の融合遺伝子を発現するキメラリポーター-HCV レプリコン・システムを構築し、ウイルス複製増殖レベルを高精度・かつ高効率に検出する測定系を確立した (Tanabe and Sakamoto, 2004 J Infect Dis)。このキメラリポーター-HCV レプリコンを用いて現在までインターフェロン・リバビリン併用投与 (Tanabe and Sakamoto, 2004 J Infect Dis)、RNA 干渉 (Sakamoto, 2003 EMBO Rep)、サイクロポリン A (Nakagawa and Sakamoto, 2005 Gastroenterology)、Interferon regulatory factor 1 (Kanazawa and Sakamoto, 2004 J Virology) による HCV 増殖抑制効果とその機構を解析し報告してきた。さらに我々は従来ヒト肝癌 Huh7 細胞に限定されていたレプリコン細胞株以外に、HepG2 細胞・さらに非肝細胞系の HeLa、HEK293 など複数の細胞株でキメラリポーター発現レプリコンシステムを構築し、HCV 増殖動態をより普遍的に解析を行うことを可能とした。

2. 研究の目的

本研究において我々は、独自に開発した複数の HCV 感染・増殖細胞モデルを用いて HCV 感染過程のすべてのステップ (細胞吸着・侵入・増殖・粒子形成・排出) を総体的に解析し、以下の技術的課題の達成を目標とする。すなわち、

- (1) 抗ウイルス治療の標的となる未知の宿主因子探索のための、薬剤・生理活性化合物・短鎖ペプチドの抗ウイルス作用の網羅的スクリーニングを行う。同時に、
- (2) HCV 増殖に関連する既知の宿主因子 (分子シャペロン、インターフェロン・サイトカイン、RNA スプライシング関連蛋白など) の機能解析およびそれらを標的とした HCV 増殖制御手法の開発を行う。

これらの知見を統合し、HCV 感染サイクルにおけるウイルスおよび宿主蛋白相互作用の細胞・分子レベルでの理解を深め、新規クラス抗 HCV 療法薬剤の開発・実用化に必要な基盤情報の蓄積を到達目標とし研究を遂行する。

3. 研究の方法

- (1) サイクロフィリン・ファミリー発現抑制細胞における HCV 増殖動態の解析

これまで遂行してきたサイクロポリン A の HCV 増殖抑制効果の解析から特定された分子シャペロン蛋白であるサイクロフィリン・ファミリー、小胞体ストレス関連蛋白の機能をさらに解析し・HCV 複製増殖との相互作用を解析する。さらに、HCV 増殖に関連する宿主蛋白 (サイクロフィリン) および相互作用するウイルス蛋白・エピトープを特定することにより、ウイルス増殖抑制のための新たな分子標的の特定を目指す。サイクロフィリンがウイルス蛋白に直接作用するのか、他の宿主蛋白を介するのかを、免疫沈降法、two-hybrid 法を用いて解析する。

- (2) インターフェロン誘導遺伝子群と HCV との相互作用の解析

我々はインターフェロンによって発現誘導される蛋白のうち、既に知られている抗ウイルス蛋白、PKR, MxA, 25OAS などの他に GBP1, p27, IFI1-16 などに未だ知られていないウイルス増殖抑制効果があることを見出した。我々は、これまで得られた知見をさらに発展させインターフェロン誘導遺伝子によるウイルス増殖制御機構とそのキーとなる

蛋白を以下の段階的手法により解析する。

A. インターフェロン誘導遺伝子発現プラスミドベクターの構築、レプリコン発現細胞への遺伝子導入・ルシフェラーゼアッセイによる HCV 増殖抑制能の解析

B. インターフェロン誘導遺伝子発現プラスミドベクターの細胞内導入によるインターフェロン依存性プロモーター(ISRE, GAS)活性の解析

C. 抗ウイルス活性の見られたインターフェロン誘導遺伝子の恒常発現細胞株の樹立、レプリコン増殖能の解析

D. インターフェロン誘導遺伝子を標的とした siRNA の構築、恒常ノックダウン細胞の樹立、レプリコン増殖能の解析

(3) HCV 感染増殖に関連する宿主因子、および抗ウイルス薬剤・化合物・ペプチドの網羅的スクリーニング

キメラリポーターレプリコンシステムを使用し、細胞内のすべてのトランスクリプトームを対象としたウイルス増殖に関わる宿主遺伝子の包括的スクリーニングを行う。これらの結果より創薬研究プロセスの第一段階である宿主蛋白を標的とした抗ウイルス物質のリード化合物の探索を進め、臨床応用への基盤を築く。

4. 研究成果

1. Bacterial two-hybrid 法によりシクロフィリンに結合する肝細胞内蛋白を網羅的に解析したところ、7種の宿主蛋白が同定された。これらのうち Fumarylacetoacetylase の発現を siRNA により knock down したところ HCV レプリコンの発現が有意に低下した。

Sequence analysis of screened clones

Name	No. of appearance
G protein (GNB2L1)	1
• Fumarylacetoacetylase (FAH)	1
Mitochondrion	3
kelch domain containing 3	2
• IGF-binding protein 2 (IGFBP2)	1
Albumin	1
Unidentified	9

シクロスポリン A の抗ウイルス効果はシクロフィリンへの特異的結合・機能阻害によって発現することがわかっており、HCV-NS5B 蛋白がその標的分子との報告があるが、依然不明な点が多い。今回の結果より、同定されたシクロフィリン結合蛋白のいくつかはウイルス増殖に関連することが発現解析により明らかになった。これらの蛋白の機能解析を進めることによりウイルス増殖

の新たな機構が明らかになる可能性がある。

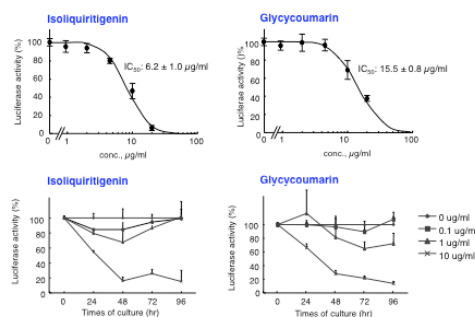
2. HCV 培養系において IFN 誘導遺伝子である GBP-1, IFI27, IFI6-16 が HCV 増殖を特異的に抑制することを新たに見出した。

・免疫沈降法、two-hybrid 法により、GBP1 と NS5B 蛋白が特異的に結合することを見出し、その結合エピトープを含むドメインを特定した。また、NS4B が Cardif 及びその下流の RIG-I 依存性インターフェロン β 発現応答を抑制することを確認し、その作用エピトープが NS4B の N、および C 末端のドメインであることを確認した。近年、病原体感染による IFN 発現応答系に関わる基幹分子(RIG-I, MDA5, IPS-1, TLRs 等)が国内外にて次々に同定されている。本研究の結果は HCV に限らず、広汎なウイルスに対する防御機構に対する理解を深め、抗ウイルス蛋白に拮抗するウイルス側の蛋白・エピトープを特定することにより、インターフェロン抵抗性を解除する新たな抗ウイルス分子標的療法創出へ応用可能である。

3. キメラルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現する HCV-Feo replicon 細胞を用いて、Diversity-Oriented Synthesis (DOS)法で合成した 8,000 種の化合物のスクリーニングを施行したところ、replicon 増殖を抑制する 41 種の化合物が同定された。構造活性相関(SAR)解析によりさらに IC50 の優れた 5 個の epoxide 誘導体を同定した。

4. 漢方生薬成分化合物の細胞内 HCV 増殖に対する効果を HCV レプリコンシステムを用いて解析を行い、甘草由来の 2 種の化合物、isoliquiritigenin、及び glycycomarin に HCV replicon 増殖抑制作用を見出した。これらの薬剤は、HCV-JFH1 培養系においてもウイルス感染増殖を抑制することを確認した。

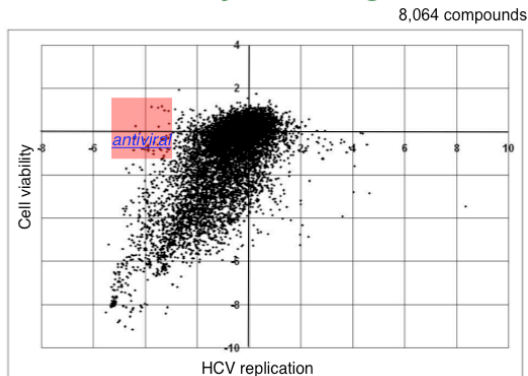
2種の甘草由来精製化合物のHCV Replicon増殖抑制効果



5. 多様性指向性合成(DOS)により作成された 8,064 種の化合物のスクリーニングを施行し

たところ、replicon 増殖を抑制する 41 種の化合物が同定された。構造活性相関(SAR)解析によりさらに IC50 の優れた 5 個の epoxide 誘導体を同定した。

Diversity-Oriented Synthesis Library: Primary Screening



HCV キメラリポーターレプリコン系を用いて薬剤・化合物の大規模スクリーニングを行い、HCV 発現・増殖を抑制する複数の化合物を同定し、HCV 培養系にて効果を確認し得た。本研究で同定された化合物の作用機構の解析・小動物モデルを用いた効果・安全性の検証を進めることにより HCV の新規治療法開発に結びつくものと考えられる。

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 42 件)

1. Naoya Sakamoto, Mamoru Watanabe: New therapeutic approaches to HCV. *J Gastroenterol* 2009 in press. (査読有)
2. Andrew W. Tai, Yair Benita, Lee F. Peng, Sun-Suk Kim, Naoya Sakamoto, Ramnik J. Xavier, Raymond T. Chung: A functional genomic screen identifies cellular cofactors of hepatitis C virus replication. *Cell Host & Microbe*, in press. (査読有)
3. Satoshi Toma, Tsuyoshi Yamashiro, Shingo Arakaki, Joji Shiroma, Tatsuji Maeshiro, Kenji Hibiya, Naoya Sakamoto, Fukunori Kinjo, Masao Tateyama, Jiro Fujita: Synergistic inhibition of intracellular hepatitis C virus replication by nelfinavir and interferon- α . *Journal of Viral Hepatitis*, in press. (査読有)
4. Fujii T, Kanai T, Tomita T, Nemoto Y, Totsuka T, Sakamoto N, Nakamura T, Tsuchiya K, Okamoto R, Watanabe M: FTY720 suppresses the development of colitis in lymphoid-null mice by modulating the trafficking of colitogenic CD4+ T cells in bone marrow. *Eur J Immunol*, 38(12):3290-3303. (査読有)
5. Sekine-Osajima Y, Sakamoto N, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Suda G, Mishima K, Onuki Y, Yamamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Kanai T, Tsuchiya K, Watanabe M: Two flavonoids extracts from a herb, *Glycyrrhizae radix*, inhibit *in-vitro* hepatitis C virus replication. *Hepatology Res* 2009; 39(1):60-69. (査読有)
6. Sakamoto N, Tanabe Y, Yokota T, Saito K, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Sakurai Y, Chen CH, Yano M, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Maekawa S, Enomoto N, Kohara M, Watanabe M: Inhibition of hepatitis C virus infection and expression in vitro and in vivo by recombinant adenovirus expressing short hairpin RNA. *J Gastro Hepatol* 2008; 23 (9) :1437-1447. (査読有)
7. Nanmoku K, Imaizumi R, Tojimbara T, Nakajima I, Fuchinoue S, Sakamoto N, Watanabe M, Teraoka S: Effects of immunosuppressants on the progression of hepatitis C in hepatitis C virus-positive renal transplantation and the usefulness of interferon therapy. *Transplant Proc* 2008; 40 (7):2382-2385. (査読有)
8. Jin H, Yamashita A, Maekawa S, Yang P, He L, Takayanagi S, Wakita T, Sakamoto N, Enomoto N, Ito M: Griseofulvin, an oral antifungal agent, suppresses HCV replication in vitro. *Hepatology Res* 2008; 38(9):909-918. (査読有)
9. Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enomoto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S: Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. *Gastroenterology* 2008; 134(5):1396-1405. (査読有)
10. Aragaki M, Tsuchiya K, Okamoto R, Yoshioka S, Nakamura T, Sakamoto N, Kanai T, Watanabe M: Proteasomal degradation of Atoh1 by aberrant Wnt signaling maintains the undifferentiated state of colon cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368(4):923-929. (査読有)
11. Amemiya F, Maekawa S, Itakura Y, Kanayama A, Takano S, Yamaguchi T, Itakura J, Kitamura T, Inoue T, Sakamoto M, Yamauchi K, Okada S, Sakamoto N, Enomoto N: Targeting lipid metabolism in the treatment of hepatitis C. *J Infect Dis* 2008; 197(3):361-370. (査読有)
12. Tomita T, Kanai T, Nemoto Y, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Sakamoto N,

- Watanabe M: Systemic, but not intestinal, IL-7 is essential for the persistence of chronic colitis. *J Immunol* 2008; 180 (1):383-390. (査読有)
13. Peng LF, Kim SS, Matchacheep S, Lei X, Su S, Lin W, Runguphan W, Choe WH, Sakamoto N, Ikeda M, Kato N, Beeler AB, Porco JA Jr, Schreiber SL and Chung RT: Identification of novel epoxide inhibitors of HCV replication . . a high-throughput screen. *Antimicrob Agent Chemother* 2007; 51 (10):3756-3759. (査読有)
 14. Sekine-Osajima Y, Sakamoto N (equal contribution), Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Kanai T, Tsuchiya K, Wakita T, Enomoto N and Watanabe M: Development of plaque assays for hepatitis C virus and isolation of mutants with enhanced cytopathogenicity and replication capacity. *Virology* 2008;371:71-85. (査読有)
 15. Tasaka M, Sakamoto N (equal contribution), Itakura Y, Nakagawa M, Itusi Y, Sekine-Osajima Y, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Yoneyama M, Fujita T, Wakita T, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M: HCV nonstructural proteins responsible for suppression of RIG-I/Cardif -induced interferon response. *J Gen Virol* 2007; 88:3323-3333. (査読有)
 16. Sakamoto N, Yoshimura M, Kimura T, Toyama K, Sekine-Osajima Y, Watanabe M, Muramatsu M: Bone morphogenetic protein-7 and interferon-alpha synergistically suppress hepatitis C virus replicon. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357:467-473. (査読有)
 17. Kim SS, Peng LF, Lin W, Choe WH, Sakamoto N, Schreiber SL, Ikeda M, Kato N, Chung RT: A cell-based, high-throughput screen for small molecule regulators of HCV replication. *Gastroenterology* 2007; 132:311-320. (査読有)
 18. Kakinuma S, Asahina K, Okamura K, Teramoto K, Tateno C, Yoshizato K, Tanaka Y, Yasumizu T, Sakamoto N, Watanabe M, Teraoka H: Human Cord Blood Cells Transplanted into Chronic-Damaged Liver Exhibit Similar Characteristics to Functional Hepatocytes. *Transplantation Proceedings* 2007; 39:240-243. (査読有)

[学会発表] (計 26 件)

1. Kako Mishima, Naoya Sakamoto, Yuko Sekine-Osajima, Mina Nakagawa, Megumi Tasaka, Yuki Nishimura-Sakurai, Yasuhiro Itsui, Takaji Wakita, and Mamoru Watanabe: Establishment and genetic analyses of

- cytopathogenic HCV-JFH1 mutants by plaque-forming assay. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-1-2008, San Francisco, CA.
2. M. Tasaka, N. Sakamoto, M. Nakagawa, Y. Itsui, Y. Nishimura-Sakurai, C. Chen, Goki Suda, Kako Mishima, Machi Yamamoto, Yuko Onuki, M. Watanabe: Suppression of interferon induction and response pathway by Hepatitis C virus NS4B. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-1-2008, San Francisco, CA.
 3. Naoya Sakamoto, Mina Nakagawa, Cheng-Hsin Chen, Yasuhiro Itsui, Megumi Tasaka, Nobuyuki Enomoto, and Mamoru Watanabe: Pretreatment assessment of PEG-interferon plus ribavirin anti-HCV therapy using viral genetic profiles, NS5A-ISDR and Core mutations. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Nov-1-2008, San Francisco, CA.
 4. Bobardt M., Chatterji U., Selvarajah S., Tang H., Sakamoto N., Coelmont L., Neyts J., Dumont J.-M., Vuagniaux G. and Gally P.: THE ISOMERASE ACTIVITY OF CYCLOPHILIN A IS CRITICAL FOR HCV REPLICATION. 15th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Oct-4-2008, San Antonio, TX.
 5. Naoya Sakamoto, Kako Mishima, Yuko Sekine-Osajima, Mina Nakagawa, Megumi Tasaka, Yuki Nishimura-Sakurai, Yasuhiro Itsui, Takaji Wakita, and Mamoru Watanabe: Establishment and genetic analyses of cytopathogenic HCV-JFH1 mutants by plaque-forming assay. 15th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Oct-4-2008, San Antonio, TX.
 6. Jing-Tang Huang, Ching-Ping Tseng, Naoya Sakamoto, Shao-Chun Lu, Chuan-Mu Chen, Ju-Chien Cheng: A novel NS5B-interacting protein modulates hepatitis C virus replication. 15th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Oct-4-2008, San Antonio, TX.
 7. Yasuhiro Itsui, Naoya Sakamoto, Mina Nakagawa, Yuko Sekine-Osajima, Megumi Tasaka, and Mamoru Watanabe: Antiviral effects of interferon-induced proteins, GBP-1, IFI6-16 and IFI27 and their interactions with hepatitis C virus nonstructural proteins. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Oct-31-2007, Boston, MA.
 8. Naoya Sakamoto, Yuko Sekine-Osajima, Kako Mishima, Mina Nakagawa, Megumi Tasaka, Yuki Nishimura-Sakurai, Yasuhiro

Itsui, Takaji Wakita, and Mamoru Watanabe:
Plaque-forming assays for hepatitis C virus and isolation of HCV-JFH1 mutants with enhanced cytopathogenicity and replication capacity. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Oct-31-2007, Boston, MA.

9. Sakamoto N, Nakagawa M, Watanabe M, for the Ochanomizu Liver Conference: Clinical and virological factors that predict outcomes of interferon plus ribavirin combination therapy for HCV infection. APDW2007 Symposium, Oct-18-2007, Kobe, Japan.
10. Naoya Sakamoto, Yuko Sekine-Osajima, Kako Mishima, Mina Nakagawa, Megumi Tasaka, Yuki Nishimura-Sakurai, Yasuhiro Itsui, Takaji Wakita, and Mamoru Watanabe: Development of plaque-forming assays for hepatitis C virus and isolation of mutants with enhanced cytopathogenicity and replication capacity. 14th. International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses. Sep-9-2007, Glasgow, UK.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 1 件)

出願番号: 特願2003-104940

発明の名称: C型肝炎ウイルスのタンパク質合成及び/又はC型肝炎ウイルスの複製を抑制することができる二本鎖オリゴヌクレオチド.

出願日: 2003. 5. 11

発明者: 横田 隆徳、榎本 信幸、坂本 直哉、多比良 和誠、宮岸 真

特許出願人: 独立行政法人産業技術総合研究所 代表者: 吉川 弘之

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 直哉 (SAKAMOTO NAOYA)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・分子肝炎制御学講座・准教授

研究者番号: 10334418

(2) 研究分担者

渡辺 守 (WATANABE MAMORU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (2007 年度)

研究者番号: 10175127

陳 正新 (CHEN CHENG-HSIN)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教 (2007 年度)

研究者番号: 10376783

中川 美奈 (NAKAGAWA MINA)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (2007 年度)

研究者番号: 30401342

井津井 康浩 (ITSUI YASUHIRO)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・メディカルフェロー (2007 年度)

研究者番号: 20401341

柿沼 晴 (KAKINUMA SEI)

東京大学医科学研究所・産学官連携研究員 (2007 年度)

研究者番号: 30372444

箆島 裕子 (OSAJIMA YUKO)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・医員 (2007 年度)

研究者番号: 40451934

田坂 めぐみ (TASAKA MEGUMI)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・医員 (2008 年度)

研究者番号: 50510369

(3) 連携研究者

渡辺 守 (WATANABE MAMORU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (2008 年度)

研究者番号: 10175127

陳 正新 (CHEN CHENG-HSIN)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教 (2008 年度)

研究者番号: 10376783

中川美奈 (NAKAGAWA MINA)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (2008 年度)

研究者番号: 30401342

井津井康浩 (ITSUI YASUHIRO)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・メディカルフェロー (2008 年度)

研究者番号: 20401341

柿沼 晴 (KAKINUMA SEI)

東京大学医科学研究所・産学官連携研究員 (2008 年度)

研究者番号: 30372444