

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390022

研究課題名（和文） 肝機能および肝再生不全モデル生物の作出と解析

研究課題名（英文） Construction and analysis of model organisms for human liver diseases

研究代表者

仁科 博史（NISHINA HIROSHI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：60212122

研究成果の概要（和文）：我々は「胚の体内で産生されるレチノイン酸が肝芽形成を決定すること、この仕組みはヒレ（ヒトの腕に相当）形成を決定する仕組みと類似していること」を見出しました。また、メダカが「疾患モデル動物」としても有用であることを示しました。高脂肪食をメダカに摂取させることによって、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）をメダカに発症させることに成功しました。興味深いことに、多価不飽和脂肪酸であるEPAの同時投与によってNASHの発症は抑制されました。「創薬にも貢献するモデル動物」であることが明らかとなりました。

研究成果の概要（英文）： We previously performed a screen in medaka to isolate mutants with impaired liver development. The medaka *hio* mutants exhibit a profound (but transient) defect in liver specification that resembles the liver formation defect found in the zebrafish *prometheus* (*prt*) mutants, whose mutation occurs in the *wnt2bb* gene. Positional cloning revealed that the *hio* mutation affects the *raldh2* gene encoding retinaldehyde dehydrogenase type2 (RALDH2), the enzyme principally responsible for retinoic acid (RA) biosynthesis. Our data reveal the unexpected finding that RA signaling positively regulates the *wnt2bb* gene expression required for liver specification in medaka. Furthermore, we have succeeded in isolating *ken* mutation that models human disease non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NASH are serious human diseases in the modern world, so *ken* mutation may shed a new light on the molecular mechanisms of these diseases and the preventive medicine.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2008年度 | 5,300,000 | 1,590,000 | 6,890,000 |
| 2009年度 | 4,800,000 | 1,440,000 | 6,240,000 |
| 2010年度 | 4,800,000 | 1,440,000 | 6,240,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 14,900,000 | 4,470,000 | 19,370,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：ノックアウトマウス、メダカ、肝形成、肝再生、脂肪肝、肝機能、シグナル伝達、モデル生物

1. 研究開始当初の背景

（1）肝臓は、胆汁の分泌、吸収栄養分の濾

過と解毒、糖の貯蔵と血糖の調節など多様な働きをする必須の器官である。しかしながら、その形成（発生や再生）の分子機構は不明な点が多い状況であった。

(2) 正常の肝臓は脂肪肝の前段階を経て、線維化、NASH、肝硬変、肝癌へと病態を悪化させる場合が多いことが知られているが、その分子機構は不明のままである。これを解析可能なモデル生物もほとんどない状況であった。特に創薬のスクリーニングには小型で多数の個体を扱えるモデル生物が求められていた。

2. 研究の目的

(1) 肝形成（発生と再生）の分子機構の解明と、

(2) 創薬のスクリーニング可能な小型魚類を用いて、脂肪肝/NASH メダカを作出することを目的にした。

3. 研究の方法

(1) 既に単離済みの肝形成に異常のある変異メダカの原因遺伝子の同定・解析を行う方法で、肝形成機構の解明を目指した。

(2) 肝機能に異常のある変異メダカを再スクリーニングして、脂肪肝/NASH メダカの単離を目指した。また、高脂肪食を摂取させることで、脂肪肝/NASH メダカの作出を目指した。

4. 研究成果

我々は「胚の体内で産生されるレチノイン酸が肝芽形成を決定すること、またこの仕組みはヒレ（ヒトの腕に相当）形成を決定する仕組みと類似していること」を見出した。母体外で発生が進行するため顕微鏡による観察が容易なメダカをモデル生物に選びました。ゲノム DNA に点変異を導入可能なアルキル化剤 ENU で処理することで、様々な肝形成および肝機能不全メダカ変異体を単離することに成功した。I) 肝芽ができない変異体, II) 肝臓が小さい変異体, III) 肝臓の左右が逆位である変異体, IV) 胆嚢の色が異常である変異体, V) 脂質代謝が異常である変異体などが得られた。このうち II) 群に属する“緋扇”と命名した変異体（胚の形が扇子に似ている）は、“肝臓が小さく、ヒレが無い”という興味深い表現型を示した。原因遺伝子の同定から、ビタミン A からレチノイン酸を合成する酵素（レチノイン酸合成酵素タイプ 2）をコードする遺伝子の変異であることが判

明した。器官形成を解明するために多用されているマウスでは明らかにできなかった肝形成の仕組みが、メダカを用いて初めて明らかにできた。

また、生後 60–80 日で脂肪肝になる“kendama”メダカ変異体の単離に成功し、メダカが「疾患モデル動物」としても有用であることを示した。また、高脂肪食をメダカに摂取させることによって、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) をメダカに発症させることに成功した。ヒトと類似の病理所見や遺伝子発現の変化が観察された。興味深いことに、多価不飽和脂肪酸である EPA の同時投与によって NASH の発症は抑制された。マウスに比較して小さなメダカは、ハイスループットの薬剤スクリーニングに応用可能であり、「創薬にも貢献するモデル動物」であることが明らかとなった。これら研究成果は、朝日新聞、日本経済新聞の各誌に加えて、NHK ニュースにも取り上げられた。

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 29 件)

- ① Takahiro Negishi, Yoko Nagai, Yoichi Asaoka, Mami Ohno, Misako Namae, Hiroshi Mitani, Takashi Sasaki, Nobuyoshi Shimizu, Shuji Terai, Isao Sakaida, Hisato Kondoh, Toshiaki Katada, Makoto Furutani-Seiki, and Hiroshi Nishina (2010) Retinoic acid signaling positively regulates liver specification by inducing wnt2bb gene expression in medaka. *Hepatology* 51, 1037-1045.
- ② Kentaro Nakagawa, Misato Sugahara, Tokiwa Yamasaki, Hiroaki Kajiho, Shinya Takahashi, Jun Hirayama, Yasuhiro Minami, Yasutaka Ohta, Toshiro Watanabe, Yutaka Hata, Toshiaki Katada and Hiroshi Nishina (2010) Filamin Associates with Stress Signaling Kinases MKK7 and MKK4 and Regulates JNK Activation. *Biochem. J.* 427, 237-245.
- ③ Jinzhan Wu¹, Junko Kubota¹, Jun Hirayama¹, Yoko Nagai, Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Yoichi Asaoka, Jungwon Seo, Nao Shimizu, Hiroaki Kajiho, Takashi Watanabe, Noriyuki Azuma, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2010) p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Controls a Switch between Cardiomyocyte and Neuronal Commitment

- of Murine Embryonic Stem Cells by Activating Myocyte Enhancer Factor 2C-Dependent Bone Morphogenetic Protein 2 Transcription. *Stem Cells and Development* 19, 1723-1734.
- ④ Jungwon Seo, Yoichi Asaoka, Yoko Nagai, Jun Hirayama, Tokiwa Yamasaki, Misako Namae, Shinya Ohata, Nao Shimizu, Takahiro Negishi, Daiju Kitagawa, Hisato Kondoh, Makoto Furutani-Seiki, Josef M. Penninger, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2010) Negative regulation of wnt11 by JNK signaling is required for convergent extension during vertebrate gastrulation. *J. Cell. Biochem.* 110, 1022-1037.
- ⑤ Yoko Nagai, Yoichi Asaoka, Misako Namae, Kota Saito, Haruka Momose, Hiroshi Mitani, Makoto Furutani-Seiki, Toshiaki Katada and Hiroshi Nishina (2010) The LIM protein Ajuba is required for ciliogenesis and left-right axis determination in medaka. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 396, 887-893.
- ⑥ G. Gregory Neely, Keiji Kuba, Anthony Cammarato, Kazuya Isobe, Sabine Amann, Liyong Zhang, Mitsushige Murata, Lisa Elmen, Vaijayanti Gupta, Suchir Arora, Rinku Sarangi, Debasis Dan, Susumu Fujisawa, Takako Usami, Cui-ping Xia, Alex C. Keene, Nakissa N. Alayari, Hiroyuki Yamakawa, Ulrich Elling, Christian Berger, Maria Novatchkova, Rubina Kogelgruber, Keiichi Fukuda, Hiroshi Nishina, Mitsuaki Isobe, J. Andrew Pospisilik, Yumiko Imai, Arne Pfeufer, Andrew A. Hicks, Peter P. Pramstaller, Sai Subramaniam, Akinori Kimura, Karen Ocorr, Rolf Bodmer, Josef M. Penninger (2010) A Global In Vivo Drosophila RNAi Screen Identifies NOT3 as a Conserved Regulator of Heart Function. *Cell* 141, 142-153.
- ⑦ Shigeomi Shimizu, Akimitsu Konishi, Yuya Nishida, Takeshi Mizuta, Hiroshi Nishina, Akitsugu Yamamoto, and Yoshihide Tsujimoto (2010) Involvement of JNK in the regulation of autophagic cell death. *Oncogene* 29, 2070-2082.
- ⑧ Ryuichi Mashima, Kazuho Honda, Yi Yang, Yohei Morita, Akane Inoue, Sumimasa Arimura, Hiroshi Nishina, Hideo Ema, Hiromitsu Nakauchi, Brian Seed, Hideaki Oda, and Yuji Yamanashi (2010) Mice lacking Dok-1, Dok-2, and Dok-3 succumb to aggressive histiocytic sarcoma. *Laboratory Investigation* 90, 1357-1364.
- ⑨ Toshihiko Matsumoto, Shuji Terai, Toshiyuki Oishi, Shinya Kuwashiro, Koichi Fujisawa, Naoki Yamamoto, Yusuke Fujita, Yoshihiko Hamamoto, Makoto Furutani-Seiki, Hiroshi Nishina and Isao Sakaida (2010) Medaka as a Novel and Accurate Model for Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Disease Models & Mechanisms* 3, 431-440.
- ⑩ Masahiko Tanaka, Hideyuki Hara, Hiroshi Nishina, Kentaro Hanada, Kenichi Hagiwara, Tomohiko Maehama (2010) An improved method for cell-to-cell transmission of infectious prion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 397, 505-508.
- ⑪ Yoichi Asaoka and Hiroshi Nishina (2010) [review] Diverse Physiological Functions of MKK4 and MKK7 during Early Embryogenesis. *J. Biochem.* 148: 393-401.
- ⑫ Yoshimi Uchida, Jun Hirayama, Hiroshi Nishina (2010) [review] A common origin: signaling similarities in the regulation of the circadian clock and DNA damage responses. *Biol. Pharm. Bull.* 33, 535-544.
- ⑬ Shuhei Tanemura, Tokiwa Yamasaki, Toshiaki Katada and Hiroshi Nishina (2010) [review] Utility and limitations of SP600125, an inhibitor of stress-responsive c-Jun N-terminal kinase. *Curr. Enzym. Inhib.* 6, 26-33.
- ⑭ 仁科博史: 小型魚類メダカを用いた肝形成および肝疾患研究: 肝細胞研究会ホームページ: [研究交流](#) (2010)
- ⑮ 平山順、内田好海、宮村憲央、沢登健治、仁科博史: 概日リズムによる生理機能の制御機構; 自律神経 47, 297-300 (2010)
- ⑯ 中村貴、早坂孝宏、井上菜穂子、仁科博史、瀬藤光利: 「メタボロームの分布可視化法について」メタボロミクス: その解析技術と臨床・創薬応用研究の最前線、メディカルドゥ、遺伝子医学MOOK 16, 131-135 (2010)
- ⑰ Jun Hirayama, Norio Miyamura, Yoshimi Uchida, Yoichi Asaoka, Reiko Honda, Kenji Sawanobori, Takeshi Todo, Takuro Yamamoto, Paolo Sassone-Corsi, and Hiroshi Nishina (2009) Common light signaling pathways controlling DNA repair and circadian clock entrainment. *Cell Cycle* 8, 2794-2801.
- ⑱ Shuhei Tanemura, Haruka Momose, Nao

- Shimizu, Daiju Kitagawa, Jungwon Seo, Tokiwa Yamasaki, Kentaro Nakagawa, Hiroaki Kajiho, Josef M. Penninger, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2009) Blockage by SP600125 of Fce Receptor-induced degranulation and cytokine gene expression in mast cells is mediated through inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. *J. Biochem.* 145, 345-354. 平成 22 年度 JB 論文賞受賞
- ⑲ Ryota Saito, Tokiwa Yamasaki, Yoko Nagai, Jinzhan Wu, Hiroaki Kajiho, Tadashi Yokoi, Eiichiro Noda, Sachiko Nishina, Hitoshi Niwa, Noriyuki Azuma, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2009) CrxOS Maintains Self-Renewal Capacity of Murine Embryonic Stem Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 390, 1129-1135.
- ⑳ Shinya Ohata, Makiko Nawa, Takeshi Kasama, Tokiwa Yamasaki, Kenji Sawanobori, Shoji Hata, Takashi Nakamura, Yoichi Asaoka, Toshio Watanabe, Hitoshi Okamoto, Takahiko Hara, Shuji Terai, Isao Sakaida, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2009) Hematopoiesis-dependent expression of CD44 in murine hepatic progenitor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379, 817-823.
- 21 Norio Miyamura, Jun Hirayama, Kenji Sawanobori, Teruya Tamaru, Yoichi Asaoka, Reiko Honda, Takuro Yamamoto, Hatsume Uno, Ken Takamatsu, Hiroshi Nishina (2009) CLOCK:BMAL-independent circadian oscillation of zebrafish Cryptochromela gene. *Biol. Pharm. Bull.* 32, 1183-1187.
- 22 Nao Shimizu, Hajime Watanabe, Junko Kubota, Jinzhan Wu, Ryota Saito, Tadashi Yokoi, Takumi Era, Takeshi Iwatsubo, Takashi Watanabe, Sachiko Nishina, Noriyuki Azuma, Toshiaki Katada, and Hiroshi Nishina (2009) Pax6-5a Promotes Neuronal Differentiation of Murine Embryonic Stem Cells. *Biol. Pharm. Bull.* 32, 999-1003.
- 23 Yoshifumi Matsumoto, Hiroki Oota, Yoichi Asaoka, Hiroshi Nishina, Koji Watanabe, Janusz M Bujnicki, Shoji Oda, Shoji Kawamura and Hiroshi Mitani (2009) Medaka: a promising model animal for comparative population genomics. *BMC Research Notes* 2, 88.
- 24 Takashi Nakamura and Hiroshi Nishina (2009) [review] Liver development: lessons from knockout mice and mutant fish. *Hepatol. Res.* 39, 633-644.
- 25 Shinya Takahashi, Yasuhiro Araki, Yuriko Ohya, Takeshi Sakuno, Shin-ichi Hoshino, Kenji Kontani, Hiroshi Nishina, and Toshiaki Katada (2008) Upf1 potentially serves as a RING-related E3 ubiquitin ligase via its association with Upf3 in yeast. *RNA* 14, 1950-1958.
- 26 Tomohiko Maehama, Masahiko Tanaka, Hiroshi Nishina, Makoto Murakami, Yasunori Kanaho, and Kentaro Hanada (2008) RalA functions as an indispensable signal mediator for nutrient sensing system. *J. Biol. Chem.* 283, 35053-35059.
- 27 Wada T, Stepniak E, Hui L, Leibbrandt A, Katada T, Nishina H, Wagner EF, Penninger JM. (2008) Antagonistic control of cell fates by JNK and p38-MAPK signaling. *Cell Death Differ.* 15, 89-93.
- 28 Shizue Ohsawa, Tomomi Watanabe, Toshiaki Katada, Hiroshi Nishina, Masayuki Miura (2008) Novel antibody to human BASP1 labels apoptotic cells post-caspase activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371, 639-643.
- 29 Yoshio Marumoto, Shuji Terai, Yohei Urata, Toshihiko Matsumoto, Yuko Mizunaga, Naoki Yamamoto, Haiyan Jin, Koichi Fujisawa, Tomoaki Murata, Koh Shinoda, Hiroshi Nishina, Isao Sakaida (2008). Continuous high expression of XBP1 and GRP78 is important for the survival of bone marrow cells in CCl4-treated cirrhotic liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 367, 546-552.

[学会発表] (計 3 6 件)

- Yoichi Asaoka and Hiroshi Nishina: Negative Regulation of Wnt11 Expression by Jnk Signaling during Convergent Extension [9 th International meeting on ZEBRAFISH DEVELOPMENT AND GENETICS , Wisconsin, USA, June, 2010]
- Yoichi Asaoka and Hiroshi Nishina: Liver biology and disease: lessons from mutant fish [The Joint Symposium of the 5th International Symposium of Institute Network and the International Symposium Commemorating Inauguration of Kanazawa University Cancer Research Institute,

- Kanazawa, June, 2010]
3. Hiroshi Nishina; The LIM protein Ajuba is required for ciliogenesis and left-right axis determination in medaka [FASEB Summer Research Conferences 2010, Aspen, USA, August, 2010]
 4. Hiroshi Nishina; Regulation of ES cell differentiation [Lectures on Organogenesis and Regeneration in Fayoum University, Fayoum, Egypt, October, 2010]
 5. Hiroshi Nishina; Generation and Regeneration of liver [Fayoum University International Symposium on Stem Cells, Fayoum, Egypt, October, 2010]
 6. 仁科博史; 細胞死調節因子 Daxx による分子時計制御 [細胞死研究会; 2010 年 1 月/京都]
 7. 仁科博史; 小型魚類を用いたトランスポートソーム下流シグナル伝達系の解析 [膜輸送公開シンポジウム; 2010 年 3 月/大阪]
 8. 仁科博史; 肝細胞の増殖を制御するシグナル伝達の解析 [第 12 回日本肝臓医生物学会; 2010 年 4 月/静岡]
 9. 仁科博史; マウスやメダカを用いた MAP キナーゼシグナル伝達系の生理機能の解析 [東京女子医大セミナー; 2010 年 5 月/東京]
 10. 仁科博史; 小型魚類メダカを用いた肝臓研究 [第 7 回日本胎盤臨床研究会; 2010 年 5 月/東京]
 11. 仁科博史; 小型魚類メダカを用いた肝臓左右性決定機構の解明 [第 17 回肝細胞研究会; 2010 年 6 月/秋田]
 12. 山崎世和、仁科博史; ストレス応答性キナーゼ MKK7 欠損マウスにおける脳形成異常 [第 9 回生命科学研究会; 2010 年 6 月/筑波]
 13. 浅岡洋一、仁科博史; ストレス応答性 JNK シグナル伝達系のゼブラフィッシュ初期胚における役割 [第 16 回小型魚類研究会; 2010 年 9 月/埼玉]
 14. 仁科博史; マウスやメダカを用いた肝形成機構の解明 [北里大学セミナー; 2010 年 10 月/東京]
 15. 仁科博史; 小型魚類メダカを用いた肝形成研究 [第 22 回分子糖尿病研究会; 2010 年 12 月/東京]
 16. 仁科博史/高橋良輔世話人ワークショップ; 小型魚類メダカやゼブラフィッシュを用いた疾患研究 [BMB2010; 2010 年 12 月/神戸]
 17. 仁科博史; 小型魚類ゼブラフィッシュおよびメダカを用いた器官形成機構の解明 [徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部セミナー; 2010 年 12 月/徳島]
 18. Hiroshi Nishina; Physiological roles of Hippo signaling pathway using Medaka, *Oryzias Latipes*. [RASSF First International Symposium, Banff, Canada, February, 2009]
 19. 仁科博史; モデル生物を用いた「細胞の生と死」を制御するシグナル伝達系の解析 [埼玉大学セミナー; 2009 年 2 月/浦和]
 20. 仁科博史; 小型魚類を用いた SAPK/JNK シグナル系の解析 [生理学研究所セミナー; 2009 年 2 月/岡崎]
 21. 中村貴、仁科博史; 顕微質量分析装置を用いた再生肝の解析 [第 16 回肝細胞研究会; 2009 年 6 月/山形]
 22. 高橋真也 堅田利明 仁科博史; NMD 制御因子 Upf1 はユビキチンリガーゼとして機能する [RNA 学会; 2009 年 7 月/新潟]
 23. 田中正彦、前濱朝彦、仁科博史 「共培養系を用いた高効率な異常型プリオンタンパク質伝播実験系の確立」平成 21 年度 文部科学省科学研究費補助金特定領域「G 蛋白質シグナル」研究班会議、2009 年 9 月、千葉
 24. 仁科博史; メダカ扁平胚 *hirame* 変異体の単離と解析 [理化学研究所 CDB; 2009 年 10 月/神戸]
 25. 仁科博史/畑裕世話人シンポジウム; 細胞死・細胞増殖制御を司る新しいシグナル伝達系 Hippo pathway [第 82 回日本生化学会大会; 2009 年 10 月/神戸]
 26. 仁科博史; 小型魚類を用いた器官形成シグナルの解析 [東京大学薬学セミナー; 2009 年 11 月/東京]
 27. Shinya Takahashi, Toshiaki Katada, Hiroshi Nishina; Caf1 regulates translocation of ribonucleotide reductase by releasing nucleoplasmic Spd1-Suc22 assembly [RNA 2008 Thirteenth Annual Meeting of the RNA Society, Berlin, Germany, July 28th-August 3rd, 2008]
 28. 仁科博史主催; 第 7 回日本肝臓医生物学会; 2008 年 5 月/東京
 29. 仁科博史; 細胞の生死および組織・器官の形成を制御する Hippo シグナル伝達系 [山口肝臓シンポジウム; 2008 年 3 月/宇部]
 30. 仁科博史; 小型魚類を用いた肝疾患モデルスクリーニング [日本製薬工業協会・創薬部会; 2008 年 6 月/東京]
 31. 仁科博史; マウスやメダカを用いた器官

形成の研究 [東京工業大学; 2008年6月/横浜]

32. 仁科博史; 小型魚類を用いた組織や器官形成に関わるシグナル伝達系の解析 [千葉大学医学部発生生物学セミナー; 2008年9月/千葉]
33. 仁科博史; ヒト疾患を模倣するメダカ変異体の単離と薬剤スクリーニング系の開発 [JAXA宇宙生物学研究室セミナー; 2008年9月/東京]
34. 仁科博史; 小型魚類を用いたシグナル伝達系の解析 [Metabolic Research: Cutting Edge; 2008年9月/東京]
35. 仁科博史; 肝臓学の動向 [早稲田大学先進理工学部; 2008年10月/東京]
36. 仁科博史; 脊椎動物の初期胚形成制御におけるSAPK/JNKシグナル伝達系の役割 [BMB2008; 2008年12月/神戸]

[図書] (計3件)

- ① 仁科博史: 分子細胞生物学 第6版 (Lodish et al.) (翻訳分担) 東京化学同人 (2010) 仁科博史: 生物学事典、東京化学同人 (執筆分担) (2010)
- ② 仁科博史: 生物学事典、東京化学同人 (執筆分担) (2010)
- ③ 仁科博史: シグナル伝達の分子機構: ベーシックマスター生化学; 325-345 オーム社 (執筆分担) (2008)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/mri/dbio/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仁科 博史 (NISHINA HIROSHI)
東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授
研究者番号: 60212122

(2) 研究分担者

浅岡 洋一 (ASAOKA YOICHI)
東京医科歯科大学難治疾患研究所・助教
研究者番号: 10436644