

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22130003

研究課題名（和文）癌幹細胞の細胞周期制御機構の解明と治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of mechanism underlying cell cycle regulation and development of therapeutic strategy

研究代表者

中山 敬一（Nakayama, Keiichi）

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：80291508

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 139,600,000円

研究成果の概要（和文）：治療抵抗性の癌幹細胞は、正常の組織幹細胞と同じく非増殖画分（G0期）にあると考えられている。多くの抗癌剤や電離放射線による癌治療は、細胞周期が高度に進行している細胞を標的としており、G0期にある癌幹細胞に対しては無効である。われわれは、生化学的方法または遺伝学的方法によって、G0期維持因子（G0 maintenance factor: G0-MF）の条件を満たす二つの分子Fbxw7とp57を同定した。さらにわれわれは、白血病幹細胞（白血病における癌幹細胞）においてFbxw7とp57がG0-MFとして機能するかどうかを実証した。

研究成果の概要（英文）：Most cancer stem cells (CSCs) are quiescent, and this characteristic provides these cells with resistance to conventional anticancer therapies that preferentially target dividing cells. CSCs that persist in spite of therapies may result in relapses and metastases. Here we show that Fbxw7 and p57 play a pivotal role in maintenance of quiescence in leukemia-initiating cells (LICs) of chronic myeloid leukemia (CML). Our findings reveal that ablation of Fbxw7 or p57 in a mouse model of CML results in disruption of quiescence in LICs. Furthermore, we demonstrate that LICs lacking Fbxw7 or p57 are sensitive to currently available anticancer drugs and combination therapy with Fbxw7/p57 depletion and these drugs is able to eradicate LICs, leading to a decreased relapse rate and a significant survival advantage. Such combination therapy is also effective for human CML LICs, supporting our conclusion that Fbxw7 and p57 are promising targets for the treatment of human leukemia.

研究分野：分子生物学

キーワード：癌幹細胞 細胞周期 静止期 ユビキチンリガーゼ CDKインヒビター

1. 研究開始当初の背景

これまで多くの組織幹細胞の研究によって、幹細胞性 (stemness) の維持において細胞周期の静止が必要条件であるという例は数多く示されている [Arai et al., *Cell* 118: 149-61, 2004]。特に G0 期への脱出と再進入については、われわれをはじめとする多くのグループがその制御機構の主役がそれぞれアクセル分子 (サイクリン、c-Myc 等) とブレーキ分子 (p27、p57 等) であることを示してきた。さらにこれらのタンパク質分解を通じて上位から量的に調節するユビキチンリガーゼ群 (Fbw7, Skp2) がこの制御に関わっていることも明らかにしてきた [Nakayama & Nakayama, *Nature Rev. Cancer* 6: 369-381, 2006] (図参照)。近年この「細胞周期の静止性」やそれが幹細胞性に必要である点等は、癌幹細胞においても例外ではないと信じられるようになってきた [Ito et al., *Nature* 453: 1072-8, 2008]。治療抵抗性の癌幹細胞は、正常の組織幹細胞と同じく非増殖画分 (G0 期) にあると考えられている。多くの抗癌剤や電離放射線による癌治療は、細胞周期が高度に進行している細胞を標的としており、G0 期にある癌幹細胞に対しては無効である。そこで癌幹細胞を G0 期から追い出す方法論の開発が、癌の根本的治療法の確立にとって避けては通れない課題となっており、そのためには癌幹細胞における G0 期停止のメカニズムの解明が急務であった。

2. 研究の目的

治療抵抗性の癌幹細胞は、正常の組織幹細胞と同じく非増殖画分 (G0 期) にあると考えられている。多くの抗癌剤や電離放射線による癌治療は、細胞周期が高度に進行している細胞を標的としており、G0 期にある癌幹細胞に対しては無効である。本研究では、G0 期癌幹細胞を標的とするため、以下の研究を推進する。まず (1) 癌幹細胞が G0 期にとどまる分子メカニズムを解明する。具体的にはわれわれが今まで解析を進めてきた「G0 期維持因子 (G0 maintenance factor: G0-MF)」の有力候補である CDK インヒビターやユビキチンリガーゼを中心に、それらの癌幹細胞における発現や機能を各種癌細胞株において検討を加える。もし有力な分子が発見されればこれを鍵分子として、次に (2) その鍵分子を条件的に破壊できる遺伝子操作マウスを樹立する。具体的には Cre-loxP システムを使用して誘導的プロモーター化に Cre を発現させるトランスジェニックマウスと鍵分子のコンディショナルノックアウトマウスを交配して、遺伝子改変マウスを作製する。さらに (3) その遺伝子操作マウスを発癌モデルマウス (Bcr-Abl 融合癌遺伝子による慢性骨髄性白血病モデルマウスや化学発癌剤による大腸癌発癌モデルマウス) と交配し、癌が治癒するかを検討する。もしこれら

の実験により破壊した鍵分子が癌幹細胞の維持に必要という証拠が得られれば、(4) その分子に対する阻害剤を探索し、発癌モデルマウスに投与して効果判定を行う。以上により、最終的に癌幹細胞を G0 期に留まらせない「追い出し療法」を確立する。得られた情報を、ヒト癌幹細胞を用いて再検討し、既存の抗癌剤と併用することによる癌幹細胞根絶技術の確立を目指す。

3. 研究の方法

われわれが開発した、次世代プロテオミクス技術を用いた超微量サンプルからのタンパク質絶対定量法を利用して、正常組織幹細胞および癌幹細胞分画に高発現している細胞周期制御分子を探索した。この中で細胞学的実験によって「G0 期維持因子 (G0 maintenance factor: G0-MF)」を同定した。この G0-MF を条件的に破壊できる遺伝子操作マウスを樹立し、発癌誘導を行って G0-MF の欠失が癌幹細胞に対してどのような影響を及ぼすのかを検討した。さらに有望な G0-MF に対して阻害剤を探索し、モデルマウスにおいて実際に治療実験を行い、その有効性を実証する試みも行った。

4. 研究成果

われわれは、生化学的方法または遺伝学的方法によって、G0 期維持因子 (G0 maintenance factor: G0-MF) の条件を満たす二つの分子 Fbxw7 と p57 を同定した。

次にわれわれは、白血病幹細胞 (白血病における癌幹細胞) において Fbxw7 が G0-MF として機能するかどうかを検証した。まず、造血幹細胞に慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) の原因遺伝子である BCR-ABL を導入した後、この細胞をレシピエントマウスに移植することにより CML マウスモデルを作製した。そして、白血病細胞において遺伝学的に Fbxw7 を欠損させ、白血病幹細胞の細胞周期解析を行った。すると、Fbxw7 の欠損により (*Fbxw7^{Δ/Δ}*)、静止期に留まっている白血病幹細胞が減少すること、およびこの減少が c-Myc の片方のアリルを欠損させることにより (*Fbxw7^{Δ/Δ}/c-Myc^{+Δ}*) 回復することが明らかとなった。この結果は、Fbxw7 が c-Myc を分解することにより、白血病幹細胞を静止期に維持していることを示しており、世界で初めて癌幹細胞の静止期維持因子を同定したことになる。

癌幹細胞の静止期維持機構は抗癌剤への抵抗性の原因となっていることが知られている。CML に対する抗癌剤に関しては、これまでに数種類の BCR-ABL 阻害剤が開発されており、実際に CML 患者の治療に用いられている。しかし、これらの BCR-ABL 阻害剤は白血病細胞には著効するものの、これらの薬剤の投与中も白血病幹細胞は生存していると考えられている。そこで BCR-ABL 阻害剤の一つであるイマチニブを CML マウスに投与したと

ころ、アポトーシスを起こす白血病幹細胞の割合が Fbxw7 の欠損により著明に亢進することが判明した。このことは、Fbxw7 を欠損させることにより、白血病幹細胞が抗癌剤に感受性となることを示している。

われわれは、Fbxw7 欠損白血病幹細胞がイマチニブに感受性となっていたことから、Fbxw7 欠損とイマチニブを併用することにより、イマチニブ治療中止後の白血病の再発を抑えることができるのではないかと考えた。CML マウスの生存率を調べたところ、イマチニブ単独投与群では無治療群と比較して生存期間は延長したものの、イマチニブ投与を中止するとほとんどのマウスにおいて再発を認めた。これとは対照的に、Fbxw7 欠損+イマチニブ併用療法群のマウスでは、イマチニブ投与を中止しても再発がほとんどみられなかった。この結果は、Fbxw7 欠損とイマチニブを併用することにより、白血病幹細胞が根絶されたことを示している。最後にわれわれは、この併用療法の効果がヒト CML 由来の白血病幹細胞に対してもみられることを確認し、白血病治療において Fbxw7 が有望な標的であると結論づけた。

同様の結果は、もう一つの G0-MF 候補分子である p57 においても得られた。p57 の発現は Fbxw7 よりもより幹細胞分画に局限しており、これをマーキングすることによって幹細胞の同定を容易にし、その性質の解明を促進するものと考えられた。

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 20 件)

Furutachi, S., Miya, H., Watanabe, T., Kawai, H., Yamasaki, N., Harada, Y., Imayoshi, I., Nelson, M., Nakayama, K. I., Hirabayashi, Y., Gotoh, Y.: Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nature Neurosci.*, in press (2015). 査読有. DOI: 10.1038/nn.3989

Yumimoto, K., Akiyoshi, S., Ueo, H., Sagara, Y., Onoyama, I., Ueo, H., Ohno, S., Mori, M., Mimori, K., Nakayama, K. I.: F-box protein FBXW7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner. *J. Clin. Invest.*, 125: 621-635 (2015). 査読有. DOI: 10.1172/jci78782

Kanatsu-Shinohara, M., Onoyama, I., Nakayama, K. I., Shinohara, T.: Skp1-Cullin-F-box (SCF)-type ubiquitin ligase FBXW7 negatively regulates spermatogonial stem cell self-renewal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 111: 8826-8831 (2014). 査読

有. DOI: 10.1073/pnas.1401837111

Matsumoto, A., Takeishi, S., Nakayama, K. I.: p57 regulates T-cell development and prevents lymphomagenesis by balancing p53 activity and pre-TCR signaling. *Blood*, 123: 3429-3439 (2014). 査読有. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532390

Yumimoto, K., Matsumoto, M., Onoyama, I., Imaizumi, K., Nakayama, K. I.: F-box and WD repeat domain-containing-7 (Fbxw7) protein targets endoplasmic reticulum-anchored osteogenic and chondrogenic transcriptional factors for degradation. *J. Biol. Chem.*, 288: 28488-28502 (2013). 査読有. DOI: 10.1074/jbc.M113.465179

Furutachi, S., Matsumoto, A., Nakayama, K. I., Gotoh, Y.: p57 controls adult neural stem cell quiescence and modulates the pace of lifelong neurogenesis. *EMBO J.*, 32: 970-981 (2013). 査読有. DOI: 10.1038/emboj.2013.50

Reavie, L., Buckley, S. M., Loizou, E., Takeishi, S., Aranda-Orgilles, B., Ndiaye-Lobry, D., Abdel-Wahab, O., Ibrahim, S., Nakayama, K. I., Aifantis, I.: Regulation of c-Myc ubiquitination controls chronic myelogenous leukemia initiation and progression. *Cancer Cell*, 23: 362-375 (2013). 査読有. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.01.025

Takeishi, S., Matsumoto, A., Onoyama, I., Naka, K., Hirao, A., Nakayama, K. I.: Ablation of Fbxw7 eliminates leukemia-initiating cells by preventing quiescence. *Cancer Cell*, 23: 347-361 (2013). 査読有. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.01.026

Hirano, A., Yumimoto, K., Tsunematsu, R., Matsumoto, M., Oyama, M., Kozuka-Hata, H., Nakagawa, T., Lanjakornsiripan, D., Nakayama, K. I., *Fukada, Y. (Co-corresponding author): FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes. *Cell*, 152: 1106-1118 (2013). 査読有. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.054

Saita, S., Shirane, M., Nakayama, K. I.: Selective escape of proteins from the mitochondria during mitophagy. *Nature Commun.*, 4: 1410 (2013). 査読有. DOI: 10.1038/ncomms2400

Yokobori, T., Mimori, K., Iwatsuki,

M., Ishii, H., Tanaka, F., Sato, T., Toh, H., Sudo, T., Iwaya, T., Tanaka, Y., Onoyama, I., Kuwano, H., Nakayama, K. I., Mori, M.: Copy number loss of FBXW7 is related to gene expression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Oncol.*, 41: 253-259 (2012). 査読有. DOI: 10.3892/ijo.2012.1436

Chan, C. H., Li, C. F., Yang, W. L., Gao, Y., Lee, S. W., Feng, Z., Huang, H. Y., Tsai, K. K., Flores, L. G., Shao, Y., Hazle, J. D., Yu, D., Wei, W., Sarbassov, D., Hung, M. C., Nakayama, K. I., Lin, H. K.: The Skp2-SCF E3 ligase regulates Akt ubiquitination, glycolysis, herceptin sensitivity, and tumorigenesis. *Cell*, 149: 1098-1111 (2012). 査読有. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.065

Nishiyama, M., Skoultchi, A. I., Nakayama, K. I.: Histone H1 recruitment by CHD8 is essential for suppression of the Wnt-beta-catenin signaling pathway. *Mol. Cell. Biol.*, 32: 501-512 (2012). 査読有. DOI: 10.1128/MCB.06409-11

Moroishi, T., Nishiyama, M., Takeda, Y., Iwai, K., Nakayama, K. I.: The FBXL5-IRP2 axis is integral to control of iron metabolism in vivo. *Cell Metab.*, 14: 339-351 (2011). 査読有. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.07.011

Matsumoto, A., Takeishi, S., Kanie, T., Susaki, E., Onoyama, I., Tateishi, Y., Nakayama, K., Nakayama, K. I.: p57 is required for quiescence and maintenance of adult hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*, 9: 262-271 (2011). 査読有. DOI: 10.1016/j.stem.2011.06.014

Zou, P., Yoshihara, H., Hosokawa, K., Tai, I., Shinmyozu, K., Tsukahara, F., Maru, Y., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Suda, T.: p57(Kip2) and p27(Kip1) cooperate to maintain hematopoietic stem cell quiescence through interactions with Hsc70. *Cell Stem Cell*, 9: 247-261 (2011). 査読有. DOI: 10.1016/j.stem.2011.07.003

Inuzuka, H., Shaik, S., Onoyama, I., Gao, D., Tseng, A., Maser, R. S., Zhai, B., Wan, L., Gutierrez, A., Lau, A. W., Xiao, Y., Christie, A. L., Aster, J., Settleman, J., Gygi, S. P., Kung, A. L., Look, T., Nakayama, K. I., DePinho, R. A., Wei, W.: SCF(FBW7) regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction. *Nature*, 471: 104-109

(2011). 査読有. DOI: 10.1038/nature09732

Wu, H., Pomeroy, S. L., Ferreira, M., Teider, N., Mariani, J., Nakayama, K. I., Hatakeyama, S., Tron, V. A., Saltibus, L. F., Spyropoulos, L., Leng, R. P.: UBE4B promotes Hdm2-mediated degradation of the tumor suppressor p53. *Nature Med.*, 17: 347-355 (2011). 査読有. DOI: 10.1038/nm.2283

Onoyama, I., Suzuki, A., Matsumoto, A., Tomita, K., Katagiri, H., Oike, Y., Nakayama, K., Nakayama, K. I.: Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver. *J. Clin. Invest.*, 121: 342-354 (2011). 査読有. DOI: 10.1172/JCI40725

Katagiri, K., Ueda, Y., Tomiyama, T., Yasuda, K., Toda, Y., Ikehara, S., Nakayama, K. I., Kinashi, T.: Deficiency of Rap1-binding protein RAPL causes lymphoproliferative disorders through mislocalization of p27kip1. *Immunity*, 34: 24-38 (2011). 査読有. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.12.010

〔学会発表〕(計19件)

中山敬一. がん幹細胞を撲滅する:細胞周期研究から生まれた逆転の発想. 日本生化学会東北支部第81回例会・シンポジウム. 仙台. (5/9, 2015).

中山敬一. がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法. 第12回日本免疫治療学研究会学術集会. 東京. (2/28, 2015).

中山敬一. がんにおける二つの謎:がん幹細胞とワールブルグ効果. 第3回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会. 福岡. (2/21, 2015).

中山敬一. がんにおける二つの謎:がん幹細胞とワールブルグ効果. 第134回山口県医師会生涯研修セミナー. 山口. (11/9, 2014).

中山敬一. 癌幹細胞の理解と制御:癌を完治させる治療戦略. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. (9/26, 2014).

中山敬一. ユビキチンリガーゼ FBXL5による鉄代謝制御とその破綻. 第38回鉄バイオサイエンス学会学術集会. 仙台. (9/6, 2014).

中山敬一. がんの完治に向けた次世代型アプローチ. 第50回姫路市医師会夏期大学. 姫路. (7/27, 2014).

中山敬一. がん治療における Fbxw7 抑制の二面性:光と影. 第86回日本生化学会大会. 横浜. (9/12, 2013).

Nakayama, K. I. Cell cycle and cancer stem cells: Abrogation of quiescence

by Fbw7 ablation eliminates leukemia stem cells. ISEH 42nd Annual Scientific Meeting. Vienna, Austria. (8/23, 2013).
Nakayama, K. I. Fbw7 is essential for maintenance of quiescence and function of cancer stem cells. 35th Naito Conference. Sapporo. (7/12, 2013).
中山敬一, 西山正章, 諸石寿朗. ユビキチン化による鉄代謝制御機構とその破綻. 第85回日本生化学会大会. 福岡. (12/16, 2012).
中山敬一. 正常幹細胞と癌幹細胞におけるG0期維持機構: "G0期追出し療法"による癌根治の可能性. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡. (12/11, 2012).
中山敬一. G0期維持機構の解明: 癌幹細胞を撲滅できるか?. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌. (9/19, 2012).
中山敬一. がん幹細胞と細胞周期: "G0期追出し療法"によるがん根治の可能性. 第3次 対がん10か年総合戦略・文科省がん研究支援活動合同公開シンポジウム. 東京. (1/31, 2012).
中山敬一. がん幹細胞の細胞周期制御機構の解明に基づく治療法の開発. 第49回日本癌治療学会学術集会. 名古屋. (10/27, 2011).
中山敬一. 細胞周期と癌幹細胞. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋. (10/3, 2011).
中山敬一. Cell cycle and cancer stem cells. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会. 福岡. (7/17, 2011).
中山敬一. 癌幹細胞性に必要なG0期維持機構. 第15回日本がん分子標的治療学会. 東京. (6/24, 2011).
Nakayama, K., Onoyama, I., Matsumoto, A., Ishikawa, Y., Aoyama, S., Nakayama, K. I. Tissue-specific functions of Fbxw7 revealed by conditional gene targeting in multiple organs. Cold Spring Harbor Symposium "The Ubiquitin Family". Cold Spring Harbor, NY. (5/19, 2011).

〔図書〕(計11件)

武石昭一郎, 中山敬一. DNA量の変化などを用いた細胞周期の解析. 実験医学別冊「直伝! フローサイトメトリー 面白いほど使いこなせる!」(中内啓光, 清田純 編) pp. 46-57. 羊土社 (東京). (2014).
沖田康孝, 中山敬一. 形態学的・生化学的变化を用いたアポトーシスの解析. 実験医学別冊「直伝! フローサイトメトリー 面白いほど使いこなせる!」(中内啓光, 清田純 編) pp. 72-83. 羊土社 (東京). (2014).

中山敬一. 総論. がん基盤生物学—革新的シーズ育成に向けて— (清木元治, 秋山徹, 石川冬木, 内海潤, 近藤豊, 中山敬一, 平尾敦 編) pp. 261-264. 南山堂 (東京). (2013).
武石昭一郎, 中山敬一. がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発. がん基盤生物学—革新的シーズ育成に向けて— (清木元治, 秋山徹, 石川冬木, 内海潤, 近藤豊, 中山敬一, 平尾敦 編) pp. 265-268. 南山堂 (東京). (2013).
松本雅記, 中山敬一. 発現変動タンパク質を見つける: 新規プロテオミクスによる絶対定量を例に. 実験医学別冊「見つける、量る、可視化する! 質量分析実験ガイド」(杉浦悠毅, 末松誠 編) pp. 81-90. 羊土社 (東京). (2013).
沖田康孝, 中山敬一. 疾患モデルの作製と利用—がん. モデル動物利用マニュアル (中村卓郎 編) pp. 188-199. エル・アイ・シー (東京). (2012).
中山敬一, 蟹江共春. タンパク質分解. イラストで徹底理解するシグナル伝達キーワード事典 (山本雅, 仙波憲太郎, 山梨裕司 編) pp. 203-214. 羊土社 (東京). (2012).
諸石寿朗, 中山敬一. ユビキチン. 生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール (小幡裕一, 城石俊彦, 芹川忠夫, 田中啓二, 米川博通 編) pp. 199-209. エル・アイ・シー (東京). (2011).
松本雅記, 中山敬一. プロテオミクスが拓く細胞周期研究. 細胞周期フロンティア (佐方功幸, 稲垣昌樹, 岸本健雄 編) pp. 23-28. 共立出版 (東京). (2010).
洲崎悦生, 中山敬一. G0期とその周辺: 細胞周期の停止と再増殖の分子メカニズム. 細胞周期フロンティア (佐方功幸, 稲垣昌樹, 岸本健雄 編) pp. 212-217. 共立出版 (東京). (2010).
松本雅記, 中山敬一. in vitro 安定同位体標識法によるリン酸化の定量解析. 実験医学別冊「創薬・タンパク質研究のためのプロテオミクス解析」(小田吉哉, 長野光司 編) pp. 31-37. 羊土社 (東京). (2010).

〔産業財産権〕

出願状況 (計2件)

名称: 新規悪性腫瘍診断技術
発明者: 中山敬一, 三森功士
権利者: 国立大学法人九州大学
種類: 特許出願
番号: 特願 2014-266001
出願年月日: 2014年12月26日
国内外の別: 国内

名称：有機酸重合体を有効成分とする癌細胞
の生着予防又は生着抑制のための医薬
発明者：中山敬一、弓本佳苗、城森孝仁
権利者：国立大学法人九州大学、株式会社三
和化学研究所
種類：特許出願、PCT 出願
番号：特願 2013-162872(PCT/JP2014/070598)
出願年月日：2013 年 8 月 6 日
国内外の別： 国内・国外

取得状況（計 1 件）

名称：タンパク質の定量方法
発明者：中山敬一、松本雅記
権利者：国立大学法人九州大学
種類：特許登録
番号：特許第 5468073 号
出願年月日：2009 年 7 月 17 日
取得年月日：2014 年 2 月 7 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

中山 敬一 (NAKAYAMA, Keiichi)
九州大学生体防御医学研究所・主幹教授
研究者番号：8 0 2 9 1 5 0 8

(2)研究分担者

西山 正章 (NISHIYAMA, Masaaki)
九州大学生体防御医学研究所・助教
研究者番号：5 0 4 2 3 5 6 2

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし