

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08304

研究課題名(和文) がん抑制遺伝子(PITX1)の機能解析による細胞老化分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of cellular senescence molecular mechanism through function analysis of tumor suppressor gene (PITX1) .

研究代表者

久郷 裕之 (KUGOH, Hiroyuki)

鳥取大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40225131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、SASP経路におけるPITX1の役割を検討し、細胞老化現象および発がん機構への関連を明らかにすることを目的に研究を実施した。その結果、PITX1が、SASP経路の主要なマーカー因子として知られているIL-6およびIL-8、両方の正の発現制御に直接関与していることを見出した。さらにそれは、SASP経路においてp16といった細胞老化誘導因子の発現上昇も伴うものであった。一方で、Pitx1をコンディショナルにKOできるアレルをもつマウスを世界で初めて作成した。以上の結果から、PITX1がSASP経路内で一連の分子シグナルにおける新たな制御因子として機能している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the role of PITX1 in the SASP pathway and conducted research to clarify the relationship between cellular senescence and carcinogenesis mechanism. As a result, we found that PITX1 is directly involved in the positive expression regulation of both IL-6 and IL-8, which are known as the major marker factors of the SASP pathway. Furthermore, it was accompanied by increased p16 mRNA transcription level which known cell senescence factor in the SASP pathway. On the other hand, we succeeded in establishing of the Pitx1 KO mouse which can conditionally knock down of Pitx1 gene allele. These results suggested that PITX1 may function as a novel regulatory factor in a series of molecular signals in the SASP pathway.

研究分野：染色体工学

キーワード：がん SASP 細胞老化 個体老化 炎症

1. 研究開始当初の背景

細胞老化は、不可逆的な細胞周期の停止が生じる現象である。細胞老化は、細胞分裂に伴うテロメアの短縮に起因する Replicative senescence (RS) およびがん遺伝子の活性化 Oncogene induced cellular senescence (OIS)、電離放射線や活性酸素などによる外的、内因的ストレスが原因となる Stress induced senescence (SIS) とよばれるものに大別され、がんを含む疾病の防御機構や老人病や個体の老化に重要な役割を担っている。

細胞の分裂寿命を規定する“分子時計”としての働きをもつことが知られている染色体末端に存在するテロメアは、細胞分裂とともに短縮し、組織再生が不十分になり老化の原因となることが示唆されている。また、ゲノム不安定性が生じるとともに細胞老化を誘導し、死滅させていくことでがん化の抑制に寄与している。さらに、テロメア短縮は、ストレス、喫煙、肥満などの程度に相関することが知られており、環境因子にも影響が認められ、がんを含め様々な疾患の発生原因となると考えられている。さらに、肺線維症も併せて認められる先天性角化異常症や特発性肺線維症では、共通にテロメアの短縮とテロメア関連遺伝子の変異が報告されている。このことから、最終的に重篤な組織不全を誘発する線維化の発生機序に、テロメア短縮を介した組織幹細胞の機能衰退が関わっている可能性が考えられる。

一方、高い増殖能を有するがん細胞あるいは胚性幹細胞 (Embryonic stem cells; ES 細胞)・組織幹細胞・人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPS 細胞) においては、テロメアの伸長にはたらく酵素として知られているテロメラーゼが活性化され、テロメア長が一定に保たれ、数多くの細胞分裂を可能にさせている。このように、テロメラーゼにおけるテロメア長の制御は、がん細胞の成立や幹細胞の存続に対して極めて重要な役割を果たしていると考えられる (Current Opinion in Genetics & Development., 20: 190-196, 2010)。

正常細胞中でテロメラーゼの発現を抑える内在性因子の存在は予測されていたものの、その多くが外来遺伝子の強制発現を用いた解析によったものであり、従来法ではその同定は困難であり長らく実体は不明であった。申請者は、染色体工学技術を用いて、1コピーに該当するゲノム断片導入により「生理的発現の回復」をさせることでテロメラーゼ活性を抑制する遺伝子として paired-like homeodomain 1 (*PITX1*) を突きとめ、新規のテロメラーゼ抑制遺伝子として報告した (Mol. Cell. Biol., 2011)。*PITX1* は、

抑制性転写因子としてテロメラーゼの主要構成因子である *TERT* 遺伝子の 5' 制御領域に直接結合し、*TERT* の発現を抑制していた。さらに、*PITX1* を制御している上流因子としてマイクロ RNA19b (miR19-b) を同定し、マイクロ RNA が直接がん抑制遺伝子を調整することによりテロメラーゼをコントロールする制御経路をはじめて明らかにした。

加えて先行研究より、*PITX1* が制御する因子を明らかにするために、クロマチン免疫沈降法シーケンシング (Chromatin Immunoprecipitation-sequencing:

ChIP-seq) 解析によるヒト正常細胞における網羅的発現動態を検討した。得られたデータは、MACS2 プログラムで同定されたピーク (約 3000 個) について、GREAT ver2

(<http://bejerano.stanford.edu/great/public/html/>) による遺伝子との関連付けと GO

(gene ontology enrichment) 解析を行った結果、興味あることに一番強い関連性を示す因子として炎症性サイトカイン

interleukin-8 (*IL-8*) 関連分子群があげられた。また、同解析で抽出された関連候補遺伝子の中には、Ras シグナル伝達の調節因子があげられた。近年、*PITX1* は *RAS* 遺伝子の制御に関わるがん抑制遺伝子としてはたらいっていることが報告された (Cell., 121: 849-858, 2005)。

さらに、MEME-ChIP プログラム

(<http://meme.nbcr.net/meme/cgi-bin/meme-chip.cgi>) による転写因子の結合配列解析 (モチーフ解析) を行ったところ、既知の *PITX1* 結合配列が同定された。また、興味あることに *PITX1* は、OIS により発現の低下が認められた (発現解析データベース GEO profiles, GDS1637)。これらのことから、この ChIP-seq 解析で得られたデータの信頼性は高いと判断し、*PITX1* は、*IL-8* 関連分子群の制御に関与している可能性を強く示唆した。

加齢とともに様々な組織では、慢性的な炎症が惹起されることが知られている。さらに、最近この炎症が組織幹細胞の老化に関与していることが示唆された (Genes Dev., 26, 2144-2153, 2012)。近年、老化した細胞において、炎症性サイトカイン、細胞増殖因子、細胞外マトリックス分解酵素 (Matrix Metalloproteinase: MMP) など発がん作用に関わる因子群が亢進する現象 (Senescence Associated Secretory Phenotype: SASP) が見出された (EMBO Rep., 10: 228-230, 2009)。細胞老化が誘導される過程では、共通に DNA 損傷が生じ、DNA 損傷応答 (DNA damage response: DDR) が活性化されており、SASP の発現に必須な反応であることが示された。このことから、加齢とともに体内で増えている

老化細胞由来のSASPを介した組織幹細胞の劣化の関与が個体老化の重要な役割を担っている可能性が示唆された。しかし、SASPの制御機構には不明な点が多く残されていた。

2. 研究の目的

申請者は、細胞老化あるいは発がんに関わる新規のテロメラーゼ抑制遺伝子を同定した。先行研究において、*PITX1* は、テロメラーゼの抑制機能に加えて SASP の制御にも重要な役割を担っている可能性が示唆された。そこで本研究では、この仮説を明らかにするために、*PITX1* の *in vitro* および *in vivo* の両側面からの詳細な分子動態・シグナル伝達機構の解明を通して、制御因子群を整理し、そのヒエラルキーの理解から「細胞老化制御ネットワーク」を明らかにし、その情報を元に幹細胞の確立・維持機構への理解や新たな制がんの戦略提示を行うことを目的に実験を実施した。

3. 研究の方法

(1) *PITX1* による SASP 制御機構の解明：先行研究で得られた情報から *PITX1* が直接 SASP 因子の炎症性サイトカイン発現制御に関与しているか明らかにする。

(2) *PITX1* コンディショナルノックアウト (CKO) マウスの作製：時期および組織特異的 *PITX1*-CKO マウスを作製し、個体および組織内における *PITX1* の老化制御の役割を解明する。

(3) *PITX1* の機能制御の解明：*PITX1* の発現制御あるいは相互作用する分子群の同定および機能解析を行う。

(4) *PITX1* 機能に関わる化合物の同定：バイオインフォマティクスを利用した *in silico* 探索より、*PITX1* 抑制化合物を選別し、新たな創薬の創出につなげる。

4. 研究成果

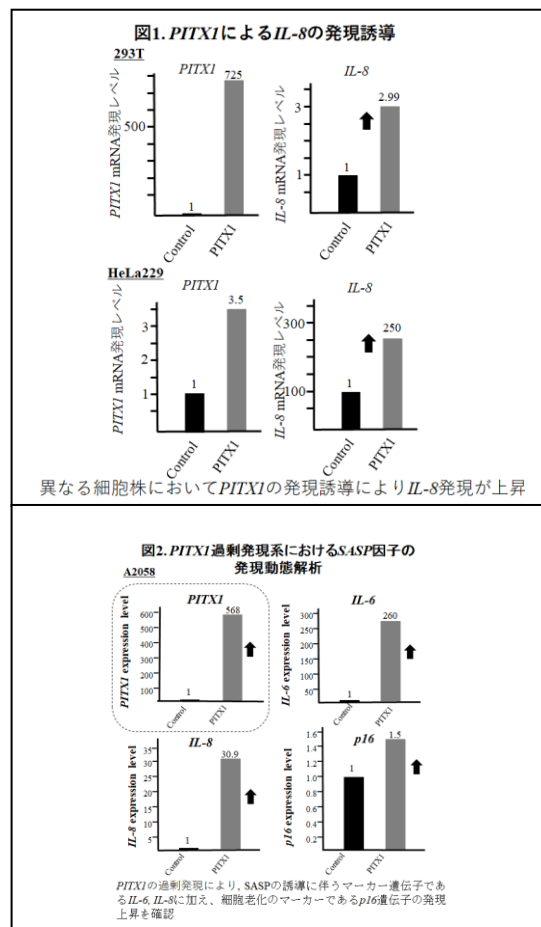
(1) *PITX1* による SASP 制御機構の解明

先行研究の ChIP-seq 解析から、*PITX1* による SASP 関連因子である炎症性サイトカイン *IL-8* の発現制御の可能性が示唆された。そこで、*PITX1* の過剰発現系による *IL-8* の発現動態解析を行った。細胞には 293T, HeLa 細胞に加え、ヒトメラノーマ細胞株である A2058 細胞を用いて、*PITX1* の過剰発現ベクターの導入後、リアルタイム RT-PCR 法を用いた遺伝子発現解析を行った。その結果、*PITX1* の発現上昇に伴って、コントロール群と比較し、HeLa では 250 倍、293T では 3 倍、A2058 では 25 倍と、異なる 3 種の細胞において共通して *PITX1* 発現誘導による *IL-8* の発現上昇が確認された(図 1)。

加えて、A2058 細胞においては老化マーカー

一因子である *p16* の発現上昇も同時に認められた。また、*IL-8* と同様に重要な SASP 関連因子である *IL-6* 遺伝子の発現量についても A2058 細胞株を用いて解析を行ったところ、コントロール群と比較して *PITX1* の発現上昇に伴って、260 倍も発現量の上昇が認められた(図 2)。これらの結果より、*PITX1* の新規機能として *IL-6*、*IL-8* の発現制御の可能性が示唆された。

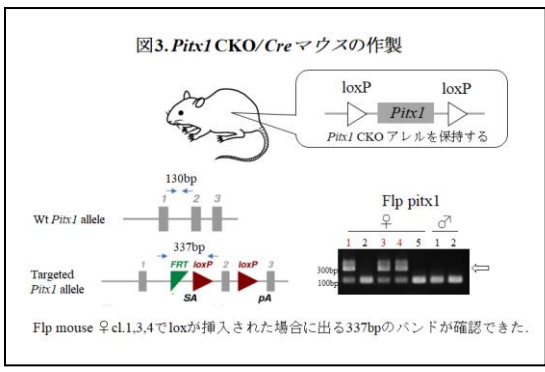
以上の結果から、*PITX1* の新規機能として、炎症性サイトカインの分泌誘導を介して、SASP 制御機構に関与している可能性がより強く示唆された。



(2) *PITX1*-CKO マウスの作製

Pitx1 CKO マウスを作製するために、昨年度に文部科学省の動物作製支援(先端モデル動物支援プラットフォーム)のもと、マウス ES 細胞への *Pitx1* loxP/loxP 遺伝子変異導入、*Pitx1* のエクソン 2 番を Cre/loxP システムによって欠損させることのできるマウス ES 細胞 (*Pitx1* CKO ES 細胞)と片アレルを *LacZ* に置き換えた KO ヴァージョンのマウス ES 細胞 (*Pitx1* KO ES 細胞)を樹立した。本年度は、まずこれら 2 種類のターゲティングを行った ES 細胞を用いてキメラマウスの作製を行った。C57BL/6N マウス由来の胚盤胞へ ES 細胞を移入し、ICR マウスを仮親としてキメラマウスの作出を行った。その結果、3 匹状態の良いキメラマウスが得られた。次に、この内

2匹から精子を回収し、雌のB6マウスと体外受精によって、受精卵を作製し、さらにこの受精卵にFlp mRNAおよびCre mRNAをエレクトロポレーションによって導入した。生まれたマウスはコンディショナルアレルを持つことが予想される。ICRの仮親に移植し、*Pitx1* CKOアレルをもつ雌のマウスが3匹得られた(図3)。



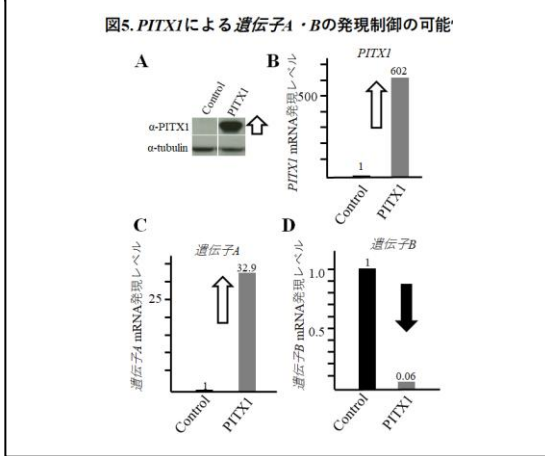
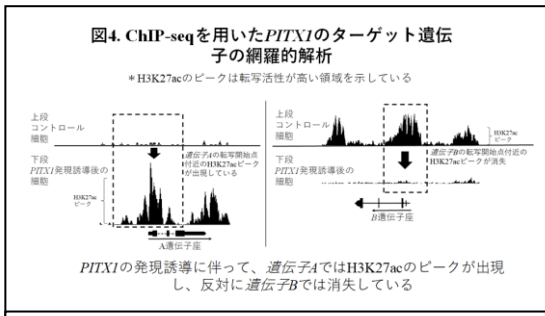
また、対象群として *Pitx1* KOをもつ雌のマウスも3匹作成することができた。今後は、Creマウスと掛け合わせてタモキシフェン存在下で作動する *Pitx1* CKOマウスの作製を行い、*PITX1*とSASP現象の関連性を探る予定である。具体的には、SASPにより直接誘導される肥満肝がんモデルを用いて、発がんへの影響の検証し、さらに老化現象の解析が行い易い、骨、筋肉、神経細胞から得られた組織サンプルの形態観察、老化細胞マーカーである *p21*, *p16*での組織化学免疫染色法での解析、さらにその抽出物から *IL-6*, *8*を含むサイトカイン系の発現動態変化を検証し、*Pitx1*を軸とした炎症性因子の発現誘導と細胞老化およびSASP現象の全体像を明らかにしたい。

(3) *PITX1*機能制御の解明

HeLa細胞に加えて293T細胞およびU2OS細胞を用いてFLAGタグを付加した *PITX1*を安定発現する細胞株を樹立した後、FLAG-*PITX1*タンパクの発現解析を行った。次に、FLAGをターゲットとした抗体によるプルダウンとLC/MS/MS解析により *PITX1*に直接結合する分子群を検索した結果、hnRNPAをはじめとするSASPとの関連が報告されている因子を含む新規の *PITX1*関連遺伝子の候補を見出した。

分子シグナル伝達系における *PITX1*の下流遺伝子を特定するために、FLAGタグによるプルダウン解析に加えて、遺伝子活性化マーカーであるH3K27アセチル化抗体によるChIP-seq法によって網羅的な解析を試みた(図4)。その結果、*IL-6*と*IL-8*の発現を正に制御する遺伝子Aの発現上昇と、負に制御する遺伝子Bを候補として獲得した(図5)。遺伝子AおよびBは *PITX1*による*IL-6*と*IL-8*の発現誘導の下流遺伝子として機能している可能性があり、新規シグナル分子経路の存

在が示唆された。



(4) *PITX1*機能抑制あるいは促進に関わる化合物の同定

データベースおよび文献検索からソラフィニブおよびレゴラフィニブを、*PITX1*の発現を誘導しうる低分子化合物として同定した(Tai WT et al. Hepatology. 63. 1528-43. 2016 / Teng HW et al. Sci Rep. 6. 35308. 2016)。現在、実際に *PITX1*の発現を変化させるかどうか検討を行っている。

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 6 件)

① 著者 : M. Takenobu, M. Osaki, K. Fujiwara, T. Fukuhara, H. Kitano, H. Kugoh, F. Okada

題名 : PITX1 is a possible predictor of the response to chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma.

掲載雑誌: Molecular and Clinical Oncology
巻号: 5 DOI: 10.3892/mco.2016.880
発行年: 2016 査読有

② 著者 : N. Sunamura, T. Ohira, M. Kataoka, D. Inaoka, H. Tanabe, Y. Nakayama, M. Oshimura, H. Kugoh

題名 : Regulation of functional KCNQ10T1 lncRNA by β -catenin.

掲載雑誌: Scientific Reports
巻号: 6 DOI:10.1038/srep20690.
発行年: 2016 査読有

③ 著者 : Y. Tsukazaki, N. Senda, K. Kubo, S. Yamada, H. Kugoh, Y. Kazuki, M. Oshimura

題名 : Development of a High-Sensitivity Quantitation Method for Arginine Vasopressin by High-Performance Liquid

Chromatography Tandem Mass Spectrometry, and Comparison with Quantitative Values by Radioimmunoassay.
掲載雑誌: Analytical Sciences
巻号: 32 DOI:org/10.2116/analsci.32.153
発行年: 2016 査読有

④著者: H. Kugoh, T. Ohira, M. Oshimura
題名: Studies of Tumor Suppressor Genes via Chromosome Engineering
掲載雑誌: Cancers
巻号: DOI:10.3390/cancers8010004.
発行年: 2016 査読有

⑤著者: S. Nishio, T. Ohira, N. Sunamura, M. Oshimura, K Ryoike, H. Kugoh
題名: Repression of hTERT transcription by the introduction of chromosome 3 into human oral squamous cell carcinoma.
掲載雑誌: Biochem Biophys Res Commun.
巻号: 466
DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.119.
発行年: 2015 査読有

⑥著者: T. Ohira, S. Naohiro, Y. Nakayama, M. Osaki, F. Okada, M. Oshimura, H. Kugoh
題名: miR-19b regulates hTERT mRNA expression through targeting PITX1 mRNA in melanoma cells.
掲載雑誌: Scientific Reports
巻号: DOI: 10.1038/srep08201.
発行年: 2015 査読有

[学会発表] (計 21 件)

① 著者: 久郷裕之, 宇野愛海, 大平崇人, 平塚正治, 香月康宏, 押村光雄
題名: 染色体医工学技術を用いた疾患の原因究明、治療法の開発
学会名: 第40回日本分子生物学会
場所: 神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市)
月・年: 12月 2017年

② 著者: 稲岡大悟, 大平崇人, 押村光雄, 中山祐二, 久郷裕之
題名: X染色体不活性化機構の解明に向けた人工染色体の活用
学会名: 先端モデル動物支援 若手技術講習会
場所: グランドホテル滝の湯(長野県茅野市)
月・年: 9月 2017年

③ 著者: 大平崇人, 稲岡大悟, 春日健人, 押村光雄, 門田満隆, 久郷裕之
題名: 染色体工学技術を用いた口腔がん細胞における TERT 抑制因子の探索
学会名: 先端モデル動物支援 若手技術講習会
場所: グランドホテル滝の湯(長野県茅野市)
月・年: 9月 2017年

④ 著者: 中山祐二, 砂村直洋, 大平崇人, 押村 光雄, 久郷裕之
題名: プラスミド免疫沈降法(P1IP)による特定の DNA 配列への結合タンパク質の同定
学会名: 第39回日本分子生物学会
場所: パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
月・年: 11・12月 2016年

⑤著者: 稲岡大悟, 砂村直洋, 大平崇人, 片岡美喜, 押村光雄, 中山祐二, 久郷裕之
題名: 染色体免疫沈降法による長鎖非コー

ド RNA Xist 関連分子群の同定
学会名: 第39回日本分子生物学会
場所: パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
月・年: 11・12月 2016年

⑥著者: 大平崇人, 小島裕正, 黒田悠子, 稲岡大悟, 森脇鏡后, 春日健人, 片岡美喜, 押村光雄, 井上敏昭, 久郷裕之
題名: PITX1 タンパク質は hTERT 発現を制御するために ZCCHC10 と相互作用する
学会名: 第39回日本分子生物学会
場所: パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
月・年: 11・12月 2016年

⑦著者: 片岡美喜, 砂村直洋, 大平崇人, 稲岡大悟, 田辺秀之, 押村光雄, 中山祐二, 久郷裕之
題名: 大腸がんにおける長鎖ノンコーディング RNA KCNQ10T1/LIT1 の機能解明
学会名: 第39回日本分子生物学会
場所: パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
月・年: 11・12月 2016年

⑧ 著者: 久郷裕之
題名: 染色体工学技術を用いた発がん機構の解明-鳥取大学染色体工学研究センターの取組と展望
学会名: 電子情報通信学会医用画像研究会 (招待講演)
場所: 鳥取大学工学部大講堂(鳥取県鳥取市)
月・年: 11月 2016年

⑨ 著者: 稲岡大悟, 砂村直洋, 片岡美喜, 大平崇人, 押村光雄, 中山祐二, 久郷裕之
題名: 染色体工学技術を用いた長鎖ノンコーディング RNA による遺伝子発現制御機構の解明
学会名: 染色体学会第67回年会
場所: 東京大学農学部弥講堂(東京都文京区)
月・年: 11月 2016年

⑩著者: 久郷裕之, 砂村直洋, 片岡美喜, 稲岡大悟, 押村光雄, 大平崇人
題名: 長鎖非コード RNA KCNQ10T1/LIT1 の発現動態が関わる大腸がん発がん機構の解明
学会名: 第75回日本癌学会総会
場所: パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
月・年: 10月 2016年

⑪ 著者: 大平崇人, 稲岡大悟, 井上敏昭, 尾崎充彦, 押村光雄, 久郷裕之
題名: 染色体工学技術を応用した hTERT 抑制遺伝子の単離
学会名: 第3回バイオ創薬研究会
場所: キャリアパスイノベーションセンター(東京都港区)
月・年: 9月 2016年

⑫著者: 稲岡大悟, 砂村直洋, 大平崇人, 片岡美喜, 押村光雄, 中山祐二, 久郷裕之
題名: マウス人工染色体を用いた長鎖非コード RNA Xist 関連分子群の同定法
学会名: 第10回日本エピジェネティクス研究会
場所: 千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市)
月・年: 5月 2016年

⑬著者: 片岡美喜, 砂村直洋, 大平崇人, 稲岡大悟, 田辺秀之, 押村光雄, 中山祐二, 久郷裕之
題名: β -catenin による長鎖ノンコーディ

ング RNA KCNQ10T1/LIT1 の機能的制御機構の
解明
学会名：第 10 回日本エピジェネティクス研
究会
場所：千里ライフサイエンスセンター(大阪
府豊中市)
月・年：5月 2016年

⑭著者：大平崇人，砂村直洋，押村光雄，
岡田太，尾崎充彦，久郷裕之
題名：miR-19b は，メラノーマにおいて
PITX1 を標的としてテロメラーゼ活性を制
御する
学会名：第 10 回日本エピジェネティクス研
究会
場所：千里ライフサイエンスセンター(大阪
府豊中市)
月・年：5月 2016年

⑮著者：H. Kugoh, T. Ohira, D. Inaoka, H.
Tanabe, M. Oshimura, Y. Nakayama, N.
題名：β-catenin controls the expression
profiles of KCNQ10T1/LIT1 long noncoding
RNA
学会名：第 13 回 国際人類遺伝学会 (国際
学会)
場所：国立京都国際会館 (京都府京都市)
月・年：4月 2016年

⑯著者：Y. Nakayama, N. Sunamura, K.
Adachi, A. Kashiwagi, D. Inaoka, M.
Oshimura, H. Kugoh, E. Namba
題名：An integrated chromosomal omics
approach to decipher molecular mechanism
of CGG repeat expansion in Fragile X
syndrome.
学会名：第 13 回 国際人類遺伝学会 (国際
学会)
場所：国立京都国際会館 (京都府京都市)
月・年：4月 2016年

⑰著者：D. Inaoka, N. Sunamura, M.
Kataoka, Y. Nakayama, M. Oshimura, H. Kugoh
題名：Functional analysis of Xist long
noncoding RNA using mouse artificial
chromosome (MAC).
学会名：第 13 回 国際人類遺伝学会 (国際
学会)
場所：国立京都国際会館 (京都府京都市)
月・年：4月 2016年

⑱著者：T. Ohira, N. Sunamura, D. Inaoka,
Y. Nakayama, M. Osaki, F. Okada, M Oshimura,
H. Kugoh
題名：miR-19b up-regulates hTERT
expression by inhibition of PITX1 in
melanoma cells.
学会名：第 13 回 国際人類遺伝学会 (国際
学会)
場所：国立京都国際会館 (京都府京都市)
月・年：4月 2016年

⑲著者：大平崇人，砂村直洋，押村光雄，
岡田太，尾崎充彦，久郷裕之
題名：miR-19b は，メラノーマにおいて
PITX1 を阻害して hTERT 発現を制御する
学会名：第 38 回日本分子生物学会年会
場所：神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)
月・年：12月 2015年

⑳著者：西尾幸与，大平崇人，砂村直洋，
小谷勇，押村光雄，領家と男，久郷裕之

題名：ヒト口腔がん細胞株 (HSC3) への正常
3 番染色体導入による TERT 発現抑制学会
名：第 60 回日本口腔外科総会・学術大会場
所：名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市) 月・
年：10月 2015年

㉑著者：大平 崇人，砂村 直洋，押村 光
雄，岡田 太，尾崎 充彦，久郷 裕之
題名：miR-19b は，メラノーマにおいて
PITX1 を標的遺伝子として hTERT 発現を制御
する
学会名：第 7 回日本 RNAi 研究会
場所：グランドプリンスホテル広島 (広島県
広島市)
月・年：8月 2015年

〔図書〕(計 1 件)
①片岡美喜，久郷裕之，医学書院，生体の
科学，ゲノムインプリンティング-核内にお
けるインプリント遺伝子の発現動態-，2017，
vol168, no3

〔その他〕
ホームページ等
鳥取大学大学院医学系研究科遺伝子工学部
門 HP
<https://saiboukougaku.jimdo.c>

鳥取大学染色体工学センターHP
<http://www.med.tottori-u.ac.jp/chromosome/>

6. 研究組織
(1)研究代表者
久郷 裕之 (KUGOH, Hiroyuki)
鳥取大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40225131

(2)連携研究者
大林 徹也 (OHBAYASHI, Tetsuya)
鳥取大学・生命機能研究支援センター・准教
授
研究者番号：80348804

(3)研究協力者
大平 崇人 (OHIRA, Takahito)
稲岡 大悟 (INAOKA, Daigo)