

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10704

研究課題名(和文) 抗老化を目的としたヒト卵巣における新規酸化ストレス経路の解明

研究課題名(英文) Anti-oxidative stress pathway in the ovary to conquer inevitable aging

研究代表者

平池 修 (Hiraike, Osamu)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：20529060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Nrf2とその調節因子Keap1が、酸化ストレス経路を介して卵巣のステロイド分泌の制御および抗酸化作用を制御するメカニズムを初代培養ヒト卵巣顆粒膜細胞を用いて解明した。Nrf2をsiRNA法でノックダウンしても、卵巣ステロイド合成系には影響なかったが抗酸化作用が減弱することから、Nrf2は顆粒膜細胞における酸化ストレス耐性機能を有することが示された。Nrf2の下流因子として抗酸化因子SOD1, CatalaseとDNA損傷応答因子であるOGG1を同定した。Nrf2のユビキチン・プロテアソーム系による分解を抑制するジメチルフマル酸によりNrf2の抗酸化作用が強く維持されることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2) and its regulator Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) are one of the most important defense mechanisms against oxidative stress (OS). Dimethylfumarates (DMF) is an activator of Nrf2, and we investigated the possibility of DMF as a therapeutic drug for OS in human granulosa cells (GCs). We aimed to determine whether DMF alleviates OS in GCs. The mRNA and protein levels of Nrf2 and antioxidants were upregulated by H2O2 in human GCs, and DMF treatment showed similar results through activation of Nrf2. Knockdown of Nrf2 decreased the mRNA and protein levels of antioxidants in human GCs. DMF treatment of GCs activated Nrf2 and reduced intracellular ROS generation.

Our results show that activation of Nrf2 by DMF might lead to alleviated OS in human GCs, and this will lead to better outcomes in infertility treatment.

研究分野：産婦人科学

キーワード：卵巣 加齢性変化 酸化ストレス 抗酸化機能

1. 研究開始当初の背景

転写因子 NF-E2-related factor 2 (Nrf2) は元来 グロビンの発現制御をおこなう転写因子として同定されたが、生体の酸化ストレスをもたらし活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species) により活性化され、酸化ストレスの制御を司る DNA 領域である antioxidant responsive element (ARE) に結合し、下流の酸化ストレス応答因子である GSTA2、NQO1 などの発現を正に制御することが明らかとなった。一方、非酸化ストレス条件下において Nrf2 は、Keap1 によりユビキチン・プロテアソーム系依存性の分解を受けるといふ、ストレス応答型の転写防御システムを形成している。現在では Nrf2 が酸化ストレス防御機構の中心的役割を担い、この防御機構が破綻することにより易発癌性、酸化ストレスに対する感受性亢進、炎症および免疫系異常がもたらされることが明らかとなっている。Nrf2 ノックアウトマウスは血液学的異常もなく正常に発育可能であるが、中枢性脱髄疾患である多発性硬化症に類似した白質脳症を起こすことが報告された。

ヒト卵子の劣化は思春期以降加速的に進み、30代後半に至ると生殖能力の低下が顕著となる。卵子は再生産されず劣化のみが進行するが、その要因の一つとして酸化ストレスの蓄積が重要である。産婦人科領域においては、機能的黄体退縮や排卵現象に ROS が関与する。正常な体内では ROS と ROS を消去するスカベンジャーとの均衡が保たれているものの、加齢によって酸化ストレス耐性機構の破綻が生じると、ROS が蓄積することで卵や顆粒膜細胞が酸化ストレスを受け、卵の質の低下や顆粒膜細胞の黄体化障害などが起き、不妊症の原因となると考えられている。よって卵巣における酸化ストレス経路の解明は重要な課題である。卵巣の過剰な老化促進状態を呈する早発閉経は 40 歳未満で卵巣機能が低下し無月経となった状態と定義される。早発閉経は 40 歳未満女性の 1%、30 歳未満女性の 0.1% に認められ、排卵する卵子が存在しないため絶対的不妊になるが、老化と酸化ストレスは密接に関連していることから、早発閉経における酸化ストレスの意義の解明も急務である。

2. 研究の目的

本申請者は卵巣顆粒膜細胞における酸化ストレス経路において、ミトコンドリア局在のサーチュインファミリー-SIRT3 の関与をこれまで報告してきた。卵巣顆粒膜細胞は卵子の正常な発育過程に必須であり、顆粒膜細胞に存在する SIRT3 は卵巣発育、黄体機能に関連した遺伝子発現を正に制御する機能が明らかとなった一方で、SIRT3 が核内の転写メカニズムへ及ぼす作用については未解明であり、Nrf2 の卵巣および卵子の発育過程での機能解析はいまだ存在しない。研究計画を

進める上で、本申請者はヒト卵子および卵巣顆粒膜細胞において Nrf2 の発現を認めることを、免疫組織化学染色にて確認していた。このような背景のもと、本申請者は Nrf2 のヒト卵巣顆粒膜細胞での機能を解明し、Nrf2 を利用した新しい卵巣老化の診断方法や治療への臨床応用に展開するための基礎研究を行った。本研究は、転写因子 Nrf2 およびその調節因子 Keap1 が、酸化ストレス経路を介してヒト卵巣顆粒膜細胞のステロイド分泌の制御および増殖をどのように調節しているかを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は以下の手法に分類して検討をおこなった。

1. Nrf2 およびその調節因子 Keap1 の卵巣における発現の検討

卵巣の組織切片を用いて、原始卵胞や一次卵胞、前胞状卵胞、胞状卵胞、黄体における Nrf2 および Keap1 の発現、その局在を検討する。卵巣は子宮頸癌または子宮体癌で卵巣を摘出された患者の標本を用いることで、年齢に応じた発現の変化も検討した。

2. Nrf2 によるヒト顆粒膜細胞での性ステロイド合成調節機構の解明

体外受精・胚移植プログラムにおいて得られるヒト黄体化顆粒膜細胞 (GC) を初代培養した。Nrf2 を RNAi によりノックダウンした場合に、GC におけるエストロゲンおよびプロゲステロンの生合成量の変化を検討するため、両者の生合成に関連する酵素の発現を検討した。これで Nrf2 の標的となるステロイド合成酵素を同定しようと試みた。

Nrf2 の標的となるステロイド合成酵素の検索には、ステロイド産生遺伝子群 (アロマターゼ、StAR、3- β -HSD、LH 受容体、P450_{sc} など) の mRNA の発現量変化を定量的 PCR 法にておこなった。

3. Nrf2 発現に制御される因子の同定と細胞内における Nrf2 発現レベルと酸化ストレスレベルとの相関

GC に過酸化水素を添加し、Nrf2、Keap1 の発現レベル、NQO1、SOD1、Catalase 等の抗酸化酵素や、ミトコンドリア内および核内 DNA の酸化損傷を速やかに修復する酵素 OGG1 (8-oxoguanine glycosylase 1) 発現レベルを定量的 RT-PCR 法で調べた。また、細胞内活性酸素レベルを検討するため、蛍光細胞染色色素 (DCF-DA) を培養細胞に添加し、内在性 Nrf2 をノックダウンした細胞とコントロールとで比較した。酸化ストレスを受けた DNA の指標となる 8-OH-dG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: DNA を構成する塩基の一つ deoxyguanosine の 8 位がヒドロキシル化された構造を持つ DNA 酸化損傷マーカー) の発現を蛍光免疫細胞染色法にて評価した。

4. Nrf2 のユビキチン・プロテアソーム系による分解を抑制するジメチル fumarate の臨床応用へ向けた基礎的実験

Nrf2 経路を選択的に活性化させる内服治療薬・ジメチル fumarate BG-12 (以下 DMF) が、多発性硬化症の治療として 2017 年より臨床応用されるようになった。DMF を卵巣顆粒膜細胞に付加し、評価することで、卵巣に対する作用を検討した。

4. 研究成果

1. Nrf2 およびその調節因子 Keap1 の卵巣における発現の検討

当院において子宮頸癌または子宮体癌で卵巣を摘出された患者の卵巣の組織切片を用いて、原始卵胞や一次卵胞、前胞状卵胞、胞状卵胞、黄体における Nrf2 および Keap1 の発現、その局在を検討したが、両者は卵巣顆粒膜細胞、莢膜細胞において発現しており、卵胞の発育状態において大きな変化を示さないことが判明した。卵巣は年齢に応じた発現の変化に関しても一定の傾向はないことが判明した。

2. Nrf2 によるヒト顆粒膜細胞での性ステロイド合成調節機構の解明

本内容については GC を培養し研究に用いた。GC において内在性に発現する Nrf2 を RNAi 法を用いてノックダウンすることで、Nrf2 の発現量を減弱させた。この条件下で GC におけるエストロゲンおよびプロゲステロンの生合成量の変化を検討する目的で、ステロイド産生遺伝子群(アロマターゼ、StAR、3- β -HSD、LH 受容体、P450_{scc} など)の mRNA の発現量変化を定量的 PCR 法にておこなったところ、StAR 遺伝子は Nrf2 発現量と比例することが判明したが、アロマターゼ、3- β -HSD、LH 受容体、P450_{scc}などは Nrf2 発現量と相関せず、エストロゲン、プロゲステロン量を ELISA 法にて測定するも、Nrf2 発現とも相関しないため、Nrf2 は卵巣の黄体化には影響を及ぼさないことが明らかとなった。

3. Nrf2 発現に制御される因子の同定と細胞内における Nrf2 発現レベルと酸化ストレスレベルとの相関

GC に過酸化水素を添加し、Nrf2 の発現レベル、SOD1、Catalase、OGG1 等の抗酸化酵素発現レベルを定量的 RT-PCR 法で調べたところ、予想されていた通り Nrf2 発現が上昇することと、その他の酵素も発現が上昇することが示された。反対に Keap1 の発現量は減少していた。SOD1、Catalase と OGG1 の発現は過酸化水素投与で上昇するだけでなく、Nrf2 発現の増減と一致することが明らかとなったことから、Nrf2 はこれら酵素の制御因子である可能性が示され、卵巣顆粒膜細胞の酸化ストレス制御において重要であることが分かった。また、DNA の酸化ストレスダメージに伴い発現が上昇する遺伝子 8-Oxoguanine DNA glycosylase (8-OH-dG) の発現も Nrf2 と

同様の挙動をすることから、Nrf2 は GC の酸化ストレスによる DNA 損傷に関与することが示された。細胞内活性酸素レベルを検討するため、蛍光細胞染色色素 (DCF-DA) を培養細胞に添加し、内在性 Nrf2 をノックダウンした細胞とコントロールとで比較すると、Nrf2 発現レベルと一致することが明らかとなった。これらの結果を併せて、Nrf2 が細胞の酸化ストレスレベルに関与すること、Nrf2 発現レベルを変化させることで細胞内酸化ストレスレベルを変えうることが示され、Nrf2 は GC の酸化ストレスを予防するための標的遺伝子となり得る可能性が示された。

4. Nrf2 のユビキチン・プロテアソーム系による分解を抑制するジメチル fumarate の臨床応用へ向けた基礎的実験

Nrf2 経路を選択的に活性化させる内服治療薬ジメチル fumarate DMF が、多発性硬化症の治療として 2017 年より臨床応用されるようになった。この試薬の卵巣に対する作用を検討する基盤として、GC を用いて DMF が酸化ストレス環境を改善出来るかどうか検討した。SOD1、Catalase、OGG1 等の抗酸化酵素発現レベルを定量的 RT-PCR 法で調べたところ、予想されていた通り DMF 投与により内在性 Nrf2 発現が上昇することと、その他の酵素も発現が上昇することが示された。反対に Keap1 の発現量は減少していた。よって DMF を細胞に投与することが卵巣顆粒膜細胞の酸化ストレス制御において重要であることが分かった。また、8-OH-dG 発現、蛍光細胞染色色素 (DCF-DA) を DMF 投与後に検討したところ、DMF は酸化ストレスレベルを低減することと一致することが明らかとなった。これらの結果を併せて、DMF が細胞の酸化ストレスレベルを減弱させるように関与することが示され、DMF は GC の酸化ストレスを予防するための治療薬となり得る可能性が示された。

本研究によりヒト検体を用いた実験および培養細胞系を用いた実験の両面から Nrf2 の病態生理を追求することが出来た。Nrf2 および Keap1 といったタンパク群が、顆粒膜細胞の酸化ストレスメカニズムをいかに修飾しているのか、という事象についての分子細胞生物学的理解を深めることが可能になった。酸化ストレスが蓄積する異常状態においてそれを改善するための試薬を使用することが GC の酸化ストレス軽減、ひいてはその微小環境に影響を受ける卵子の酸化ストレス軽減に直結することが推察される。今回得られた知見を元に、ヒトへの臨床応用を前提として DMF が酸化ストレス蓄積を改善するための一つの治療選択肢となることを今後追求したい。そうすることによって、DMF が近年の晩婚化の影響で初婚年齢、初回出産年齢が遅れる傾向にある日本人女性における新たな治療選択肢となり得ることを提案

することが本課題に課せられた今後の検討課題であろう。

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 39 件)

(2017 年)

1. A Potential Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Progesterone Deficiency in Obese Women. Takahashi N, Wada-Hiraike O. *Endocrinology*. 2017;158:84-97.
 2. Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometriotic stromal cells. Makabe T, Wada-Hiraike O. *J Reprod Immunol*. 2017;119:44-48.
 3. Low uptake of fluorodeoxyglucose in positron emission tomography/computed tomography in ovarian clear cell carcinoma may reflect glutaminolysis of its cancer stem cell-like properties. Sato M, Wada-Hiraike O. *Oncol Rep*. 2017;37:1883-1888.
 4. Preoperative assessment of factors associated with difficulty in performing total laparoscopic hysterectomy. Saito A, Wada-Hiraike O. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Feb;43(2):320-329
 5. Targeting glutamine metabolism and the focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma in vitro. Sato M, Wada-Hiraike O. *Int J Oncol*. 2017;50:1431-1438.
 6. Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment. Sato M, Wada-Hiraike O. *Oncotarget*. 2017 20;8:40935-40945.
 7. Activation of Nrf2 might reduce oxidative stress in human granulosa cells. Akino N, Wada-Hiraike O. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 doi: 10.1016/j.mce.2017.10.002.
 8. Activation of Endoplasmic Reticulum Stress in Granulosa Cells from Patients with Polycystic Ovary Syndrome Contributes to Ovarian Fibrosis. Takahashi N, Wada-Hiraike O. *Sci Rep*. 2017;7:10824.
 9. Intracellular signaling entropy can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia. Sato M, Wada-Hiraike O. *PLoS One*. 2017;12:e0176353.
 10. Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer. Oki S, Wada-Hiraike O. *Oncotarget*. 2017;8:40402-40411.
- (2016 年)
11. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. Sato M, Wada-Hiraike O. *Int J Oncol*. 48: 829-35, 2016.
 12. Resveratrol Enhances Apoptosis in Endometriotic Stromal Cells. Taguchi A, Wada-Hiraike O. *Am J Reprod Immunol*. 75: 486-492, 2016.
 13. Systemic delivery of siRNA by actively targeted polyion complex micelles for silencing the E6 and E7 human

papillomavirus oncogenes. Nishida H, Wada-Hiraike O. *J Control Release*. 231: 29-37, 2016.

14. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. Miyashita M, Wada-Hiraike O. *J Clin Endocrinol Metab*. 101: 2371-2379, 2016.
 15. A potential role of endoplasmic reticulum stress in development of ovarian hyperstimulation syndrome. Takahashi N, Wada-Hiraike O. *Mol Cell Endocrinol*. 428:161-169, 2016.
 16. Significance of survivin as a prognostic factor and a therapeutic target in endometrial cancer. Chuwa AH, Wada-Hiraike O. *Gynecol Oncol*. 141: 564-569, 2016.
 17. Synergistic antitumor effects of combination PI3K/mTOR and MEK inhibition (SAR245409 and pimasertib) in mucinous ovarian carcinoma cells by fluorescence resonance energy transfer imaging. Inaba K, Wada-Hiraike O. *Oncotarget*. 7: 29577-29591, 2016.
 18. Spheroid cancer stem cells display reprogrammed metabolism and obtain energy by actively running the tricarboxylic acid (TCA) cycle. Sato M, Wada-Hiraike O. *Oncotarget*. 7: 33297-33305, 2016.
 19. The Emerging Role of FOXL2 in Regulating the Transcriptional Activation Function of Estrogen Receptor β : An Insight Into Ovarian Folliculogenesis. Hirano M, Wada-Hiraike O. *Reprod Sci*. 2016 Jun 1. pii: 1933719116651150.
 20. Inhibition of endoplasmic reticulum (ER) stress sensors sensitizes cancer stem-like cells to ER stress-mediated apoptosis. Fujimoto A, Wada-Hiraike O. *Oncotarget*. 2016 Jun 17. doi: 10.18632/oncotarget.10126.
 21. Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. Takamura M, Wada-Hiraike O. *Am J Reprod Immunol*. 76: 193-198, 2016.
 22. Modification of the Tumor Microenvironment in KRAS or c-MYC-Induced Ovarian Cancer-Associated Peritonitis. Yoshida M, Wada-Hiraike O. *PLoS One*. 11: e0160330, 2016.
 23. Cancer-associated fibroblast suppresses killing activity of natural killer cells through downregulation of poliovirus receptor (PVR/CD155), a ligand of activating NK receptor. Inoue T, Wada-Hiraike O. *Int J Oncol*. 49: 1297-1304, 2016.
 24. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. Haraguchi H, Wada-Hiraike O. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1432-1437.e2.
 25. MDM2 is a potential therapeutic target and prognostic factor for ovarian clear cell carcinomas with wild type TP53. Makii C, Wada-Hiraike O. *Oncotarget*. 2016 Sep 21. doi: 10.18632/oncotarget.12175.
 26. STAT3 activity regulates sensitivity to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in cervical cancer cells. Nakamura H, Wada-Hiraike O. *Int J Oncol*. 49: 2155-2162, 2016.
 27. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. Fujii T, Wada-Hiraike O. *Reprod Biol Endocrinol*. 14: 73, 2016.
- (2015 年)
28. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. Samejima T, Wada-Hiraike O. *Eur J Obstet*

- Gynecol Reprod Biol. 185: 28-32, 2015.
29. CCAR2 negatively regulates nuclear receptor LXR α by competing with SIRT1 deacetylase. Sakurabashi A, Wada-Hiraike O . J Steroid Biochem Mol Biol. 149: 80-88, 2015.
30. The anti-malarial chloroquine suppresses proliferation and overcomes cisplatin resistance of endometrial cancer cells via autophagy inhibition. Fukuda T, Wada-Hiraike O . Gynecol Oncol. 137: 538-545, 2015.
31. HPV-16 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1 γ in cervical malignancy. Seiki T, Wada-Hiraike O . BMC Cancer. 15: 230, 2015.
32. PI3K/mTOR pathway inhibition overcomes radioresistance via suppression of the HIF1- α /VEGF pathway in endometrial cancer. Miyasaka A, Wada-Hiraike O . Gynecol Oncol. 138: 174-180, 2015.
33. Antitumor activity of a combination of dual PI3K/mTOR inhibitor SAR245409 and selective MEK1/2 inhibitor pimasertib in endometrial carcinomas. Inaba K, Wada-Hiraike O . Gynecol Oncol. 138: 323-331, 2015.
34. Resveratrol Protects Against Pathological Preterm Birth by Suppression of Macrophage-Mediated Inflammation. Furuya H, Wada-Hiraike O . Reprod Sci. 22: 1561-1568, 2015.
35. Integrated copy number and expression analysis identifies profiles of whole-arm chromosomal alterations and subgroups with favorable outcome in ovarian clear cell carcinomas. Uehara Y, Wada-Hiraike O . PLoS One. 10: e0128066, 2015.
36. HAND2 mediated proteolysis negatively regulates the function of estrogen receptor α . Fukuda T, Wada-Hiraike O . Mol Med Rep. 12: 5538-5544, 2015.
37. Putative tumor suppression function of SIRT6 in endometrial cancer. Fukuda T, Wada-Hiraike O . FEBS Lett. 589: 2274-2281, 2015.
38. Clinical significance of Gremlin 1 in cervical cancer and its effects on cancer stem cell maintenance. Sato M, Wada-Hiraike O . Oncol Rep. 35: 391-397, 2016.
39. Prognostic importance of CDK4/6-specific activity as a predictive marker for recurrence in patients with endometrial cancer, with or without adjuvant chemotherapy. Ikeda Y, Wada-Hiraike O . Br J Cancer. 113: 1477-1483, 2015.

〔学会発表〕(計 13 件)

- 40 代女性のホルモン療法戦略 平成 28 年度女性医療セミナー 2016 年 6 月東京
- 腹腔鏡下手術を安全に施行するために第 131 回関東連合産科婦人科学会 2016 年 6 月 東京
- 日本産科婦人科内視鏡学会の取り組み安全性担保 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会シンポジウム 2016 年 9 月 長崎
- 指導者の立場からみた腹腔鏡下子宮全摘術の安全な遂行 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 2016 年 9 月 長崎
- 当院における腹腔鏡下仙骨脛固定術の導入から現在に至るまで 第 56 回日本産科婦人科内視鏡学会 2016 年 9 月 長崎
- 卵巣における抗老化因子の役割 第 26 回臨床内分泌代謝 Update 2016 年 11 月 埼玉
- 不妊症診療におけるエストロゲンの基礎知識とそ

- の応用 愛知県不妊不育セミナー 2017 年 2 月 名古屋
- 女性ホルモン・エストロゲンと女性の健康包括的支援 女性の健康週間 市民公開講座-いくつかになっても私らしく-産婦人科へ行こう 2017 2017 年 3 月長崎
 - 日常診療に役立つ OC/LEP の使用法 奈良県産科婦人科学会 2017 年 6 月 奈良
 - 腹腔鏡下手術の基本と近年の発展について 第 133 回関東連合産科婦人科学会 2017 年 6 月 東京
 - Recent advances in JSGOE system 18th Asia Pacific Association of Gynecologic Endoscopy 2017 年 9 月 岡山
 - 内視鏡技術認定医を目指す上でのワーク・ライフ・バランス 第 57 回 日本産科婦人科内視鏡学会 2017 年 9 月 岡山
 - ホルモン補充療法と乳がんリスク~BRCA 変異保持者への対応を含め~ 第 39 回日本女性医学学会 2017 年 11 月 大阪

〔図書〕(計 2 件)

- 女性ホルモンとエネルギー代謝 平池修、大須賀穰 CLINICAL CALCIUM
- 閉経前女性における骨粗鬆症(出産・神経性食欲不振症・アスリートなど) 平池修 日本医師会雑誌

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

- 研究代表者 平池 修 (HIRAIKE Osamu) 東京大学・医学部附属病院 准教授 研究者番号: 20529060
- 研究分担者 なし
- 連携研究者 なし
- 研究協力者 平野 茉来 (HIRANO Mana) 東京大学・医学部附属病院 助教 研究者番号: 80771253

秋野 なな (AKINO Nana)