

令和元年6月17日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05290

研究課題名(和文) 星細胞におけるサイトグロビン発現調節技術の確立による脱線維化治療法開発

研究課題名(英文) Development of anti-fibrotic therapy for liver disease by establishing technologies that regulate cytoglobin expression in hepatic stellate cells

研究代表者

河田 則文 (KAWADA, NORIFUMI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30271191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,300,000円

研究成果の概要(和文)：Cygbノックアウト且つトランスジェニックマウスを用いて4種類の肝炎症・線維化モデルマウスを作製しCygbの肝臓保護作用を確認した。一方、DENによる発がんモデルについても検討し、Cygbの過剰発現が発がんを制御する事が明らかとなった。また、ヒトの肝臓組織におけるサイトグロビン発現は低下する事、それには遺伝子エピゲネティック変異が関わることを突き止めた。一方、FGF2はヒト星細胞のCygb発現を増加させる因子である事(J Biol Chem 2017;292:18961)、一方、TGFがSmad2-SP1/3経路を用いてCygb発現を負に制御することを明らかにした(論文執筆中)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝臓の線維化の分子機構の解析とその情報に基づく肝線維化治療薬の開発は今後重要な医学テーマである。線維化には星細胞が関与することは明らかとなったが、その活性化機構の解明は不十分である。我々はcytoglobinに着目し、この分子を主軸においた解明を目指している。本研究ではFGF2やTGFがcytoglobin発現を制御することを世界で初めて見出し、治療法開発という観点から学術的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We explored the hepato-protective role of cytoglobin (Cygb) by using 4 different kinds of liver inflammation and fibrosis models generated in Cygb-deficient mice and Cygb transgenic mouse. In addition, we demonstrated that Cygb overexpression markedly suppressed the development of liver cancer in DEN-treated mice. On the other hand, in human samples, we observed marked decrease in Cygb mRNA expression in human liver cancer, which may be mediated by hypermethylation of Cygb gene promoter in human genome.

In another project, we for the first time demonstrated that FGF2 as a potent inducer of Cygb in human hepatic stellate cells (HSCs) in culture (J Biol Chem 2017;292:18961), which is mediated by JNK-cJun pathway. On the contrary, TGF was found to be a suppressor of Cygb gene expression in HSCs mediated by Smad2-SP1/3 pathway.

研究分野：肝臓

キーワード：肝線維化 星細胞 コラーゲン サイトグロビン 平滑筋アクチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は肝線維化に主要な役割を演じるラット及びヒト星細胞に対するプロテオミクス解析などにより (Hepatology 2000;32:268)、21 kDa 蛋白を同定し、その遺伝子を *stap* (stellate cell activation-associated protein) と命名した (J Biol Chem 2001;276:25318, Accession number NM_130744; Biochim Biophys Acta. 2002;1577:471, Accession number NM_134268)。結晶化した本蛋白の立体構造はミオグロビン (myoglobin, Mb) と酷似し、細胞質内グロビンであることから現在ではサイトグロビン (cytoglobin, Cygb) と呼ばれ、ヘモグロビン (Hb)、ニューログロビン (Ngb) に並んで哺乳類第 4 番目のグロビンであることが判明した (J Mol Biol 2004;339:873; Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2006;62:671)。Cygb はラット分離星細胞を用いた検討から、星細胞の活性化過程に関連すること (BBRC 2012;425:642)、肝外臓器である膵臓や消化管のビタミン A 貯蔵細胞にも発現することを見出してきた (Lab Invest 2004;84:91)。

Cygb は他のグロビン同様、酸素や一酸化窒素 (NO) などのガス分子と結合して生体内ガスのリザーバーとなること (Biochemistry 2003;42:5133) や hypoxia-inducible factor (HIF) で転写調節されるため酸素センサーとなること (J Biol Chem 2009;284:10409) などが判った。一方、Cygb はペルオキシダーゼ活性を持ち、過酸化水素 (H_2O_2) を分解 (J Biol Chem 2001;276:25318) して細胞内酸化ストレス代謝を調節することや NO ジオキシゲナーゼ活性を持つことが判った (J Biol Chem 2010;285:23850)。しかしながら、Cygb の生体内機能や肝病態への関与については未だ不明な点が多い。

以上の背景から我々は、Cygb の肝病態における役割を解明する目的で Cygb 欠損マウス (Cygb K0) を作製した (特開 2010-5127)。その結果、Cygb 欠損マウスはジエチルニトロサミン (diethylnitrosamine, DEN) 投与により、肝線維化反応の増強と易発がん性を呈すること、その過程に酸化ストレスの亢進状態が関与することを報告し (Am J Pathol 2011;179:1050)、Cygb 欠損マウスは肝発がん病態を解析するツールになることを明らかにした (特開 2011-185789)。さらに、コリン欠乏食 (CDA 食) による脂肪性肝炎モデルでも野生型マウスが軽度の steatohepatitis を生じる条件下で、Cygb 欠損マウスでは 100% の確率で高度の炎症と線維化を伴い肝癌が生じること、また、Cygb K0 マウスから分離した星細胞はプライミングを受けてケモカイン産生が亢進していることを明らかにした (Am J Pathol 2015;185:1045)。以上の結果は、星細胞に発現する Cygb の炎症・線維化・発がん機構制御への関与を強く示唆した。

2. 研究の目的

上記の背景をもとに、Cygb K0 マウスで得られた Cygb の肝炎症・線維化と発がんへの関与に関する知見をより深め、Cygb を主軸とする技術の治療応用を見据えるために、本研究では、1) 星細胞における Cygb の過剰発現が線維化に及ぼす影響、2) 星細胞における Cygb 発現調節機構の解析、3) Cygb 発現調節法開発による星細胞の活性化抑制あるいは脱活性化現象の誘導、4) 星細胞あるいは肝臓に Cygb を発現誘導させることで脱線維化治療を開発する、ことを目的とする。

計画 1: 星細胞における Cygb の過剰発現が線維化に及ぼす影響: これまでの研究成果は Cygb 欠損マウスで得てきたが、コンディショナルノックアウトでないので、星細胞特異的な反応であるか再現性を確認する必要がある。我々はマウス 11 番染色体上で Cygb 遺伝子座を含む 212.6 kb のリコンビナント BAC クローンを用い、内在性の Cygb プロモーター活性で mCherry 標識された Cygb を過剰発現させるトランスジェニック (Tg) マウス、HSC_Cygb_mCherry マウス、を作出すると同時に、Tet-On システムでドキシサイクリン (Dox) 処理時に Cygb を星細胞に過剰発現させるマウス、HSC_Cygb-rtTA/TetO_mCherry マウス、を作出した。これらの Tg マウスと Cygb 欠損マウスの両者を用いて Cygb の肝臓内あるいは星細胞内での分子機能解析を前進させる。In vivo モデルとしては先述の DEN や CDA 投与モデル、さらには胆管結紮による線維化モデルを用いる。

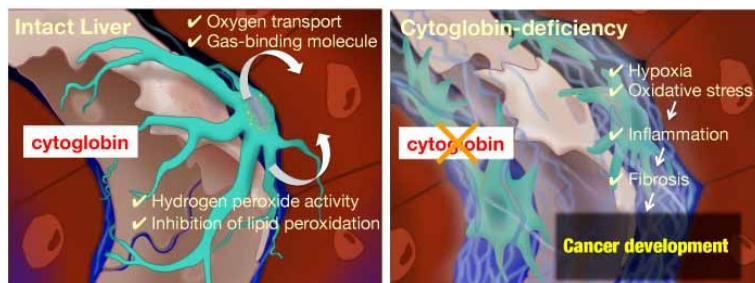
計画 2: 星細胞における Cygb 発現機構の解析とその調節法の開発: Cygb は肝星細胞から発見され、ビタミン A 貯蔵線維芽細胞に発現するユニークなグロビン蛋白である。しかしながら Cygb 遺伝子発現が hypoxia-inducing factor (HIF) の制御下に低酸素で亢進することは報告されているがそれ以外の発現調節は知られていない。ラットやマウスの星細胞では初代培養直後に Cygb が発現上昇するが、本現象が星細胞の活性化を促進するのか、抑制するのか未だ不明である。しかしながら Cygb 欠損マウスから分離した星細胞はプライミングを受けケモカイン産生が亢進していることが観察されたので、Cygb は星細胞の活性化を負に制御することが示唆される。以上のことから Cygb 発現調節因子を同定し、そのメカニズムを解析すれば星細胞の活性化をコントロールできる新技術開発に繋がる。

計画 3: 星細胞あるいは肝臓に Cygb を強制発現させることで脱線維化治療法を開発する: Cygb 欠損マウスを用いてこれまでに得られた研究成果ならびに計画 1 により Cygb の発現増強は肝

炎症・線維化と発がんを抑制することが予想される。事実、我々のこれまでの検討から Cygb 発現を軽度ながら誘導するアルンジン酸は星細胞の I 型コラーゲン発現を抑制した (BBRC 2012;425:642)。従って計画 2 により Cygb の発現を調節する技術が見つければ、本法を用いた脱線維化治療を検証することが可能である。さらには、この技術を星細胞にターゲティングする必要性が出た場合は、星細胞のビタミン A 摂取を利用した運搬法が参考になる (Nat Biotechnol 2008;26:431)。CDAA 投与モデル、さらには胆管結紮による線維化モデルを用いて Cygb 発現制御技術の有用性を検証する。

3. 研究の方法

計画 1 : Cygb Tg マウスを用いた Cygb 過剰発現が線維化に及ぼす影響の検討



Cygb 欠損マウスを用いた慢性炎症や発癌モデル実験の結果、Cygb 欠損により組織局所の微小環境が影響を受けてがんが発生しやすくなる可能性が推定される (左図)。本研究では、Cygb を星細胞特異的に過剰発現させた場合に肝の炎症や線維化

がどのように変化するかを検討する。また Tet-On システムで線維化が生じた後に Cygb を過剰発現させた場合に脱線維化反応が生じるかを観察する。

(1)野生型、Cygb-KO、Cygb-Tg マウスに CDAA 食投や胆管結紮(BDL)で肝線維化を誘導させる。HSC_Cygb_mCherry マウスと HSC_Cygb-rtTA/Tet0_mCherry マウスは作出した。これらのマウスに慢性炎症や線維化を生じさせ、主として次の項目を詳細に検討する。 サイトカインプロファイル: Interleukin-1,6,8,10,12,18, tumor necrosis factor や CCL2, CCL3, CXCL11 などのケモカイン; 線維化関連遺伝子プロファイル: collagen I, III, IV, laminin, fibronectin, transforming growth factor, platelet-derived growth factor, angiotensin-II, leptin; 酸化ストレス・抗酸化ストレスプロファイル: glutathione peroxidase, myeloperoxidase, hemoxygenase-1 (HO-1), cyclooxygenase-2 など; 組織学的には、HE 染色に加えて、Sirius-red 染色で線維化、免疫組織染色で浸潤細胞の同定、HO-1 やニトロチロシン、ジヒドロエチジウム (DHE) 染色で酸化ストレス動態を検討; 低酸素プローブである 2-nitroimidazole を用いた検討により組織局所の低酸素状態の確認; NF- κ B, ERK, c-Jun, AP-1, ASK-1 などの細胞内シグナル伝達経路や p53, β -catenin, mTOR など発がんシグナル伝達経路の活性化を immunoblot などで検討; H2AX 発現による DNA double-strand break の有無。以上を CDAA 食投与や胆管結紮モデルで野生型、Cygb-KO、Cygb-Tg マウスを用いて経時的に検討し、得られた情報を基に、Cygb が肝の炎症・線維化、さらには発がんに抑制的に作用することを確定する。

(2)マウスモデルでは経時的にサンプル採取が可能であるため、モデル作製後の網羅的分子・遺伝子変動を観察できる。各マウスで以下を比較探索し、Cygb の分子機能をより詳細に把握する。

Microarray を用いて野生型、Cygb-KO、Cygb-Tg マウスの CDAA 投与あるいは胆管結紮後における mRNA や microRNA 発現を解析する。野生型に比して 3 倍以上に発現変動する遺伝子に着目する。上記に加え、組織から得られる蛋白質やペプチドをプロテオミクスで解析して、増生した肝細胞やがん組織で特異的に変動する分子を網羅的に解析する。

(3)Tet-On システムを用いた Cygb 発現による脱線維化現象の確認:HSC_Cygb-rtTA/Tet0_mCherry マウスを作出し、マウスをドキシサイクリン処理することにより線維化が既に生じた肝臓にしかも HSC 特異的に mCherry 標識された Cygb を発現させ得る。CDAA 食投与やチオアセトアミド (thioacetamide, TAA) などにより高度肝線維化を惹起させた後、それらの投与を中止して線維化 recovery モデルを作製し、この際、Cygb を星細胞に過剰発現させた場合の脱線維化の加速を検討する。

計画 2 : 星細胞における Cygb 発現機構の解析とその調節法の開発

我々がこれまでに得た研究結果ならびに Cygb-Tg マウスを用いた予備的研究の結果、Cygb は星細胞の活性化に対して抑制作用を有することが判明している。事実、Cygb 欠損は星細胞をプライミングさせて、肝炎症・線維化や発がんまでも促進する (Am J Pathol 2011;179:1050; Am J Pathol 2015;185:1045)。このような事実から星細胞の Cygb 発現を調節できる物質、特に、低分子化合物を見だし、それらを用いて星細胞の Cygb 持続発現による活性化抑制、さらには、脱活性化を誘導する技術が構築できれば、最終的に in vivo での脱線維化剤開発に繋がり、ひいては肝がんの発症予防に寄与できる。Cygb の発現については Cygb 遺伝子は転写因子 HIF-1 の制御下にあることは知られており、各種細胞を低酸素暴露することで Cygb は誘導されるが

(BBRC 2007;364:145)、本現象を治療応用することは困難である。我々は以前アルンジン酸が Cygb を誘導できる低分子であることを報告したが、星細胞を脱活性化するまでの強い薬効は見いだせなかった (BBRC 2012;425:642)。

(1)星細胞の Cygb 発現を調節する growth factor の同定

我々はかねてよりマウスやラット由来の初代培養星細胞を用いて研究を行ってきたが、研究成果のヒトへのトランスレーションを見据えて、ヒト由来の星細胞株である LX-2 (ATCC 社)および HHSteC 細胞(ScienCell 社)も研究に用いている。LX-2 は 2%FBS 含有 DMEM 培地、HHSteC は同社推奨の 2%FBS 含有 SteCM 培養液に付属サプリメント(S)を添加し培養を行なった。その課程で、偶然に HHSteC 細胞の培養に用いる付属サプリメント(S)は HHSteC 細胞の Cygb 発現を増強させること、ならびに、両細胞の α -SMA 発現を減弱させる作用があることが判明した。解析の結果、付属サプリメント(S)に含有される有効物質の一つとして FGF2 を同定した。FGF2 は Cygb を発現誘導すると同定された世界発の growth factor である。従って、この FGF2 の Cygb 発現誘導機構を詳細に解析し、Cygb 発現調節技術の開発に利用する。下記の項目を中心に解析を進める。

ヒト星細胞における FGF 関連受容体の発現動態

FGF2 刺激による細胞内シグナルカスケードの詳細な検討

FGF2 刺激によって活性化される転写因子の同定と転写調節領域の解析

FGF2 による星細胞の脱活性化誘導の確認と *in vivo* 脱線維化 (CDAA 食投与や TAA モデルの利用)

(2)星細胞の Cygb 発現を調節する低分子物質の同定

先述したように、我々はラット培養星細胞を用いた検討によりアルンジン酸が Cygb を誘導できる低分子であることを報告したが、星細胞を脱活性化するまでの薬効は見いだせなかった (BBRC 2012;425:642) 。しかしながらアルンジン酸や FGF2 の同定より Cygb 発現を薬理的に調節する技術が開発可能であることが明らかとなった。そこで、公共の化合物ライブラリー (数万化合物) を用いて Cygb 誘導能のある物質をスクリーニングする。

スクリーニング系の構築: ハイスループットスクリーニングを行なう必要があるため、コラーゲン遺伝子プロモーターならびに Cygb 遺伝子プロモーター下にレポーター遺伝子として mCherry ならびに EGFP を発現するプラスミドを構築する。これをヒト星細胞株である HHSteC 細胞にトランスフェクションさせて 384 穴プレートに播種する。候補化合物を添加して 24 時間培養し、高感度マルチモードプレートリーダーにて蛍光を定量する。mCherry 蛍光が消失し、EGFP 蛍光が有意になる化合物、即ち、Cygb を誘導し、且つ、星細胞の脱活性化を誘導する化合物を拾い上げる。

候補薬剤を用いた *in vitro* POC ならびに *in vivo* POC: (1)で選択した候補薬剤について、LX-2 細胞および HHSteC 細胞を用いて、*in vitro* で星細胞の脱活性化作用が再確認されるか検討を行う。評価項目としては、(a)Cygb の mRNA ならびに蛋白発現、(b)Type I collagen mRNA 発現、(c) α -smooth muscle actin mRNA ならびに蛋白発現、(d)PPAR mRNA 発現などを検討する。候補薬としては星細胞の脱活性化を少なくとも μ M オーダーで再現できる化合物を選択し、*in vitro* POC を確立する。選択された化合物について、構造活性相関も検討しつつ、*in vivo* 脱線維化 (CDAA 食投与や TAA モデルの利用) が誘導されるか検証を行なってゆく。

4. 研究成果

Cygb ノックアウト且つトランスジェニックマウスを用いて 4 種類の肝炎症・線維化モデルマウスを作製した (胆管結索によるモデル、チオアセトアミド投与によるモデル、CDAA 食投与によるモデル、そしてジエチルニトロサミン投与による肝発がんモデル)。その結果、全てのモデルにおいて、Cygb 欠損では炎症や線維化が増悪するのと比較して、過剰発現 (TG マウス) させると全ての病態モデルで肝臓が保護され、肝臓の線維化が軽減することを確認した (Sci Rep. 2018;8:17860)。一方、ジエチルニトロサミンによる発がんモデルについても検討し、Cygb 欠損は既報のごとく発がんを促進するが (Am J Pathol 2011;179:1050; Am J Pathol 2015;185:1045)、過剰発現は発がんを有意に抑制する事が明らかとなった。さらに、ヒトの肝硬変や肝癌組織におけるサイトクロピン発現は低下する事、それには遺伝子エピゲネチック変異が関わることを突き止めた。

一方、fibroblast growth factor 2 (FGF2) はヒト星細胞の Cygb 発現を JNK-cJun 経路で増加させる因子である事を報告したが (J Biol Chem 2017;292:18961)、今回の研究で transforming growth factor (TGF) がヒト星細胞において Smad2-SP3 経路を用いて Cygb 発現を負に制御することを明らかにした。Cygb の発現低下は細胞内のラジカル消去能を減弱させる事、それに伴い酸化的 DNA 損傷マーカーである 8OHdG が星細胞で蓄積する事を見出した。ヒトの慢性肝障害組織においても Smad2 のリン酸化は Cygb 発現減弱とリンクし、さらに 8OHdG 発現と密接に関連した。これら

の事実はヒトの脂肪性肝炎など酸化ストレスが関与する病態解明の一助になることが期待された(論文投稿中)。

ヒト星細胞のCyg**b**発現を増加させる低分子化合物として 2-Hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)-1,4-naphthoquinoneを見出した。本物質の薬理効果とin vivo効果について解析を継続している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

1. Odagiri N, Matsubara T, Higuchi M, Takada S, Urushima H, Sato-Matsubara M, Teranishi Y, Yoshizato K, Kawada N, Ikeda K. Involvement of ERK1/2 activation in the gene expression of senescence-associated secretory factors in human hepatic stellate cells. *Mol Cell Biochem*. 2019 May;455(1-2):7-19.
2. Thuy LTT, Hai H, Hieu VN, Ninh, Dat Q, Hoang DV, Kawada N. The Evolving Landscape of Liver Cirrhosis Management. Chapter 16: Antifibrotic therapy for liver cirrhosis. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 1st ed. 2019 Edition.
3. Itou RA, Uyama N, Hirota S, Kawada N, Wu S, Miyashita S, Nakamura I, Suzumura K, Sueoka H, Okada T, Hatano E, Tsutsui H, Fujimoto J. Immunohistochemical characterization of cancer-associated fibroblasts at the primary sites and in the metastatic lymph nodes of human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2019 Jan;83:77-89.
4. 松原 三佐子、河田 則文 第16章 肝疾患における新薬開発の動向、3. 肝硬変、肝線維化 先端医療シリーズ49 消化器疾患の最新医療 pg.214-219 (2018.8)
5. 藤井 英樹、河田 則文 アルコール性肝障害の肝細胞障害機序 肝線維化進展機構(解説/特集) 肝・胆・膵 (0389-4991)76巻1号 Page33-39 (2018.01)
6. 菊川 佳菜子、打田 佐和子、河田 則文 肝線維化診断と臨床的意義 オーバービュー(解説/特集) 消化器・肝臓内科 (2432-3446)2巻4号 Page422-429(2017.10)

[学会発表](計12件)

1. 脂肪性肝炎の進展におけるCYGB保護作用の分子機序解析、口頭、松原三佐子、翁良徳、松原勤、大黒敦子、池田一雄、吉里勝利、河田則文、第32回肝類洞壁細胞研究、2018/12/01、国内
2. 肝細胞と肝星細胞の共培養による肝星細胞の活性化抑制、口頭、松原三佐子、松原勤、宇留島隼人、大黒敦子、森浦芳枝、門野千穂、池田一雄、河田則文、吉里勝利、第25回肝細胞研究会、2018/07/12、国内
3. 抗線維化治療法の開発を目指したCytoglobin発現制御機構の解明、口頭、翁良徳、松原三佐子、河田則文、第54回日本肝臓学会総会、2018/06/14、国内
4. ヒト肝星細胞における脱活性化誘導制御機構の解明、口頭、松原三佐子、大黒敦子、松原勤、池田一雄、吉里勝利、河田則文、第54回日本肝臓学会総会、2018/06/14、国内
5. Protective role of hepatic stellate cell-specific overexpression of cytoglobin against liver fibrosis in in vitro and in vivo. Thi Thanh Hai N、Thuy LTT、Kadono C、Daikoku A、Yoshizato K、Kawada N、口頭、第54回日本肝臓学会総会、2018/6/14、国内。
6. ヒト肝星細胞の老化関連分泌表現型解析、口頭、小田桐直志、松原 勤、河田則文、池田一雄、第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会、2017/11/24、国内
7. 肝星細胞におけるTGF 1/Smadシグナルを介したCytoglobin発現制御機構、松原三佐子、翁 良徳、松原 勤、大黒敦子、池田一雄、吉里勝利、河田則文、第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会、2017/11/24、国内
8. Regulation of liver carcinogenesis by high fat diet, bile acid, and antibiotics in Cygb knockout mice、Thuy LTT、Thi Thanh Hai N、Van Thuy N、Hai H、Yoshizato K、Kawada N、第31回肝類洞壁細胞研究会学術集会、2017/11/24、国内
9. ヒト肝星細胞におけるTGF 1/Smadシグナルを介したCytoglobin発現制御機構、口頭、翁 良徳、松原三佐子、河田則文、第21回日本肝臓学会大会、2017/10/12、国内
10. Regulation of endogenous CYGB expression in human hepatic stellate cells、口演、Kawada N、Sato-Matsubara M、Matsubara T、Daikoku A、Okina Y、Rombouts K、Ikeda K、Yoshizato K、Pinzani M、第19回International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoids、2017/6/15、国外(アイルランド)
11. Cytoglobin, the fourth member of globin family, protects cholestasis induced liver injury throughout regulation of nitric oxide、口頭、Thuy LTT、河田則文 第53回日本肝臓学会総会 2017/6/9、国内

12. 肝星細胞を標的とした抗線維化治療薬の開発、口頭、松原三佐子、翁 良徳、河田則文 第
53 回日本肝臓学会総会 2017/6/9、国内

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：抗線維化剤

発明者：松原 勤、松原 三佐子、池田 一雄、河田 則文

権利者：公立大学法人大阪市立大学

種類：特許

番号：2017-241997 号

出願年：2017 年 12 月 18 日

国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/liver/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：元山 宏行

ローマ字氏名：Motoyama Hiroyuki

所属研究機関名：公立大学法人 大阪市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：病院講師

研究者番号 (8 桁)：00573601

研究分担者氏名：松原 三佐子

ローマ字氏名：Matsubara Misako

所属研究機関名：公立大学法人 大阪市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：特任講師

研究者番号 (8 桁)：00635120

研究分担者氏名：レイ チイタントウイ

ローマ字氏名：Thuy Le Thi Thanh

所属研究機関名：公立大学法人 大阪市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：特任助教

研究者番号 (8 桁)：10572175

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。