

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19600

研究課題名（和文）Mdm2-p53を基軸とした卵巣機能調節と不妊治療への応用

研究課題名（英文）Mdm2-p53-SF1 Pathway in Ovarian Granulosa Cells Directs Ovulation and Fertilization by Conditioning Oocyte Quality

研究代表者

大須賀 穰 (Osuga, Yutaka)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80260496

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではp53とその抑制因子Mdm2の卵巣における機能を検討した。卵巣顆粒膜細胞のMdm2欠損マウスは、卵子成熟・排卵・受精が障害され不妊となり、Mdm2/p53の2重欠損マウスは正常な生殖能を示し、顆粒膜細胞へのp53誘導が卵巣機能に悪影響を及ぼすことが示された。卵丘顆粒膜細胞のp53誘導で低下する因子としてステロイド産生因子1（SF1）が見出され、p53によるSF1転写制御を確認した。ヒト体外受精患者の卵丘顆粒膜細胞のMDM2とSF1発現量は、卵子成熟率および受精率に正の相関を示した。以上により、卵巣のMdm2-p53-SF1軸が卵子の質、排卵、受精を調節していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究者の過去の研究で子宮のp53低下・不活性化が着床障害や早産の原因になることがわかっていたが、本研究で卵巣におけるp53増加・活性化が卵子成熟不全や排卵障害を引き起こすことが明らかになり、生殖臓器の異なるp53の役割を見いだすことができた。個体が喫煙・肥満・化学療法・放射線療法などの外的ストレスに曝された場合、細胞はp53を活性化するため、卵巣のp53増加が直接的に卵子成熟不全や排卵異常を引き起こす可能性が考えられる。マウスモデルで得られた結果をヒト体外受精の臨床サンプルで確認できており、将来的な不妊治療への臨床応用への道筋をつけることができたという点で、社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：We investigated the functions of p53 and its suppressor Mdm2 in the ovary. Ovarian Mdm2-deficient mice become infertile due to impaired oocyte maturation, ovulation, and fertilization, and Mdm2/p53-deficient mice show normal fertility, suggesting that the induction of p53 adversely affects ovarian function. We found that an orphan nuclear receptor steroidogenic factor 1 (SF1), a key regulator of ovarian function, is reduced by p53 induction in cumulus granulosa cells, and p53 regulates SF1 transcriptionally. The expression levels of MDM2 and SF1 in the human cumulus granulosa cells obtained from the in vitro fertilization patients were positively correlated with the oocyte maturation rate and the fertilization rate. These findings indicate that ovarian Mdm2-p53-SF1 axis controls oocyte quality, ovulation and fertilization.

研究分野：産婦人科学、生殖医学

キーワード：p53 Mdm2 卵巣 顆粒膜細胞 卵子成熟 排卵 受精 SF1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

排卵は単一の現象ではなく、卵胞成熟・卵子成熟・卵胞破裂・黄体形成などの一連の現象の複合体である。第一減数分裂前期の卵母細胞は受精・発生能を有さない未熟な卵子であり、下垂体からの LH サージによって減数分裂を再開し、受精能および初期胚への発生能を獲得する(卵子成熟)。卵子成熟は LH が卵子に直接作用し誘導されるわけではなく、LH が LH 受容体を発現している顆粒膜細胞・莖膜細胞に作用し、そこで産生される二次因子が卵子に作用して卵子成熟を誘導するという局所制御機構が存在する。卵子に接する顆粒膜細胞である卵丘顆粒膜細胞(卵丘細胞)は卵子成熟に重要な卵丘細胞-卵子複合体(cumulus cell-oocyte complex; COC)の構成要素であり、LH サージによる卵丘細胞膨化(COC expansion)により、卵子・卵丘間の gap junction が急速に消失し、卵子内 cAMP が低下して減数分裂再開する。グラーフ卵胞では、LH サージ後の卵子成熟に引き続いて、卵胞破裂と成熟卵子の放出(排卵)が惹起されることから、卵子成熟はいわば「排卵の窓口」となる重要な過程である。現時点では、LH サージ後の卵子成熟の際、卵丘細胞における機能的転写因子の存在は明らかとなっていないため、その同定および機能調節の仕組みの解明が必要とされている。体外受精・胚移植において、採卵後に認められる卵子成熟不全は不成功の主因の1つであるもののその病態は未だ明らかでなく、未熟卵子を体外で成熟させる技術が望まれているが未だ確立しておらず、卵子成熟機構の解明は生殖医学領域における重要な課題となっている。

### 2. 研究の目的

Mdm2 は p53 の抑制因子であり、Mdm2 を欠損させると p53 分解が起こらず p53 の作用が増強する。本研究は卵丘細胞の転写調節因子として、癌抑制因子として知られる p53 を対象とし、p53 抑制因子である Mdm2 を介した卵子成熟および排卵の調節機構を解明し、さらに p53 の転写調節のターゲットとなる因子の同定を目的とした。将来的には、卵子成熟不全の治療や未熟卵子体外成熟技術開発という臨床応用を目指すものである。

### 3. 研究の方法

Mdm2-loxP および p53-loxP マウスを用いて、卵巣顆粒膜細胞(壁および卵丘顆粒膜細胞)特異的な Mdm2 欠損マウス、p53 欠損マウス、Mdm2/p53 の 2 重欠損マウスを作成し、妊孕能のある野生型雄マウスとの自然交配での排卵・受精、着床、分娩の表現型、過排卵(排卵誘発)での排卵の表現型を検討した。卵巣顆粒膜細胞の遺伝子欠損マウス作成のために、プロゲステロン受容体(Pgr)-Cre マウスを用いた。COC の組織培養の際に、FSH または PGE2 または cAMP を添加すると in vitro で COC expansion が認められる。野生型マウスから採取した COC を FSH または PGE2 または cAMP での培養する際に Mdm2 阻害剤 Nutlin-3 を同時添加して、in vitro COC expansion を観察した。また、Mdm2 欠損マウスおよびコントロールマウスから COC を回収、卵丘細胞を分離、RNA 抽出し、マイクロアレイで Mdm2 欠損による transcript の変化を検討した。マイクロアレイで差の認められる遺伝子から p53 のターゲットになりうる遺伝子を選出し、顆粒膜細胞株を用いて p53 の ChIP アッセイおよびルシフェラーゼアッセイを行い、p53 の転写調節によるターゲットであることを確認した。

ヒト体外受精(顕微授精)患者の卵丘細胞を採取し、MDM2 および SF-1 をはじめとする p53 のターゲット遺伝子の mRNA 発現量と、卵子成熟、受精の臨床成績との相関を検討した。

### 4. 研究成果

まずマウスモデルを用いた機能解析を行った。卵巣顆粒膜細胞の Mdm2-loxP/Pgr-Cre の雌マウス(Mdm2 欠損マウス)は排卵および受精の障害のために不妊となるが p53-loxP/Pgr-Cre (p53 欠損マウス)および Mdm2-loxP/p53-loxP/Pgr-Cre (Mdm2/p53 の 2 重欠損マウス)の雌マウスでは正常な排卵・受精の表現型を示すこと、Mdm2 欠損マウスでは、卵子成熟の過程である COC expansion と卵子成熟の指標である卵核胞崩壊が障害されていた。これらの結果から、卵巣顆粒膜細胞における p53 の誘導は卵母細胞の成熟を阻害し排卵・受精を妨げることが示唆された。

卵丘細胞を用いたマイクロアレイと定量的 PCR の結果から、Mdm2 欠損の卵丘細胞で低下し、p53・Mdm2 の 2 重欠損の卵丘細胞では低下を認めない遺伝子として卵丘機能の重要な調節因子であるステロイド産生因子 1 (SF1, Nr5a1) が選出できた。細胞株を用いた ChIP アッセイにてそのプロモーター領域に p53 が結合すること、ルシフェラーゼアッセイで p53 転写活性があることを確認した。SF1 は顆粒膜細胞の p53 によって転写調節を受けていることが示された。卵巣における Mdm2 欠損による p53 の増加は卵子成熟を障害すること、p53 の転写調節因子として SF1 が機能している可能性が示唆された。以上のマウスモデルを用いた解析から、p53 増加を介した卵子成熟の過程の異常および不妊との関連が明らかとなった。

次に、ヒト卵巣顆粒膜細胞の臨床検体を用いて、ヒト体外受精の成績と MDM2 および SF1 の発現量との相関関係を検討したところ、卵子成熟不良や受精率不良の場合に卵丘顆粒膜細胞の MDM2 発現と SF1 発現が低下していることが示された(図 1)。これらのことから、ヒトおよびマウスの卵丘顆粒膜細胞において、p53 - MDM2 - SF1 軸が卵子成熟、排卵、受精を調節していることが示された。

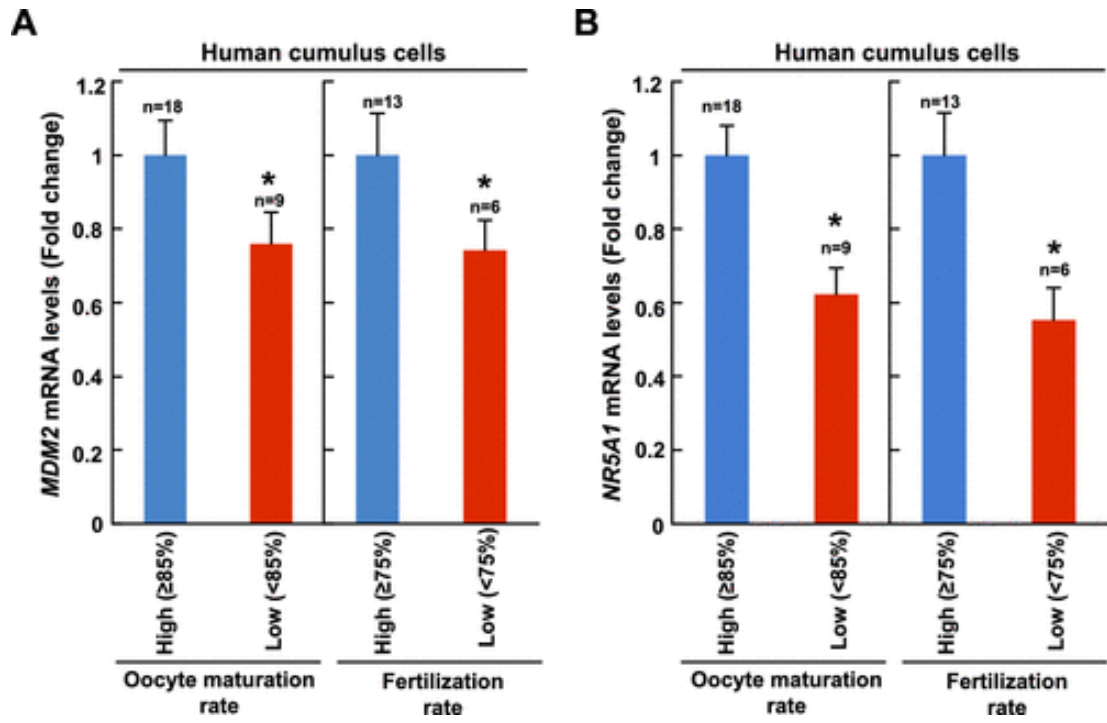


図1. ヒト体外受精患者の卵丘顆粒膜細胞における MDM2 発現 (A) および SF1 (NR5A1) 発現 (B) と卵子成熟率と受精率との関連性

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mandai Masaki, Osuga Yutaka, Hirata Tetsuya, Enomoto Takayuki, Nakai Hidekatsu, Honda Ritsuo, Taniguchi Fuminori, Katabuchi Hidetaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 Cancers associated with extraovarian endometriosis at less common/rare sites: A nationwide survey in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14244	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi Mutsumi, Yoshino Osamu, Nakashima Akitoshi, Ito Masami, Nishio Kazuyuki, Ono Yosuke, Kusabiraki Tae, Kunitomi Chisato, Takahashi Nozomi, Harada Miyuki, Hattori Katsushige, Orisaka Makoto, Osuga Yutaka, Saito Shigeru	4. 巻 508
2. 論文標題 Inhibition of autophagy in theca cells induces CYP17A1 and PAI-1 expression via ROS/p38 and JNK signalling during the development of polycystic ovary syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 110792 ~ 110792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2020.110792	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Azahary Jerilee M K, Harada Miyuki, Kunitomi Chisato, Kusamoto Akari, Takahashi Nozomi, Nose Emi, Oi Nagisa, Wada-Hiraike Osamu, Urata Yoko, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 161
2. 論文標題 Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 pii: bqaa015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqaa015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Urata Yoko, Salehi Reza, Lima Patricia D. A., Osuga Yutaka, Tsang Benjamin K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Neuropeptide Y regulates proliferation and apoptosis in granulosa cells in a follicular stage-dependent manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Ovarian Research	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13048-019-0608-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kunitomi Chisato, Harada Miyuki, Takahashi Nozomi, Azhary Jerilee M K, Kusamoto Akari, Nose Emi, Oi Nagisa, Takeuchi Arisa, Wada-Hiraike Osamu, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 40 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaz066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Nozomi, Harada Miyuki, Azhary Jerilee M K, Kunitomi Chisato, Nose Emi, Terao Hiromi, Koike Hiroshi, Wada-Hiraike Osamu, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Accumulation of advanced glycation end products in follicles is associated with poor oocyte developmental competence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 684 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaz050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanada Yuko, Harada Miyuki, Kunitomi Chisato, Kanatani Mayuko, Izumi Gentaro, Hirata Tetsuya, Fujii Tomoyuki, Suzuki Nao, Morishige Ken ichirou, Aoki Daisuke, Irahara Minoru, Tsugawa Koichiro, Tanimoto Mitsune, Nishiyama Hiroyuki, Hosoi Hajime, Sugiyama Kazuhiko, Kawai Akira, Osuga Yutaka	4. 巻 45
2. 論文標題 A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2021 ~ 2028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terao Hiromi, Wada Hiraike Osamu, Nagumo Aiko, Kunitomi Chisato, Azhary Jerilee M. K., Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 45
2. 論文標題 Role of oxidative stress in follicular fluid on embryos of patients undergoing assisted reproductive technology treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1884 ~ 1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Leona, Hirota Yasushi, Saito-Fujita Tomoko, Takeda Norihiko, Tanaka Tomoki, Hiraoka Takehiro, Akaeda Shun, Fujita Hidetoshi, Shimizu-Hirota Ryoko, Igau Shota, Matsuo Mitsunori, Haraguchi Hirofumi, Saito-Kanatani Mayuko, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 128
2. 論文標題 HIF2 in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3186 ~ 3197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI98931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haraguchi Hirofumi, Hirota Yasushi, Saito-Fujita Tomoko, Tanaka Tomoki, Shimizu-Hirota Ryoko, Harada Miyuki, Akaeda Shun, Hiraoka Takehiro, Matsuo Mitsunori, Matsumoto Leona, Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 33
2. 論文標題 Mdm2-p53-SF1 pathway in ovarian granulosa cells directs ovulation and fertilization by conditioning oocyte quality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 2610 ~ 2620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801401R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akino Nana, Wada-Hiraike Osamu, Isono Wataru, Terao Hiromi, Honjo Harunori, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Hirano Mana, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Oda Katsutoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Activation of Nrf2/Keap1 pathway by oral Dimethylfumarate administration alleviates oxidative stress and age-associated infertility might be delayed in the mouse ovary	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Biology and Endocrinology	6. 最初と最後の頁 23 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12958-019-0466-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Azhar Jerilee M K, Harada Miyuki, Takahashi Nozomi, Nose Emi, Kunitomi Chisato, Koike Hiroshi, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 160
2. 論文標題 Endoplasmic Reticulum Stress Activated by Androgen Enhances Apoptosis of Granulosa Cells via Induction of Death Receptor 5 in PCOS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 119 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00675	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isono Wataru, Wada-Hiraike Osamu, Akino Nana, Terao Hiromi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 45
2. 論文標題 The efficacy of non-assisted reproductive technology treatment might be limited in infertile patients with advanced endometriosis in their 30s	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 368 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13826	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Naoko, Hirata Tetsuya, Izumi Gentaro, Nakazawa Akari, Fukuda Shinya, Neriishi Kazuaki, Arakawa Tomoko, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Irahara Minoru, Osuga Yutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 A survey of public attitudes towards third-party reproduction in Japan in 2014	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 198499 ~ 198499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0198499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akino Nana, Wada-Hiraike Osamu, Terao Hiromi, Honjoh Harunori, Isono Wataru, Fu Houju, Hirano Mana, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Oda Katsutoshi, Kawana Kei, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 470
2. 論文標題 Activation of Nrf2 might reduce oxidative stress in human granulosa cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 96 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2017.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nose-Ogura Sayaka, Harada Miyuki, Hiraike Osamu, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Management of the female athlete triad	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1007 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Johnson Todd A., Morino Ryoko, Nakazono Kazuyuki, Kamitsuji Shigeo, Akita Masanori, Kawajiri Maiko, Kami Azusa, Hoshi Yuria, Tada Asami, Ishikawa Kenichi, Hine Maaya, Kobayashi Miki, Kurume Nami, Fujii Tomoyuki, Kamatani Naoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Japanese GWAS identifies variants for bust-size, dysmenorrhea, and menstrual fever that are eQTLs for relevant protein-coding or long non-coding RNAs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8502 ~ 8502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25065-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono Yosuke, Nagai Miwako, Yoshino Osamu, Koga Kaori, Nawaz Allah, Hatta Hideki, Nishizono Hirofumi, Izumi Gentaro, Nakashima Akitoshi, Imura Johji, Tobe Kazuyuki, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka, Saito Shigeru	4. 巻 8
2. 論文標題 CD11c+ M1-like macrophages (M <sub>1</sub> s) but not CD206+ M2-like M <sub>2</sub> are involved in folliculogenesis in mice ovary	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8171 ~ 8171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25837-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 原口広史, 廣田泰, 藤田知子, 松本玲央奈, 松尾光徳, 平岡毅大, 赤枝俊, 田中智基, 大須賀穰, 藤井知行
2. 発表標題 Mdm2-p53 axis is a key machinery of ovulation
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	廣田 泰  (HIROTA YASUSHI)  (40598653)	東京大学・医学部附属病院・講師   (12601)	