

平成 21 年 5 月 13 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19390054

研究課題名（和文）siRNA の細胞内トラフィックの分子メカニズムの解析

研究課題名（英文）molecular analysis on trafficking of siRNA

研究代表者

三谷 昌平（MITANI SHOHEI）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：90192757

研究成果の概要：RNAi（RNA 干渉）は線虫で初めて発見された現象で、細胞に外来性の二本鎖 RNA（siRNA など）を投与することにより、同じ配列を持つ内在性の mRNA を阻害できるというものであり、多くの生物で同様の現象が知られるようになった。線虫では、siRNA が組織や細胞を越えて広がる現象が知られている。本研究では、siRNA 小胞輸送に関わる分子の線虫変異体などを用いて、siRNA が細胞間を伝播するのに必要なマシーナリーを絞り込むことを目的にした。その結果、エンドサイトーシスに関わる分子の一部が伝播に必要なことを見出した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	11,300,000	3,390,000	14,690,000
2008 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	1,924,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：C. elegans、小胞輸送、エンドサイトーシス

## 1. 研究開始当初の背景

RNAi（RNA 干渉）という現象は、1998 年に A. Fire 博士と C. Mello 博士のグループによって線虫を用いた実験により発見された。外来性の二本鎖 RNA（siRNA）を投与することにより、内在性の遺伝子発現を抑制することが可能になったこと、すなわち、RNA 干渉の技術を使って遺伝子機能阻害することにより、新しい遺伝子機能解析法が確立されたにとどまらず、従来は治療困難であった疾患群への革新的な新規治療法の開発に繋がる可能性を持っている。RNA 干渉という現象には、普

遍性があり、最初に見つかった線虫という生物以外でも同様の現象が確認されていて、ヒト培養細胞での遺伝子機能解析にも盛んに使用されている。一方、RNA 干渉という現象が起こる分子メカニズムについては、まだ完全に解明されたとは言えない。線虫の RNA 干渉が見つかった当初から、二本鎖 RNA が細胞間を移動して、別の組織にも作用することが知られており、哺乳類細胞でも弱いながら類似の現象が知られている。RNA 干渉が遺伝子医療への応用を期待されていることを考えると、siRNA が細胞間や細胞内でオルガネラなどのコンパートメント間をどのようにに

動するかという問いに答えることが必要である。そこで、本研究では、小胞輸送に関わる分子群について、RNA 干渉の伝播に着目して、その現象への関与を解析することで、このメカニズムの一端を解明したいと考えた。

## 2. 研究の目的

一般的にオルガネラ間の膜およびその中に含まれる可溶性分子、膜蛋白質は、小胞輸送という現象を通して、オルガネラ間を移動すると言われている。また、細胞内の物質を細胞外へ出す場合には、多くは、開口分泌のメカニズムを介して小胞内に蓄えられた分子を放出する。一方、細胞への取り込みは、エンドサイトーシス（受容体を介する場合と、介さない場合がある）を介して行われる。RNA 干渉については、細胞間で伝播する（systemic RNAi）メカニズムにエッセンシャルな分子が幾つか知られている。その内の1つにSID-1と呼ばれる膜蛋白質が知られている。本研究では、既知の小胞輸送に関わる分子群が RNA 干渉の伝播にどのような役割を持つか、逆に、SID-1 分子が小胞輸送にどのような役割を持つかを明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 線虫の sid-1 遺伝子および小胞輸送に関わる分子群の変異体は、trimethylpsoralen/UV 法で変異導入し、PCR で欠失変異をスクリーニングして分離した。

(2) RNAi は、フィーディング法を用いた。すなわち、IPTG によって、プラスミドのマルチクローニング部位の両側にある T7 RNA ポリメラーゼより、RNA 合成を行うことで、大腸菌内で任意の二本鎖 RNA を発現させることができる。線虫は、大腸菌を餌として育てるので、これを食べると、腸より二本鎖 RNA を吸収する。これが他の組織にも影響があるかどうかを検定することで、RNAi の伝播を検証できる。

(3) トランスジェニック株の作成は、線虫で発現させる GFP 付きのベクターに各種プロモーターをサブクローンし、これを雌雄同体成虫の生殖腺へマイクロインジェクションしてマーカー陽性の個体を選別してクローンとして飼育増殖した。

(4) エンドサイトーシスのアッセイは、偽体腔へ蛍光色素の注入を行うか、GFP を偽体腔に分泌するトランスジェニック株で、Coelomocytes への蛍光の取り込みを蛍光顕微鏡で観察した。受容体依存性エンドサイトーシスは、腸管より卵黄分子 GFP 融合蛋白質を分泌させるトランスジェニック株で、受精卵への卵黄の取り込みを蛍光顕微鏡で観

察した。

## 4. 研究成果

(1) sid-1 遺伝子的小胞輸送における役割については、sid-1 変異体にエンドサイトーシスアッセイを行った。受容体依存性および非依存性エンドサイトーシスは正常であった。また、蛍光標識 siRNA の Coelomocytes への取り込みは全く正常であった。sid-1 は、一般的なエンドサイトーシスのマシーナリーの1つとして、二本鎖 RNA の取り込みを行っているのではないと考えられる。

(2) エンドサイトーシスに関わる可能性の高い分子における systemic RNAi の作用について、Rab GTPase やその周辺で働く可能性の高い分子群は、エキソサイトーシスやエンドサイトーシスなどの小胞輸送で働く分子の変異体でのフィーディング RNAi の効果を調べた。しばしば体細胞と生殖細胞で RNAi の作用の仕方が異なる例が知られているので、vps-45 遺伝子およびその分子と一緒に働く rabs-5 遺伝子の変異体 (tm246 および tm2036) では、RNAi の効果が減弱していた。これらの分子は、受容体依存性および非依存性エンドサイトーシスに異常があることが我々の解析で分かっている。一方、やはり、エンドサイトーシスに異常がある vps-33.1 の変異体では、野生型とほぼ同様に RNAi が作用することが明らかになった。一方、全ての Rab 分子の変異体を分離し、そのうちの、生存可能な Rab 分子の変異体についても同様の解析を行ったが、全て、RNAi に関しては野生型と区別がつかなかった。このことは、エンドサイトーシスのいくつかの経路のうち、特異的な部分が二本鎖 RNA の取り込みに関わっていることを示している。

## 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19件)

(1) Hsiao Y-Y, Shi Z, Nakagawa A, Mitani S, Xue D and Yuan HS: Crystal structure of CRN-4: implications for domain function in apoptotic DNA degradation. *Mol. Cell. Biol.* 29, 448-457 (2009).

(2) Takahashi K, Yoshina S, Maekawa M, Itoh W, Inoue T, Shiwaku H, Arai H, Mitani S and Okazawa H: Nematode homologue of PQBP1 is involved in lipid metabolism of intestinal cells. *PLoS One*, 4, e4104 (2009).

(3) Hisamoto N, Moriguchi T, Urushiyama S, Mitani S, Shibuya H, and Matsumoto K: *C. elegans* WNK-STE20 pathway regulates tube formation by modulating CIC channel

- activity. *EMBO Reports* 9, 70-75 (2008).
- (4) Lee H-C, Inoue T, Imae R, Kono N, Shirae S, Matsuda S, Gengyo-Ando K, Mitani S and Arai H: Identification of lysophosphatidylinositol acyltransferase as a determinant of phosphatidylinositol molecular species. *Mol. Biol. Cell* 19, 1174-1184 (2008).
- (5) Darland-Ransom M, Wang X, Sun C-L, Gengyo-Ando K, Mitani S and Xue D: Role of the *C. elegans* TAT-1 protein in maintaining plasma membrane phosphatidylserine asymmetry. *Science* 320, 528-531 (2008).
- (6) Kaneiwa T, Yamada S, Mizumoto S, Montañó AM, Mitani S and Sugahara K: Identification of a Novel Chondroitin Hydrolase in *Caenorhabditis elegans*. *J. Biol. Chem.* 283, 14971-14979 (2008).
- (7) Kanamori T, Inoue T, Gengyo-Ando K, Sakamoto T, Tsujimoto M, Mitani S, Sawa H, Aoki J, Arai H: Regulation of terminal asymmetric divisions of *C. elegans* epithelial stem cells by phospholipase A1 and retrograde traffic. *EMBO J* 27, 1647-1657 (2008).
- (8) Matsuda S, Inoue T, Lee H-C, Kono N, Tanaka F, Gengyo-Ando K, Mitani S and Arai H: A member of the membrane-bound O-acyltransferase (MBOAT) family encodes a lysophospholipid acyltransferase with broad substrate specificity. *Genes to Cells*, 13, 879-888 (2008).
- (9) Kuwahara T, Koyama A, Koyama S, Yoshina S, Ren C-H, Kato T, Mitani S, Iwatsubo T: A systematic RNAi screen identifies endocytic pathway genes responsible for neuronal dysfunction in  $\alpha$ -Synuclein transgenic *Caenorhabditis elegans*. *Human Mol. Genet.* 17, 2997-3009 (2008).
- (10) Geng X, Shi Y, Nakagawa A, Yoshina S, Mitani S, Shi Y, and Xue D: Inhibition of CED-3 zymogen activation and apoptosis in *Caenorhabditis elegans* by a caspase homolog CSP-3. *Nature Structural & Molecular Biology* 15, 1094-1101 (2008).
- (11) Breckenridge DG, Kang B-H, Kokel D, Mitani S, Staehelin A, Xue D: *Caenorhabditis elegans* drp-1 and fis-2 regulate distinct cell death execution pathways downstream of ced-3 and independent of ced-9. *Mol. Cell* 31, 586-597 (2008).
- (12) Killian DJ, Harvey E, Johnson P, Otori M, Mitani S and Xue D: SKR-1, a homolog of Skp1 and a member of the SCF{SEL-10} complex, regulates sex-determination in *C. elegans*. *Dev. Biol.* 322, 322-311 (2008).
- (13) Kawasaki I, Hanazawa M, Gengyo-Ando K, Mitani S, Maruyama I & Iino Y: ASB-1, a germline-specific isoform of mitochondrial ATP synthase b subunit, is required to maintain the rate of germline development in *Caenorhabditis elegans*. *Mech. Dev.* 124, 237-251 (2007)
- (14) Kitagawa H, Izumikawa T, Mizuguchi S, Egusa N, Taniguchi F, Gengyo-Ando K, Mitani S, Nomura K, Sugahara K: Expression of rib-1, a *Caenorhabditis elegans* homolog of the Human Tumor Suppressor EXT Genes is indispensable for heparan sulfate synthesis and embryonic morphogenesis. *J. Biol. Chem.* 282, 8533-8544 (2007)
- (15) Wang X, Wang J, Gengyo-Ando K, Gu L, Sun C-L, Yang C, Shi Y, Kobayashi T, Shi Y, Mitani S, Xie X-S & Xue D: *C. elegans* mitochondrial factor WAH-1 promotes phosphatidylserine externalization in apoptotic cells through phospholipid scramblase SCRM-1. *Nature Cell Biology* 9, 541-549 (2007).
- (16) Kobayashi T, Gengyo-Ando K, Ishihara T, Katsura I & Mitani S: IFT-81 and IFT-74 are required for intraflagellar transport in *C. elegans*. *Genes to Cells* 12, 593-602 (2007).
- (17) Nakao F, Hudson ML, Suzuki M, Peckler Z, Kurokawa R, Liu Z, Gengyo-Ando K, Nukazuka A, Fujii T, Suto F, Shibata Y, Shioi G, Fujisawa H, Mitani S, Chisholm AD, Takagi S: The plexin PLX-2 and the ephrin EFN-4 have distinct roles in MAB-20/Semaphorin 2A signaling in *C. elegans* morphogenesis. *Genetics* 176, 1591-1607. (2007).
- (18) Kagoshima H, Nimmo R, Saad N, Tanaka J, Miwa Y, Mitani S, Kohara Y, and Woollard A: The *C. elegans* CBFb homologue BRO-1 interacts with the Runx factor, RNT-1, to promote stem cell proliferation and self-renewal. *Development* 134, 3905-3915 (2007).
- (19) Peden E, Kimberly E, Gengyo-Ando K, Mitani S and Xue D: Control of sex-specific apoptosis in *C. elegans* by BarH homeodomain protein CEH-30 and transcriptional repressor UNC-37/Groucho. *Genes & Dev.* 21, 3195-3207 (2007).

[学会発表](計54件)

(1) 出嶋克史 他: *C. elegans* を用いた硫酸化修飾関連遺伝子の器官形成における役割と硫酸供与体 PAPS の合成・輸送機構の解析、

第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(2) Phetdee K 他: *C. elegans* amino acid transporter-6 (AAT-6), which does not possess a conserved cysteine, requires non-SS interaction with glycoprotein ATG-1 for the function. 第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(3) 櫻木健司 他: Systematic analysis of acyltransferases involved in de novo glycerophospholipid synthesis using *C. elegans* mutants. 第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(4) 今江理恵子 他: Functional analysis of acyl-10, an evolutionarily conserved acyltransferase in *C. elegans*. 第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(5) Matsuda S 他; A member of the membrane-bound O-acyltransferase (MBOAT) family encodes a lysophospholipid acyltransferase with broad substrate specificity. 第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(6) 田中睦人 他: Identification and expression analysis of upd (upregulated proteins under PUFA-depleted conditions) genes in *C. elegans*. 第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(7) 平田祐介 他; 線虫 *C. elegans* を用いた高度不飽和脂肪酸依存的な遺伝子発現誘導機構の解析、第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(8) 野村和子 他: 線虫におけるセラミドグルコシル転移酵素の機能解明、第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(9) 水口惣平 他: モデル生物 *C. elegans* を用いたコンドロイチンプロテオグリカンの生体内機能解析、第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(10) 出嶋克史 他: *C. elegans* を用いた硫酸化修飾関連遺伝子の器官形成における役割と硫酸供与体 PAPS の合成・輸送機能の解析、第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(11) 村田大輔 他: GPI アンカー生合成遺伝子機能阻害における線虫 *Caenorhabditis elegans* の表現型解析、第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(12) 佐々木洋子 他: 線虫 *C. elegans* ガレクチンの解析、第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(13) 福島慶子 他: 線虫 VIP36 orthologue-ILE-2 の機能解析、第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

(14) 前川大志 他: Functional analysis of GS28 (Golgi SNARE of 28kDa) in *C. elegans*、第31回日本分子生物学会、2008年12月、神戸

戸

(15) 山田修平 他: 線虫 *Caenorhabditis elegans* における新規のコンドロイチン加水分解酵素の同定、日本糖質学会年会、2008年8月、つくば

(16) 紺谷圏二 他: リソソームにおける低分子量 G タンパク質 Arl8 の機能解析、第85回日本生理学会大会、2008年3月、東京

(17) 安藤恵子 他: 線虫を用いたメンブレントラフィック制御因子 Sec1/Munc18 ファミリーの体系的機能解析、第85回日本生理学会大会、2008年3月、東京

(18) 紺谷圏二 他: Functional analysis of the Arf-like small GTPase Arl8 in lysosomes. 第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(19) 福島慶子 他: Carbohydrate recognition activity of ILE-2, VIP36 homologue, in *Caenorhabditis elegans*. 第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(20) 出嶋克史 他: 線虫 *C. elegans* を用いた硫酸化修飾関連遺伝子の発生過程における役割と硫酸供与体 PAPS の合成制御機構の解析、第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(21) 水口惣平 他: モデル生物 *C. elegans* を用いたヘパラン硫酸とコンドロイチンプロテオグリカンの生体内機能解析、第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(22) 金森崇浩 他: Regulation of asymmetric division of *C. elegans* lateral epidermis by phospholipase A1 and retrograde trafficking. 第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(23) 久本直毅 他: 線虫 WNK および SPAK/GCK-3 キナーゼの機能解析: 第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(24) Hyeon-Chelo Lee 他: A genome-wide RNAi screen to identify genes required for incorporation of exogenous PUFAs in *C. elegans*. 第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(25) 松田真治 他: in vivo incorporation of radiolabeled fatty acids into *C. elegans*. 第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(26) 白江伸一郎 他: 線虫 *C. elegans* を用いた高度不飽和脂肪酸 (PUFA) 要求性遺伝子の探索、第30回日本分子生物学会第80回日本生化学会合同大会、2007、12月、横浜

(27) 脇本菜有 他：線虫 *C. elegans* の ABC 輸送体 haf-2 の発現解析：第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(28) 村田大輔 他：線虫 *C. elegans* における GPI アンカーの機能解析。第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(29) 野村和子 他：線虫におけるセラミドグルコシル転移酵素の機能解明。第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(30) 小鮎弘幸 他：Analysis of oxysterol binding protein (OSBP)-related genes in *C. elegans*. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(31) 多田稔 他：Ras ファミリー蛋白質 DRN-1 の線虫神経系における機能解析。第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(32) 小林哲夫 他：繊毛における低分子量 G タンパク質 Arl-13b の機能解析。第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(33) 藤野知子 他：線虫を用いた低分子 G 蛋白質 Arl8 のリソソームにおける機能解析。第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(34) 佐々木洋子 他：線虫 *C. elegans* ガレクチン lec-8 欠失変異体の寿命に関する解析。第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

井手尾浩子 他：Analysis of galectin-4 orthologues in *Caenorhabditis elegans*. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(35) 小倉顕一 他：線虫 *C. elegans* の protein phosphatase 2A とオートファジー関連キナーゼ UNC-51/Atg1 は、協調して軸索ガイダンスを制御している。第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(36) 原直子他：Neuronal function of an acyltransferase-like gene in *C. elegans*. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会合同大会、2007、12 月、横浜

(37) Hena Alam 他：EAK-7 is a novel and conserved protein that modulates activity of the FoxO transcription factor DAF-16. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(38) Xiaochen Wang 他： *C. elegans* mitochondrial factor WAH-1 promotes phosphatidylserine externalization in apoptotic cells through phospholipid scramblase SCRM-1. 16th International *C.*

*elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(39) Hidehito Kuroyanagi 他：Hetero-dimerization of ASD-1/FOX-1 and SUP-12 regulates tissue-specific alternative splicing in vivo. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(40) Kenji Gouda 他.Redundant function of *C. elegans* insulin-like genes in larval diapause and adult lifespan. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(41) Ken-ichi Ogura 他.LET-92, a catalytic subunit of protein phosphatase 2A negatively regulates the autophagy related kinase UNC-51 on axon guidance of DD/VD motor neurons. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(42) Rieko Imae 他.: Functional analysis of ac1-10, a novel acyltransferase in *C. elegans*. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(43) Naoko Hara 他: Disruption of ac1-4, an evolutionarily conserved acyltransferaselike gene, causes synergistic movement defects under polyunsaturated fatty acids depleted condition in *C. elegans*. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(44) Huey-Jen Lai 他: Genetic and molecular characterization of the *C. elegans* apoptotic nuclease CRN-6. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(45) Keiko Gengyo-Ando 他.: Physiological roles of the Sec1/Munc18 family in the endosomal/lysosomal system of *C. elegans*. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(46) Taku Hirata 他: Analysis of *C. elegans* SLC7 amino acid transporters. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(47) Kanokporn Phetdee 他: Identification and characterization of an intestinal amino acid transporter (AAT-4) in *C. elegans*. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(48) Sawako Yoshina 他： Functional analysis of *C. elegans* proteases in ER stress response. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(49) Naoki Hisamoto 他.: WNK and SPAK

regulate excretory organ morphogenesis in *C. elegans*. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(50) Hiroyuki Kobuna 他: Analysis of Oxysterol binding protein (OSBP)-related genes in *C. elegans*. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(51) Takahiro Kanamori 他: Cell Polarity during Terminal Asymmetric Cell Division of Stem Cell-like epithelia is regulated by Intracellular Phospholipase A1 in *C. elegans*. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(52) Ichiro Kawasaki 他: ASB-1, a germline-specific isoform of mitochondrial ATP synthase b subunit, is required to maintain the rate of germline development in *Caenorhabditis elegans*. 16th International *C. elegans* Meeting, Los Angeles June/July, 2007

(53) 吉名 佐和子 他: ER ストレス応答における線虫メタロプロテアーゼの機能解析、第59回日本細胞生物学会、2007年5月、福岡

(54) 安藤 恵子 他: 線虫 VPS-45 のエンドサイトーシス経路における生理的役割、第59回日本細胞生物学会、2007年5月、福岡

〔図書〕(計 2 件)

(1) 三谷昌平: ナショナルバイオリソース線虫、*Biophilia* 4, 35-38 (2008)

(2) 三谷昌平: Chalfie 先生との出会いと教え(2008年ノーベル化学賞コラム) 化学 63, 47(2008)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三谷 昌平 (MITANI SHOHEI)  
東京女子医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 90192757

### (2) 研究分担者

安藤 恵子 (ANDO KEIKO)  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 40221741

鴻 宗義 (OTORI MUNYOSHI)  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 90439844

吉名 佐和子 (YOSHINA SAWAKO)  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 00424672

米積 亜紀 (YONEZUMI AKI)  
東京女子医科大学・医学部・研究員  
研究者番号: 00381632

(3) 連携研究者  
なし