

機関番号：12301  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20590877  
 研究課題名（和文）NOTCH-FABP経路は心臓毛細血管内皮細胞の脂肪酸能動輸送を制御する  
 研究課題名（英文）NOTCH-FABP PATHWAY REGULATES TRANS-ENDOTHELIAL FATTY ACID TRANSPORT IN HEART  
 研究代表者  
 磯 達也（ISO TATSUYA）  
 群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
 研究者番号：10400756

研究成果の概要（和文）：エネルギー代謝とその異常は臓器を形成する実質細胞にのみ焦点が当てられてきたが、本研究では筋型毛細血管内皮細胞に焦点を当てた。筋型毛細血管内皮細胞にはFABP4/FABP5が発現し、経内皮的脂肪酸輸送において重要な役割を担う。また、筋型毛細血管内皮細胞にはNotchシグナル構成因子やPPAR- $\alpha$ が発現し、FABP4の発現誘導を介して経内皮的脂肪酸輸送を制御する。本研究では、経内皮的脂肪酸輸送機構の概念を提唱し、新たな治療戦略の可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：Thus far, energy metabolism has been mostly studied with energy-consuming parenchymal cells. In our project, we focused on muscle-type continuous capillary. FABP4/FABP5 expressed in endothelial cells of the muscle-type continuous capillary plays a pivotal role in trans-endothelial FA transport. Components of Notch signaling and PPAR- $\alpha$  expressed in capillary endothelial cells regulate trans-endothelial fatty acid transport via induction of FABP4. Our study proposes the concept of trans-endothelial fatty acid transport, which may provide a new approach to treat metabolic diseases.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：毛細血管、内皮細胞、脂肪酸代謝、Notchシグナル、FABP4、FABP5、PPAR- $\alpha$ 

## 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、心血管系におけるNotchシグナルの機能について長年研究を続けてきた。その一環としてスクリーニングを行い、血管内皮細胞におけるNotchシグナルの標的因子候補として脂肪酸結合タンパク質（fatty acid binding protein）であるFABP4(aP2)と

FABP5(ma11)を同定した。興味深いことにFABP4とFABP5が同時に欠損するマウス（FABP4/5 DKOマウス）では、高脂肪食負荷による一連のメタボリックシンドローム様症候（肥満、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝）が著しく減弱することが報告された（Maeda et. al. Cell Metab 2005）。しかし

ながら、この抗メタボリックな表現系の機序については不明であった。

## 2. 研究の目的

Notch シグナルが FABP4/5 発現を誘導するメカニズムを解明し、その発現誘導の生理的意義を明らかにすること

## 3. 研究の方法

(1) マウスとヒトの組織標本を用いて免疫組織染色を行い、FABP4/5 とその上流因子の組織分布を明らかにする。

(2) FABP4/5 DKO マウスを用いて、血管内皮の FABP4/5 が欠失することにより生じる代謝変化、遺伝子発現変化、タンパク発現変化、インスリンシグナル変化を比較検討する。

(3) 培養細胞を用いて、FABP4/5 発現誘導のメカニズムを解明する。

(4) 血管内皮特異的 PPAR $\gamma$ -ノックアウト (PGE nu11) マウスを用いて、PPAR $\gamma$  が経内皮的脂肪酸輸送をいかに制御するか明らかにする。

## 4. 研究成果

本研究では組織分布を再評価するために FABP4 特異的抗体 (特異性・感受性とも良好) を開発し、FABP5 抗体とともに免疫組織染色を行った。ヒト・マウス両方の組織において、FABP4 は脂肪細胞以外では心臓・骨格筋・脂肪組織の毛細血管内皮細胞に特異的に発現していることを見出した (図 1)。

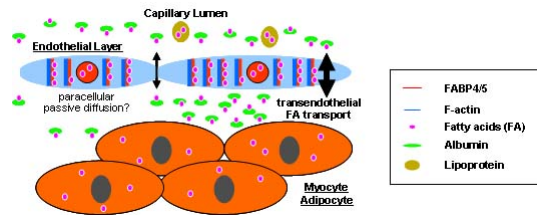


(図 1)  
ヒト心臓  
抗体: FABP4

FABP5 は FABP4 より幅広い臓器に発現が認められたが、心臓・骨格筋・脂肪組織の毛細血管内皮細胞にも強く発現が認められた。FABP4/5 とともに肝臓・脳・肺の毛細血管や大血管では発現が認められなかった (臓器特異的な内皮での発現)。前述のように FABP4/5DKO マウスが著明な抗メタボリックな表現系を示す点と筋型毛細血管内皮細胞に特異性の高い発現を認めることから、経内皮的脂肪酸輸送 (図 2) の概念に至った。この概念では、脂肪酸が血液中より一旦毛細血管内皮細胞にとりこまれ FABP4/5 により可溶

化・運搬され、間質腔へと放出される。

(図 2) 経内皮的脂肪酸輸送のモデル



この作業仮説を in vivo で裏付けるために、FABP4KO, FABP5KO, FABP4/5DKO マウスを用いて解析を行った (Hotamisligil 博士より供与)。<sup>125</sup>I-BMIPP (脂肪酸アナログ) と <sup>18</sup>F-FDG (グルコースアナログ) を用いて各臓器における脂肪酸と糖の取り込みを評価すると、FABP4 および FABP5 のシングル KO マウスでは野生型と比較して著明な変化は認められなかったが、FABP4/5DKO マウスの心臓では BMIPP 取り込みが野生型の約 60% に減少し、相対して FDG 取り込みが野生型の約 20 倍上昇するのを確認した。興味深いことに、脂肪酸を主なエネルギー源とする赤筋では心筋と同様の BMIPP の取り込み減少と FDG の取り込み増加が認められたが、グルコースを主なエネルギー源とする白筋では著明な変化は認められなかった。肝臓でも 4 群間に有意差は認められなかった。さらに、脂肪組織では BMIPP 取り込みが FABP4/5DKO マウスで野生型の 30% にまで減少したが、FDG の取り込みに変化は認められなかった。以上より、脂肪酸が循環血液中から実質組織間質に到達するのに毛細血管内皮細胞内を通過すること (経内皮的脂肪酸輸送)、毛細血管内皮を通過する際に FABP4 と FABP5 が必須の担体であること、脂肪酸輸送が障害されるために代償的にグルコース代謝が亢進することが明らかとなった。次に、心筋のグルコース取り込み亢進のメカニズムをさらに検討するためにインスリン感受性を評価した。インスリン投与により心臓の IR $\beta$ -や Akt のリン酸化は DKO マウスでより強く誘導された。これらの実験結果は、毛細血管内皮細胞が実質臓器の代謝を制御する上で重要な構成因子であり、それゆえ、新規の治療標的になりうることを強力に示唆する。

申請者はさらに、Notch-PPAR $\gamma$  経路による FABP4 の発現制御と経内皮的脂肪酸輸送について検討した。Notch シグナルの構成因子 Notch1 (レセプター) と D114 (リガンド) が in vivo で心臓毛細血管内皮に強力に発現す

ること、心臓毛細血管内皮細胞 (human cardiac microvessel endothelial cells: HCMEC) を用いた共培養実験で Notch リガンドである D114 刺激が FABP4 を誘導すること、PPAR- $\gamma$  の合成リガンド (ピオグリタゾン) の添加により FABP4 発現がさらに劇的に上昇すること、PPAR- $\gamma$  が Notch 刺激により誘導されることを観察した。以上より、D114 により刺激を受けた Notch シグナルは、少なくとも一部は PPAR- $\gamma$  依存的に FABP4 を誘導することが明らかになった。次に、内皮特異的 PPAR- $\gamma$  ノックアウトマウス (PPAR- $\gamma$  endothelial null: PGE null) (Gonzalez 博士より供与) を用いて、in vivo における PPAR- $\gamma$  の機能解析を行った。PGE null マウスの心臓毛細血管内皮細胞で、FABP4, FAT/CD36 の発現は低下し、 $^{125}$ I-BMIPP の取り込みが低下した。オリーブオイル負荷により、血中の中性脂肪と遊離脂肪酸の濃度は著明に上昇し、クリアランスの遅延が観察された。以上より、毛細血管内皮細胞に発現する PPAR- $\gamma$  は FABP4 の発現誘導を介して経内皮的脂肪酸輸送を制御することが推察された。

#### 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 14 件)

- ①Yoshiaki Ohyama, Tatsuya Iso, Adriana Carolina Vargas Nino, Masaru Obokata, Rieko Takahashi, Wataru Okumura, Akihiko Nakano, Masao Amano, Isao Naito, Masamitsu Takatama, Masahiko Kurabayashi. Multiple Spontaneous Coronary Artery Ruptures and Cardiac Tamponade in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. [in press] 査読有 Journal of Cardiology Cases 2010.
- ②Nakajima T, Kaneko Y, Saito A, Irie T, Kato T, Iso T, Kurabayashi M. Post myocardial ischemia-associated torsades de pointes in a patient carrying a KCNQ1 G643S variant. 査読有 Intern Med. 2010;49(23):2587-91. Epub 2010 Dec 1.
- ③Aoyagi-Ikeda K, Maeno T, Matsui H, Ueno M, Hara K, Aoki Y, Aoki F, Shimizu T, Doi H, Kawai-Kowase K, Iso T, Suga T, Arai M, Kurabayashi M. Notch Induces Myofibroblast Differentiation of Alveolar

Epithelial Cells via TGF- $\beta$ /Smad3 Pathway. 査読有 Am J Respir Cell Mol Biol. 2010 Sep 24. [Epub ahead]

④Nakajima T, Kaneko Y, Manita M, Iso T, Kurabayashi M. Aborted cardiac arrest in a patient carrying KCNE1 D85N variant during the postpartum period. 査読有 Intern Med. 2010;49(17):1875-8.

⑤Nakahara T, Sato H, Shimizu T, Tanaka T, Matsui H, Kawai-Kowase K, Sato M, Iso T, Arai M, Kurabayashi M. Fibroblast Growth Factor 2 Induces Osteogenic Differentiation through a Runx2 Activation in Vascular Smooth Muscle Cells. 査読有 Biochem Biophys Res Commun. 2010;394(2):243-8

⑥Wada M, Iso T, Asztalos BF, Takama N, Nakajima T, Seta Y, Kaneko K, Taniguchi Y, Kobayashi H, Nakajima K, Schaefer EJ, Kurabayashi M. Marked high density lipoprotein deficiency due to apolipoprotein A-I Tomioka (codon 138 deletion). 査読有 Atherosclerosis. 2009; 207(1): 157-161.

⑦Shimizu T, Tanaka T, Iso T, Doi H, Sato H, Kawai-Kowase K, Arai M, Kurabayashi M. Notch signaling induces osteogenic differentiation and mineralization of vascular smooth muscle cells: role of Msx2 gene induction via Notch-RBP-Jk signaling. 査読有 Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; Jul;29(7):1104-11.

⑧Doi H, Iso T, Shiba Y, Sato H, Yamazaki M, Oyama Y, Akiyama H, Tanaka T, Tomita T, Arai M, Takahashi M, Ikeda U, Kurabayashi M. Notch signaling regulates the differentiation of bone marrow-derived cells into smooth muscle-like cells during arterial lesion formation. 査読有 Biochem Biophys Res Commun. 2009; 381: 654-659.

⑨Kawai-Kowase K, Ohshima T, Matsui H, Tanaka T, Shimizu T, Iso T, Arai M, Owens GK, Kurabayashi M. PIAS1 Mediates TGF $\beta$ -Induced SM $\alpha$ -Actin Gene Expression Through Inhibition of KLF4 Function-Expression by Protein Sumoylation. 査読有 Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 Jan;29(1):99-106.

⑩Hara S, Arai M, Tomaru K, Doi H, Koitabashi N, Iso T, Watanabe A, Tanaka T, Maeno T, Suga T, Yokoyama T, Kurabayashi M. Prostaglandin F2alpha inhibits SERCA2 gene transcription through an induction of Egr-1 in cultured neonatal rat cardiac myocytes. 査読有 Int Heart J. 2008 May;49(3):329-42.

⑪Atsuta H, Uchiyama T, Kanai H, Iso T, Tanaka T, Suga T, Maeno T, Arai M, Nagai R, Kurabayashi M. Effects of a stable prostacyclin analogue beraprost sodium on VEGF and PAI-1 gene expression in vascular smooth muscle cells. 査読有 Int J Cardiol. 2008 Mar 6;132(3):411-8.

⑫Tanaka T, Sato H, Doi H, Yoshida CA, Schimizu T, Matsui H, Yamazaki M, Akiyama H, Kawai-Kowase K, Iso T, Komori T, Arai M, Kurabayashi M. Runx2 Represses Myocardin-mediated Differentiation and Facilitates Osteogenic Conversion of Vascular Smooth Muscle Cells. 査読無 Mol Cell Biol. 2008; 28(3):1147-60.

⑬磯達也、倉林正彦. PPARs と動脈硬化, 査読無 炎症と免疫, 2008; 16; 67-73.

⑭磯達也. 「胸痛」 査読無 看護に役立つ疾患・症候辞典 2008;1501-1505

[学会発表] (計 26 件)

①Goto K, Tatsuya Iso T, Hanaoka H, Suga T, Matsui H, Arai M, Endo K, Frank J Gonzalez, Kurabayashi M. Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Regulates Trans-endothelial Fatty Acid Transport via Induction of Fatty Acid Binding Protein 4 and Fatty Acid Translocase in Capillary Endothelial Cells in Heart and Adipose Tissue. Annual meeting of American Heart Association, Chicago, 2010.11.17. McCormick Place (Chicago, USA).

②Shimizu T, Tanaka T, Iso T, Kurabayashi M. Notch signaling enhances BMP2-induced osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells and vascular calcification (Kyoto) XX<sup>th</sup> World Congress International Society for Heart Research (ISHR), 2010.5.16,

Kyoto International Conference Center.

③Matsui H, Yokoyama T, Iijima D, Maniwa M, Iso T, Arai M, Kurabayashi M. Elevated stearyl-CoA desaturase-1 expression in obese and diabetic heart plays a protective role against fatty acid-induced cardiac dysfunction XX<sup>th</sup> World Congress International Society for Heart Research (ISHR), 2010.5.16, Kyoto International Conference Center (Kyoto).

④Goto K, Iso T, Suga T, Matsui H, Arai M, Kurabayashi M. Notch-peroxisome proliferator activated receptor-gamma2 pathway regulates transendothelial fatty acid transport in capillary endothelial cells in heart (Kyoto) XX<sup>th</sup> World Congress International Society for Heart Research (ISHR), 2010.5.16, Kyoto International Conference Center.

⑤Haque A, Iso T, Kunimoto F, Saito S, Kurabayashi M. A possible role of transendothelial glycerol transport through aquaporin 7 regulated by peroxisome proliferated activator reveptor-gamma (Kyoto) XX<sup>th</sup> World Congress International Society for Heart Research (ISHR), 2010.5.16, Kyoto International Conference Center.

⑥Iso T, Maeda K, Hanaoka H, Suga T, Matsui H, Goto K, Arai M, Endo K, Gokhan H, Kurabayashi M. Muscle-type capillary endothelial cells actively transport fatty acids via intracellular fatty acid binding protein-4 and -5 (Kyoto) XX<sup>th</sup> World Congress International Society for Heart Research (ISHR), 2010.5.14, Kyoto International Conference Center.

⑦Nakahara T, Shimizu T, Tanaka T, Kowase K, Iso T, Arai M, Kurabayashi M. Runx2 suppresses atrial and B-type natriuretic peptide gene expression in rat cardiac myocytes. (Kyoto) XX<sup>th</sup> World Congress International Society for Heart Research (ISHR), 2010.5.13, Kyoto International Conference Center.

⑧Matsui H, Yokoyama T, Gotoh Y, Iso T, Arai M, Kurabayashi M. Steroyl-CoA desaturase-1 has a protective effect

against saturated fatty acids-induced osteogenic differentiation and apoptosis in vascular smooth muscle cells XX<sup>th</sup> World Congress International Society for Heart Research (ISHR), 2010.5.13, Kyoto International Conference Center (Kyoto).

⑨ Takehiro Nakahara, Takehisa Shimizu, Toru Tanaka, Keiko Kowase, Tatsuya Iso, Masashi Arai, Masahiko Kurabayashi. Osteogenic Transcription Factor Runx2 Suppresses Atrial and B-type Natriuretic Peptide Gene Expression in Rat Cardiac Myocytes. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010.3.7, Kyoto International Conference Center (Kyoto).

⑩ Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Akohiko Saitoh, Tadanobu Irie, Tatsuya Iso, Masahiko Kurabayashi. Identification of Four Novel Mutations in SCN5A in Brugada Syndrome. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010.3.7, Kyoto International Conference Center (Kyoto).

⑪ Yuji Shinagawa, Tatsuya Iso, Hiroki Matsui, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi.

Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Alpha Regulates Transendothelial Fatty Acid Transport in Capillary Endothelial Cells in Heart. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010.3.7, Kyoto International Conference Center (Kyoto).

⑫ Takehisa Shimizu, Toru Tanaka, Takehiro Nakahara, Tatsuya Iso, Masashi Arai, Masahiko Kurabayashi. Bone Morphogenetic Proteins Works as Instructive Signals to Specify Smooth Muscle Cell Differentiation Induced by Notch Signaling. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010.3.6, Kyoto International Conference Center (Kyoto).

⑬ Tatsuya Iso, Kazuhisa Maeda, Hirofumi Hanaoka, Toshihiro Suga, Hiroki Matsui, Kosaku Goto, Masashi Arai, Keigo Endo,

Gohkan Hotamisligil, Masahiko Kurabayashi. Muscle-Type Capillary Endothelial Cells Actively Transport Fatty Acids via Intracellular Fatty Acid Binding Protein-4 and -5. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010.3.6, Kyoto International Conference Center (Kyoto).

⑭ Takehisa Shimizu, Toru Tanaka, Keiko Kowase, Tatsuya Iso, Masashi Arai, Masahiko Kurabayashi. Notch and BMP2 Signalings Cooperatively Enhance Runx2-mediated Induction of Osteoblastic Phenotype in Vascular Smooth Muscle Cells. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2010.3.5, Kyoto International Conference Center (Kyoto).

⑮ Yoshiaki Oyama, Toru Tanaka, Takehisa Shimizu, Hiroko Sato, Norimichi Koitabashi, Hiroshi Doi, Tatsuya Iso, Masashi Arai, Masahiko Kurabayashi. Runx2 Inhibits TGF $\beta$ -induced Connective Tissue Growth Factor Gene Expression Through Physical Association with Smad3 in Vascular Smooth Muscle Cells Annual meeting of American Heart Association, 2009.11.18. Orange County Convention Center (Orlando, USA).

⑯ Kosaku Goto, Tatsuya Iso, Toshihiro Suga, Hiroki Matsui, Masashi Arai, Frank J Gonzalez, Masahiko Kurabayashi. Notch-Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma2 Pathway Regulates Transendothelial Fatty Acid Transport via Induction of Fatty Acid Binding Protein 4 and Fatty Acid Translocase in Capillary Endothelial Cells in Heart. Annual meeting of American Heart Association, 2009.11.17. Orange County Convention Center (Orlando, USA).

⑰ Takehisa Shimizu, Toru Tanaka, Tatsuya Iso, Keiko Kawai-Kowase, Masahiko Kurabayashi.

Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) and BMP-7 Act as Instructive Factors to Specify Notch Signaling Controlling Smooth Muscle Cell Phenotype. Annual meeting of American Heart Association,

2009.11.17. Orange County Convention Center (Orlando, USA).

⑱ Tatsuya Iso, Kazuhisa Maeda, Hirofumi Hanaoka, Toshihiro Suga, Hiroki Matsui, Kosaku Goto, Masashi Arai, Keigo Endo, Gohkan Hotamisligil, Masahiko Kurabayashi. Muscle-Type Capillary Endothelial Cells Actively Transport Fatty Acids via Intracellular Fatty Acid Binding Protein-4 and -5. Annual meeting of American Heart Association, 2009.11.16. Orange County Convention Center (Orlando, USA).

⑲ Hiroki Matsui, Tomoyuki Yokoyama, Daisuke Iijima, Kenichi Sekiguchi, Tatsuya Iso, Masahi Arai, Masahiko Kurabayashi. Increased Stearoyl-CoA Desaturase-1 Expression in Obese and Diabetic Heart Plays a Protective Role Against Fatty Acid-Induced Cardiac Dysfunction. Annual meeting of American Heart Association, 2009.11.16. Orange County Convention Center (Orlando, USA).

⑳ Takahiro Nakahara, Takehisa Shimizu, Keiko Kawai-Kowase, Toru Tanaka, Tatsuya Iso, Masashi Arai, Masahiko Kurabayashi. Osteogenic Transcription Factor Runx2 Suppresses Atrial and B-Type Natriuretic Peptide Gene Expression in Rat Cardiomyocytes: Possible Role of Runx2 in Cardiac Fibrosis.

Annual meeting of American Heart Association, 2008.11.11. Ernest N. Morial Convention Center. (New Orleans, USA)

㉑ Toshihiro Suga, Tatsuya Iso, Takehisa Shimizu, Toru Tanaka, Sho-ichi Yamagishi, Masashi Arai, Tsutomu Imaizumi, Masahiko Kurabayashi. Activation of Receptor for advanced-glycation end products (RAGE) induces Notch-Msx2-dependent osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. Annual meeting of American Heart Association, 2008.11.11. Ernest N. Morial Convention Center. (New Orleans, USA)

(New Orleans, USA)

㉒ Takehisa Shimizu, Toru Tanaka, Tatsuya Iso, Masahiko Kurabayashi. Notch signaling Enhances BMP2-induced Msx2 Gene

Expression and Vascular Calcification. Annual meeting of American Heart Association, 2008.11.10. Ernest N. Morial Convention Center. (New Orleans, USA)

㉓ Hiroki Matsui, Tomoyuki Yokoyama, Kenichi Sekiguchi, Yousuke Gotoh, Tatsuya Iso, Masahi Arai, Masahiko Kurabayashi. Stearoyl-CoA Desaturase-1 Protects Against Saturated Fatty Acids-Induced Osteogenic Differentiation and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells.

Annual meeting of American Heart Association, 2008.11.10. Ernest N. Morial Convention Center. (New Orleans, USA)

㉔ Tatsuya Iso, Toshihiro Suga, Hiroki Matsui, Masashi Arai, Masahiko Kurabayashi. Notch Signaling induces Expression of Fatty Acid Binding Protein 4 via Induction of PPAR-g2 in Capillary Endothelial Cells in Heart.

Annual meeting of American Heart Association, 2008.11.10. Ernest N. Morial Convention Center. (New Orleans, USA)

㉕ Takehisa Shimizu, Toru Tanaka, Tatsuya Iso, Masahiko Kurabayashi. Notch signaling Directly Targets Msx2: Possible Role of Notch Signaling in Osteogenic Conversion of Vascular Smooth Muscle Cells and Vascular Calcification

Annual meeting of American Heart Association, 2008.11.9. Ernest N. Morial Convention Center. (New Orleans, USA)

㉖ Tatsuya Iso. Notch signaling contributes to pathogenesis of vascular diseases.

International Vascular Biology Meeting, Sydney, 2008.6.4 (Invited), Sydney Convention Center (Sydney, Australia).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

磯 達也 (ISO TATSUYA)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10400756

### (2) 研究分担者

倉林 正彦 (KURABAYASHI MASAHIKO)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00215047