

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月18日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590411

研究課題名（和文）パラフィン包埋切片を用いた遺伝子多重増幅と蛍光ビーズによる変異解析技術の開発

研究課題名（英文）Development of mutation analysis system by multiplex PCR and suspension array for paraffin-embedded autopsy samples

研究代表者

細矢 博子（HOSOYA HIROKO）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）

・東京都健康長寿医療センター研究所・助手

研究者番号：00158841

研究成果の概要（和文）：ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）剖検組織から抽出した DNA を用いてミトコンドリア DNA のハプログループを決定するためにサスペンションアレイを用いた解析システムを開発した。ミトコンドリア DNA（mtDNA）は進化速度が高く、多様性が大きい。分子疫学研究のために mtDNA の型を一連のミトコンドリア一塩基多型（mtSNP）によって規定されたハプログループに分類する必要がある。この分析システムを使用して、我々は日本人において頻度の高い2種のスーパーハプログループ（M と N）と7種の主要なハプログループ（A, D, D4, D5, F, G1, G2）だけでなく、17種のサブハプログループに分類することを可能にした。はじめに、FFPE 組織から抽出した DNA での分析結果が凍結腎組織から抽出した DNA での分析結果に一致することを確認した。さらに、FFPE 腎組織（5161例）から抽出した DNA サンプルを分析し、その有用性を検討した。その結果、4485例（87%）においてハプログループを分析することができたが、13%の試料では DNA の断片化が著しいために PCR 増幅が不十分であった。FFPE 腎組織（4485例）での頻度を、凍結腎組織（1487例）での頻度と比較したところ、ハプログループ D4a の頻度が高く、ハプログループ M7a, D4b1b, N9b の頻度が低くなる傾向を認めた。このような測定バイアスに留意すれば、今回開発したサスペンションアレイによる分析システムは、病因変異の解析や分子疫学研究のために有用と考えられた。

研究成果の概要（英文）：Objective: To establish a suspension array-based analysis system for determining mitochondrial haplogroups, using DNA purified from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) autopsy tissues. Background: Because the evolutionary rate of mitochondrial DNA (mtDNA) is much higher than that of nuclear DNA, and because mtDNA is highly polymorphic, mitochondrial single nucleotide polymorphisms (mtSNPs) are expected to contribute more extensively to the functional differences among individuals than those SNPs in the nuclear DNA. Design/Methods: We carefully purified total DNA from FFPE autopsy tissues by using ethanol precipitation. By using our system, we could estimate 7 major mitochondrial haplogroups for Japanese containing 17 subhaplogroups belonging to 2 super haplogroups (M and N), based on information obtained from the comprehensive analysis of mtSNPs in the coding region of mtDNA. We first tested approximately 100 DNA samples from blood and FFPE tissues of autopsy subjects whose haplogroups had been identified by DNA analysis of frozen-kidney tissues. To examine more fully the utility of the system, we analyzed 5,161 DNA samples from FFPE tissues. Results: We could analyze 4,485 (87%) of them successfully. However, we could not analyze the remainder (13%) because of an insufficient PCR amplification due to severe DNA fragmentation. We had previously revealed the haplogroup frequencies of 1,500 frozen-kidney DNA samples. In comparison, the haplogroup D4a was overestimated, but the haplogroups M7a, D4b1b and N9b were underestimated, by the present system we developed. Conclusions: We have established a

method to purify DNA from FFPE tissues and developed a suspension array-based analytic system to estimate major haplogroups of Japanese individuals. We believe that our system for the classification of mitochondrial haplogroups will be very helpful not only for pathogenetical studies, but also for epidemiological cohort studies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	11,10,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：病理解剖・パラフィン包埋切片・生活習慣病・脳梗塞・動脈硬化・健康長寿・ミトコンドリアゲノム多型・遺伝子増幅

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国において膨大な数の病理試料が各地の大学医学部および病院などの医療施設において、パラフィン包埋ブロックとして保存されている。これらの組織は、過去の臨床症状・生化学検査データとの照合が可能であるので、遺伝子変異あるいは遺伝子多型と表現型の関連（Phenotype-Genotype Association）を追及するために、極めて貴重な試料である。ところが、このパラフィン包埋切片から抽出されたDNAは、短く断片化され、通常のPCRでは増幅不良になるために、多くの場合は遺伝子解析が不可能である。

(2) 病理組織の内、特に剖検組織は、パラフィンに包埋される以前に、ホルマリン固定液に長期間にわたって浸漬されている場合が多い。このため、ホルムアルデヒドによって蛋白質とDNAが高度に架橋されているため、DNA抽出の際、DNA収率が低く、かつDNAが短い断片に分断されている。したがって、RFLP法、TaqMan法、Invader法などの通常の遺伝子解析法では分析が困難であった。

2. 研究の目的

(1) パラフィン包埋切片として長期に保存されている剖検組織は、生前の臨床症状や生化学検査データが詳細に検討され、また現在でもデータ照合が可能である。したがって、これらの剖検検体が遺伝子多型解析に活用できれば、遺伝子多型と表現型の関連を解明するために、非常に重要かつ包括的な情報を得ることができると考えられる。

3. 研究の方法

(1) パラフィン包埋切片から抽出したDNAは、断片化されており、通常の遺伝子解析には不向きであるが、研究代表者らは、これらのパラフィン包埋切片から抽出したDNAを用いて多数の遺伝子多型を同時に迅速に解析する方法を改良した。すなわち、PCR産物のサイズを80 bp以下に設定することによって、6ヶ月以上ホルマリン固定液に浸漬され、20年以上パラフィンに包埋された試料を用いて、24種の遺伝子多型を決定することを目指した。

(2) 遺伝子変異解析手法として用いる蛍光ビーズ・アレイ PCR-Luminex®法は、Suspension Array Technologyと呼ばれる。これは1本のマイクロチューブ内で多項目のAssayをバッファ液に懸濁した状態で、同時に施行可能な多項目同時解析手法である。本法は、スライドガラス等の平らな基板上に目的の遺伝子やタンパクを検出するためにプローブが固定されている通常のバイオチップとは異なり、2種類の蛍光色素が異なる割合で配合された直径5.6ミクロンの微小なポリエチレンビーズ上にプローブが固定されている。蛍光色素の配合割合が識別コードになっており、最大100種類のビーズを同一のマイクロチューブ内で使用・解析可能であり、変異検出感度が高い。

(3) 手法の概要を記載する。標的となるDNAを複数のDNA断片としてマルチプレックスPCRにより増幅し、蛍光ビーズを用いてミトコンドリアゲノム多型の有無を評価する。
(1) SDSおよびProteinase Kとphenol-chloroformを用いた従来の方法でパ

ラフィン切片 DNA を抽出する。(2) マルチプレックス PCR によりゲノム DNA を 20 本以上のビオチン標識 DNA 断片として増幅する。(3) PCR 産物にそれぞれの変異に特異的なオリゴヌクレオチドを結合させた 100 種類の蛍光ビーズとハイブリダイゼーションを行う。(4) 特定の病変変異が存在すると、ハイブリダイゼーション後の反応により、フィコエリスリンの蛍光をフローメーター Luminex 100 で検出できる。このため、50 種類のミトコンドリアゲノム多型の有無を即座に判定することができる。また、この検出蛍光はダイナミックレンジが大きい特徴があり、ノイズレベルとシグナルレベルを鑑別することが可能である。

(4) 本法で用いる蛍光ビーズ・アレイ PCR-Luminex®法は、通常の実験室で整備されている PCR 装置、96 穴ウェルなどの消耗品などを用い、数時間の解析でデータを得ることが出来、解析系がセットアップされた後には、安価なランニングコストとなる特徴がある。

4. 研究成果

(1) 研究代表者らは、ビオチン化したプライマーを用いてマルチプレックス PCR 法により 24 種の多型部位を同時に増幅し、それぞれの DNA 断片に存在する変異の有無を蛍光ビーズ上のプローブとハイブリダイゼーションさせることによって判別する方法を独自に開発した。この分析法を用いると、(1) SDS および Proteinase K と phenol-chloroform を用いた従来の方法で抽出した DNA を鋳型として利用することができた。(2) マルチプレックス PCR 法により複数の変異あるいは多型を一斉分析することができた。(3) 96-well plate を用いて多検体を迅速かつ簡便に処理することが可能になった。

(2) 脳梗塞・動脈硬化など生活習慣病に関連するミトコンドリア DNA 多型を解明するために、剖検 5161 例のパラフィン包埋切片を切り出し、試料を調製した。切片作成ならびに DNA 抽出の際に皮膚落屑物および唾液などが混入しないように適切な防止措置を講じた。パラフィン包埋組織切片からの DNA 抽出には、古典的なフェノール/クロロフォルム法による抽出を試みたところ、良好な結果を得た。採用した方法の概要をここに記す。(1)パラフィン包埋検体 1 巻を 2 mL チューブに移す。(2)抽出用 SDS Buffer を 400 μ L 添加。(3)100°C, 10 分加熱後、氷上で 5 分冷却→vortex。(4)SDS-Proteinase K 溶液(抽出用 SDS Buffer 100 μ L+14 mg/mL Proteinase K 2 μ L)添加。(5)vortex 後、55°Cで 3 時間保温(6)フェノール/クロロフォルム処理。(7)ク

ロロフォルム処理。(8)イソプロパノール沈殿(楽沈 5 μ L 添加)。(6)1/10TE 30 μ l に溶解。パラフィン包埋組織切片から抽出した DNA を鋳型とする場合の PCR は増幅効率が低いので、プライマーの設定は増幅サイズが大きくなりすぎないように注意した。従来使用していた 28-plex PCR は、平均 300 bp(194-515 bp)の DNA 断片を増幅するものであったが、パラフィン包埋組織切片から抽出した DNA を鋳型とすると増幅が極めて不良であった。このため、プライマーの設定を全面的に変更し、24 対のプライマーを用いて、より短い断片(100 bp 以下)を増幅した。検討の結果、50 ng の総 DNA から 50 回の PCR によって 24 本の断片を増幅可能であった。96 例については凍結腎組織から抽出した DNA を用いて決定したミトコンドリア DNA 多型解析の結果とパラフィン包埋切片から抽出した DNA を用いて得られた結果を照合し、信頼性を確認した。

(3) 本研究では、東京都健康長寿医療センター研究所に併設された東京都健康長寿医療センターの剖検病理部において 1978 年から現在までに保存されている約 7,800 例のパラフィン包埋ブロックを用いてゲノム多型解析を実施した。1995 年以降の約 2,100 例については、凍結腎臓組織から抽出された DNA と、パラフィン包埋切片から抽出した DNA の両者が利用可能であり、パラフィン包埋切片を用いた変異および多型解析の信頼性を確認した。

(4) 本研究によって開発された分析システムを使用して、我々は日本人において頻度の高い 2 種のスーパーハプログループ (M と N) と 7 種の主要なハプログループ (A, D, D4, D5, F, G1, G2) だけでなく、17 種のサブハプログループ (B4b, B4c, B5, D4a, D4b1b, D4b2a, D4b2b, D4d1b, D4e1, D4e2, D4g, D4h, M7a, M7b, M10, N9a, N9b) に分類することを可能にした。はじめに、FFPE 組織から抽出した DNA での分析結果が凍結腎臓組織から抽出した DNA での分析結果に一致することを確認した。さらに、FFPE 腎臓組織 (5161 例) から抽出した DNA サンプルを分析し、その有用性を検討した。その結果、4485 例 (87%) においてハプログループを分析することができたが、13%の試料では DNA の断片化が著しいために PCR 増幅が不十分であった。FFPE 腎臓組織 (4485 例) での頻度を、凍結腎臓組織 (1487 例) での頻度と比較したところ、ハプログループ D4a の頻度が高く、ハプログループ M7a, D4b1b, N9b の頻度が低くなる傾向を認めた。このような測定バイアスに留意すれば、今回開発したサスペンションアレイによる分析システムは、病変変異の解析や分子疫学研究のために有用と考えられた。

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 23 件) 全て査読有り

1. Deason M, Scott R, Irwin L, Macaulay V, Fuku N, Tanaka M, Irving R, Charlton V, Morrison E, Austin K, Pitsiladis YP. Importance of mitochondrial haplotypes and maternal lineage in sprint performance among individuals of West African ancestry. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22:217-223. DOI=10.1111/j.1600-0838.2010.01289.x
2. Fuku N, Mori S, Murakami H, Gando Y, Zhou H, Ito H, Tanaka M, Miyachi M. Association of 29C>T Polymorphism in the Transforming Growth Factor- β 1 Gene with Lean Body Mass in Community-Dwelling Japanese Population. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12: 292-297. DOI:10.1111/j.1447-0594.2011.00768.x.
3. Fuku N, Murakami H, Iemitsu M, Sanada K, Tanaka M, Miyachi M. Mitochondrial macrohaplogroup associated with muscle power in healthy adults. *Int J Sports Med*. 2012;33:410-414. DOI:10.1055/s-0031-1301317
4. Deason M, Scott R, Irwin L, Macaulay V, Fuku N, Tanaka M, Irving R, Charlton V, Morrison E, Austin K, Pitsiladis YP. Importance of mitochondrial haplotypes and maternal lineage in sprint performance among individuals of West African ancestry. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22:217-223. DOI:10.1111/j.1600-0838.2010.01289.x
5. Koga Y, Povalko N, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Naito E, Tanaka M. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 α gene. *Brain Dev* 2012;34:87-91. DOI:10.1016/j.braindev.2011.03.003
6. Sawabe M, Tanaka M, Chida K, Arai T, Nishigaki Y, Fuku N, Mieno MN, Kuchiba A, Tanaka N. Mitochondrial haplogroups A and M7a confer a genetic risk for coronary atherosclerosis in the Japanese elderly: An autopsy study of 1,536 patients. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):166-75. DOI:10.1002/ajpa.21561
7. Noboru Adachi, Ken-ichi Shinoda, Kazuo Umetsu, Takashi Kitano, Hirofumi, Matsumura, Ryuzo Fujiyama, Junmei Sawada, and Masashi Tanaka. Mitochondrial DNA analysis of Hokkaido Jomon skeletons: Remnants of archaic maternal lineages at the southwestern edge of former Beringia. *Am J Phys Anthropol* 2011;146: 346-360. DOI: 10.1002/ajpa.21561
8. Tetsuo Fujimaki, Kimihiko Kato, Mitsutoshi Oguri, Tetsuro Yoshida, Hideki Horibe, Kiyoshi Yokoi, Sachiro Watanabe, Kei Satoh, Yukitoshi Aoyagi, Masashi Tanaka, Hiroto Yoshida, Shoji Shinkai, Yoshinori Nozawa, Dong-Jik Shin, Jong-Ho Lee, Yangsoo Jang, Yoshiji Yamada. Association of a polymorphism of BTN2A1 with dyslipidemia in East Asian populations. *Exp Ther Med* 2011;2: 745-749. DOI:10.3892/etm.2011.266
9. Mizuho Hiramatsu, Mitsutoshi Oguri, Kimihiko Kato, Tetsuro Yoshida, Tetsuo Fujimaki, Hideki Horibe, Kiyoshi Yokoi, Sachiro Watanabe, Kei Satoh, Yukitoshi Aoyagi, Masashi Tanaka, Hiroto Yoshida, Shoji Shinkai, Yoshinori Nozawa, Toyoaki Murohara, Yoshiji Yamada. Association of a polymorphism of BTN2A1 with type 2 diabetes mellitus in Japanese individuals. *Diabetic Med* 2011;28:1381-1387. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03358.x
10. Hideki Horibe, Kimihiko Kato, Mitsutoshi Oguri, Tetsuro Yoshida, Tetsuo Fujimaki, Toshiki Kawamiya, Kiyoshi Yokoi, Sachiro Watanabe, Kei Satoh, Yukitoshi Aoyagi, Masashi Tanaka, Hiroto Yoshida, Shoji Shinkai, Yoshinori Nozawa, Toyoaki Murohara, Yoshiji Yamada. Association of a polymorphism of BTN2A1 with hypertension in Japanese individuals. *Am J Hypertens* 2011;24:924-929. DOI:10.1038/ajh.2011.74
11. Tetsuro Yoshida, Kimihiko Kato, Mitsutoshi Oguri, Hideki Horibe, Toshiki Kawamiya, Kiyoshi Yokoi, Tetsuo Fujimaki, Sachiro Watanabe, Kei Satoh, Yukitoshi Aoyagi, Masashi Tanaka, Hiroto Yoshida, Shoji Shinkai, Yoshinori Nozawa, Yoshiji Yamada. Association of polymorphisms of BTN2A1 and ILF3 with myocardial infarction in Japanese individuals with or without hypertension, diabetes mellitus, or chronic kidney disease. *Int J Mol Med* 2011;27:745-752. DOI:10.3892/ijmm.2011.623
12. Tetsuro Yoshida, Kimihiko Kato,

- Mitsutoshi Oguri, Hideki Horibe, Toshiki Kawamiya, Kiyoshi Yokoi, Tetsuo Fujimaki, Sachiro Watanabe, Kei Satoh, Yukitoshi Aoyagi, Masashi Tanaka, Hiroto Yoshida, Shoji Shinkai, Yoshinori Nozawa, Yoshiji Yamada. Association of polymorphisms of BTN2A1 and ILF3 with myocardial infarction in Japanese individuals with different lipid profiles. *Mol Med Rep* 2011;4:511-518.
13. Tetsuro Yoshida, Kimihiko Kato, Mitsutoshi Oguri, Hideki Horibe, Toshiki Kawamiya, Kiyoshi Yokoi, Tetsuo Fujimaki, Sachiro Watanabe, Kei Satoh, Yukitoshi Aoyagi, Masashi Tanaka, Hiroto Yoshida, Shoji Shinkai, Yoshinori Nozawa, Yoshiji Yamada. Association of a polymorphism of BTN2A1 with chronic kidney disease in Japanese individuals with or without hypertension or diabetes mellitus. *Exp Ther Med* 2011;2:325-331. DOI:10.3892/etm.2011.191
14. Yoshiji Yamada, Tamotsu Nishida, Sahoko Ichihara, Motoji Sawabe, Noriyuki Fuku, Yutaka Nishigaki, Yukitoshi Aoyagi, Masashi Tanaka, Yoshinori Fujiwara, Hiroto Yoshida, Shoji Shinkai, Kei Satoh, Kimihiko Kato, Tetsuo Fujimaki, Kiyoshi Yokoi, Mitsutoshi Oguri, Tetsuro Yoshida, Sachiro Watanabe, Yoshinori Nozawa, Aki Hasegawa, Toshio Kojima, Bok-Ghee Han, Younjin Ahn, Meehee Lee, Dong-Jik Shin, Jong Ho Lee, Yangsoo Jang. Association of a polymorphism of BTN2A1 with myocardial infarction in East Asian populations. *Atherosclerosis* 2011;215:145-152. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.005
15. Mikami E, Fuku N, Takahashi H, Ohiwa N, Scott RA, Pitsiladis YP, Higuchi M, Kawahara T, Tanaka M. Mitochondrial haplogroups associated with elite Japanese athlete status. *Br J Sports Med*. 2011;45:1179-83. DOI:10.1136/bjism.2010.072371
16. Honda Y, Tanaka M, Honda S. Trehalose extends longevity in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*. 2010;9:558-569. DOI=10.1111/j.1474-9726.2010.00582.x
17. Yutaka Nishigaki, Noriyuki Fuku, Masashi Tanaka. Mitochondrial haplogroups associated with lifestyle-related diseases and longevity in the Japanese population. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10(Suppl 1):S221-S235. DOI=10.1111/j.1447-0594.2010.00599.x
18. Honda Y, Tanaka M, Honda S. Redox regulation, gene expression and longevity. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10 Suppl 1:S59-S69. DOI=10.1111/j.1447-0594.2010.00591.x
19. Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M. Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800:313-315.
20. Nishigaki Y, Ueno H, Coku J, Koga Y, Fujii T, Sahashi K, Nakano K, Yoneda M, Nonaka M, Tang L, Liou CW, Paquis-Flucklinger V, Harigaya Y, Ibi T, Goto Y, Hosoya H, DiMauro S, Hirano M, Tanaka M. Extensive screening system using suspension array technology to detect mitochondrial DNA point mutations. *Mitochondrion* 2010;10:300-308. DOI:10.1016/j.mito.2010.01.003
21. Kato T, Nishigaki Y, Noguchi Y, Ueno H, Hosoya H, Ito T, Kimura Y, Kitamura K, Tanaka M. Extensive and rapid screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss. *J Hum Genet* 2010;55:147-154. DOI: 10.1038/jhg.2009.143
22. Wu IC, Ohsawa I, Fuku N, Tanaka M. Metabolic analysis of 13C-labeled pyruvate for noninvasive assessment of mitochondrial function. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1201:111-120. DOI=10.1111/j.1749-6632.2010.05636.x
23. Yano T, Tanaka M, Fukuda N, Ueda T, Nagase H. Loss of mutant mitochondrial DNA harboring the MELAS A3243G mutation in human cybrid cells after cell-cell fusion with normal tissue-derived fibroblast cells. *Int J Mol Med*. 2010;25:153-158. Doi: 10.3892/ijmm_00000325
- [学会発表] (計 5 件)
1. Yutaka Nishigaki, Hiroko Hosoya, Makiko Naka-Mieno, Tomio Arai, Motoji Sawabe, Masashi Tanaka. Comprehensive Mitochondrial Haplogroup Analysis System Based On Suspension-Array Technology Using DNA From Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Autopsy Tissues. *American Academy of Neurology* 2012. 2012

- 年 4 月 26 日 アメリカ・ニューオリンズ
2. Eri Mikami, Noriyuki Fuku, Hideyuki Takahashi, Nao Ohiwa, Yannis P Pitsiladis, Mitsuru Higuchi, Takashi Kawahara, Masashi Tanaka. Polymorphisms in the Control Region of Mitochondrial DNA Associate with Elite Japanese Athlete Status. American College of Sports Medicine 58th Annual Meeting and 2nd World Congress on Exercise is Medicine. 2011 年 6 月 2 日 アメリカ・デンバー
 3. Noriyuki Fuku, Michael Seilar, Robert A Soctt, Liyang Diao, Gyan Bhanot, Masashi Tanaka. Polymorphisms in the Control Region of Mitochondrial DNA Associate with Elite Japanese Athlete Status. American College of Sports Medicine 58th Annual Meeting and 2nd World Congress on Exercise is Medicine. 2011 年 6 月 3 日 アメリカ・デンバー
 4. 三上恵里、福典之、川原貴、高橋英幸、大岩奈青、樋口満、田中雅嗣. 日本人トップアスリートにおけるミトコンドリア DNA 多型の網羅的解析. 第 66 回日本体力医学会大会 2011 年 9 月 17 日. 山口市
 5. Noriyuki Fuku, Seijiro Mori, Haruka Murakami, Yuko Gando, Zhou Heying, Hideki Ito, Masashi Tanaka, Motohiko Miyachi. Association of the transforming growth factor- β 1 genetic polymorphism with lean body mass. Gerontological Society of America's 64th Annual Scientific Meeting. 2011 年 11 月 20 日. アメリカ・ボストン

[図書] (計 0 件)

[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

<http://mtsnp.tmig.or.jp/mtsnp/index.shtml>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細矢 博子 (HOSOYA HIROKO)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究助手

研究者番号 : 00158842

(2) 研究分担者

田中 雅嗣 (TANAKA MASASHI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号 : 60155166

西垣 裕 (NISHIGAKI YUTAKA)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号 : 80296988

福 典之 (FUKU NORIYUKI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号 : 40392526

(3) 連携研究者

なし