

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 5月28日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21689030

研究課題名（和文） 糖鎖異常による筋ジストロフィーと脳発達障害の分子病態解明と治療法開発

研究課題名（英文） Elucidation of molecular pathogenesis and development of treatment for muscular dystrophy and neurodevelopmental disorder caused by abnormal glycosylation

研究代表者

小林 千浩 (KOBAYASHI KAZUHIRO)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90324780

研究成果の概要（和文）： α -dystroglycan の O-Man 型糖鎖は、工夫を重ね質量分析しているが、未だ構造が不明である。O-Man 型糖鎖合成に関わる既知の分子は、相互に結合していることが明らかになり、さらに未知の結合分子を探索している。 α -DGpathy 治療として、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療、SVA 挿入変異に対するアンチセンス治療の可能性を *in vivo* で示した。中枢神経特異的 fukutin 欠損マウスを創生し、脳の病変を観察した。

研究成果の概要（英文）：The structure of the O-Man type glycan of α -dystroglycan is still unknown in spite of our many efforts for mass spectrometry. We found that some known proteins involved in the O-Man type glycan synthesis are bound to one another and we are searching for other unknown binding molecules. We showed potential *in vivo* of the gene therapy by adeno-associated viral vector and the antisense therapy for the SVA insertion mutation as treatments of α -DGpathy. We successfully made central nervous system-specific fukutin-deficient mice, and observed abnormality of the brain.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
2010年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2011年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
年度			
年度			
総計	21,000,000	6,300,000	27,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児神経学

1. 研究開始当初の背景

福山型筋ジストロフィー (FCMD)、muscle-eye-brain 病 (MEB)、Walker-Warburg 症候群は、互いに類似疾患とされ、先天性筋ジストロフィー、神経細胞移動異常である II 型滑脳症、眼奇形の 3 症状を示す代表的な常染色体劣性遺伝性神経筋疾患である。患児は生涯歩行不能で、高度の知能・言語発達遅延

を伴い、全面的な介護を必要とする。決定的な治療法はなく、多くは 20 歳以前に死亡する。以前からこれらの原因遺伝子の単離へ向けた研究が世界的に精力的に行われてきたが、研究代表者はポジショナルクローニング法により、日本に特異的に多い FCMD の原因である fukutin 遺伝子の同定に成功した。また研究代表者は候補遺伝子アプローチ法に

より、新規の糖転移酵素 POMGnT1 の遺伝子が MEB 原因遺伝子であることを明らかにした。

fukutin は機能未知の新規タンパク質として同定されたが、FCMD 患者において、細胞膜と基底膜を繋ぐ α -dystroglycan (α -DG) 上の O-マンノース (O-Man) 型糖鎖に異常がみられ、糖鎖修飾酵素であろうと推測されていた。また、POMGnT1 は O-Man に N-アセチルグルコサミンを転移する糖転移酵素であり、MEB 患者においても同様に α -DG の O-Man 型糖鎖に異常がみられた。これらの研究代表者らの研究成果により、糖鎖異常が筋ジストロフィーの新たな発症メカニズムであることが解明され、世界の筋ジストロフィー研究に大きな影響を与えた。そして、症状の類似する筋ジストロフィーの原因遺伝子が相次いで発見され、 α ジストログリカノパチー (α -DGpathy) という新しい疾患概念が確立された。

DG は骨格筋、心筋、脳に多く発現する糖タンパク質である。細胞外サブユニット (α -DG) が基底膜成分と、膜貫通サブユニット (β -DG) が骨格系タンパク質や細胞内シグナリング分子とそれぞれ結合し、細胞膜構造の維持や細胞内シグナリングに関与する。 α -DG のリガンドには、laminin、agrin、parlectan などの基底膜分子や、前シナプスに存在する neurexin があるが、その結合には、O-Man 型の糖鎖修飾が必須である。 α -DGpathy の筋肉では、O-Man 型糖鎖の異常により、基底膜中のリガンドとの結合能が低下し、筋細胞膜が脆弱化、筋細胞が壊死・変性に陥り、筋ジストロフィーが起こると考えられている。

2. 研究の目的

現在までに α -DGpathy の原因として 6 種類の遺伝子が同定されている (fukutin、POMGnT1、FKRP、LARGE、POMT1、POMT2)。その中で POMT1-POMT2 複合体と POMGnT1 は、 α -DG の O-Man 型糖鎖を直接合成する糖転移酵素として既に活性が同定されているが、他の分子には糖転移酵素活性は見出されておらず、機能の詳細は未知である。近年研究代表者は、fukutin は糖鎖合成を直接担う酵素ではないが、POMGnT1 と結合する、O-Man 型糖鎖の合成に不可欠な調節・制御因子であることを示した。FKRP や LARGE もこのような生理機能をもつ可能性が考えられる。また、LARGE が α -DG と結合し、その結合は α -DG の糖鎖修飾に不可欠であることが報告された。これらの報告は、 α -DGpathy 関連タンパク質間の相互作用を解析することで、未だ不明な点が多い α -DG の O-Man 型糖鎖修飾の機序を解明できる可能性を示唆している。そこで本研究では、これら分子の O-Man 型糖鎖合成への関

与部位や分子相互作用を検討することで、O-Man 型糖鎖合成の分子機構の解明を目指す。

デュシャンヌ型筋ジストロフィー (DMD) に関する治療研究は世界各国で盛んに行われている。一方で、FCMD 原因遺伝子同定を契機に α -DGpathy の研究が大きく進展し、診断法が大幅に進歩したが、治療としては未だ研究報告がほとんどない。申請者らは、fukutin 欠失細胞や RNAi による fukutin ノックダウン細胞などの FCMD モデル細胞系をすでに確立し、さらに FCMD モデル動物として fukutin 欠損 ES 細胞由来のキメラマウス、大部分の FCMD 患者が持つ SVA レトロトランスポゾン挿入変異を導入したノックインマウスを作成して病態解析を行っており、また様々なコンディショナルノックアウトマウスもできつつある。そこで本研究では、FCMD を α -DGpathy のモデル疾患とし、遺伝子治療、細胞移植治療の治療実験を行って、臨床応用可能な治療法を確立する。また一方で最近、LARGE を α -DGpathy 由来の細胞に強制発現させると、変異が生じている分子によらず、糖鎖異常が起きている α -DG に代替的な糖鎖修飾が高度に進行し、低下していたリガンド結合能が改善するということが報告された。そこで、LARGE を利用した α -DG の代替糖鎖修飾という糖鎖治療が考えられ、本研究では FCMD モデル動物を用いた糖鎖治療の検討も行う。

α -DGpathy はほぼ全例において、脳奇形を合併する。これは、大脳グリア境界膜の破綻、神経細胞移動異常に起因すると考えられている。しかし、中枢神経系における、特に高次脳機能に対する O-Man 糖鎖の意義は、現在のところ殆ど解明されていない。研究代表者らは、fukutin 遺伝子が神経細胞に発生段階から発現していることを現在までに明らかにしている。また、fukutin 遺伝子をノックダウンすると、その神経細胞は脳室周辺に留まる、もしくは移動が遅いという現象も報告されている。興味深いことに、自閉症を合併する MEB 患者例も報告され、また一方では自閉症家族例に、 α -DG にリガンドとして結合する neurexin の遺伝子異常が見出されている。申請者らは眼において、新たな α -DG のリガンドである網膜特異的な pikachurin の欠損により、 α -DGpathy に合併する眼の異常の一部が説明されることを示していることもあり、これらの事実は、 α -DG の O-Man 型糖鎖が脳の形態形成だけでなく、高次脳機能の発達・獲得にも関与していることを強く示唆している。そこで本研究では、研究代表者らの中枢神経特異的ノックアウトモデルマウスを用いて行動学的解析を行い、O-Man 型糖鎖の高次脳機能に対する意義を明らかにする。そして、未解明な部分の多い、 α -DGpathy に合併する脳発達障害、自閉症の発

症機構に迫る。

我が国に特異的に多い FCMD をはじめとする α -DGpathy の治療法は未だなく、患者のみならず家族の負担は大きい。 α -DG における O-Man 型糖鎖の合成分子機構を明らかにすることで、重篤な先天性疾患である α -DGpathy の発症機序を理解でき、治療標的発見の可能性に繋がる。最新の AAV ベクターを用いた遺伝子治療や iPS 細胞を用いた細胞移植治療は α -DGpathy にはまだ適応されておらず、また α -DG の糖鎖異常を改善する代替療法の開発は、斬新で、かつ α -DGpathy に広く普遍的な糖鎖治療法の確立につながる可能性を有している。また、研究代表者らが世界に先駆けて作成している中枢神経特異的に O-Man 型糖鎖異常を示すモデルマウスを解析することで、殆ど未知の領域である O-Man 型糖鎖と高次脳機能との関連を示す画期的な成果が期待される。例えば、高次脳機能の発達・獲得に重要な糖タンパク質の同定が期待できる。更に、この研究の発展により、ほぼ未解明である脳発達障害（自閉症や精神発達遅滞）の発症機序の解明や治療法の構築につながることも期待できる。

3. 研究の方法

本研究では以下の実験を行う。(1) fukutin、FKRP、LARGE の O-Man 型糖鎖合成への関与を解明するため、各遺伝子を欠損させた細胞より α -DG を調製し、その糖鎖構造を生化学的に解析する。(2) fukutin、FKRP、LARGE 間の分子相互作用の検討や、それらと結合する他のタンパク質の探索を行って複合体形成を確認し、O-Man 型糖鎖合成機序を解明する。(3) FCMD モデルマウスの骨格筋に fukutin 遺伝子、LARGE 遺伝子、または ES 細胞、iPS 細胞由来の筋前駆細胞を導入し、糖鎖異常と病態の改善効果を検討することで、 α -DGpathy に対する治療法を確立する。(4) 中枢神経特異的 fukutin 欠損マウスの行動解析を用い、O-Man 型糖鎖と脳発達障害との関係を明らかにする。また、高次脳機能に関与する O-Man 型糖鎖を持つ新規タンパク質を探索する。

(1) O-Man 型糖鎖合成における fukutin、FKRP、LARGE の役割の検討

fukutin、FKRP、LARGE が O-Man 型糖鎖の合成のどこの場面で関与しているかを検討する。

① fukutin、FKRP、LARGE を欠損させた α -DG 発現細胞株の樹立と異常 α -DG の大量調製

既に α -DG を大量調製するシステムを確立した。 α -DG 強制発現細胞株を用い fukutin、FKRP、LARGE に対する RNAi により産生された異常 α -DG を大量調製する。RNAi の効果は定量 PCR にて確認し、糖鎖異常は糖鎖修飾型 α

-DG に対する抗体の反応性や、 α -DG の分子量を指標に評価する。

② 大量調製 α -DG からの糖鎖調製と O-Man 型糖鎖の変化の検討

大量調製 α -DG からヒドラジン分解や β -elimination によって、O 型糖鎖を遊離させる。遊離させた O 型糖鎖の HPLC マッピングを行う。人工合成した O-Man 型糖鎖を標準試料として比較検討し、fukutin、FKRP、LARGE が O-Man 糖鎖の合成に関与するか評価する。

③ 糖鎖構造の決定

異常型糖鎖を含むと推定される HPLC 画分を回収して、順列的にエキソグリコシダーゼ処理し、HPLC 溶出位置の移動を観察することで、異常糖鎖の詳細構造を明らかにする。

(2) O-Man 型糖鎖の合成機序の解明

fukutin、FKRP、LARGE が、他の糖転移酵素活性の調節や、糖転移酵素とジストログリカンを結ぶ役割をすることで、O-Man 型糖鎖の合成に関わる可能性が考えられる。タンパク質間相互作用を検討し、O-Man 型糖鎖の合成機序を解明する。

① fukutin、FKRP、LARGE、 α -DG、POMGnT1、 β 4GalT-II、GnT-IX 間での分子相互作用の検討

培養細胞に共発現させ免疫沈降法で結合を検討する。GST-pull-down 法等により結合の確認を行う。

② O-Man 型糖鎖合成における分子相互作用の必要性の検討

結合ドメインの決定の後、それに相当するペプチドを合成し、培養細胞に過剰導入して、ジストログリカン糖鎖に異常が生ずるか生化学的に検討する。

③ 各分子と結合するタンパク質の探索

two-hybrid 法等を用いて結合タンパク質のスクリーニングを行い、複合体構成成分を明らかにする。

④ O-Man 型糖鎖合成に最低限必要な分子の同定

in vitro 糖鎖合成系で O-Man 型糖鎖合成に必要な分子を特定し酵素補充治療への応用を検討する。

(3) α -DGpathy に対する治療法の構築 (FCMD モデルマウスを用いて)

① 遺伝子治療、糖鎖治療

FCMD モデルマウスに fukutin 遺伝子を戻す遺伝子治療と、LARGE による代替糖鎖修飾を利用した糖鎖治療が、in vivo において O-Man 型糖鎖異常の改善と、筋症状の改善に有効かを検討する。

・ fukutin 遺伝子、LARGE 遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルスベクターの構築
骨格筋に対して感染性が高く、遺伝子導入効率の高い、免疫応答を惹起せず長期の遺伝

子発現が可能である AAV8、AAV9 ベクターを用いて、コンストラクトを作成、ウイルスを大量精製する。

・FCMD マウス骨格筋へのウイルス導入、症状改善の評価

FCMD マウス骨格筋に注射し、骨格筋標本を得る。免疫染色やウエスタンブロット法により骨格筋の組織切片や組織抽出液を解析し、糖鎖異常の改善を評価する。また組織化学的に染色することで病態の進行度を観察し、病態改善効果の評価する。個体の運動能力、筋張力等も検討する。

②細胞移植治療

筋ジストロフィー治療研究の世界的な潮流として骨格筋前駆細胞を用いた再生療法が注目されているが、最近 ES 細胞由来の筋前駆細胞を用いた筋ジストロフィーモデルの治療報告があり、さらに iPS 細胞樹立の報告もあった。本研究では ES 細胞、iPS 細胞を用いた FCMD モデルマウスの治療を検討する。

・ES 細胞、iPS 細胞の Pax3 遺伝子を用いた筋前駆細胞への分化誘導

Pax3 遺伝子を誘導発現できる ES 細胞、iPS 細胞を樹立して筋前駆細胞へ分化誘導し、PDGF α R、Flk1 をマーカーとしてセルソーターで目的の細胞集団を得る。

・FCMD マウス骨格筋への細胞導入、症状改善の評価

FCMD マウス骨格筋に注射し骨格筋標本を得る。上記遺伝子治療と同様にして治療効果を検討する。

(4) 高次脳機能と O-Man 型糖鎖との関係の検証

中枢神経特異的に O-Man 型糖鎖の異常を引き起こしている中枢神経特異的 fukutin 欠損マウスを創生し、高次脳機能と O-Man 型糖鎖との関係を明らかにする。

①中枢神経特異的 fukutin 欠損マウスの創生

fukutin flox マウスと中枢神経細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウス

(nestin-Cre マウス) とを掛け合わせることで、中枢神経特異的な fukutin 欠損マウスを得る。

②中枢神経特異的 fukutin 欠損マウスの中枢神経機能の評価

中枢神経特異的な O-Man 型糖鎖異常を α -DG の糖鎖により生化学的に検討する。マウスの学習記憶能力と行動を解析し、O-Man 型糖鎖異常と高次脳機能との関係を明らかにする。学習記憶能力は Morris 水迷路テスト、高架式十字迷路テスト、高次脳機能は社会的相互作用テスト、母性行動テスト、自発運動解析、新奇環境適応テストなどで評価する。

③fukutin 欠損により糖鎖変化が生じる糖タンパク質の探索

fukutin 欠損によって糖鎖変化が生じるタンパク質は、高次脳機能に関わる可能性が高い。fukutin 欠損脳の抽出液を二次元電気泳動で展開し、変化が生じているスポットのタンパク質を質量分析する。

4. 研究成果

本研究では以下の実験を行ってきた。

(1) O-Man 型糖鎖合成における fukutin、FKRP、LARGE の役割の検討

fukutin、FKRP、LARGE が O-Man 型糖鎖の合成のどこの場面で関与しているかを RNAi を用いて検討してきたが、これらの分子はそもそも微量にしか存在せず、RNAi 実験ではうまく機能を抑制することができなかった。最近、これらの遺伝子は O-Man 型糖鎖へのリン酸基を介した未知の糖鎖修飾に関わる可能性が報告された。そこで、 α -DG 強制発現細胞株から laminin 結合型と非結合型の α -DG を大量調製し、laminin 結合に関与する未知の糖鎖修飾がどのような構造かを明らかにすべく、質量分析を行った。しかし、通常の方法では、複数の糖鎖が存在していること、全く未知の糖鎖なので追跡できないことなどより、全く研究が進まなかった。一方で、大量調整した α -DG を様々なグリコシダーゼ酵素等を用いた分析を行い構造決定を試みたが、成果は得られなかった。

上記の問題を解決するために、1 本の糖鎖だけ結合する、またペプチド部分を短くしたコンストラクトを用い、再度強制発現細胞系を作成するなどの工夫をし、糖鎖の質量分析を進行している。またつい最近、LARGE の糖転移活性の検出が報告された。グルクロン酸とキシロースの反復糖鎖の合成の活性であった。そこで、リン酸化糖鎖と LARGE 糖鎖の繋がり箇所を fukutin、FKRP が関わっていることが考えられ、グルクロニダーゼ、キシロニダーゼなどを用いた酵素的な糖鎖構造決定を行っている。また糖鎖マイクロアレイによる構造予測のために、その糖鎖と疾患で見られる異常糖鎖に対するモノクローナル抗体を作成している。

(2) O-Man 型糖鎖の合成機序の解明

fukutin、FKRP、LARGE、POMGnT1 が、他の糖転移酵素活性の調節や、糖転移酵素とジストログリカンを結ぶ役割をすることを検討してきた。強制発現系の共沈実験と two-hybrid 法において、すべての分子が相互に結合している、非常に複雑な分子相互作用が明らかになった。さらに、fukutin、FKRP、LARGE、POMGnT1 の抗体を作成し、内在性の fukutin、FKRP、LARGE、POMGnT1 の共沈実験を行ったところ、やはりすべてが結合していることが明らかになった。大きな複合体が形

成されている可能性を示唆する。一方で、未知の結合タンパク質を同定するために、fukutin や LARGE の共沈物の質量分析を行っている。その結果として結合タンパク質の候補をいくつか見出し、強制発現系および内在性タンパク質で共沈実験を行ったが、結合は再現できなかった。fukutin などの分子は非常に微量であることを考え、大量の組織抽出物から共沈することを試みている。

(3) α -DGpathy に対する治療法の構築

FCMDモデルマウスに fukutin 遺伝子を戻す遺伝子治療と、LARGE による代替糖鎖修飾を利用した糖鎖治療の有効性を検討するため、CMV プロモーターや MCK プロモーターと共に fukutin 遺伝子、LARGE 遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルスベクター-AAV9 を作成した。まず CMV プロモーター-fukutin 遺伝子のアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、FCMD マウスに筋肉注射、および腹腔内注射を行ったところ、ウエスタンブロッティング、免疫染色共に、糖鎖異常の改善が見られた。さらに MCK プロモーター-fukutin 遺伝子、CMV プロモーター-LARGE 遺伝子のアデノ随伴ウイルスベクターを FCMD マウスに筋肉注射、および腹腔内注射を行ったところ、同様に糖鎖異常の改善が見られた。これらのベクターによる治療は有効である可能性を示唆した。細胞移植治療については、iPS 細胞の入手までで留まった。また、FCMD マウスにおいて、SVA 挿入変異に対するアンチセンス治療が有効であることが示唆された。一方で脳の治療の可能性を開くために、超音波を用いた脳への導入を試み、まずマーカー色素が導入されることが示された。

(4) 高次脳機能と O-Man 型糖鎖との関係の検証

中枢神経特異的に O-Man 型糖鎖の異常を引き起こしている中枢神経特異的 fukutin 欠損マウスを創生するために、fukutin flox マウスと中枢神経細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現するマウス (nestin-Cre マウス) と掛け合わせ、中枢神経特異的 fukutin 欠損マウスを創生した。脳組織の異常は、疾患と同様、大脳と小脳に見られたが、軽症であった。現在行動解析を行うことを予定している。

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5件) (総計8件)

① Tachikawa M, Kanagawa M, Yu CC, Kobayashi K, Toda T. Mislocalization of fukutin protein by disease-causing

missense mutations can be rescued with treatments directed at folding amelioration. *J Biol Chem* 287: 8398-8406, 2012, 査読有

② Kuga A, Kanagawa M, Sudo A, Chan YM, Tajiri M, Manya H, Kikkawa Y, Nomizu M, Kobayashi K, Endo T, Lu QL, Wada Y, Toda T. Absence of post-phosphoryl modification in dystroglycanopathy mouse models and wild-type tissues expressing a non-laminin binding form of α -dystroglycan. *J Biol Chem* 287:9560-9567, 2012, 査読有

③ Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K (equally contributed), Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, Dimauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, Toda T. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature* 478: 127-131, 2011, 査読有

④ Kanagawa M, Omori Y, Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T. Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization. *J Biol Chem* 285: 31208-31216, 2010, 査読有

⑤ Xiong H, Wang S, Kobayashi K, Jiang Y, Wang J, Chang X, Yuan Y, Liu J, Toda T, Fukuyama Y, Wu X. Fukutin gene retrotransposon insertion in a non-Japanese Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD) patient. *Am J Med Genet A* 149: 2403-2408, 2009, 査読有

[学会発表] (計8件) (総計32件)

① 小林 千浩、SVA レトロトランスポゾン挿入による病的 exon-trapping と福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー、第34回日本分子生物学会年会、2011年12月14日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

② 谷口 (池田) 真理子、SVA レトロトランスポゾンによる病的エクソントラッピングと福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー、日本人類遺伝学会第56回大会、2011年11月12日、幕張メッセ (千葉)

③ 立川 雅司、フクチン変異筋ジストロフィーにおけるミスセンス変異体局在異常とジストログリカン糖修飾活性、およびクルクミンによる局在補正、日本人類遺伝学会第56回大会、2011年11月11日、幕張メッセ (千葉)

④ Taniguchi-Ikeda M、Pathogenic exon trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy、16th International Congress of the World Muscle

Society、2011年10月22日、Ria Park Hotel Almancil (アルガルヴェ、ポルトガル)

⑤谷口 真理子、福山型先天性筋ジストロフィーはスプライシング異常症である、日本人類遺伝学会第55回大会、2010年10月、大宮(埼玉)

⑥ Kanagawa M、Disruption of dystroglycan-pikachurin interaction underlies the molecular pathogenesis of eye abnormalities in dystroglycanopathy、The 15th International Congress of World Muscle Society、2010年10月、(熊本)

⑦佐藤 佳乃子、骨格筋特異的 fukutin KOマウスの表現型解析～福山型先天性筋ジストロフィーの病態解明に向けて～、第32回日本分子生物学会年会、2009年12月、横浜(神奈川)

⑧Taniguchi M、Residual laminin-binding activity and enhanced dystroglycan glycosylation by LARGE in novel model mice to dystroglycanopathy、The American society of human genetics, 59th annual meeting、2009年10月、(ホノルル、アメリカ)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 千浩 (KOBAYASHI KAZUHIRO)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90324780