

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25年 5月 15日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22249018

研究課題名（和文）

癌、糖尿病、老化の病体解析と診断に向けた先端的ミトコンドリア機能検査法の開発

研究課題名（英文）

Analysis of mitochondrial functions in diseases

研究代表者

康 東天（KANG DONGCHON）

九州大学・医学研究院・臨床検査医学

研究者番号：80214716

研究成果の概要（和文）：

（1）TFAM 結合蛋白質中で ERAL1 と p32 がミトコンドリアリボソームの形成に必須であることを明らかにし、ミトコンドリア DNA ヌクレオイドは効率的なミトコンドリア内翻訳にも寄与していることを見出した。（2）各種ミトコンドリア DNA 変異を持つ細胞で、エネルギー代謝、増殖、アポトーシスなどに関連したメタボローム解析が実施できるようになった。（3）メタボリック症候群とアルツハイマー病に統計学的に優位に連鎖するミトコンドリア DNA の一塩基多型を見出した。

研究成果の概要（英文）：

(1) ERAL1 and p32 of TFAM-binding proteins were essential for efficient formation of mitochondrial ribosomes, suggesting contribution of mitochondrial nucleoids to mitochondrial translation. (2) A metabolomic analysis system of cells harboring mitochondrial DNA mutations was set up. (3) Single nucleotide polymorphisms related to metabolic syndrome and Alzheimer disease were found.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	14,500,000	4,350,000	18,850,000
2011年度	11,400,000	3,420,000	14,820,000
2012年度	11,400,000	3,420,000	14,820,000
年度			
年度			
総計	37,300,000	11,190,000	48,490,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：ミトコンドリア DNA、遺伝子診断、活性酸素、糖尿病、ミトコンドリア病、遺伝子多型、老化

1. 研究開始当初の背景

<はじめに> ミトコンドリア DNA は ATP を合成する電子伝達系サブユニットをコードし、細胞が正常な機能を保って生存するために必須のゲノムである。ミトコンドリアは細胞内最大の活性酸素発生部位であり、そこに存在するミトコンドリア DNA は非常に強い酸

化障害を受ける環境下にある。DNA 修復系が限られていることもあいまって、ミトコンドリア DNA は核 DNA に比べ約 100 倍高い変異率を示すことが実証されている。核 DNA とは異なり、ミトコンドリア DNA は分裂を終えた終末分化細胞（神経細胞や心筋細胞など）でも DNA 複製が継続している。そのため、ミトコ

ンドリア DNA 障害（あるいは変異）が加齢に伴って体細胞に蓄積し、パーキンソン病などの神経変性疾患や心血管系の異常、糖尿病、癌などのいわゆる common disease の発症と進展、さらには全般的な個体の老化にも重要な役割を果たしているとの概念が認められつつある。

<経緯> 研究代表者は、ミトコンドリア DNA 維持機構の研究過程で、ミトコンドリア転写因子 A (TFAM) が、従来、裸に近いと考えられていたミトコンドリア DNA を覆うヒストン様蛋白質として機能していることを見出した。このことから、TFAM がミトコンドリア DNA のヌクレオソーム様の高次構造（ヌクレオイド）を形成しているとの新概念を提唱している。このヌクレオイド構造はミトコンドリア DNA 維持に決定的に重要であることも RNAi を用いた実験で明らかにした。TFAM 過剰発現トランスジェニックマウスを作製したところ、心筋梗塞後酸化ストレスモデルで、野生型の死亡率 35% に対して、トランスジェニックマウスは死亡率が 0% と強い抵抗性を示した。

さらに、このトランスジェニックマウスは自然飼育において、外観、運動能力、学習能力、神経組織の酸化障害などの老化性変化の進行が著明に抑制され、疾患と老化の予防において体細胞ミトコンドリア DNA を守ることの重要性をはっきり示すことが出来た。このような研究成果から、今後ミトコンドリア DNA とその維持に関わる検査は、幅広く一般疾患にも重要になると考えるようになった。そこで、体系的なミトコンドリア検査体制を構築し、それを利用した検査を通じてヒトの疾患においても体細胞ミトコンドリア DNA と機能の維持の重要性を実証したいと考えるに至った。

2. 研究の目的

3 つの基本プロジェクトを計画しており、それらは (1) ミトコンドリア DNA 維持機構の基礎研究、(2) ミトコンドリア DNA 検査診断システム、(3) 体細胞ミトコンドリア DNA 解析である。本研究計画では、これらの蓄積を踏まえ、ミトコンドリア DNA 診断から、さらに広範囲なミトコンドリア機能評価へと発展させ、癌、糖尿病、老化の病態におけるミトコンドリア機能変化の役割明らかにし、逆にミトコンドリア機能に関連した代謝変化から癌、糖尿病、老化の病態を理解できる先端かつ実用的な検査システムの構築を目指している。

<何をどこまで明らかにするのか>

(1) ミトコンドリア DNA とミトコンドリア機能維持機構の基礎研究 ① TFAM・DNA 複合体の結晶構造解析：ミトコンドリア DNA の高次構造（ヌクレオイド構造）の解明を目指す。

② ミトコンドリア DNA ヌクレオイドの機能的役割：TFAM 結合蛋白質の同定とその機能解析を通じて、他の代謝酵素群が効率的に相互作用するための足場（スキャフォールド）として、ミトコンドリア機能全体へ中心的役割を果たしていることを明らかにする。③ ミトコンドリアオートファジー：ミトコンドリア品質管理のため、活性酸素などで機能的不全に陥ったミトコンドリアが細胞内でどのように処理されているのかを明らかにする。

(2) ミトコンドリア機能評価検査診断システムの構築 ① メタボローム解析：各種ミトコンドリア DNA 変異によるエネルギー代謝産物の変化を LC/MS で測定し、ミトコンドリア DNA 変異の種類と代謝変化パターンの相関を明らかにする。② プロテオミクス解析：ミトコンドリア DNA 変異を持つ細胞で、蛋白質の絶対量定量系を LC/MS で構築する。

(3) コホート研究のための体細胞ミトコンドリア DNA 解析 活性酸素産生に強く関連している ND6 領域の約 1000 塩基の配列を 1 年で 500-1000 人程度決定し、コホート研究のためにデータベース化する。

3. 研究の方法

(1) ミトコンドリア DNA と機能維持機構の解析

① ミトコンドリア DNA ヌクレオイド構造解析：TFAM・DNA 複合体の結晶構造解析

・結晶化のため、非常に高度に精製された TFAM を N 末に His タグを、C 末に GST タグを付けたリコンビナント蛋白質を発現させ精製する。

・精製後は 20 塩基対の DNA オリゴヌクレオイドとの共存下で結晶化条件を探るスクリーニングを開始する。

② ミトコンドリア DNA ヌクレオイド機能解析：TFAM 結合蛋白質の探索

ミトコンドリア DNA ヌクレオイド構成蛋白質の LC/MS/MS による同定は継続する。

・ミトコンドリアゲノムと**癌化**：TFAM 結合蛋白質のノックダウンと過剰発現による細胞周期の制御にかかわる細胞内シグナル伝達因子の変化を解析する。

・ヌクレオイドとエネルギー代謝酵素：TCA サイクルや脂肪酸代謝酵素が多く同定されている。それらがヌクレオイド上で複合体を構成していることを免疫沈降実験で示す。

③ ミトコンドリア DNA ヌクレオイド構成蛋白質のノックアウトマウス作製

p32 組織特異的ノックアウト可能なマウスを作製した。

・全身ノックアウトマウス胎児より繊維芽細胞 (MEF 細胞) を作製し、ミトコンドリア機能を電子伝達系活性を中心に解析する。

- ・ **糖尿病**や**神経老化**におけるミトコンドリアヌクレオイドの役割を知る目的で、 β 細胞ならびに神経細胞特異的ノックアウトマウスを作製する。
- ・ 上記細胞レベルでの解析を、臓器特異的ノックアウトマウスの解析に還元する。また、標的臓器、および全身性の代謝変化を解析する（下記メタボローム解析方法を利用）。

④ミトコンドリア品質管理：ミトコンドリアオートファジー

ヒト細胞でのミトコンドリアオートファジーのアッセイ系の確立し、ATG32のヒトにおける機能的ホモログのスクリーニングをする。

(2) ミトコンドリア機能評価検査診断システムの構築

①メタボローム代謝産物解析検査システム

ム：各種ミトコンドリアDNA変異によるエネルギー代謝産物の変化を、まず培養細胞レベルでミトコンドリアDNA変異と代謝変化パターンの相関を明らかにする。

②蛋白質解析検査システム：各種ミトコンドリアDNA変異を持つ細胞で、エネルギー代謝、増殖、アポトーシスなどに関連した蛋白質の絶対量定量系利用する。

・ 安定同位体ペプチド約50作製を外部依頼。蛋白質の絶対量定量測定系に関しては、同一医学キャンパス内の中山敬一研究室でほぼシステムは完成している。その方法の導入と臨床検査への応用に関しては、測定法の指導も含め同意済みである。

(3) コホート研究のための体細胞ミトコンドリアDNA解析

糖尿病を対象とした「久山町研究」に関連して、ミトコンドリアDNAの制御領域(D-loop)の配列は2000人以上を決定済み。さらに1000人を測定予定。それに加えて、活性酸素産生に強く関連しているND6領域の約1000塩基の配列を1年で500-1000人程度決定し行き、コホート研究のためにデータベース化する。

4. 研究成果

(1) ミトコンドリアDNAと機能維持機構の解析

①ミトコンドリアDNAヌクレオイド構造解析：TFAM・DNA複合体の結晶構造解析

初期にはN末にHisタグを、C末にGSTタグを付けたリコンビナント蛋白質を発現させ、2回のアフィニティーカラム精製を行ったが、結晶化にはタグがない方が良かったことがわかり、タグなしのリコンビナントTFAMを発現し精製する系を完成させ、以後それを実験に用いた。

・ 精製後は20塩基対のDNAオリゴヌクレオ

イドとの共存下で結晶化条件を探るスクリーニングを開始し、結晶を得たが、解像度が十分でなく(10オングストローム程度)、条件の改善に努めている間に、結晶構造の報告がなされてしまい、このプロジェクトは中止するに至った。

結晶化プロジェクトは成功しなかったが、タグのない非常に性精度の高いTFAMの精製系は、TFAMのin vitroでの機能解析に役立った(原著業績17)。

②ミトコンドリアDNAヌクレオイド機能解析：TFAM結合蛋白質の探索

TFAM結合蛋白質のうち、ERAL1およびp32蛋白質がミトコンドリアリボソームの形成に必須であることを報告した(原著業績7, 25)。これらの発見は、TFAM結合蛋白質のなかにはミトコンドリアリボソーム蛋白質が多数見出されることとも整合性があり、ミトコンドリアDNAヌクレオイドは複製や転写のみならず、効率的なミトコンドリア内翻訳に寄与していることを提唱している。

③ミトコンドリアDNAヌクレオイド構成蛋白質のノックアウトマウス作製

p32遺伝子の組織特異的ノックアウト可能なマウスを作製した。まず全身ノックアウトマウスを作成した所、胎生致死であった。

- ・ P32^{-/-}繊維芽細胞(MEF細胞)を作製し、ミトコンドリア機能を電子伝達系活性が激減している結果を得て、その原因がミトコンドリアリボソームの形成不全であることを報告した(原著業績25)。
- ・ 神経細胞特異的ノックアウトマウスでは、生後4週までは正常に発育するが、その後体重減少が始まり8週齢までに死亡した。脳組織では澄明な空砲編成を来していた。その原因が強い脱髄反応によることを明らかにできた(未発表)。
- ・ 心筋特異的ノックアウトマウスでは、心不全が起こることを確認しており、詳細なメカニズムを解析中である(未発表)。

④ミトコンドリア品質管理：ミトコンドリアオートファジー

・ 線虫個体を用いたミトコンドリアオートファジーのアッセイ系の確立し、RNAiライブラリを用いた約1.6万遺伝子の一次スクリーニングを終え、約200遺伝子の候補を得ている。現在2次スクリーニング中である。

(2) ミトコンドリア機能評価検査診断システムの構築

①メタボローム代謝産物解析検査システム

ム：研究室既存のLC/MSではメタボローム解析には不十分であった。幸い、別の研究予算でメタボローム解析専用2台のLC/MSと1代のGC/MSを購入できたが、その導入は2012年3月と本研究期間の最終月となってしまった。現在、その3台を用いてメタボローム解

析系を構築中である。現時点で約 100 種類程度のエネルギー代謝関連の中間代謝産物の同定ができるようになってきているが、さらに 200 程度の代謝産物が同定できるよう、条件を改善中である。

②蛋白質解析検査システム：蛋白質の絶対量定量測定系に関しては、血清蛋白質は蛋白質ごとの血中濃度のレンジが非常に幅広いことから、生体防御医学研究所の中山敬一研究室で、現在も条件検討中である。

(3) コホート研究のための体細胞ミトコンドリア DNA 解析

糖尿病を対象とした「久山町研究」に関連して、ミトコンドリア DNA の制御領域(D-loop)の配列に加え、複合体 I のサブユニット 6 領域の 3000 人の DNA 配列を決定した。そのデータをもとに、メタボリック症候群とアルツハイマー病と統計学的に優位に連鎖する一塩基多型を見出すことができた(未発表)。現在のミトコンドリア機能との関連を電子伝達系の活性、mRNA 量、ならびに代謝産物のメタボローム的解析を開始している。

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]

原著 (計 25 件)

1. Ruhanen, H., Borrie, S., Szabadkai, G., Tynnismaa, H., Jones, A. W., Kang, D., Taanman, J. W., Yasukawa, T. (2010) Mitochondrial single-stranded DNA binding protein is required for maintenance of mitochondrial DNA and 7S DNA but is not required for mitochondrial nucleoid organisation, **Biochim Biophys Acta.** 1803, 931-939.
2. Schumann, G., Canalias, F., Joergensen, P. J., Kang, D., Lessinger, J. M., Klauke, R. (2010) IFCC reference procedures for measurement of the catalytic concentrations of enzymes: corrigendum, notes and useful advice. , **Clin Chem Lab Med.** 48, 615-21.
3. Sekiguchi, K., Akiyoshi, K., Okazaki, N., Yamada, H., Suzuki, M., Maeda, T., Suenobu, S., Izumi, T., Kang, D. (2010) PLEDs in an infant with congenital protein C deficiency: a case report, **Clin Neurophysiol.** 121, 800-1.
4. Takazaki, S., Abe, Y., Yamaguchi, T., Yagi, M., Ueda, T., Kang, D., Hamasaki, N. (2010) Mutation of His 834 in human anion exchanger 1 affects substrate binding, **Biochim Biophys Acta.** 1798, 903-908.
5. Uchida, Y., Mochimaru, T., Morokuma, Y., Kiyosuke, M., Fujise, M., Eto, F., Eriguchi, Y., Nagasaki, Y., Shimono, N., Kang, D. (2010) Clonal spread in Eastern Asia of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli serogroup O25 strains, and associated virulence factors, **Int J Antimicrob Agents.** 35, 444-50.
6. Uchida, Y., Mochimaru, T., Morokuma, Y., Kiyosuke, M., Fujise, M., Eto, F., Harada, Y., Kadowaki, M., Shimono, N., Kang, D. (2010) Geographic distribution of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli strains in Asia, **Int J Antimicrob Agents.** 35, 387-91.
7. Uchiyumi, T., Ohgaki, K., Yagi, M., Aoki, Y., Sakai, A., Matsumoto, S., Kang, D. (2010) ERAL1 is associated with mitochondrial ribosome and elimination of ERAL1 leads to mitochondrial dysfunction and growth retardation, **Nucleic Acids Res.** 38, 5554-5568.
8. Yamaguchi, T., Fujii, T., Abe, Y., Hirai, T., Kang, D., Namba, K., Hamasaki, N., Mitsuoka, K. (2010) Helical image reconstruction of the outward-open human erythrocyte band 3 membrane domain in tubular crystals, **J Struct Biol.** 169, 406-412.
9. Yamaguchi, T., Ikeda, Y., Abe, Y., Kuma, H., Kang, D., Hamasaki, N., Hirai, T. (2010) Structure of the membrane domain of human erythrocyte anion exchanger 1 revealed by electron crystallography, **J Mol Biol.** 397, 179-89.
10. Amamoto, R., Yagi, M., Song, Y., Oda, Y., Tsuneyoshi, M., Naito, S., Yokomizo, A., Kuroiwa, K., Tokunaga, S., Kato, S., Hiura, H., Samori, T., Kang, D., Uchiyumi, T. (2011) Mitochondrial p32/C1QBP is highly expressed in prostate cancer and is associated with shorter prostate-specific antigen relapse time after radical prostatectomy, **Cancer Sci.** 102, 639-47.
11. Aoki, Y., Kanki, T., Hirota, Y., Kurihara, Y., Saigusa, T., Uchiyumi, T., Kang, D. (2011) Phosphorylation of Serine 114 on Atg32 mediates mitophagy, **Mol Biol Cell.** 22, 3206-17.

12. Guo, J., Zheng, L., Liu, W., Wang, X., Wang, Z., Wang, Z., French, A. J., Kang, D., Chen, L., Thibodeau, S. N., Liu, W. (2011) Frequent Truncating Mutation of TFAM Induces Mitochondrial DNA Depletion and Apoptotic Resistance in Microsatellite-Unstable Colorectal Cancer, **Cancer Res.** 71, 2978-87.
13. Iizuka, Y., Ueda, S., Hanada, T., Tani, W., Adachi, H., Haga, R., Yamaguchi, M., Kurotani, W., Sekiguchi, M., Kang, D., Sakasegawa, S. (2011) 1,2-Dioleoylglycerol method for pancreatic lipase catalytic activity in serum, **Clin Chem Lab Med.** 50, 475-81.
14. Schumann, G., Klauke, R., Canalias, F., Bossert-Reuther, S., Franck, P. F., Gella, F. J., Jorgensen, P. J., Kang, D., Lessinger, J. M., Panteghini, M., Ceriotti, F. (2011) IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C., **Clin Chem Lab Med.** 49, 1439-46.
15. Fang, J., Uchiumi, T., Yagi, M., Matsumoto, S., Amamoto, R., Saito, T., Takazaki, S., Kanki, T., Yamaza, H., Nonaka, K., Kang, D. (2012) Protein instability and functional defect by mutations of dihydroorotate dehydrogenase with Miller syndrome patients, **Biosci Rep.** 32, 631-639.
16. Fang, J., Uchiumi, T., Yagi, M., Matsumoto, S., Amamoto, R., Takazaki, S., Yamaza, H., Nonaka, K., Kang, D. (2012) Dihydroorotate dehydrogenase is physically associated with the respiratory complex and its loss leads to mitochondrial dysfunction, **Biosci Rep.**
17. Fujino, T., Ide, T., Yoshida, M., Onitsuka, K., Tanaka, A., Hata, Y., Nishida, M., Takehara, T., Kanemaru, T., Kitajima, N., Takazaki, S., Kurose, H., Kang, D., Sunagawa, K. (2012) Recombinant mitochondrial transcription factor A protein inhibits nuclear factor of activated T cells signaling and attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes, **Mitochondrion.** 12, 449-458.
18. Kurihara, Y., Kanki, T., Aoki, Y., Hirota, Y., Saigusa, T., Uchiumi, T., Kang, D. (2012) Mitophagy plays an essential role in reducing mitochondrial production of reactive oxygen species and mutation of mitochondrial DNA by maintaining mitochondrial quantity and quality in yeast, **J Biol Chem.** 287, 3265-72.
19. Matsumoto, S., Uchiumi, T., Saito, T., Yagi, M., Takazaki, S., Kanki, T., Kang, D. (2012) Localization of mRNAs encoding human mitochondrial oxidative phosphorylation proteins, **Mitochondrion.** 12, 391-398.
20. Matsumoto, S., Uchiumi, T., Tanamachi, H., Saito, T., Yagi, M., Takazaki, S., Kanki, T., Kang, D. (2012) Ribonucleoprotein Y-box-binding protein-1 regulates mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) protein expression after serum stimulation through binding to OXPHOS mRNA, **Biochem J.** 443, 573-84.
21. Morimoto, N., Miyazaki, K., Kurata, T., Ikeda, Y., Matsuura, T., Kang, D., Ide, T., Abe, K. (2012) Effect of mitochondrial transcription factor a overexpression on motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis model mice, **J Neurosci Res.** 90, 1200-8.
22. Oba, T., Yasukawa, H., Hoshijima, M., Sasaki, K., Futamata, N., Fukui, D., Mawatari, K., Nagata, T., Kyogoku, S., Ohshima, H., Minami, T., Nakamura, K., Kang, D., Yajima, T., Knowlton, K. U., Imaizumi, T. (2012) Cardiac-specific deletion of SOCS-3 prevents development of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction, **J Am Coll Cardiol.** 59, 838-52.
23. Takazaki, S., Abe, Y., Yamaguchi, T., Yagi, M., Ueda, T., Kang, D., Hamasaki, N. (2012) Arg 901 in the AE1 C-terminal tail is involved in conformational change but not in substrate binding, **Biochim Biophys Acta.** 1818, 658-65.
24. Wollen Steen, K., Doseth, B., M, P. W., Akbari, M., Kang, D., Falkenberg, M., Slupphaug, G. (2012) mtSSB may sequester UNG1 at mitochondrial ssDNA and delay uracil processing until the dsDNA conformation is restored, **DNA Repair (Amst).** 11, 82-91.
25. Yagi, M., Uchiumi, T., Takazaki, S., Okuno, B., Nomura, M., Yoshida, S. I., Kanki, T., Kang, D. (2012) p32/gC1qR is indispensable for fetal

development and mitochondrial translation: importance of its RNA-binding ability, **Nucleic Acids Res.** 40, 9717-9737.

総説 (計 3 件)

1. Uchiumi, T. & Kang, D. (2012) The role of TFAM-associated proteins in mitochondrial RNA metabolism, **Biochim Biophys Acta.** 1820, 565-70.
2. Kang, D. (2012) Mitochondrial Genomic Disintegrability and Age-Related Diseases, **Anti-Aging Medicine.** 9, 201-206.
3. Hirota, Y., Kang, D., Kanki, T. (2012) The physiological role of mitophagy: new insights into phosphorylation events, **Int J Cell Biol.** 2012, 354914.

[学会発表] (計 6 件)

1. D. Kang, **Importance of Mitochondrial genome in cellular functions: Oxidative stress and TFAM.** McKay International symposium On mitochondrial medicine in human health and diseases. 2011, July, 9, Taipei, Taiwan.
2. D. Kang, **RNA-binding proteins involved in mitochondrial proteins synthesis.** 7th International Symposium on Genomic Medicine of CCH (Joint Symposium of Taiwan Society for Mitochondrial Research and Medicine/ Australasian College of Medical Sciences and Research) 2012, Taichung, Taiwan, October, 26-27. (招待口演).
3. D. Kang, **Implications of mitochondrial oxidative stress in common diseases.** International symposium of mitochondrial biomedicine & ASMRM Council Meeting. 2012, Hangzhou, China, Apr 8. (招待口演).
4. 康東天, 「ミトコンドリアゲノムの維持とヒトの疾患: 活性酸素とTFAMの意義(W S 「ミトコンドリアゲノムが制御する多様な生命現象」)」第84回日本遺伝学会大会. 2012, 福岡, 2012年9月24-26日. (招待口演).
5. 康東天, 「老化におけるミトコンドリアとTFAM (シンポジウム「身から出た錆: ミトコンドリアから長寿を科学する」)」第12回日本抗加齢医学会総会. 2012, 横浜, 2012年6月22-24日. (招待口演).
6. 康東天, 「ミトコンドリアゲノムと酸化ストレス: TFAMから見る細胞機能」第22回生物試料分析科学会年次学術集会. 2012, 福岡, Mar 10-11. (招待口演)

(特別講演)).

[図書] (計 1 件)

1. Kang, D. (2011) Importance of mitochondrial genome in multiple cellular functions: A central role of TFAM in its maintenance, **Cellular and Genetic Practices for Translational Medicine Research.** Signpost, Kerala, India.

[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://www.med.kyushu-u.ac.jp/cc1m/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

康東天 (KANG DONGCHON)

九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 80214716

(2) 研究分担者

栢森 裕三 (KAYAMORI YUZO)

九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 90398066

内海 健 (UCHIUMI TAKESHI)

九州大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号: 80253798

神吉 智丈 (KANKI TOMOTAKE)

九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 50398088

高崎伸也 (TAKAZAKI SHINYA)

九州大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号: 90435149

(3) 連携研究者

なし