

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23687025

研究課題名(和文)RNA監視機構による遺伝子発現制御

研究課題名(英文)Gene expression regulation via mRNA surveillance system

研究代表者

山下 暁朗(YAMASHITA, Akio)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：20405020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、ナンセンス変異を有するmRNAからの異常タンパク質の発現を防ぐmRNA監視機構-NMD(Nonsense-mediated mRNA decay)の分子機構の詳細明らかとした。さらに、NMD制御因子のうち、SMG-8の活性阻害は細胞毒性を示さないことを示し、NMD阻害による遺伝性疾患治療が現実的であることを明らかとした。また、NMDの生理的基質のうちATF4について、その発現調節がmRNA量よりも翻訳調節による寄与が大きいことを示した。これらの成果により、NMDによる遺伝子発現制御の実態解明を進めることに成功した。

研究成果の概要(英文)：The nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway it acts to selectively identify and degrade mRNAs that contain a premature translation termination codon (PTC), and reduce the accumulation of potentially toxic truncated proteins. SMG-1 plays a critical role in NMD. I demonstrated that phosphorylated-Upf1 recruits the SMG-5:SMG-7 complex to phospho-S1096 to induce ribosome dissociation and induce decapping mediated PTC-mRNA decay. Phospho-Upf1 also recruits SMG-6 endonuclease to phospho-T28 which might be involved in PTC-mRNA end-cleavage. Intriguingly, SMG-6 and the stalk region of the UPF1 helicase domain, along with a contribution from the SQ domain, form a interaction and we also show that this region of the UPF1 helicase domain is critical for SMG6 function and NMD. I also demonstrated that UPF2, can be transferred to UPF1 within SMG-1, inducing UPF2-dependent conformational changes required to activate UPF1 within an SMG-1:UPF1:UPF2 complex.

研究分野：分子生物学

キーワード：NMD mRNA分解 mRNA代謝 翻訳終結 遺伝性疾患

1. 研究開始当初の背景

正常な蛋白質が発現し機能するために、生体にはゲノム情報の伝達、発現の過程で様々な品質管理機構が備わっている。そのシステムの一つが nonsense-mediated mRNA decay (NMD) で、本来の終止コドンよりも 5 側上流の位置に存在する異常な早期終止コドン (premature termination codon: PTC) を有する mRNA (ナンセンス mRNA) を積極的に分解、排除する mRNA 監視機構である。PTC は、ナンセンス変異、塩基挿入や欠損によるフレームシフト変異、スプライシング部位の変異による異常スプライシングに起因して生じるが、遺伝性疾患やがんでは全変異の約三分の一に PTC が認められる。生体は、NMD により異常な構造を持つ蛋白質断片の蓄積を免れている。ナンセンス mRNA は、多くの場合正常な mRNA とは 1 塩基の違いしかない。細胞はどのようにしてこれを見分けているのであろうか? これを見分けている実体として、酵母及び線虫の遺伝学的な解析から、UPF 及び SMG 遺伝子群が同定され、これらを含む仮想的な mRNA 監視複合体の存在が予測されてきた。また、様々な状況証拠から、翻訳装置、翻訳終止因子、EJC(exon junction complex) などの関与が推測されてきたが、その実体は不明であった。申請者は 2001 年に、蛋白質リン酸化酵素 SMG-1 の同定とそのヒト NMD における必須な役割を報告して以降、NMD の制御機構 (Yamashita ら、2001; Ohnishi, Yamashita ら、2003; Fernández, Yamashita ら 2010) と mRNA 分解機構(Yamashita ら、2005)を解明し、長い間謎であった、細胞が PTC を認識する分子装置の実態とそのメカニズムを世界にさきがけ明らかとするなど (Kashima, Yamashita ら、2006; Yamashita ら、2009; Izumi, Yamashita ら、2010)、この分野を牽引する役割を果たしてきた (総説 Yamashita ら、2005)。さらに、mRNA 監視機構は、ゲノム及び蛋白質合成の監視機構と並び、遺伝子発現過程が正常に機能していることを監視する見張り役としての役割を有し、進化的に早い時期に確立されたと推定できる。また、ナンセンス mRNA は、遺伝子変異以外にも転写ミスやスプライシングミスなどによっても生じるはずである。したがって、mRNA の品質監視機構は、遺伝子発現過程を保証する基本的な機構のひとつと想像できる。また、遺伝子の中には、ナンセンス mRNA をコードするものもあり、このような遺伝子の発現を生理的に発現調節としている可能性もある。しかし、これらは予想にとどまっている。高等動物及びヒトにおける生物学、医学上の大きな課題といえる。さらに、基礎研究の成果をふまえ、NMD の阻害技術を初めて実現し、身体を守るべき「遺伝子発現の監視役」が、場合によっては「悪さ」をしていることも示してきた。遺伝子変異に起因する遺伝性疾患においては、排除さ

れる必要のない mRNA が排除されてしまっている例があり、実際に、NMD の阻害により排除される必要のない mRNA を発現させることにより、細胞の機能回復(疾患症状の回復の可能性)が可能であることを示すことに成功した (Usuki, Yamashita ら、2004; Usuki, Yamashita ら、2006)。一方で、NMD 制御因子の多くは、脊椎動物発生や肝細胞増殖に必須であり、その阻害による細胞傷害についても検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの分子機構研究の課程で樹立した独自の実験技術、実験材料を用い以下の目的に焦点を絞り解析を進める。

(1) 異常終止コドン認識複合体濃縮技術と次世代シーケンサーを用い、ヒト前立腺がん由来細胞において NMD により直接制御される生理基質とナンセンス変異 mRNA の網羅的同定をおこなう。さらに、NMD 阻害による抗腫瘍作用機構との関わりを解明する。

(2) 既知の NMD 制御因子の解析に夜分子機構解明に加え、mRNA 監視複合体プロテオーム解析を行い、その構成蛋白質およびその修飾状態などの分子の実体を同定する。これを通じ、転写・翻訳といった遺伝子発現の諸過程とのクロストーク、細胞シグナル伝達系とのクロストークを特に細胞増殖、細胞周期、細胞死の観点から解析し、mRNA 監視機構制御因子の培養がん細胞レベルでの意義を明らかとする。

3. 研究の方法

NMD が直接制御する細胞内在性基質の網羅的同定とその具体的な役割の解析: 次世代シーケンサーを用いた前立腺がん培養細胞における NMD 生理基質の網羅的同定とその機能を解析する。さらに、研究成果を用い、がん細胞における変異 mRNA の網羅的同定法を樹立する。

NMD 制御分子の新規相互作用分子の解析を通じた NMD と細胞ストレス応答の分子機構の解析: Upf/SMG 分子群の分子生物学的解析を行い、変異 mRNA 検出・分解機構を解明する。

4. 研究成果

(1) IR、UV、H2O2、NaAs 処理依存的に細胞質に形成されるストレスグラニクル (SG) に NMD 制御分子 SMG-1 が局在することを明らかにした。さらに、SMG-1 およびその酵素活性は H2O2 処理による SG 形成に必須であることを明らかにした。一方で既知の SMG-1 の基質である Upf1 のリン酸化は SG では観察されなかった。このことから、SMG-1 依存的な SG 形成には未知の基質に依存した機構が存在する可能性が示唆される。この可能性を検討するため、SMG-1 及びその抑制性サブユニットである SMG-8、SMG-9 について、独自に改良した方法を用いて質量分析による結合蛋白質の同定を進めた。その結果、リボソーム

停滞に関わる新規結合分子の同定に成功した。

(2) Hsp90 の阻害により DNA ダメージに対する感受性が更新することがわかっていたが、そのメカニズムの理解は完全には進んでいない。Hsp90 が DNA ダメージ応答の中心的な制御因子である PIKK ファミリータンパク質全体を制御する分子であることを明らかとした。さらに Hsp90 が既知の PIKK ファミリー全体を制御する分子複合体である RUVBL1/2 複合体と Tel2 複合体と結合することを示した。また、Hsp90 の阻害が NMD の律速反応である SMG-1 による Upf1 のリン酸化を阻害することをあきらかとした。PIKK 共通の制御因子として Ruvbl1/2 複合体と HSP90 の二つのシャペロンが存在することから、PIKK の活性がこれらのシャペロンにより統御される可能性について今後、解析を進める必要がある。

(3) SMG-1 が細胞内で Upf1 の N 末端側のトレオニン 28 (T28) をリン酸化することを新たに同定した。リン酸化 T28 には SMG-6 がその 14-3-3 様領域を介して結合することを示した。一方で、同じく 14-3-3 様領域を有する NMD 制御因子 SMG-5:SMG-7 複合体は Upf1 の C 末端側のセリン 1096 に SMG-1 によるリン酸化依存的に結合することを明らかにした。さらに、これらのリン酸化依存的結合は NMD に必須であることを証明した。また、SMG-5:SMG-7 複合体の結合がリボソーム解離と Upf1 の mRNA からの解離に関わることを示唆する結果を示した。

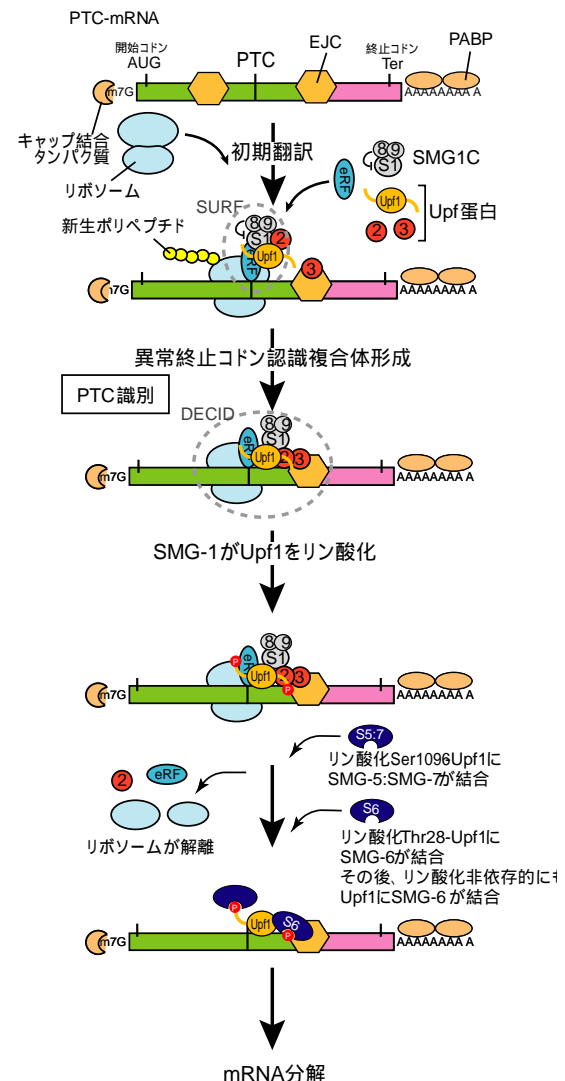
(4) いくつかの NMD 制御分子の発現抑制が、細胞増殖を阻害することを見いだしていた。これは、NMD 阻害による遺伝性疾患治療の可能性を考えた際問題となる。そこで、既知の NMD 制御分子 15 種について発現抑制による NMD 阻害と細胞障害活性の解析を行った。その結果、解析したすべての分子の knockdown で、異常終止コドンを生じる 2 種の異なる遺伝性疾患患者由来細胞において、疾患原因遺伝子由来産物の蓄積 (NMD の阻害) が観察された。さらに、SMG-8 を除くすべての既知 NMD 制御分子の発現抑制は、強い細胞障害活性を認めた。これらの結果は SMG-8 が最も優れた NMD 阻害剤開発ターゲットであることを示している。

(5) 小胞体ストレス時に、upstream open reading frame (uORF) による発現制御を受ける転写因子である ATF4 が翻訳されることが知られている。uORF は NMD を誘導することから、小胞体ストレスと NMD の関わりについて解析を行った。その結果、小胞体ストレス時に、ジェネラルな翻訳が抑制されることにより Upf1 のリン酸化と NMD が阻害されることが明らかとなった。一方で、通常の培養条件では、NMD 阻害によって、ATF4 mRNA の発現が上昇するが、タンパク質発現は影響を受けないことも明らかとなった。このことは、

ATF4 発現が、mRNA 安定性制御よりも uORF 翻訳制御によるものであることを示している。

(6) (3) で明らかとした Upf1-T28 リン酸化依存的な SMG6 の NMD 複合体リクルートメントに加え、SMG6 がリクルート後に、Upf1 とリン酸化非依存的に結合すること、また、その結合部位が、Upf1 のヘリカーゼドメインであることを明らかにした。さらに、リン酸化非依存的な結合もまた NMD に必須であることも示した。NMD 制御酵素である Upf1 活性制御および、エンドヌクレアーゼである SMG6 活性制御のどちらにも重要な可能性があり、今後のあらたな、研究課題となる。

(7) 異常終止コドン識別時の分子複合体形成機構について、試験管内再構築を試みた。精製 SMG-1 複合体、Upf1、Upf2 および、その変異体を用いた解析により、Upf2 が Upf1 非依存的に SMG-1 の触媒領域に結合すること、SMG-1:Upf2 複合体に Upf1 が結合し、SMG-1:Upf1:Upf2 複合体を形成することを明らかとした。さらに、この SMG-1:Upf1:Upf2 複合体形成には、Upf2 と Upf1 の結合が必須であることも示した。一方で、SMG-1 の活性化は観察されず、Upf3 などのさらなる分子を含む試験管内再構築が必要であることも明らかとなった。



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 21 件)

Nicholson P, Josi C, Kurosawa H, Yamashita A, Muhlemann O: A novel phosphorylation-independent interaction between SMG6 and UPF1 is essential for human NMD. *Nucleic Acids Res*, 査読有, 42(14): 2014, 9217-35 (ア)DOI:10.1093/nar/gku645

Melero R, Uchiyama A, Castano R, Kataoka N, Kurosawa H, Ohno S, Yamashita A, Llorca O: Structures of SMG1-UPFs complexes: SMG1 contributes to regulate UPF2-dependent activation of UPF1 in NMD. *Structure*, 査読有, 22(8): 2014, 1105-19 (ア)DOI:10.1016/j.str.2014.05.015

Satoh D, Hirose T, Harita Y, Daimon C, Harada T, Kurihara H, Yamashita A, Ohno S: aPKC λ maintains the integrity of the glomerular slit diaphragm through trafficking of nephrin to the cell surface. *J Biochem*, 査読有, 156(2): 2014, 115-126 (ア)DOI:10.1093/jb/mvu022

Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N: A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet*, 査読有, 133(2): 2014, 225-34 (ア)DOI:10.1007/s00439-013-1372-6

Wakui H, Dejima T, Tamura K, Uneda K, Azuma K, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Kobayashi R, Matsuda M, Yamashita A, Umemura S: Activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein exerts an inhibitory effect on vascular hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II-mediated hypertension. *Cardiovasc Res*, 査読有, 100(3): 2013, 511-9 (ア)DOI:10.1093/cvr/cvt225

Azushima K, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Uneda K, Kobayashi R, Kanaoka T, Dejima T, Fujikawa T, Yamashita A, Toya Y, Umemura S: Bofu-tsu-shosan, an oriental herbal medicine, exerts a combinatorial favorable metabolic modulation including antihypertensive effect on a mouse model of human metabolic disorders with visceral obesity. *PLoS One*, 査読有, 8(10): 2013, e75560 (ア)DOI:10.1371/journal.pone.007556

0

Sato Y, Akitsu M, Amano Y, Yamashita K, Ide M, Shimada K, Yamashita A, Hirano H, Arakawa N, Maki T, Hayashi I, Ohno S, Suzuki A: The novel PAR-1-binding protein MTCL1 has crucial roles in organizing microtubules in polarizing epithelial cells. *J Cell Sci*, 査読有, 126(Pt 20): 2013, 4671-83 (ア)DOI:10.1242/jcs.127845

Usuki F, Yamashita A, Shiraishi T, Shiga A, Onodera O, Higuchi I, Ohno S: Inhibition of SMG-8, a subunit of SMG-1 kinase, ameliorates nonsense-mediated mRNA decay-exacerbated mutant phenotypes without cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 査読有, 110(37): 2013, 15037-42 (ア)DOI:10.1073/pnas.1300654110

Shirakawa T, Yaman-Deveci R, Tomizawa S, Kamizato Y, Nakajima K, Sone H, Sato Y, Sharif J, Yamashita A, Takada-Horisawa Y, Yoshida S, Ura K, Muto M, Koseki H, Suda T, Ohbo K: An epigenetic switch is crucial for spermatogonia to exit the undifferentiated state toward a Kit-positive identity. *Development*, 査読有, 140(17): 2013, 3565-76 (ア)DOI:10.1242/dev.094045

Usuki F, Fujimura M, Yamashita A: Endoplasmic reticulum stress preconditioning attenuates methylmercury-induced cellular damage by inducing favorable stress responses. *Sci Rep*, 査読有, 3: 2013, 2346 (ア)DOI:10.1038/srep02346

Maeda A, Tamura K, Wakui H, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Matsuda M, Yamashita A, Miyazaki N, Yatsu K, Hirawa N, Toya Y, Umemura S: Angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap inhibits metabolic dysfunction with visceral obesity. *J Am Heart Assoc*, 査読有, 2(4): 2013, e000312 (ア)DOI:10.1161/JAHA.113.000312

Yamashita A: Role of SMG-1-mediated Upf1 phosphorylation in mammalian nonsense-mediated mRNA decay. *Genes Cells*, 査読有, 18(3): 2013, 161-75 (ア)DOI:10.1111/gtc.12033.

Matsuda M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Tsurumi-Ikeya Y, Toya Y, Maeshima Y, Yamashita A, Umemura S: Upstream stimulatory factors 1 and 2

mediate the transcription of angiotensin II binding and inhibitory protein. *J Biol Chem*, 査読有, 288(26): 2013, 19238-49 (ア)DOI:10.1074/jbc.M113.451054.

Wakui H, Tamura K, Masuda S, Tsurumi-Ikeya Y, Fujita M, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Matsuda M, Kitamura K, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nagahama K, Yamashita A, Umemura S: Enhanced angiotensin receptor-associated protein in renal tubule suppresses angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension*, 査読有, 61(6): 2013, 1203-10 (ア)DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00572.

Schweingruber C, Rufener S. C, Zund D, Yamashita A, Muhlemann O: Nonsense-mediated mRNA decay - mechanisms of substrate mRNA recognition and degradation in mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*, 査読有, 1829(6-7): 2013, 612-23 (ア)DOI:10.1016/j.bbagr.2013.02.005.

Abe K, Ishigami T, Shyu A. B, Ohno S, Umemura S, Yamashita A: Analysis of interferon-beta mRNA stability control after poly(I:C) stimulation using RNA metabolic labeling by ethynyluridine. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 428(1): 2012, 44-9 (ア)DOI:10.1016/j.bbrc.2012.09.144.

Okada-Katsuhata Y, Yamashita A, Kutsuzawa K, Izumi N, Hirahara F, Ohno S: N- and C-terminal Upf1 phosphorylations create binding platforms for SMG-6 and SMG-5:SMG-7 during NMD. *Nucleic Acids Res*, 査読有, 40(3): 2012, 1251-66 (ア)DOI:10.1093/nar/gkr791.

Izumi N, Yamashita A, Hirano H, Ohno S: Heat shock protein 90 regulates phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase family proteins together with the RUVBL1/2 and Tel2-containing co-factor complex. *Cancer Sci*, 査読有, 103(1): 2012, 50-7 (ア)DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02112.x.

Izumi N, Yamashita A, Ohno S: Integrated regulation of PIKK-mediated stress responses by AAA+ proteins RUVBL1 and RUVBL2. *Nucleus*, 査読有, 3(1): 2012, 29-43 (ア)DOI:10.4161/nucl.18926.

Brown J. A, Roberts T. L, Richards R,

Woods R, Birrell G, Lim Y. C, Ohno S, Yamashita A, Abraham R. T, Gueven N, Lavin M. F: A novel role for hSMG-1 in stress granule formation. *Mol Cell Biol*, 査読有, 31(22): 2011, 4417-29 (ア)DOI:10.1128/MCB.05987-11.

- 21 Arias-Palomo E, Yamashita A, Fernandez I. S, Nunez-Ramirez R, Bamba Y, Izumi N, Ohno S, Llorca O: The nonsense-mediated mRNA decay SMG-1 kinase is regulated by large-scale conformational changes controlled by SMG-8. *Genes Dev*, 査読有, 25(2): 2011, 153-64 (イ)DOI:10.1101/gad.606911.

[学会発表](計12件)

山下 暁朗, 内山 晃子, 黒澤 瞳, 中村 良恵, 青柳 杏子, 片岡 直行, 大野 茂男: 異常終止コドン依存的 mRNA 分解機構における SMG-1 と UPF1 の活性制御機構. 第 37 回 日本分子生物学会年会, 2014-11-25, パシフィコ横浜, (神奈川県横浜市)

Fujikawa Y, Harita Y, Hirose T, Yamashita A, Sasaki K, Hirano H, Ohno S: p50 stabilizes the cell surface E-cadherin and regulates development and maturation of tight Junctions through the PAR complex. 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013-12-05, 神戸ポートアイランド, (兵庫県神戸市)

Yamashita A, Uchiyama A, Kataoka N, Kurosawa H, Nakamura Y, Ohno S: Formation of mRNA surveillance complex during aberrant termination recognition. 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013-12-04, 神戸ポートアイランド, (兵庫県神戸市)

Yamashita A, Kurosawa H, Hirano H, Ohno S: An efficient affinity purification method for interaction proteomics in mammalian cells. HUP0 12th Annual World Congress, 2013-09-16, パシフィコ横浜, (神奈川県横浜市)

Yamashita A: Specific inhibition of SMG-8 rescues effectively the mutant phenotypes exacerbated by nonsense-mediated mRNA decay without cell toxicity. The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-ASIA Study "RNA biofunctions and viruses", 2013-01-9-11, ホテルレオパレス博多, (福岡県福岡市)

Akitsu M, Satoh Y, Amano Y, Yamashita K, Yamashita A, Maki T, Hayashi I, Hirano H, Ohno S, Suzuki A: A novel microtubule binding protein, MARKAP1, cooperates with PAR-1 for the development of the lateral

microtubule bundles in epithelial cells. American Society for Cell Biology (ASCB) 2012 Annual Meeting, 2012-12-18, Moscone Center, San Francisco, (USA)

Fujikawa Y, Hirose T, Harita Y, Sasaki K, Yamashita K, Yamashita A, Hirano H, Ohno S: p50 Regulates Epithelial Cell Polarity by Inhibiting E-cadherin endocytosis. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012-12-14, 福岡国際会議場・マリメッセ福岡, (福岡県福岡市)

Yamashita A, Kurosawa H, Ohno S: SMG-1, PIKK Family Kinase, Regulates mRNA Surveillance. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012-12-13, 福岡国際会議場・マリメッセ福岡, (福岡県福岡市)

Abe K, Ishigami T, Ann-Bin S, Ohno S, Umemura S, Yamashita A: Transcriptional Timing Determines the Stability of Interferon-beta mRNA. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012-12-12, 福岡国際会議場・マリメッセ福岡, (福岡県福岡市)

Yamashita A, Usuki F, Ohno S: Specific inhibition of SMG-8 rescues effectively the mutant phenotypes exacerbated by nonsense-mediated mRNA decay without cell toxicity. 2012 CSHL Meeting on Translational Control, 2012-09-4-9, Cold Spring Harbor Laboratory, (NY, USA)

Yamashita A: mRNA surveillance approaches clinic. 第 14 回日本 RNA 学会年会, 2012-07-18-20, 東北大学百周年記念会館 川内萩ホール, (宮城県仙台市)

安部 開人, 山下 暁朗, Ann-Bin Shyu, 石上 友章, 大野 茂男, 梅村 敏: IL-6 遺伝子発現における mRNA 転写後制御機構の解析. 第 34 回日本分子生物学会年会, 2011-12-13-16, パシフィコ横浜, (神奈川県横浜市)

〔図書〕(計 3 件)

山下暁朗. mRNA 品質管理機構の最新理解と新たな標的治療の可能性. 実験医学, 羊土社. 30(9): 2012, 1471-1480

山下暁朗. mRNA 品質管理機構の分子基盤と医療応用. 横浜医学, 横浜市立大学医学会. 63: 2012, 31-46

山下暁朗. 異常な mRNA を分解する仕組み. 臨床検査, 医学書院. 55(9): 2011, 885-891

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:

種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
大野研究室 分子細胞生物学
Cell Signaling
<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ohnos/Japanease/indexJ.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 暁朗 (YAMASHITA, Akio)
横浜市立大学・医学部・講師
研究者番号: 20405020

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: