

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791628

研究課題名（和文）Dullardによる新規BMP/TGF- β シグナル抑制機構の発見と軟骨代謝制御研究課題名（英文）Discovery of novel mechanism of BMP/TGF- β signaling inhibition mediated by Dullard and its regulation of cartilage metabolism

研究代表者

早田 匡芳（HAYATA TADAYOSHI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教

研究者番号：40420252

研究成果の概要（和文）：BMP/TGF- β シグナル抑制因子Dullardの、軟骨形成における役割を調べるために、四肢および胸骨特異的Dullardノックアウト(Dullard cKO)マウスを作製した。Dullard cKOマウスは、骨の石灰化不全を示した。Dullard欠損軟骨細胞では、BMPシグナルは正常だが、TGF- β シグナルが亢進していた。これらの結果は、Dullardは、軟骨細胞においてTGF- β シグナルを抑制する事により、内軟骨性骨化を制御する事を示唆する。

研究成果の概要（英文）：To investigate roles of Dullard, a BMP/TGF- β signal inhibitor, in cartilage formation, limb- and sternum-specific Dullard knockout (Dullard cKO) mice were generated. Dullard cKO mice showed impairment in ossification. Dullard-deficient chondrocytes showed normal BMP signaling but elevated TGF- β signaling. These results suggest that Dullard regulates endochondral bone formation via suppressing TGF- β signaling.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：軟骨、BMP、TGF- β

1. 研究開始当初の背景

Dullardは、アミノ末端に膜貫通領域を持つ脱リン酸化酵素であり、両生類初期発生および培養細胞のシステムにおいて、BMPシグナルを抑制する因子として報告された。申請者の研究により、骨芽細胞においては、BMPシグナルだけでなく、TGF- β シグナルをも抑制する事が明らかにされた。さらに、Dullardの発現が、マウスの成長板軟骨細胞に強く認められる事から、DullardがBMPあるいはTGF- β シグナルを制御する事により軟骨代謝に関与するのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

Prx1-CreマウスとDullard (FLOX)マウスを交配する事により、四肢および胸骨の間葉系細胞でDullardをノックアウトしたマウス(Dullard cKO)を作製し、初期軟骨形成におけるDullardの役割を検討する。

3. 研究の方法

Prx1-CreマウスとDullard (FLOX)マウスを交配する事により、Dullard cKOマウスを作製し、骨格系における異常の有無を検討し、さらに、組織学的解析、分子生物学的解析を行った。

4. 研究成果

Dullard cK0 マウスは、メンデルの遺伝の法則に従い、誕生したが、体重がやや小さく、約半数が生後二日以内に死亡した。成長障害及び歩行障害を示し、30%しか3週間生存しなかった。

骨格系について検討するために、骨格標本を作成した。その結果、長管骨の長さが短縮し、特に、上肢、下肢の指骨の骨化に遅延が認められた。また、胸骨の骨化が著しく阻害されており、組織学解析を行うと、海綿骨、骨髄が形成されておらず、肥大化軟骨で占有されていた。

骨化不全が、骨芽細胞における Dullard 遺伝子の欠損に起因するかどうかを検討するために、Osx-Cre を用いて、Dullard を骨芽前駆細胞にて欠損させたマウスを作製した。その結果、骨化遅延は認められず、Dullard (Prx1) cK0 の骨化遅延表現型は、骨芽細胞によるものではないことが明らかになった。

関節軟骨から採取した初代軟骨培養細胞を用いて、BMP および TGF- β シグナリングの活性を調べた。その結果、BMP シグナルの亢進は見られず、TGF- β シグナルの亢進が検出された。

以上の結果から、Dullard 遺伝子の欠損により、軟骨細胞において TGF- β シグナルの亢進が生じ、骨化不全となることが明らかにされた。

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)

- (1) Suzuki T, Notomi T, Miyajima D, Mizoguchi F, Hayata T, Nakamoto T, Hanyu R, Kamolratanakul P, Mizuno A, Suzuki M, Ezura Y, Izumi Y, Noda M. Osteoblastic differentiation enhances expression of TRPV4 that is required for calcium oscillation induced by mechanical force. *Bone*. 2013 May;54(1):172-8. 査読有。
- (2) Aryal S AC, Miyai K, Hayata T, Notomi T, Nakamoto T, Pawson T, Ezura Y, Noda M. Nck1 deficiency accelerates unloading-induced bone loss. *J Cell Physiol*. 2013;228 (7):1397-1403. 査読有。
- (3) Matsukawa S, Moriyama Y, Hayata T, Sasaki H, Ito Y, Asashima M, Kuroda H. KDEL tagging: a method for generating dominant-negative inhibitors of the secretion of TGF-beta superfamily proteins. *Int J Dev Biol*. 2012;56(5):351-6. 査読有。
- (4) Miyajima D, Hayata T*, Suzuki T, Hemmi H, Nakamoto T, Notomi T, Amagasa T, Böttcher RT, Costell M, Fässler R, Ezura Y*, Noda M*. Profilin1 regulates sternum development and endochondral bone formation. *J Biol Chem*. 2012 Sep 28;287(40):33545-53. *責任著。査読有。
- (5) Hanyu R*, Wehbi VL*, Hayata T*, Moriya S*, Feinstein TN, Ezura Y, Nagao M, Saita Y, Hemmi H, Notomi T, Nakamoto T, Schipani E, Takeda S, Kaneko K, Kurosawa H, Karsenty G, Kronenberg HM, Vilardaga JP, Noda M. Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the β 2-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 8;109(19):7433-8. *同等貢献。査読有。
- (6) Sakuma T, Nakamoto T, Hemmi H, Kitazawa S, Kitazawa R, Notomi T, Hayata T, Ezura Y, Amagasa T, Noda M. CIZ/NMP4 is expressed in B16 melanoma and forms a positive feedback loop with RANKL to promote migration of the melanoma cells. *J Cell Physiol*. 2012 Jul;227(7):2807-12. 査読有。
- (7) Izu Y, Ezura Y, Mizoguchi F, Kawamata A, Nakamoto T, Nakashima K, Hayata T, Hemmi H, Bonaldo P, Noda M. Type VI collagen deficiency induces osteopenia with distortion of osteoblastic cell morphology. *Tissue Cell*. 2012 Feb;44(1):1-6. 査読有。
- (8) Nagao M, Feinstein TN, Ezura Y, Hayata T, Notomi T, Saita Y, Hanyu R, Hemmi H, Izu Y, Takeda S, Wang K, Rittling S, Nakamoto T, Kaneko K, Kurosawa H, Karsenty G, Denhardt DT, Vilardaga JP, Noda M. Sympathetic control of bone mass regulated by osteopontin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 25;108(43):17767-72. 査読有。
- (9) Kondo H, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Sorimachi H, Takeda S, Noda M. MURF1 deficiency suppresses unloading-induced effects on osteoblasts and osteoclasts to lead to bone loss. *J Cell Biochem*. 2011 Dec;112(12):3525-30. 査読有。
- (10) Ono N, Nakashima K, Schipani E, Hayata T, Ezura Y, Soma K, Kronenberg HM, Noda M. Constitutively active PTH/PTHrP receptor specifically expressed in osteoblasts enhances bone formation induced by bone marrow ablation. *J Cell Physiol*. 2012 Feb;227(2):408-15. 査読有。
- (11) Kawamata A, Inoue A, Miyajima D, Hemmi H, Mashima R, Hayata T, Ezura Y, Amagasa T, Yamanashi Y, Noda M. Dok-1 and Dok-2 deficiency induces osteopenia via activation of osteoclasts. *J Cell Physiol*. 2011 Dec;226(12):3087-93. 査読有。

- (12) 野田政樹、江面陽一、**早田匡芳**、守屋秀一、白川純平、Smriti Aryal、納富拓也、渡辺千穂、長尾雅史、羽生亮 (2013)「III. 骨研究フロンティア-基礎から臨床まで - 骨形成・骨吸収における関連因子の働き PTH」**最新の骨粗鬆症学-骨粗鬆症の最新知見- 日本臨床** 71 巻 増刊号 2:161-166. 査読無。
- (13) 野田政樹、江面陽一、**早田匡芳**、納富拓也、中元哲也、渡辺千穂、Smriti Aryal A.C. (2012).「骨のメカノバイオロジー」**細胞工学** 31(9):1030-32. 査読無。
- (14) 野田政樹、江面陽一、**早田匡芳**、中元哲也、納富拓也、佐久間朋美、宮嶋大輔、鈴木允文 (2012).「4.メカニカルストレスによる骨量の制御について」**The BONE** 26(2):41-46. 査読無。

〔学会発表〕(計 7 件) (筆頭演者)

1. **Hayata T**, Ezura Y, Asashima M, Nishinakamura R, Noda M. Limb- and Sternum-Specific Inactivation of Dullard Gene Causes Severe Defects in Skeletal Development via Alteration of TGF- β Signaling (Poster Sessions). American Society for Bone Mineral and Research annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
2. **Hayata T**, Ezura Y and Noda M. Limb- and sternum-specific inactivation of Dullard gene causes severe defects in skeletal development via alteration of TGF- β signaling. Australian & New Zealand Bone & Mineral Society 22nd Annual Scientific Meeting in conjunction with 1st Asia-Pacific Bone and Mineral Research meeting, Perth, Australia, Sep 2-5, 2012. (Poster).
3. **Hayata T**, Ezura Y, Asashima M, Nishinakamura R, Noda M. Dullard is a novel common negative regulator of BMP signaling in osteoblasts and chondrocytes acting at Smad1 level independently of caveolae-proteasome pathway. The 33rd Annual Meeting of American Society for Bone Mineral and Research, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Poster).
4. **Hayata T**, Ezura Y, Asashima M, Nishinakamura R, Noda M. Inactivation of Dullard in the mouse limb and sternum displays retardation of ossification in skeletogenesis. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine- Supported by Global COE and IMEG, Kumamoto University, Sep 8-9, 2011. (Poster)
5. **早田匡芳**、江面陽一、西中村隆一、浅島誠、野田政樹。四肢-胸骨特異的 Dullard

遺伝子欠損マウスは、軟骨細胞において TGF- β シグナルの亢進を示し、骨化遅延を示す。第 19 回 BMP 研究会、東京、2012 年 7 月 19-22 日。(口頭)

6. **早田匡芳**、江面陽一、野田政樹。四肢及び胸骨特異的 Dullard 遺伝子欠損マウスは骨化遅延を示す。第 30 回日本骨代謝学会、東京、2012 年 7 月 19-21 日。(口頭)
7. **早田匡芳**、江面陽一、野田政樹。BMP 阻害因子 Dullard は、カベオリンープロテアソーム経路とは独立に BMP シグナルを抑制する。第 29 回日本骨代謝学会、大阪、2011 年 7 月 28-30 日。(ポスター)

〔学会発表〕(計 32 件) (共同演者)

1. Watanabe C, Morita M, Y. Ezura Y, **Hayata T**, Nakamoto T, Notomi T, Yamamoto M, Noda M, Moriyama K. Functional Analysis of Cnot3 in Regulation of Bone Metabolism. International Association for Dental Research General Session, Seattle, WA, USA, Mar 20-23, 2013.
2. Nakamoto T, Motoyoshi T, Hada T, Kawasaki M, Sakuma T, **Hayata T**, Ezura Y, Masaki Noda. Chondrocyte Metabolism in Inflammatory Arthritis is regulated by CIZ (Poster Sessions). 2012 ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
3. Watanabe C, Masahiro Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, **Hayata T**, Notomi T, Moriyama K, Yamamoto T, Noda M. Cnot3 (Ccr4-not complex subunit3), a Regulator of mRNA Stability, Regulates Bone Mass and Gene Expression Related to Osteoclast Formation (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
4. Ezura Y, **Hayata T**, Nakamoto T, Notomi T, Muneta T, Sekiya I, Noda M. Identification of Signature Genes Selectively Expressed in Mesenchymal Stem Cells Derived from Synovial Joint Tissues (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
5. Aryal A.C. S, Miyai K, Ezura Y, **Hayata T**, Notomi T, Nakamoto T, Pawson T, Noda M. Nck, an Actin Cytoskeleton Modulator, Controls Expression of Osteocytic Genes, Phosphate Homeostasis by Regulating FGF 23 Expression in Bone and Maintains Bone Mass (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
6. Moriya S, **Hayata T**, Shirakawa J, Nakamoto T, Notomi T, Ezura Y, Kaneko K,

- Noda M. Parathyroid Hormone Stimulates Tob1 Expression in Osteoblastic Cells in vitro and in vivo (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
7. Shirakawa J, Ezura Y, Notomi T, **Hayata T**, Nakamoto T, Moriya S, Omura K, Noda M. PTH Enhances Mechanical Stress-induced Osteoblast Proliferation in Calvarial Derived Osteoblasts via Up-regulation of CyclinD1 Expression (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
 8. Kawasaki M, Nakamoto T, Notomi T, **Hayata T**, Ezura Y, Noda M. TGF- β 1 Decreases Ift88 Expression in Chondrocytic Cell Line ATDC5 (Poster Sessions). 2012 ASBMR annual meeting, Minneapolis, USA, Oct 12-15, 2012.
 9. Watanabe C, Ezura Y, Nakamoto T, **Hayata T**, Notomi T, Moriyama K, Noda M. Analysis of high turnover type bone loss due to haploinsufficiency of Cnot3, a subunit of Ccr4-not complex (mRNA deadenylase). 1st Asia-Pacific Bone and Mineral Research Meeting with the ANZBMS (Australia & New Zealand Bone & Mineral Society) 22nd Annual Scientific Meeting, Perth, September 2-5, 2012.
 10. Watanabe C, Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, **Hayata T**, Notomi T, Yamamoto T, Moriyama K, Noda M. Cnot3 (Ccr4-not complex subunit 3) controls bone mass via regulating expression of genes including those related to osteoclastic activity. The 2nd Tri-university Consortium on Oral Science and Education, Beijing, China, July 27, 2012.
 11. Nagao M, Saita Y, Hanyu R, **Hayata T**, Nakamoto T, Izu Y, Notomi T, Takeda S, Karsenty G, Rittling S, Ezura Y, Vilardaga, JP, Noda M. Sympathetic Control of Bone Mass Regulated By Osteopontin. ASBMR 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Plenary Poster).
 12. Kawasaki M, Nakamoto T, Notomi T, **Hayata T**, Ezura Y, M. Noda M. Expression of Ift88, a Cilia Component Gene, Is Under Temporal Regulation Along with the Differentiation of Chondrocytic Cell Line ATDC5. ASBMR 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Poster).
 13. Suzuki T, Notomi T, Miyajima D, Ezura Y, Nakamoto T, **Hayata T**, Mizuno A, Suzuki M, Mizoguchi F, Izumi Y, Noda M. TRPV4 Deficiency Suppresses Fluid Flow Induced Activation of Calcium Oscillation in a Manner Dependent on Osteoblastic Differentiation. ASBMR 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Poster).
 14. Sakuma T, Hemmi H, Notomi T, Nakamoto T, **Hayata T**, Ezura Y, Noda M. Role of CIZ in Melanoma Activity for Metastasis. ASBMR 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Poster).
 15. Nakamoto T, Motoyoshi T, Kawasaki M, Sakuma T, **Hayata T**, Ezura Y, M. Noda M. Molecular mechanism of CIZ actions to exacerbate inflammation in serum-induced arthritis based on formation of positive feedback loop with IL-1 beta. ASBMR 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Poster).
 16. Ezura Y, **Hayata T**, Nakamoto T, Notomi T, Sekiya I, Muneta T, Noda M. Identification of the Differentially Methylated Promoter and Intragenic CpG-Cytosines in the Human Synovium and Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells. ASBMR 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Poster).
 17. Watanabe C, Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, **Hayata T**, Hemmi H, Notomi T, Moriyama K, Yamamoto T, Noda M. Cnot3, a crucial factor of mRNA stability, controls osteoblastic differentiation. The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Poster).
 18. Miyajima D, **Hayata T**, Suzuki T, Ezura Y, Nakamoto T, Notomi T, Amagasa T, Böttcher RT, Fässler R, Nodal M. Conditional Profilin1 Deficiency in Multiple Cell Lineages of Mesenchyme Origin Based on Prx1-Cre System Severely Disrupts Axial and Appendicular Skeletal Development. ASBMR 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Poster).
 19. Aryal S, Miyai K, Ezura Y, **Hayata T**, Nakamoto T, Pawson T, Noda M. Nck, Actin Cytoskeleton Protein, Supports Osteoblastic Bone Increment and Suppresses Osteoclastic Bone Loss. ASBMR 2011 Annual Meeting, San Diego, USA, Sep 16-20, 2011 (Oral).
 20. 渡辺千穂、森田斉弘、江面陽一、中元哲也、**早田匡芳**、菊口千智、李雪、納富拓也、山本雅、野田政樹、森山啓司。Cnot3は RANK mRNA の安定性制御を介し骨量維持を行う。日本歯科骨粗鬆症研究会 第11回学術大会・総会、東京、2013年3月25日。
 21. Aryal A.C. S, Miyai K, Ezura Y, **Hayata T**, Notomi T, Nakamoto T, Pawson T, Noda M. Deficiency of Nck, an Actin Cytoskeleton Modulator in the Osteoblast Inhibits

- Osteoblast Migration and Suppresses Bone Formation. 第30回日本骨代謝学会、東京、平成24年7月19-21日(口頭発表).
22. 渡辺千穂、江面陽一、中元哲也、**早田匡芳**、納富拓也、森山啓司、野田政樹。骨量制御の新転写後性分子機構：mRNA deadenylaseである Ccr4-not complex 構成因子 Cnot3 の欠失による高回転型の骨量減少の解析。第30回日本骨代謝学会、東京、平成24年7月19-21日(口頭発表)。
 23. 川崎真希理、中元哲也、納富拓也、**早田匡芳**、江面陽一、野田政樹。一次繊毛タンパク Bbs3 は骨代謝に関与する。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日(口頭発表)。
 24. 守屋秀一、**早田匡芳**、中元哲也、納富拓也、江面陽一、金子和夫、野田政樹。骨芽細胞における G タンパク質共役型受容体(GPCR)による RANKL 制御の検討。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日(ポスター発表)。
 25. 江面陽一、**早田匡芳**、中元哲也、納富拓也、関谷一郎、宗田大、野田政樹。ヒト骨髄および滑膜由来間葉系細胞において異なる CpG メチル化を示す遺伝子群の探索と骨軟骨細胞分化の制御に関わる転写因子群の抽出：RUNX2 および RUNX3, DLX5, ALX4 遺伝子。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日(ポスター発表)。
 26. 中元哲也、平林恭子、Alexander Valentinitich、川崎真希理、佐久間朋美、**早田匡芳**、江面陽一、Ernestina Schipani、Henry M. Kronenberg、野田政樹。PTH の骨形成促進作用はシャトリングタンパク質 CIZ によって抑制される。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日。
 27. 白川純平、江面陽一、中元哲也、**早田匡芳**、納富拓也、小村健、野田政樹。PTH 及びメカニカルストレスによる骨芽細胞におけるサイクリン D1 発現の検討。第30回日本骨代謝学会、東京、2012年7月19-21日。
 28. 川崎真希理、中元哲也、納富拓也、**早田匡芳**、江面陽一、野田政樹。軟骨細胞 ATDC5 において炎症誘導因子 LPS は IL-1 β による CIZ 発現を制御する。第29回日本骨代謝学会、大阪、2011年7月28-30日。
 29. 渡辺千穂、森田齊弘、江面陽一、中元哲也、**早田匡芳**、辺見弘明、納富拓也、

- 森山啓司、山本雅、野田政樹。 mRNA 制御因子である Cnot3 は骨量制御に関与する。第29回日本骨代謝学会、大阪、2011年7月28-30日。
30. 鈴木允文、納富拓也、溝口史高、宮嶋大輔、**早田匡芳**、中元哲也、江面陽一、和泉雄一、野田政樹。TRPV4はメカニカルストレス下での骨芽細胞におけるカルシウムイオン流入を延長する。第29回日本骨代謝学会、大阪、2011年7月28-30日。
 31. 中元哲也、元吉貴之、川崎真希理、佐久間朋美、**早田匡芳**、江面陽一、野田政樹。CIZ と IL-1 β は相互に発現を誘導し、関節炎に関与する。第29回日本骨代謝学会、大阪、2011年7月28-30日。
 32. 江面陽一、納富拓也、**早田匡芳**、中元哲也、Richard J. Wenstrup、David E. Birk、野田政樹。エーラースダンロス症候群「古典型」のモデル実験系として知られる5型コラーゲン α 1鎖遺伝子ヘテロ欠損マウスの骨形態解析。第29回日本骨代謝学会、大阪、2011年7月28-30日。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 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 件)

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

〔その他〕

プレスリリース

1. 「骨粗鬆症の為の骨を作るメカニズムの発見」2012年4月24日。東京医科歯科大学 プ レ ス リ リ ー ス 。
<http://www.tmd.ac.jp/press-release/20120419/index.html>

2. 「骨粗鬆症における交感神経作用のメカニズムの解明」2011年10月11日。東京医科歯科大学プレスリリース。
<http://www.tmd.ac.jp/press-release/2011011/index.html>

新聞

1. 「骨粗しょう症 骨形成治療に2受容体必須」
化学工業日報。2012年4月25日。
2. 「骨粗鬆症における骨形成促進薬のメカニズム解明」科学新聞。2012年5月11日。
3. 「骨粗鬆症 仕組み一部解明」朝日新聞
2011年10月17日。
4. 「骨粗しょう症 原因物質を解明 東京医科歯科大 マウスで実験」日経産業新聞
2011年10月19日。
5. 「運動刺激ないと骨萎縮 関与分子の機能を特定」科学新聞 2011年10月21日。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早田匡芳（東京医科歯科大学 難治疾患研究所 助教）

研究者番号：40420252

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：