

平成 28 年 10 月 18 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24310161

研究課題名(和文) 癌遺伝子産物HMGA1が誘導するグローバルなスプライシング異常

研究課題名(英文) Global disorder of splicing caused by oncogene product HMGA1

研究代表者

前田 明(MAYEDA, Akila)

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授

研究者番号：50212204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円

研究成果の概要(和文)：解明した孤発性アルツハイマー病特異的なpresenilin-2 mRNA前駆体の異常スプライシング誘導機構に基づき、その本体であるHMGA1-U1 snRNP-標的RNA配列複合体の構造決定のため、結合状態を高感度等温滴定型カロリメータとES質量分析で調べた。一方、エストロゲン受容体(ER) mRNA前駆体とエイズウイルス(HIV-1)転写物の特異的な選択的スプライシングにも、HMGA1 が関与していることがわかった。いずれも、HMGA1 結合配列が、抑制する5' スプライス部位近傍に存在し、HMGA1a結合が5' スプライス部位認識因子のU1 snRNPの異常結合を誘導する分子機構であった。

研究成果の概要(英文)：We previously elucidated the mechanism of aberrant splicing of the presenilin-2 pre-mRNA, specifically observed in the patients of sporadic Alzheimer's disease. In this study, we tried to solve the functional structure, HMGA1-U1 snRNP-target RNA complex. The interactions were analyzed by a highly sensitive isothermal titration calorimeter and ES-mass spectrometer. Intriguingly, we found that HMGA1 is also involved in the specific alternative splicing of Estrogen receptor (ER) pre-mRNA and AIDS virus (HIV-1) transcript. The shared mechanism was that the HMGA1 binds to the target sequence and interferes with the adjacent 5' splice site via aberrant binding of U1 snRNP, the 5' splice site recognition factor.

研究分野：分子生物学

キーワード：遺伝子発現 スプライシング HMGA1 Presenilin-2 アルツハイマー病 癌

1. 研究開始当初の背景

家族性アルツハイマー病患者の解析によって、アルツハイマー病に関わる遺伝子が特定されている：それは *amyloid-precursor-protein (APP)*, *presenilin-1 (PS1)*, *presenilin-2 (PS2)*, *apolipoprotein E (ApoE)* の4種類である。しかしながら、患者の大部分(95%以上)を占める孤発性アルツハイマー病においては、これらの遺伝子に明らかな突然変異が認められない。それにもかかわらず、*PS2* 遺伝子の異常スプライシング(エクソン5除外)が、孤発性アルツハイマー病患者において、高頻度かつ特異的に検出された。実際に、この異常スプライシングの蛋白質産物 *PS2V* の蓄積が患者脳で観察され(図1)、さらに重要な事は、それが神経細胞死をひき起こす危険要因の一つとなっている[雑誌論文⑥]。*PS2 mRNA* 前駆体の配列にまったく異常がないのに、どうしてこの異常スプライシングひき起こされているのだろう？ 私たちは、この問題を解明すべく、研究に取り組んできた。

神経芽細胞を用いて、*PS2 mRNA* 前駆体への特異的結合を指標にして、異常スプライシングをひき起こす因子を精製し、*HMGA1a* 蛋白質を同定し、実際に *HMGA1a* は孤発性アルツハイマー患者脳で高発現している事を確認した[雑誌論文⑦]。*HMGA1* は非ヒストン DNA 結合蛋白質として転写調節に働いている事が以前からよく知られていたため、*PS2 mRNA* 前駆体のエクソン5除外を誘導する RNA 結合蛋白質としての機能は、まったく予想外であった。最近、私たちはソラレン・クロスリンク法と *in vitro* スプライシング系を用いた詳しい解析によって、本来 5' スプライス部位の認識に必須な *U1 snRNP* が、5' スプライス部位の近傍に結合した *HMGA1a* と異常複合体を形成し、*U1 snRNP* の 5' スプライス部位からの解離を阻害している事を明らかにした[雑誌論文④,⑥]。この *U1 snRNP*-*HMGA1a* 異常複合体によ

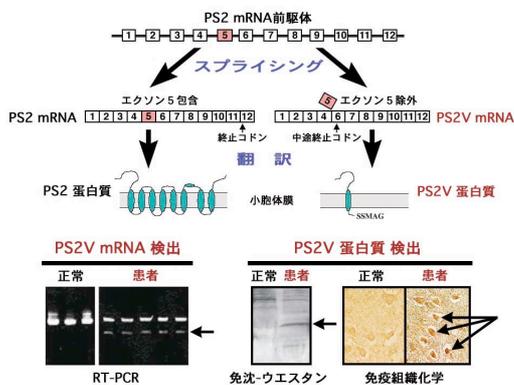


図1 PS2 mRNA 前駆体の異常スプライシングとその発現

て、エクソン5が正しく認識されなくなり、前後のエクソン4とエクソン6との間でスプライシングが起こっていた(図2)。

2. 研究の目的

(1)新しい異常スプライシング誘導因子としての *HMGA1a* 蛋白質の構造と機能を調べる。*HMGA1* の DNA 結合性転写調節因子、発癌因子としての研究は多く、その機能についての解析がなされてきた。しかし RNA 結合蛋白質としてのスプライシング制御機能は私たちが 2003 年に最初に見いだした。その異常スプライシング誘導活性に基づいた *HMGA1a* の機能ドメインの解析、さらには最初の *HMGA1a*-*U1 snRNP*-標的 RNA 複合体の構造決定をめざす(図3、研究分担者・武藤教授との共同研究)。

(2)*HMGA1a* が異常スプライシングを誘導している *PS2* 以外の標的遺伝子を探索する。解明された *HMGA1a* の作用機序(図2)を考慮すると、*HMGA1a* 結合配列が、ある遺伝子の 5' スプライス部位近傍に存在するならば、そのエクソン除外が潜在的にひき起こされる。*HMGA1a* によって異常スプライシングが起こっている標的遺伝子を探索する。*HMGA1* は発癌やストレス条件下で過剰発現するので、疾病や癌の原因となっている新たな異常スプライシングの発見が期待できる。

3. 研究の方法

(1)*HMGA1a/b* 蛋白質の組換え変異体を利用して、異常スプライシングに付随した3つの活性(塩基配列特異的 RNA 結合、*U1 snRNP* の 70K 蛋白質成分である *U1-70K* との結合、核内小斑点状局在性)を担っているドメインや修飾を明らかにする。さらに *HMGA1*-*U1-70K*-標的 RNA 複合体の構造を核磁気共鳴(NMR)と X 線結晶回折で決定し(図3)、分子構造の面から、いかにして *U1*

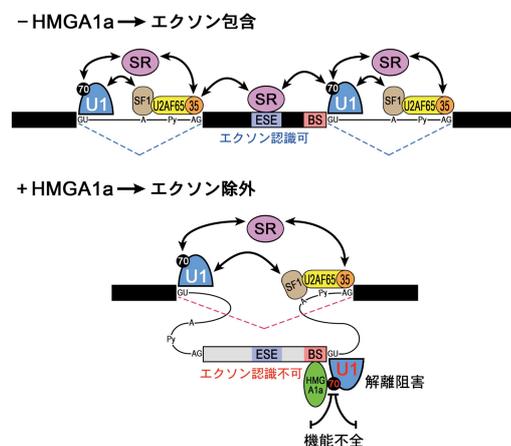


図2 HMGA1a 蛋白質が PS2 mRNA 前駆体の異常エクソン5除外をひき起こす分子機構

snRNP が 5'スプライス部位に不可逆的結合するかを明らかにし、究極的な分子機構の確立をめざす。

(2) ①特異的 RNA 結合配列を指標にしたデータベースの探索。②HMGA1a の生細胞内での RNA 結合活性に基づいた CLIP 法によるスクリーニング。③選択的スプライシングの探索用に開発されたマイクロアレーを利用した HMGA1a 依存性スプライシングの広範なスクリーニング。以上、3つの方法を駆使して標的遺伝子を確実に同定する。

4. 研究成果

(1) 武藤裕教授(研究分担者)との共同研究では、HMGA1a-U1 snRNP-標的 RNA (PS2) 複合体の構造を解明するのが最終目的であったが(図 3)、一番単純な HMGA1a-標的 RNA (PS2) を用いた実験においても、かなり長期にわたって様々な工夫をしたが、残念ながら標的 RNA 断片のみの結晶が生じただけに終わった。

共結晶のための好条件を探るためには、その相互作用を詳細に検討する必要がある(図 3)。そこで、結晶化のために大量かつ高純度のリコンビナント HMGA1a と U1 70K 蛋白質を調整する事ができていたので、HMGA1a 蛋白質の RNA に対する結合状態に関して、超高感度等温滴定型カロリメータ (ITC) と ES 質量分析を行った。HMGA1a は PS2 mRNA 前駆体のエクソン 5 に並んだ 2 つの標的配列 GCUCUACAAG-UACC-GCUGCUACAAG の内、下流の配列 GCUCUACAAG (PSseq) に特異的に結合を示す事がわかった。上流と下流の配列は 1 塩基のみ (G があるかないか) の違いしかないにも関わらず、PS2 mRNA 前駆体の異常スプライシング(エクソン 5 除外)においては、

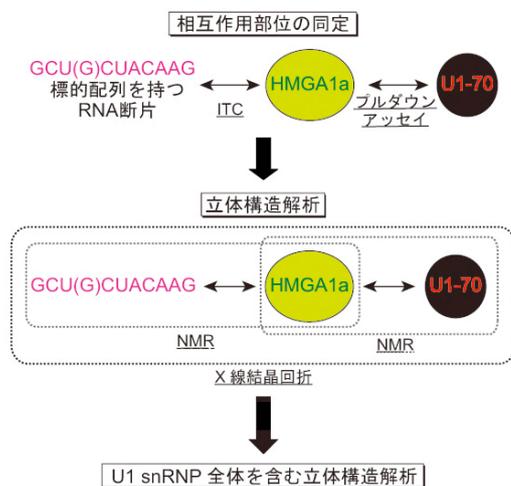


図3 HMGA1a-U1 snRNP-標的 RNA 複合体の構造決定の手順

HMGA1a は下流配列 PSseq を標的としている事が判明した。さらに、スプライシング異常を起こす新たに見つかった基質であるエストロゲン受容体 (ERα) mRNA 前駆体(下記参照)のエクソンにある HMGA1a 結合配列 GCGGCUACACG (ERseq) も検討した。これらの配列との複合体形成について ITC 解析では、HMGA1a は PSseq に結合したが、ERseq とは、単独では典型的な 1:1 モデルの結合を示さなかった。一方、ES 質量分析の結果では、2 分子の PSseq 分子が 1 分子の HMGA1a に結合していたが、ERseq 分子に対しては、HMGA1a が明らかな結合を示さなかった。そこで、HMGA1a 自身を、未変性条件下での ES 質量分析で調べると、開かれた状態と折り畳まれた状態が混在しており、折り畳み状態で RNA と結合していると考えられた。NMR 法により HMGA1a 自身を測定した場合、全体の構造に折り畳み状態が観察されなかった事から、蛋白質の濃度が高い場合、構造が不安定化している可能性がある。おそらく結晶化できなかった主たる原因に違いない。

HMGA1a は、もちろん U1-70K とも結合する事がわかっているので、この HMGA1a-U1-70K の相互作用があると RNA 結合を安定化する事が期待された。そこで、U1-70K について全長と 1-215 アミノ酸の発現プラスミドを作成し、HMGA1a との解析を進めている。現在のところ、U1-70K について 1-215 残基については蛋白質の発現を確認している。科研費の助成期間は終了したが、研究は引き続き行う予定である。

(2) 孤発性アルツハイマー患者特異的な PS2 の異常スプライシング(エクソン 5 除外)での HMGA1a の作用機序を考慮すると(図 2)、HMGA1a 結合配列が、ある遺伝子の 5' スプライス部位近傍に存在するなら、そのエクソン除外が潜在的に引き起こされる可能性がある。HMGA1a によって異常スプライシングが起こっている標的遺伝子を探索する目的で、特異的 RNA 結合配列を指標にしたデータベースの探索したところ、エストロゲン受容体 α (ERα) 遺伝子が候補として挙げられた(図 4)。さらに、ERα の選択的スプライシング(エクソン 1 除外)によるアイソフォーム産物である ERα46 の発現を、HMGA1a 蛋白質が誘導する結果を得た。ERα46 は、乳癌由来 MCF-7 細胞の核内に存在し、ERα のリガンド非依存性転写活性化ドメインを欠き、正常な全長 ERα の転写活性を競合的に阻害しエストロゲン受容体の機能を抑制するので(図 4)、このスプライシング変化は機能的に重要である。

①HMGA1a 標的配列は ERα エクソン 1 の 5'スプライス部位から 33 塩基上流に見つかり、

実際にその配列に HMGA1a が結合する事を RNA ゲルシフト解析で確認した。②その結合部位は、5'スプライス部位類似配列に隣接しており、ソラレン UV クロスリンキング解析により、HMGA1a 存在下では、この偽 5'スプライス部位に U1 snRNA が結合した。③ RNase H 保護解析により、通常の正規 5'スプライス部位に結合するはずの U1 snRNP が、HMGA1a により偽 5'スプライス部位に結合してしまう事がわかった。以上の結果より、HMGA1a に誘導された U1 snRNP の偽 5'スプライス部位への異常結合が、正規 5'スプライス部位の機能喪失をまねき、ERα エクソン 1 除外、ERα46 mRNA の発現に至るメカニズムが解明された[雑誌論文②]。

上記の ERα46 mRNA の生成メカニズムの解明を受けて、次に人為的に ERα46 mRNA の生成を抑制する方法を開発した。乳癌細胞 (MCF-7) において、HMGA1a 結合配列を有する「おとり」RNA を導入すると、内在性の HMGA1a と競合阻害する事によって ERα46 mRNA 発現が減少し、逆に HMGA1a を一過性に過剰発現すると再び ERα46 mRNA 発現を示した。この効果は、*in vitro* スプライシング系でも確認する事ができた。そこで次に、動物における影響を調べた。「おとり」RNA の安定発現 MCF-7 細胞株を作製し、卵巣摘出しエストロゲンペレットを埋め込んだヌードマウスに細胞移植したところ、驚くべき事に、移植細胞の腫瘍増殖が促進された[雑誌論文②, 論文投稿準備中]。おそらく全長 ERα の機能を阻害する ERα46 が減少した影響と考えられる。

今回のケースでは、「おとり」RNA を用いて癌遺伝子産物の RNA 結合を阻害する事が、必ずしも治療につながる状況ではなかったが、HMGA1a の核移行配列を含む「おとり」RNA の安定発現乳癌細胞株が、実験動物においても有効に発現し、効果を観察する事ができたのは有意義である。さらに HMGA1a の配列特異的 RNA 結合がエストロゲン依存性細胞増殖に影響を与えるというこの事実は、将来的には ERα 陽性エストロゲン抵抗性治療への新たな戦略に役立つ情報と期待している。現在、この乳癌細胞でのエストロゲン標的遺

伝子の発現、タモキシフェンに対する感受性、臨床サンプルにおける HMGA1a、ERα46 の発現を検討中である(図 4)。ERα の機能性アイソフォームの選択的スプライシング制御により、ホルモン治療抵抗性に対する新たな治療法の可能性を探りたい。

PS2 と ERα 以外の標的遺伝子では、エイズウイルス (HIV-1) の選択的スプライシングを宿主の HMGA1a が変化させる事が明らかになった[雑誌論文③]。HIV-1 の D3 と名付けられた 5'スプライス部位が使われて下流のイントロンが除外されると Nef4/5 mRNA、D3 が使われないで下流イントロンが保持されると Vpr1/3 mRNA が作られるが、HMGA1a は、この D3 を抑制する事がわかった。

① HeLa 細胞を用い、HMGA1a 発現を shRNA でノックダウンすると、下流イントロンが除外され Vpr1/3 mRNA の減少が観察された。②D3 のすぐ上流には、2つの HMGA1a 結合配列 (GAAUAUCAAG, GACAUAAACAA G) が見付き、ゲルシフト解析により、実際に HMGA1a が特異的に結合する事がわかった。③ミニ遺伝子を用いた *in vitro* スプライシングによってこの現象が再現でき、HMGA1a 結合配列を持つ「おとり」RNA での競合阻害で D3 を活性化し、Vpr1/3 mRNA 生成を阻害できた。④免疫沈降実験とゲルシフト解析で、HMGA1a は hnRNP A1 と蛋白質間結合している事がわかり、HMGA1a の結合が、下流に存在するエクソン・スプライシングサイレンサー配列 (ESSV) への hnRNP A1 結合を阻害し、A2 と名付けられた上流 3'スプライス部位を活性化し、Vpr1/3 mRNA の生成にも貢献している事が示唆された。

HIV の RNA はきわめて多様な選択的スプライシングを受け、それはウイルス特異的な蛋白質を作るのに重要である。以前から hnRNP A1 蛋白質が HIV の選択的スプライシングの制御をしている事が知られていたが、新たに HMGA1a 蛋白質が関与し、また hnRNP A1 との協同作用も明らかとなったのは興味深い。

5. 研究業績

本研究に直接関係する重要な期間外の先行研究を含む (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 7 件)

- ① 前田 明 (2015). 生命現象を支える多種多様の蛋白質が正しく作られる仕組み: 遺伝子に隠されたスプライシング調節暗号を解く. *DNA 多型* 23, 3-8. 査読無
- ② 大江 賢治, 宮島 慎介, 内海 俊明 (2012). HMGA1 に対する「おとり」RNA はエストロゲン受容体 α-46 アイソフォームの選択的スプライシングを改変し腫瘍増殖を

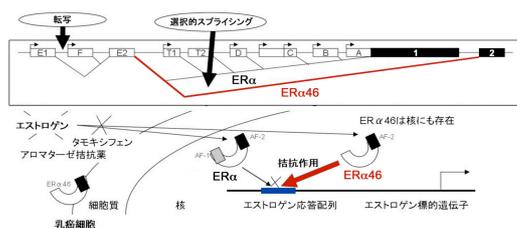


図4 ERα 46 を生じる選択的スプライシングとその機能

- 促進する. *日本内分泌学会雑誌* **88**, 311. 査読無
- ③ C. Tsuruno*, K. Ohe*, M. Kuramitsu, T. Kohma, Y. Takahama, Y. Hamaguchi, I. Hamaguchi, K. Okuma (2011). HMGA1a is Involved in Specific Splice Site Regulation of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **406**, 512–517. (*Equal contribution) 査読有 [doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.059]
- ④ K. Ohe, A. Mayeda (2010). HMGA1a trapping of U1 snRNP at an authentic 5' splice site induces aberrant exon skipping in sporadic Alzheimer's disease. *Mol. Cell. Biol.* **30**, 2220–2228. 査読有 [doi: 10.1128/MCB.00114-10]
- ⑤ 前田 明, 眞部 孝幸, 大江 賢治 (2009). がん遺伝子産物 HMGA1a がひき起こす孤発性アルツハイマー病の異常スプライシング. *蛋白質 核酸 酵素* **54**, 2245–2250. 査読無 [http://www.molcom.jp/item_detail/148101/]
- ⑥ T. Manabe*, K. Ohe*, T. Katayama, S. Matsuzaki, T. Yanagita, H. Okuda, Y. Bando, K. Imaizumi, R. Reeves, M. Tohyama, A. Mayeda (2007). HMGA1a: Sequence-specific RNA-binding factor causing sporadic Alzheimer's disease-linked exon skipping of presenilin-2 pre-mRNA. *Genes Cells* **12**, 1179–1191. (*Equal contribution) 査読有 [http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1365-2443.2007.01123.x]
- ⑦ T. Manabe, T. Katayama, N. Sato, F. Gomi, J. Hitomi, T. Yanagida, T. Kudo, A. Honda, Y. Mori, S. Matsuzaki, K. Imaizumi, A. Mayeda, M. Tohyama (2003). Induced HMGA1a expression causes aberrant splicing of *presenilin-2* pre-mRNA in sporadic Alzheimer's disease. *Cell Death Differ.* **10**, 698–708. 査読有 [http://www.nature.com/cdd/journal/v10/n6/full/4401221a.html]
- 〔国際学会発表〕 (計 1 1 件)
- ① K. Ohe, S. Miyajima, K. Kuwasako, Y. Muto, T. Utsumi, M. Hagiwara, A. Mayeda (2013). Sequence-specific RNA-binding of HMGA1a may play a role in acquired resistance of estrogen receptor-positive breast carcinoma. *Eukaryotic mRNA Processing Meeting* (August 20–24), Cold Spring Harbor Laboratory, New York, U.S.A.
- ② A. Mayeda (2013). Splicing of Alzheimer's disease. *BRI International Symposium 2013: RNA World in Brain* (July 27–28), Center for Integrated Human Brain Science, Niigata University, Niigata, Japan.
- ③ K. Ohe, E. Sakashita, H. Endo, A. Mayeda (2011). A novel sequence signal that promotes pre-mRNA splicing without U1 snRNP. / *The 16th Annual Meeting of the RNA Society and the 13th Annual Meeting of the RNA Society of Japan* (June 14–18), Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan.
- ④ K. Ohe, T. Utsumi, A. Mayeda (2009). HMGA1a induces aberrant splicing of estrogen receptor α —increasing mRNA but decreasing protein product. *Eukaryotic mRNA Processing Meeting* (August 18–22), Cold Spring Harbor Laboratory, New York, U.S.A.
- ⑤ K. Ohe, A. Mayeda (2009). The shared mechanism triggered by aberrant U1 snRNP binding modulate the post-transcriptional pathway. *The 14th Annual Meeting of the RNA Society* (May 26–30), University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, U.S.A.
- ⑥ K. Ohe, T. Manabe, T. Katayama, M. Tohyama, A. Mayeda (2008). The mechanism of aberrant exon-skipping mediated by atypical U1 snRNP-HMGA1a complex binding. *The 13th Annual Meeting of the RNA Society* (July 28–August 3), Free University of Berlin, Berlin-Dahlem, Germany.
- ⑦ K. Ohe, T. Manabe, A. Mayeda (2008). Molecular mechanism of aberrant exon-skipping mediated by U1 snRNP-HMGA1a complex binding. *Gordon Research Conference on the Biology of Post-Transcriptional Gene Regulation* (June 29–July 4), Colby College, Waterville, Maine, U.S.A.
- ⑧ A. Mayeda (2006). HMGA1 proteins as novel RNA-binding factors inducing disease-associated aberrant splicing. *Gordon Research Conference on the Biology of Post-Transcriptional Gene Regulation* (August 13–18), Queen's College, Oxford, U.K.
- ⑨ T. Manabe, K. Ohe, T. Katayama, M. Tohyama, A. Mayeda (2005). HMGA1a-mediated epigenetic mechanism of splicing defects. *The 10th Annual*

Meeting of the RNA Society (May 24–29), Banff Centre, Banff, Alberta, Canada.

- ⑩ K. Ohe, T. Manabe, T. Katayama, M. Tohyama, R. Reeves, A. Mayeda (2003). HMGA1a is a potential sequence-specific exon skipping factor. *Eukaryotic mRNA Processing Meeting* (August 20–24), Cold Spring Harbor Laboratory, New York, U.S.A.
- ⑪ A. Mayeda, T. Manabe, T. Kayatama, M. Tohyama (2002). HMGI: A novel exon-skipping factor of *Presenilin-2* pre-mRNA in sporadic Alzheimer's disease. *The 7th Annual Meeting of the RNA Society* (May 28–June 2), University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, U.S.A.

〔国内学会発表〕(計7件)

- ① 大江 賢治, 鶴野 親是, 倉光 球, 高浜 洋一, 浜田 功, 大隅 和, 前田 明 (2010). ヒト免疫不全ウイルス特異的なスプライシングに必要な新しい宿主因子の解析. 第12回日本RNA学会年会(7月27–29日). 一橋記念講堂. 千代田区. 東京.
- ② K. Ohe, A. Mayeda (2009). The shared mechanism triggered by aberrant U1 snRNP binding modulates the post-transcriptional pathway. 第32回日本分子生物学会年会(12月9日–12日). パシフィコ横浜. 横浜市. 神奈川.
- ③ 大江 賢治, 内海 俊明, 前田 明 (2009). HMGA1a が乳癌においてエストロゲン受容体 α の異常スプライシングの誘導因子として機能しているかもしれない! 第11回日本RNA学会年会(7月27–29日). 朱鷺新潟メッセコンベンションセンター. 新潟市. 新潟.
- ④ K. Ohe, T. Manabe, A. Mayeda (2008). A novel function of the oncogene product HMGA1a: Aberrant exon-skipping mediated by U1 snRNP-HMGA1a complex binding. Symposium “Deciphering splicing codes hidden in the pre-mRNA”. 第31回日本分子生物学会年会 / 第81回日本生化学会大会(12月9日–12日). 神戸ポートアイランド. 神戸市. 兵庫.
- ⑤ 大江 賢治, 眞部 孝幸, 前田 明 (2008). 非ヒストン DNA 結合蛋白質 HMGA1a の新機能: U1 snRNP-HMGA1a 複合体による U1 snRNP の解離阻害が導く異常エクソン除外. 第31回日本分子生物学会年会 / 第81回日本生化学会大会(12月9日–12日). 神戸ポートアイランド. 神戸市. 兵庫.
- ⑥ 大江 賢治, 眞部 孝幸, 前田 明 (2008). 非ヒストン DNA 結合蛋白質 HMGA1a の新機能: U1 snRNP-HMGA1a 複合体による U1 snRNP の解離阻害が導く異常エクソン除外. 第10回日本RNA学会年会(7月23日–25日). 札幌コンベンションセンター. 札幌市. 北海道.
- ⑦ K. Ohe, T. Manabe, T. Katayama, M. Tohyama, A. Mayeda (2008). A novel function of the oncogene product HMGA1a: Site-specific RNA-binding leading to aberrant exon skipping found in sporadic Alzheimer's disease. 第21回内藤コンファレンス(6月24日–27日). 八ヶ岳ロイヤルホテル. 北州市. 山梨.

〔図書〕(計1件)

A. Mayeda, A.R. Krainer (2012). In vitro splicing assays. In *alternative pre-mRNA splicing: theory and protocols*. S. Stamm, R. Lührmann eds., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, pp. 320–329.

〔その他〕

研究室のホームページ:

<http://www.fujita-hu.ac.jp/~gem-1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 明 (MAYEDA, Akila)
藤田保健衛生大学 総合医科学研究所
遺伝子発現機構学研究部門・教授
研究者番号: 50212204

(2) 研究分担者

片山 泰一 (KATAYAMA, Tai-ichi)
大阪大学 連合小児発達学研究所・教授
研究者番号: 80333459
武藤 裕 (MUTOH, Yutaka)
武蔵野大学 薬学部 薬学科・教授
研究者番号: 30192769

(3) 連携研究者

行木 (旧姓・桑迫) 香奈子 (NAMEKI, Kanako)
武蔵野大学 薬学部 薬学科・講師
研究者番号: 10568736
大江 賢治 (OHE, Kenji)
福岡大学 薬学部 臨床薬物治療学・准教授
研究者番号: 30419527