

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591284

研究課題名(和文)筋ジストロフィーの遺伝子・幹細胞移植治療の開発

研究課題名(英文)Development of gene and cell therapy for muscular dystrophies.

研究代表者

木村 円(KIMURA, En)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナルメディカルセンター・室長

研究者番号：60433025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：筋ジストロフィーの新しい治療開発のため全長、複数の短縮dystrophin遺伝子、マーカー遺伝子、骨格筋への分化誘導因子を発現するLentiviral vectorを作製した。骨格筋特異的promoterと複数のmiR target シークエンス(樹状細胞等の免疫担当細胞での発現を避ける)の組み合わせを検討した。改変したエストロゲン受容体ドメインを有するmyoD-ER(T) 融合遺伝子を用い、dermal fibroblast等cell fateの異なる細胞をソースとした骨格筋への誘導を臨床現場で使われている薬剤Tamoxifenによってコントロールされる系を実現した。

研究成果の概要(英文)：Series of Lentiviral vectors were prepared; each carrying different-type of full- and short-version of dystrophin, marker gene, myogenic transcriptional factors, under the control of various combinations of muscle specific promoters and the miR target sequences. The myoD-ER(T), fusion gene with myoD and modified estrogen receptor binding domain for Tamoxifen, was successfully introduced into dermal fibroblasts by lentiviral transduction, and convert themselves to myogenic cells. These cell therapy resources are candidates of genetic modifications by not only viral vectors based technologies and newly developed gene-editing technologies.

研究分野：遺伝子/幹細胞治療

キーワード：筋ジストロフィー 遺伝子治療 レンチウイルスベクター 幹細胞移植

1. 研究開始当初の背景

筋ジストロフィーは遺伝性の難病で、もっとも頻度が高いのは Duchenne 型筋ジストロフィーである。伴性劣性遺伝でほとんど男児に発症し(1/3500 出生男児)兄弟例も多い。発症年齢は5歳頃、転びやすさや、運動発達の遅れでみつかることが多い。筋萎縮は徐々に進行しその多くは10歳前後で車イス使用、10代半ばでほぼ寝たきりとなる。人工呼吸器の使用をしない場合は20歳頃までに、使用する場合も30歳台で、呼吸不全、心不全、感染症などによって死に至る重症の萎縮性筋疾患である。現在対症的にステロイド内服治療が行われるが、多くの効果は期待できない。現在までに根本的な治療が全く確立していないのが現状である。

本研究はこの難治性疾患の根本治療を実現するための前臨床研究と位置づける。1987年に Kunkel 等が分子生物学的手法にて原因遺伝子ジストロフィン(dystrophin)を同定し、根本治療は近い将来に可能であろうと楽観的に予測されてきた。しかし約20年以上経過した今でも根本治療は実現していない。歴史的には、筋ジストロフィーに対する筋芽細胞移植研究は1989年に始まり現在も臨床研究が行われているが十分な効果は得られていない。遺伝子治療研究は1990年代に始まり実験動物(マウス)レベルでは極めて良好な結果を得ており、2006年にはヨーロッパと米国において合成 oligo, AAV vector を用いた臨床治療研究が始まり成果を挙げつつある。しかしながらこれらの治療の効果は一過性であり、かつ進行した患者に対しては治療効果が乏しいと考えられている。その理由は炎症・線維化・脂肪変性のため治療すべき骨格筋線維が極端に減少しているためであり、これを解決するために骨格筋再生による治療が望まれている。近年、イタリアの Cossu のグループは骨格筋の微小血管周囲に存在する壁細胞由来の細胞を用い経動脈的に投与し、実験動物(マウス、イヌ)レベルで、一定の治療効果を上げている。さらに米国の Perlingeiro らによって ES 細胞を用いた研究が報告された。また本邦においては国立精神・神経センターの武田らによって、筋衛星細胞、骨髄幹細胞などの治療応用を目指し研究が進められている。molecular dissection: 4kb 程度のキャパシティ小さい rAAV の不利な点を克服するために、dystrophin (cDNA:14kb) のドメイン機能の解析を行い、分子機能を保ったままサイズを縮小した dystrophin を構築する研究が Chamberlain, Takeda, Dickson らの研究室ですめられてきた。しかしながら現在すすめられている exon skipping 治療はヒトの dystrophin の mutation の位置情報に基づき、該当 exon を splice out をさせる必要があり、skip 効率を検討している段階である。この変異に応じた model の構築は、動物種による遺伝子配列の違いが一つの壁になっており、一

部では生成される dystrophin の機能解析も”skip”し(蓄積された molecular dissection の方法論を踏襲することなく)ヒトへの応用がはじまっているのが現状といえる。今回の研究提案は、この優れた方法論をリスペクトし、一つ一つの exon skipping の結果発現する短い quasi-dystrophin の mini-gene を設計、lentiviral vector によって transgenic mouse を作成し、分子機能を *in vivo* のモデルで病理学的かつ生理学的に検討することも含めて計画された。

申請者は、2002-2005年の期間、この分野の第一人者である Professor Jeff Chamberlain の研究室 (Department of Neurology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA) に所属し、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス6型 (AAV6)および、第3世代 Lentiviral vector を用いて全身の筋組織、心筋及び間葉系幹細胞への遺伝子導入を成功させてきた。なかでも間葉系幹細胞、心筋細胞、骨格筋幹細胞は極めてよい遺伝子導入ベクターのターゲットであることをあきらかにした。特に骨格筋特異的に短縮型 dystrophin/eGFP fusion 蛋白質を発現するカセットを組み込んだ Lentiviral vector を *mdx* マウスの骨格筋に導入し、少なくとも1年以上安定して治療用遺伝子を発現させることに成功している。また一方で、骨格筋幹細胞である satellite cell への安定した遺伝子導入も確認した。現在、*mdx* マウス由来の骨格筋および他組織由来幹細胞を *ex vivo* で治療した後、骨格筋細胞へ特異的に分化させ移植を行う骨格筋再生治療研究を進行中である。その一つとして、*mdx* マウス fibroblast をコントロール可能な myoD の発現により骨格筋細胞にコンバートし治療への応用を検討している。

2. 研究の目的

“筋ジストロフィーの幹細胞/遺伝子治療法の開発”を大目標として掲げており、本研究の具体的な目的として、難病・筋ジストロフィーをターゲットに定め、病的骨格筋に治療用蛋白質 ”dystrophin” および ”dysferlin” を導入する (replacement therapy) ことである。特に導入遺伝子を半永久的に発現できるレンチウイルスベクターを用い自己由来の骨格筋特異的幹細胞、間葉系幹細胞、iPS 細胞を *ex vivo* で治療し移植する方法を検討した。将来的に他のタイプの筋ジストロフィーや神経筋疾患への広い応用が期待される点でも意義が大きいと考えられた。

3. 研究の方法

1) 複数の *mini-dystrophin* と *dystrophin/eGFP fusion* 遺伝子、full length dystrophin CDS (11.1 kb, 11.5 kb)、骨格筋への特異的分化誘導を促す因子 (*MyoD*, *Pax3*, *Pax7*)、マーカー遺伝子 (*LacZ*, *eGFP*) を発現する *Lentiviral vector* を作成した。遺伝子の発現調節にはユビキタスな promotor (CMV, RSV, CAG) に加えて骨格筋特異的 promotor

(HSA: human α -skelatal actin, CK6/7/8: modified creatine kinase enhancer/promoter) を用いた。また同時に、miR target シークエンス (mir-142-3pT) を 3'非翻訳領域に搭載するコンストラクトを作成した。同様に、dysferlin cDNA を組み込んだ Lentiviral vector も作成した。

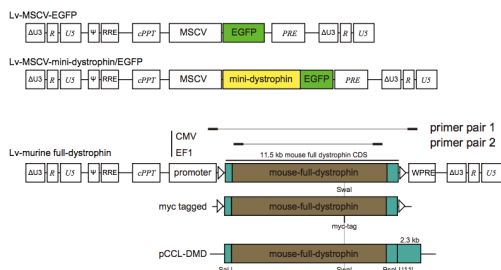


図1 マーカーおよび dystrophin 遺伝子を搭載したLentiviral vectorの設計

- 2) また骨格筋由来の幹細胞を *mdx* マウスより採取し、Lentivirus でマーキングおよび full dystrophin cDNA による *ex vivo* 遺伝子導入を行い (moi = 0.5, 1, 50) 導入効率を確認した。さらに遺伝子導入が確認された骨格筋細胞を増殖させ、それぞれ 2×10^5 個を、1 週齢の *mdx* マウスの前脛骨筋に移植し (n = 10)、4 週後に解析を行った。
- 3) myoD cDNA に estrogen receptor hormone binding domain を組み込んだ *myoD-ER(T)* 融合遺伝子を用い、Tamoxifen によって myoD の ON-OFF をコントロールする系により、同様の検討を行った (現在、解析中)。

4 . 研究成果

- 1) full dystrophin cDNA (11.5kb) および、これを改変したセントラルロッドドメインを有さないバージョンの *dystrophin* 遺伝子を含むコンストラクトを作成し、それぞれ Lentiviral vector に導入した。骨格筋への特異的分化誘導を促す因子として転写因子活性をコントロールできる myoD, Pax7, Pax3、マーカー遺伝子として EGFP, LacZ を発現する Lentiviral vector コンストラクトを作製した。
- 2) HEK293D 細胞 および NIH3T3 細胞に、full dystrophin cDNA (11.5kb) を遺伝子導入し、H-300 dystrophin-特異的抗体を用いて、ウェスタンブロット法と免疫染色法で、発現を確認した。

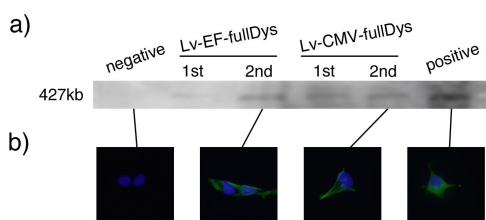


図2 Lentiviral vectorによる full-dystrophin の発現を確認

- 3) *mdx* マウスより筋芽細胞を採取し Lv-CMV-full-dystrophin および LV-MSCV-EGFP による遺伝子導入を行った。さらに、in vitro で dystrophin の発現と、筋管の形成を確認した。

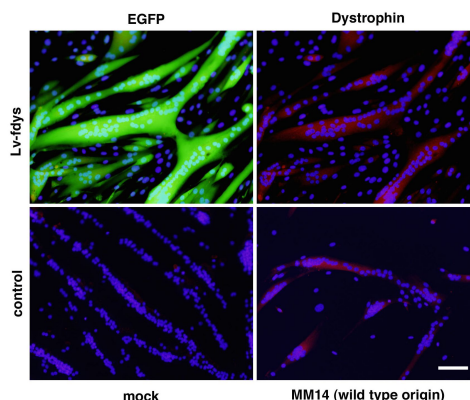


図3 in vitro での full dystrophin の導入 *mdx* マウス由来筋芽細胞に Lentiviral vector を用いて full dystrophin を導入した (上段)。免疫染色のコントロールとしてマウス筋芽細胞 MM14 を用いた (右下)

- 4) *dystrophin* 遺伝子導入が確認された骨格筋細胞を移植した 1 週齢の *mdx* マウスの前脛骨筋を 4 週後に解析した。それぞれの筋線維で dystrophin とマーカーとして導入した GFP の発現が確認された。
- 5) myoD-ER(T) をマウス dermal fibroblast に導入し、骨格筋誘導の調整の条件検討を行った。遺伝子導入された細胞は筋線維と融合した。現在、確認実験中である。
- 6) 考察として、Lentiviral vector に full dystrophin cDNA を搭載し、*ex vivo* 遺伝子治療のモデルを呈することに成功した。さらに、細胞ソースとして線維芽細胞を骨格筋へコンバートする方法を示した。長期発現の可否、病理学および病態生理学的な有効性の評価は、未だ検討段階にとどまり、今後、治療薬の候補となる遺伝子を含むコンストラクトの作成・検証を進めると同時に、他の幹細胞を用いる方法や *in vivo* therapy への応用とコンセプトの実証が必要である。治療効果に影響を及ぼす免疫応答の調節については検討が残る。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

- 1) Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, ..., Kimura E, ..., Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Beroud C, Lochmuller H., The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations., Hum mutat., 査読有, Vol. 36, 2015, pp. 395-402
DOI: 10.1002/humu.22758

Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E., Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan, Orphanet J Rare Dis., 査読有, Vol. 9, 2014, pp. 150
DOI:10.1186-s13023-014-0150-4

木村 円, 中村治雅, 三橋里美, 竹内芙実, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一, 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: Remudy と MDCTN-The infrastructure for the clinical research of muscular dystrophies: Remudy and MDCTN, 臨床神経学, 査読有, Vol. 54, 2014, pp. 1069-70
DOI:10.5692/clinicalneuro.54.1069

Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Kimura E†, Takeda S., Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients., J Neurol., 査読有, Vol.260, 2013, pp. 3023-3029
DOI: 10.1007/s00415-013-7104-y

Bladen CL, Rafferty K, ..., Kimura E, ..., Lochmuller H., The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia., Hum mutat., 査読有, Vol. 34(11), 2013, pp. 1449-1457
DOI: 10.1002/humu.22390

Nakamura H, Kimura E†, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M., Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy)., Orphanet J Rare Dis., 査読有, Vol. 8(1), 2013, pp. 60
DOI:1750-1172-8-60 [pii]
10.1186/1750-1172-8-60

Yamashita S, Kimura E, Tawara N, Sakaguchi H, Nakama T, Maeda Y, Hirano T, Uchino M, Ando Y., Optineurin is potentially associated with TDP-43 and involved in the pathogenesis of inclusion body myositis., Neuropathol Appl Neurobiol., 査読有, Vol. 39(4), 2013, pp. 406-416
DOI: 10.1111/j.1365-2990.2012.01297.x

Uchino M, Yamashita S, Uchino K, Mori A, Hara A, Suga T, Hirahara T, Koide T, Kimura E, Yamashita T, Ueda A, Kurisaki R, Suzuki J, Honda S, Maeda Y, Hirano T,

Ando Y., Muscle biopsy findings predictive of malignancy in rare infiltrative dermatomyositis., Clin Neurol Neurosurg, 査読有, Vol. 115(5), 2013, pp. 603-6
DOI: S0303-8467(12)00410-6 [pii]
10.1016/j.clineuro.2012.07.019

Tanaka A, Woltjen K, Miyake K, Hotta A, Ikeya M, Yamamoto T, Nishino T, Shoji E, Sehara-Fujisawa A, Manabe Y, Fujii N, Hanaoka K, Era T, Yamashita S, Isobe K, Kimura E, Sakurai H., Efficient and Reproducible Myogenic Differentiation from Human iPS Cells: Prospects for Modeling Miyoshi Myopathy In Vitro., PLoS One., 査読有, Vol. 8(4), 2013, pp. e61540
DOI: 10.1371/journal.pone.0061540
PONE-D-12-35707 [pii]

Yamashita S, Kimura E, Tawara N, Sakaguchi H, Nakama T, Maeda Y, Hirano T, Uchino M, Ando Y., Optineurin is potentially associated with TDP-43 and involved in the pathogenesis of inclusion body myositis., Neuropathol Appl Neurobiol., 査読有, Vol. 39(4), 2013, pp. 406-16,
DOI: 10.1111/j.1365-2990.2012.01297.x

Uchino M, Yamashita S, Uchino K, Mori A, Hara A, Suga T, Hirahara T, Koide T, Kimura E, Yamashita T, Ueda A, Kurisaki R, Suzuki J, Honda S, Maeda Y, Hirano T, Ando Y., Muscle biopsy findings predictive of malignancy in rare infiltrative dermatomyositis., Clin Neurol Neurosurg, 査読有, Vol. 115(5), 2013, pp. 603-6
DOI:S0303-8467(12)00410-6[pii]10.1016/j.clineuro.2012.07.019

Tanaka A, Woltjen K, Miyake K, Hotta A, Ikeya M, Yamamoto T, Nishino T, Shoji E, Sehara-Fujisawa A, Manabe Y, Fujii N, Hanaoka K, Era T, Yamashita S, Isobe K, Kimura E, Sakurai H., Efficient and Reproducible Myogenic Differentiation from Human iPS Cells: Prospects for Modeling Miyoshi Myopathy In Vitro., PLoS One, 査読有, Vol.8 (4), 2013, pp. e61540
DOI: 10.1371/journal.pone.0061540
PONE-D-12-35707 [pii]

Nakamura H, Kimura E†, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M., Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy)., Orphanet J Rare Dis., 査読有, Vol.8 (1), 2013, pp. 60

DOI: 1750-1172-8-60 [pii]
10.1186/1750-1172-8-60

Yamashita S, Uchida Y, Kojima S, Sakaguchi H, Kimura E, Maeda Y, Uchino M, Heatstroke in patients with Parkinson's disease., *Neurol Sci.*, 査読有, Vol. 33(3), 2013, pp. 685-7
DOI: 10.1007/s10072-011-0842-7

Yamashita S, Sakaguchi H, Mori A, Kimura E, Significant CMAP decrement by repetitive nerve stimulation is more frequent in median than ulnar nerves of patients with amyotrophic lateral sclerosis., *Muscle & nerve.*, 査読有, Vol. 45(3), 2012, pp. 426-8
DOI: 10.1002/mus.22301

Uchino M, Yamashita S, Uchino K, Hara A, Koide, T, Suga T, Hirahara T, Kimura E, Yamashita T, Ueda A, Kurisaki R, Suzuki J, Honda S, Maeda Y, Hirano T, Long-Term Outcome of Polymyositis Treated with High Single-Dose Alternate-Day Prednisolone Therapy., *Eur Neurol.*, 査読有, Vol. 68(2), 2012, 117-21
DOI: 000338474 [pii] 10.1159/000338474

Sakaguchi H, Yamashita S, Hirano T, Nakajima M., Myasthenic crisis patients who require intensive care unit management., *Muscle & nerve.*, 査読有, Vol. 46(3), 2012, pp. 440-2
DOI: 10.1002/mus.23445

Ikeda T, Kimura E, Hirano T, Uchino M, The association between dermatomyositis and papillary thyroid cancer: a case report., *Rheumatol Int.*, 査読有, Vol. 32(4), 2012, pp. 959-61
DOI: 10.1007/s00296-010-1763-0

〔学会発表〕(計 15 件)

Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Takeuchi F, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, DMD/BMD patient registry in Japan: Remudy, 13th International Congress on Neuromuscular Diseases ICNMD, 2014 年 07 月 05 日 ~ 2014 年 07 月 10 日, Acropolis Convention Centre, Nice, France

Takeuchi F, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, Kimura E, National registry of Japanese dystrophinopathy patients: Remudy, 19th International WMS Congress, 2014 年 10 月 07 日 ~ 2014 年 10 月 11 日, the Academic Center of Berlin, in the

Langenbeck-Virchow-Haus, Berlin,
Germany

Kimura E, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Takahashi PM, Takeuchi H, Beroud C, Lochmuller H, Takeda S, and Remudy Muscular Dystrophy Clinical Research Group: Remudy, Japanese national registry for neuromuscular disease, as a clinical utility model for various rare disease registries with international harmonization, 14th AOMC Annual Scientific Meeting, 2015 年 03 月 01 日 ~ 2015 年 03 月 04 日, Shangri-La Hotel, Bangkok, Thailand

木村 円, 中村治雅, 三橋里美, 竹内芙実, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一, 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: Remudy と MDCTN, 第 55 回日本神経学会学術大会 (招待講演), 2014 年 05 月 21 日 ~ 2014 年 05 月 24 日, 福岡国際会議場, 福岡

木村 円, 患者登録システム, Remudy & #8211; の意義, 第 1 回筋ジストロフィー医療研究会 (招待講演), 2014 年 10 月 24 日 ~ 2014 年 10 月 25 日, 国立病院機構講堂, 東京

Kimura E, The CARE-NMD survey in Japan, The CARE-NMD International Conference on DMD (招待講演), 2013 年 04 月 18 日 ~ 2013 年 04 月 19 日, Hilton Westend, Budapest, Hungary

Kimura E, Neuromuscular disease Registry, 第一回上海 DMD トランスレーショナル医学と健康介護シンポジウム (招待講演), 2013 年 10 月 20 日 ~ 2013 年 10 月 21 日, Children's Hospital of Fudan University 上海, 中国

Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Takeuchi F, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, Current status of dystrophinopathy patient registry in Japan: Remudy., The 18th International Congress of the World Muscle Society, 2013 年 10 月 01 日 ~ 2013 年 10 月 05 日, Asilomar Conference Grounds, California, USA

Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Takeuchi F, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, Current status of patient registration in

Japan: REMUDY - Infrastructure for new drug development to treat muscular dystrophy, The 12th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (AOMC), 2013年06月06日~2013年06月08日, Sofitel Xi'an on Renmin Square Xi'an, China

木村 円, 希少疾患レジストリー: 国際協調と臨床開発における役割 - Remudyの現状と目指すもの, 第34回日本臨床薬理学会学術総会(招待講演), 2013年12月04日~2013年12月06日, 東京国際フォーラム(東京)

木村 円, 林由起子, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田 伸一, Remudy・DMD/BMD患者情報登録の現状, 第54回日本神経学会学術大会, 2013年05月29日~2013年06月01日, 東京国際フォーラム(東京)

Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori MY, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, NFRASTRUCTURE FOR NEW DRUG DEVELOPMENT TO TREAT MUSCULAR DYSTROPHY -CURRENT STATUS OF PATIENT REGISTRATION IN JAPAN: REMUDY., ICORD 2012, 2012年04月04日~2012年04月06日, 東京大学 駒場リサーチキャンパス コンベンション・ホール

木村 円, DMD/BMD 登録制度, 2012 国際 DMD リハビリと治療検討会/第一屆 DMD 医患交流会(招待講演) 2012年08月10日~2012年08月11日, 北京, 中国 General Hospital of Chinese Armed Police Force

Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Shimizu R, Ogata K, Matsumura T, Takahashi MP, Takada H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, Exciting developments in the Japanese neuromuscular field, 6th TREAT-NMD Curators' & 5th TGDOC Meeting(招待講演), 2012年09月29日~2012年09月30日, Istanbul, Turkey Kalyon Hotel Sahilyolu

Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, Infrastructure for new drug development to treat muscular dystrophy-Current status of patient registration in Japan:Remudy, 17th

International Congress of the World Muscle Society, 2012年10月09日~2012年10月13日, Perth, Australia The Perth Convention and Exhibition Center

〔図書〕(計5件)

木村 円, 中外医学社, Clinical Neuroscience, 2015, 113-5

木村 円, 中村治雅, 西野一三, 医学書院, BRAIN and NERVE, 2014, 62-8

木村 円, 武田伸一, 医学書院, 今日の神経疾患治療指針 第2版, 2013, 1100

木村 円, 中外医学社, 『筋疾患診療ハンドブック』, 2013, 206

木村 円, 中外医学社, 筋疾患のみかた, 考えかた Remudyによる患者登録, 2013, 820

〔その他〕

ホームページ

<http://www.remudy.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

木村 円 (KIMURA, En)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター 室長

研究者番号: 60433025

(2)研究分担者

なし