

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461690

研究課題名 (和文) 精神神経病変と色素異常症発症に共通のmTORを介したオートファジー機構の解明

研究課題名 (英文) Elucidation of mTOR-mediated autophagy common to the development of neuropsychiatric lesions and pigmental disorders

研究代表者

金田 眞理 (Mari, Kaneda)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：70397644

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 3,900,000 円

研究成果の概要 (和文) : mTORC1とオートファジーを介した、精神神経病変と白斑に共通の機構の解明の為に、オートファジーの要であるmTORC1が活性化し、全身に白斑と癲癇、自閉症等の精神神経症状を呈する疾患 (結節性硬化症 (TSC)) を用いて、白斑と中枢神経病変との共通機構の解明を行った。その結果、色素細胞ではmTORC1の活性化で、オートファジーが活性化し、色素産生が減少し白斑ができる。mTORC1を抑制し、更にオートファジーを活性化させると、色素産生量は逆に増加し、白斑が治癒する。同様の反応は、mTORC1を介さないオートファジーの誘導でも認められ、TSCの白斑でのオートファジーの関与が確認できた。

研究成果の概要 (英文) : The aim of this study is to elucidate the association of mTORC1 and autophagy in neuropsychiatric disorders and pigment abnormality. Tuberous sclerosis complex (TSC) shows many neuronal symptoms and skin manifestations by the constitutive activation of mTORC1. mTORC1 negatively regulates autophagy, but impaired autophagy may cause neuropsychiatric disorders. However, the TSC-associated pathogenesis of hypopigmented macules remains to be elucidated. Here, we discovered that melanocyte autophagy was accelerated in skin of TSC patients with hypopigmented macules. When TSC2 was silenced in cultured human primary epidermal melanocytes, decreased pigmentation and increased LC3-II expression were observed. siRNA-mediated silencing of the essential autophagy gene ATG7 increased pigmentation. TSC2 silencing-associated depigmentation was reversed by autophagy induction. Together, these results demonstrate that the impaired autophagy in melanocytes may contribute to hypopigmented macules in TSC.

研究分野：皮膚科

キーワード：mTORC1 オートファジー 白斑 精神神経症状 結節性硬化症 色素細胞

1. 研究開始当初の背景

Manmalian target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1)のシグナルによって制御されるオートファジーの自閉症や精神発達遅滞、統合失調症などの精神神経病変への関与が注目を集めている。一方メラニン産生過程におけるオートファジー関連遺伝子の関与も報告されつつある。ところで、神経皮膚症候群/母斑症と呼ばれる、精神神経病変と色素異常を同時に引き起こす一連の疾患があり、これら精神神経病変と色素異常の間には共通の病態が存在し、皮膚病変である白斑(色素異常)の病態を解明する事により中枢の精神神経病変の病態解明が可能になり、ひいてはこれら精神神経病変の新規治療法の開発にもつながると考えた。申請者は、神経皮膚症候群/母斑症の1つである結節性硬化症(TSC)の患者を300人以上フォローしており、TSCの白斑がmTORの阻害剤で完治することを確認している。そこでこのTSCの白斑を用いて、前述の精神神経病変と白斑における共通の病態の解明を目指す事にした。

2. 研究の目的

mTORC1とオートファジーを介した、精神神経病変と白斑における共通の病態を解明し、ひいては治療法のない白斑と精神神経病変に対する新規治療法の確立を目的としている。

3. 研究の方法

申請者は、mTORC1の恒常的な活性化の結果、自閉症や精神発達遅滞などの精神神経症状と白斑が同時に起こる遺伝性の疾患の1つであるTSCの患者を多数フォローし、本症の白斑や自閉症、癲癇がmTORC1の阻害剤の投与により軽快する事を確認した。そこでまず、1)TSC患者の皮膚組織を用いて免疫組織化学的に白斑の機序を検討すると同時に電子顕微鏡を用いてメラノサイト内のメラニン顆粒産生過程の異常のメカニズムを調べた。ついで、2)mTORC1の阻害剤であるシロリムス外用薬で白斑が治癒した患者の白斑治癒部を1)と同様に、免疫組織化学的に比較検討してその機序を調べた。3)患者組織で免疫組織化学的に得られたデータをさらに詳細に検討し、確認する為に、TSCの原因遺伝子 *TSC1*, *TSC2* 遺伝子を *siTSC1*, *siTSC2* を用いてノックダウンし、mTORC1を恒常的に活性化したTSCモデルメラノサイトを作製し、それを用いて、細胞レベルにおける、mTORC1、色素、さらにオートファジーに関連する要素の発現を、RNA、蛋白両レベルで解析した。同時に電子顕微鏡を用いて形態学的にTSCモデルメラノサイト内のメラニン産生を検討した。ついで、4)我々が保持している、TSC患者由来メラノサイトで、TSCのモデルメラノサイトで認められたのと同様の異常が、おこっている事を確認した。*TSC1*, *TSC2* のヘテロ接合体のモデルマウスでは、自閉行動は出現する

が癲癇や皮膚症状は出現しない。しかしながら、ホモ接合体は生まれてこない。そこで、5) Cre-Loxpの部位特異的遺伝子組み換えシステムを用いて、色素に関係する *MITF* (*Microphthalmia-associated transcription factor*)-*M* 遺伝子をプロモーターとして *MITF-M-Cre* マウスに *TSC1*Loxp、あるいは *TSC2*Loxp のマウスをかけあわせて、*MITF-M-Cre*; *TSC2*^{flox/flox}, *MITF-M-Cre*; *TSC1*^{flox/flox} マウスを作製し、皮膚における白斑の出現と、中枢神経症状を検討した。

4. 研究成果

我々は、mTORの阻害剤であるシロリムスの局所投与でTSCの白斑がほぼ完全に消失する事を確認した。そこで、TSC患者の白斑の機序を調べる為に、シロリムスの局所投与前後のTSCの白斑の組織像を顕微鏡、電顕で比較検討した。TSC患者の治療前の白斑部の組織はメラノサイトの染色像は正常部と同様に認められるが、フォンタナマッソンの染色像は認められない。しかしながら、シロリムス外用治療で治癒した白斑部では正常部と同様にフォンタナマッソンの染色像が認められ、TSCの白斑部においてはメラノサイトは存在するがメラノサイトの数が減少しており、この減少はシロリムス治療で回復する事がわかった(図1)。さらに、protease-activated receptor-2 (PAR-2)に対する抗体での染色では正常部との差は認められず、メラノサイトからケラチノサイトへの転送の障害はないと思われた。そこで、白斑がメラノサイト内でのメラニン産生の障害か、あるいはケラチノサイト内での分解の亢進のいずれによっておこっているのかを調べる為に、電子顕微鏡での観察を行った。その結果TSCの白斑部では、ステージ4の成熟したメラノサイトが認められるが、メラノサイトが多数存在するメラノサイトとほとんど存在しないメラノサイトの両方が認められ、其々のメラノサイトの近傍のケラチノサイトでは、メラノサイトと同様のメラノサイトの数が認められた。一方シロリムスで加療し治癒したTSCの白斑部の組織ではいずれのメラノサイトもメラノサイトの数が増加均一化し、コントロールの組織におけるメラノサイトと同様の電顕像を示した(図2)。ついで *siTSC1*, *siTSC2* でノックダウンしたTSCのモデルメラノサイトを用いて、シロリムス投与前後のメラノサイト内のメラノサイトを電子顕微鏡を用いて観察しその数の変化を調べた。その結果TSCモデルメラノサイトではメラノサイトの数は優位に減少しており、なかでも、成熟メラノサイトは存在するが、ステージ1,2段階のメラノサイトの減少、消失が著明でメラノサイトの形成過程の初期において、メラノサイトの形成が障害されている可能性が示唆された。しかも、これらメラノサイトの形成異常や減少はシロリムスの添加で回復した

(図3) このメラノソームの形成異常は mTORC1 の恒常的な活性化の為に起こったオートファジーの異常が関係していると考え、TSC2 のモデルメラノサイトを用いて western blotting, RT-PCR, 免疫組織染色を行い、mTOR, 70S6K, Pmel17 や Melan-A 等の色素関連蛋白、LC3 や P62 などオートファジー関連蛋白などの発現を調べた。TSC2 のモデルメラノサイトでは、p-MTOR2448 やその下流の p-70S6K の発現は増加しており、一方、色素産生に関わる、MITF, Pmel17, Melan-A などの蛋白は低下し、メラニン産生の低下がおこっている事が確認できた。同時に、オートファジーのマーカーである LC3 においては、LC3 /LC3 比の増加がおこっており、また TSC2 モデルメラノサイトにおいては P62 の染色像の増加がおこっているなど TSC2 をノックダウンする事によって、mTORC1 の発現が恒常的に更新すると同時に、オートファジーの更新が起こり、色素産生関連蛋白は低下し、結果的に、メラニン産生が低下して白斑が生じる事がわかった。そこで今度はオートファジーの進行に中心的な役割を果たす Atg7 の遺伝子を SiAtg7 でノックダウンしたメラノサイトを用いて色素産生能を調べた。その結果 Atg7 の遺伝子をノックダウンすると、LC3 /LC3 比が減少しオートファジーが低下し、逆に Melan-A や Pmel17 の発現は増加し、メラニン産生量も増加する事が確認でき、オートファジーの低下が色素沈着を誘導する事を確認した。ついで、TSC2 モデルメラノサイトにシロリムスや、verapamil, pEGFP-LC3 を添加することによって、LC3 /LC3 比が低下しオートファジーが抑制され、同時に Melan-A や Pmel17 の発現は増加し、色素産生が増加する事も確認した。

TSC1, TSC2 などは普遍的な遺伝子で、完全にノックアウトすると生存し得ない。そこで、MITF-M-Cre; TSC2^{fllox/fllox} のマウスを作成し、白斑と癩癩発作を起こすマウスを作製した。このマウスの皮膚の白斑と、中枢神経における異常に関しては現在検索中である。

以上の結果より、TSC の色素細胞では mTORC1 の活性化で、オートファジーが活性化し、色素産生が減少し白斑ができる。この白斑は、mTORC1 を抑制して、更にオートファジーを活性化させることにより、色素産生量は逆に増加して治癒する。同様の反応は、mTORC1 を介さないオートファジーの誘導でも認められ、TSC の白斑でのオートファジーの関与が確認できた。

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 34 件)

1) **Wataya-Kaneda M**(1 番目/7 人中), on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex

Board members in Osaka University Hospital. Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy. International journal of urology 2017 in press. 査読有

2) **Wataya-Kaneda M**(1 番目/7 人中): Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2017;153(1):39-48. 査読有

3) Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**(2 番目/6 人中): Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts. J Dermatol 2017. in press. 査読有

4) Fukumoto T, **Wataya-Kaneda M**(4/5): Two cases of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions. J Dermatol 2017. in press. 査読有

5) Iwanaga A, **Wataya-Kaneda M**(17/20): Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. J Dermatol. 2017 in press. 査読有

6) **Wataya-Kaneda M**: Genetic Disorders with Dyshidrosis: Ectodermal Dysplasia, Incontinentia Pigmenti, Fabry Disease, and Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. Curr Probl Dermatol. 2016 ;51:42-9. 査読有

7) Tanaka M, Hirata H, **Wataya-Kaneda M**(3/5): Lymphangioliomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. Respir Investig. 2016;54(1):8-13. 査読有.

8) Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Blay JY, **Wataya-Kaneda M**: Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. J Gastroenterol. 2016 ;51(6):571-8. 査読有

9) Tanaka A, **Wataya-Kaneda M** (5/9): Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient. J Dermatol. 2016 in press. 査読有

10) **Wataya-Kaneda M**(1/7): Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. JAMA Dermatol. 2015;151(7):722-30. 査読有

11) **Wataya-Kaneda M**: Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex. J Dermatol Sci. 2015;79:93-100. 査読有

12) Yang L, Yang F, **Wataya-Kaneda M**(3/6): 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in

- melanocytes :insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. J Dermatol Sci. 2015; 77(3):182-5. 査読有
- 11) Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**(2/7): Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation. J Dermatol.2015; 42(3):322-3. 査読有
- 13) Koguchi-Yoshioka H,**Wataya-Kaneda M** (2/7):Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. Acta Derm . 査読有 Venereol.2015;95(4):476-9.
- 14) Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**(2/6): Partial anhidrosis demonstrated by Q-SART in a patient with a novel mutation in the EDARADD gene J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 ;29(7):1443-4 査読有
- 15) Tanaka M, Yang L, **Wataya-Kaneda M**(3/8):Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant. J Dermatol.2015;42(9):906-7. 査読有
- 16) Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**(5/11): An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. J Dermatol Sci. 2015; 77(3):185-8. 査読有
- 17) Ishii R, **Wataya-Kaneda M**(2/6): Everolimus improves behavioral defects in a patient with autism associated with tuberous sclerosis: a case report. Neuropsychiatric Electrophysiology 2015;1:6. 査読有
- 18) Okamura K, **Wataya-Kaneda M**(10/14): Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria : Ten novel mutations of the ADAR1 gene. J Dermatol Sci. 2015;79(1):88-90. 査読有
- 19) Itoi S, **Wataya-Kaneda M**(4/7): Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. J Dermatol Sci. 2014;73(1):83-5. 査読有
- 20) Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**(2/8): Two Japanese Cases of Birt-Hogg-Dube syndrome with Pulmonary Cysts, Fibrofolliculomas and Renal Cell Carcinoma. Case Reports in Dermatolog. 2014;6(1):20-8. 査読有
- 21) Teng JM, Cowen EW, **Wataya-Kaneda M**(3/9): Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statement. JAMA Dermatologyl. 2014;150(10):1095-101. 査読有
- 22) Yang F, Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**(3/9): Topical application of rapamycin ointment ameliorates Dermatophagoides farina body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. Exp Dermatol. 2014;23(8):568-72. 査読有
- 23) Arase N, **Wataya-Kaneda M**(2/5): CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit Br J Dermatol 2013 Jul;169(1):201-4 ; 査読有
- 24) Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**(2/5):First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex Br J Dermatol 2013 Dec;169(6):1314-8. 査読有
- 25) Oiso N, Suzuki T*, **Wataya-kaneda M**(3/17):Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan J Dermatol 2013 May;40 (5): 344-54. 査読有
- 26) Northrup H, **Wataya-Kaneda M**(3/81); International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference Pediatr Neurol 2013 Oct;49(4):243-54. 査読有
- 27) Krueger DA, **Wataya-Kaneda M**(3/81); International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference Pediatr Neurol 2013 Oct;49(4):255-65. 査読有
- 28) **Wataya-Kaneda M**,Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I :Trends in the Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex Manifestations: An Epidemiological Study of 166 Japanese Patients PLoS One 2013 May;8(12):63910. 査読有
- 29) Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**(2/4):Case of tuberous sclerosis complex complicated by mosaic localized neurofibromatosis type1 J Dermatol 2013 May;40(5):413-4. 査読有
- 30) Okita M, **Wataya-Kaneda M**(6/10); NEMO gene rearrangement (exon 4-10 deletion) and genotype-phenotype relationship in Japanese patients with incontinentia pigmenti and review of published work in Japanese patients J Dermatol 2013 Apr;40(4):272-6. 査読有
- [学会発表](計24件)
- 1) Topical sirolimus formulation was effective for a patient with Hypomelanosis of Ito. **Wataya-Kaneda M**, Nakamura A, Tanaka M, Katayama I. the 25th EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) Vienna, Austria 2016.9.28-10.2
- 2) Histopathological comparison with anti-PD-1 antibody-induced leukoderma, vitiligo and Rhododendrol-induced leukoderma. Kotobuki Y, Tanemura A, Arase N, Yang F, Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Katayama I. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3

3) Katayama I, Takahashi A, Yang F, Yang L, Arase N, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**. Mast cell activation promotes possible transient hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendrol induced- leukoderma. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3.

4) Dynamic visualization of dendritic cells in the skin from patients with vitiligo or rhododendrol induced leukoderma. □ 頭. Yang F, Yang L, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**, katayama I. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3

5) Disturbance of melanogenesis and melanosome transfer on the leukoderma lesion in extra-mammary paget's disease. Tanemura A, Tanaka A, Yang F, **Wataya-Kaneda M**, katayama I, Oiso N. Vitiligo International Symposium Rome, Italia. 2016.12.2-3

6) Dynamic visualization of dendritic cells in the skin from patients with vitiligo or rhododendrol-induced leukoderma. Yang F, **Wataya-Kaneda M**, Yang L, Tanemura A, Katayama I. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Sendai.2016.12.9-11

7) Silencing of tuberous sclerosis complex (TSC) 2 via siRNA causes reduction of autophagy and impairment of melanogenesis in cultured human skin epidermal melanocytes: implication for a potential mechanism of hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex. Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Tanaka M, Yang F, Tanemura A, Tateishi C, Tsuruta D, Ishi M, Katayama I. 23rd WCD (World Congress of Dermatology). Vancouver, Canada. 2015.6.8-13

8) mTOR inhibitors for treatment of tuberous sclerosis. **Wataya-Kaneda M**. 23rd WCD (World Congress of Dermatology). Vancouver, Canada. 2015.6.8-13

9) Diminishing sweating in patients with tuberous sclerosis and the relationship to mTOR signaling pathway. Yang F, **Wataya-Kaneda M**, Yang L, Katayama I. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama. 2015.12.11-13.

10) Disruption of the autophagy-lysosome pathway is involved in hypopigmented macules in patients with tuberous sclerosis complex. Yang L, Yang F, **Wataya-Kaneda M**, Katayama I. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama. 2015.12.11-13.

11) Topical rapamycin formulation for tuberous sclerosis complex. **Wataya-Kaneda M**. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama. 2015.12.11-13.

12) 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Yang F, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I. 22 th IPCC 2014 . Singapore. 2014.9.4-7 2.

13) Immune Pathological and Ultrastructural Alteration in Patients with Rhododendrol Induced-Leukoderma Comparing to Nonsegmental Vitiligo Vulgaris. Tanemura A, Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Fukai K, Tsuruta D, Katayama I. 11th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology. Heidelberg, Germany. 2014.6.11-14

14) Topical rapamycin treatment is effective in hypopigmented macules of tuberous sclerosis. Yang F, **Wataya-Kaneda M**, Tanaka M, Yang L, Tsuruta D, Katayama I. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Osaka. 2014.12.12-14.

15) Rhododendrol activates autophagy-lysosome pathway in melanocytes: a potential mechanism for skin depigmentation disorder. Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Yang F, Tsuruta D, Tanemura A, Katayama I. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Osaka. 2014.12.12-14.

〔図書〕(計2件)

Wataya-Kaneda M:Section 10 72.Tuberous Sclerosis Complex Dermatology for Skin of Color Second Edition McGraw-Hill Education 2015 ; 504-9

〔産業財産権〕

出願状況(計7件)

1)名称：皮膚疾患を処置するための外用薬およびその製造方法
発明者：金田真理、片山一朗
権利者：大阪大学
種類：特許
番号：AU2012211809
出願年月日：2012.1.30

国内外の別：オーストラリア

2) 名称：皮膚疾患を処置するための外用薬お

よびその製造方法

発明者：金田眞理、片山一朗

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：CA2825786

取得年月日：2012.1.30

国内外の別：カナダ

3) 名称：皮膚疾患を処置するための外用薬お

よびその製造方法

発明者：金田眞理、片山一朗

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：EP 12742647.6

出願年月日：2012.1.30

国内外の別：欧州

4) 名称：皮膚疾患を処置するための外用薬お

よびその製造方法

発明者：金田眞理、片山一朗

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：US13/982014

出願年月日：2012.1.30

国内外の別：米国

5) 名称：皮膚疾患を処置するための外用薬お

よびその製造方法

発明者：金田眞理、片山一朗

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：PCT/JP2012/052047

出願年月日：2012.1.30

国内外の別：国際出願

6) 名称：皮膚疾患を処置するための外用薬お

よびその製造方法

発明者：金田眞理、片山一朗

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願 2012-555873

出願年月日：2012.1.30

国内外の別：日本

取得状況（計 件）

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金田 眞理 (Kaneda Mari)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号

70397644

図 1

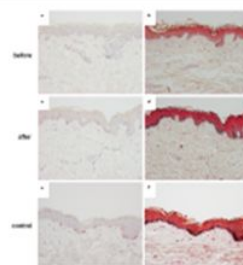


図 2

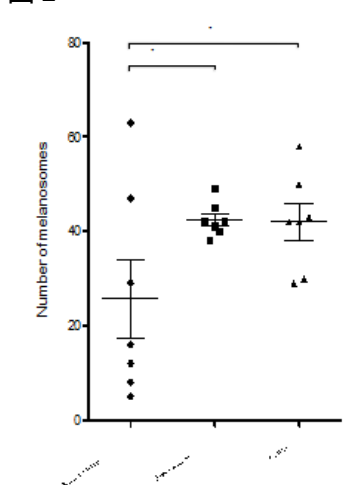


図 3

