

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293011

研究課題名(和文) ストレスシグナル制御とその異常による炎症・自己免疫疾患発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of regulatory mechanisms of stress signaling whose dysregulation causes inflammation and autoimmune diseases

研究代表者

松沢 厚 (MATSUZAWA, Atsushi)

東北大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80345256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス応答キナーゼASK1は、活性酸素など様々なストレスに応答し、細胞死や免疫応答など多彩な生理作用を誘導し、その制御の異常は炎症や自己免疫疾患などの多様な疾患を引き起こすと考えられる。従って、ASK1の活性化は、ストレスに応じて厳密に制御される必要があるが、その制御の仕組みは良く分かっていなかった。本研究では、我々が独自に同定したUSP9XやRoquin-2、TRIM48といった幾つかのユビキチン化関連分子によって、ASK1の活性化が微調整されることで、ストレス刺激の種類・強度・持続時間などに応じて、細胞死や免疫応答といった適切なストレス応答が誘導される仕組みを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1), a stress-responsive kinase, induces a variety of physiological functions including cell death and immune responses in response to various types of stress such as reactive oxygen species, and the dysregulation of ASK1 leads to various diseases including inflammation and autoimmune diseases. Therefore, the activation of ASK1 should be strictly regulated in response to stress. However, the regulatory mechanisms of ASK1 had not been completely understood. In this study, we revealed that the activation of ASK1 is fine-tuned by several ubiquitination-related molecules such as USP9X, Roquin-2, and TRIM48, which have been originally identified in our laboratory, and that the fine-tuning of ASK1 provides appropriate responses including cell death and immune responses in response to a type, intensity, and duration of stress.

研究分野：分子生物学

キーワード：ストレス シグナル伝達 活性酸素 炎症 自己免疫疾患

## 1. 研究開始当初の背景

外来病原体に対する生体の免疫・炎症反応は、外的環境変化という一種のストレス、言わば“感染ストレス”への応答の結果と捉えることができる。近年、活性酸素が単に細胞障害因子ではなく、発生や創傷治癒、特に免疫応答においてシグナルメディエーターとして機能することが分かってきた。生体は活性酸素をシグナルメディエーターとして利用している。過剰な活性酸素は細胞死を引き起こすが、低濃度ではシグナルメディエーターとして働き、その濃度に応じた生理応答を誘導する。病原体感染ストレスが弱く「適度」な場合には適切な免疫応答により病原体を排除できるが、ストレスが「過剰」な場合には炎症の増悪化や過度の免疫反応により、細胞・組織の壊死や個体死に繋がる。活性酸素などの物理化学的ストレスは、連続したストレス刺激の「強さ」として感知され、その強さに応じた「シグナル」へと変換される。しかし、感染のような不連続的なストレス刺激では、そのような変換の仕組みが実際どのような因子によって担われているのか、即ち、アナログ的な定性変化を定量性のあるデジタル的なシグナルへと変換するメカニズムについては、これまで不明であった。

我々は、ストレス応答キナーゼ ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1) が、病原体認識受容体 TLR4 の下流で産生された活性酸素で活性化し、炎症性サイトカイン産生やマクロファージ活性化に重要であることを、ASK1 欠損マウスの解析により明らかにした (Matsuzawa, *Nat. Immunol.*, 2005)。このことは活性酸素が、ASK1 活性化を介して、感染ストレスをその強さに応じた量的な免疫応答シグナルに変換するための内因性メディエーターとして機能することを示している。我々は、ASK1 が免疫応答シグナルでの活性酸素の重要なエフェクター分子であり、活性酸素-ASK1 システムが、量的な強さとして示せない感染ストレス刺激を、定量的な強度としてのシグナルへと変換する仕組みの実体であることを明らかとした。

炎症や自己免疫疾患は、病原体感染に見合わない生体側の過剰な応答、即ち、免疫応答の持続時間・強度の異常が主な原因であり、感染ストレスの感知システム及び免疫シグナルへの量的変換システムの異常に基づくと考えられる。実際我々は、ASK1 の欠損マウスでは、サイトカイン産生や貪食細胞の活性化が低下し、過剰な免疫応答による敗血症や、炎症によって発癌プロセスが亢進される皮膚炎症発癌モデルにおいて、症状が顕著に軽減されることを明らかにした。また、ASK1 には多様な分子が結合して複合体を形成しているが、この複合体中で最近我々が見出した幾つかの ASK1 活性制御因子は、免疫制御と密接に関連する分子であることも分かってきた。このような免疫シグナル分子を中心と

した複合体の構成分子は、免疫制御に非常に重要であることも我々は明らかにしている (Matsuzawa, *Science*, 2008; Tseng & Matsuzawa, *Nat. Immunol.*, 2010)。従って、感染ストレスをどのように感知し、どのようにして、そのストレス強度に応じた量的な免疫応答シグナルへと変換するのか、そのストレス受容-応答システムを分子レベルで詳細に解析・理解し、ASK1 を介して免疫応答を制御する因子の生理機能と制御システムの仕組みを明らかにすることで、炎症・自己免疫疾患の原因因子と発症メカニズムが発見・解明できると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的の1つは、ASK1 上流の感染ストレスのセンサー分子や ASK1 活性制御因子を同定して生理機能を解明することである。現在までに我々は様々なスクリーニング系を用いて、新たな ASK1 活性制御分子としてユビキチン化関連酵素や活性酸素センサー蛋白を同定している。ASK1 はユビキチン化による蛋白質分解で活性調節されることを見出している (Nagai, *Mol. Cell*, 2009)。最近我々は、ASK1 特異的な脱ユビキチン化酵素 USP9X を、また新たなユビキチン化酵素 Roquin-2 および TRIM48 を同定した。いずれも活性酸素による ASK1 の活性化依存的に ASK1 のユビキチン化を制御すること、特に、Roquin-2 と TRIM48 は、それぞれ自己免疫疾患の原因遺伝子、またウイルス感染防御因子である可能性が示唆される興味深い分子であり、ASK1 の免疫シグナル制御因子として重要な機能を持つと予想される。これら新規同定した ASK1 活性制御因子の生理機能の詳細な解析により、ASK1 を介した感染ストレス受容-応答シグナルの分子制御メカニズムに迫りたい。

さらに、様々な ASK1 活性制御因子の欠損細胞や炎症・自己免疫疾患モデルなどを用いて、ASK1 の実際の生理的・病態的な機能・役割を明らかにし、炎症・自己免疫疾患の発症メカニズムの解明や新たな治療戦略の開発に繋げたい。

## 3. 研究の方法

本研究計画では、感染ストレスのセンサー分子および感染時に産生される活性酸素に応答する ASK1 活性制御因子の同定と機能解析により、感染ストレスを定量的に感知する仕組みとその情報処理に関わる鍵分子を明らかにし、炎症や自己免疫疾患の原因因子を探索することによって、感染ストレス受容-応答システムの分子レベルでの解明を目指す。特に、脱ユビキチン化酵素 USP9X およびユビキチン化酵素 Roquin-2 と TRIM48 によ

る ASK1 活性制御機構の解明、免疫シグナルおよび免疫疾患との関連を明らかにすることが重要なテーマである。

さらに、この感染ストレス受容-応答システムの全容解明に向けて、細胞および生体レベルでの解析を加える。ASK1 活性制御因子の欠損細胞や欠損マウスを用いて、実際の炎症・自己免疫病態モデルなどでの検討を行い、ASK1 および上記の ASK1 活性制御分子の生理機能と病態での役割・作用点を明らかにする。

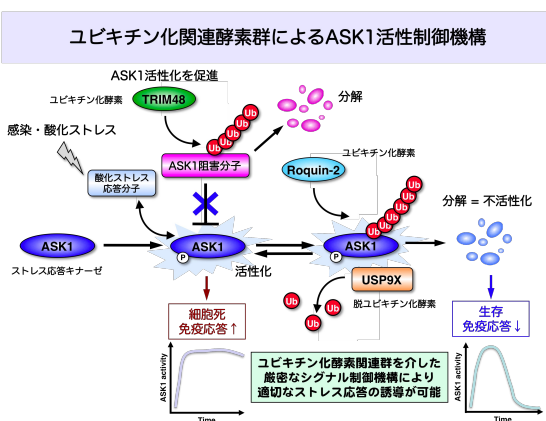
#### 4. 研究成果

本研究では、ASK1 キナーゼが病原体感染に対する、活性酸素をメディエーターとした免疫応答機構にとって非常に重要であり、ユビキチン化分解によって不活性化されること、さらに、ASK1 の脱ユビキチン化酵素 USP9X は、ASK1 の分解を抑制し、ASK1 を持続的に活性化させる働きを持つことを見出している。さらに、ユビキチン化関連遺伝子の siRNA ライブラリーを用いて、ASK1 の分解を指標にしたスクリーニングを行い、ASK1 特異的なユビキチン化酵素 Roquin-2 を同定し、USP9X とは逆に、ASK1 活性化を抑制することを見出した。そこで、これらの酵素が免疫シグナルの制御に関わっているか検討した。特に Roquin-2 は、そのパラログである Roquin-1 と共に、免疫の賦活化に重要なサイトカインの mRNA の分解を促進して、免疫抑制機能を持つことが分かっていたが、この働きはユビキチン化酵素活性に非依存的であり、この Roquin-2 のユビキチン化酵素活性依存的な免疫抑制機能の解明とその標的分子の同定は重要な点であった。本研究での解析から、Roquin-2 は実際に ASK1 を基質とし、ASK1 のユビキチン化分解制御を介して、ASK1 依存的なサイトカイン産生を抑制する可能性があることが判明した。同時に、Roquin-2 のユビキチン化分解の標的は ASK1 以外にも存在し、それらをまとめてユビキチン化分解することで効率的に免疫抑制を行うことも分かってきた。Roquin-2 のユビキチン化酵素活性依存的な免疫抑制機能についての報告は初めてである。マウスでの Roquin-2 遺伝子の異常は、自己免疫疾患様の症状を呈することから、本研究結果は、Roquin-2 ならびに ASK1 が自己免疫疾患等の免疫疾患の治療標的となり得る可能性を示している。

さらに興味深いことに、我々は siRNA スクリーニングによる ASK1 特異的なユビキチン化酵素の同定の過程で、新規ユビキチン化酵素を幾つか見出し、その 1 つがウイルス防御に働く TRIM ファミリーに属する TRIM48 であり、ASK1 活性化を著しく促進することを明らかにした。TRIM ファミリー分子は、免疫・感染防御に深く関わることが分かっている分子群である。本研究では、この新たなユビキチン化酵素 TRIM48 による ASK1 活性制御機構

とその免疫シグナルでの役割について検討した。本研究での解析の結果、TRIM48 は直接 ASK1 のユビキチン化分解を行うのではなく、ASK1 阻害分子のユビキチン化分解を介して、間接的に ASK1 の活性化を促進する可能性を見出した。この ASK1 阻害分子は、ASK1 に対して、ユビキチン化やリン酸化とは異なる翻訳後修飾を介して ASK1 の活性化を制御する分子であったことから、ASK1 の活性化は多様な翻訳後修飾の相互作用を介して厳密に制御されているものと考えられる。さらに、この ASK1 阻害分子による翻訳後修飾を介した ASK1 活性制御には、活性酸素といった酸化ストレスに反応性を有した分子が関与しており、ASK1 の翻訳後修飾によって、この酸化ストレス応答分子と ASK1 との相互作用が大きく変化することが分かった。これらの結果は、上記のような仕組みが、活性酸素をメディエーターとした ASK1 依存的な免疫応答機構にとって、非常に重要な仕組みであることを示すものである。

また一方、我々は、ショウジョウバエを用いたスクリーニングで、ウイルス RNA などのセンサー分子と考えられる、DNA ヘリカーゼ様分子 DHX15 も ASK1 活性化因子として同定している。ASK1 はマクロファージでの免疫応答に深く関与することから、本研究では、マクロファージ特異的な DHX15 コンディショナル欠損マウスを樹立し、この遺伝子改変マウスを用いて、幾つかの炎症・自己免疫疾患モデルを検討した。その結果、DHX15 欠損によって炎症や免疫応答が減弱し、病態改善が認められるモデルがあることが分かった。その病態改善作用の一部は ASK1 活性化の抑制による可能性が考えられた一方で、ASK1 以外のシグナルも DHX15 欠損マクロファージで低下していたことから、DHX15 は幾つかの免疫シグナル分子を標的とするものと考えられる。現在、DHX15 の標的分子の同定や DHX15 の感染ストレスのセンサー分子としての機能について解析を進めている。



以上のように、ASK1 のような、免疫制御にとって重要なキナーゼが、多様な活性制御因子、特にユビキチン化関連酵素群によって活性制御を受け、シグナルのバランスが微調整

されることで、ストレスにとって最適な応答が誘導される仕組みが分子レベルで明らかとなってきた(図参照)。我々は、TRIM48がASK1の活性化促進を介して、酸化ストレス誘導性の細胞死を亢進させることも見出している。この細胞死誘導の生理的意義として、例えば、細胞死が炎症を惹起させる危険分子を細胞内から放出させ、炎症を増悪化させる可能性も考えられる。実際に、この細胞死誘導やASK1活性化に関して、TRIM48は他のユビキチン化関連分子と協調・拮抗して働くことも分かってきており、これは、ストレス受容-応答システムにおいて、ユビキチン化関連酵素群を介したシグナルバランス制御の仕組みの重要性を示すものである。ASK1のような免疫制御に関わるキナーゼは、ユビキチン化やリン酸化など多様な翻訳後修飾やその修飾を行う酵素群によって厳密に活性化のバランスが制御され、刺激に応じた適切な応答が誘導されるものと考えられる。このようなシステムの破綻が様々な疾患の原因に繋がる。今後は、本研究で明らかにした感染ストレス受容-応答の分子機構の異常を原因とする炎症・自己免疫疾患等の疾患発症メカニズムを明らかにし、本研究で見出した分子群を標的として、従来とは異なるオリジナルな治療戦略を提言して行きたい。

## 5. 主な発表論文等 (研究代表者に下線)

[雑誌論文](計11件)

- Hirata, Y., Takahashi, M., Kudoh, Y., Kano, K., Kawana, H., Makide, K., Shinoda, Y., Yabuki, Y., Fukunaga, K., Aoki, J., Noguchi, T., Matsuzawa, A. Trans-fatty acids promote proinflammatory signaling and cell death by stimulating the apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-p38 pathway. *J. Biol. Chem.*, 292, 8174-8185 (2017).  
(査読有) doi: 10.1074/jbc.M116.771519
- Abe, T., Takahashi, M., Kano, M., Amaike, Y., Ishii, C., Maeda, K., Kudoh, Y., Morishita, T., Hosaka, T., Sasaki, T., Kodama, S., Matsuzawa, A., Kojima, H., Yoshinari, K. Activation of nuclear receptor CAR by an environmental pollutant perfluorooctanoic acid. *Arch. Toxicol.*, 91, 2365-2374 (2017).  
(査読有) doi: 10.1007/s00204-016-1888-3
- Hirata, Y., Takahashi, M., Morishita, T., Noguchi, T., Matsuzawa, A. Post-Translational Modifications of the TAK1-TAB Complex. *Int. J. Mol. Sci.*, 18, E205 (2017).  
(査読有) doi: 10.3390/ijms18010205
- Matsuzawa, A. Thioredoxin and redox signaling: Roles of the thioredoxin system in control of cell fate. *Arch. Biochem. Biophys.*, 617, 101-105 (2017).  
(査読有) doi: 10.1016/j.abb.2016.09.011
- Noguchi, T., Tsuchida, M., Kogue, Y., Spadini, C., Hirata, Y., Matsuzawa, A. Brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange factor 1 (BIG1) governs the recruitment of tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 (TRAF2) to tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) signaling complexes. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, E1869 (2016).  
(査読有) doi: 10.3390/ijms17111869
- Shizu, R., Abe, T., Benoki, S., Takahashi, M., Kodama, S., Miyata, M., Matsuzawa, A., Yoshinari, K. PXR stimulates growth factor-mediated hepatocyte proliferation by cross-talk with the FOXO transcription factor. *Biochem. J.*, 473, 257-266 (2016).  
(査読有) doi: 10.1042/BJ20150734
- Miyakawa, K., Matsunaga, S., Kanou, K., Matsuzawa, A., Morishita, R., Kudoh, A., Shindo, K., Yokoyama, M., Sato, H., Kimura, H., Tamura, T., Yamamoto, N., Ichijo, H., Takaori-Kondo, A., Ryo, A. ASK1 restores the antiviral activity of APOBEC3G by disrupting HIV-1 Vif-mediated counteraction. *Nat. Commun.*, 6, 6945 (2015).  
(査読有) doi: 10.1038/ncomms7945
- Okada, M., Matsuzawa, A., Yoshimura, A., Ichijo, H. Lysosome rupture-activated TAK1-JNK pathway regulates NLRP3 inflammasome activation. *J. Biol. Chem.*, 289, 32926-32936 (2014).  
(査読有) doi: 10.1074/jbc.M114.579961  
§ Corresponding author.
- Mosallanejad, K., Sekine, Y., Ishikura-Kinoshita, S., Kumagai, K., Nagano, T., Matsuzawa, A., Takeda, K., Naguro, I., Ichijo, H. The DEAH-Box RNA helicase DHX15 activates NF- $\kappa$ B and MAPK signaling downstream of MAVS during antiviral responses. *Sci. Signal.*, 7, ra40 (2014).  
(査読有) doi: 10.1126/scisignal.2004841
- Maruyama, T., Araki, T., Kawarazaki, Y., Naguro, I., Heynen, S., Aza-Blanc, P., Ronai, Z., Matsuzawa, A., Ichijo, H. Roquin-2 promotes ubiquitin-mediated degradation of ASK1 to regulate stress responses. *Sci. Signal.*, 7, ra8 (2014).  
(査読有) doi: 10.1126/scisignal.2004822

11. Eaton, G. J., Zhang, Q. S., Diallo, C., **Matsuzawa, A.**, Ichijo, H., Steinbeck, M. J., Freeman, T. A. Inhibition of apoptosis signal-regulating kinase 1 enhances endochondral bone formation by increasing chondrocyte survival.

*Cell Death Dis.*, 5, e1522 (2014).

(査読有) doi: 10.1038/cddis.2014.480

[学会発表](計 22 件)

1. 平田祐介, 工藤勇氣, 森下徹, 野口拓也, **松沢厚**: ストレス応答キナーゼ ASK1 のユビキチン化修飾による活性制御機構, 日本薬学会第 137 年会, 2017.3.24-27, 仙台.

2. 平田祐介, 工藤勇氣, 森下徹, 野口拓也, **松沢厚**: ユビキチン化修飾を介したストレス応答キナーゼ ASK1 の活性制御機構, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016.11.30-12.2, 横浜.

3. 森下徹, 平田祐介, 野口拓也, **松沢厚**: RING 型ユビキチンリガーゼ TRIM48 によるストレス応答キナーゼ ASK1 の活性化制御機構の解明, 第 89 回日本生化学会大会, 2016.9.25-27, 仙台.

4. 工藤勇氣, 平田祐介, 野口拓也, **松沢厚**: Roquin-2 による ASK1 の活性制御を介した免疫応答の調節, 第 89 回日本生化学会大会, 2016.9.25-27, 仙台.

5. **松沢厚**: ストレス応答シグナルのユビキチン化関連酵素群による新たな調節機構, フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー(シンポジウム「生体防御・ストレス応答研究の新展開」), 2016.9.10-11, 東京.

6. 平田祐介, 工藤勇氣, 野口拓也, **松沢厚**: Roquin-2 による ASK1 活性制御を介した免疫応答調節機構の解明, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術年会, 2016.8.30-31, 仙台.

7. 森下徹, 平田祐介, 野口拓也, **松沢厚**: ユビキチンリガーゼ TRIM48 を介したストレス応答キナーゼ ASK1 の活性化制御機構の解明, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術年会, 2016.8.30-31, 仙台.

8. Yusuke Hirata, Takuya Noguchi, **Atsushi Matsuzawa**: Mechanisms of ROS-induced ASK1 activation regulated by ubiquitin-related enzymes, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Symposium), 2016.5.20-22, Sendai, Japan.

9. **Atsushi Matsuzawa**: Mechanisms for fine-tuning of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) by ubiquitin-related enzymes, The 10th

AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: From Biology to Therapeutics, 2016.2.16-20, Maui, Hawaii, U.S.A.

10. 平田祐介, 高橋未来, 工藤勇氣, 野口拓也, **松沢厚**: マクロファージにおけるトランス脂肪酸特異的な作用機構の解明, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2015), 2015.12.1-4, 神戸.

11. 森下徹, 平田祐介, 野口拓也, 一條秀憲, **松沢厚**: RING 型ユビキチンリガーゼ TRIM48 によるストレス応答キナーゼ ASK1 の活性制御機構の解明, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2015), 2015.12.1-4, 神戸.

12. 工藤勇氣, 平田祐介, 野口拓也, 一條秀憲, **松沢厚**: Roquin-2 による ASK1 の活性制御を介した免疫応答の調節, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2015), 2015.12.1-4, 神戸.

13. **Atsushi Matsuzawa**: Regulatory mechanisms of stress-responsive kinase signaling by ubiquitination, Pharmaceutical Science Symposium 2015 in Sendai, 2015.11.16-17, Sendai, Japan.

14. Yuki Kudoh, Yusuke Hirata, Takuya Noguchi, **Atsushi Matsuzawa**: Regulation of inflammatory responses through Roquin-2-mediated suppression of ASK1 activation, Pharmaceutical Science Symposium 2015 in Sendai, 2015.11.16-17, Sendai, Japan.

15. **Atsushi Matsuzawa**: Mechanisms for fine-tuning of stress-responsive kinase signaling, The 4th Dalian University of Technology-Tohoku University Joint Symposium on Chemistry "Challenges in Environmental, Biomedical, and Materials Science & Technology", 2015.10.27-28, Dalian, China.

16. **松沢厚**: 酸化ストレスの感知 - 応答の仕組みと多様なシグナル制御, 第 36 回グアニジノ化合物研究会, 2015.8.8, 仙台.

17. 平田祐介, 森下徹, 野口拓也, **松沢厚**: ユビキチンリガーゼ TRIM48 による ASK1 活性化制御機構の解明, 第 54 回日本薬学会東北支部大会, 2015.9.26, 盛岡.

18. 工藤勇氣, 平田祐介, 野口拓也, 一條秀憲, **松沢厚**: ユビキチンリガーゼ Roquin-2 の ASK1 活性制御を介した免疫応答調節, 第 14 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォラム 2015, 2015.9.12-13, 千葉.

19. 平田祐介, 工藤勇氣, 森下徹, 野口拓也, **松沢厚**: ストレス応答キナーゼ ASK1 のユビキチン化による活性制御機構, 日本薬学会東北支部第 14 回生物化学若手研究者セミナー「生体防御・ストレス応答研究の最前線」, 2015.7.25, 仙台.

20. 森下徹, 平田祐介, 野口拓也, **松沢厚**: RING 型ユビキチンリガーゼ TRIM48 による ASK1 活性化制御機構の解明, 日本生化学会東北支部 第 81 回例会, 2015.5.9, 仙台.

21. **松沢厚**: ユビキチン化関連酵素群による活性酸素シグナルの新たな制御機構, 第 9 回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム, 2015.3.12-13, 横浜.

22. **Atsushi Matsuzawa**: Regulatory mechanisms of kinase signaling by ubiquitination and dephosphorylation, 11th International Conference on Protein Phosphatase, 2014.11.12-14, Sendai, Japan.

〔図書〕(計 3 件)

1. **松沢厚**, 岡田匡央: リソソーム破裂によるインフラマソームの活性化, **細胞工学**, 秀潤社, 34(6), 562-566, 2015.

2. **松沢厚**: 多様なユビキチン化酵素群によるリン酸化シグナルの制御機構, **生化学**, 日本生化学会, 87(1), 116-121, 2015.

3. **松沢厚**: レドックス応答キナーゼ ASK1 による細胞機能の制御, **別冊・医学のあゆみ「レドックス UPDATE-ストレス制御の臨床医学・健康科学」**, 医歯薬出版, 75-79, 2015.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~eisei/eisei.HP/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松沢 厚 (MATSUZAWA, Atsushi)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号: 80345256