

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 25 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670451

研究課題名(和文) 近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー原因遺伝子産物の発現調節と代謝異常への関与

研究課題名(英文) Roles of trk-fused gene product protein

研究代表者

浅野 知一郎 (Asano, Tomoichiro)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・教授

研究者番号：70242063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、PTENに結合するタンパクを網羅的に同定する過程でTFGを同定した。培養細胞ではTFGを過剰発現することで、細胞内PIP3の量が増加した。しかし、一方、TFGは近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの原因遺伝子であり、この疾患では高率に糖尿病を合併する。そこで、我々は、TFGの神経および代謝における役割を明らかにするために、臓器特異的なTFG KOマウスの作成を行った。全身的なTFG KOマウスは胎生致死であったが、膵細胞特異的KOマウスは細胞量の減少と、グルコース反応性のインスリン分泌低下を示した。従って、TFGはインスリン分泌に重要な働きをしていることが判明した。

研究成果の概要(英文)：We identified TFG as a protein which binds to PTEN. In fact, overexpression of TFG in the cultured cells induced an increased intracellular content of PIP3. In addition, recent reports revealed the TFG gene to be responsible for the occurrence of neurodegenerative diseases. Thus, we generated tissue-specific TFG KO mice, to elucidate the roles of TFG on metabolic as well as neural functions. We found the reduced mass of pancreatic beta cells and impaired glucose-induced insulin secretion in the beta cell specific TFG KO mice. Therefore, TFG plays a critical role on not only the neural function, but also glucose metabolism via the regulation of insulin secretion. At present, we are trying to reveal the detailed mechanisms underlying TFG-induced regulation of insulin secretion.

研究分野：代謝学

キーワード：代謝 糖尿病 TFG インスリン

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトの全遺伝子配列が判明した現在でも、疾患や病態の原因となる多くの機能不明タンパクが残されている。これらを同定し、生理的及び病態形成における役割を解明することは、医学の発展に大きく資するものである。

我々はPTENに結合するタンパクの網羅的同定からTFGに着目した経緯から、PTENの機能修飾を介して細胞内PIP3量やAktの活性化に与える影響を主に検討してきた。

一方、米国から線虫を用いた系によって、TFGがCOPII小胞の形成に不可欠であり、ERからのゴルジへの小胞輸送に極めて重要な機能を果たしているとの論文が報告された。さらに、患者の全ゲノム遺伝子解析からは、TFG遺伝子異常が近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー(HMSN-P)を引き起こすことも示されたが、この神経変性機序としては核内外への物質輸送の障害が推測されている。また、興味深いことに、HMSN-P患者は糖尿病を合併する率が非常に高いことが知られている。我々は、当初からTFGの重要性に着目していたため、臓器特異的なTFG KOマウスの作成システムに取り組み、2013年2月に樹立に成功しているが、他の研究グループはTFG KOマウスを有していない。以上の経緯から、我々は、TFGを介した代謝障害の機序を解明する計画の立案に至った。

## 2. 研究の目的

我々は2年前に、PTENに結合するタンパクを探索する過程でTrk-fused gene (TFG)を同定したが、この名称の由来は遺伝子転座によってTrk(NGF受容体)と融合すると発癌遺伝子となることからである。すなわち、TFG自体は当時、機能不明タンパクであった。我々は肥満マウスや高脂肪食負荷マウスの筋肉、脂肪、肝で顕著に発現が著しく低下していることや、アデノウイルスを用いて肝臓にTFGの遺伝子導入をすることで、肥満マウスのインスリン感受性が改善する結果を得たことで、このタンパクが代謝調節に重要な働きをしていると考えるに至った。

ごく最近、TFGがERからゴルジへの小胞輸送に関与する可能性や、近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの原因遺伝子であることが報告され、一躍、注目を受けるようになった。しかし、これらの研究でもTFGの生理的機能は十分には明らかにされておらず、代謝調節への関与についても全く検討されていない。我々は、TFGのKOマウスの樹立に成功している唯一の

グループであるが、その優位性を生かしてTFGの発現量低下や遺伝子変異によって代謝障害が引き起こされる機序を解明する。また肥満者や糖尿病患者における発現量の変化を検討し、新規の代謝障害メカニズムを見出し、創薬への応用に繋げることを、最終的な目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) TFGがPTENのフォスファターゼ活性に与える影響は精製タンパクを用いた系と培養細胞を用いて検討する。

(2) TFGの細胞内物質(及び小胞)輸送に関する役割は、培養細胞あるいはKOマウス由来の各臓器の細胞を用いて、細胞内成分を分画分けしたり、TFGと結合する輸送蛋白の探索を行うことで解明する。

(3) 各臓器に特異的なTFG KOマウスを作成し、全身の糖・脂質代謝の他、各臓器からの液性因子やホルモンの分泌、小胞の細胞内移動、核内外の転写因子の輸送などを検討する。

(4) 肥満者や糖尿病患者の脂肪組織や肝臓におけるTFGの発現量の変化を検討し、代謝異常における関与を明確にする。TFGが及ぼす遺伝子発現への影響についてはGeneChipを用いて検討する。

## 4. 研究成果

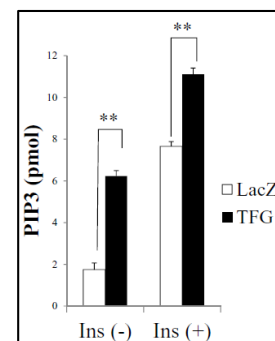
### (1) TFGのPTEN活性への作用

PTENとTFGのdeletion mutantを作成し、結合に関わる部分を検討したところ、PTENのC2ドメインにTFGのCCドメインが結合する結果が得られた。実際、培養細胞では、TFGの過剰発現によって細胞内PIP3量の増加とAkt活性化の亢進が、一方、siRNAによるTFG発現抑制ではPIP3量とAkt活性化が低下する結果が得られた。従

って、臓器においてもTFGの発現量低下がインスリンシグナル伝達の抑制に繋がっている可能性は高い。

### (2) 各臓器におけるTFGの生理的作用の解明

膵細胞、脂肪細胞、神経特異的なTFG KOマウスを作成するために、TFG floxマウスを、それぞれInsulin-Cre、ap2-Cre、nestin-Cre発現マウスと交配させることで作成を試みた。膵細胞に特異



的に TFG を欠損させたマウスは、細胞量が減少しており、また、グルコース反応性のインスリン分泌反応も低下していた。現在、細胞内カルシウム濃度の変化などについて検討中である。

脂肪細胞特異的 TFG KO マウスは大半が胎生時、あるいは出生後 1 ヶ月以内に死亡しており、2 匹のみが長期生存している。生存しているマウスは小さく、脂肪組織も減少している。従って、脂肪細胞の増大に重要な働きを果していることが強く示唆される。また、ap2-Cre が胎生期に心臓において発現することから、このマウスが早期に死亡する原因について、検索中である。

神経特異的 TFG KO マウスは、nestin-Cre 発現マウスと交配させることで作成を試みたが、すべて胎生致死になり、生まれてこなかった。これも、nestin-Cre が胎生初期には神経細胞以外にも発現することに起因している可能性が高い。従って、さらに、神経に特異的に Cre を発現するマウスを得て、これと TFG flox マウスを交配させることで、神経特異的 TFG KO マウスの作成に再チャレンジしている最中である。

## 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 18 件)

1. Okubo H., Kushiyama, A., Sakoda, H., Nakatsu, Y., Iizuka, M., Taki, N., Fujishiro, M., Fukushima, T., Kamata, H., Nagamachi, A., Inaba, T., Nishimura, F., Katagiri, H., Asahara, T., Yoshida, Y., Chonan, O., Encinas, J., and Asano, T.

Involvement of Resistin-like molecule  $\beta$  in the development of methionine-choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice

Sci, Reports (in press), 2015 査読有

2. Qiang, S., Nakatsu, Y., Seno, Y., Fujishiro, M., Sakoda, H., Kushiyama, A., Mori, K., Matsunaga, Y., Yamamotoya, T., Kamata, H., and Asano, T.

Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus.

Diabetol. Metab. Syndr. 7; 104, 2015 査読有

3. Nakatsu, Y., Iwashita, M., Sakoda, H., Ono, H., Nagata, K., Matsunaga, Y., Fukushima, T., Fujishiro, M., Kushiyama, A., Kamata, H., Takahashi, S., Katagiri, H., Honda, H., Kiyonari, H., Uchida, T., and Asano, T.

Prolyl Isomerase Pin1 Negatively Regulates AMPK by Associating with the CBS Domain in the  $\gamma$ -subunit.

J. Biol. Chem. 290; 24255-66, 2015 査読有

4. Uno, K., Yamada, T., Ishigaki, Y., Imai, J., Hasegawa, Y., Sawada, S., Kaneko, K., Ono, H., Asano, T., Oka, Y., and Katagiri, H.

A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals.

Nat. Commun. 6; 7940, 2015 査読有

5. Shiwa, M., Yoneda, M., Okubo, H., Ohno, H., Kobuke, K., Monzen, Y., Kishimoto, R., Nakatsu, Y., Asano, T., and Kohno, N.

Distinct Time Course of the Decrease in Hepatic AMP-Activated Protein Kinase and Akt Phosphorylation in Mice Fed a High Fat Diet.

PLoS One. 10; e0135554, 2015 査読有

6. Matsunaga, Y., Nakatsu, Y., Fukushima, T., Okubo, H., Iwashita, M., Sakoda, H., Fujishiro, M., Yamamotoya, T., Kushiyama, A., Takahashi, S., Tsuchiya, Y., Kamata, H., Tokunaga, F., Iwai, K., and Asano, T.

LUBAC Formation Is Impaired in the Livers of Mice with MCD-Dependent Nonalcoholic Steatohepatitis.

Mediators Inflamm. 125380, 2015 査読有

7. Shinjo, T., Nakatsu, Y., Iwashita, M., Sano, T., Sakoda, H., Ishihara, H., Kushiyama, A., Fujishiro, M., Nishimura, F., and Asano, T.

High-fat diet feeding significantly attenuates anagliptin-induced regeneration of islets of Langerhans in streptozotocin-induced diabetic mice.

Diabetol. Metab. Syndr. 7; 50, 2015 査読有

8. Sano, T., Iwashita, M., Nagayasu, S., Yamashita, A., Shinjo, T., Hashikata, A., Asano, T., Kushiyama, A., Ishimaru, N., Takahama, Y., and Nishimura, F.

Protection from diet-induced obesity and insulin resistance in mice lacking CCL19-CCR7 signaling.

Obesity. 23; 1460-71, 2015 査読有

9. Kanaoka, R., Kushiyama, A., Seno, Y., Nakatsu, Y., Matsunaga, Y., Fukushima, T.,

Tsuchiya, Y., Sakoda, H., Fujishiro, M., Yamamotoya, T., Kamata, H., Matsubara, A., and Asano, T.

Pin1 Inhibitor Juglone Exerts Anti-Oncogenic Effects on LNCaP and DU145 Cells despite the Patterns of Gene Regulation by Pin1 Differing between These Cell Lines.

PLoS One. 10; e0127467, 2015 査読有

10. Shinjo, T., Nakatsu, Y., Iwashita, M., Sano, T., Sakoda, H., Ishihara, H., Kushiya, A., Fujishiro, M., Fukushima, T., Tsuchiya, Y., Kamata, H., Nishimura, F., and Asano, T.

DPP-IV inhibitor anagliptin exerts anti-inflammatory effects on macrophages, adipocytes, and mouse livers by suppressing NF- $\kappa$ B activation.

Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. 309; E214-23, 2015 査読有

11. Nakatsu, Y., Seno, Y., Kushiya, A., Sakoda, H., Fujishiro, M., Katasako, A., Mori, K., Matsunaga, Y., Fukushima, T., Kanaoka, R., Yamamotoya, T., Kamata, H., and Asano, T.

The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model.

Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 309; G42-51, 2015 査読有

12. Fukushima, T., Yoshihara, H., furuta, H., Kamei, H., Hakuno, F., Luan, J., Duan, C., Saeki, Y., Tanaka, K., Iemura, S., Natsume, T., Chida, K., Nakatsu, Y., Kamata, H., Asano, T., and Takahashi, S.

Nedd4-induced monoubiquitination of IRS-2 enhances IGF signalling and mitogenic activity.

Nat. Commun. 6; 6780, 2015 査読有

13. Okubo, H., Nakatsu, Y., Sakoda, H., Kushiya, A., Fujishiro, M., Fukushima, T., Matsunaga, Y., Ohno, H., Yoneda, M., Kamata, H., Shinjo, T., Iwashita, M., Nishimura, F., and Asano, T.

Mosapride citrate improves nonalcoholic steatohepatitis with increased fecal lactic acid bacteria and plasma glucagon-like peptide-1 level in a rodent model.

Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 308; G151-8, 2015 査読有

14. Homma, Y., Kanno, S., Sasaki, K., Nishita, M., Yasui, A., Asano, T., Ohashi, K., and Mizuno, K.

Insulin receptor substrate-4 binds to Slingshot-1

phosphatase and promotes cofilin dephosphorylation.

J. Biol. Chem. 289; 26302-13, 2014 査読有

15. Mori, T., Hidaka, M., Ikuji, H., Yoshizawa, I., Toyohara, H., Okuda, T., Uchida, C., Asano, T., Yotsu-Yamashita, M., and Uchida, T.

A high-throughput screen for inhibitors of the prolyl isomerase, Pin1, identifies a seaweed polyphenol that reduces adipose cell differentiation.

Biosci. Biotechnol. Biochem. 78; 832-8, 2014 査読有

16. Sumita, T., Ono, H., Suzuki, T., Inukai, K., Katagiri, H., Asano, T., Katayama, S., and Awata, T.

Mediobasal hypothalamic PTEN modulates hepatic insulin resistance independently of food intake in rats.

Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. 307; E47-60, 2014 査読有

17. Ozoe, A., Sone, M., Fukushima, T., Kataoka, N., Chida, K., Asano, T., Hakuno, F., and Takahashi, S.

Insulin receptor substrate-1 associates with small nucleolar RNA which contributes to ribosome biogenesis.

Front Endocrinol. 5; 1-12, 2014 査読有

18. Hashikata, A., Yamashita, A., Suzuki, S., Nagayasu, S., Shinjo, T., Taniguchi, A., Fukushima, M., Nakai, Y., Nin, K., Watanabe, N., Asano, T., Abiko, Y., Kushiya, A., Nagasaka, S., and Nishimura, F.

The inflammation-lipocalin 2 axis may contribute to the development of chronic kidney disease.

Nephrol. Dial. Transplant. 29; 611-8, 2014 査読有

〔学会発表〕(計 30 件)

1. マクロファージにおける糖代謝による活性酸素産生とインスリン抵抗性, 榎山 暁史、菊池 貴子、迫田 秀之、藤城 緑、山本屋武、山崎 広貴、中津 祐介、浅野知一郎、河津 捷二、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 山口県下関市、2015 年 05 月 21 日  
2. 高脂肪食負荷による近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー原因遺伝子 TFG の発現低下とその病的意義, 浅野知一郎、松永 泰花、迫田 秀之、榎山 暁史、藤城 緑、山本屋武、鎌田 英明、小野 啓、中津 祐

介、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口県下関市、2015 年 05 月 22 日

3. 性ホルモン結合グロブリン(SHBG)の代謝への影響の検討, 山崎 広貴、櫛山 暁史、迫田 秀之、藤城 緑、山本屋武、菊池 貴子、金子 直、浅野知一郎、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口県下関市、2015 年 05 月 22 日

4. DPP4 阻害薬 anagliptin は LPS 投与マウスの肝臓・脂肪組織における炎症反応を抑制する, 新城 尊徳、岩下 未咲、中津 祐介、鎌田 英明、迫田 秀之、藤城 緑、櫛山 暁史、浅野知一郎、西村 英紀、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口県下関市、2015 年 05 月 22 日

5. 膵 細胞機能におけるプロリン異性化酵素 Pin1 の役割, 中津 祐介、森 馨一、松永 泰花、山本屋武、迫田 秀之、藤城 緑、櫛山 暁史、石原 寿光、浅野知一郎、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口県下関市、2015 年 05 月 22 日

6. 肝臓における LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex) 活性低下は Akt-mTOR 経路の亢進および肝での炎症を惹起する, 山本屋武、迫田 秀之、藤城 緑、中津 祐介、森 馨一、松永 泰花、山本屋武、迫田 秀之、藤城 緑、山崎 広貴、金子 直、菊池 貴子、櫛山 暁史、浅野知一郎、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口県下関市、2015 年 05 月 22 日

7. SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンによる非アルコール性脂肪性肝炎の改善作用, 藤城 緑、中津 祐介、迫田 秀之、櫛山 暁史、松永 泰花、山本屋武、鎌田 英明、浅野知一郎、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口県下関市、2015 年 05 月 22 日

8. キサンチンオキシダーゼ阻害剤 Febuxostat による NASH 改善作用の検討, 松永 泰花、中津 祐介、迫田 秀之、櫛山 暁史、藤城 緑、山本屋武、鎌田 英明、新城 尊徳、岩下 未咲、西村 英紀、小野 啓、浅野知一郎、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、山口県下関市、2015 年 05 月 22 日

9. 腎臓における糖の再吸収メカニズムと糖尿病治療の新展開, 社保・国保審査委員会学術講演会、浅野 知一郎、大阪府大阪市、2015 年 04 月 04 日、招待

10. プロリン異性化酵素 Pin1 の 細胞における役割の解明, 中津 祐介、森 馨一、松永 泰花、福嶋 俊明、迫田 秀之、藤城 緑、

櫛山 暁史、浅野 知一郎、分子糖尿病学シンポ、高知県高知市、2014 年 12 月 6 日

11. 膵 細胞機能におけるプロリン異性化酵素 Pin1 の役割, 中津 祐介、森 馨一、松永 泰花、福嶋 俊明、鎌田 英明、山口 賢、石原 寿光、浅野 知一郎、第 37 回日本分子生物学会、神奈川県横浜市、2014 年 11 月 28 日

12. キサンチンオキシターゼ阻害剤 Febuxostat による NASH 改善作用の検討、松永 泰花、福嶋 俊明、櫛山 暁史、浅野 知一郎、第 37 回日本分子生物学会、神奈川県横浜市、2014 年 11 月 28 日

13. プロリン異性化酵素 Pin1 は AMPK subunit に結合し、活性を抑制する, 中津 祐介、岩下 未咲、福嶋 俊明、迫田 秀之、櫛山 暁史、菊池 貴子、山本屋 武、鎌田 英明、浅野 知一郎、第 57 回 日本糖尿病学会、大阪府大阪市、2014 年 05 月 22 日

14. 膵 細胞からのインスリン分泌におけるプロリン異性化酵素 Pin1 の役割, 浅野 知一郎、松永 泰花、福嶋 俊明、櫛山 暁史、山本屋 武、山崎 広貴、中津 祐介、第 57 回 日本糖尿病学会、大阪府大阪市、2014 年 05 月 22 日

15. キサンチンオキシダーゼ阻害剤 Febuxostat による NASH 改善作用の検討, 藤城 緑、中津 祐介、福嶋 俊明、松永 泰花、迫田 秀之、櫛山 暁史、山本屋武、西村英紀、浅野 知一郎、第 57 回 日本糖尿病学会、大阪府大阪市、2014 年 05 月 22 日

16. Pin1 阻害剤 Juglone を用いた NASH 治療効果の検討, 山崎 広貴、中津 祐介、迫田 秀之、藤城 緑、菊池 貴子、鎌田 英明、西村 英紀、浅野 知一郎、第 57 回 日本糖尿病学会、大阪府大阪市、2014 年 05 月 22 日

17. SGLT2 阻害薬の開発経緯、歴史、日医生涯教育協力講座(島根県医師会)、浅野 知一郎、島根県浜田市、2014 年 11 月 29 日、招待

18. 腎臓における糖の再吸収メカニズムと糖尿病治療の新展開, 佐伯市医師会学術講演会、浅野 知一郎、広島県佐伯市、2014 年 11 月 27 日、招待

19. SGLT2 阻害薬によって進歩する糖尿病治療と使用上の注意点, 第 8 回日本薬局学会学術総会、浅野 知一郎、広島県広島市、2014 年 11 月 24 日、招待

20. SGLT2 阻害薬の創薬と基礎, 美作医学会

術講演会、浅野 知一郎、岡山県美作市、2014年11月20日、招待

21. SGLT 阻害薬の基礎、山口県医師会講演会、浅野 知一郎、山口県山口市、2014年11月01日、招待

22. 糖尿病の成因および治療ターゲットとしてのグルコーストランスポーター、日本糖尿病学会地方会、浅野 知一郎、福岡県福岡市、2014年10月24日、招待

23. DPP4 阻害薬 anagliptin はマクロファージ-脂肪細胞共培養系およびマウス肝臓のLPS誘導性炎症反応を抑制する、新城 尊徳、浅野 知一郎、第29回日本糖尿病合併症学会、2014年10月03日

24. 腎臓における糖の再吸収メカニズムと糖尿病治療の新展開、三豊・観音寺医師会講演会、浅野 知一郎、広島県三原市、2014年07月07日、招待

25. 腎臓における糖の再吸収メカニズムと糖尿病治療の新展開、益田市医師会講演会、浅野 知一郎、島根県益田市、2014年06月13日、招待

26. SGLT2 阻害薬による糖尿病の新しい治療戦略、雲南医師会学術講演会、浅野 知一郎、島根県雲南市、2014年06月05日、招待

27. SGLT2の基礎～SGLT2とは何か？また、その役割は？～、DSPP-Diabetes Speaker for Physician Program、浅野 知一郎、大阪府大阪市、2014年04月27日、招待

28. 腎臓における糖の再吸収メカニズムと糖尿病治療の新展開、三原医師会講演会、浅野 知一郎、広島県三原市、2014年04月24日、招待

29. 「新たな糖尿病治療の幕開け」 - SGLT2 阻害薬の現状と展望、浅野 知一郎、鳥取市東部医師会講演会、浅野 知一郎、鳥取県鳥取市、2014年04月11日、招待

30. SGLT の生理機能と阻害薬による糖尿病治療の可能性、自治医科大学大学院医学研究科 特別講義 (Clinical Science Seminar)、浅野 知一郎、栃木県下野市、2014年02月23日、招待

〔図書〕(計2件)

1. SGLT2 阻害薬のすべて (単行本)、SGLT を標的とした薬剤、その開発の歴史と経緯を語る。先端医学社、2014年、4、単行本 (学術書)、共著、浅野 知一郎、中津 祐介、

p19-p24

2. 糖尿病の新たな治療選択：SGLT2 阻害薬、糖輸送体概論 GLUTs, SGLTs の分子構造の比較、臓器局在と機能特性、糖輸送機構の違いについて、フジメデイカル出版、2014年、6、単行本 (学術書)、共著、浅野 知一郎、中津 祐介、p121-p127

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

浅野 知一郎 (ASANO TOMOICHIRO)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授  
研究者番号：70242063

### (2) 連携研究者

中津 祐介 (NAKATSU YUSUKE)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・講師  
研究者番号：20452584

福嶋 俊明 (FUKUSHIMA TOSHIAKI)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教  
研究者番号：70543552

迫田 秀之 (SAKODA HIDEYUKI)  
宮崎大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50376464

藤城 緑 (FUJISHIRO MIDORI)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：50420211

本田 浩章 (HONDA HIROAKI)  
広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授  
研究者番号：40245064