

MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhart AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ and

Brant SR: Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 39: 596-604, 2007.

2 オートファジーによる NCoR1 分解：脂肪酸合成と分解の調節

小松 雅明

順天堂大学医学部 生理学第二講座

Autophagy Regulates Lipid Metabolism Through Selective Turnover of NCoR1

Masaaki KOMATSU

Department of Physiology, Juntendo University School of Medicine

要 旨

オートファジーは液胞あるいはリソソームにおいて自己成分を分解する経路の総称である。複数あるオートファジー経路のうちオートファゴソーム形成を伴うマクロオートファジーの研究が最も進んでいる。一般にオートファジーは非選択的分解経路と考えられてきたが、マクロオートファジーをはじめ全てのオートファジー経路が可溶性タンパク質、液-液相分離した顆粒、凝集体、核酸さらには細胞小器官をも選択的に認識、隔離、分解することが明らかになり、その生理作用が注目されている。本稿では、哺乳類におけるマクロオートファジーによる選択的基質分解機構を概説し、後半に著者らが最近見出したマクロオートファジーによる可溶性タンパク質 NCoR1 の選択的分解とその生理作用、つまり脂肪酸異化・同化作用について紹介する。

キーワード：オートファジー、マクロオートファジー、 β 酸化、NCoR1

はじめに

これまでのオートファジー研究は、オートファゴソーム形成を伴うマクロオートファジーに集中してきた (Ohsumi, 2014)。しかしながら、実際には多数のオートファジー経路が存在する。例えば、液胞膜・リソソーム膜が陥入あるいは伸長す

ることにより細胞質成分を取り囲むマイクロオートファジー (Oku & Sakai, 2018)、基質が直接にリソソーム膜を透過する膜透過型オートファジー (Fujiwara, Wada, & Kabuta, 2017)、リガンド刺激依存的に展開されるエンドサイトーシスを介した細胞膜分解 (広義にオートファジーの範疇に入る) (Sato & Sato, 2013)、そしてオルガネラが直

Reprint requests to: Masaaki KOMATSU
Department of Physiology,
Juntendo University School of Medicine,
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8421, Japan.

別刷請求先：〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1
順天堂大学医学部 生理学第二講座

小松 雅明

接リソソームと融合する直接融合型オートファジー (Goginashvili et al., 2015) などである (図 1 A)。さらに、オートファジーは一般に非選択的な分解経路であると考えられてきたが、マクロオートファジーのみならず全てのオートファジー経路が選択性を有し、可溶性タンパク質、液-液相分離した顆粒、凝集体、核酸、さらにはミトコンドリアや小胞体といった細胞内小器官をも選択的に認識、隔離、分解することが明らかになってきた (Gatica, Lahiri, & Klionsky, 2018) (図 1 B)。

しかしながら、多様なオートファジーとそれらによる選択的基質分解を統合した自己成分分解系 (“マルチモードオートファジー” と定義) の理解はなされていない。オートファジー研究のさらなる発展のためにはマルチモードオートファジーの分子メカニズムおよび生理機能を解明するとともに、各オートファジーの連携、誘導の時系列、分解寄与度、機能進化を明らかにしていく必要がある。本総説では、哺乳類における選択的マクロオートファジーを概説するとともに、最近見出した

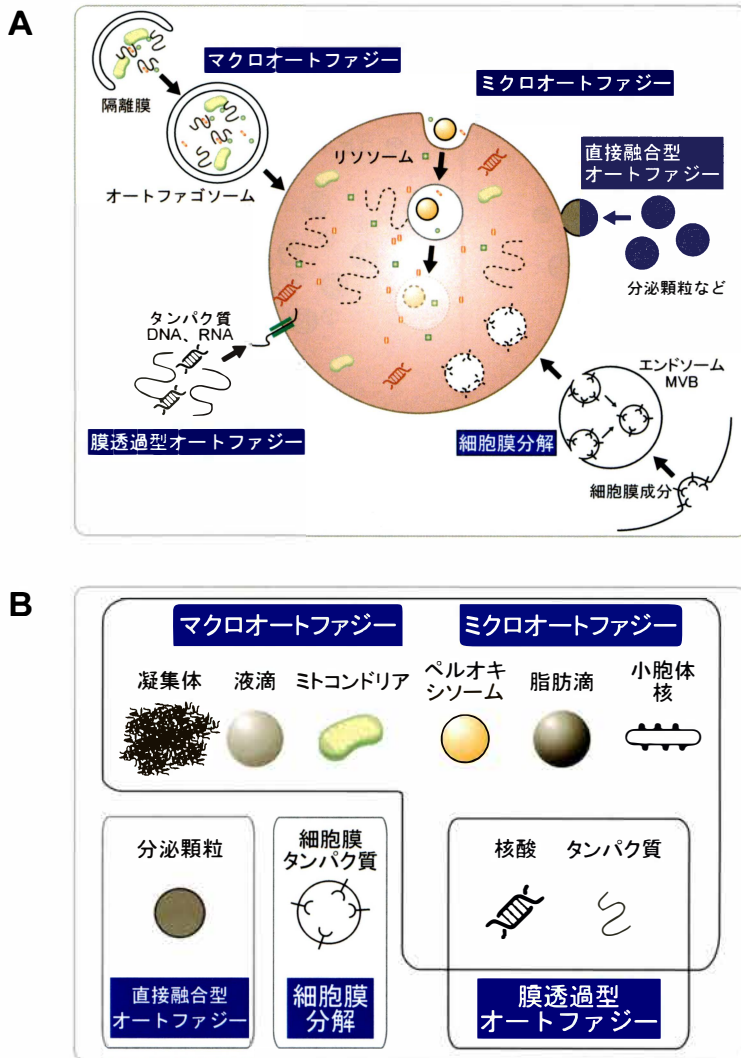


図 1 マルチモードオートファジー

(A) 多様なオートファジー経路. (B) 多彩な選択的基質.

マクロオートファジーによる NCoR1 の選択的分解にとその生理作用について紹介する。

選択的マクロオートファジー

マクロオートファジーは、無作為に細胞質成分を分解すると考えられてきた。しかし、ある状況下では特定の積み荷（カーゴ）をオートファゴソームが選択的に認識、隔離、分解する。このマクロオートファジーは選択的マクロオートファジー

と呼ばれ、特定の可溶性タンパク質、タンパク質凝集体、不要なオルガネラ、病原性細菌を分解することで細胞の恒常性維持に貢献している (Gatica et al., 2018)。通常のオートファジーと選択的オートファジーにおけるオートファゴソーム膜形成の分子機構は共通であると考えられるが、選択的オートファジーではストレスに応じた「各カーゴの標識」や「受容体タンパク質」により選択性が担保される (Khaminets, Behl, & Dikic, 2016)。「各カーゴの標識」とは、カーゴの

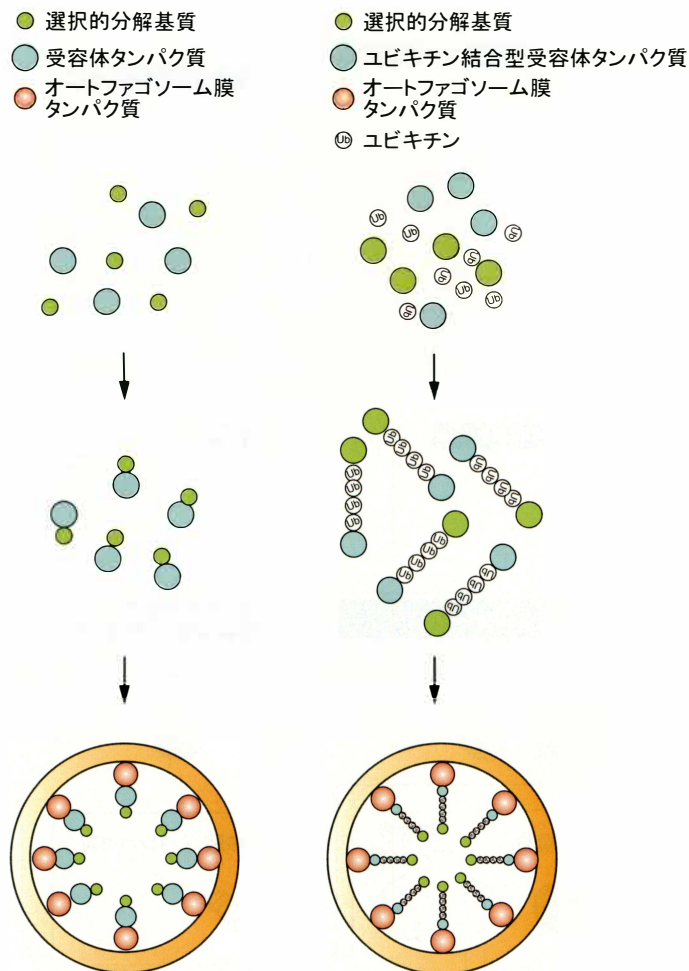


図2 選択的マクロオートファジーの分子機構

選択的マクロオートファジーの受容体タンパク質は、分解基質上に局在するカーゴ局在型受容体と分解基質のユビキチン鎖を認識するユビキチン結合型受容体の二つに分けられる。両タイプの受容体ともオートファゴソーム膜に局在する LC3 ないしは GABARAP ファミリーに、あるいは両ファミリーに直接結合する。

ユビキチン化や受容体タンパク質のカーゴへの局在化などを意味する。一方、「受容体タンパク質」は、カーゴとオートファゴソーム局在タンパク質 LC3 ないしは GABARAP ファミリーに結合するタンパク質群を指す。受容体タンパク質は、カーゴのユビキチン鎖を認識するユビキチン結合型受容体タンパク質と分解カーゴ上に局在するカーゴ局在型受容体タンパク質の二つに分けられる (Khaminets et al., 2016) (図 2)。いずれのタイプの受容体タンパク質も LC3 相互作用領域 (LC3-Interacting Region: LIR) あるいは GABARAP 相互作用モチーフ (GABARAP-Interacting Motif: GIM) を有しており、オートファゴソーム膜に局在する LC3 ファミリーや GABARAP ファミリーに直接結合する (Birgisdottir, Lamark, & Johansen, 2013; Lamark, Kirkin, Dikic, & Johansen, 2009; Rogov, Stolz, et al., 2017; Saito et al., 2019; Toledo et al., 2018) (図 2)。LIR の翻訳後修飾による制御も存在する。細胞内侵入細菌の受容体タンパク質である Optineurin やミトコンドリアの受容体タンパク質である Nix/Bnip3L は、LIR の直前に存在するセリン残基のリン酸化により LC3 との相互作用が増強する (Rogov, Suzuki, et al., 2017; Wild et al., 2011)。また、LC3 ないしは GABARAP に特異的に結合する受容体タンパク質も同定されており、LC3 のホモログに使い分けがあることもわかってきた (Birgisdottir et al., 2013; Lamark et al., 2009; Rogov, Stolz, et al., 2017; Saito et al., 2019; Toledo et al., 2018)。しかし、哺乳動物 Atg8 ホモログをすべて欠損した HeLa 細胞においても、脱分極したミトコンドリアをオートファゴソームが隔離する像が観察されている (Nguyen et al., 2016)。このことは、少なくともマイトファジーにおいては受容体タンパク質群と LC3 ないしは GABARAP との相互作用は必須でないことを意味する。最近、酵母の選択的オートファジーのアナロジーから受容体タンパク質のいくつかはオートファゴソーム形成に必要な上流因子 FIP200 との相互作用することが明らかになりつつあり (Turco et al., 2019; Vargas et al., 2019)、LC3

や GABARAP との相互作用は補完的な役割を担う可能性も残る。

オートファジーによる NCoR1 分解とその生理作用

NCoR1 (Nuclear Receptor Co-repressor 1) は、核内受容体とヒストン脱アセチル化酵素とに相互作用し、ヒストンを脱アセチル化することで核内受容体 PPAR α などの転写活性を抑制する (Perissi, Jepsen, Glass, & Rosenfeld, 2010) (図 3)。栄養条件下では、NCoR1 は mTORC1 によりリン酸化された S6K2 と複合体を形成、核内に移行、PPAR α をはじめとした核内受容体の活性化を抑制している (Sengupta, Peterson, Laplante, Oh, & Sabatini, 2010)。そのため、PPAR α の標的遺伝子である β 酸化関連酵素をコードする遺伝子群の発現は低い。この時、mTORC1 によりオートファジーの上流因子 ULK1 もリン酸化され、オートファジーも抑制される (Hosokawa et al., 2009; Jung et al., 2009)。栄養飢餓などの刺激により mTORC1 が不活化すると、S6K2 の脱リン酸化が起こり NCoR1 は核外に移行する (図 3)。その結果、NCoR1 と NCoA1 (Nuclear Receptor Co-Activator 1) が入れ替わり、NCoA1 に結合するヒストンアセチル化酵素により核内受容体の標的遺伝子のエンハンサー領域のアセチル化が促進、標的遺伝子の発現が誘導される (Korzus et al., 1998; Perissi et al., 2010) (図 3)。著者らは、NCoR1 は GABARAP との結合に必要な GIM を持ち、GABARAP との結合依存的にマクロオートファジーにより分解されることを見出した (Saito et al., 2019)。オートファジー関連遺伝子 *ATG7* を欠失させた肝がん細胞株 HepG2 は、核および細胞質において NCoR1 を過剰蓄積し、PPAR α の標的遺伝子である *CPT1A* や *CPT2* のエンハンサー領域のヒストン脱アセチル化が亢進、栄養飢餓に応じた PPAR α の標的遺伝子群の発現誘導が顕著に抑制されていた (Saito et al., 2019)。このことは、飢餓に応じた NCoR1 の核外移行の制御だけでは不十分であり、マクロオートファジーによる NCoR1 の分解が PPAR α の効率の良い活性化に

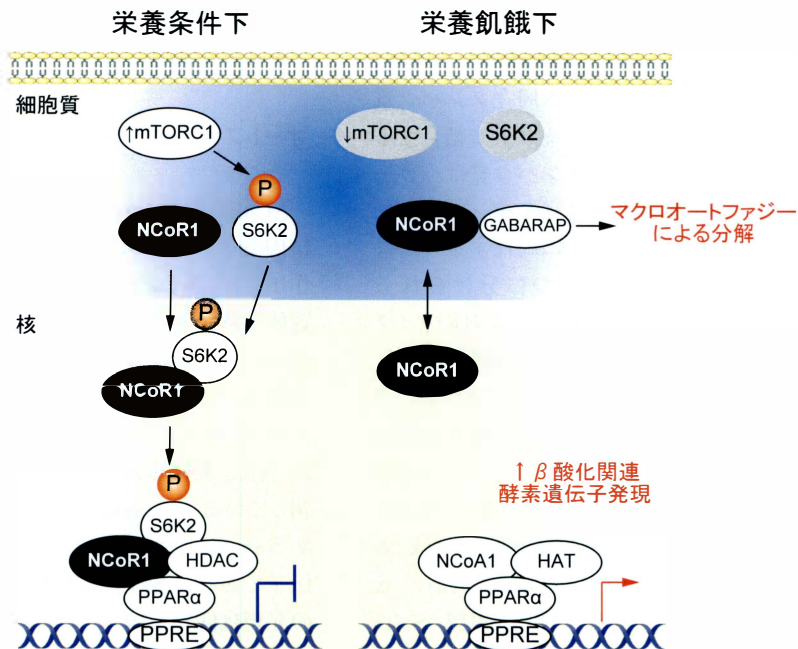


図3 選択的マクロオートファジーによる脂肪酸代謝調節機構

栄養条件下では mTORC1 により S6K2 がリン酸化され、NCoR1 とリン酸化 S6K2 からなる複合体が形成、核内に移行する。核内に移行した NCoR1 は PPAR α をはじめとした核内受容体と結合するとともにヒストン脱アセチル化酵素とも結合、核内受容体の標的遺伝子のエンハンサー領域の脱アセチル化を促進することで標的遺伝子の発現を抑制する。栄養飢餓により mTORC1 活性が阻害されると、S6K2 のリン酸化が抑制、NCoR1 は細胞質に移行する。その結果、NCoR1 と NCoA1 が入れ替わり、NCoA1 に結合するヒストンアセチル化酵素により核内受容体の標的遺伝子のエンハンサー領域のアセチル化が促進することで標的遺伝子の発現が誘導される。飢餓に応じた NCoR1 の核外移行の制御だけでは不十分であり、マクロオートファジーによる NCoR1 の分解が PPAR α の効率の良い活性化に必要と考えられる。NCoR1: Nuclear Receptor Co-repressor 1, NCoA1: Nuclear Receptor Co-Activator 1, HDAC: histone deacetylase, HAT: histone acetylase, PPRE: peroxisome proliferator activation receptor response element。

必須なことを意味する。肝臓特異的 *Atg7* あるいは *Atg5* 欠損マウス肝臓を用いたリポドーム解析から、オートファジーの抑制が長鎖アシルカルニチンの蓄積を伴うことが分かった (Saito et al., 2019)。さらに、安定同位体の ^{13}C でラベルされたパルミチン酸を取り込ませたマウスのメタボローム解析から、コントロールマウス肝臓に比して肝臓特異的 *Atg5* 欠損マウス肝臓では飢餓に応じた ^{13}C ラベルされた β -ヒドロキシ酪酸 (ケトン体の一種) がほとんど産生されないことが分かった (Saito et al., 2019)。これらのことは、マクロオートファジー欠損肝臓では、飢餓に応じた β 酸化が抑制されていることを意味する。ほぼ

同様の結果がマクロオートファジー抑制を伴う肝臓特異的 *Vps15* 欠損マウスでも観察された (Iershov et al., 2019)。つまり、栄養飢餓に応じてグリコゲノリシスやリポリシスなど他の経路とともにマクロオートファジーは栄養素を供給するとともに、NCoR1 の分解を促進することで PPAR α 標的遺伝子のエンハンサー領域のヒストンのアセチル化を亢進させ、 β 酸化関連酵素をコードする遺伝子群の発現を誘導する。つまり、マクロオートファジーは栄養飢餓に応じて β 酸化のための材料である脂肪酸を供給するとともに、それを利用する経路 (β 酸化) を同時に活性化すると考えられる。

NCoR1はグローバルな核内受容体コリプレッサーであり栄養飢餓下におけるPPAR α の抑制のみならず、富栄養条件下では別の核内受容体であるLXR α を抑制する(Mottis, Mouchiroud, & Auwerx, 2013; Perissi et al., 2010). LXR α の標的遺伝子は脂肪酸合成や脂肪滴合成に関わる酵素群である。予想された通り、ATG7を欠失させたHepG2ではPPAR α のみならずLXR α の標的遺伝子群の転写も顕著に抑制されていた。栄養飢餓下において脂肪細胞から放出された脂肪酸は肝臓に取り込まれ、 β 酸化に利用されるか、トリグリセロールに変換され脂肪滴として蓄積される。脂肪滴としての蓄積は、アシルカルニチンなどの脂肪酸異化における中間体による毒性(脂肪毒性)を減らすためと考えられている。実際、マウスを24時間栄養飢餓にすると脂肪肝を呈する。ごく最近、筆者らは、肝臓特異的Atg7欠損マウスでは栄養飢餓に応じた生理的な脂肪肝が確認されず、トリグリセロールの量も著減することを見出した(Takahashi et al., 2020)。70%の肝部分切除を行うと、肝細胞の肥大化と約2回の細胞分裂により1週間以内に元の重量に回復する(Taub, 2004)。肝部分切除後24時間で顕著な脂肪肝を呈することが知られている(Schofield, Sugden, Corstorphine, & Zammit, 1987; Tijburg, Nyathi, Meijer, & Geelen, 1991)。実際、野生型マウスでは肝部分切除後24時間でLXR α の標的である脂肪酸トランスポーターやトリグリセリド合成酵素をコードする遺伝子群の一過的かつ顕著な誘導が確認され、肝細胞内に多数の脂肪滴が認められた(Takahashi et al., 2020)。一方、肝臓特異的Atg7マウスでは、肝部分切除に伴うLXR α 標的遺伝子の上昇は確認されず、脂肪肝もほぼ完全に抑制されていた(Takahashi et al., 2020)。肝部分切除に伴う脂肪蓄積は肝細胞分裂、肝再生のために必要である(Shteyer, Liao, Muglia, Hruz, & Rudnick, 2004)。肝臓特異的Atg7マウスでは、肝部分切除後の肝細胞の分裂が抑制されており、肝再生も野生型に比して有意に遅れていた(Takahashi et al., 2020)。これらのことはオートファジーによるNCoR1の量的調整が

脂肪酸合成、分解のどちらにも影響することを意味する。ただし、細胞外環境に応じてNCoR1のレベルを調節するメカニズムは全くわかって分かっておらず、さらなる解析が必要である。

おわりに

本総説ではNCoR1のマクロオートファジーによる選択的分解の分子機構と生理作用について著者らの結果を中心に概説した。可溶性タンパク質のマクロオートファジー分解は、一分子の基質と隔離膜に局在するLC3やGABARAPとの直接あるいは間接的な相互作用を介して選択的あるいは優先的にオートファゴソームに取り込まれると想定される。例えば、転写因子CRY1や本総説で紹介したNCoR1などがこれにあたる(Saito et al., 2019; Toledo et al., 2018)。しかし、オートファゴソームは平均的な大きさのタンパク質であれば10万のタンパク質を一度に取り込めることを考慮すると、この分解(一分子の基質とLC3あるいはGABARAPとの結合による分解)は極めて効率が悪い。おそらくマクロオートファジーにより選択的に分解される可溶性タンパク質は液-液相分離により巨大な構造体となるか、液-液相分離するタンパク質のクライアントタンパク質(液相分離する能力はないが、液相分離する分子に結合するタンパク質)なのであろう。今後、オートファジー選択的可溶性タンパク質の同定、その液-液相分離能、液-液相分離するのであればその生理機能の解明が重要であろう。

参考文献

- 1) Birgisdottir AB, Lamark T and Johansen T. (2013). The LIR motif-crucial for selective autophagy. *J Cell Sci*, 126 (Pt 15), 3237-3247. doi: 10.1242/jcs.126128.
- 2) Fujiwara Y, Wada K and Kabuta T. (2017). Lysosomal degradation of intracellular nucleic acids-multiple autophagic pathways. *J Biochem*, 161 (2), 145-154. doi: 10.1093/jb/mvw085.
- 3) Gatica D, Lahiri V and Klionsky DJ. (2018).

- Cargo recognition and degradation by selective autophagy. *Nat Cell Biol*, 20 (3), 233-242. doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
- 4) Goginashvili A, Zhang Z, Erbs E, Spiegelhalter C, Kessler P, Mihlan M, . . . Ricci R. (2015). Insulin granules. Insulin secretory granules control autophagy in pancreatic beta cells. *Science*, 347 (6224), 878-882. doi: 10.1126/science.aaa2628.
 - 5) Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, Kishi C, Takamura A, Miura Y, . . . Mizushima N. (2009). Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell*, 20 (7), 1981-1991. doi: 10.1091/mbc.E08-12-1248.
 - 6) Iershov A, Nemazany I, Alkhoury C, Girard M, Barth E, Cagnard N, . . . Panasyuk G. (2019). The class 3 PI3K coordinates autophagy and mitochondrial lipid catabolism by controlling nuclear receptor PPARalpha. *Nat Commun*, 10 (1), 1566. doi: 10.1038/s41467-019-09598-9.
 - 7) Jung CH, Jun CB, Ro SH, Kim YM, Otto NM, Cao J, . . . Kim DH (2009). ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell*, 20 (7), 1992-2003. doi: 10.1091/mbc.E08-12-1249.
 - 8) Khaminets A, Behl C and Dikic I (2016). Ubiquitin-Dependent And Independent Signals In Selective Autophagy. *Trends Cell Biol*, 26 (1), 6-16. doi: 10.1016/j.tcb.2015.08.010.
 - 9) Korzus E, Torchia J, Rose DW, Xu L, Kurokawa R, McInerney EM, . . . Rosenfeld MG. (1998). Transcription factor-specific requirements for coactivators and their acetyltransferase functions. *Science*, 279 (5351), 703-707.
 - 10) Lamark T, Kirkin V, Dikic I and Johansen T. (2009). NBR1 and p62 as cargo receptors for selective autophagy of ubiquitinated targets. *Cell Cycle*, 8 (13), 1986-1990. doi: 10.4161/cc.8.13.8892.
 - 11) Mottis A, Mouchiroud L and Auwerx J. (2013). Emerging roles of the corepressors NCoR1 and SMRT in homeostasis. *Genes Dev*, 27 (8), 819-835. doi: 10.1101/gad.214023.113.
 - 12) Nguyen TN, Padman BS, Usher J, Oorschot V, Ramm G and Lazarou M. (2016). Atg8 family LC3/GABARAP proteins are crucial for autophagosome-lysosome fusion but not autophagosome formation during PINK1/Parkin mitophagy and starvation. *J Cell Biol*, 215 (6), 857-874. doi: 10.1083/jcb.201607039.
 - 13) Ohsumi Y. (2014). Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res*, 24 (1), 9-23. doi: 10.1038/cr.2013.169.
 - 14) Oku M and Sakai Y. (2018). Three Distinct Types of Microautophagy Based on Membrane Dynamics and Molecular Machineries. *Bioessays*, 40 (6), e1800008. doi: 10.1002/bies.201800008.
 - 15) Perissi V, Jepsen K, Glass CK and Rosenfeld MG. (2010). Deconstructing repression: evolving models of co-repressor action. *Nat Rev Genet*, 11 (2), 109-123. doi: 10.1038/nrg2736.
 - 16) Rogov VV, Stolz A, Ravichandran AC, Rios-Szwed DO, Suzuki H, Kniss A, . . . McEwan DG. (2017). Structural and functional analysis of the GABARAP interaction motif (GIM). *EMBO Rep*, 18 (8), 1382-1396. doi: 10.15252/embr.201643587.
 - 17) Rogov VV, Suzuki H, Marinkovic M, Lang V, Kato R, Kawasaki M, . . . Novak I. (2017). Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins. *Sci Rep*, 7 (1), 1131. doi: 10.1038/s41598-017-01258-6.
 - 18) Saito T, Kuma A, Sugiura Y, Ichimura Y, Obata M, Kitamura H, . . . Komatsu M. (2019). Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. *Nat Commun*, 10 (1), 1567. doi: 10.1038/s41467-019-08829-3.
 - 19) Sato M and Sato K. (2013). Dynamic regulation of autophagy and endocytosis for cell remodeling during early development. *Traffic*, 14 (5), 479-486. doi: 10.1111/tra.12050.
 - 20) Schofield PS, Sugden MC, Corstorphine CG and Zammit VA (1987). Altered interactions between lipogenesis and fatty acid oxidation in regenerating rat liver. *Biochem J*, 241 (2), 469-474. doi: 10.1042/bj2410469.
 - 21) Sengupta S, Peterson TR, Laplante M, Oh S

- and Sabatini DM. (2010). mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. *Nature*, *468* (7327), 1100-1104. doi: 10.1038/nature09584.
- 22) Shteyer E, Liao Y, Muglia LJ, Hruz PW and Rudnick DA. (2004). Disruption of hepatic adipogenesis is associated with impaired liver regeneration in mice. *Hepatology*, *40* (6), 1322-1332. doi: 10.1002/hep.20462.
- 23) Takahashi S-s, Sou Y-s, Saito T, Kuma A, Yabe T, Sugiura Y, ...Komatsu M (2020). Loss of autophagy impairs physiological steatosis by accumulation of NCoR1. *Life Sci Alliance*, *3* (1), e201900513. doi: 10.26508/Isa.201900513.
- 24) Taub R. (2004). Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol*, *5* (10), 836-847. doi: 10.1038/nrm1489.
- 25) Tjiburg LB, Nyathi CB, Meijer GW and Geelen MJ. (1991). Biosynthesis and secretion of triacylglycerol in rat liver after partial hepatectomy. *Biochem J*, *277* (Pt 3), 723-728. doi: 10.1042/bj2770723.
- 26) Toledo M, Batista-Gonzalez A, Merheb E, Aoun ML, Tarabra E, Feng D, . . . Singh R. (2018). Autophagy Regulates the Liver Clock and Glucose Metabolism by Degrading CRY1. *Cell Metab*, *28* (2), 268-281 e264. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.023.
- 27) Turco E, Witt M, Abert C, Bock-Bierbaum T, Su MY, Trapannone R, . . . Martens S. (2019). FIP200 Claw Domain Binding to p62 Promotes Autophagosome Formation at Ubiquitin Condensates. *Mol Cell*, *74* (2), 330-346 e311. doi: 10.1016/j.molcel.2019.01.035.
- 28) Vargas JNS, Wang C, Bunker E, Hao L, Maric D, Schiavo G, . . . Youle RJ. (2019). Spatiotemporal Control of ULK1 Activation by NDP52 and TBK1 during Selective Autophagy. *Mol Cell*, *74* (2), 347-362 e346. doi: 10.1016/j.molcel.2019.02.010.
- 29) Wild P, Farhan H, McEwan DG, Wagner S, Rogov VV, Brady NR, . . . Dikic I. (2011). Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science*, *333* (6039), 228-233. doi: 10.1126/science.1205405.

3 オートファジーと神経変性疾患 —パーキンソン病を中心に—

齊木 臣二

順天堂大学大学院 医学研究科神経学

Autophagy and Neurodegenerative Disease Focusing on Parkinson's Disease

Shinji SAIKI

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

要 旨

神経変性疾患は「不可逆的かつ進行性の神経細胞数の減少により、様々な機能喪失を生じた結果、日常生活に支障を呈する程度の症状を呈する疾患」と定義される。神経細胞における定

Reprint requests to: Shinji SAIKI
Department of Neurology,
Juntendo University School of Medicine,
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8421, Japan.

別刷請求先: 〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1
順天堂大学大学院 医学研究科神経学

齊木 臣二