

Involvement of hTERT in RNA silencing through its RNA-dependent RNA polymerase activity

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/33588

【総説】

第9回 金沢大学十全医学賞受賞論文

論文 テロメア伸長酵素の新たな機能がヒトのRNAサイレンシングを司る
Involvement of hTERT in RNA silencing through its RNA-dependent
RNA polymerase activity

毎田 佳子 (まいだ よしこ)

はじめに

I. 染色体を保護するテロメア

ヒトの染色体の末端には、テロメアと呼ばれる特殊な構造がある。テロメアはTTAGGGの6塩基が6~10数Kbに渡って繰り返す反復配列であり、染色体末端をループ状に巻き込んで保護し、染色体の癒合や断裂を防いでいる。正常な染色体の維持にはテロメア構造による末端の保護が不可欠であるが、ヒトの身体を構成する多くの細胞ではテロメアは徐々に失われる。これは、細胞分裂に伴うDNAの複製過程において、我々の染色体の末端(すなわちテロメア)が完全には複製されないこと(末端複製問題)に起因している。細胞分裂の回数を重ねテロメアが極度に短縮すると、細胞は以後の増殖を停止する(replicative senescence)。Replicative senescenceは細胞レベルでの老化と捉えられている。

II. テロメラーゼはテロメアを伸長する

受精以降、絶え間なく増殖と分化を続けるヒトの細胞にとって、細胞分裂ごとのテロメア短縮は重大な問題である。仮に配偶子を通じて親から子へ、少しずつテロメアの短縮した染色体が引き継がれていたなら、ヒトは正常な染色体を維持できずに絶滅していたかも知れない。このテロメア短縮の危機から我々を守っているのがテロメラーゼである。テロメラーゼはテロメアを特異的に伸長する酵素である。テロメラーゼの酵素活性を保証する最小単位は、触媒サブユニットであるhTERT (human telomerase reverse transcriptase) と構成RNAであるhTERC (human telomerase RNA component) との複合体である(図1)。hTERCは451塩基のnon-coding RNAで、テロメアDNAに相補的な塩基配列(CCCUAA)を含んでいる。hTERTはhTERCを鋳型として、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性(逆転写酵素活性)により染色体末端にテロメアDNAを合成付加している。

ヒトでは生殖細胞や増殖の盛んな一部の体細胞にテロメラーゼ活性を認めるが、体細胞の多くには通常テロメラーゼ活性は検出されない。一方、多くの癌ではテロメラーゼが活性化しており、癌種を問わず約90%の頻度でテロメラーゼ活性が認められる¹⁾。このことは、ヒトの癌化にはテロメラーゼの活性化によるテロメア長の維持が必須の条件であることを示している。癌に特異的なテロメラーゼの活性化はhTERTの発現の有無によって規定されていることから、hTERTの発現を癌の診断や治療に応用すべく様々な研究が続けられている²⁾。テロメ

ラーゼ研究が臨床応用へと発展する一方、基礎研究においてはTERTにテロメア伸長以外の機能が存在する可能性が報告され新たなトピックとなっている³⁻⁶⁾。TERTの新たな機能の一つとして、今回我々はhTERTがヒト細胞におけるRNAサイレンシングを仲介することを立証した⁵⁾(図1)。

III. 機能性small RNAとRNAサイレンシング

生体内で働くRNAとして、従来からメッセンジャーRNA (mRNA) やリボソームRNA (rRNA)、トランスファーRNA (tRNA) が知られていた。これらのRNAは、DNAにコードされた遺伝情報がRNAを経てタンパク質に変換されるいわゆる「セントラルドグマ」の中で、DNAと最終産物であるタンパク質とを繋ぐ仲介分子として位置づけられていた。mRNAやrRNA、tRNA無しには現在の生物の繁栄は有り得ないわけだが、近年RNAの世界はさらに深淵であることがわかってきた。最新のRNA研究は、生体がRNAを従来考えられていた以上に広く巧妙に利用して生命現象を営む様子を次々に明らかにしている⁷⁾。

1998年にFire, Melloらにより報告されたRNA干渉(RNA interference; RNAi)の発見はそれまでに知られていた遺伝子発現制御のモデルを大きく変える契機となった⁸⁾。彼らは、線虫に2本鎖RNAを導入すると塩基配列特異的な遺伝子発現抑制が起きることを見出した。その後、植物やショウジョウバエなど多くのモデル生物でRNA干渉の存在が確認されている。RNA干渉など、近年新たに発見されたRNAによる遺伝子発現制御機構の中でも特に注目されているのがmicroRNA (miRNA) やsmall interfering RNA (siRNA) など20~30塩基長の小さなRNAによるRNAサイレンシングである⁹⁾。miRNAとsiRNAはどちらも22塩基前後の小さなRNAで、相補的な塩基配列を有するRNAを標的としてその機能を阻害する。ヒトでは1,000種を超えるmiRNAが見つかっており、その生理的・病理的役割が次々に報告されている。miRNAはmRNAの3'非翻訳領域(3' untranslated region; 3' UTR)に存在する標的配列に結合し、主に翻訳抑制により標的mRNAの機能を阻害する。一方、siRNAは3' UTRだけでなく翻訳領域(open reading frame; ORF)に存在する標的配列にも結合し、主に標的mRNAの切断によりその機能を阻害する。miRNAとsiRNAはともに長い2本鎖RNAの切断によって合成される。両者に共通する2本鎖RNA切断酵素としてDicerが知られるが、前駆体となる長鎖2本鎖RNAの合成方法は異なっている。miRNAの前駆体はへ

アピン型の2本鎖RNAであるが、ゲノム上にすでにヘアピン構造の元となる塩基配列が存在する。miRNAの前駆分子は1本鎖の長鎖RNAとしてDNAから転写された後、長鎖RNA分子内に形成されるstem-loop構造の2段階の切断を経て最終産物であるmature miRNAとなる(図2)。一方、内在性siRNAの前駆分子は細胞内で1本鎖RNAから2本鎖RNAへと合成されている。この2本鎖RNAの合成を担うのが1本鎖RNAを鋳型に相補鎖RNAを合成するRNA依存性RNAポリメラーゼ(RNA-dependent RNA polymerase; RdRP)である。RdRPはRNAサイレンシングを司る重要な酵素として植物や線虫、分裂酵母などのモデル生物での発現が知られており、RdRPを介した転写抑制や転写後抑制の機構が報告されている(図3)。しかし、ヒトを始めとする哺乳類ではRdRPの存在が立証されておらず、「RdRPを持たない哺乳類では、内在性siRNAの合成は行われていない」ことが長年の定説であった。我々はこの定説を覆し、ヒトRdRPの存在を立証した。

ヒトRdRPの発見とRNAサイレンシングへの関与
I. ヒトRdRPの候補分子

RdRPは構造的類似性に基づいてウイルス型RdRPと細胞型RdRPの2つの型に分類される⁹⁾。ポリオウイルス、インフルエンザウイルス、C型肝炎ウイルスなどのRNAウイルスが持つウイルス型RdRPは、レトロウイルスのRNA依存性DNAポリメラーゼ(逆転写酵素)とともにpalm and fingers structureを有するRight-hand型ポリメラーゼに分類される。一方、植物、分裂酵母、アカバネカビ、線虫などのモデル生物が持つ細胞型RdRPはDouble barrel型ポリメラーゼに分類され、これら2つの型のRdRPは異なる祖先から進化したと考えられている⁹⁾。モデル生物と同様の細胞型RdRPは現在のところ哺乳類では見つかっていない。しかし、テロメラーゼを構成するhTERTはウイルス型RdRPと同様にRight-hand型ポリメラーゼに属し、系統遺伝学的にもRNAウイルスのRdRPと近縁であることが報告されていた¹⁰⁾。そこで我々は、

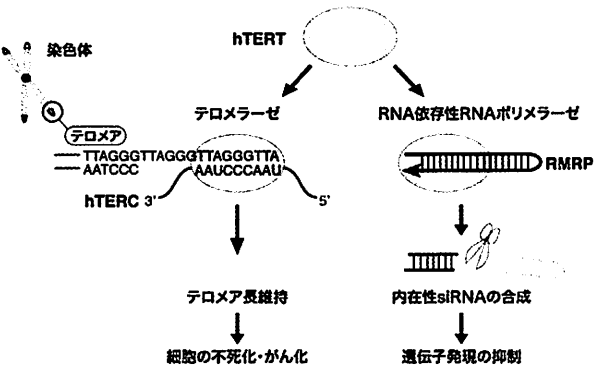


図1. hTERTの新たな酵素活性とその機能
hTERTはhTERCとともにテロメラーゼとして機能する。テロメラーゼは染色体末端のテロメアを特異的に伸長する酵素であり、細胞の不死化やがん化にはテロメラーゼによるテロメア長の維持が不可欠である。一方、hTERTはRMRPとともにテロメラーゼとは異なる複合体を形成する。hTERT-RMRP複合体はRNA依存性RNAポリメラーゼ活性を有し、内在性siRNAの合成を介して遺伝子発現制御に関与する。

hTERTがRdRPとして機能し得るのではないかと考え検討を行った⁹⁾。

II. hTERTはRdRP活性を有する

実験は主にHeLa細胞(子宮頸癌細胞株)、MCF7細胞(乳癌細胞株)および293T細胞(SV40 large T antigenを導入したヒト胎児腎細胞)を用いて行った。これら3種の細胞株はいずれも内在性にhTERTを発現し、テロメラーゼ活性を有している。テロメラーゼで知られるようにhTERTはRNA結合蛋白であることから、我々はまずhTERTに結合するhTERC以外のRNAの探索を行った。TAP(tandem affinity peptide) purificationによりTAP-hTERTを過剰発現させたHeLa-S3細胞からhTERT結合RNAを回収して解析し、hTERTと結合する新規RNAとしてRMRP(RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease)を同定した(図4A)。また、内在性に発現するhTERTの免疫沈降により、HeLa細胞および293T細胞内でのhTERTとRMRPとの物理的相互作用を確認した(図4B)。RMRPは267塩基のnon-coding RNAで、低身長や毛髪の異常、免疫不全、リンパ腫などを症候とする軟骨毛髪低形成の原因遺伝子として知られている。

新規の結合が確認されたhTERTとRMRPとの複合体はどのような機能を有するのであろうか。我々はまず、hTERTとRMRPによるRdRP活性の有無に関して以下の検討を行った。*in vitro* UTP incorporation assayはRNAに特異的な塩基であるUTPの取り込みによりRNA(鎖)の新規合成・伸長を確認する方法である。hTERTとRMRP、或いはhTERTとhTERCを用いて*in vitro* UTP incorporation assayを行ったところ、hTERTとRMRP特異的に[α -³²P]UTPを取り込んだ長短2本の生成物が認められ、hTERT-RMRP複合体による新規RNA鎖の合成が示唆された(図4D)。なお、hTERT-hTERCのテロメラーゼ複合体や、hTERTのポリメラーゼ活性に必要な2価

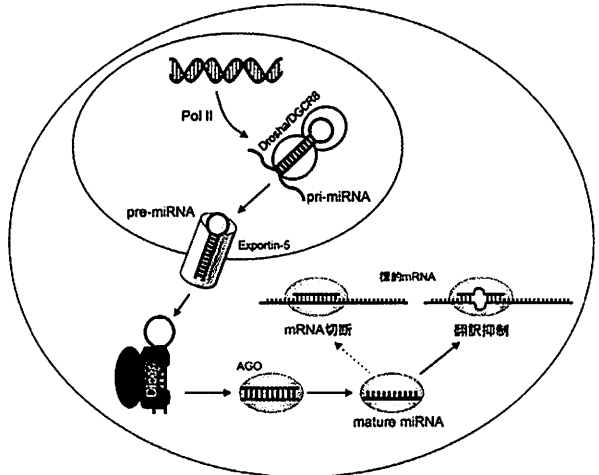


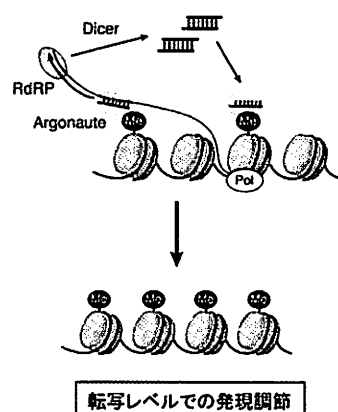
図2. microRNAの合成経路と作用機構
microRNA(miRNA)の前駆分子は染色体DNAからRNAポリメラーゼII(Pol II)により転写される(primary miRNA; pri-miRNA)。pri-miRNA内でmiRNAを含む配列はstem-loop構造をとっており、Drosha/DGCR8複合体によって基部から切断されprecursor miRNA(pre-miRNA)となる。pre-miRNAはExportin-5を介して細胞質に移動し、Dicerによる2度目の切断を受ける。約22塩基に切断されたmiRNAはAGO蛋白に結合して1本鎖となり、標的mRNAに塩基配列特異的に結合してmRNAの機能を阻害する。

金属結合モチーフに変異を入れたドミナントネガティブ型hTERTとRMRPとを用いた実験では $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ UTPの取り込みは認められなかった。

hTERT-RMRP複合体によるRNA鎖の合成 (UTPの取り込み) 方法には幾つかの可能性が考えられた。これまでに報告されていたウイルスでのRdRPの詳細な検討を参考に、我々はhTERT-RMRP複合体によるRNA鎖の合成方法として、①RdRP活性による*de novo*の相補鎖RNA合成、②RdRP活性による鋳型RNAの3' fold-back構造を利用した相補鎖RNAの合成、③terminal transferase活性に

よる鋳型RNA 3'端への塩基付加の3つのモードを考えた(図4C)。hTERT-RMRP複合体にRdRP活性があるか否かを知るためには、生成物がどのモードで合成されたものかを区別する必要があった。前述のようにhTERT-RMRP複合体を用いたUTP incorporation assayではUTPを取り込んだ長短2本のRNAが生成される。このうち長いRNAはRMRPの約2倍(約530塩基)の長さを有しており、このRNAは1本鎖RNAに対する特異的切断処理によって約267塩基にシフトし(図4D)、且つ、2本鎖RNAに対する特異的切断処理では消失することが分かった。こ

A 分裂酵母におけるヘテロクロマチン形成とRdRP



B 植物におけるRdRPを介した内在性siRNAの合成

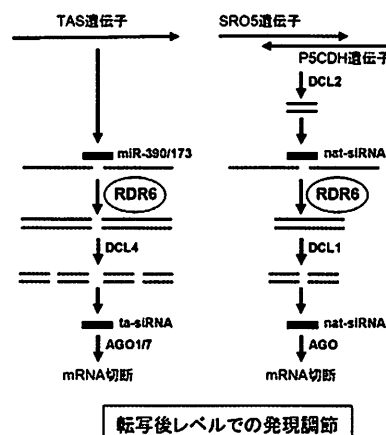


図3. モデル生物におけるRdRPを介した遺伝子発現調節機構

モデル生物では、RdRPを介して合成された内在性siRNAによる遺伝子発現調節機構が知られている。A. 分裂酵母ではセントロメア領域から転写されたRNAを鋳型にRdRPが2本鎖RNAを合成する。2本鎖RNAからDicerによって切り出されたsiRNAとArgonaute蛋白を含む複合体はRNAの配列相補性を利用してセントロメアに局在し、ヒストンメチル化およびヘテロクロマチンの形成を誘導する。B. 植物ではmicroRNAや内在性siRNAによって切断されたRNAを鋳型にRdRP (RDR6) が長い2本鎖RNAを合成する。2本鎖RNAはsiRNAへと切断され、標的mRNAを切断する。

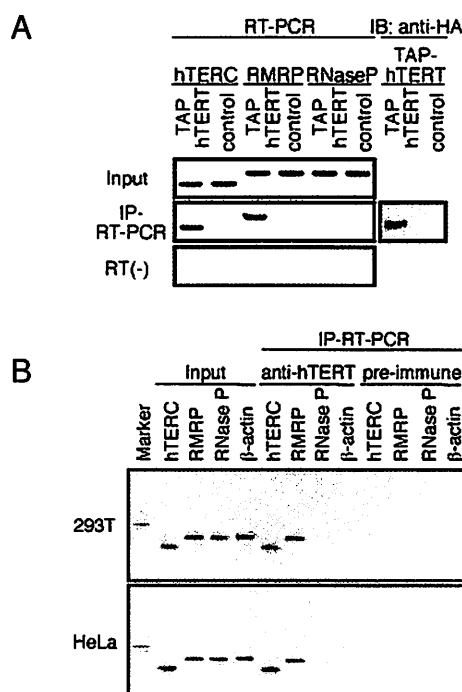


図4. hTERT-RMRP複合体はRdRP活性を有する(文献5より転載・改変)

A, B. 過剰発現させたTAP-hTERT (A) および内在性hTERT (B) の免疫沈降によりhTERTとRMRPとの細胞内での結合が確認された。C. hTERT-RMRP複合体による新規RNA合成法の予想モデル。D. hTERTとRMRPを用いた*in vitro* UTP incorporation assay. Assayによる生成物を1本鎖RNA特異的RNaseで処理。

の結果は、hTERT-RMRP複合体が合成した約530塩基のRNAが、約267塩基で折り返す長いヘアピン構造を有することを示唆している。さらにUTP incorporation assay産物に対するNorthern blottingにより、このRNAにはRMRPのセンス配列とアンチセンス配列とがともに含まれることが示唆された。以上の結果から、hTERT-RMRP複合体により生成される約530塩基の産物はassayに用いたRMRPセンス鎖と新たに合成されたRMRPアンチセンス鎖から成り、センス鎖とアンチセンス鎖とが対合した約267塩基の2本鎖RNA部分を含むヘアピン型RNAであると推察された。このような産物は先に挙げたモードのうち②で得られ、hTERTがRdRP活性によりRMRP 3'端からのback-primingにより相補鎖を合成したことを示していた。UTP incorporation assayに見られる短い約267塩基の産物は2本鎖RNAを特異的に切断するRNase IIIに耐性であったことから、すでに報告のあるhTERTのterminal transferase活性産物 (③のモード) であることが考えられた。

Ⅲ. hTERTは細胞内でRdRPとして機能する

hTERTが*in vitro*でRdRP活性を示すことが証明されたが、細胞内でも同様にRdRPとして機能することが立証されれば哺乳類での内在性siRNA合成経路の存在を示す重要な根拠となる。そこで細胞内にも*in vitro* UTP incorporation assayと同様の約530塩基のヘアピン型RNA (センス+アンチセンス型RMRP) が存在するか否かを

Northern blottingにより検討した。hTERTとRMRPをともに発現するHeLa細胞、293T細胞およびMCF7細胞よりそれぞれ抽出したtotal RNAを用いて検討したところ、いずれの細胞内にもセンス+アンチセンス型RMRPの存在が確認された (図5A)。これらの細胞内におけるRMRPアンチセンス鎖の発現はRNase protection assayによっても確認されたが、hTERTの発現のない細胞ではセンス+アンチセンス型RMRPやRMRPアンチセンス鎖の発現は認められず、細胞内でのRMRPアンチセンス鎖合成はhTERT依存性であることがわかった。以上の結果から、ヒトの細胞内でもhTERTがRdRPとしてback-primingによるRMRPの相補鎖合成に関与していることが示唆された。

Ⅳ. hTERTを介した内在性siRNAの発現とRNAサイレンシング

hTERTがRdRP活性によりRMRPのアンチセンス鎖を合成する結果、細胞内では何が起きるのであろうか。センス+アンチセンス型RMRPの細胞内での機能を考える上で、我々は興味深い現象を見出した。RMRPの過剰発現を試みたところ、hTERTを発現している細胞株では、導入したRMRPの細胞内発現が確認されるにも関わらず細胞内RMRPの総発現量が減少したのである (図5B)。一方で、hTERTを過剰発現させると内在性のRMRP発現量は減少し、逆にhTERTの発現を抑制するとRMRP発現量は増加した。これらの現象は、RMRPに対する転写後抑制、すなわちhTERT依存性にRMRPの発現量を転写後に

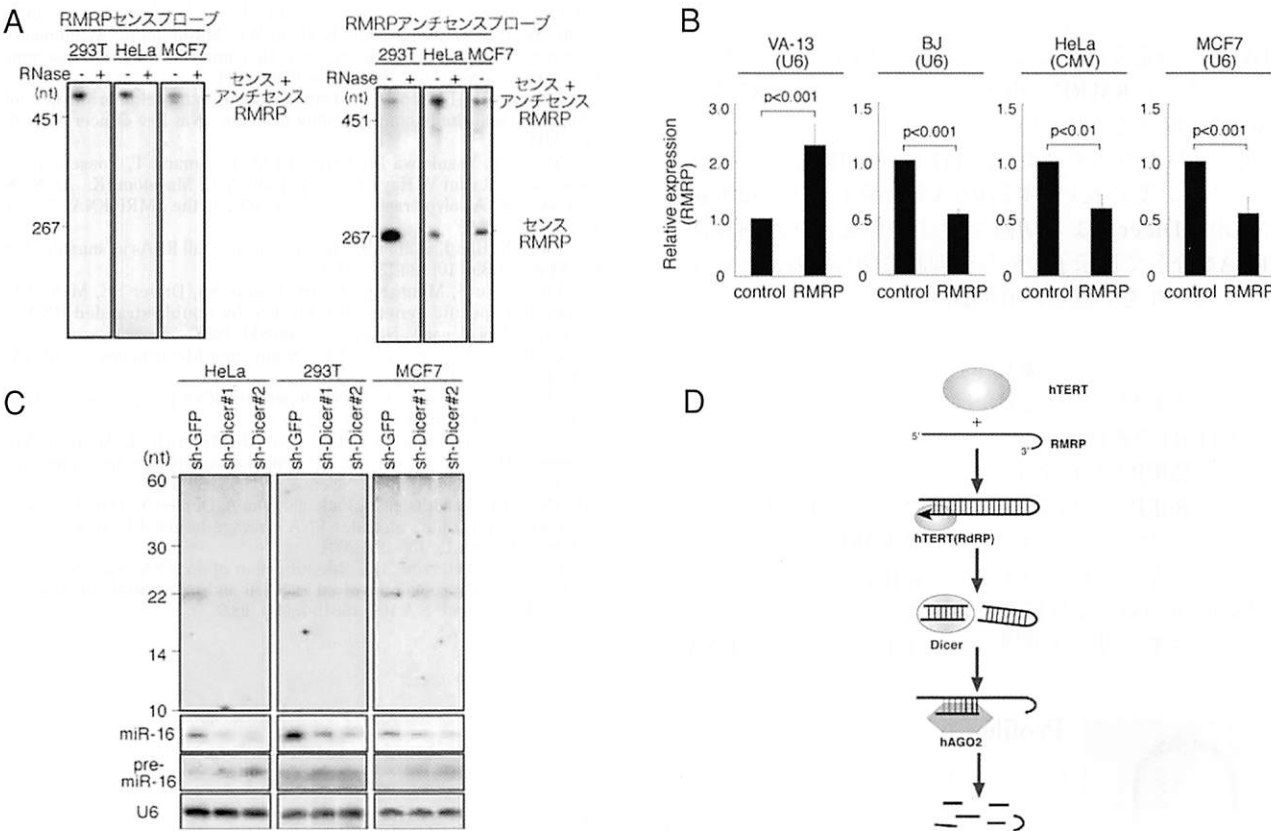


図5. hTERTのRdRP活性とRNAサイレンシング (文献5より転載・改変)
A. hTERT発現細胞におけるセンス+アンチセンス型RMRPの発現。B. hTERT発現細胞ではRMRPの導入によりRMRPの総発現量が減少する。C. Dicer依存性に発現するRMRP特異的な内在性siRNA。D. hTERTが仲介するRNAサイレンシングのモデル。hTERTはRdRP活性によりRMRPの相補鎖を合成。合成されたヘアピン型2本鎖RNAをDicerが切断。切り出された内在性siRNAはhAGO2に取り込まれ、相補的な配列を持つRNAの発現を抑制。

抑制する機構が細胞内に存在することを示唆していた。

モデル生物ではRdRPが内在性siRNAの合成に携わることが知られていた。内在性siRNAの重要な機能の一つが標的RNAの転写後抑制である。我々はhTERTにより合成されたセンス+アンチセンス型RMRPがDicerによる切断を受けて内在性siRNAとなり、RMRPを標的としたRNAサイレンシングに参与している可能性があると考えた。Dicerによる切断を経て合成されるRNAの鎖長は22塩基前後と一定している。そこでRMRPに特異的な短いRNAの有無をNorthern blottingにより検討した。種々のプローブを用いた検討の結果、hTERTを発現する細胞株において、RMRPの21塩基から40塩基の部位に設定したプローブによりセンス鎖とアンチセンス鎖とがともに検出される22塩基のRNAの存在が確認された。これらのRNAはDicerによる切断端に合致する5'-monophosphateおよび2', 3'-hydroxyl groupの構造を有し、その発現がDicerに依存していたことから、Dicerが能動的に切断した生成物であると考えられた(図5C)。Dicer依存性に合成されるこの22塩基のRNAの発現量はRMRPの発現量とは逆相関の関係にあり、22塩基のRNAがRMRPの発現を負に制御していることが示唆された。内在性siRNAはArgonaute蛋白に結合して機能する。ヒトにはhAGO1からhAGO4まで4種のAGO蛋白が知られるが、外来性に導入したsiRNAは主にhAGO2に結合して作用することが知られている¹¹⁾。我々の同定した22塩基のRNAが内在性siRNAであるならば、hAGO2に結合して機能している可能性が高いと考えられた。そこでAGO蛋白の免疫沈降により結合するRNAについて検討したところ、RMRPに由来するこの22塩基のRNAがhAGO2に取り込まれていることが確認された。

我々は以上の結果により、hTERTがRdRP活性によってヘアピン型の長い2本鎖RNAを合成し、長い2本鎖RNAからDicerによる切断を受けて形成された内在性siRNAを介して遺伝子の転写後抑制に参与する、という新しいモデルを立証した(図5D)。

今後に向けて

今回我々が提唱したモデルはテロメラーゼとして知られるhTERTの新機能の発見という側面に加え、哺乳類におけるRdRPの存在を初めて立証したモデルでもある。このヒトRdRPの発見に続き、哺乳類同様にRdRPはないとされていたショウジョウバエでもRdRPの存在が報告された¹²⁾。今後これらの生物ではRdRPの存在に立脚したRNA研究の新たな展開が見込まれる。

モデル生物を用いた研究では、RdRPや内在性siRNA

が遺伝子発現の転写後抑制だけでなくヘテロクロマチン形成による転写抑制にも働くことが報告されている。果たしてヒトRdRPはヘテロクロマチン形成に参与するのか、ヒトRdRPや内在性siRNAはどのような遺伝子群・どのような生命現象を制御しているのかなど、明らかにすべき課題は山積している。このような謎を一つ一つ解明しながら、今後は本研究の成果を*in vitro*, *in vivo*でのRNA増幅技術やRNA医薬開発、特に新たながん治療法開発へと発展させていきたい。

謝 辞

平成24年度(第9回)金沢大学十全医学賞受賞にあたり、本賞の運営に携わっておられます皆様に厚く御礼申し上げます。本研究遂行にあたり、テロメラーゼ研究に携わる機会を与え研究の基礎から御指導を賜りました恩師である金沢大学医薬保健研究域医学系分子移植学 井上正樹教授、同 京哲講師、本研究を強力に牽引し結実に導いて下さりました国立がん研究センター研究所がん幹細胞研究分野長 増富健吉先生、本研究を共に進めて下さった安川麻美さん、古内美穂さん、岡本奈緒子さん、Vivi Kasimさん始め国立がん研究センター研究所がん幹細胞研究分野の皆様、多くの御助言、御助力を賜ったDana-Farber Cancer InstituteのWilliam C. Hahn先生、理化学研究所 林崎良英先生、同 Timo Lassmann先生、金沢大学での研究を支えて下さった金沢大学医薬保健研究域医学系分子移植学 分子病理研究室の皆様に感謝いたします。また、これまでに多大な御協力をいただきました金沢大学医薬保健研究域医学系分子移植学教室の諸先生、金沢大学医薬保健研究域医学系分子情報薬理学の諸先生、金沢大学医薬保健研究域保健学系の諸先生、共同研究者の諸先生、日頃より私を支えて下さる全ての皆様に心より感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Kyo S, Takakura M, Fujiwara T, Inoue M. Understanding and exploiting hTERT promoter regulation for diagnosis and treatment of human cancers. *Cancer Sci* 99: 1528-1538, 2008
- 2) Sarin KY, Cheung P, Gilson D, Lee E, Tennen RI, Wang E, Artandi MK, Oro AE, Artandi SE. Conditional telomerase induction causes proliferation of hair follicle stem cells. *Nature* 436: 1048-1052, 2005
- 3) Okamoto N, Yasukawa M, Nguyen C, Kasim V, Maida Y, Possemato R, Shibata T, Ligon KL, Fukami K, Hahn WC, Masutomi K. Maintenance of tumor initiating cells of defined genetic composition by nucleostemin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 20388-20393, 2011
- 4) Martinez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer* 11: 161-176, 2011
- 5) Maida Y, Yasukawa M, Furuuchi M, Lassmann T, Possemato R, Okamoto N, Kasim V, Hayashizaki Y, Hahn WC, Masutomi K. An RNA-dependent RNA polymerase formed by TERT and the RMRP RNA. *Nature* 461: 230-235, 2009
- 6) Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10: 126-139, 2009
- 7) Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391: 806-811, 1998
- 8) Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 136: 642-655, 2009
- 9) Maida Y, Masutomi K. RNA-dependent RNA polymerases in RNA silencing. *Biol Chem* 392: 299-304, 2011
- 10) Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, Weinrich SL, Andrews WH, Lingner J, Harley CB, Cech TR. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human. *Science* 277: 955-959, 1997
- 11) Meister G, Landthaler M, Patkaniowska A, Dorsett Y, Teng G, Tuschl T. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Mol Cell* 15: 185-197, 2004
- 12) Lipardi C, Paterson BM. Identification of an RNA-dependent RNA polymerase in *Drosophila* involved in RNAi and transposon suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 15645-15650, 2009

Profile



略歴	平成9年 3月	金沢大学医学部医学科 卒業
	平成15年 3月	金沢大学大学院医学系研究科博士課程 修了
	平成17年12月	金沢大学医学部附属病院産婦人科 助手
	平成19年 4月	国立がんセンター研究所がん性幹細胞研究プロジェクト研究員
	平成22年 3月	金沢大学医薬保健研究域保健学系健康発達看護学 助教
	平成22年 9月	金沢大学医薬保健研究域医学系分子情報薬理学 助教
	平成25年 1月	国立がん研究センター研究所がん幹細胞研究分野 ユニット長