

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22110007

研究課題名（和文）人工多能性幹細胞作製技術を応用した神経変性疾患細胞機能・回路異常病理の解明

研究課題名（英文）Understanding the neuronal dysfunction/neurocircuit pathology based on iPSC technology

研究代表者

井上 治久（Inoue, Haruhisa）

京都大学・iPS細胞研究所・教授

研究者番号：70332327

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 79,500,000円

研究成果の概要（和文）：iPS細胞から分化した神経細胞のイメージングを行う技術、遺伝子ノックインヒトiPS細胞作製技術、神経細胞迅速分化技術を開発。これらの技術でALS患者運動神経細胞を作製・解析し、新たな病態を明らかにした（Sci Transl Med 2012）。アルツハイマー病患者神経細胞・アストロサイトを作製・解析し、新たな医療の方向性を示した（Cell Stem Cell 2013）。ヒトiPS細胞から分化したグリア系神経前駆細胞を用いて、ALS治療にiPS細胞が細胞源として有用である可能性を示した（Stem Cell Reports 2014）。開発してきた新技術を班員間の共同研究に用いた。

研究成果の概要（英文）：In this research area, we have developed neuro-imaging, gene-knock-in in human iPSCs, and rapid neuro-differentiation technologies. Using these technologies, we generated and analyzed ALS motor neurons and found novel pathogenesis (Sci Transl Med 2012). Also, we generated cortical neurons and astrocytes from Alzheimer's patients, and found a new direction of medicine (Cell Stem Cell 2013). Furthermore, we showed the potential of human iPSCs as a cellular resource for ALS transplantation therapy (Stem Cell Reports 2014).

We have promoted collaborative works with other members in this area by sharing our technology.

研究分野：幹細胞医学分野

キーワード：脳神経疾患 脳・神経 神経科学

1. 研究開始当初の背景

2006年、多能性幹細胞である iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell; 人工多能性幹細胞) の作製技術が開発された (Takahashi *et al.* Cell 126: 663-676, 2006)。それによって、簡便な遺伝子操作にて体細胞から多能性幹細胞の作製が可能になり、疾患患者の遺伝情報を有する患者由来の疾患特異的 iPS 細胞の作製が可能になった。疾患特異的 iPS 細胞を試験管内で罹患臓器に分化させることにより、従来生検困難な患者由来の神経系の細胞を大量に作製することや、病態の模倣を行うことが可能になった。

2008年、米国ハーバード大学のグループが、運動ニューロンの神経変性が生じる ALS の患者 iPS 細胞から運動ニューロンやグリア細胞の分化誘導に成功した (Dimos *et al.* Science 321: 1218-1221, 2008)。また、ウイスコンシン大学のグループにより、脊髄性筋萎縮症患者 iPS 細胞由来運動ニューロンへの分化系を用いて、疾患の表現型である運動ニューロンの数や細胞の大きさの減少が示され、それまでの研究で有効性が示されている薬剤が試験管内モデルでも同様に有効であることが初めて示された (Ebert *et al.* Nature 457: 277-280, 2008)。その後、家族性自律神経不全症患者 iPS 細胞由来自律神経前駆細胞において、疾患の表現型の再現や薬剤の有効性の確認が行われた (Lee *et al.* Nature 461: 402-406, 2009)。これまで、パーキンソン病や Duchenne 型筋ジストロフィー等、約 10 種類の疾患からの iPS 細胞の樹立も報告されている (Park *et al.* Cell 134: 1-10, 2008)。

応募者は、これまで、神経細胞死 (Inoue *et al.* EMBO J 22: 6665-6674, 2003)、神経機能障害 (Inoue *et al.* PNAS 104: 14430-14435, 2007)、非神経細胞 (分子イメージング研究シンポジウム, 東京, 2010) を標的とした神経変性疾患治療研究を行ってきた。

本研究課題により、これまでの研究を発展させることを目指している。

2. 研究の目的

神経変性疾患は、ある特定のニューロサーキット (神経回路) が選択的脆弱性を有し、変性することによって生じる難治性疾患である。神経変性疾患の病因病理は神経細胞機能障害、構造異常タンパク質蓄積、神経細胞死、非神経系細胞による神経変性加速により成立する。本計画では、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell: iPS 細胞) 作製技術を応用して、それらの過程のうち、最も初期の変化である神経細胞機能障害を再現する神経変性疾患モデルの開発を行う。神経変性疾患 iPS 細胞を疾患に罹患する神

経系譜に分化誘導し、シナプス小胞から細胞外への放出活動のシナプス蛍光イメージング、パッチクランプ等の神経細胞活動の電気生理学的解析等により、神経系細胞の機能解析を行う。さらに、神経変性疾患における特定の神経回路の選択的脆弱性の解明をめざす。最終的に、正常・疾患比較および、疾患罹患神経系・非罹患神経系比較により、神経変性疾患における神経細胞機能障害・回路異常病理の解明を行う。

3. 研究の方法

神経変性疾患コントロール、それぞれの数名の患者由来 iPS 細胞もしくは疾患モデル動物由来 iPS 細胞を樹立する。

さらに、樹立した iPS 細胞を用いて、疾患罹患神経系、非罹患神経系細胞への分化誘導系を確立する。分化誘導した神経系の細胞の発現マーカー (転写因子、神経伝達物質、シナプスタンパク質等) の発現を免疫組織学的、生化学的に検証する。

すでに分化誘導した疾患・非疾患神経細胞における、構造異常たんぱく質蓄積、神経細胞の各種ストレスに対する脆弱性を同定できた場合には、構造異常タンパク質とシナプス機能、神経細胞死とシナプス機能の関連について解析を行う。

線維芽細胞からニューロンを作製する direct conversion の技術を応用してマウス ES 細胞/iPS 細胞から迅速に成熟運動ニューロンを作製する技術を確立する。この技術をヒト iPS 細胞に応用し、in vitro でニューロサーキットの再現を行う。作製した運動ニューロンにウイルスベクターを用いて、各種イメージング用コンストラクトを導入し、運動ニューロンのネットワーク形成を解析する。さらに、同様の技術を用いて、コントロールおよび ALS iPS 細胞から運動ニューロンを作製し、in vivo/in vitro でニューロサーキットの再現を試み、分子生物学的解析、direct conversion 技術と合わせて、神経変性疾患、特に ALS における神経機能障害・回路異常病理の解明を行う。

また、これまで蓄積してきたヒト神経変性疾患 iPS 細胞を用いた分化誘導技術・疾患解析技術を、班員間共同研究を通じて、他班員の標的神経疾患の解析への利用をすすめていく。

4. 研究成果

本新学術研究領域において、シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成のために、以下の新技術を確立した。(1) iPS 細胞から、神経変性疾患で変性する神経細胞を分化誘導後、その細胞をウイルスベクターによりイメージングを行う技術、(2) 特定の神経細胞のマーカー遺伝子をレポーター遺伝子として、その遺伝子のプロモーターの下流に

EGFPを導入したヒト iPS 細胞を作製・解析する技術、(3) 線維芽細胞からニューロンを作製する direct conversion の技術を応用して、iPS 細胞から迅速に成熟神経細胞を作製する技術、(4) iPS 細胞から、神経変性疾患で変性する神経細胞を分化誘導後、シングルセルレベルでその細胞を解析する技術、(5) iPS 細胞から、神経変性疾患で変性する神経細胞を分化誘導後、その細胞を用いて、神経変性疾患における初期変化である神経機能障害を検出する技術。

これらの技術を用いて、以下のことを論文発表した。(a) TDP-43 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者 iPS 細胞を用いて運動ニューロンを分化誘導し、シナプス構築のために必要な神経突起の短縮を ALS では生じていたが、RNA 代謝を変化させることにより、神経突起形態が回復することなど、ALS の新たな病態を明らかにした (Sci Transl Med 2012)。(b) 遺伝性および孤発性アルツハイマー病患者 iPS 細胞から分化誘導した神経細胞・アストロサイト内に A β オリゴマーが蓄積し、細胞ストレスを引き起こしているケースがあり、アルツハイマー病の大部分を占める孤発性の治療開発を推進する新たな方向性を示した (Cell Stem Cell 2013)。(c) ヒト iPS 細胞からグリア系神経前駆細胞を分化誘導し、ALS のモデルマウスに移植することで、神経-筋接合シナプス機能を反映した行動異常の進展が抑制され、マウスの生存期間が延長し、ALS の治療に iPS 細胞が細胞源として有用である可能性が示された (Stem Cell Reports 2014)。

さらに、開発してきた iPS 細胞技術を班員間の共同研究に用いる事により、シナプスパソロジーの解明の促進を図った。

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 14 件)

1. Inoue, H. Neurodegenerative disease-specific induced pluripotent stem cell research. *Journal of Pharmacological Sciences*. 115. 2011
2. Inoue, H., Yamanaka, S. The Use of Induced Pluripotent Stem Cells in Drug Development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 89(5)655-661. 2011.
3. Wada, T., Goparaju, SK., Tooi, N., Inoue, H., Takahashi, R., Nakatsuji, N., Aiba, K. Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Derived from Human Embryonic Stem Cells Overexpressing Mutant Superoxide Dismutase 1. *Stem Cells Translational Medicine*. 1(5)396-402. 2012.
4. Kajiwara, M., Aoi, T., Okita, K., Takahashi, R., Inoue, H., Takayama, N., Endo, H., Eto, K., Toguchida, J., Uemoto, S., Yamanaka, S. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 109(31)12538-12543. 2012.
5. Egawa N. et al. Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Science Translational Medicine*. 4(145)145r104. 2012.
6. Tashiro Y, Urushitani M, Inoue H., Koike M, Uchiyama Y, Komatsu M, Tanaka K, Yamazaki M, Abe M, Misawa H, Sakimura K, Ito H, Takahashi R. Motor Neuron-specific Disruption of Proteasomes, but not Autophagy, Replicates Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The Journal of Biological Chemistry*. 287(51)42984-42994. 2012.
7. Imamura, K., Inoue H. Research on neurodegenerative diseases using induced pluripotent stem cells. *Psychogeriatrics*. 12(2)115-119. 2012.
8. Kondo, T., Egawa, N., Hioki, H., Inoue, H., et al. Modeling Alzheimer's Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular A β and Differential Drug Responsiveness. *Cell Stem Cell* 12(4): 487-496. 2013
9. Hirata, N., Nakagawa, M., Fujibayashi, Y., Yamauchi, K., Murata, A., Minami, I., Tomioka, M., Kondo, T., Kuo, T-F., Endo, H., Inoue, H., Sato, Ando, S., Kawazoe, Y., Aiba, K., Nagata, K., Kawase, E., Chang, Y-T., Suemori., H., Eto, K., Nakauchi, H., Yamanaka, S., Nakatsuji, N., Ueda, K., Uesugi, M. A Chemical Probe that Labels Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Reports*. 6(6)1165-1174. 2014.
10. 近藤孝之、井上治久 アルツハイマー病患者由来 iPS 細胞を用いた細胞内 A β 関連ストレスと薬剤応答性の解明 *細胞工学* 32(9)988-989. 2013.
11. 井上治久 人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell:iPS 細胞)と神経変性疾患 *日本内科学会雑誌* 102(9)2267-2272. 2013.
12. Kondo, T., Funayama, M., Tsukita, K., Hotta, A., Yasuda, A., Nori, S., Kaneko, S., Nakamura, M., Takahashi, R., Okano, H., Yamanaka, S., Inoue, H. Focal transplantation of human iPSC-derived glial-rich neural progenitors improves lifespan of ALS mice. *Stem Cell Reports* 3:1-8. 2014.

13. Yoshida, M., Kitaoka, S., Egawa N., Yamane M., Ikeda R., Tsukita K., Amano N., Watanabe A., Morimoto, M., Takahashi J., Hosoi H., Nakahatan, T., Inoue, H., Saito, Megumu K. Modeling the early phenotype at the neuromuscular junction of spinal muscular atrophy using patient-derived iPSCs. *Stem Cell Reports*. 4:1-8. 2014.
14. Inoue, H., Nagata, N., Kurokawa, H., Yanamaka, S. iPSC cells: A game changer for future medicine. *The EMBO Journal*, 33(5):409-417. 2014.

[学会発表](計 41 件)

1. Inoue, H. iPSC Cell Banking facilitating Disease-specific iPSC research. CIRM iPSC Cell Banking Workshop. 2010.11.17. San Francisco, USA
2. Inoue, H. iPSC Cell Technology and Motor Neuron Disease. International Symposium on Motor Neuron Disease and Perry Syndrome in Tokyo. 2011.2.22. Tokyo, Japan
3. 井上治久 iPSC 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究 日本老年精神医学会 2011.6.16. 東京
4. 井上治久 iPSC 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究 第 52 回日本神経学会学術大会 2011.5.20. 名古屋
5. Kitaoka, S., Tsukita, K., Takahashi, K., Okita, K., Yamada, Y., Izumi, Y., Kaji, R., Nakahata, T., Takahashi, R., Yamanaka, S., Inoue, H. Generation of patient-specific induced pluripotent stem cells carrying mutation in sod1. ISSCR 10th Annual Meeting. 2012.6.14. Yokohama, Japan.
6. Yahata, N., Asai, M., Iwata, N., Inoue, H. Anti-A β drug screening platform using human iPSC cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2012.9.18. Nagoya, Japan.
7. Kondo, T., et al. Generation of disease-specific induced pluripotent stem cells from familial amyotrophic lateral sclerosis. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2012.9.19. Nagoya, Japan.
8. Egawa, N., et al. Generation motor neurons through patient-specific iPSCs with mutant TDP-43. The 42nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience. 2012.10.15. New Orleans, USA.
9. Yahata, N., Asai, M., Iwata, N., Inoue, H. Anti-Amyloid β drug validation using human iPSC cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. The 42nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience. 2012.10.17. New Orleans, USA.
10. Egawa, N., Inoue, H. Generation motor neurons through patient-specific iPSCs with mutant TDP-43. Cold Spring Harbor Laboratory: Neurodegenerative Diseases. 2012.11.28-12.1. New York, USA.
11. Egawa, N., et al. Generation Motor Neurons Through Patient-specific Ipscs With Mutant Tdp-43. The 23rd International Symposium on ALS/MND. 2012.12.5. Chicago, USA.
12. 井上治久 iPSC 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012.4.20. 福岡
13. 井上治久 筋萎縮性側索硬化症(ALS)由来 iPSC 細胞 第 53 回日本神経学会学術大会シンポジウム S(2)-9: 神経疾患 iPSC 細胞の現状と展望 2012.5.24. 東京
14. Inoue, H. Modeling Alzheimer's disease using patient-specific iPSCs reveals stress phenotypes. Stem Cells & Cell Signaling - 2013 Meeting on 'Assays to Regenerative Medicine, Tissue Engineering & Therapeutics' 2013.5.1. Waltham, USA.
15. Inoue, H. Unraveling neurodegenerative-disease mechanisms using patient-specific iPSCs. ISSCR 11th Annual Meeting, Session Plenary III: Disease Modeling. 2013.6.13. Boston, MA, USA.
16. Kondo, T., Takahashi, R., Inoue, H. Efficient derivation of functional astrocytes from human induced pluripotent stem cells. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2013.6.20 Kyoto, Japan.
17. Egawa, N., Takahashi, R., Inoue, H. Generation of motor neurons through patient-specific iPSCs with mutant TDP-43. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2013.6.21. Kyoto, Japan.
18. Inoue, H. Neurodegenerative disease-specific iPSC cell research. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Human Induced Neuronal Cells and Neurodegenerative Diseases -The Next Stage of iPSC and iN

- Cells in Neuroscience Field. 2013.6.22. Kyoto, Japan.
19. Inoue, H. Stem cells: from research to medical application. BioUANL 2013 From biotechnology to bioeconomy in Mexico, Monterrey. 2013.10.14. Nuevo Leon, Mexico.
 20. Inoue, H. Unraveling neurodegenerative diseases using patient-specific iPSCs. MRC-CRM, The University of Edinburgh. 2013.10.22. Edinburgh, U.K.
 21. Inoue, H. Unraveling neurodegenerative diseases using patient-specific iPSCs. CAMBRIDGE STEM CELL CLUB, Cambridge Stem Cell Institute. 2013.10.24. London, U.K.
 22. Inoue, H. The use of iPSC cells toward drug development for neurodegenerative diseases. The 7th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences iPSC Cells in Drug Discovery & Development, Session 1: Neurological disease (1). 2014.1.16. Osaka, Japan.
 23. Inoue, H. Unraveling neurodegenerative diseases by somatic cell reprogramming. International symposium "New Frontier of Molecular Neuropathology 2014". 2014.3.16. Tokyo, Japan.
 24. 井上治久 人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell: iPSC 細胞) と神経変性疾患 第 110 回 日本内科学会総会 2013.4.13. 東京
 25. 江川齊宏、井上治久 iPSC 細胞を用いた ALS の病態解析. 第 54 回日本神経学会学術大会 シンポジウム「iPSC 細胞研究の現状と展望」2013.5.29. 東京
 26. 井上治久 iPSC 細胞技術を用いた神経変性疾患のモデルデザイン 第 34 回日本炎症・再生医学会 2013.7.2. 京都
 27. 井上治久 iPSC 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究 第 48 回天然物化学談話会 2013.7.4. 大津
 28. 井上治久 iPSC 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究 第 5 回日本創傷外科学会総会・学術集会 2013.7.12. 京都
 29. 井上治久 iPSC 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究 第 22 回日本 Cell Death 学会学術集会 2013.7.19. 京都
 30. 江川齊宏、井上治久 患者由来 iPSC 細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症の病態再現 第 86 回日本生化学会大会シンポジウム「iPSC 細胞技術を用いた神経疾患研究の進歩と今後の展望」2013.9.13. 横浜
 31. 江川齊宏、井上治久 患者由来 iPSC 細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症の病態再現 第 86 回日本生化学会大会 シンポジウム「iPSC 細胞技術を用いた神経疾患研究の進歩と今後の展望」2013.9.13. 横浜
 32. 井上治久 iPSC 細胞技術を用いた神経変性疾患への挑戦 第 10 回宮崎サイエンスキャンプ 2014.2.15. 宮崎
 33. 今村恵子、和泉唯信、月田香代子、古谷博和、江良折実、中畑龍俊、梶龍兒山中伸弥、井上治久 家族性筋萎縮性側索硬化症患者由来 iPSC 細胞を用いた疾患モデルの作製 第 55 回日本神経学会学術大会 2014.5.22. 福岡
 34. 近藤孝之、舟山美里、月田香代子、堀田秋津、安田明正、海苔聡、金子慎二郎、中村雅也、高橋良輔、岡野栄之、山中伸弥、井上治久 ヒト iPSC 細胞由来のアストロサイトを用いた ALS モデルマウスの脊髄移植治療 第 55 回日本神経学会学術大会 2014.5.22. 福岡
 35. Inoue, H. Unraveling neurodegenerative-disease mechanisms using patient-specific iPSCs. The 5th East Asia Neurology Forum (EANF). 2014.4.11. Kaohsiung, Taiwan.
 36. Inoue, H. Unraveling neurodegenerative diseases by iPSC cell technology. Stem Cell Summit 2014, 11th Stem Cell Research & Regenerative Medicine Conference. 2014.4.24. Cambridge, MA, USA.
 37. Inoue, H. iPSC technology for the study of Neural degeneration and regeneration. Cold Spring Harbor Asia Conference Disease Modeling & Drug Discovery. 2014.8.26. Suzhou, China.
 38. Inoue, H. The use of iPSC cells toward the treatment of neurodegenerative diseases. Integrated Symposium of Basic and Clinical Neuroscience: Induced pluripotent stem (iPS) cells: from basic research to clinical application. 2014.9.11. Yokohama Japan.
 39. Inoue, H. Using iPSCs to study neurological disorders. 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology & Joint Congress of 19th Japan Congress of Neuropsychiatry. 2014.10.2. Tsukuba, Japan.
 40. Inoue, H. iPSC cells for the study of neurodegenerative diseases. Brain Conference 2014. 2014.11.8. Seoul, Korea.
 41. 井上治久 iPSC 細胞を用いた ALS 再生医療研究 シンポジウム 5 神経系・感覚器

の再生医療と幹細胞生物学, 第14回 日本再生医療学会総会 2015.3.19. 横浜

〔図書〕(計4件)

1. Kondo T., Takahashi R., Inoue H. Stem Cells and Cancer Stem Cells. Springer. 2011.
2. Kitaoka S., Kondoh H., Inoue H. Induced Stem Cells. Nova Science Publishers Inc. 2011.
3. 近藤孝之、井上治久、高橋良輔 大脳皮質神経細胞への分化誘導 ES・iPS細胞実験スタンダード 再生・創薬・疾患研究のプロトコールと臨床応用の必須知識 III. 217-225. 2014.
4. 近藤孝之、井上治久 ヒト多能性幹細胞を用いた疾患研究と創薬開発の展開 ES・iPS細胞実験スタンダード 再生・創薬・疾患研究のプロトコールと臨床応用の必須知識 V. 338-344. 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: アルツハイマー病予防治療薬のスクリーニング法

発明者: 高杉展正、櫻井隆、清水瑠奈

権利者: 学校法人順天堂

種類: 特許

番号: 特願 2014-132309

出願年月日: 2014年6月27日

国内外の別: 国内

〔その他〕

アウトリーチ:

iPS細胞作製技術を用いた神経疾患の研究 再生医療の実現化プロジェクト/京都大学 iPS細胞研究所共催 公開シンポジウム「再生医学研究の最前線」2013.1.27. 神戸

報道:

- ・iPS使いALS新薬 京大グループ 有効な物質 特定難病研究進化を発見 読売新聞 page1.2012.8.2
- ・難病 ALS 治療に道 京大、iPS で薬候補発見 日本経済新聞 朝刊 page1.2012.8.2
- ・iPS細胞で病態再現 京大など アルツハイマー病患者から作製 神経細胞内に凝集物蓄積 京都新聞 朝刊 page1.2013.2.22

ホームページ:

井上研究室:

<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/inoue/>

京都大学 iPS細胞研究所 CiRA(サイラ):

<https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/index.html>

(1)研究代表者

井上 治久 (INOUE, Haruhisa)

京都大学 iPS細胞研究所 教授

研究者番号: 70332327

(2)研究分担者

櫻井 隆 (SAKURAI, Takashi)

順天堂大学医学部 教授

研究者番号: 70225845

日置 寛之 (HIOKI, Hiroyuki)

京都大学医学研究科 助教

研究者番号: 00402850

(H25-H26)

江川 斉宏 (EGAWA, Naohiro)

京都大学 iPS細胞研究所 特定研究員

研究者番号: 20534340

(H24-H25)

北岡 志保 (KITAOKA, Shiho)

京都大学 iPS細胞研究所 特定研究員

研究者番号: 00545246

(H22-H23)