

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：63801

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2012～2016

課題番号：24113003

研究課題名(和文) 中心小体の構築原理の解明

研究課題名(英文) Toward elucidating mechanisms of centriole formation

研究代表者

北川 大樹(KITAGAWA, DAIJU)

国立遺伝学研究所・分子遺伝研究系・教授

研究者番号：80605725

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 78,400,000円

研究成果の概要(和文)：中心小体は真核生物において進化的に保存された細胞小器官であり、細胞分裂、染色体分配制御に重要である。中心小体はカートホイール構造を基底部に有する構造体であり、細胞周期進行に伴い段階的に形成されていくが、その分子基盤に関しては不明な点が多い。本研究では、ヒト培養細胞における中心小体構築の初期過程の解析に焦点をおき、その分子機構の一端を明らかにした。中心小体のコピー数が一つに制限される保証機構に関しても新たなモデルを提示した。さらに、中心体の成熟過程の分子機構に関しても新たな知見を加えた。

研究成果の概要(英文)：The mechanisms of centrosome duplication have been a long-standing mystery in biology and represent an important open question in biology. Like the genetic material, centrosome duplication occurs once per cell cycle, such that the two resulting centrosomes assemble a bipolar spindle during mitosis, ensuring proper chromosome segregation. We established a molecular basis for the onset of centriole formation by demonstrating that direct association of STIL with Plk4 and subsequent STIL phosphorylation by Plk4 lead to centriolar loading of HsSAS-6 for centriolar cartwheel assembly in human cells. Furthermore, we demonstrated a “swift negative feedback” that the coordinated action of the three key factors can trigger the onset of procentriole formation and, concurrently, ensure formation of a single procentriole per parental centriole. We also demonstrated a mechanism regulating the conversion from premature daughter centrioles to functional mother centrioles in human cells.

研究分野：細胞生物学

キーワード：細胞分裂 中心体 中心小体複製 細胞生物学

## 1. 研究開始当初の背景

中心体の存在は一世紀以上前に既に発見されており、その後電子顕微鏡の発達に伴い、半世紀前には中心体内部にシリンダー型の特徴的な構造体である中心小体が存在していることが明らかにされた。中心小体のおおまかな構造は種間を通じて進化的に保存されており、中心体マトリックスを周囲に集積させることで中心体を形成している。近年、線虫初期胚、ショウジョウバエ培養細胞などをモデルとし、RNAiを利用したゲノムワイドスクリーニングにより中心小体複製に必須の因子群の同定が行われた。特に先駆的な仕事として挙げられるのがRNAi黎明期に行われた線虫初期胚をモデルとしたスクリーニングである。Open Reading Frameと推定された遺伝子をRNAi法により網羅的に発現抑制し、中心小体複製の異常から細胞分裂に支障をきたす表現系に注目し、その原因遺伝子の機能解析が行われた。これらの中で、中心体に局在する蛋白質に特徴的なモチーフであるcoiled-coilドメインを有するものをSpindle Assembly abnormal protein family (SAS family)と命名し、それらが中心小体複製に必須であることを示した。この因子群は進化上良く保存されており、他のモデル生物を用いた同様のスクリーニングにおいても、これらの相同体が中心小体複製に必須であることが示されている。また、種々のモデル系を用いて、SAS family以外にも中心小体複製に関与する因子の同定が現在も精力的に進められている。さらに、上記と相補的なアプローチとして、マススペクトロメトリーを利用したプロテオーム解析も進められており、生化学的に単離した中心体の構成因子が次々と同定されている。中心小体は幾つかの段階を経て構築される。初期過程においては中心小体の基底部分であり、その9回対称性を規定するカートホイール構造が構築され、その後伸長及び成熟過程を経てその構築が完了する。各過程は細胞周期に同調して進行するが、どのような分子間相互作用を介して中心小体が段階的に構築されていくかは不明な点が多かった。さらに、中心体構造が周囲にPCMと呼ばれる不定形のマトリックス様構造を形成し、微小管形成中心として機能する分子機構に関しても不明な点が多いのが課題であった。

## 2. 研究の目的

中心小体は幾つかの段階を経て構築される。初期過程では、基底部分であるカートホイール構造が構築され、その後伸長及び成熟過程を経てその構築が完了する。各過程は細胞周期に同調して進行するが、どのような分子間相互作用を介して中心小体が

段階的に構築されるかは不明な点が多い。我々は中心小体構築開始の分子機構を解明することを目的とし、以下の研究課題を設定した。

## ① ヒト中心小体構成因子群の網羅的フェノーム・インタラクトーム解析

近年、中心小体プロテオーム解析により約40の進化上保存されたヒト中心小体構成因子群が同定された。しかし、これら因子群の機能及び相互作用ネットワークなど全貌に関しては明らかにされていない。本研究では、ヒト培養細胞において、これら因子群の網羅的RNAiによるフェノーム解析を遂行し、中心小体複製に必須の因子群の同定及び各因子間の階層構造の記述を行う。相補的なアプローチとして、これら因子群のインタラクトーム解析を行い、どのような蛋白質複合体形成を介して中心小体が段階的に構築されていくのかを解明する。また、これら因子群の細胞内ダイナミクスの解析を行う。

## ② AIDシステムを利用した中心小体構成因子群の機能解析

既知の中心小体複製に必須の因子、①で同定した新規因子群の体系的な機能解析を行う手段として、AID Conditional Knockout法を利用し、段階的な中心小体構築過程における表現系を観察する。例えば、従来の教科書的な記述では中心小体複製はG1後期-S期に開始するとされているが、開始点と定義できるカートホイール構造形成が開始する細胞周期上の時期は明らかにされていない。そこで、カートホイール構造形成に必須の因子であるSAS-6をAID法によりヒト培養細胞から細胞周期中の任意の時期に一過的に発現抑制し、中心小体構築開始の時期を特定する。約15分という迅速な速度で標的蛋白質の分解や再発現が可能なこの手法を用いることで、細胞周期上のどの時点で中心小体複製の各段階が完了するのか、また各段階に必要な因子の同定を行う。

## 3. 研究の方法

## ① ヒト中心小体構成因子群の網羅的フェノーム・インタラクトーム解析

## ① 中心小体複製フェノーム解析

ヒト培養細胞において、中心小体構成因子群の網羅的RNAiによるフェノーム解析を遂行する。蛍光顕微鏡から得られた像を画像処理することにより、蛍光ラベル化した中心小体マーカーのシグナルを数値化し、RNAiによる表現形を迅速かつ定量的にモニターする。同様の方法により、蛍光ラベル化した他の中心小体構成

因子を用いてスクリーニングを行うことも可能であり、中心小体構築過程における各因子間の階層構造の詳細な記述を行う。容易に **semi-stable** 細胞株を作出可能な **pEBtet** ベクターを用いて、**GFP** を付与した個々の中心小体構成蛋白質を発現する **U2OS** 細胞を作製する。これら因子群は恒常的、または一過的に中心小体に局在することが予想され、他因子に対する **RNAi** 処理後の局在の有無により、因子間の中心小体構築過程における階層性が検討できる。また、これら因子群の細胞周期に応じた細胞内ダイナミクスの観察も行う。

#### ②中心小体インタラクトーム解析と中心小体構築初期における分子機構の解析

①で同定した、新規中心小体構成因子がどのような複合体形成を通じて、中心小体形成に寄与しているのか、インタラクトーム解析を行う。特に、中心小体形成初期における分子機構に着目し、既知の因子も含めて関与しうる分子間結合を生化学的、細胞生物学的に解析し、その意義を明確にする。

### ② AID システムを利用した中心小体構成因子群の機能解析

#### ① HCT116 細胞を利用したジーンターゲットイング及び AID システムの導入

AID システムは、植物ホルモンのオーキシンに応答して、特定のタンパク質である AID を **SCF-TIR** ユビキチン化酵素複合体が認識して分解する機構を動物細胞に導入することで、約 15 分という迅速な速度で AID タグを付与した標的蛋白質の分解や再発現が可能な画期的なシステムである。相同組み換えが容易なヒト細胞株 **HCT116** に対して、**CRISPR-Cas9** システムを利用し、内在の標的遺伝子に **AID-tag** を付与した **stable line** を作出する。最初に、カートホイール構造の構成因子である **SAS-6** を対象にして実験を行い、カートホイール構造が細胞周期上いつ形成されるかを明確にする。操作の一例としては、中心小体複製が行われるとされている **G1-S** 期の各ステージにおいて選択的に **SAS-6** を分解させ、それによるカートホイール構造および中心小体形成への影響を、複数の中心小体分子マーカーを用いた免疫染色による観察や、電子顕微鏡観察による中心小体の構造学的観察によって明らかにする。

#### ② 中心小体複製の各段階の細胞周期上の時期の同定

進化上中心小体複製に必須の既知の蛋白質群、即ち、**Cep192**、**Plk4**、**STIL**、**Cep135**、**CPAP** についても同様の解析を行い、形成のどのステップに関与してい

るのかを解明する。これにより、細胞周期の進行と中心小体複製の各段階との関連性についても、より詳細な記述が可能になる。さらに、①で同定した中心小体複製制御に関与する新規因子群についても検討を行う。

### 4. 研究成果

#### 1) 中心体形成初期の分子機構

(Ohta et al. (2014), Gupta et al. (2017))

中心小体の複製はその基底部にあたるカートホイール構造から始まる。これまで、中心小体複製に必須の蛋白質である **HsSAS-6** が自己会合することで、カートホイール構造の中心部分が構築されるモデルを提唱してきた。しかし、*in vitro* の系では **HsSAS-6** 単独では自己会合の効率が十分ではないこと、同様に中心小体に初期過程に必須の役割を果たす **Plk4**、**Cep152**、**STIL** などが **HsSAS-6** の中心小体局在に必須であることから、上流カスケードに位置する因子群が相互作用することでカートホイール構造が形成されやすい環境を整えている可能性が考えられた。このプロセスを担う分子機構を明らかにするために、**Plk4**、**Cep152**、**STIL**、**HsSAS-6** の物理的相互作用を検討し、以下の知見を得た。これまでの解析から、**Plk4** が **STIL** と結合しリン酸化することで、リン酸化された **STIL** が **HsSAS-6** と結合し複合体を形成することで中心小体構築が開始される分子機構を明らかにした。さらに各因子の精製蛋白質を用いることで、この過程を *in vitro* で再現することに成功している。さらに、この過程でカートホイール構造が構築され始めるのと同時に、**Plk4** の中心小体における局在が一カ所に限局されるという **negative-feedback** 機構を見出した。このモデルによって、母中心小体の根本で新たに複製される娘中心小体の数が一つに限定されるメカニズムが説明しうると考えている。すなわち、中心小体が新たに形成されることを感知すると同時に、他の中心小体ができないように阻止するという **negative-feedback** 機構が中心小体の **one on one rule** を保障していると考えられる事が可能である。この知見は、中心小体複製研究における大きなコンセプトを提示するものである。

#### 2) *de novo* 中心体形成の分子機構

(Shiratsuchi et al. (2015))

中心小体前駆体の形成過程に関与する因子を同定する目的で、中心小体複製開始に必須である因子 **HsSAS-6** と **STIL** の結合タ

ンパク質の同定を試みた。方法としては、ヒト培養細胞である HeLa 及び 293T 細胞から抽出した可溶性画分を出発材料とし、HsSAS-6 または STIL 抗体を用いて各々のタンパク質を含む複合体を免疫沈降法により精製後、マスマスペクトロメトリー解析を行った。その結果、HsSAS-6 または STIL と細胞内で特異的に複合体を形成する可能性があるタンパク質を 50 程度検出した。これらの結合タンパク質候補群の機能解析を行う目的で、ヒト培養細胞において各因子に対する RNAi を用いた機能ゲノミクス解析を行った。その結果、STIL 免疫沈降画分中に検出された RBM14 を RNAi により発現抑制した細胞において、中心小体マーカーである centrin の過剰形成が観察された。

RBM14 の発現抑制により、centrin foci の過剰形成が観察されたが、この構造体がどの程度内在の中心小体に類似するのかを検討する目的で、各種中心小体マーカーを用いたヒト培養細胞における免疫染色、及び電子顕微鏡観察による構造学的解析を行った。これらの構造体は中心小体の middle-distal end を認識するマーカーでは染色されたが、中心小体構築の初期過程において形成され、基底部にあたるカートホイール構造のマーカーではほとんど染色されなかった。これはまったく予想外の結果であり、これまでは中心小体構築にはカートホイール構造が必須であるとされていた定説を覆すものである。さらに、電子顕微鏡によりこの中心小体様構造体を観察したところ、そのほとんどが中心小体 3 連微小管を含む無定形の構造体であることを見出した。構造的には中心小体前駆体とも考えられるが、中心小体を取り囲む中心小体周辺物質 (PCM) を集積させており、またその周囲には微小管が重合している様子も観察されたことから、微小管形成中心としての機能はある程度保持している事が推測された。

次に、RBM14 発現抑制により中心小体様構造体が過剰に形成される分子メカニズムを検討した。ヒト培養細胞 293T において内在の RBM14 と STIL が共沈することを確認した。さらに、酵母ツーハイブリッド法及び精製リコンビナントタンパク質を用いた GST-pull-down assay により、RBM14 の C 末端領域と STIL の N 末端領域が直接結合することを見出した。さらに、中心小体様構造がどのように形成されるのか、そのダイナミクスの詳細を観察することを目的として GFP-centrin を発現している HeLa 細胞を RBM14 RNAi 処理後に、長時間蛍光ライブイメージングを行った。その

結果、驚くべきことに GFP-centrin で標識される中心小体様構造体は細胞質中において de novo 合成により形成されることを見出した。実際、RBM14 の発現を RNAi により抑制した細胞においては、細かい GFP-centrin foci が細胞質中にて融合することで凝集し、既存の中心小体に局在する GFP-centrin foci と同程度の大きさに成長することが観察された。これまで、新規の中心小体は既存の中心小体の近傍で構築されると考えられていたが、今回のケースにおいては既存の中心小体から離れた細胞質中にて de novo で中心小体様構造体が合成されるという新たな現象を見出した。

### 3) 娘-母中心小体変換の分子機構 (Tsuchiya et al. (2016))

中心小体は進化的に保存されていることから、中心小体を構成する因子や仕組みについても保存されていることが推察される。この考えに基づいてバイオインフォマティクスを駆使した解析により、これまでにハエの Ana1 が中心小体形成に重要であることが示唆されているが、その詳細の機能やヒトを含む脊椎動物でのホモログは知られていないことを見出した。そこでまず、Ana1 のアミノ酸配列から二次構造を予測し、1 つ 1 つの二次構造情報をもとに Blast によって解析し、他種に存在するホモログの候補を選定した。さらに、それらの相同性を比較検討することで進化上非常に保存された領域を見出した。この結果により、Ana1 のヒトでのホモログは Cep295 である可能性が強く示唆されたため、Cep295 の中心小体形成における機能に注目し解析を行った。RNAi 法を用いて Cep295 をヒト培養細胞内で発現抑制し、中心小体マーカー分子の挙動を共焦点顕微鏡により観察した。その結果、Cep295 を発現抑制した細胞では、中心小体の数が著しく減少し、単極紡錘体の形成が顕著であった。これらの結果は Cep295 が新規の中心小体形成必須因子であることを示している。次に詳細な機能を理解するため、Cep295 の中心小体形成経路への影響を検討した。Cep192 はこれまで、中心小体形成経路の最上流因子であり、微小管形成中心能の獲得に必須であることが広く認められている。Cep295 を発現抑制した細胞では、Cep192 が娘中心小体に局在できず娘中心小体の成熟過程が著しく阻害される様子が観察された。加えて、この未熟な中心小体は母中心小体としての性質、すなわち微小管形成中心としての機能や新しい娘中心小体を産み出す能力が完全に失われていることがわかった。また超解像

顕微鏡を用いて中心小体の微細な構造を観察すると、Cep295 は中心小体形成の比較的早い段階で Cep192 が局在するための足場のような構造体を形成している様子が確認された。これらの結果は Cep295 が Cep192 の上流で作用していることを強く示唆している。

#### 4) 超解像顕微鏡によるカートホイール構造構成因子の局在解析

(Yoshiba et al. submitted)

ヒト培養細胞である U2OS 細胞において内在の Plk4、STIL、HsSAS-6 の細胞周期依存的な細胞内局在、特に 娘中心小体形成過程での詳細な局在を観察した。この三因子は中心小体形成に必須の進化的に保存された因子であり、各々単独の過剰発現で娘中心小体を同時に複数形成できる限られた因子である。娘中心小体形成過程の全てにおいて、この3因子は局在を共にしていた。最初に、母中心小体壁上に約 100 nm 幅のドット上に3因子は共局在し、興味深いことに、細胞周期が G1 期から S 期に進行すると、ドット状から縦方向に伸長していく様子が観察された。これまでの電子顕微鏡の観察などから、これはカートホイール構造が幾つかの層として積み上げられ、娘中心小体の基底部を形成する過程を現していると推測される。Cep192 が娘中心小体細胞壁に局在する前から、上記の3因子の共局在が観察されることから、かなり早期の段階で3因子のアッセンブリーから、秩序だったカートホイール構造の層形成が完了していることが示唆される。着目すべきは、Cep192 がマークする娘中心小体細胞壁の位置を考慮すると、3因子のアッセンブリーが娘中心小体基底部から約 100nm ほど離れた場所から始まり、その後縦方向に伸びていく点である。想定外ではあるが、母中心小体壁近傍で一度3因子は複合体を形成したのちに、カートホイール構造として取り込まれることが推測される。次に、カートホイール構造の役割を明確にすることを目的に、AID (Auxin-inducible-degron) 法を用いて、内在 HsSAS-6 を短時間でタンパク分解により除去できる HCT116 細胞株の作製を行った。この細胞株においては、植物ホルモンであるオーキシンを添加することにより、細胞質に存在する HsSAS-6 は 30 分程度、中心小体に局在する HsSAS-6 は 3-6 時間程度で分解することが確認された。G1 期から HsSAS-6 を分裂期にいたるまで分解続けると、予想どおり、娘中心小体の形成は完全に阻害された。

一方、S 期中期に一過的にオーキシンを添加した場合には、娘中心小体は形成され、次の細胞周期においても微小管形成中心として機能した。これら一連の結果は、カートホイール構造が娘中心小体形成初期には重要であるが、形成途中から前駆体の安定性には必要でないことを示している。細胞周期の中心小体形成過程におけるカートホイール構造の役割を明確に示した初めての知見である。

#### 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 9 件)

1. Gupta A., Tsuchiya Y., Ohta M., Shiratsuchi G. and \*Kitagawa D. (2017) NEK7 is required for G1 progression and procentriole formation. **Molecular Biology of the Cell**, 28, 2123-2134. doi: 10.1091/mbc.E16-09-0643. (\* corresponding author) 査読あり

2. \* Okamoto N., Tsuchiya Y., Kuki I., Yamamoto T., Saitsu H., \*Kitagawa D. and \* Matsumoto N. (2017) Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, 5, 585-591. Doi: 10.1002/mgg3.303. (\* corresponding author) 査読あり

3. Jin M., Pomp O., Shinoda T., Toba S., Torisawa T., Furuta K., Oiwa K., Yasunaga T., Kitagawa D., Matsumura S., Miyata T., Tan T.T., Reversade B. and \* Hirotsune S. (2017) Katanin p80, NuMA and cytoplasmic dynein cooperate to control microtubule dynamics. **Scientific Reports**, 12, 739902. doi: 10.1038/srep39902. 査読あり

4. Tsuchiya Y., Yoshiba S., Gupta A., Watanabe K. and \*Kitagawa D. (2016) Cep295 is a conserved scaffold protein required for generation of a bona fide mother centriole. **Nature Communications**, doi: 10.1038/ncomms12567. (\* corresponding author) 査読あり

5. Matsuura R., Ashikawa T., Nozaki Y. and \*Kitagawa D. (2016) LIN-41 inactivation leads to delayed centrosome elimination and abnormal chromosome behavior during female meiosis in *Caenorhabditis elegans*. **Molecular Biology of the Cell**, 27, 799-811. doi: 10.1091/mbc.E15-10-0713. (\* corresponding author) 査読あり

6. \*Zitouni S., \*Francia M.E., Leal F., Gouveia S.M., Nabais C., Duarte P., Gilberto S., Brito D., Moyer T., Kandels-Lewis S., Ohta M., Kitagawa D., Holland A.J., Karsenti E., Lorca T., Lince-Faria M., \* Bettencourt-Dias M. (2016) CDK1 prevents unscheduled PLK4-STIL complex 1 assembly in centriole biogenesis. **Current Biology**, 26, 1-11. 査読あり

7. Shiratsuchi G., Takaoka K., Ashikawa T., Hamada H. and \*Kitagawa D. (2015) RBM14 prevents assembly of centriolar protein complexes and maintains mitotic spindle integrity. **The EMBO Journal**, 34, 97-114 (\* corresponding author) 査読あり

8. Shiratsuchi G. and \*Kitagawa D. (2015) Suppression of the ectopic assembly of centriole proteins ensures mitotic spindle integrity. **Molecular and Cellular Oncology**, DOI:10.1080/23723556.2014.1002717 (\* corresponding author) 査読あり

9. Ohta M., Ashikawa T., Nozaki Y., Kozuka-Hata H., Goto H., Inagaki M., Oyama M. and \*Kitagawa D. (2014) Direct interaction of Plk4 with STIL ensures formation of a single procentriole per parental centriole. **Nature Communications**, doi: 10.1038/ncomms6267. (\* corresponding author) 査読あり

[学会発表] (計 14 件)

1. 北川 大樹

Cracking the mystery of nine-ness: the mechanisms of centriole formation  
日本生物物理学会 (招待講演) 2012 年

2. 北川 大樹

中心小体 de novo 合成を起因とする染色体不安定化  
遺伝研研究会 (招待講演) 2012 年

3. 北川 大樹

中心小体複製における普遍的原理の解明  
アステラス病態代謝研究会 (招待講演) 2012 年

4. Daiju Kitagawa

Direct interaction of Plk4 with STIL ensures formation of a single procentriole per parental centriole.  
Centrosome and spindle pole bodies (EMBO conference) (招待講演) 2014 年

5. Rieko Matsuura, Daiju Kitagawa

LIN-41 regulates continuous centrosome activation during oogenesis through suppression of CDK-1 pathway in C.elegans.  
C. elegans Development, Cell Biology and Gene expression meeting (招待講演) 2014 年

6. 土屋 裕樹, 北川 大樹

Human -Anal is a novel licensing daughter centriole to become mother centriole.  
日本分子生物学会 (招待講演) 2014 年

7. 太田 緑, 北川 大樹

The molecular basis ensuring the formation of a single daughter centriole per parental centriole.  
日本分子生物学会 (招待講演) 2014 年

8. 太田 緑, 土屋 裕樹, 吉場 聡子, Akshari Gupta, 北川 大樹

中心小体複製に介在する基本原理  
日本細胞生物学会 (招待講演) 2015 年

9. 北川 大樹

中心小体構築開始の分子基盤の解明  
BMB2015 (招待講演) 2015 年

10. 北川 大樹

中心小体複製の分子機構の研究  
日本生化学会 (奨励賞受賞講演) 2016 年

11. 北川 大樹

進化的に保存された中心小体複製の基本原理  
大阪大学生命機能研究科セミナー (招待講演) 2016 年

12. Daiju Kitagawa, Satoko Yoshiba

Crucial functions of the cartwheel structure in human procentriole formation  
Centrosome meeting 2017 (国際学会) 2017 年

13. Daiju Kitagawa

A two-step model for centriole duplication  
SNU-NIG meeting (招待講演) (国際学会) 2017 年

14. Daiju Kitagawa

A two-step model for centriole duplication  
KSBMB (招待講演) (国際学会) 2017 年

[図書] (計 3 件)

1. 北川大樹 (2017) 進化的に保存された中心体の複製と成熟過程の分子機構 **生化学**, 8月号 奨励賞受賞総説, 489-497

2. 北川大樹 (2013) 中心小体構築と複製の分子メカニズム **細胞工学**, vol. 32, No.3, 285-290

3. 北川大樹 (2012) 中心小体複製の分子機構 **生化学**, 2月号 minireview, 119-124

6. 研究組織

(1)研究代表者

北川 大樹 (Kitagawa Daiju) (国立遺伝学研究所・分子遺伝研究系・教授)  
研究者番号: 80605725

(2)連携研究者

白土 玄 (Shiratsuchi Gen) 国立遺伝学研究所・分子遺伝研究系・博士研究員)  
研究者番号: 80625533

吉場 聡子 (Yoshiba Satoko) 国立遺伝学研究所・分子遺伝研究系・助教)  
研究者番号: 70642213