

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25117009

研究課題名(和文)ニューロン・ミクログリア相関による機能的神経回路形成の分子基盤の解明

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanisms involved in the formation of functional neuronal network by neuron-microglia interaction

研究代表者

高坂 新一(Kohsaka, Shinichi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・名誉所長

研究者番号：50112686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 51,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、機能的神経回路形成におけるミクログリアの役割、特にシナプス刈り込みにおける機能を明らかにすることを目的に解析を行った。脳発達期におけるシナプス刈り込み現象が明確である霊長類マーモセットを用いた検討を中心に行った。正常マーモセット脳では、シナプスピーク期である生後3ヶ月齢と刈り込みにあたる生後6ヶ月齢ではミクログリアの機能的関与が異なる可能性が示された。また、自閉症モデルマーモセットを用いた解析では、ヒト自閉症患者で見られる行動異常とシナプス刈り込み不全が再現されることが示された。この刈り込み異常にはミクログリアの機能が起因していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have studied to clarify the role of microglia in the formation of functional neural circuit, especially the role in the synaptic pruning by using common marmosets, non-human primate models, because they showed clear synaptic pruning in the brain during developmental phase. In the cerebral cortex of the normal marmosets, we showed the possibility that the microglia was involved in synaptic pruning at the age of 3 months old. Furthermore, we prepared the autism spectrum disorder (ASD) model marmosets and demonstrated the insufficient synaptic pruning observed in the ASD patients. We have also suggested the abnormal function of microglia judged from the morphological changes of the cells. We speculated that the abnormal synaptic pruning observed in the ASD patients might be caused by the abnormal function of microglia.

研究分野：神経化学

キーワード：ミクログリア マーモセット 自閉症 刈り込み

## 1. 研究開始当初の背景

ミクログリアは神経細胞との相互作用から神経機能の変化を察知し、種々の機能分子を分泌することで神経細胞の機能調節、修復や除去に関わる脳内のグリア細胞である。近年、脳画像解析技術や二光子レーザー顕微鏡を用いたライブイメージング技術の革新的な進歩により、アストロサイト等他のグリア細胞と連携したグリアアセンブリの一要員として、積極的に神経活動を調節していることが明らかにされつつある。特に、脳発達期の神経回路形成の異常ならびに機能維持機構の破綻が病因の一因である統合失調症や発達障害患者において、発症初期や病態進行時にミクログリアの異常性が報告されている。

## 2. 研究の目的

神経回路形成時には一過性に過剰なシナプスが形成され、その後シナプスの刈り込みが行われ成熟した神経回路となる。このシナプスの刈り込み現象におけるミクログリアの機能解明は、高次脳機能の理解に加え精神疾患や発達障害の神経病態の解明においても極めて重要な研究課題である。そこで、本研究では、ミクログリアに着目し、シナプスの刈り込みを含む機能的神経回路成熟の分子基盤の解明を目指す。本研究では、マウスを用いた解析のみならず、ヒトと同じ霊長類であるマーモセットも実験対象とすることで、ヒト疾患でのグリア機能の評価へとつなげたい。

## 3. 研究の方法

高坂を研究代表とする本研究班は、マウスを用いた研究を担当する内野(平成26年度まで分担研究者)とマーモセットを用いた研究を担当する一戸(平成26年度まで連携研究者、平成27年度から分担研究者)が共同研究体制をとり、脳発達過程の分子発現ならびに機能形態学的解析を通してミクログリアの機能解明を目指す。正常脳のみならず、病態脳(バルプロ酸を用いた発達障害モデル)を用いた解析を通じて、ニューロン・ミクログリア相関に基づいた機能的神経回路形成の分子基盤の解明を目指す。ただし、マウスにおいてはシナプスの刈り込み現象が顕著ではないため、27年度からはマーモセットを主な研究対象とした。

## 4. 研究成果

### (1) 脳発達過程におけるミクログリアの挙動の解析

#### (1-1) マウスにおけるミクログリア

ミクログリア特異的にEGFPを発現するIba1-EGFPトランスジェニックマウスにおいて、抗GFP抗体を用いた免疫組織染色法により生後1日齢、1週齢、2週齢、3週齢、4週齢、8週齢の大脳皮質のミクログリアの数、局在ならびに形態を解析した。その結果、

ミクログリアの数は生後発達につれて増加し、生後2週齢においては大脳皮質のほぼ全域に局在することを確認した。生後3週齢においてはミクログリアの突起が顕著に発達し、その突起の先端がブートン様の丸い構造を示す特徴的な形態が観察された。4週齢以降、成体でみられるラミファイド型のミクログリアに成熟することを確認した。

#### (1-2) マーモセットにおけるミクログリア

抗Iba1抗体を用いた免疫組織染色法により、脳発達過程における大脳皮質12野でのミクログリアの数、局在ならびに形態を、生後直後、生後2ヶ月齢、3ヶ月齢、6ヶ月齢、及び成体で解析した。ミクログリアは生後直後大脳皮質にまばらに局在していたが、生後2ヶ月齢では大脳皮質のほぼ全域に局在していた。ミクログリアの数は生後2ヶ月齢までに急速に増加し、3ヶ月齢でピークに達した後、有意に減少することが明らかとなった。またミクログリア突起数や分岐数に関しては、生後発達に伴い大きな変動は認められないが、突起の長さは成体になるにつれ長くなることを見出した。ミクログリア数がピークに達する3ヶ月齢ではマウス3週齢と同様に突起の先端がブートン様構造を示すものが多く観察された。

### (2) マーモセット脳発達過程におけるシナプス形成の解析

ヒトの脳発達過程では新生児から小児期にかけてシナプス形成が活発に行なわれ、小児期にピークに達した後シナプス数が減少していくいわゆるオーバーシュート型シナプス数の変動を呈することが知られているが、マーモセットに関する知見はほとんどない。そこで、マーモセットのシナプス数変動パターンを明らかにするため、大脳皮質前頭連合野、側頭連合野、一次視覚野における第III層の錐体細胞におけるスパインの総数を経時的に計測した。その結果、いずれの領域においてもスパイン数は生後3ヶ月でピークに達しその後減少していくことが明らかとなり、マーモセットでもヒトと同様のオーバーシュート型シナプス変動を示すことが明らかとなった。このことは、霊長類でみられるシナプスの刈り込みの分子基盤を解析して行く上で、非常に重要な知見である。また、このスパイン数ピーク期がミクログリア数ピーク期と一致している点も興味深い。

### (3) マーモセット脳発達過程におけるニューロン・ミクログリア形態学的相互作用の解析

細胞内色素注入法と免疫組織化学的手法との組み合わせによりニューロン及びミクログリアを可視化し、大脳皮質における挙動を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。正常脳の発達過程でニューロンの樹状突起のシャフトやスパインに対してミクログリアが突起を伸ばして触る様子が観察され、スパイン

数がピークである3ヶ月齢と刈り込み期である6ヶ月では異なる特徴を有していた。3ヶ月齢では前述のごとくミクログリア突起の先端がしばしばブトン様の特徴的な構造を示すことを見出した。また、電子顕微鏡を用いた観察を行なったところ、スパインのみならずプレシナプスへもミクログリア突起の接触が見られることが明らかとなった。

#### (4) 脳発達過程における遺伝子発現変化の解析

##### (4-1) マウスにおける遺伝子発現解析

ミクログリア機能分子であるサイトカインやケモカイン、またその受容体やグルタミン酸受容体や Shank などのシナプス機能分子に着目し、プライマーアレイおよび独自プライマー(約300遺伝子)を用いた定量PCR法により、脳発達過程(生後2日齢、2週齢、4週齢)の大脳皮質における遺伝子発現を解析した。生後直後発現が高くその後低下する遺伝子、すなわち神経細胞の分化・移動や大脳皮質の層形成に関与すると考えられる遺伝子(例;CXCL4)や、生後2週齢以降に発現が増加する遺伝子、すなわちシナプス・神経回路形成に関与すると考えられる遺伝子(例;rantes)など、発現プロファイルの異なる遺伝子を複数確認した。さらに、正常発達脳と発達障害の病態モデルマウスであるバルプロ酸投与マウスの病態脳との比較から、特に発現の差が顕著な分子として rantes (CCL5)を見いだした。rantes については、生後4週齢において、病態脳での発現は大脳皮質において約10倍、海馬においては約20倍増加していたが、小脳においてはほぼ同じであった。

##### (4-2) マーモセットにおける遺伝子発現解析

オーバーシュート型シナプス変動、すなわちシナプス刈り込みに関わる分子基盤を明らかにするため、生後直後、生後2ヶ月齢、3ヶ月齢、6ヶ月齢及び成体の大脳皮質(前頭葉、側頭葉、後頭葉)についてジーンチップを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。3ヶ月齢をピークとするシナプスの数的変化と同調した発現を示す遺伝子やシナプス刈り込み期である生後6ヶ月齢で発現がピークになる遺伝子など、複数の発現パターンを示すことが明らかとなった。前者の例として Iba1 や CX3CR1 などのミクログリア関連遺伝子など、後者の例として C1q や mGluR5 などが見出された。

#### (5) バルプロ酸暴露自閉症様モデルマーモセットの作出

妊娠60日目の雌マーモセットにバルプロ酸、以下VPAを7日間経口投与し、生まれ来た仔を自閉症様モデルマーモセットとして用いた。作製したモデルマーモセットは、新奇出会わせ試験や逆転学習などの行動解析により、他者への興味の減少や固執性などの自閉症様行動を示すことが確認できた。

VPAマーモセットは脳重量が増加しており、生後3ヶ月齢から6ヶ月齢にかけてのシナプス刈り込みが不十分であり、自閉症患者における刈り込み不全を再現できていた。

#### (6) 自閉症様モデルマーモセットにおけるミクログリアの挙動の解析

抗Iba1抗体を用いた免疫組織染色法により、VPAマーモセットでは正常マーモセットよりIba1染色性が弱いことと、生後6ヶ月齢におけるミクログリア密度が有意に減少していることが明らかになった。ミクログリア形態を詳細に解析したところ、生後3ヶ月齢の正常マーモセットで多く観察されたブトン状ミクログリア突起がVPAマーモセットでは有意に減少していることと、VPAマーモセットのミクログリアはIba1陰性領域が多く出現していることを見いだした。種々の脳疾患で観察されるミクログリアは細胞体が大きく突起が太く短い活性化型を呈することが知られているが、今回明らかになったVPAマーモセットにおけるミクログリア形態は一般的な活性化型にあてはまらず、既報の自閉症患者脳やHDLS患者脳で観察されるミクログリアの特性に類似していた。VPA暴露による自閉症様モデルマーモセットの大脳皮質で観察されたこれらの形態の特性はミクログリアの機能低下を示唆していると考えている。

#### (7) マーモセットからのミクログリア単離

ミクログリアの機能異常を検討するため、磁気細胞分離法を用いてマーモセット大脳皮質からのミクログリア単離を試みた。単離されたミクログリアは抗Iba1抗体及び抗P2Y12抗体陽性であり、CD11b陽性細胞が約98%と高純度であった。さらに、脳内で観察されるラミファイド型の形態を維持しており、貪食能も有していることが明らかになった。

#### 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38件)

1. Yasue M, Nakagami A, Nakagaki K, Ichinohe N, \*Kawai N. (2018) Inequity aversion is observed in common marmosets but not in marmoset models of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. **Behav Brain Res.** 234: 36-40. doi: 10.1016/j.bbr.2018.01.013. (査読有)
2. Madry C, Kyrargyri V, Arancibia-Carcamo IL, Jolivet R, Kohsaka S, Bryan RM, Attwell D. (2018) Microglial Ramification

- Surveillance, and Interleukin-1 Release Are Regulated by the Two-Pore Domain K<sup>+</sup> Channel THIK-1. *Neuron* 97(2): 299-312. doi: 10.1016/j.neuron.2017.12.002.
3. Kikuchi R, Hamanoue M, Koshimoto M, Kohsaka S, \*Nakajima K. (2017) Response of the GABAergic System to Axotomy of the Rat Facial Nerve. *Neurochem Res.* 43(2):324-339. doi: 10.1007/s11064-017-2427-1. (査読有)
  4. \*Tomioka I, Ishibashi H, Minakawa EN, Motohashi HH, Takayama O, Saito Y, Popiel HA, Puentes S, Owari K, Nakatani T, Nogami N, Yamamoto K, Noguchi S, Yonekawa T, Tanaka Y, Fujita N, Suzuki H, Kikuchi H, Aizawa S, Nagano S, Yamada D, Nishino I, Ichinohe N, Wada K, Kohsaka S, \*Nagai Y, \*Seki K. (2017) Transgenic Monkey Model of the Polyglutamine Diseases Recapitulating Progressive Neurological Symptoms. *eNeuro* 28;4(2). doi: 10.1523/ENEURO.0250-16.2017. (査読有)
  5. Füger P, Hefendehl JK, Veeraraghavalu K, Wendeln AC, Schlosser C, Obermüller U, Wegenast-Braun BM, Neher JJ, Martus P, Kohsaka S, Thunemann M, Feil R, Sisodia SS, \*Skodras A, \*Jucker M. (2017) Microglia turnover with aging and in an Alzheimer's model via long-term in vivo single-cell imaging. *Nat Neurosci.* 20(10):1371-1376. doi: 10.1038/nn.4631. (査読有)
  6. Doolen S, Cook J, Riedl M, Kitto K, Kohsaka S, Honda CN, Fairbanks CA, Taylor BK, \*Vulchanova L. (2017) Complement 3a receptor in dorsal horn microglia mediates pronociceptive neuropeptide signaling. *Glia.* 65(12):1976-1989. doi: 10.1002/glia.23208. PMID: 28850719 (査読有)
  7. Kishikawa S, \*Sato S, Kaneto S, Uchino S, Kohsaka S, Nakamura S, \*Kiyono H. (2017) Allograft inflammatory factor 1 (Aif1) is a regulator of transcytosis in M cells. *Nat Commun* 8: 14509. doi: 10.1038/ncomms14509. (査読有)
  8. \*Nakajima K, Kanamatsu T, Koshimoto M, Kohsaka S. (2017) Microglia derived from the axotomized adult rat facial nucleus uptake glutamate and metabolize it to glutamine in vitro. *Neurochem Int* 102:1-12. doi: 10.1016/j.neuint.2016.10.015. (査読有)
  9. 佐柳友規、高坂新一. (2017) 脳内ミクログリアの機能. *日本生物学的精神医学会誌*, 28 (2): 69-75 (査読無)
  10. Mathews A, Ohsawa K, Buckland ME, Kesavadas C, Ratheesan K, Kusumakumary P, Burger PC, Kohsaka S, \*Graeber MB. (2016) Microglioma in a child - a further case in support of the microglioma entity and distinction from histiocytic sarcoma. *Clin Neuropathol* 35(5): 302-313. doi: 10.5414/NP300938. (査読有)
  11. \*Hayashi Y, Morinaga S, Zhang J, Satoh Y, Meredith AL, Nakata T, Wu Z, Kohsaka S, Inoue K, \*Nakanishi H. (2016) BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. *Nat Commun* 31;7: 11697. doi: 10.1038/ncomms11697. (査読有)
  12. Nakajima K, Kanamatsu T, Koshimoto M, Kohsaka S. (2016) Microglia derived from the axotomized adult rat facial nucleus uptake glutamate and metabolize it to glutamine in vitro. *Neurochem Int* 102: 1-12. doi: 10.1016/j.neuint.2016.10.015. (査読有)
  13. \*Takatsuru Y, Nabekura J, Ishikawa T, Kohsaka S, Koibuchi N. (2015) Early-life stress increases the motility of microglia in adulthood. *J Physiol Sci* 65(2): 187-194. doi: 10.1007/s12576-015-0361-z. (査読有)
  14. Sasaki T, Aoi H, Oga T, Fujita I, Ichinohe N. (2015) Postnatal development of dendritic structure of

- layer III pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex of marmoset. **Brain Struct Funct** 220(6):3245-58. doi: 10.1007/s00429-014-0853-2. (査読有)
15. Ichinohe N. (2015) On-going elucidation of mechanisms of primate specific spine development using the common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Neuroscience research** 93; 176-178. doi: 10.1016/j.neures.2014.10.019. (査読無)
  16. 佐柳友規、一戸紀孝、高坂新一. (2015) ニューロン-ミクログリア相関による神経回路の成熟. **生体の科学**, 66 (6): 536-540 (査読無)
  17. 一戸紀孝. (2015) 自閉症の早期診断法. **日本生物学的精神医学会誌**, 26: 109-113 (査読無)
  18. Masuda T, Nishimoto N, Tomiyama D, Matsuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Kohsaka S, \*Tsuda M, \*Inoue K. (2014) IRF8 is a transcriptional determinant for microglial motility. **Purinergic Signal** 10(3): 515-521. doi: 10.1007/s11302-014-9413-8. (査読有)
  19. Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, Miyawaki I, Saito K, Suto F, Ichinohe N. (2014) Developmental expression profiles of axon guidance signaling and the immune system in the marmoset cortex: potential molecular mechanisms of pruning of dendritic spines during primate synapse formation in late infancy and prepuberty (I). **Biochem Biophys Res Commun** 444(3):302-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.024. (査読有)
  20. Kawai N, Yasue M, Banno T, Ichinohe N. (2014) Marmoset monkeys evaluate third-party reciprocity. **Biol Lett** 10(5). doi: 10.1098/rsbl.2014.0058. (査読有)
- [学会発表](計 32 件)
1. 佐柳友規、佐々木哲也、境和久、内野茂夫、高坂新一、一戸紀孝. マーモセット発達過程におけるシナプス形成へのミクログリアの関与. 第 37 回日本神経科学大会. 2014 年 09 月 13 日. パシフィコ横浜
  2. 高坂新一. 正常脳と病態脳におけるミクログリアの機能. 第 4 回病態グリア研究会(招待講演). 2015 年 09 月 28 日～. 浜松医科大学
  3. Sasaki T, Oga T, Aoi H, Fujita I, Ichinohe N. Postnatal development of dendritic structure of layer III pyramidal neurons in cerebral cortex of marmoset. Society for Neuroscience 2015 (国際学会). 2015 年 10 月 17 日～2015 年 10 月 21 日. シカゴ
  4. Ichinohe N. A novel ASD model of the new world monkey: common marmoset. Asia Pacific Regional IMFA 2015(国際学会). 2015 年 11 月 06 日～2015 年 11 月 08 日. 上海
  5. Tetsuya Sasaki, Noritaka Ichinohe, Tetsuo Yamamori. Morphological Heterogeneity of dendritic spines of pyramidal cells in marmoset neocortical areas. 第 38 回日本神経科学大会. 2015 年 07 月 28 日～2015 年 07 月 31 日. 神戸
  6. Tomomi Sanagi, Tetsuya Sasaki, Kazuhisa Sakai, Shinichi Kohsaka, Noritaka Ichinohe. Involvement of microglia in the developmental changes of number of spines in the cerebral cortex of marmoset brains. 第 38 回日本神経科学大会. 2015 年 07 月 28 日～2015 年 07 月 31 日. 神戸
  7. 佐々木哲也、山森哲雄、一戸紀孝. 霊長類前頭連合野ニューロンの樹状突起スパイン形態の特異性. 第 121 回日本解剖学会総会. 2016 年 03 月 28 日～2016 年 03 月 31 日. 福島
  8. 佐々木哲也、中垣慶子、真鍋朋子、一戸紀孝. 自閉症モデル霊長類の大脳皮質シナプス形成・再編成の異常. 第 39 回日本神経科学大会. 2016 年 07 月 22 日. 横浜
  9. 佐柳友規、佐々木哲也、真鍋朋子、高坂新一、一戸紀孝. 自閉症モデル霊長類の大脳皮質におけるミクログリアの形態異常. 第 39 回日本神経科学大会. 2016 年 07 月 22 日. 横浜
  10. 一戸紀孝. 精神疾患を考える上でマーモセットモデルは有用か. 第 59 回日本神

- 経化学会大会（招待講演）. 2016年09月09日. 福岡
11. 佐々木哲也, 佐柳友規, 真鍋朋子, 中垣慶子, 高坂新一, 一戸紀孝. 自閉症モデル霊長類の生後発達期神経回路再編成不全の検証. 第59回日本神経化学会大会. 2016年09月08日~2016年09月10日. 福岡
  12. 佐柳友規, 佐々木哲也, 真鍋朋子, 高坂新一, 一戸紀孝. Microglia abnormality in the cerebral cortex of a primate model of autism spectrum disorders. 第59回日本神経化学会大会. 2016年09月08日~2016年09月10日. 福岡
  13. 佐柳友規, 佐々木哲也, 一戸紀孝, 高坂新一. 脳内ミクログリア. 第59回日本神経化学会大会（招待講演）. 2016年09月09日. 福岡
  14. T.SASAKI, T.SANAGI, K.NAKAGAKI, T.MANABE, N.ICHINOHE. Verification of abnormality of postnatal synapse formation/pruning in a primate model of ASD. Neuroscience 2016 (国際学会). 2016年11月16日. サンディエゴ
  15. 一戸紀孝. マーモセットの自閉症モデル. 第104回日本解剖学会関東支部学術集会（招待講演）. 2016年11月19日. 横浜
  16. 佐々木哲也, 真鍋朋子, 中垣慶子, 佐柳友規, 高坂新一, 一戸紀孝. 自閉症モデル霊長類の大脳皮質シナプス形成・再編成の異常. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 2017年03月29日. 長崎
  17. Tetsuya Sasaki, Tomoko Manabe, Keiko Nakagaki, Shinichi Kohsaka, Noritaka Ichinohe. Abnormality of postnatal synapse formation/pruning in a primate model of Autism Spectrum Disorder. 第40回日本神経科学大会. 2017年.
  18. Tetsuya Sasaki, Tomomi Sanagi, Tomoko Manabe, Shinichi Kohsaka, Noritaka Ichinohe. Immune-related Factors Influenced Postnatal Synapse Remodeling in the Primate Cerebral Cortex. 第60回日本神経化学会大会. 2017年.
  19. Tomomi Sanagi, Tetsuya Sasaki, Tomoko Manabe, Keiko Nakagaki, Shinichi Kohsaka, Noritaka Ichinohe. Microglial abnormality in the prefrontal cortex of a primate ASD

model by prenatal exposure of valproic acid. 第60回日本神経化学会大会. 2017年.

〔図書〕(計 1 件)

1. Nakajima K and Kohsaka S. (2013) Interaction of microglia with neurons and astrocytes under lesioned neuronal conditions. In: Neuroglia (Kettenmann H, Ransom BR. eds). Oxford University Press

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

高坂 新一 (Shinichi Kohsaka)  
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所・名誉所長  
研究者番号：50112686

##### (2)研究分担者

内野 茂夫 (UCHINO, Shigeo) (平成 25 年 4 月 1 日~平成 27 年 3 月 31 日)  
帝京大学・理工学部・教授  
研究者番号：30392434

一戸 紀孝 (ICHINOHE, Noritaka) (平成 27 年 4 月 1 日~平成 30 年 3 月 31 日)  
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所・微細構造研究部・部長  
研究者番号：00250598

##### (3)連携研究者

一戸 紀孝 (ICHINOHE, Noritaka) (平成 25 年 4 月 1 日~平成 27 年 3 月 31 日)  
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所・微細構造研究部・部長  
研究者番号：00250598

##### (4)研究協力者

佐柳 友規 (SANAGI, Tomomi)  
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所・微細構造研究部・研究員  
研究者番号：00527012

佐々木 哲也 (SASAKI, Tetsuya)  
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所・微細構造研究部・研究員  
研究者番号：10634066