

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：10105

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15118

研究課題名(和文) 宿主中枢神経系を支配するトキソプラズマ由来ブレインマニピュレーター の 解 明

研究課題名(英文) Study on Toxoplasma-derived brain manipulator which controls central nervous system of hosts

研究代表者

西川 義文(Nishikawa, Yoshifumi)

帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授

研究者番号：90431395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：トキソプラズマは世界人口の3分の1のヒトに感染しており、様々な精神疾患や神経疾患の発症リスクになることが推測されている。しかし、本原虫感染が精神疾患の発症や行動異常に至るメカニズムは解明されていない。そこで本研究では、宿主中枢神経系を支配するトキソプラズマ由来ブレインマニピュレーター の 解 明 を 目 的 と し た。脳機能に関する宿主シグナルに影響を与える原虫分子として、TgGRAIを見出した。TgGRAIはNFkBのシグナルの活性化に関与し、TgGRAI欠損原虫株を用いたマウス行動測定の実験によりTgGRAIの恐怖記憶の固定への関与が示唆された。本研究により、脳機能を改変する原虫因子の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Toxoplasma gondii infects approximately one-third of the human population. T. gondii infection is a risk factor for developing mental diseases and nervous diseases. However, the mechanism(s) underlying the behavioral changes and onset of nervous diseases induced by T. gondii infection remains unclear. Therefore, this study aimed at elucidation of Toxoplasma-derived brain manipulator which controls host central nervous system. We identified TgGRAI as parasite molecule affecting host signal for brain function. TgGRAI activated NFkB signal. Furthermore, experiments of mouse behavior using TgGRAI-deficient parasite suggested that TgGRAI was involved in fear memory consolidation. Our results indicated the presence of parasite molecule for manipulation of host brain function.

研究分野：感染免疫学

キーワード：感染症 中枢神経系 免疫 トキソプラズマ トランスクリプトーム

1. 研究開始当初の背景

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) は世界人口の3分の1のヒト、及びほ乳類・鳥類に感染している細胞内寄生性原虫である。免疫機能が正常な成人に感染した場合は無症状であるが、脳や筋組織に潜伏感染を続けることが知られている。しかし、近年の疫学的な研究から、トキソプラズマ感染が統合失調症やうつ病、アルツハイマー症などの発症リスクとなることが明らかとなりつつある。またトキソプラズマの慢性感染が、ヒトの行動や性格に影響を及ぼすことや、自殺率に関与することも報告されている (Yolken et al., 2009. *Parasite Immunol.*)。マウスを用いた行動実験では天敵であるネコの匂いに対する嫌悪感が減少することが知られており、感染による宿主の行動変化が示唆される (Vyas et al., 2007. *PNAS*)。しかし、トキソプラズマ感染が脳神経系に与える影響は不明であり、精神疾患の発症や行動異常に至るメカニズムも解明されていない。

トキソプラズマ感染が宿主を個体レベルで改変・支配するののかという確証を得るため、我々は原虫感染マウスを用いた行動測定実験系を確立した。感染マウスの脳では、視床を含む間脳において広範囲に原虫が検出された。さらに、感染マウスでは、新奇環境における探索行動の抑制、記憶の固定能力の障害、天敵に対する逃避行動の抑制が確認された。さらに、感染マウスの脳を用いたトランスクリプトームを実施したところ、脳神経細胞の機能障害を示す結果が得られた (Tanaka et al., 2013. *Infect Immun*)。これら研究成果は、中枢神経系に影響を与えるトキソプラズマ由来ブレインマニピュレーターが存在を強く示唆するものである。以上の研究背景から、「トキソプラズマは宿主脳内へ感染することで脳神経細胞を分子レベルで改変し、宿主を個体レベルで支配する」独自の寄生戦略を持つという考えに至った。

2. 研究の目的

以上の研究背景をもとに次の仮説を立てた。

- ・ トキソプラズマが広範囲の脳領域へ侵入し、脳神経細胞に潜伏する。
- ・ 脳神経細胞内で、原虫から放出される分子により細胞が制御不能になる。
- ・ 中枢神経系ネットワークに破綻が生じ、宿主の探索行動、記憶、学習等の情動行動に異常が起こる。

本研究の目的は、トキソプラズマ由来ブレインマニピュレーターを同定し、原虫感染によりどのように脳神経細胞の機能が改変されるのかを解明することであり、以下の3つの研究課題を明らかにする。

(1) 脳神経細胞の網羅的トランスクリプトームにより、細胞の機能が変化している経路を推定する。

(2) 脳神経細胞の機能遺伝子の発現を制御

する原虫因子の同定を行う。

(3) 遺伝子改変原虫を用いた、ブレインマニピュレーターの特定を行う。

3. 研究の方法

本研究では「宿主中枢神経系を支配するトキソプラズマ由来ブレインマニピュレーター」の同定により、脳神経細胞の機能が改変されるメカニズムの解明を目指し、以下の研究課題を実施した。

(1) 脳神経細胞の網羅的トランスクリプトーム

C57BL/6 マウス(野生型マウス)および Toll 様受容体 2 (TLR2) 欠損マウスの胎児脳から神経細胞、ミクログリア、アストロサイトを *in vitro* で誘導し、トキソプラズマのタキゾイト (PLK 株) を感染させた。感染後 20 時間で細胞を回収し、RNA を抽出した。その後、次世代シーケンサー (Illumina Genome Analyzer IIx) を用いた RNA-seq 法によるトランスクリプトーム解析を行った。得られたデータは DEseq により統計解析し、感染により発現変動が認められた遺伝子を抽出した。さらに、Gene ontology 解析により変化が推測される経路を解析した。野生型マウスと TLR2 欠損マウスのデータを比較解析し、TLR2 依存的な発現変動を示す遺伝子群の解析を行った。

(2) 脳神経細胞の機能遺伝子の発現を制御する原虫因子の同定

宿主細胞のシグナル伝達の活性化を測定するため、各々のシグナル伝達に対応する Minimal Promoter (応答エレメント) の制御下でルシフェラーゼ遺伝子を発現するベクターを用い、293T 細胞にトランスフェクションすることでルシフェラーゼ発現を測定するアッセイ系を構築した。選定した Minimal Promoter と対応するシグナル経路を表 1 に示す。

トキソプラズマ由来分子として細胞小器官から分泌されるタンパク質に着目し、デングラニュールから放出されるタンパク質群 18 種およびロプトリーから放出されるタンパク質群 21 種について cDNA をクローニングし、哺乳動物発現用ベクターに挿入した。

上記ルシフェラーゼ遺伝子を発現するベクターと原虫 cDNA を 293T 細胞へ導入し、ルシフェラーゼの発光シグナルのレベルが変化する原虫因子をスクリーニングした。

(3) 原虫因子の遺伝子改変原虫の作製

スクリーニングした原虫因子 (TgGRAI、TgCyp) について、CRISPR/CAS9 法をもとにした以下の方法により当該遺伝子を欠損させたトキソプラズマを作製した。トキソプラズマ用ベクター pSAG1::CAS9-U6::sgUPRT を用いて標的遺伝子のゲノム配列よりガイド RNA を組み込んだ遺伝子欠損用プラスミドを作

製した。ピリメタミンで薬剤選択可能な耐性遺伝子 DHFR-TS 発現カセットを調整し、遺伝子欠損用プラスミドと共にトキソプラズマ株 Pru HXGPRT(-)Ku80(-)株へ導入した。ピリメタミンで薬剤選択し、生存したクローンについて遺伝子レベルおよびタンパク質レベルでの対象遺伝子の欠損を確認した。遺伝子欠損原虫は、細胞侵入能・脱出能、増殖率の性状解析を行い、遺伝子欠損による一般的な感染性に与える影響を確認した。

(4) 脳機能を評価する in vivo 実験系の構築と候補原虫因子の評価

トキソプラズマ急性感染モデルにて、うつ様症状の発現の評価を行った。具体的には、正常マウスと比較して、スクロース嗜好試験ではスクロース嗜好性が低下すること、強制水泳試験では水中での静止時間が増加することを指標に解析した。また、免疫抑制剤デキサメタゾンの投与によりトキソプラズマの再活性化を誘導し、上記のうつ様症状の発現の評価を行った。感染急性期（感染後 10 日）、慢性期（感染後 30 日）、再活性化期（感染後 60 日）の脳組織を採材し、リアルタイム PCR による遺伝子発現の変化、高速液体クロマトグラフィーを用いた神経伝達物質の測定を行った。

トキソプラズマ慢性感染モデルでは、恐怖条件付け試験を指標とした行動実験でマウスの恐怖記憶の固定を評価した。感染 37-41 日目のマウスを測定用チャンバーに入れ、音による刺激の後電子刺激による条件付けを行った。翌日、マウスを同じ測定用チャンバーに入れ、すくみ反応時間を計測した（文脈試験）。その翌日には、マウスを条件付けに使用したものと異なるチャンバーに入れ、条件付けと同じ音刺激を与えた時のすくみ反応時間を計測した（音試験）。恐怖記憶が正常であれば、文脈試験と音試験でマウスはすくみ反応を示す。次に記憶の消去を評価するため、条件付けと同じ音刺激を 30 回連続で与え、すくみ反応時間を計測した。記憶の消去能力が正常であれば、マウスのすくみ反応時間はしだいに減少していく。感染後 40-54 日目のマウスから脳組織を採材し、原虫の定量、遺伝子発現の変化、神経伝達物質の測定、病理組織学的検索を行った。(3) で作製した遺伝子欠損原虫株は、それら感染マウスに対し恐怖条件付け試験を行った。

4. 研究成果

(1) 脳神経細胞の網羅的トランスクリプトーム

TLR2 は TLR ファミリーに属する受容体タンパク質で、トキソプラズマに対する防御免疫の作動に不可欠であることが知られている。また神経炎症等に関連し、中枢神経系におけるその病理学的な機能の研究も進みつつある。そこで、トキソプラズマ感染時、脳細胞

で TLR2 が担う機能の解明を目指し、TLR2 欠損マウスを用いたトランスクリプトーム解析を行った。TLR2 依存的に発現上昇する遺伝子として、As では免疫・ストレス応答関連遺伝子が上位を占めた。免疫・ストレス応答関連遺伝子に加え、MG では細胞分化・増殖関連遺伝子、Neu では代謝関連遺伝子の TLR2 依存的な発現上昇が認められた。一方、TLR2 依存的に発現低下する遺伝子として、As ではイオン輸送関連遺伝子と神経機能関連遺伝子、MG では代謝関連遺伝子と細胞周期・分裂関連遺伝子、Neu では代謝関連遺伝子が認められた。本解析により、脳神経細胞における TLR2 依存的な機能として、原虫排除に必要な脳内免疫の活性化の重要性が示された。

(2) 脳神経細胞の機能遺伝子の発現を制御する原虫因子の同定

トキソプラズマのデンスグラニクルから放出されるタンパク質群 18 種およびロプトリから放出されるタンパク質群 21 種について、宿主細胞のシグナル伝達の活性化に与える影響を解析したところ、候補分子として 2 種 (TgGRAI、TgCyp) を見出した (表 1)。

【表 1】使用したベクターの応答エレメントと対応するシグナル経路および原虫因子の活性

応答エレメント	シグナル経路	TgGRAI *	TgCyp *
cAMP	cAMP/PKA	1.64	1.11
NFAT	カルシウム/カルシニウリン	4.55	1.18
NF-κB	NF-κB	7.86	0.73
血清応答	MAP/ERK	1.16	0.97
血清応答因子応答	RhoA	2.09	1.43
マウス乳癌ウイルス末端反復配列	核内受容体	1.45	1.02
抗酸化剤応答配列	酸化ストレス	1.15	1.77
p53応答配列	DNA損傷	1	1.16
活性化転写因子6応答配列	小胞体ストレス	1.11	22.3
AP1応答配列	MAPK/JNK	0.96	0.84
インターフェロン刺激応答配列	IFN-α	0.55	0.83
sis-誘発性配列	IL-6	1.39	0.85
SAMD結合配列	TGF-β	1.96	1.63

*コントロールに対する活性化の比

TgGRAI はカルシウム/カルシニウリン及び NFκB のシグナルを活性化することが示唆された。これらシグナルは神経細胞やグリア細胞の機能及び神経炎症に関与することが知られており、TgGRAI が脳神経細胞に影響を与えることが推測された。また、TgCyp は小胞体ストレスのシグナルを活性化することが示された。小胞体ストレスは、小胞体内のカルシウム枯渇、細胞への酸化ストレス、変異タンパク質の発現、低グルコース状態や低酸素状態など、様々な生理的ストレスによって生じることが知られている。さらに、小胞体ストレスは様々な神経系疾患（パーキンソン病、ポリグルタミン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など）に関わっている。従って、トキソプラズマ感染も細胞に対してストレス応答を誘導するため、感染による脳病態への TgCyp の関与が示唆された。

(3) 原虫因子の遺伝子改変原虫の作製

スクリーニングした原虫因子 (TgGRAI、TgCyp) について、CRISPR/CAS9 法をもとに当該遺伝子を欠損させたトキソプラズマを作製した。遺伝子欠損原虫の細胞侵入能・脱出

能、増殖率の性状解析を行い、親株原虫と比較して遺伝子欠損原虫の上記性状に変化は認められなかった。

(4) 脳機能を評価する in vivo 実験系の構築と候補原虫因子の評価

トキソプラズマ感染マウスモデルにて、うつ様症状の発現の評価を行った。トキソプラズマ感染急性期および再活性化期にはマウスにうつ様症状が発現することが明らかとなった。この病態には、インターフェロングammaによる炎症反応、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼによるキヌレニンの産生が関与しており、それぞれの阻害剤投与によるうつ様症状の改善が確認された。うつ様症状の発現には神経伝達物質のドーパミン、セロトニンの関与は明らかでなかったことから、本病態には感染による炎症反応により生じるキヌレニンが重要であることが示唆された。

また、慢性感染期にはマウスの恐怖記憶が障害されることが明らかとなった。これらマウスでは恐怖記憶の形成に重要な脳領域である大脳皮質と扁桃体に障害が認められた。感染により大脳皮質ではドーパミン代謝の亢進とノルエピネフリンの低下、扁桃体ではノルエピネフリンとセロトニンの低下が認められた。これら神経伝達物質は恐怖記憶の形成に必要であり、トキソプラズマの脳内感染により脳機能の傷害が起きていることが示唆された。記憶の消去能力においては、感染マウスでも正常であった。上記実験をトキソプラズマの近縁原虫であるネオスポラの感染で実施したが、ネオスポラの感染ではマウスの恐怖記憶の障害は認められなかった。従って、マウスの恐怖記憶の障害はトキソプラズマ感染に特有な生体反応であることが示唆された。

(3) で作製した TgGRAI 欠損株と TgCyp 欠損株を用いてマウスの感染実験を行った。親株原虫 Pru の感染と比較して、TgCyp 欠損株感染マウスの感染後 30 日の生存率に有意差は認められなかった (共に生存率 90%)。TgGRAI 欠損株感染マウスでは 4 割のマウスが感染 12 日までに死亡した。次に、上記実験で生存したマウスについて感染 40 日から恐怖条件付け試験を行った。文脈試験では親株原虫 Pru 感染マウスと TgCyp 欠損株感染マウスにてすくみ反応の低下が認められたが、TgGRAI 欠損株感染マウスの 7 割が非感染マウスと同レベルのすくみ反応を示した。音試験では、親株原虫 Pru 感染マウス、TgCyp 欠損株感染マウス、TgGRAI 欠損株感染マウスですくみ反応の増加は認められなかった。以上のことから、TgGRAI 欠損株感染マウスは視覚からの恐怖記憶が回復していることが示唆され、本反応における TgGRAI の関与が推測された。今回の結果は、脳機能に影響を与えるトキソプラズマ分子の存在を示唆しており、今後はより詳細な分子メカニズムの解

明が必要とされる。

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 4 件)

1. Mahmoud ME, Fereig R, Nishikawa Y. Involvement of host defense mechanisms against *Toxoplasma gondii* infection in anhedonic and despair-like behaviors in mice. *Infect Immun.* 2017;85:e00007-17. doi: 10.1128/IAI.00007-17. 査読有り
2. Ihara F, Nishimura M, Muroi Y, Mahmoud ME, Yokoyama N, Nagamune K, Nishikawa Y. *Toxoplasma gondii* Infection in Mice Impairs Long-Term Fear Memory Consolidation Through Dysfunction of the Cortex and Amygdala. *Infect Immun.* 2016;84:2861-2870. doi: 10.1128/IAI.00217-16. 査読有り
3. Ihara F, Nishimura M, Muroi Y, Furuoka H, Yokoyama N, Nishikawa Y. Changes in neurotransmitter levels and expression of immediate early genes in brain of mice infected with *Neospora caninum*. *Sci Rep.* 2016;6:23052. doi: 10.1038/srep23052. 査読有り
4. Mahmoud ME, Ihara F, Fereig RM, Nishimura M, Nishikawa Y. Induction of depression-related behaviors by reactivation of chronic *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Behav Brain Res.* 2016;298:125-133. doi: 10.1016/j.bbr.2015.11.005. 査読有り

[学会発表] (計 15 件)

1. Yoshifumi Nishikawa. Brain manipulation by intracellular parasite, *Toxoplasma gondii*. The annual Joint International Tropical Medicine Meeting (JITMM2016)、2016年12月9日、Amari Watergate、バンコク (タイ)
2. 猪原史成、西村麻紀、室井善景、Mahmoud Motamed、横山直明、永宗喜三郎、西川義文 : トキソプラズマ感染によるマウスの恐怖記憶固定の障害は大脳皮質および扁桃核における機能異常が引き起こす、第159回日本獣医学会学術集会、2016年9月6日、日本大学・湘南キャンパス (神奈川県・藤沢市)
3. 小林薫、猪原史成、田中沙智、山岸潤也、鈴木穰、西川義文 : トキソプラズマ感

- 染脳神経細胞を用いたケモカイン受容体 CCR5 依存的細胞応答に関するトランスクリプトーム解析、2016年9月6日、第159回日本獣医学会学術集会、日本大学・湘南キャンパス（神奈川県・藤沢市）
4. 猪原史成、西川義文：トキソプラズマ感染によるマウスの恐怖記憶固定の障害は脳皮質および扁桃体における機能異常が引き起こす、第24回分子寄生虫学ワークショップ／第14回分子寄生虫学・マラリア研究フォーラム合同大会、2016年8月23日、帯広畜産大学原虫病研究センター・PKホール（北海道・帯広市）
 5. 檜森結羽、西川義文：*Toxoplasma gondii* デンスグラニユルプロテイン7 (TgGRA7) による宿主細胞内シグナル伝達の調節に関する研究、第24回分子寄生虫学ワークショップ／第14回分子寄生虫学・マラリア研究フォーラム合同大会、2016年8月22日、帯広畜産大学原虫病研究センター・PKホール（北海道・帯広市）
 6. 小林薫、西川義文：トキソプラズマ感染脳神経細胞を用いたケモカイン受容体 CCR5 依存的細胞応答に関するトランスクリプトーム解析、第24回分子寄生虫学ワークショップ／第14回分子寄生虫学・マラリア研究フォーラム合同大会、2016年8月22日、帯広畜産大学原虫病研究センター・PKホール（北海道・帯広市）
 7. 梅田剛佑、西川義文：*Toxoplasma gondii* 由来 Cyclophilin 18 が宿主免疫応答阻止に果たす機能の解明。第24回分子寄生虫学ワークショップ／第14回分子寄生虫学・マラリア研究フォーラム合同大会、2016年8月22日、帯広畜産大学原虫病研究センター・PKホール（北海道・帯広市）
 8. 西川義文：脳を操る細胞内寄生体：トキソプラズマ、分子生物学・生化学合同大会 BMB2015、2015年12月4日、神戸ポートピアホテル（兵庫県・神戸市）
 9. Mahmoud Motamed、猪原史成、Fereig Ragab、西村麻紀、西川義文：トキソプラズマ慢性感染マウスにおける原虫再活性化によるうつ様症状の発現、第85回日本寄生虫学会大会、平成28年3月20日、宮崎市民プラザ（宮崎県・宮崎市）
 10. Fumiaki Ihara, Maki Nishimura, Motamed Elsayed Mahmoud, Yoshikage Muroi, Naoaki Yokoyama, Kisaburo Nagamune, Yoshifumi Nishikawa. *Toxoplasma gondii* infection in mouse impairs long-term fear memory consolidation and downregulates Arc expression. 2nd International Symposium "Matryoshka-type Evolution of Eukaryotic Cells", 2015年9月30日～10月2日、筑波大学・大学ホール A (茨城県・つくば市)
 11. 西村麻紀、田中沙智、猪原史成、室井喜景、山岸潤也、古岡秀文、鈴木穰、西川義文：Transcriptome and Histopathological Changes in Mouse Brain Infected with *Neospora caninum*. 第158回日本獣医学会学術集会、2015年9月8日、北里大学・獣医学部（青森県・十和田市）
 12. 猪原史成、西村麻紀、Motamed E Mahmoud、室井喜景、横山直明、西川義文：トキソプラズマ感染によるマウスの脳内環境の破綻と恐怖記憶固定の障害。第4回感染症若手フォーラム、2015年9月6日～9月7日、「アテーナ海月」コンベンションホール（兵庫県・淡路市）
 13. 猪原史成、西川義文：トキソプラズマ感染神経細胞を用いた TLR2 依存的防御反応に関するトランスクリプトーム解析、第23回分子寄生虫学ワークショップ／第13回分子寄生虫学・マラリア研究フォーラム合同大会、2015年8月30日、帯広畜産大学原虫病研究センター（北海道・帯広市）
 14. 西川義文：マウスにおけるトキソプラズマ感染による「うつ」の中核症状の出現。第23回分子寄生虫学ワークショップ／第13回分子寄生虫学・マラリア研究フォーラム合同大会、2015年8月30日、帯広畜産大学原虫病研究センター（北海道・帯広市）
 15. Fumiaki Ihara, Maki Nishimura, Motamed E Mahmoud, Yoshikage Muroi, Naoaki Yokoyama, Yoshifumi Nishikawa. *Toxoplasma gondii* infection in mouse impairs long-term fear memory consolidation and downregulates Arc expression. 第25回 World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. 2015年8月18日、The Arena and Convention Centre リバプール（イギリス）
- 〔図書〕（計3件）
1. 西川義文：緑書房、寄生虫病学、改訂版第1刷発行2017年3月10日、pp. 47-49（第2章・原虫 2-3原虫各論 II（アピコンプレクサ類）2. コクシジウム II（1）トキソプラズマ、（2）ネオスポラ、（3）サルコシスティス）
 2. 猪原史成、西川義文：獣医寄生虫学会誌（Jpn. J. Vet. Parasitol.）Vol. 15. No. 2、2016年、pp. 90-99（トキソプラズマ感染によるヒトの精神疾患とげ

- つ歯類の行動変化)
3. **西川義文**、猪原史成：医歯薬出版株式会社、医学のあゆみ、259 巻 9 号 2016 年 11 月 26 日号、pp. 952-960 (総説「グローバル感染症トキソプラズマ トキソプラズマ感染が環境と人間活動に及ぼす影響は？」、グローバル感染症最前線-NTDs の先へ-)

[その他]

ホームページ等

研究室ホームページ：

<https://sites.google.com/site/nishihdlab/>

帯広畜産大学原虫病研究センターホームページ：

<http://www.obihiro.ac.jp/~protozoa/>

平成 28 年 8 月 プレスリリース：

http://www.obihiro.ac.jp/press/28/18ronbun-nishikawa_28.pdf

岐阜大学大学院連合獣医学研究科猪原史成さんが日本獣医学会学術集会において「獣医寄生虫学奨励賞」を受賞：

http://www.obihiro.ac.jp/topic/2016/inoharajyusyou_28.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西川 義文 (NISHIKAWA Yoshifumi)

帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授

研究者番号：9 0 4 3 1 4 9 5

(3) 連携研究者

室井 喜景 (MUROI Yoshikage)

帯広畜産大学・畜産学部・准教授

研究者番号：8 0 5 5 2 7 6 0

鈴木 穰 (SUZUKI Yutaka)

東京大学・新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：4 0 3 2 3 6 4 6

(4) 研究協力者

マフムド モタメド (MAHMOUD Motamed)

猪原 史成 (IHARA Fumiaki)

西村 麻紀 (NISHIMURA Maki)

古岡 秀文 (FURUOKA Hidefumi)

フェレイグ ラガブ (FEREIG Ragab)

梅田 剛佑 (UMEDA Kousuke)