

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2011

課題番号：21247031

研究課題名（和文）

細胞内トラフィックとシグナル伝達の時空間的制御

研究課題名（英文）

Spatio-temporal regulation of cellular trafficking and signal transduction

研究代表者

松本 邦弘 (Matsumoto Kunihiro)

名古屋大学・理学研究科・教授

研究者番号：70116375

研究成果の概要（和文）：

(1) 神経は軸索と樹状突起に異なる蛋白質のセットを含んでいる。シナプス小胞およびシナプス小胞蛋白質は、プレシナプス領域に局在するが樹状突起には局在しない。我々は MAPKKK 様キナーゼ LRK-1 が UNC-16 と同一経路で機能し、ゴルジ体からの輸送小胞の形成に必要であることを明らかにした。

(2) 上皮成長因子受容体 (EGFR) の活性化は、EGFR の細胞膜から細胞内エンドソーム画分への局在を引き起こす。これらのイベントは、EGFR による増殖シグナルの制御に重要である。我々は、ROCO キナーゼファミリー LRRK1 が、Grb2 と相互作用することで活性化した EGFR と複合体を形成し、EGFR の早期エンドソームから後期エンドソームへの移行に関与していること、EGFR が LRRK1 の 944 番目のチロシン残基をリン酸化し、そのキナーゼ活性を負に制御していること、この制御が適切な EGFR 細胞内トラフィックに必要であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

(1) Neurons are polarized cells that contain distinct sets of proteins in their axons and dendrites. Synaptic vesicles (SV) and many SV proteins are exclusively localized in the presynaptic regions but not in dendrites. We found that a MAPKKK-like kinase LRK-1 acts in the same pathway as UNC-16 and is required for the formation of proper volume of transport vesicles from Golgi apparatus.

(2) Activation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) triggers trafficking events that relocalize receptors from the cell surface to intracellular endocytic compartments. These events are important for the regulation of mitogenic EGFR signaling. We revealed that leucine-rich repeat kinase 1 (LRRK1), a member of ROCO kinase family, forms a complex with activated EGFR through an interaction with Grb2 and is involved in the trafficking of EGFR from early to late endosomes. We showed that EGFR negatively regulates the kinase activity of LRRK1 by Tyr-944 phosphorylation and that this is required for proper endosomal trafficking of EGFR.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2010年度	13,600,000	4,080,000	17,680,000
2011年度	13,600,000	4,080,000	17,680,000
総計	34,800,000	10,440,000	45,240,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：シグナル伝達、細胞内トラフィック、プロテインキナーゼ、モーター蛋白質

1. 研究開始当初の背景

(1) 神経細胞は極性をもった細胞であり、軸索と樹状突起という異なる機能構造をもつ。軸索と樹状突起の働きの違いは、そこに存在する蛋白質の違いに由来する。さらに、神経細胞はシナプスの再構成や繋ぎ変えなどを行うことが知られており、その際にはシナプス小胞蛋白質局在のダイナミックな変化が何らかのシグナル因子によって誘導されると推測されている。我々は、JNK MAPK カスケードが運動神経におけるシナプス小胞蛋白質の局在を時空間的に制御すること、MAPKKK 様プロテインキナーゼ LRRK-1 が、ゴルジ体からの細胞内トラフィックを介してシナプス小胞蛋白質の極性的な局在を制御することを明らかにしていた。これらの結果は、シナプス小胞蛋白質の軸索特異的な局在制御が、様々なシグナル分子によって時空間的に行われていることを示唆している。

(2) ROCO ファミリーキナーゼ LRRK1 は Ras に似た GTPase ドメインと MAPKKK に似たキナーゼドメインを持つユニークな分子である。LRRK1 のファミリー分子 LRRK2 は、近年家族性パーキンソン病原因遺伝子 (Park8) として同定され、多くの研究室で解析が進められてきた。しかし、LRRK1 及び LRRK2 の生理的役割及び作用機構に関しては不明であった。我々は LRRK1 の機能を解明する目的で、LRRK1 と相互作用する分子を LC-MS/MS 法により探索した結果、レセプターチロシンキナーゼのアダプター分子 Grb2 を同定した。また、siRNA を用いて LRRK1 をノックダウンすると、エンドサイトーシスされた EGFR は早期エンドソームに蓄積し、後期エンドソームに移行しないことを見出ししていた。しかし、早期エンドソームに局在した LRRK1 がどのように EGFR 細胞内トラフィックを制御しているのか、また LRRK1 のキナーゼ活性がどのように制御されているのかは不明であった。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、線虫をモデル動物として、極性をもった蛋白質局在機構が LRRK-1 シグナル伝達経路によりどのように制御されているのか解明を試みる。特に、これらのシグナル伝達経路の上流及び下流で機能する因子を、結合因子のスクリーニングや遺伝学的なスクリーニングにより同定し、それらの因子の機能解析により、シグナル伝達経路の時空間的制御機構と細胞内トラフィックの接点を明らかにする。

(2) 活性化した EGFR はエンドサイトーシスによりすみやかに細胞膜上から取り除かれ、早期エンドソーム、多胞体/後期エンドソームを経てリソソームに送られ分解される。この過程が異常になると、細胞は過剰な EGFR シグナルにさらされ、癌化を促進する。そこで、LRRK1 による

EGFR 細胞内トラフィック制御機構を解明することで、細胞内トラフィックによる EGFR シグナルの時空間的制御機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 線虫の *Lrk-1* 変異体と同様なシナプス小胞の局在異常の表現型を示す変異体を単離し、遺伝子を同定して解析を行う。また、それらの因子による輸送について、時空間的な解析を行う。

(2) LRRK1 が EGFR 細胞内トラフィックにおいてどのように機能しているのか、HeLa 細胞を siRNA 処理し内在性 LRRK1 をノックダウンすることで検討する。EGFR 細胞内トラフィックは、生細胞を Alexa647 でラベルした EGF を用いて可視化し、早期エンドソーム及び後期エンドソームはそれぞれ GFP-Rab5 及び DsRed-Rab7 によって可視化する。これら蛍光標識した分子を用いタイムラプス観察することで、活性化した EGFR の細胞内トラフィックをリアルタイムで解析する。

4. 研究成果

(1) LRRK-1 によるシナプス小胞蛋白質の極性的な局在制御機構

線虫の LRRK-1 は哺乳動物 LRRK2 の線虫ホモログであり、シナプス小胞蛋白質の時空間的制御を行う。LRRK-1 と共に機能する新たな因子を単離・同定する目的で、*Lrk-1* 変異体と同様にシナプス小胞蛋白質の局在異常の表現型を示す変異体を 12 系統単離し解析を行った。2 系統は *Lrk-1* 遺伝子の新規変異で、残りのうち 6 系統は *Lrk-1* 遺伝子とは異なる染色体上の新規変異であったことから、これらの変異を *alsv* (abnormal localization of synaptic vesicle protein) と命名した。そのうち、*alsv-1* と *alsv-2* 遺伝子について遺伝学的解析を行い、どちらの遺伝子も *Lrk-1* と同様に UNC-101 依存的な輸送経路で機能していることを確認した。さらに、遺伝学的マッピングおよびシーケンシングにより原因遺伝子の同定を行ったところ、*alsv-2* (*km75*) が UNC-16 の 838 番目の Trp が終止コドンになった変異であることが判明した。以前に単離された *unc-16* 変異は、いずれも UNC-101 非依存的にシナプス小胞の局在が異常になるが、それらは全て *km75* 変異よりも前方に位置する変異であった。これに対し、*km75* 変異で見られた局在異常は UNC-101 依存的であったことから、UNC-16 は UNC-101 非依存的輸送制御と UNC-101 依存的輸送制御の両方を制御すること、UNC-101 非依存的輸送制御には UNC-16 の C 端は必要ないが UNC-101 依存的輸送制御には C 端が必要であることが示唆され

た。さらに、*lrk-1* および *unc-16* 変異体では、シナプス小胞だけでなくゴルジ体に特異的に局在する蛋白質も神経突起先端に異常局在することが明らかになった。シナプス小胞の輸送過程について時空間的解析を行ったところ、*lrk-1* および *unc-16* 変異体では異常に大きい tubule 状の輸送小胞が細胞体で形成され、これがそのまま神経突起先端へと輸送されていることを見出した。この表現型は、UNC-16 が結合するキネシンモーター *unc-116* の変異体や細胞質ダイニン *dhc-1* のでは見られない。また、*lrk-1* および *unc-16* 変異体で見られた大きい tubule 状の小胞が輸送される表現型は、*unc-116* 変異や *dhc-1*、さらに別のキネシンである *unc-104* 変異体のバックグラウンドにおいても観察されたことから、この表現型はこれらのモーター蛋白質に依存していないと考えられる。さらに、遺伝学的解析から *lrk-1* と *unc-16* は同一の経路で機能することも示された。以上の結果から、UNC-16 と LRRK1 はキネシンやダイニンに依存しない形で、細胞体、おそらくゴルジ体における正常な大きさの輸送小胞形成を制御することが示唆された。

(2) LRRK1 による EGFR 細胞内トラフィック制御

siRNA を用いて LRRK1 をノックダウンした細胞では、EGFR は早期エンドソームに蓄積したまま後期エンドソームへの移行が阻害される。そこで、この過程における LRRK1 の機能を解析した結果、LRRK1 は EGFR の微小管上の輸送に必須であることがわかった。LRRK1 をノックダウンした細胞では、EGFR を含むエンドソームの運動性(特に Dynein モーター蛋白質に依存した運動性)が顕著に低下する。このとき siRNA 耐性野生型 LRRK1 を発現させると、EGFR の微小管上の輸送がレスキューされるのに対し、キナーゼ不活性型 LRRK1 ではレスキューがみられなかった。このことから、LRRK1 はキナーゼ活性依存的に EGFR の微小管上の輸送を制御し、結果として後期エンドソームへの移行に機能していることが明らかとなった。

LRRK1 のキナーゼ活性がどのように制御されているのか検討したところ、LRRK1 は活性化した EGFR によってリン酸化され制御されていることを明らかにした。EGFR は EGF 刺激依存的に LRRK1 の 944 番目のチロシン残基をリン酸化し、LRRK1 のキナーゼ活性を負に制御する。EGFR による制御を受けない変異体 LRRK1 (LRRK1 Y944F) は、恒常的に高いキナーゼ活性を持ち、EGFR を含むエンドソームの輸送を過剰に促進する。その結果、エンドソームの成熟が異常になり、核付近に早期エンドソーム、後期エンドソーム、リサイクリングエンドソーム全ての性質を持つミックスされたエンドソームが形成されることを明らかにした。また、電子顕微鏡による観察から、これらのミックスされたエンドソームでは内部小胞が形成されておらず、未成熟なエン

ドソームであることも明らかとなった。このように、LRRK1 はキナーゼ活性依存的に EGFR を含むエンドソームの輸送と成熟に機能していることを明らかにした。

ESCRT 複合体はユビキチン化された Cargo を認識し、リソソーム分解経路へと選別するのに重要なエンドソーム膜上のタンパク質複合体である。ESCRT 複合体によって認識された Cargo は、エンドソーム膜上から内部小胞へと取込まれ、その後リソソームによって分解される。我々は、LRRK1 が ESCRT 複合体構成因子 STAM1 及び Hrs と相互作用することを見出した。さらに、解析を進めた結果、LRRK1 はスキヤホールド蛋白質として機能し、ESCRT 複合体による EGFR の認識に機能していることが明らかとなった。LRRK1 をノックダウンした細胞では、EGFR はエンドソーム内腔へと取込まれず、リソソームでの分解も遅延する。このように、LRRK1 は EGFR のリソソーム分解経路選別に機能することで、活性化した EGFR の分解速度を制御することを明らかにした。以上の結果から、LRRK1 は EGFR 細胞内トラフィックを制御することで、活性化した EGFR から送られる増殖シグナル (MAP キナーゼ経路の活性化) を時間的 (リソソーム分解までのタイムコース) にも空間的 (早期エンドソームまたは、多胞体/後期エンドソーム局在) にも制御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 29 件)

1. Hanafusa, H., Matsumoto, K., and Nishida, E.: Regulation of the ERK activity duration by Sprouty contributes to dorsoventral patterning. **Nature Cell Biol.**, 査読有, 11, 106-109 (2009). doi:10.1038/ncb1820
2. Saha, S., Guillily, M., Ferree, A., Lanceta, J., Chan, D., Ghosh, J., Hsu, C., Segal, L., Raghavan, K., Matsumoto, K., Hisamoto, N., Kuwahara, T., Iwatsubo, T., Moore, L., Goldstein, L., Cookson, M., and Wolozin, B.: LRRK2 modulates vulnerability to mitochondrial dysfunction in *C. elegans*. **J. Neurosci.**, 査読有, 29, 9210-9218 (2009). doi:10.1523/JNEUROSCI.2281-09.2009
3. Morioka, S., Omori, E., Kajino, T., Kajino-Sakamoto, R., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J.: TAK1 kinase determines TRAIL sensitivity by modulating reactive oxygen species and cIAP. **Oncogene**, 査読有, 28, 2257-2265 (2009). doi:10.1038/onc.2009.110

4. Hiatt, S. M., Duren, H. M., Shyu, Y. J., Ellis R. E., Hisamoto, N., Matsumoto, K., Kariya, K., Kerppola, T. M., and Hu, C-D.: *C. elegans* FOS-1 and JUN-1 regulate plc-1 expression in the spermatheca to control ovulation. **Mol. Biol. Cell**, 查読有, 20, 3888-3895 (2009). doi:10.1091/mbc.E08-08-0833
5. Ishitani, T., Ishitani, S., Matsumoto, K., and Itoh, M.: Nemo-like kinase is involved in NGF-induced neurite outgrowth via phosphorylating MAP1B and paxillin. **J. Neurochem.**, 查読有, 111, 1104-1118 (2009). doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06400.x
6. Henmi, T., Amano, K., Nagaura, Y., Matsumoto, K., Echigo, S., Tamura, S., and Kobayashi, T.: A mechanism for the suppression of IL-1-induced NF- κ B activation by the protein phosphatase 2C ϵ -2. **Biochem. J.**, 查読有, 423, 71-78 (2009). doi:10.1042/BJ20090208
7. Schouest, K. R., Kurasawa, Y., Furuta, T., Hisamoto, N., Matsumoto, K., and Schumacher, J. M.: The Germinal Center Kinase GCK-1 is a negative regulator of MAP kinase activation and apoptosis in the *C. elegans* germline. **PLoS One**, 查読有, 4, e7450 (2009). doi:10.1371/journal.pone.0007450
8. Ishitani, T., Hirao, T., Suzuki, M., Isoda, M., Ishitani, S., Harigaya, K., Kitagawa, M., Matsumoto, K., and Itoh, M.: Nemo-like kinase suppresses Notch signalling by interfering with formation of the Notch active transcriptional complex. **Nature Cell Biol.**, 查読有, 12, 278-285 (2010). doi:10.1038/ncb2028
9. Shivers, R. P., Pagano, D. J., Kooistra, T., Richardson, C. E., Reddy, K. C., Whitney, J. K., Matsumoto, K., Hisamoto, N., and Kim, D. H.: Phosphorylation of the conserved transcription factor ATF-7 by PMK-1 p38 MAPK regulates innate immunity in *Caenorhabditis elegans*. **PLoS Genet.**, 查読有, 6, e1000892 (2010). doi:10.1371/journal.pgen.1000892
10. Omori, E., Matsumoto, K., Zhu, S., Smart, R. C., and Ninomiya-Tsuji, J.: Ablation of TAK1 upregulates reactive oxygen species and selectively kills tumor cells. **Cancer Res.**, 查読有, 70, 8417-8425 (2010). doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1227
11. Yamamoto, M., Morita, R., Mizoguchi, T., Matsuo, H., Isoda, M., Ishitani, T., Chitnis, A. B., Matsumoto, K., Crump, J. G., Hozumi, K., Yonemura, S., Kawakami, K., and Itoh, M.: Mib-Jag1-Notch signalling regulates patterning and structural roles of the notochord by controlling cell-fate decisions. **Development**, 查読有, 137, 2527-2537 (2010). doi:10.1242/dev.051011
12. Fujiki, K., Mizuno, T., Hisamoto, N., and Matsumoto, K.: The *Caenorhabditis elegans* Ste20-related kinase and Rac-type small GTPase regulate the JNK signaling pathway mediating the stress response. **Mol. Cell. Biol.**, 查読有, 30, 995-1003 (2010). doi:10.1128/MCB.01131-09
13. Kajino-Sakamoto, R., Omori, E., Nighot, P. K., Blikslager, A. T., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J.: TAK1 signaling maintains intestinal integrity by preventing accumulation of reactive oxygen species in the intestinal epithelium. **J. Immunol.**, 查読有, 185, 4729-4737 (2010). doi:10.4049/jimmunol.0903587
14. Broglie, P., Matsumoto, K., Akira, S., Brautigan, D. L., and Ninomiya-Tsuji, J.: A TAK1 kinase adaptor, TAB2, plays dual roles in TAK1 signaling by recruiting both an activator and an inhibitor of TAK1 kinase in TNF signaling pathway. **J. Biol. Chem.**, 查読有, 285, 2333-2339 (2010). doi: 10.1074/jbc.M109.090522
15. Okuyama, T., Inoue, H., Ookuma, S., Satoh, T., Kano, K., Honjoh, S., Hisamoto, N., Matsumoto, K., and Nishida, E.: The ERK MAPK pathway regulates longevity through SKN-1 and insulin-like signaling in *C. elegans*. **J. Biol. Chem.**, 查読有, 285, 30274-30281 (2010). doi: 10.1074/jbc.M110.146274
16. Sugiyama, K., Nishide, K., Matsuo, H., Okigawa, S., Okano, M., Ishitani, T., Matsumoto, K., and Itoh, M.: Delta1 family members are involved in filopodial actin formation and neuronal cell migration independent of Notch signaling. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 查読有, 398, 118-124 (2010). <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.06.047>
17. Hanafusa, H., Ishikawa, K., Kedashiro, S., Saigo, K., Iemura, S., Natsume, T., Komada, M., Shibuya, H., Nara, A., and Matsumoto, K.: Leucine-rich repeat kinase LRRK1 regulates endosomal trafficking of the EGF receptor. **Nature Commun.**, 查読有, 2, 158 (2011). doi:10.1038/ncomms1161
18. Nukazuka, A., Tamaki, S., Matsumoto, K., Oda, Y., Fujisawa, H., and Takagi, S.: A shift of the TOR adaptor from rictor toward raptor by semaphorin in *C. elegans*. **Nature Commun.**, 查読有, 2, 484 (2011).

- doi:10.1038/ncomms1495
19. Nix, P., Hisamoto, H., Matsumoto, K., and Bastiani, M.: Axon regeneration requires coordinate activation of p38 and JNK MAPK pathways. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 査読有, 108, 10738-10743 (2011). doi:10.1073/pnas.1104830108
 20. Arimoto, M., Koushika, S. P., Choudhary, B. C., Li, C., Matsumoto, K., and Hisamoto, N.: The C. elegans JIP3 protein UNC-16 functions as an adaptor to link kinesin-1 with cytoplasmic dynein. **J. Neurosci.**, 査読有, 31, 2216-2224 (2011). doi:10.1523/JNEUROSCI.2653-10.2011
 21. Omori, E., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J.: Non-canonical β -catenin degradation mediates reactive oxygen species-induced epidermal cell death. **Oncogene**, 査読有, 30, 3336-3344 (2011). doi:10.1038/onc.2011.49
 22. Ishitani, S., Inaba, K., Matsumoto, K., and Ishitani, T.: Homo-dimerization of Nemo-like kinase is essential for activation and nuclear localization. **Mol. Biol. Cell**, 査読有, 22, 266-277 (2011). doi:10.1091/mbc.E10-07-0605
 23. Yuan, Y., Cao, P., Smith, M. A., Kramp, K., Huang, Y., Hisamoto, N., Matsumoto, K., Hatzoglou, M., Jin, H., and Feng, Z.: Dysregulated LRRK2 signaling in response to endoplasmic reticulum stress leads to dopaminergic neuron degeneration in C. elegans. **PLoS One**, 査読有, 6, e22354 (2011). doi:10.1371/journal.pone.0022354
 24. Hayakawa, T., Kato, K., Hayakawa, R., Hisamoto, N., Matsumoto, K., Takeda, K., and Ichijo, H.: Regulation of anoxic death in Caenorhabditis elegans by the ASK-p38 pathway ortholog NSY-1-SEK-1-PMK-1. **Genetics**, 査読有, 187, 785-792 (2011). doi:10.1534/genetics.110.124883
 25. Fukuno, N., Matsui, H., Kanda, Y., Suzuki, O., Matsumoto, K., Sasaki, K., Kobayashi, T., and Tamura, S.: TGF- β -activated kinase 1 mediates mechanical stress-induced IL-6 expression in osteoblasts. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 査読有, 408, 202-207 (2011). <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.127>
 26. Li, C., Hisamoto, N., Nix, P., Kanao, S., Mizuno, T., Bastiani, M., and Matsumoto, K.: The growth factor SVH-1 regulates axon regeneration in C. elegans via the JNK MAPK cascade. **Nature Neurosci.**, 査読有, 15, 551-557 (2012). doi:10.1038/nn.3052.
 27. Ota, S., Ishitani, S., Shimizu, N., Matsumoto, K., Itoh, M., and Ishitani, T.: NLK positively regulates

Wnt/ β -catenin signaling by phosphorylating LEF1 in neural progenitor cells.

EMBO J., 査読有, 31, 1904-1915 (2012). doi:10.1038/emboj.2012.46.

28. Omori, E. Inagaki, M., Mishina, Y., Matsumoto, K., and Ninomiya-Tsuji, J.: Epithelial TAK1 kinase is activated through two independent mechanisms and regulates reactive oxygen species.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 査読有, 109, 3365-3370 (2012).

doi:10.1073/pnas.1116188109

29. Ishikawa, K., Nara, A., Matsumoto, K., and Hanafusa, H.: EGFR-dependent phosphorylation of Leucine-rich repeat kinase LRRK1 is important for proper endosomal trafficking of EGFR.

Mol. Biol. Cell, 査読有, 23, 1294-1306 (2012).

doi:10.1091/mbc.E11-09-0780

[学会発表] (計 40 件)

1. 福菌 嵩、久本 直毅、松本 邦弘
WNK-1 negatively regulates formation of diacylglycerol in C. elegans.
18th International C. elegans Meeting、
アメリカ University of California
平成 23 年 6 月 22 日～26 日
2. 慶田城 迅、高島 成二、花房 洋、松本 邦弘
LRRK1 regulates endosomal trafficking of EGFR transport by phosphorylating CLIP-170
第 63 回日本細胞生物学会大会、北海道大学 学術交流館、平成 23 年 6 月 27 日～29 日
3. 李 春、久本 直毅、Nix Paola、金尾 朱夏、水野 智亮、Bastiani Michael、松本 邦弘
線虫新規増殖因子 SVH-1 とその受容体 チロシンキナーゼ SVH-2 は JNK 型 MAPK 経路を介して神経軸索再生を制御する
第 34 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、平成 23 年 12 月 13 日～16 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

http://bunshi3.bio.nagoya-u.ac.jp/~bunshi6/matsumoto_new/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 邦弘 (Matsumoto Kunihiro)
名古屋大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：70116375

(2) 研究分担者

久本 直毅 (Hisamoto Naoki)
名古屋大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：80283456

花房 洋 (Hanahusa Hiroshi)
名古屋大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号：00345844