

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2010～2014

課題番号：22221005

研究課題名(和文) 新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性

研究課題名(英文) Signal toxicity mediated through nuclear receptors of new generation bisphenols

研究代表者

下東 康幸 (Shimohigashi, Yasuyuki)

九州大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00211293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 120,600,000円

研究成果の概要(和文)：内分泌攪乱化学物質・ビスフェノールA(BPA)や、その代替・新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性、低用量効果、内分泌攪乱作用の分子機構の解明に取り組んだ。その結果、()BPA暴露がマウスでは低活動性症状、ショウジョウバエでは多動性症状を引き起こし、概日リズム伝達の神経ペプチド時計遺伝子の異常に伴う悪影響として同定された。()BPAの強いエストロゲン様活性は、自発活性化型核内受容体の協働作用による低用量効果として同定された。そして、()ビスフェノールAFのエストロゲン受容体応答の差は、コアクチベータを含めた分子間相互作用の差違によることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：As to bisphenol A (BPA) and its substitutes, or so-called new-generation bisphenols, the aim of this project is to clarify the molecular mechanisms of their signal toxicity such as low-dose effects and endocrine disrupting actions mediated through the nuclear receptors. Consequently, it was demonstrated that (i) BPA exposure causes a hypoactivity in mice, while hyperactivity in the fruit fly *Drosophila*, due to the various defects in clock genes, (ii) BPA's high estrogen-like activity is a low-dose effect as a result of cooperative work between ER and highly constitutively active nuclear receptors such as ERRs, and (iii) differential receptor responses, namely, agonist or antagonist activity of bisphenol AF is due to the molecular interaction disparity between the ERs and the coactivators.

研究分野：生物化学

キーワード：有害化学物質 内分泌かく乱物質 ビスフェノールA 核内受容体 シグナル毒性 新世代ビスフェノール

1. 研究開始当初の背景

「内分泌攪乱化学物質」問題の中で、未解決のままの課題があり、これがいわゆる「ビスフェノールA (BPA) の低用量効果」問題である。特に、胎児・乳幼児の生殖腺系や脳神経系で懸念があり、詳しい検討が求められていた。国内外の研究潮流は、例えば、低用量効果をエストロゲン受容体(ER)への相互作用から何とか説明しようとする試みなどがあったが、分子メカニズムはほとんど分かっていなかった。また、ビスフェノール AF などの新世代ビスフェノールについても、それらの受容体応答性や毒性を分子レベルで解析した報告はなかった。

2. 研究の目的

(1) 内分泌攪乱化学物質・ビスフェノールAの低用量作用が懸念されるなか、我々は特異的ターゲット受容体としてエストロゲン関連受容体 γ 型 (ERR γ) を世界に先駆けて発見し、報告した。そして、ビスフェノールAが胎児(仔)期の脳神経成長に影響する可能性を突き止めた。本研究ではまず、こうしたビスフェノールAの低用量作用の分子メカニズム解明を目的とする。

(2) 一方、ビスフェノールAの代替としてビスフェノール AF などが次々と開発され、生産量が急増している。こうしたなか、これら新世代ビスフェノール類の内分泌攪乱作用が強く心配されている。我々は、例えば、ビスフェノール AF がエストロゲン受容体 α 型 (ER α) にはアゴニスト、 β 型 (ER β) にはアンタゴニストとして強力に働くことを発見した。そこで、本研究ではこうした新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性、内分泌攪乱作用の分子メカニズム解明をも目的とする。

3. 研究の方法

研究に重要な新発見や解析結果をもたらした主要な研究方法について、以下に列挙する。

(1) マウス胎仔脳 ERR γ の ChIP-Seq 解析: ビスフェノールAの特異的受容体 ERR γ の ChIP-Seq 解析をマウス胎仔脳について実施し、約 7,500 の DNA 領域を同定。マウス核内受容体全 49 種のうち、ERR γ を含めて ERR γ の転写制御を受けている 27 種、受けていない 22 種を明らかとした。

(2) マウス核内受容体遺伝子 (mRNA) の解析: ERR γ の転写制御を受ける核内受容体の mRNA を解析したところ、突然変異や遺伝子

挿入や欠失の有るものと、無いものがあったため、全 49 種について配列構造を解析。同様に全 49 種について、mRNA 発現量について胎仔日齢 12.5~18.5 を一日毎に解析。

(3) マウスに対するビスフェノールA暴露の実験と仔マウスの歩行活動観察、及び解析: BPA 暴露マウスの母親マウスから生まれた仔マウスの雌雄について、活動量を ACTIMO 自発運動量測定装置で 16 週齢まで間断なく測定。

(4) 視交叉上核の神経ペプチド遺伝子の解析: 低活動症状のマウスについて視交叉上核 SCN に存在する概日リズム伝達の神経ペプチド7種の遺伝子解析を実施。mRNA 発現量、突然変異、選択的スプライシング、選択的ポリアデニレーション等を精査。

(5) ショウジョウバエに対するビスフェノールA暴露の実験と歩行活動観察、及び解析: BPA 暴露ショウジョウバエについて、活動量を行動観察装置 DAM システムで測定。ランダムに交配、あるいは多動性症状ハエどうしを交配し、継代飼育し、全世代を解析。

(6) 多動性症状の原因となる時計遺伝子のビスフェノールA暴露の影響解析: ショウジョウバエには朝方時計細胞と夕方時計細胞があり、それぞれに存在する時計遺伝子、そして、概日リズム伝達の神経ペプチド、及びその受容体の遺伝子解析を実施。さらに、BPA 食餌ハエにおける DNA メチル化量の変化を測定し、解析。

(7) ショウジョウバエ株化神経細胞 BG2-c6 のビスフェノールA暴露の影響解析の実施。

(8) ハロゲン含有の新世代ビスフェノールA誘導体のエストロゲン受容体応答の分子メカニズム解析の実施。

(9) ビスフェノールAのエストロゲン様活性の分子メカニズム解析: BPA が結合するエストロゲン受容体 ER と BPA が結合しない ERR や SF1 などの高い構成活性を持つ自発活性化型核内受容体の協働作用について CV-1 細胞で分子科学的な詳細解析の実施。

(10) 細胞内オルガネラ膜に存在する環境化学物質受容体の探索: シグナル毒性を発現する化学物質の受容体として GPCR と核内受容体がクローズアップされているが、細胞内にはリン脂質二重膜をもつ小器官・オルガネラ

がいくつも存在し、そこには多くのタンパク質が存在する。細胞膜を調製するとき、これらのオルガネラ膜も一緒に混在するので、これを利用して探索する。

4. 研究成果

本研究の特色の一つは、BPA食餌・暴露についてホ乳類・マウスと、ヒト遺伝子の最良のモデルであるショウジョウバエについて並列的に、あるいはどちらかを先行・パイロット実験として実施し、その結果をお互いにフィードバックしながら相補的に解析を進めていることである。これまでに明らかとなった主な研究成果は以下の通りである。

(1) ビスフェノール暴露によるマウスとショウジョウバエ活動への異なる悪影響: BPA暴露がマウスでは低活動性症状、ショウジョウバエでは多動性症状を引き起こすことが明らかになった。特に、マウスではこれまで多動性、低活動性と報告が混乱していたが、16週齢にまで及ぶ長期間のBPA暴露と活動量測定により「低活動性症状」であることが証明された。一方、ショウジョウバエへの主たる影響は明らかに多動性症状であり、動物種間の違いが存在することが明らかにされた。

なお、ショウジョウバエのごく少数に低活動性症状が見られ、マウスの一部には多動性症状が見られた。

(2) マウスの核内受容体mRNA遺伝子の解析: マウスの核内受容体全49種について配列構造を解析したところ、図1に示すように可能な突然変異のすべての種類が存在することが初めて判明した。これは、DNAに対してメチル化などを引き起こす化学種がBPAから産生していることを示唆する。突然変異の80%は3'UTRの塩基で起っており、翻訳領域(19%)、5'UTR(1%)より圧倒的に多く、何らかの構造的な理由があると考えられる。

ERR γ の制御下に有る無しに関わらず、

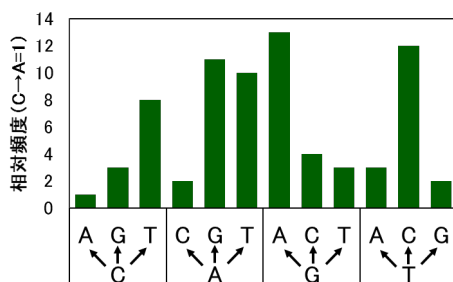


図1. マウス核内受容体全 mRNA 遺伝子に発見された突然変異の出現頻度。

マウス核内受容体49種について、突然変異、遺伝子挿入や欠失の有るものと、無いものがあつた結果は、ERR γ の発現時期に依存する可能性があると考えられたため、マウス核内受容体mRNAの発現時期を網羅的に調べた。その結果、緩い相関があることが判明した。BPAのERR γ への結合に関してさらに精査が必要な事態となった。

BPAはERR γ へ誘導適合的に結合するため、ERR γ のリガンド結合ポケット中のBPAはかなり窮屈な状態にある。このため、例えば、ラジカル分解が起こり、メチル化剤、被メチル化剤が発生。これらによりランダムな変異が誘起される等が想定された。これらについては現在、さらに詳細に検討中である。

(3) 雌雄で異なる概日神経ペプチド遺伝子が誘導するビスフェノールA暴露マウスにおける低活動性症状: 低活動性症状、特に暗期における顕著な低活動が証明されたBPA暴露マウスについて、その原因を探るべく、歩行活動リズムを発振する時計中枢・視交叉上核に存在する時計遺伝子、即ち概日リズム伝達の神経ペプチド、及びその受容体遺伝子について解析した。その結果、オスではNMU、VIP、メスではAVP、GRP、NMSの発現量が変化することが判明した。ニューロメジンU (NMU) については、未報告のスプライシングバリエーションが存在すること、そして、それらの発現様式がBPA暴露によって変化することが判明した。アルギニンバソプレシン (AVP) についても、BPA暴露がこうした選択的スプライシングの異同を誘導することが明らかとなった。こうして、BPA暴露によって概日リズム伝達に関与する神経ペプチド遺伝子に異常が起こり、行動に影響を及ぼしている可能性がある。

(4) ビスフェノールA食餌ショウジョウバエが示す多動性症状と時計遺伝子発現パターンの変化: 野生型、明期多動性症状、明期暗期多動性症状ハエについて、リアルタイムPCRにより遺伝子の発現量を解析・比較した。その結果、BPA食餌・暴露により時計遺伝子の発現リズムが乱れていることが判明した。次に、神経ペプチド、シグナル伝達経路で働くタンパク質について検討した。朝方時計細胞で発現する神経ペプチドPDFとその受容体PDFR、PDFRの刺激を受けて発現するタンパク質UPD、そして、夕方時計細胞で発現する神経ペプチドITPについて、野生型と明期多動性ハエで比較し

た。その結果、PDFRとUPDのmRNA発現量増加が起こり、活動異常になったと理解された。一方、明期暗期多動性ハエでは、PDFとITPのmRNA発現量が減少し、活動異常の原因はまだ不明である。

次に、BPAのDNAメチル化への影響について調べた。ゲノムDNAに含まれるメチル化シトシンの量を抗体により定量・比較した。オスとメスでは差違があり、オスでは野生型、明期多動性、明期暗期多動性の順にDNAメチル化量が増加するものの、メスでは有意な影響は見られなかった。

以上の結果は、BPA暴露がDNAメチル化量を増加させ、時計遺伝子mRNAの発現量を変化させたと思われる。そして、PDF受容体と下流シグナル系が変化することにより明期多動性症状が引き起こされ、一方、神経ペプチドPDFとITPが減少したことにより明期暗期多動性症状が誘起されたと考えられた。

(5) ショウジョウバエ株化神経細胞BG2-c6のビスフェノールA暴露の影響解析

ショウジョウバエ終齢幼虫の脳組織から樹立された株化神経細胞BG2-c6は、エクジソン刺激で神経突起を伸長することから、神経細胞のエクジソンシグナルカスケードの解析に利用できる。まず、BPA暴露の影響を神経突起伸長について調べたところ、有意に阻害することが明らかとなった。

次いで、エクジソン刺激BG2-c6細胞の遺伝子発現に、BPAが与える影響を調べた。サブトラクティブハイブリダイゼーション法と次世代シーケンシングを組合せて、発現が亢進する遺伝子と低下する遺伝子を探索した。その結果、singed遺伝子の発現がBPA暴露により有意に抑制されることが判明した。

(6) ハロゲン含有の新世代ビスフェノールのエストロゲン受容体応答の分子メカニズム

ビスフェノールAFは、エストロゲン受容体 α 型(ER α)にはアゴニスト、 β 型(ER β)にはアンタゴニストとして働く。ビスフェノールCのトリクロロメチル誘導体であるHPTEも同じ応答を示す。この受容体応答には、ビスフェノールを構成する中央のsp³炭素原子に結合するハロゲン化メチル基が受容体ERとの結合に決定的な役割を果たす。受容体とハロゲン結合を形成すると思われるこれら数種類の誘導体を化学合成し、アッセイより実証した。

アゴニスト \leftrightarrow アンタゴニストの機能変換、即ち、 α 型(ER α)においてアンタゴニスト、 β 型(ER β)でアゴニストと

なるように受容体の改変を試みた。その結果、ER α \leftrightarrow ER β におけるリガンド結合ポケット内部だけのアミノ酸変異では機能変換は成らず、分子表面を構成するアミノ酸残基の変異が必要なことが明らかとなった。このことは、ERにおいては、リガンド結合に際して分子表面での相互作用がアゴニストとアンタゴニストの機能発現に必須なことを示しており、コアクチベータとの相互作用、あるいはN端AF-1とC端AF-2間の相互作用にビスフェノールAFなどが影響を及ぼしているものと推定されるに至った。

(7) ビスフェノールAのエストロゲン様活性の分子メカニズム：エストロゲン受容体ER

に非常に弱くしか結合しないBPAが、強いエストロゲン様活性を示す原因が、エストロゲン関連受容体ERR(ER α 、及びER γ)との協働作用であることを明らかとした。図2に示すように、ERにERRを共発現させると、ER単独の場合に比較して活性が大きく増強され、低用量で高活性となる。この際、① BPAはERRに結合する必要がなく、ERに弱いながら結合すればよい。実際、BPAはER α にまったく結合しないが、活性増強は極めて顕著である。また、② ERRはDNAに結合する必要はない。これは、DNA結合ドメインの構造を壊しても同様の活性増強が得られること、さらに、ERRのリガンド結合ドメインだけでも活性増強を示すことから証明された。そして、③ ERRにはその高い構成活性が必須なことが判明した。これらの事実は、自発活性化型核内受容体ERRがリガンド活性化型核内受容体ERに対して、介添え的な協働作用をし、大きな活性増強をもたらしていることを意味する。

ERとERRは実際、多くの組織、細胞で共存しており、所謂クロストーク(cross-talk)が予想されてきた。しかし、因子が次々にシグナルを受け渡しながら他の経路とも影響し合うクロストークとは異なり、ERが活性発現する現場で起こるERRとの協働作用が活性増強をもたらしている

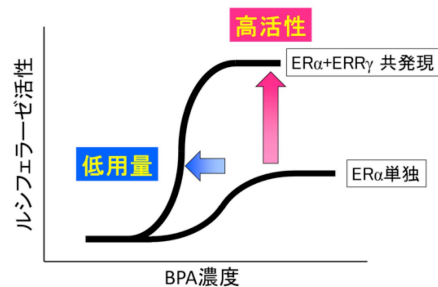


図2. ER α とERR γ 共発現でのレポーターアッセイにおける活性増強。BPAの低用量効果を示す一つの証左と思われる。

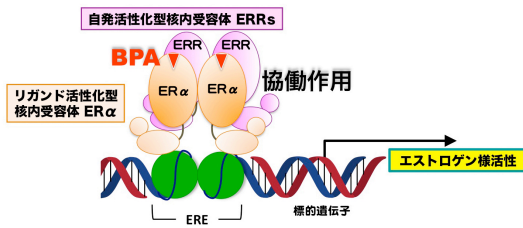


図3. ER α と ERR の協働作用モデル。

事実は、これまで報告されたことない、新奇な分子機構である。

ER と共発現している自発活性化型核内受容体は他にもある。ERR でなくても協働作用するものがあると思われたので探索した。そして、実際にステロイド産生組織の発達やステロイド合成の調節に関わる核内受容体 SF-1 にも ER α に対する ERR 同様な協働作用が証明された。

ER と自発活性化型核内受容体 ERR、あるいは SF-1 との協働作用による BPA の活性増強は、BPA の低用量効果を説明する分子機構の一つである可能性が高い。協働作用の実体がどのようなものかの解析は今後の課題である。また、天然エストロゲン E2 でも同様な活性増強が見られ、どのように調節されているのかも今後の課題である。

(8) 細胞内オルガネラ膜受容体への影響解析：ビスフェノールA誘導体が、小胞体膜に存在する受容体タンパク質に結合することが初めて判明した。化学物質のシグナル毒性が、核内受容体や細胞膜受容体だけでなく、細胞内オルガネラの膜タンパク質一般に及ぶ可能性が実証された。

(9) ビスフェノールが結合する核内受容体の探索：環境化学物質がシグナル毒性を及ぼす標的として核内受容体が注目されるなか、我々は受容体結合試験、コンホメーション変化センシング抗体法などを逐次開発してきた。そして、探索試験において国際的に有数の研究室になった。

本研究においては、内分泌攪乱化学物質・ビスフェノールA (BPA) や、その代替、特にハロゲンを含む新世代ビスフェノールについて、核内受容体を介したシグナル毒性、低用量効果、内分泌攪乱作用の分子機構の解明に取り組んだ。その結果、① BPA 暴露がマウスでは主として低活動性症状、ショウジョウバエでは多動性症状を引き起こすこと。そして、② これらの異常活動は、概日リズム伝達の神経ペプチド時計遺伝子の異常に伴う悪影響として同定されたこと。③ 時計遺伝子の異常は DNA の異常メチル化に端を発する可能性があり、これは BPA の核内受容体

ERR γ への適合誘導的な結合と分子開裂が関与している可能性のあること。④ BPA の強いエストロゲン様活性は、自発活性化型核内受容体の協働作用による低用量効果として同定されたこと。そして、⑤ ビスフェノール AF のエストロゲン受容体応答の差違は、コアクチベータを含めた分子間相互作用の差違によること、などが明らかとなった。分子レベルでの BPA の低用量効果が示されたのは世界で初めてのことであり、今後はさらにその詳細な分子機構の解明が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 53 件)

- ① X. Liu, A. Matsushima, M. Shimohigashi, and Y. Shimohigashi: A characteristic back support structure in the bisphenol A-binding pocket in the human nuclear receptor ERR γ . *PLoS ONE*, 査読有, **9(6)**, e101252 (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0101252
- ② A. Matsuo, S. Umeno, Y. Matsuyama, M. Nakamura, Y. Takeda, M. Sumiyoshi, X. Liu, A. Matsushima, M. Shimohigashi, and Y. Shimohigashi: Bisphenol A-induced epigenetic mutations in circadian pacemaker neuroepitope mRNAs of hyperactive *Drosophila* fruit flies. *Peptide Science* 2013, 査読有, 457-458 (2014).
- ③ A. Matsushima, R. Kerriane, Y. Shimohigashi, and I.A. Meinertzhagen: An endocrine disruptor, bisphenol A, affects development in the protochordate *Ciona intestinalis*: Hatching rates and swimming behavior alter in a dose-dependent manner. *Environmental Pollution*, 査読有, **173**, 257-263 (2013). DOI: 10.1016/j.envpol.2012.10.015
- ④ M. Shimohigashi, K. Kaibe, E. Nishi, T. Sawada, and Y. Shimohigashi: An *in vivo* multi-generation propagation assay for endocrine disrupting chemicals in the fruit fly *Drosophila melanogaster*: Reproductive functions disrupted by 4-nonylphenol. *Fukuoka University Science Report*, 査読有, **43(2)**, 167-176 (2013).
- ⑤ X. Liu, A. Matsushima, M. Nakamura, T. Costa, T. Nose, and Y. Shimohigashi: Fine spatial assembly for construction of the phenol-binding pocket to capture bisphenol A in the human nuclear receptor ERR γ . *Journal of Biochemistry*, 査読有, **151**, 403-415 (2012). DOI: 10.1093/jb/mvs008
- ⑥ M. Nishigori, T. Nose, and Y. Shimohigashi: Highly potent binding and inverse agonist activity of bisphenol A derivatives for retinoid-related orphan nuclear receptor ROR γ . *Toxicology Letters*, 査読有, **212**, 205-211 (2012). DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.05.020

⑦ M. Sumiyoshi, Y. Takeda, S. Sato, K. Koga, I. Tsunao, H. Nakagawa, Y. Shimohigashi, and M. Shimohigashi: *Apis pdf* gene expresses in circadian manner. *Peptide Science* 2010, 査読有, 69 (2011).

⑧ X. Liu, A. Matsushima, H. Okada, and Y. Shimohigashi: Distinction of the binding modes for human nuclear receptor ERR γ between bisphenol A and 4-hydroxy-tamoxifen. *Journal of Biochemistry*, 査読有, **148(2)**, 247-254 (2010).

DOI: 10.1093/jb/mvq056

日本生化学会より、欧文誌 (JB) の平成 23 年度論文賞・2011 The JB Prize を受賞。

⑨ A. Matsushima, X. Liu, H. Okada, M. Shimohigashi, and Y. Shimohigashi: Bisphenol AF is a full agonist for the estrogen receptor ER α , but a highly specific antagonist for ER β . *Environmental Health Perspectives*, 査読有, **118(9)**, 1267-1272 (2010).

DOI: 10.1289/ehp.0901819

〔学会発表〕 (計 238 件)

① 下東康幸: 新世代ビスフェノールの核内受容体を介したシグナル毒性, リスクサイエンス研究フォーラム 2015, 平成 27 年 3 月 9 日, 福岡大学セミナーハウス (福岡市)

② 松尾文香 他: ビスフェノール A 暴露多動性症状ショウジョウバエの時計遺伝子発現リズムの変調. 環境ホルモン学会 第 17 回研究発表会, 平成 26 年 12 月 9-10 日, 東京大学山上会館 (東京都). [優秀ポスター賞]

③ Shotaro Umeno 他: Bisphenol A-induced substantial peak decay of *Drosophila* circadian neuropeptide hugin mRNA expression. The 51st Japanese Peptide Symposium, October 22 - 24, 2014, Otsuka Memorial University Auditorium (Tokushima University, Tokushima). (Young Investigator Award)

④ Xiaohui Liu 他: Constitutive α -helix-peptides required for functional dimerization of estrogen-related receptor γ (ERR γ). AIPPS-JPS 2013, November 6 - 8, 2013, Hotel Hankyu Expo Park (Osaka). [優秀ポスター賞]

⑤ 松山祐昂 他: ドッキングモデリングによるビスフェノール A 標的核内受容体の探索, 第 86 回日本生化学会大会, 平成 25 年 9 月 11-13 日, パシフィコ横浜 (横浜市). [鈴木紘一メモリアル賞 (優秀プレゼンテーション賞)]

⑥ 松島綾美・下東康幸: ヒト核内受容体に高親和性な化学物質の発見と「逆」阻害作用による内分泌攪乱の可能性. 第 85 回日本生化学会大会・シンポジウム, 平成 24 年 12 月 14-16 日, 福岡国際会議場 (福岡市)

⑦ 錦織充広 他: ヒト核内受容体 ROR γ の自発活性を抑制するインバースアゴニスト活性を示すビスフェノール A 誘導体の同定, 第 84 回日本生化学会大会, 平成 23 年 9 月 21-24 日, 国立京都国際会館 (京都市).

⑧ 池田 伸 他: ビスフェノール A/ER α の ERR を介した活性増強メカニズム, 環境ホルモン学会 第 13 回研究発表会, 平成 22 年 12 月 16-17 日, 東京大学山上会館 (東京).

⑨ 劉 曉輝 他: 変異エストロゲン受容体 α 型および β 型を用いたビスフェノール AF が示す β 型特異的アンタゴニスト活性の構造要因解析, 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2010), 平成 22 年 12 月 7-10 日, 神戸ポートアイランド (神戸市).

〔その他〕

ホームページ等

<http://lsfb.scc.kyushu-u.ac.jp/>

<http://RSRC.scc.kyushu-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下東 康幸 (SHIMOHIGASHI Yasuyuki)
九州大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号: 0 0 2 1 1 2 9 3

(2) 研究分担者

野瀬 健 (NOSE Takeru)
九州大学・大学院理学研究院・教授
(H26 より九州大学・基幹教育院)
研究者番号: 1 0 3 0 1 3 3 4

下東 美樹 (SHIMOHIGASHI Miki)
福岡大学・理学部・講師 (H24~教育嘱託)
研究者番号: 6 0 0 7 8 5 9 0
(H25 年度まで)

松島 綾美 (MATSUSHIMA Ayami)
九州大学・大学院理学研究院・准教授
研究者番号: 6 0 4 0 4 0 5 0

中川 裕之 (NAKAGAWA Hiroyuki)
福岡大学・理学部・教授
研究者番号: 8 0 2 7 4 5 6 2
(H26 年度のみ)

(3) 連携研究者

劉 曉輝 (LIU Xiaohui)
九州大学・大学院理学研究院・助教
研究者番号: 6 0 5 9 6 8 4 9
(H25 年度より)

(4) 研究協力者

学振特別研究員: 巢山慶太郎・池田 伸・
西村裕一・松尾文香・松山祐昂
その他の大学院生