

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 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22570185

研究課題名（和文）

中心体キナーゼによる G0 期と M 期を繋ぐ新たなシグナル伝達経路の解析

研究課題名（英文）

Analysis of a novel signaling pathway which links G0 to M phases via centrosomal kinases.

研究代表者

藪田 紀一（YABUTA NORIKAZU）

大阪大学・微生物病研究所・准教授

研究者番号：10343245

研究成果の概要（和文）：

癌の悪性化の原因として注目されている「染色体不安定性」には、中心体の過剰増幅と分裂（M）期チェックポイントの制御異常が密接に関係し、これらを厳密に制御している中心体キナーゼ群が重要因子として考えられている。本研究において、中心体キナーゼ Lats1/2 が中心体・染色体制御を含む M 期チェックポイント制御と、癌細胞のもうひとつの特徴である静止期（G0 期）進入阻害による細胞増殖異常の両方の制御機構に関与することが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

Chromosomal instability (CIN) that is one of the essential properties of tumor malignancy is associated with abnormal centrosome amplification and disturbed mitotic (M phase) checkpoint control, suggesting that certain centrosomal kinases cause induction of CIN. Furthermore, abnormal cell growth due to inability to enter the G0 phase is another important trait of cancer. In this study, we demonstrate that the centrosomal kinases, Lats1 and Lats2, control the mitotic checkpoint through centrosomal integrity and chromosomal segregation and prevent abnormal cell growth. These results suggest that Lats1/2 kinases comprise a novel signaling pathway which links G0 to M phases of the cell cycle.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物化学・細胞生物学

キーワード：中心体、キナーゼ、M 期、Lats、Aurora、Hippo、リン酸化、G0 期

1. 研究開始当初の背景

「染色体不安定性」は、染色体が娘細胞へ高頻度に不均等分配される悪性癌細胞の特徴のひとつであり、この統御には中心体および分裂（M）期チェックポイントの制御が密接に関係している。実際、多くの癌細胞で観察される中心体の過剰増幅は、キネトコアと

微小管のメロテリックな異常接着によって生じる「Lagging chromosome」を細胞分裂後期に蓄積させて染色体不安定性を誘発させる (Ganem *et al.*, 2009)。

中心体の制御には Plk や Aurora-A、Cdk1 などの中心体に局在する主要な M 期（分裂期）キナーゼが重要な役割を担っているが、最近

ではDNA損傷チェックポイントに機能するキナーゼである ATM, ATR, Chk1, Chk2 も中心体に局在することが報告され、中心体の制御機構とその役割の多様性に注目が集まっている。

他方、新しいシグナル伝達経路 Hippo pathway が分化や発生にとって必須だけでなく、接触阻害により G0 期（静止期）を誘導し細胞増殖を停止させる経路として最近国内外のがん研究でも脚光を浴びている。とりわけ興味深いことは、この経路において中核的な機能を担っている Lats1, Lats2, および Hippo（ヒトでは Mst1, Mst2）キナーゼもまた中心体に局在することである。これらのことから、本研究では中心体が細胞増殖（細胞分裂）と G0 期進入を分岐する“チェックポイント”の場として機能しているのではないかと考えた。

さらに興味深い点は、我々のこれまでの研究から Lats1/2 が細胞周期チェックポイントの制御因子としても重要な役割を果たしていることが明らかになってきたことである。我々が独自に開発した「段階的サブトラクション法」で単離した癌抑制遺伝子 Lats2 (*large tumor suppressor*) は種間で高度に保存された中心体キナーゼで、細胞周期依存的に多様なリン酸化制御を受けている (Yabuta *et al.*, 2000; Toji *et al.*, 2004)。類似遺伝子の Lats1 も Cdk1 や Zyxin などの細胞周期関連因子との結合が報告されていることから細胞周期依存的な制御を受けていると考えられる。我々がこれまでに作製した Lats2 ノックアウトマウス (*Lats2*^{-/-}) は、胎生致死であったことから、Lats2 は胚の発生・分化に必須な遺伝子であることが示唆されたが、その培養細胞 (*Lats2*^{-/-} MEF) を作製して、細胞周期の異常を調べたところ Lats2 の欠損は中心体の断片化と多核化を高頻度に引き起こし、Lats2 が中心体の成熟と細胞質分裂に必要なことが明らかになった (Yabuta *et al.*, 2007)。一方、癌細胞に微小管重合阻害剤で中心体にダメージを与えると細胞は Mitotic slippage を引き起こし、次の G1 期で四倍体となり細胞周期を停止する「G1-tetraploidy checkpoint（四倍体チェックポイント）」を発動するが、Lats2-p53 経路による新たなポジティブ・フィードバックがこのチェックポイントの中核として機能していることを見出した (Aylon *et al.*, 2006)。

上述した研究背景および当時 DNA 損傷応答の下流で Lats2 がリン酸化されるデータを得ていたことを踏まえて、Lats2 および Lats1 が M 期制御、G0 期移行、および DNA 損傷チェックポイントの 3 つのシグナルを中心体で分岐する極めて重要なキナーゼであると考え、本研究を進めることとした。

2. 研究の目的

悪性癌細胞の特徴の一つは「染色体不安定性」であり、これは細胞周期チェックポイント、とりわけ中心体と染色体分配を制御する M 期チェックポイントが重要な役割を果たしている。一方で、癌細胞のもうひとつの特徴が G0 期に入れずに無限に増殖し続けることである。最近、我々が研究を推進する Lats1/2 キナーゼが中心体制御と G0 期進入の両方の機構に関与することがわかってきた。本研究の目的は、「中心体キナーゼによる G0 期と M 期を繋ぐ新たなシグナル伝達経路」を見出し、その生理的意義を明らかにすることにある。

3. 研究の方法

本研究を遂行するために以下のような方法で実験を行った。

(1) Lats2 を介した新規シグナル経路の解析：

①我々は Lats2 の複数箇所のセリン残基が Aurora-A によりリン酸化されることを突き止めている。これらのうち、S83 がリン酸化された Lats2 (Lats2-pS83) は細胞周期を通じて主に中心体に局在することがわかっていたが、もう 1 箇所別のリン酸化部位 S380 についてはいつ、どこでリン酸化されるか不明であった。これを明らかにするために、S380 のリン酸化ペプチドを合成し、これらを抗原として特異的な抗リン酸化抗体 (pS380 抗体) を作製し、リン酸化ペプチドを用いたドットプロット法やペプチドコンペティション法、キナーゼアッセイなどで抗体の特異性を評価した。

②細胞周期を同調したヒト子宮頸癌細胞株 HeLa S3 とヒト骨肉腫細胞株 U2OS において pS380 抗体を用いて間接蛍光抗体法によりリン酸化 Lats2 (pS380-Lats2) を染色した。M 期における、pS380-Lats2 の細胞内局在を共焦点レーザー顕微鏡などで観察し、その特異的なシグナルが Aurora-A の阻害剤や siRNA、および Lats2 の siRNA により消失あるいは減衰することを確認した。

③Aurora-A - Lats2 経路の分子機序を調べるために、免疫沈降法により Lats2 と Lats1、Aurora-A、Aurora-B 間の蛋白質間相互作用を調べた。また、キナーゼアッセイにより Lats2 を介するリン酸化シグナルカスケードの同定を試みた。

④リン酸化部位 S380 のアミノ酸置換変異体を作製し、これらを HeLa S3 細胞に導入した後、細胞周期、とりわけ M 期の進行と形態変化、スピンドルの形成、染色体分配、細胞質分裂における非リン酸化型 S380A およびリン酸化ミミック型 S380D 変異体の影響を顕微鏡下で観察した。

(2) Lats1-ΔN ノックアウトマウスの作製と解析：

①Lats1 と Lats2 にはキナーゼドメイン以外の N 末領域に両者の間で比較的保存性の高い LCD (Lats conserved domain) が 2 つ存在する。そのうちの LCD1 には UBA (Ubiquitin-associated) ドメインが含まれていることから、重要な役割を果たしていることが予想される。そこで、本研究では Lats1 の LCD1 をコードするエクソン 2 を破壊した Lats1- Δ N ノックアウトマウス (*Lats1 ^{Δ N/ Δ N}*) を作製し、これに由来する培養細胞 (*Lats1 ^{Δ N/ Δ N}* MEF) を樹立して解析を行った。

②*Lats1 ^{Δ N/ Δ N}*マウスおよび *Lats1 ^{Δ N/ Δ N}* MEF において、RT-PCR およびウエスタンブロット法で Lats1 の N 末領域が欠損した Lats1- Δ N 蛋白質が発現していることを確認した。

③*Lats1 ^{Δ N/ Δ N}*マウスの体重を継時的に計測し、成体の臓器サイズなどの異常の有無を観察した。

④*Lats1 ^{Δ N/ Δ N}* MEF において、細胞増殖速度を測定し、軟寒天培地および 3 次元培養ディッシュ (Nano Culture Plate) を用いて足場非依存性増殖能を観察した。さらに、ヌードマウスの皮下にて造腫瘍能の有無を調べた。

⑤*Lats1 ^{Δ N/ Δ N}* MEF における中心体の増幅異常、染色体の分配異常、細胞質分裂の異常などの M 期の異常を顕微鏡下で観察した。

⑥*Lats1 ^{Δ N/ Δ N}* MEF における Hippo pathway の異常をウエスタンブロット法やキナーゼアッセイなどで調べた。

⑦*Lats1 ^{Δ N/ Δ N}* MEF および比較対象の野生型 MEF において DNA マイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現プロファイルを作成して Hippo pathway に関連する遺伝子発現の変動を調べた。候補遺伝子の mRNA の発現変動を RT-PCR およびリアルタイム PCR で調べた。

(3) DNA 損傷応答における Lats2 の役割：

①キナーゼアッセイにより DNA 損傷チェックポイントキナーゼ Chk1 がリン酸化する Lats2 のアミノ酸を同定し、このリン酸化に対する抗リン酸化抗体 (pS408) を作製した。pS408 抗体の特異性を確認後、UV 照射後の U2OS 細胞におけるリン酸化時期などをウエスタンブロット法などで調べた。

②Lats2 の基質 (リン酸化標的) を同定するために 14-3-3 を含む幾つかの候補蛋白質を大腸菌で発現・精製し、Lats2 の免疫沈降物をキナーゼとしてキナーゼアッセイを行った。

③Lats2 が 14-3-3 をリン酸化することを突き止めたので、Lats2 によるリン酸化部位の同定をキナーゼアッセイにより行った。

④14-3-3 のリン酸化部位 (S59) に対する抗リン酸化抗体を作製し、ウエスタンブロット法や間接蛍光抗体法などで、そのリン酸化時期と細胞内局在を調べた。

⑤U2OS 細胞において siRNA による Lats2 のノックダウンや Lats2 の S408A および S408D 変

異体の影響を FACS 解析などで調べた。

⑥新たな Chk1 リン酸化部位を検索し、その部位変異体を作製して、DNA 損傷応答における Lats2 の役割を調べた。

(4) 多倍体化制御における Lats2 の役割：

Lats2 と p53 による多倍体化抑制の分子機序を明らかにするために、免疫沈降法およびキナーゼアッセイにより Lats2-p53 経路に機能する因子の同定を行い、その細胞死における機能を FACS 解析などで調べた。

(5) EMT における Lats2 の役割：

Lats2 とそのリン酸化標的因子 Snail の上皮間葉転換 (EMT) における機能を Snail のリン酸化部位変異体等を癌細胞に導入し、間接蛍光抗体法やウエスタンブロット法で調べた。また、Lats2 KO マウス (*Lats2^{-/-}*) の胚を用いて、Snail やその下流遺伝子の発現を調べた。

(6) Lats2 によるクロマチン制御：

以前に作製した Lats2 KO (*Lats2^{-/-}*) MEF (Yabuta *et al.*, 2007) について、DNA マイクロアレイ解析および microRNA アレイ解析を行い、遺伝子発現の網羅的・包括的解析を行った。

4. 研究成果

ほぼ研究計画どおり順調に進み以下の成果を得た。

(1) ALB 経路の分子機序：

①中心体キナーゼ Aurora-A によりリン酸化される Lats2 の新たな部位として同定した 380 番目のセリン (S380) に対する特異的抗リン酸化抗体を作製し、内在性 Lats2 の S380 が M 期 (とくにスピンドルチェックポイント発動時) にリン酸化されることを見出した。

②リン酸化 Lats2 (pS380-Lats2) の細胞内局在を調べたところ、M 期中期の染色体上とその周辺および M 期後期のセントラル・スピンドル上に局在することを見出した。この局在は Aurora-A の阻害剤や siRNA により消失したことから、Aurora-A により特異的なリン酸化であることがわかった。

③次に、pS380-Lats2 の一部は染色体分配と細胞質分裂に重要な Aurora-B キナーゼと共局在していることを見つけた。

④pS380-Lats2 が Aurora-B をリン酸化標的としている可能性を検証したところ、Lats2 蛋白質がその類似遺伝子産物 Lats1 および Aurora-A と結合し、Lats1 が Aurora-B と結

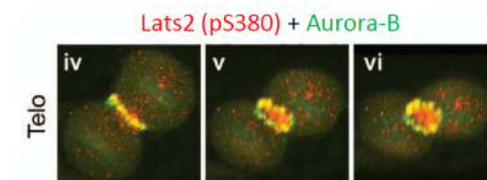


図1: Lats2とAurora Bはセントラルスピンドルで共局在する

合してリン酸化制御に寄与することを見出した。

⑤S380 の非リン酸化変異体 (アラニン置換体 S380A) を HeLa 細胞に発現させると Aurora-B の異常でも観察される染色体架橋や多核化、小核などの異常核の形成が高頻度に観察された。

これらの結果は、M 期において中心体キナーゼ Aurora-A による Lats2 の特定のリン酸化が Lats2 の細胞内局在を変化させて Aurora-A - Lats2 - Lats1 - Aurora-B (ALB) 経路を形成し、正確な染色体分配と細胞質分裂の制御に機能していることを示唆している。その成果を学術論文として発表した (「発表論文⑦」参照)。この研究成果は Cell Cycle 誌の News & Views にも取り上げられた。

(2) G0 期進入における Lats1/2 の役割 :

Hippo pathway は分化や発生にとって必須な新しいシグナル伝達経路であると同時に、接触阻害や血清飢餓により G0 期 (静止期) を誘導し細胞増殖を完全に停止させる重要な経路でもある。Lats2 および Lats1 は、この経路の中心的な役割を担っている。

①我々が作製した Lats1-ΔN ノックアウト (KO) マウス由来の培養細胞 (*Lats1^{ΔN/ΔN}* MEF) は、N 末端領域が欠損した Lats1 蛋白質を発現し、接触阻害による G0 期停止を無視して軟寒天培地および 3 次元培養ディッシュ (NCP) 上で足場非依存的に増殖した。

②*Lats1^{ΔN/ΔN}* MEF は、ヌードマウスにおける造腫瘍能も獲得していた。

③さらに、*Lats1^{ΔN/ΔN}* MEF では、悪性癌細胞で観察されるような中心体の過剰増幅や染

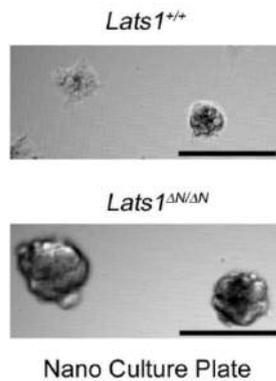


図2: *Lats1^{ΔN/ΔN}* MEF は足場非依存的に増殖する

色体分配異常を含む深刻な M 期の異常や細胞質分裂の異常による多核化が高頻度に認められた。

④これらの分子機序を明らかにするために、DNA マイクロアレイを行ったところ、興味深いことに Lats2 の発現が顕著に減少していることを見出した。実際、Lats1/2 のリン酸化標的である転写制御因子 Yap 蛋白質が安定化し (Yap の抑制が解除)、核移行して、その標的の増殖関連遺伝子 CTGF の発現が上昇して

いた。また、この表現型は Lats2 を *Lats1^{ΔN/ΔN}* MEF に戻したレスキュー実験で抑制された。

これらの結果は、Lats1 の N 末領域が、Lats2 の正常な発現に必要であり、細胞増殖の制御と染色体の安定化に重要な役割を果たしていることを示唆している。その成果を学術論文として発表した (「発表論文②」参照)。この研究成果は J. Cell Sci. 誌の In This Issue にも取り上げられた。

(3) DNA 損傷応答における Lats2 の役割 :

UV 照射による DNA 損傷応答の下流で Chk1 キナーゼにより Lats2 の別の部位 (S408) がリン酸化され、14-3-3 蛋白質の S59 のリン酸化制御を介して mRNA の翻訳抑制に機能する P-body (processing body) の形成に重要な役割を果たしていることを見出した (「発表論文⑧」参照)。これらの結果から、Lats2 は UV 照射に応答して翻訳抑制を誘導し効率的に細胞増殖を停止させていると考えられる。また、UV 照射に応答して Chk1 が Lats2 の自己リン酸化部位をリン酸化し活性化すると、Lats2 が Cdk 阻害因子 p21 をリン酸化して、アポトーシスを引き起こすことを見出した (論文投稿中)。

(4) 多倍体化制御における Lats2 の役割 :

癌化シグナル (RasV12) により活性化された Lats2 は p53 の活性化因子 ASPP1 をリン酸化して核内で p21 などの増殖 (細胞周期) 制御遺伝子の転写を制御していた p53 をアポトーシス促進遺伝子のプロモーター上へ移動させ、Bax や Pig3 などを発現して細胞にアポトーシスを誘導することを見出した。癌化した細胞で Lats2 または ASPP1 (あるいは両方) を欠損させると、アポトーシスが減少し 4 倍体以上の不安定化した染色体が出現した (「発表論文⑨」参照)。

(5) EMT における Lats2 の役割 :

Lats2 が Zinc-finger 型転写因子 (ZFP) である Snail をリン酸化し、核内で安定化させることで発生や癌の転移・浸潤に係る EMT を制御することを見出した (「発表論文⑥」参照)。

(6) Lats2 によるクロマチン制御 :

Lats2 KO (*Lats2^{-/-}*) MEF についてマイクロアレイを行い、そのデータ解析から特定の遺伝子クラスターの一貫した転写変動を見出した。これは Lats2 がエピジェネティックなクロマチン制御に関与し、発生や癌の悪性化に係る遺伝子群の発現をコントロールしていることを予測させる (投稿準備中)。

上記の成果を総括すると、中心体キナーゼである Lats2 は上流のキナーゼによる異なる部位のリン酸化制御を介して Aurora-A-Lats2 軸による M 期制御、Mst1/2-Lats1/2 軸 (Hippo pathway) による増殖停止 (G0 期進入)、Chk1-Lats2 軸による DNA 損傷チェックポイント制御に機能を分岐

していると考えられる。実際、Lats2 のリン酸化部位の幾つかは中心体でリン酸化され、その上流キナーゼ (Aurora-A, Mst1/2, Chk1) のいずれもが Lats1/2 と同様に中心体に局在して機能していることから、中心体がこれらリン酸化シグナル伝達経路を繋ぐ場所の一つになっていると考えられる。

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 11 件)

①Del Re DP, Yang Y, Nakano N, Cho J, Zhai P, Yamamoto T, Zhang N, Yabuta N, Nojima H, Pan D, Sadoshima J. Yes-associated protein isoform 1 (Yap1) promotes cardiomyocyte survival and growth to protect against myocardial ischemic injury. *J Biol Chem.* (2013) 288:3977-88. doi: 10.1074/jbc.M112.436311. 【査読あり】

②Yabuta N, Mukai S, Okamoto A, Okuzaki D, Suzuki H, Torigata K, Yoshida K, Okada N, Miura D, Ito A, Ikawa M, Okabe M, Nojima H. N-terminal truncation of Lats1 causes abnormal cell growth control and chromosomal instability. *J Cell Sci.* (2013) 126:508-20. 【査読あり】*本誌の In This Issue に取り上げられた。doi: 10.1242/jcs.113431.

③Nishio M, Hamada K, Kawahara K, Sasaki M, Noguchi F, Chiba S, Mizuno K, Suzuki SO, Dong Y, Tokuda M, Morikawa T, Hikasa H, Eggenschwiler J, Yabuta N, Nojima H, Nakagawa K, Hata Y, Nishina H, Mimori K, Mori M, Sasaki T, Mak TW, Nakano T, Itami S, Suzuki A. Cancer susceptibility and embryonic lethality in Mob1a/1b double-mutant mice. *J Clin Invest.* (2012) 122:4505-18. doi: 10.1172/JCI63735. 【査読あり】

④Naito Y, Shimizu H, Kasama T, Sato J, Tabara H, Okamoto A, Yabuta N, Nojima H. Cyclin G-associated kinase regulates protein phosphatase 2A by phosphorylation of its B'γ subunit. *Cell Cycle.* (2012) 11:604-16. doi: 10.4161/cc.11.3.19114. 【査読あり】

⑤Tabara H, Naito Y, Ito A, Katsuma A, Sakurai MA, Ohno S, Shimizu H, Yabuta N, Nojima H. Neonatal lethality in knockout mice expressing the kinase-dead form of the gefitinib target GAK is caused by pulmonary dysfunction. *PLoS One.* (2011) 6:e26034. 【査読あり】doi: 10.1371/journal.pone.0026034.

⑥Zhang K, Rodriguez-Aznar E, Yabuta N,

Owen RJ, Mingot JM, Nojima H, Nieto MA, Longmore GD. Lats2 kinase potentiates Snail1 activity by promoting nuclear retention upon phosphorylation. *EMBO J.* (2012) 31:29-43. 【査読あり】doi: 10.1038/emboj.2011.357.

⑦Yabuta N, Mukai S, Okada N, Aylon Y, Nojima H. The tumor suppressor Lats2 is pivotal in Aurora A and Aurora B signaling during mitosis. *Cell Cycle.* (2011) 10:2724-36. doi: 10.4161/cc.10.16.16873.

【査読あり】*本誌の News & Views に取り上げられた。

⑧Okada N, Yabuta N, Suzuki H, Aylon Y, Oren M, Nojima H. A novel Chk1/2-Lats2-14-3-3 signaling pathway regulates P-body formation in response to UV damage. *J Cell Sci.* (2011) 124:57-67. 【査読あり】doi: 10.1242/jcs.072918.

⑨Aylon Y, Ofir-Rosenfeld Y, Yabuta N, Lapi E, Nojima H, Lu X, Oren M. The Lats2 tumor suppressor augments p53-mediated apoptosis by promoting the nuclear proapoptotic function of ASPP1. *Genes Dev.* (2010) 24:2420-9. 【査読あり】doi: 10.1101/gad.1954410.

<他 2 件>

[学会発表] (計 4 件)

①藪田紀一、向井智美、鈴木宏和、岡田宣宏、三浦大作、奥崎大介、野島博：「Lats1 and Lats2 kinases regulate chromosomal instability」第 84 回日本生化学会大会 (京都)、2011 年 9 月 21 日

②Yabuta N, Nojima H: “An Aurora-A-Lats2-Aurora-B pathway is required for accurate mitotic progression.” The Second Workshop on the HIPPO Tumor Suppressor Pathway (Rome, Italy)、November 4th, 2010.

③藪田紀一、向井智美、岡田宣宏、鈴木宏和、野島博：「The Aurora-A-Lats1/2-Aurora-B axis is a novel pathway that regulates precise mitotic progression」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年会 (神戸)、2010 年 12 月 9 日

④藪田紀一、岡田宣宏、向井智美、鈴木宏和、野島博：「The tumor suppressor Lats2 is a signaling nexus of Aurora-A to Aurora-B during mitosis」第 69 回日本癌学会学術総会 (大阪)、2010 年 9 月 24 日

[図書] (計 4 件)

①藪田紀一 (講談社) 「細胞周期同調法 他 2 稿」DVD で見るバイオ実験 (2013) 12 ページ (p157-164, p192-193, p194-195)

②Yabuta N, Nojima H (Springer) “Hippo in Cell Cycle and Mitosis” The Hippo

Signaling Pathway and Cancer (2013) 23 pages (p199-221)

③藪田紀一、野島博 (羊土社) 「DNA 損傷シグナリング」シグナル伝達キーワード事典 (2012) 3 ページ (p55-57)

④藪田紀一、野島博 (秀潤社) 「細胞増殖・細胞死制御と Hippo pathway: Lats キナーゼを中心に」細胞工学 30 巻 9 号 (2011) 7 ページ (p923-929)

[その他]

ホームページ:

<http://molgenet.biken.osaka-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藪田 紀一 (YABUTA NORIKAZU)
大阪大学・微生物病研究所・准教授
研究者番号: 10343245

(2) 研究分担者

該当なし。

(3) 連携研究者

野島 博 (NOJIMA HIROSHI)
大阪大学・微生物病研究所・教授
研究者番号: 30156195