

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591269

研究課題名(和文)小胞体ストレスに着目した筋萎縮性側索硬化症の治療法開発

研究課題名(英文)Therapeutic approach for ER stress in the pathogenesis of ALS

研究代表者

山下 賢(Yamashita, Satoshi)

熊本大学・生命科学研究部・准教授

研究者番号：20457592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は孤発性および家族性ALS患者(SOD1変異、FUS変異、MATR3変異)について、患者由来iPS細胞を樹立した。これらのiPS細胞を用いて、運動ニューロンに分化誘導し、とくに小胞体ストレスの関与について検討した。今回の検討では、小胞体シャペロン、小胞体ストレス関連転写因子、アポトーシス分子の一部は変異型FUS発現細胞で発現が亢進していたものの、すべての変異に共通して変化した分子は一部で有り、再現性の確認が不可欠である。疾患iPS細胞作成に当たってのクローンごとの特性、あるいは運動ニューロンへの分化条件などiPS細胞を用いた実験ならではの限界についても考慮する必要がある。

研究成果の概要(英文)：We have established iPS cell lines derived from sporadic and familial ALS (SOD1, FUS, and MATR3 mutations) patients. We induced these iPS cells into motor neurons, and examined the expression of endoplasmic reticulum (ER) stress-related molecules. In this experiment, some of ER stress-related molecules including ER chaperones, transcription factors, and pro-apoptotic factors were upregulated in the mutant FUS-expressing cells. However, a few molecules were affected uniformly in the different types of the FUS mutations. A further examination would be required to confirm the results. We also needs to consider limitations under the experiments using iPS cells, such as variability among iPS clones and developmental condition into motor neurons.

研究分野：神経内科

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 iPS細胞

### 1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は今日まで有効な治療法はなく、大部分の患者は呼吸筋麻痺のため3~5年で死に至る。ALSの大多数は孤発性であるが、残りの10%は家族性の発症である。孤発性ALSの発症メカニズムは未だ不明であるが、家族性ALSの15~20%はCu/Zn superoxide dismutase (SOD1) 遺伝子の点変異によって発症することが明らかとなっている。この変異SOD1を過剰発現する齧歯類モデルでは、孤発性ALSと類似の表現型と病理学的変化を呈することから、発症メカニズムとして何らかの

gain-of-functionによる毒性の獲得が示唆されている。申請者は、変異SOD1による家族性ALSモデルでは、ミスフォールディングを来した変異SOD1蛋白が運動ニューロンの小胞体に蓄積し小胞体ストレスを誘導することで、最終的に運動ニューロンがアポトーシスに陥ることを明らかにした。

近年の分子遺伝学の進歩に伴って、新規のALSの原因遺伝子が多数同定されてきているが、これらの家族性ALSや大部分を占める孤発性ALSにおいても、病態に小胞体ストレスが関与しているかは未解明のままである。

### 2. 研究の目的

1) 我々は非家族性および孤発性ALSの病態を明らかにするために、孤発性ALS患者および家族性ALS患者(SOD1 H46R変異、FUS R514S変異、G492Efs変異各1例、MATR3 S85C変異2例)について、末梢血リンパ球あるいは皮膚線維芽細胞を用いて、運動ニューロン疾患由来iPS細胞を樹立する。2) 上記iPS細胞を用いて、運動ニューロンに分化誘導し、とくに小胞体ストレスの関与の有無を各種手法を用いて解明する。

### 3. 研究の方法

1) ALS患者由来iPS細胞の作成と運動ニューロンへの分化誘導

孤発性および家族性ALSや他疾患コントロール患者より皮膚線維芽細胞や末梢血リンパ球を提供していただき、運動ニューロン疾患患者由来iPS細胞を樹立した。ヒトES細胞から運動ニューロンへの分化方法(Wada et al. PLoS ONE, 2009; Chambers et al. Nat Biotechnol, 2009) に準じて、運動ニューロン疾患患者由来iPS細胞から運動ニューロンへ分化誘導した。

iPS細胞の作製には、体細胞からのリプログラミング過程が重要であり、より安全で、効率的なiPS細胞作製のため、ディナベック社との共同研究によりセンダイウイルスベクターを利用した方法を用いた。センダイウイルスの特長として、細胞核内に遺伝情報が入り宿主のDNA配列の中に組み込まれないため、発癌性などの好ましくない形質転換を考慮する必要がなく、また感染効率も高く、本

システムを用いて誘導したiPS細胞は継代に伴い、徐々にベクターが消失し、とくに38~39で培養することにより、この消去を早めることが可能となることから、病態解析に有用と思われた。

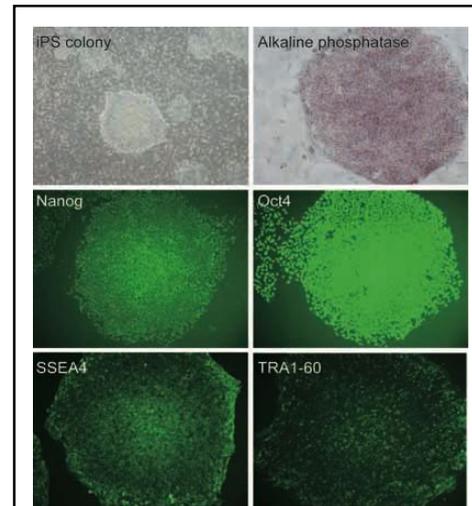
2) iPS細胞由来の脊髄運動ニューロンにおける各種小胞体ストレスマーカーの比較

ATF-6、IRE1、PERK、CHOP、caspase-12、9、3、Bcl-2、Baxなどの各種小胞体ストレス関連パラメーターについて、免疫染色やWestern blot法を用いて蛋白発現を比較した。

### 4. 研究成果

1) 孤発性ALS患者(球麻痺型、古典型、偽神経炎型など)およびSOD1変異やFUS変異、MATR3変異を有する家族性ALS患者の皮膚線維芽細胞や末梢血リンパ球からセンダイウイルスベクターを利用し、iPS細胞を樹立した(図1)。これらのiPS細胞の一部は、RIKEN BRC細胞材料開発室のCell bank ([http://cell.brc.riken.jp/ja/hps/hps\\_disease1ist](http://cell.brc.riken.jp/ja/hps/hps_disease1ist)) に寄託した。

図1 孤発性ALS患者から樹立されたiPS細胞

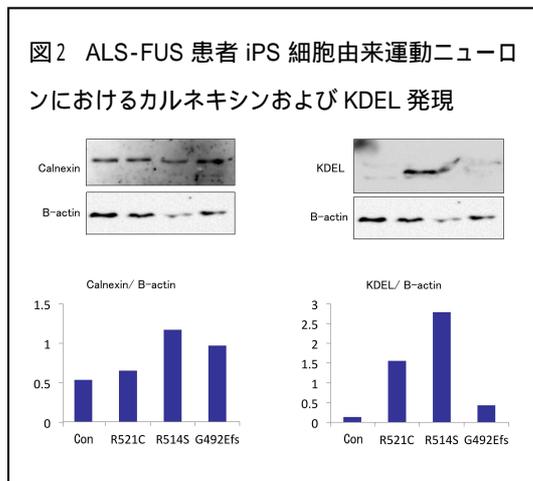


2) ALS患者由来iPS細胞から誘導された運動ニューロンにおいて、各種小胞体ストレス関連パラメーターについて、Western blot法を用いて蛋白発現を比較した。

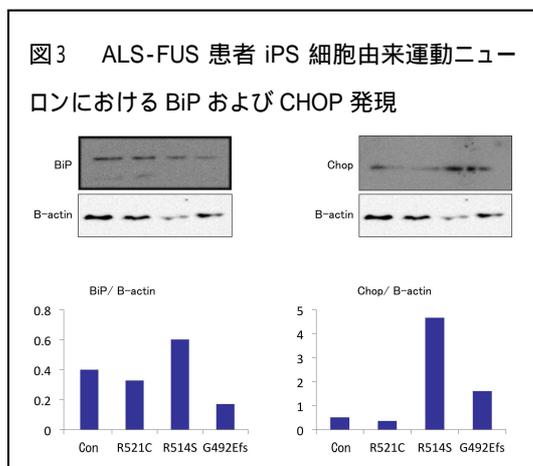
今回は、各種FUS変異を有する家族性ALS患者iPS細胞由来の運動ニューロンについて評価した。Western blot法の結果を図2および3、4に示す。カルネキシンおよびKDEL(小胞体シャペロンの構造)は、R521CおよびR514S、G492Efs変異いずれにおいても、コントロール患者より高い発現量を示した(図2)。

しかしBiP(小胞体シャペロン)の発現は、R514S変異を有する運動ニューロンでコントロール患者より高い傾向を示したが、R521C

や G492Efs 変異ではコントロール患者と同等あるいはそれ以下の発現量であった (図 3)。



また CHOP (小胞体ストレスに関連するアポトーシス促進分子) についても、R514S および G492Efs 変異では発現亢進していたが、R521C ではその傾向は明らかではなかった (図 3)。小胞体ストレス時の転写亢進に関わる活性型 ATF6 p50 についても、R514S 変異では発現亢進が示唆される一方、R521C および G492Efs 変異ではむしろ低下していた (図 4)。



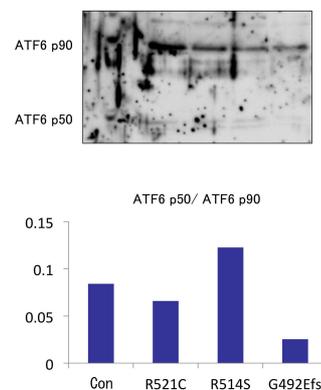
#### < 考察 >

今回の検討では、小胞体シャペロン、小胞体ストレス関連転写因子、アポトーシス分子の一部は変異型 FUS 発現細胞で発現が亢進していたものの、すべての変異に共通して変化した分子は一部で有り、十分な再現性が確認された結果は導き出せなかった。可能性として、非 SOD1 変異の家族性 ALS における小胞体ストレスの関与が乏しい可能性もあるが、疾患 iPS 細胞作成に当たったのクローンごとの特性、あるいは運動ニューロンへの分化条件など iPS 細胞を用いた実験ならではの限界についても考慮する必要がある。

弧発性 ALS や他の MATR3 変異を有する家族性 ALS 患者 iPS 由来の運動ニューロンについても現在検討中であり、早急に本実験結果と比較する必要がある。

今回の研究成果として、iPS 細胞の一部を

図4 ALS-FUS 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンにおける活性型 ATF6 発現



RIKEN BRC 細胞材料開発室の Cell bank に登録しており、他の研究者の ALS 病態および治療研究に貢献できる可能性がある。

#### 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 25 件)

1. Yamashita S., Sakaguchi H., Mori A., Kimura E., Maeda Y., Hirano T., and Uchino M. Significant CMAP decrement by repetitive nerve stimulation is more frequent in median than ulnar nerves of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 45, 426-428 (2012). 査読有 DOI: 10.1002/mus.22301.
2. Yamashita S., Mori A., Sakaguchi H., Suga T., Ishihara D., Ueda A., Yamashita T., Maeda Y., Uchino M., and Hirano T. Sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis caused by mutant FUS/TLS: Possible association of mental retardation with this mutation. *J. Neurol.* 259, 1039-1044 (2012). 査読有 DOI: 10.1007/s00415-011-6292-6.
3. Yamashita S., Uchida Y., Kojima S., Sakaguchi H., Kimura E., Maeda Y., and Uchino M. Heatstroke in patients with Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 33, 685-687 (2012). 査読有 DOI: 10.1007/s10072-011-0842-7.
4. Uchino M., Yamashita S. (equally contributed first author), Uchino K., Hara A., Koide T., Suga T., Hirahara T., Kimura E., Yamashita T., Ueda A., Kurisaki R., Suzuki J., Honda S., Maeda Y., and Hirano T. Long-term Outcome of Polymyositis Treated with High Single-dose Alternate-day

- Prednisolone Therapy. **Eur. Neurol.** 68, 117-121 (2012). 査読有 DOI: 10.1159/000338474.
5. Sakaguchi H., Yamashita S., Hirano T., Nakajima M., Kimura E., Maeda Y., and Uchino M. Myasthenic crisis patients who require ICU management. **Muscle Nerve** 46, 440-442 (2012). 査読有 DOI: 10.1002/mus.23445.
  6. Sakaguchi H., Yamashita S., Suga T., Kimura E., Maeda Y., Hirano T., Uchino M. Multiple system atrophy in a patient with primary ciliary dyskinesia. **Neurol Asia** 18: 101-103 (2013). 査読有 <http://www.neurology-asia.org/index.php>
  7. Matsuo Y., Yamashita S., Honda S., Nakajima M., Ueda A., Hirahara T., Yamashita T., Maeda Y., Hirano T., Ando Y. Bilateral basal ganglia lesions as initial manifestation of CNS invasion in adult T-cell leukemia. **J. Neurol. Sci.**, 327: 63-64 (2013). 査読有 DOI: 10.1016/j.jns.2013.01.035.
  8. Uchino M., Yamashita S. (equally contributed first author), Uchino K., Mori A., Hara A., Suga T., Hirahara T., Koide T., Kimura E., Yamashita T., Ueda A., Kurisaki R., Suzuki J., Honda S., Maeda Y., and Hirano T. Muscle biopsy findings predictive of malignancy in rare infiltrative dermatomyositis. **Clin. Neurol. Neurosurg.** 115, 603-606 (2013). 査読有 DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.07.019.
  9. Yamashita S., Kimura E., Tawara N., Sakaguchi H., Nakama T., Maeda Y., Hirano T., Uchino M., and Ando Y. Optineurin is potentially associated with TDP-43 and involved in the pathogenesis of inclusion body myositis. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.** 39, 406-416 (2013). 査読有 DOI: 10.1111/j.1365-2990.2012.01297.x.
  10. Tanaka A., Woltjen K., Miyake K., Hotta A., Ikeya M., Yamamoto T., Nishino T., Shoji E., Sehara-Fujisawa A., Manabe Y., Fujii N., Hanaoka K., Era T., Yamashita S., Isobe K.I., Kimura E., Sakurai H. Efficient and Reproducible Myogenic Differentiation from Human iPS Cells: Prospects for Modeling Miyoshi Myopathy *In Vitro*. **PLoS One** 8, e61540 (2013). 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0061540.
  11. Hirahara T., Yamashita S., Misumi Y., Kawakami K., Hori H., Honda S., Watanabe M., Ikeda T., Yamashita T., Maeda Y., Ando Y. Gait disturbance due to foot drop is refractory to the treatment in nonsystemic vasculitic neuropathy. **Eur. Neurol.** 71, 180-186 (2014). 査読有 DOI: 10.1159/000355531.
  12. Shinriki S., Jono H., Ueda M., Obayashi K., Nakamura T., Ota K., Ota T., Sueyoshi T., Guo J., Hayashi M., Hiraki A., Nakayama H., Yamashita S., Shinohara M., Ando Y. Stromal Expression of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Correlates with Poor Differentiation and Adverse Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Histopathology** 64, 356-364 (2014). 査読有 DOI: 10.1111/his.12293.
  13. Nakahara K., Yamashita S., Ideo K., Shindo S., Suga T., Ueda A., Honda S., Hirahara T., Watanabe M., Yamashita T., Maeda Y., Yonemochi Y., Takita T., Ando Y. Drastic therapy for listerial brain abscess by combination of hyperbaric oxygen therapy and antimicrobial agents. **J. Clin. Neurol.**, 10, 358-362 (2014). 査読有 DOI: 10.3988/jcn.2014.10.4.358.
  14. Hayashi M., Jono H., Shinriki S., Nakamura T., Guo J., Sueta A., Tomiguchi M., Fujiwara S., Yamamoto-Ibusuki M., Murakami K.I., Yamashita S., Yamamoto Y., Li J.D., Iwase H., & Ando Y. Clinical significance of CYLD downregulation in breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.** 143, 447-457 (2014). 査読有 DOI: 10.1007/s10549-013-2824-3.
  15. Yamashita S., Fujimoto A., Mori A., Hirahara T., Mori A., Hirano T., Maeda Y., Uchino M., & Ando Y. Coexistence of amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis. **J. Neuromusc. Dis.**, 1, 111-115 (2014). 査読有 DOI: 10.3233/JND-140007
  16. Kurisaki R., Yamashita S., Sakamoto T., Maruyoshi N., Uekawa K., Uchino M., & Ando Y. Decision making of amyotrophic lateral sclerosis patients on noninvasive ventilation to receive tracheostomy positive pressure ventilation. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, 125, 28-31 (2014). 査読有 DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.07.008.
  17. Guo J., Shinriki S., Su Y., Nakamura T., Hayashi M., Tsuda Y., Murakami Y., Tasaki M., Hide T., Takezaki T., Kuratsu J., Yamashita S., Ueda M., Li J.D., Ando Y., Jono H. Hypoxia suppresses cylindromatosis (CYLD)

- expression to promote inflammation in glioblastoma: possible link to acquired resistance to anti-VEGF therapy. **Oncotarget**, 5, 6353-6364 (2014). 査読有  
[http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=2216](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=2216)
18. Yamashita S., Sakashita N., Yamashita T., Tawara N., Tasaki M., Kawakami K., Komohara Y., Fujiwara Y., Kamikawa M., Nakagawa T., Hirano T., Maeda Y., Hasegawa M., Takeya M., Ando Y. Concomitant accumulation of  $\alpha$ -synuclein and TDP-43 in a patient with corticobasal degeneration. **J. Neurol.**, 261, 2209-2217 (2014). 査読有 DOI: 10.1007/s00415-014-7491-8.
  19. Hori H., Yamashita S., Tawara N., Hirahara T., Kawakami K., Nishikami T., Maeda Y., Ando Y. Clinical features of Japanese patients with inclusion body myositis. **J. Neurol. Sci.**, 346, 133-137 (2014). 査読有 DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.009.
  20. Fujie Y., Fusaki N., Katayama T., Hamasaki M., Soejima Y., Soga M., Ban H., Hasegawa M., Yamashita S., Kimura S., Suzuki S., Matsuzawa T., Akari H., Era T. New type of Sendai virus vector provides transgene-free iPS cells derived from chimpanzee blood. **PLoS One**, 9, e113052 (2014). 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0113052.
  21. Hirahara T., Yamashita S., Misumi Y., Kawakami K., Hori H., Honda S., Watanabe M., Ikeda T., Yamashita T., Maeda Y., Ando Y. Reply to Comments on 'Gait Disturbance due to Foot Drop Is Refractory to Treatment in Nonsystemic Vasculitic Neuropathy'. **Eur. Neurol.**, 73, 80 (2015). 査読有 DOI: 10.1159/000368225.
  22. Sakaguchi H., Yamashita S., Ueda A., Sada H., Ikeda T., Hirahara T., Honda S., Kimura E., Yamashita T., Maeda Y., Hirano T., Uchino M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy triggered by interferon- $\alpha$  for chronic hepatitis B virus infection. **Neurology and Clinical Neuroscience**, 3, 36-38 (2015). 査読有 DOI: 10.1111/ncn3.136
  23. Nakamura T., Shinriki S., Jono H., Ueda M., Nagata M., Guo J., Hayashi M., Yoshida R., Ota T., Ota K., Kawahara K., Nakagawa Y., Yamashita S., Nakayama H., Hiraki A., Shinohara M., Ando Y. Osteopontin-integrin  $\alpha$ 3 axis is crucial for 5-fluorouracil resistance in oral squamous cell carcinoma. **FEBS Lett.**, 589, 231-239 (2015). 査読有 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.12.004.
  24. Nakamura T., Shinriki S., Jono H., Guo J., Ueda M., Hayashi M., Yamashita S., Zijlstra A., Nakayama H., Hiraki A., Shinohara M., Ando Y. Intrinsic TGF- $\beta$ 2-triggered SDF-1-CXCR4 signaling axis is crucial for drug resistance and a slow-cycling state in bone marrow-disseminated tumor cells. **Oncotarget**, 6, 1008-1019 (2015). 査読有  
[http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=2826](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=2826)
  25. Yamashita S., Mori A., Nishida Y., Kurisaki R., Tawara N., Nishikami T., Misumi Y., Ueyama H., Imamura S., Higuchi Y., Hashiguchi A., Higuchi I., Morishita S., Yoshimura J., Uchino M., Takashima H., Tsuji S., Ando Y. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a *MATR3* mutation. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, 41, 391-398 (2015). 査読有 DOI: 10.1111/nan.12179.
- [学会発表](計 14 件)
1. Satoshi Yamashita, Akira Mori, Hideya Sakaguchi, Tomohiro Suga, Daijiro Ishihara, Akihiko Ueda, Taro Yamashita, Yasushi Maeda, Makoto Uchino, Teruyuki Hirano, Yukio Ando. Sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis caused by mutant FUS/TLS: Possible association of mental retardation with this mutation. 23rd International Symposium on ALS/MND, Dec 6, 2012, Sheraton hotel, Chicago, USA
  2. Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Kensuke Kawakami, Tomo Nishikami, Yasushi Maeda, Yukio Ando. Involvement of optineurin as well as TDP-43 and involved in the pathogenesis of inclusion body myositis. 18<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society, Oct 3, 2013, Asilomar Conference Grounds, California, USA
  3. Satoshi Yamashita, Kensuke Kawakami, Tomo Nishikami, Nozomu Tawara, Yasushi Maeda, Yukio Ando. Analyses of the pathogenesis in muscle-specific wild-type TDP-43 transgenic mice. 19<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society, Oct 8, 2014,

- Langenbeck-Virchow-Haus, Berlin, Germany
4. Nozomu Tawara, Satoshi Yamashita, Tomo Nishikami, Kensuke Kawakami, Akie Tawara, Hiroko Hori, Tomoo Hirahara, Yasushi Maeda, Yukio Ando. Cytoplasmic 5'-nucleotidase 1A are aggregated in type 2 fiber in sporadic inclusion body myositis. 19<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society, Oct 8, 2014, Langenbeck-Virchow-Haus, Berlin, Germany
  5. Tomo Nishikami, Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Akira Mori, Hiroko Hori, Tomoo Hirahara, Yasushi Maeda, Yukio Ando. The first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. 19<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society, Oct 8, 2014, Tharersaal, Berlin, Germany
  6. 山下 賢、他. FUS/TLS 変異を有する孤発性若年性 ALS の 2 例: 変異蛋白の細胞内局在の検討. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012 年 5 月 (ポスター)
  7. 山下 賢、他. 封入体筋炎の病態における TDP-43 と optineurin の重要性. 第 54 回日本神経学会総会, May 31, 2013, 東京 (口演)
  8. 山下 賢、他. 筋特異的な TDP-43 発現による IBM モデルマウス作製と病態解析. 第 55 回日本神経学会総会, May 22, 2014, 福岡 (口演)
  9. 俵 望、山下 賢、他. 孤発性封入体筋炎の自己抗原 NT5C1A はタイプ 2 線維に凝集している. 第 55 回日本神経学会総会, May 23, 2014, 福岡 (ポスター)
  10. 西上 朋、山下 賢、他. アジア初の声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (MPD2/ VCPDM) の 1 家系 2 症例に関する多角的検討. 第 55 回日本神経学会総会, May 24, 2014, 福岡 (ポスター)
  11. 山元雅典、俵 望、山下 賢、他. 封入体筋炎における Cylindromatosis 蛋白発現の検討. 第 55 回日本神経学会総会, May 23, 2014, 福岡 (ポスター)
  12. 高松孝太郎、山下 賢、他. DCTN1 遺伝子多型を有し、異なる神経症候を呈した 1 家系母子例. 第 55 回日本神経学会総会, May 22, 2014, 福岡 (ポスター)
  13. 森 麗、山下 賢、他. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診断における反復刺激試験の有用性の検討. 第 55 回日本神経学会総会, May 21, 2014, 福岡 (ポスター)
  14. 山下 賢、他. 診断から 18 年間経過観察しえた大脳皮質基底核変性症の剖検例- シヌクレインと TDP-43、タウ蛋白の局在について-. 第 55 回日本神経病理学会総会, June 6, 2014, 東京 (口演)

〔図書〕(計 5 件)

1. 山下 賢、森麗. 電気生理・ミオトニアなど. In: 青木正志, 編. 筋疾患診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2013. p. 9-13.
2. 山下 賢. 薬剤性ミオパチー・ステロイドミオパチー. In: 青木正志, 編. 筋疾患診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2013. p. 57-62.
3. 山下 賢、安東由喜雄. 神経内科疾患における検査の進め方と判読ポイント. In: 野村努他, 編. 検査診断学への展望. 東京: 南江堂; 2013. p. 621-625.
4. 山下 賢. 薬剤による筋障害 (薬剤性ミオパチー). In: 杉江秀夫, 編. 代謝性ミオパチー. 東京: 診断と治療社; 2014. p. 232-236.
5. 山下 賢、安東由喜雄. 肝性脳症. In: 鈴木則宏, 編. 神経内科研修ノート. 東京: 診断と治療社; 2015. p. 425-428.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 賢 (YAMASHITA Satoshi)  
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授  
研究者番号: 20457592

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

江良沢実 (ERA Takumi)  
熊本大学・発生医学研究所・教授  
研究者番号: 00273706