

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659143

研究課題名(和文) Notchシグナルの共役因子Mastermindの統合失調症への関与

研究課題名(英文) Involvement of a co-factor of Notch signaling, Mastermind, into Schizophrenia

研究代表者

北川 元生 (Kitagawa, Motoo)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40262026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：Notch受容体のリガンド刺激にともなって生成されるNotch細胞内ドメインは、核内でDNA結合タンパク質Rbp-jおよび共役因子Mastermind(Mam)とともに三量体を形成し標的遺伝子を活性化する。Mam遺伝子のうちMamL1のヘテロ欠失マウスが、ヒト統合失調症症状の一部を構成するドパミン反応性の亢進を示すことを見いだしていたが、Rbp-jヘテロ欠失マウスが同様の表現型を示すことを見いだした。統合失調症患者と健常対照のゲノムDNAの検索により、統合失調症特異的なミスセンス多型をRBP-Jに1種、MAML1遺伝子に2種同定した。これらの多型がそれぞれの機能に与える影響を検討中である。

研究成果の概要(英文)：During Notch signaling, ligand stimulation induces generation of Notch intracellular domain, which is subsequently transported to the nuclei. With a DNA-binding protein RBP-J and a transcriptional co-activator Mastermind (Mam), the Notch intracellular domain forms a trimeric complex that activates transcription from the target promoters. We had found that heterozygous knockout mice of one of Mam genes, MamL1, exhibit increased sensitivity to dopamine, mimicking a part of symptoms of schizophrenia in humans. We have found heterozygous knockout mice of Rbp-j also exhibit very similar phenotype. Furthermore, by examining blood-derived genomic DNA from schizophrenic patients and healthy controls, we have found schizophrenia-specific missense polymorphisms in coding regions of both RBP-J and MAML1 genes. We are examining effects of these polymorphisms on the functions of these proteins.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：Notchシグナル 統合失調症

### 1. 研究開始当初の背景

Notch シグナルは様々な細胞・組織の発生・分化制御および恒常性の維持において重要な役割を果たす。細胞表面に発現する受容体分子である Notch は、Delta や Jagged といったリガンドとの結合ともなつて切断され細胞内ドメインが膜から遊離する。この Notch 細胞内ドメイン (Notch IC) は核内に輸送された後、配列特異的 DNA 結合タンパク質 RBP-J、および co-activator である Mastermind (Mam) と三量体を形成して標的遺伝子を転写活性化する。哺乳動物では RBP-J は redundancy がなくひとつの遺伝子がすべての機能を担っているのに対し、Mam は *MamL1*、2、3 の3つの遺伝子によってコードされており、これらの産物は試験管内ではほぼ同様の機能を持つ。またノックアウトマウスを用いた研究により、3つの遺伝子は生体内でその機能を分担していることが示唆されている。

行動学的解析を用いた研究により、ニューロン特異的 Rbp-j conditional ノックアウトマウスはドパミンに対する反応性が高まっていることを見いだした (未発表)。ドパミンは統合失調症の陽性症状に深く関与しており、これに対する反応性の上昇はその症状の一部を構成することから、Notch シグナルの統合失調症への関与の可能性が示唆された。さらに *MamL1* ヘテロ欠失マウス (*MamL1* 完全ノックアウトマウスは周産期に致死となる) について同様の解析を行ったところ、興味深いことにニューロン特異的 Rbp-j conditional ノックアウトマウスと同じタイプの異常が認められた。

### 2. 研究の目的

*MamL1* ヘテロ欠失マウスに統合失調症と関連する表現型が見られたことから、Rbp-j ヘテロ欠失マウスにおいても同様の表現型が見られる可能性が考えられる。そこで Rbp-j ヘテロ欠失マウスにおいて行動解析をおこなう。

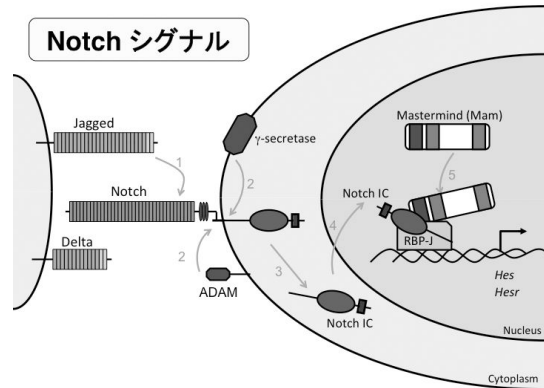
さらに試験管内では *MamL1* とほぼ同様の機能を持つ *MamL2* および *MamL3* のノックアウトマウスについても同様の行動解析を行う。

ヒト *MAML1* 遺伝子が存在する染色体 5q35 領域は統合失調症への関与が示唆されている。*MamL1* はヘテロ欠失マウスが表現型を示すため、この染色体領域の責任遺伝子は *MAML1* の遺伝子変異であるという可能性が考えられる。そこで、統合失調症患者の *MAML1* のエクソンとプロモーター領域の塩基配列を検索することにより、統合失調症における *MAML1* の変異を検討する。もし変異が見いだされたら、この変異をヒト *MAML1* cDNA に導入し、すでに確立している Mam の functional assay の系においてその機能が低下していないか検討する。

さらにヒト統合失調症患者の *RBP-J* のエクソ

ンとプロモーター領域を *MAML1* と同様に検討することにより変異を検索する。もし変異が見いだされたら、*RBP-J* の functional assay の系においてその機能が低下していないか検討する。

### 3. 研究の方法



行動学的解析は、検体となるマウスに methamphetamine、SKF38393、Quinpirole 等のドパミンアゴニストを投与し、その行動量に与える影響を Open field test にて検討する。またドパミン依存性の嫌悪学習である Active avoidance を用いてドパミン反応性に影響がないか検討する。

千葉大学医学部附属病院精神神経科の統合失調症患者 400 名、および健常コントロール 400 名の血液由来ゲノム DNA について、*RBP-J*、*MAML1* 遺伝子の exon と promoter 領域約 1kb を PCR で増幅して次世代シーケンサーによってシーケンシングを行い、得られた塩基配列を reference sequence 上にマッピングすることで、それぞれの遺伝子において統合失調症特異的な SNP (single nucleotide polymorphism) を検索する。さらにこの方法で見いだされた SNP について、サンガー法のシーケンシングによってその存在を確認する。

見いだされた変異を reference sequence をもつ *RBP-J* および *MAML1* の cDNA に導入し発現ベクターを構築する。これらを培養細胞 293T に Notch 細胞内ドメインの発現ベクターとともに各種の組み合わせで導入して発現させ、タンパク質を抽出し Western blotting、Electrophoretic mobility shift assay を施行することによってタンパク質の安定性、DNA 結合能、DNA 結合性三量体形成能における変異の影響を検索する。また免疫染色法によってこれらの変異体の細胞内局在を検討する。さらに Rbp-j ノックアウトマウス由来の細胞株 OT11、*MamL1* ノックアウトマウス由来の初代培養線維芽細胞をそれぞれ用いた Luciferase assay によって、変異が標的遺伝子の転写活性化能に与える影響を検討する。

### 4. 研究成果

Rbp-j ヘテロ欠失マウスは、*MamL1* ヘテロ欠失マウスとほぼ同様のドパミンに対す

る反応性の亢進を示すことを見いだした。ニューロン特異的 Rbp-j conditional ノックアウトマウスは、保持している Cre ドライバーの性質によって生後 10 日目頃から Rbp-j を欠失することから、これ以前の発生期における Notch シグナルの不全が統合失調症において重要であることが示唆された。

一方 MamL3 ヘテロ欠失マウスは、Open field test では野生型マウスとの間で差が見られないという結果が得られている。

*RBP-J* の coding region に 1 種、*MAML1* の coding region に 2 種の統合失調症患者に特異的なミスセンス変異をともなう SNP (single nucleotide polymorphism) を同定した。これらの SNP を RBP-J、MAML1 それぞれの cDNA に導入し、発現ベクターを構築した。現在これらの SNP が RBP-J、MAML1 それぞれの機能に与える影響を検討中である。

## 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 47 件) 全て査読あり

Kimura H., Kanahara N., Komatsu N., Ishige M., Muneoka K., Yoshimura M., Yamanaka H., Suzuki T., Komatsu H., Sasaki T., Hashimoto T., Hasegawa T., Shiina A., Ishikawa M., Sekine Y., Shiraishi T., Watanabe H., Shimizu E., Hashimoto K., Iyo M. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophrenia Res.* 155, 52-58, 2014.

doi: 10.1016/j.schres.2014.02.022.

Hashimoto K. R-Stereoisomer of ketamine as alternative of ketamine for treatment-resistant major depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 12, 72-73, 2014.

doi: 10.9758/cpn.2014.12.1.72.

Ma M., Ren Q., Zhang J.C., Hashimoto K. Effects of Brilliant Blue G on Serum Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Levels and Depression-like Behavior in Mice after Lipopolysaccharide Administration. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 12, 31-36, 2014.

doi: 10.9758/cpn.2014.12.1.31.

Ishima T., Fujita Y., Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur. J. Pharmacol.* 727, 167-173, 2014.

doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.064.

Niitsu T., Ishima T., Yoshida T., Hashimoto T., Matsuzawa D., Shirayama Y., Nakazato M., Shimizu E., Hashimoto K., and Iyo M. A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia.

*Psychiatry Res.* 215, 268-273, 2014.

doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.009.

Sasaki T., Hashimoto K., Tachibana M., Kurata T., Okawada K., Ishikawa M., Kimura H., Komatsu H., Ishikawa M., Hasegawa T., Shiina A., Hashimoto T., Kanahara N., Shiraishi T., Iyo M. Tipepidine in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 4-week, open-label, preliminary study. *Neuropsychiatr. Dis. Treatment* 10, 147-151, 2014.

Li S.X., Fujita Y., Zhang J.C., Ren Q., Ishima T., Wu J., Hashimoto K. Role of the NMDA receptor in cognitive deficits, anxiety, and depressive-like behavior in juvenile and adult mice after neonatal dexamethasone exposure. *Neurobiol. Dis.* 62, 124-134, 2014.

doi: 10.1016/j.nbd.2013.09.004.

Ren Q., Zhang J.C., Ma M., Fujita Y., Wu J., Hashimoto K. 7,8-Dihydroxyflavone, a TrkB agonist, attenuates behavioral abnormalities and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Psychopharmacology* 231, 159-166, 2014.

doi: 10.1007/s00213-013-3221-7.

Zhang J.C., Li S.X., Hashimoto K. R (-)-Ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 116, 137-141, 2014.

doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.033.

Watanabe T., Oyama T., Asada M., Harada D., Ito Y., Inagawa M., Suzuki Y., Sugano S., Katsube K., Karsenty G., Komori T., Kitagawa M., Asahara H. MAML1 enhances the transcriptional activity of Runx2 and plays a role in bone development. *PLOS Genet.* 9, e1003132, 2013.

doi: 10.1371/journal.pgen.1003132.

Toritsuka M., Kimoto S., Muraki K., Landek-Salgado M.A., Yoshida A., Yamamoto N., Horiuchi Y., Hiyama H., Tajinda K., Keni N., Illingworth E., Iwamoto T., Kishimoto T., Sawa A., Tanigaki K. Deficits in microRNA-mediated Cxcr4/Cxcl12 signaling in neurodevelopmental deficits in a 22q11 deletion syndrome mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110, 17552-17557, 2013.

doi: 10.1073/pnas.1312661110.

Marumo T., Takagi Y., Muraki K., Hashimoto N., Miyamoto S., Tanigaki K. Notch signaling regulates nucleocytoplasmic Olig2 translocation in reactive astrocytes differentiation after ischemic stroke. *Neurosci Res.* 75, 204-209, 2013.

doi: 10.1016/j.neures.2013.01.006.

Albayrak Y., Hashimoto K. Beneficial effects of sigma-1 agonist fluvoxamine for tardive dyskinesia and tardive akathisia in patients

- with schizophrenia: report of three cases. *Psychiatry Investigation* 10, 417-420, 2013. doi: 10.4306/pi.2013.10.4.417.
- Ünsal C., Albayrak Y., Albayrak N., Kuloğlu M., Hashimoto K. Reduced serum paraoxonase 1 (PON1) activity in patients with schizophrenia treated with olanzapine, but not quetiapine. *Neuropsychiatric Dis. Treatment* 9: 1545-1552, 2013. doi: 10.2147/NDT.S52463.
- Takahashi M., Shirayama Y., Muneoka K., Suzuki M., Sato K., Hashimoto K. Low openness on the revised NEO personality inventory as a risk factor for treatment-resistant depression. *PLoS ONE* 8, e71964, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0071964.
- Ma M., Ren Q., Fujita Y., Ishima T., Zhang J.C., Hashimoto K. Effects of AS2586114, soluble epoxide hydrolase inhibitor, on hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of phencyclidine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 110, 98-103, 2013. doi: 10.1016/j.pbb.2013.06.005.
- Takahashi M., Shirayama Y., Muneoka K., Suzuki M., Sato K., Hashimoto K. Personality traits as risk factors for treatment-resistant depression. *PLoS ONE* 8, e63756, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0063756.
- Yoshimi N., Futamura T., Hashimoto K. Prenatal immune activation and subsequent peripubertal stress as a new model of schizophrenia. *Expert Rev. Neurother.* 13, 747-750, 2013. doi: 10.1586/14737175.2013.811191.
- Matsuoka Y., Nishi D., Noguchi H., Kim Y., Hashimoto K. Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 68, 44-50, 2013. doi: 10.1159/000350950.
- Ren Q., Zhang J.C., Fujita Y., Ma M., Wu J., Hashimoto K. Effects of TrkB agonist 7,8-dihydroxyflavone on sensory gating deficits in mice after administration of methamphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 106, 124-127, 2013. doi: 10.1016/j.pbb.2013.03.016.
- ②① Hagiwara H., Iyo M., Hashimoto K. Neonatal disruption of serine racemase causes schizophrenia-like behavioral abnormalities in adulthood: Clinical rescue by D-serine. *PLoS One* 8, e62438, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0062438.
- ②② Hashimoto K., Sasaki T., Kishimoto A. Old drug ifenprodil, new hope for PTSD with a history of childhood abuse. *Psychopharmacology* 227, 375-376, 2013. doi: 10.1007/s00213-013-3092-y.
- ②③ Muneoka K., Shirayama Y., Horio M., Iyo M., Hashimoto K. Differential levels of brain amino acids in rat models presenting learned helplessness or non-learned helplessness. *Psychopharmacology* 229, 63-71, 2013. doi: 10.1007/s00213-013-3080-2.
- ②④ Hashimoto K., Malchow B., Falkai P., Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 367-377, 2013. doi: 10.1007/s00406-013-0399-y.
- ②⑤ Sasaki T., Hashimoto K., Okawada K., Tone J., Machizawa A., Tano A., Nakazato M., Iyo M. Ifenprodil for the treatment of flashbacks in adolescent female posttraumatic stress disorder patients with a history of abuse. *Psychother. Psychosom.* 82, 344-345, 2013. doi: 10.1159/000348585.
- ②⑥ Hashimoto K. Potential role of sigma-1 receptor chaperone in the beneficial effects of donepezil for dementia with Lewy bodies. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 11, 43-44, 2013. doi: 10.9758/cpn.2013.11.1.43.
- ②⑦ Kishimoto A., Hashimoto K. Reply to: Acute stress symptoms do not worsen in PTSD and abuse with a single subanesthetic dose of ketamine. *Biol. Psychiatry* 73, e39, 2013. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.018.
- ②⑧ Iyo M., Tadokoro S., Kanahara N., Niitsu T., Watanabe H., Hashimoto K. Optimal extent of dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 33, 398-404, 2013. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828ea95c.
- ②⑨ Horio M., Mori H., Hashimoto K. Is D-cycloserine a prodrug for D-serine in the brain? *Biol. Psychiatry* 73, e33-e34, 2013. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.07.013.
- ③① Horio M., Fujita Y., Hashimoto K. Therapeutic effects of metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulator CDPPE on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice. *Fund. Clin. Pharmacol.* 27, 483-488, 2013. doi: 10.1111/j.1472-8206.2012.01045.x.
- ③② Horio M., Ishima T., Fujita Y., Inoue R., Mori H., Hashimoto K. Decreased levels of D-aspartic acid in the forebrain of serine racemase (*Srr*) knock-out mice. *Neurochem. Int.* 62, 843-847, 2013. doi: 10.1016/j.neuint.2013.02.015.
- ③③ Ma X.C., Dang Y.H., Jia M., Ma R., Wang F., Wu J., Gao G.G., Hashimoto K. Long-lasting antidepressant action of ketamine, but not glycogen synthase kinase-3 inhibitor SB216763, in the chronic mild stress model

- of mice. PLoS One 8, e56053, 2013.  
doi: 10.1371/journal.pone.0056053.
- ③③ Ohgi Y., Futamura T., Kikuchi T., Hashimoto K. Effects of antidepressants on alterations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. Pharmacol. Biochem. Behav. 103, 853-859, 2013.  
doi: 10.1016/j.pbb.2012.12.003.
- ③④ Hashimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. Prog. Neurobiol. 2013 January; 100: 15-29.  
doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.09.001.
- ③⑤ Albayrak Y., Hashimoto K. Beneficial effects of sigma-1 agonist fluvoxamine for tardive dyskinesia in patients with post-psychotic depression: report of five cases. Prim. Care Companion CNS Disorders 14, 2012. ( on line のみ )  
doi: 10.4088/PCC.12br01401.
- ③⑥ Ishima T., Iyo M., Hashimoto K. Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 $\alpha$ : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. Transl. Psychiatry 2, e170, 2012.  
doi: 10.1038/tp.2012.97.
- ③⑦ Yoshida T., Ishikawa M., Niitsu T., Nakazato M., Watanabe H., Shiraishi T., Shiina A., Hashimoto T., Kanahara N., Hasegawa T., Enohara M., Kimura H., Iyo M., Hashimoto K. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. PLoS One 7, e42676, 2012.  
doi: 10.1371/journal.pone.0042676.
- ③⑧ Shirai Y., Fujita Y., Hashimoto K. Effects of the antioxidant sulforaphane on hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of phencyclidine. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 10, 94-98, 2012.  
doi: 10.9758/cpn.2012.10.2.94.
- ③⑨ Niitsu T., Fujisaki M., Shiina A., Yoshida T., Hasegawa T., Kanahara N., Hashimoto T., Shiraishi T., Fukami G., Nakazato M., Shirayama Y., Hashimoto K., Iyo M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. J. Clin. Psychopharmacol. 32, 593-601, 2012.  
doi: 10.1186/1744-859X-9-27.
- ④⑩ Tadokoro S., Okamura N., Sekine Y., Kanahara N., Hashimoto K., Iyo M. Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. Schizophrenia Bull. 38, 1012-1020, 2012.  
doi: 10.1093/schbul/sbr006.
- ④⑪ Chen H., Wu J., Zhang J., Fujita Y., Ishima T., Iyo M., Hashimoto K. Protective effects of antioxidant sulforaphane on the behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. Psychopharmacology, 222, 37-45, 2012.  
doi: 10.1007/s00213-011-2619-3.
- ④⑫ Tokita K., Fujita Y., Yamaji T., Hashimoto K. Depressive-like behavior in adrenocorticotrophic hormone-treated rats by blocked by memantine. Pharmacol. Biochem. Behav. 102, 329-334, 2012.  
doi: 10.1016/j.pbb.2012.05.007.
- ④⑬ Ishima T., Hashimoto K. Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by ifenprodil: role of sigma-1 receptor and IP<sub>3</sub> receptor. PLoS One 7, e37989, 2012.  
doi: 10.1371/journal.pone.0037989.
- ④⑭ Zhang J.C., Toyohara J., Wu J., Ishiwata K., Hashimoto K. In Vivo Evaluation of (11)C-labeled Three Radioligands for Glycine Transporter 1 in the Mouse Brain. Clin Psychopharmacol Neurosci. 10, 34-43, 2012.  
doi: 10.9758/cpn.2012.10.1.34.
- ④⑮ Nakazato M., Hashimoto K., Shimizu E., Niitsu T., Iyo M. Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in eating disorders. IUBMB Life 64, 355-361, 2012.  
doi: 10.1002/iub.1012.
- ④⑯ Horio M., Kohno M., Fujita Y., Ishima T., Inoue R., Mori H., Hashimoto K. Role of serine racemase in behavioral sensitization in mice after repeated administration of methamphetamine. PLoS One 7, e35494, 2012.
- ④⑰ Fujita Y., Kunitachi S., Iyo M., Hashimoto K. The antibiotic minocycline prevents methamphetamine-induced rewarding effects in mice. Pharmacol. Biochem. Behav. 101, 303-306, 2012.  
doi: 10.1016/j.pbb.2012.01.005.
- 〔学会発表〕(計3件)
- 谷垣健二、Neuropathological analysis of 22q deletion syndrome model mice.、第36回日本分子生物学会年会、2013年12月3日-6日、神戸市
- 谷垣健二、Behavioral analysis of neuron-specific RBP-J knockout mice.、The Notch Meeting VII、2013年10月6日-10日、ギリシャ共和国アテネ市
- 谷垣健二、RBP-J conditional knockoutマウスの行動学的解析、第35回日本分子生物学会年会、2012年12月11日-14日、福岡市
- 〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

北川 元生 (KITAGAWA, Motoo)  
千葉大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号：40262026

##### (2) 研究分担者

谷垣 健二 (TANIGAKI, Kenji)  
滋賀県立成人病センター・研究員  
研究者番号：70362473

##### (3) 連携研究者

橋本 謙二 (HASHIMOTO, Kenji)  
千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授  
研究者番号：10189483