

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25291002

研究課題名(和文)代謝を網羅的に制御するエピゲノムシグナル機構の解明

研究課題名(英文)The function of histone demethylase JMJD1A as a signal-sensing scaffold

研究代表者

稲垣 毅 (INAGAKI, TAKESHI)

群馬大学・生体調節研究所・教授

研究者番号：10507825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：肥満や糖尿病の成因を理解する上で、代謝関連遺伝子の転写制御機構を解明することは重要である。我々は、ヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aの欠損マウスが肥満やインスリン抵抗性、熱産生異常を示すという発見に基づき、JMJD1Aによる熱産生制御機構を研究した。その結果、短期の寒冷によるアドレナリン刺激をうけるとJMJD1Aの265番目のセリンがリン酸化されることを見出した。さらに、リン酸化されたJMJD1Aがヌクレオソーム再構成複合体SWI/SNFと核内受容体PPAR α とともに複合体を形成し、熱産生関連遺伝子の遠位エンハンサーとプロモーターの近接化を誘導して標的遺伝子の発現を促進する機構を解明した。

研究成果の概要(英文)：Regulating metabolic diseases including diabetes mellitus and obesity is an important research issue for human health. We previously elucidated that the mouse lacking histone demethylase JMJD1A is obesity, diabetes, and cold-sensitive. In this study, we elucidated that JMJD1A is phosphorylated at S265 by β -adrenergic stimulation in response to acute cold exposure. Phosphorylated JMJD1A forms complex with SWI/SNF chromatin remodeler and nuclear transcription factor PPAR α . The P-JMJD1A-SWI/SNF-PPAR α complex induces enhancer-promoter proximity by forming long-range chromatin loop and, in turn, regulates thermogenic gene expression. Thus, phosphorylated histone demethylase JMJD1A regulates metabolic gene expression by mediating long-range genomic interactions in response to β -adrenergic stimulation.

研究分野：生物学

キーワード：エピゲノム クロマチン構造 ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A 熱産生 褐色脂肪

1. 研究開始当初の背景

我々は、生体のエネルギー代謝がヒストンのメチル化修飾によって制御されるという仮説に基づき、ヒストン H3K9 の脱メチル化酵素 JMJD1A の欠損マウスを解析した結果、肥満、メタボリック症候群の症状と体温維持機能の異常を示すことを発見した (Inagaki T. et al. *Genes Cells* 2009)、筆頭著者、科研費若手 (A)。同様の表現形は、米国のグループからも報告されたが (Tateishi K. et al. *Nature* 2009)、JMJD1A によるエネルギー代謝や熱産生の制御機構の詳細に関しては不明な点が残されていたため、本研究において JMJD1A による遺伝子発現制御の詳細な機構を解明することとした。

熱産生制御の機構として、寒冷時には β アドレナリン受容体 (β ADR) がアデニル酸シクラーゼ (AC)、サイクリック AMP 依存性プロテイン A キナーゼ (cAMP-PKA) を介して熱産生関連遺伝子の発現に関わる。 β ADR の欠損マウスは肥満と熱産生異常を示すことが報告されていたが、この表現型は JMJD1A 欠損マウスの表現型に似ていたため、JMJD1A と β AD シグナルの間には何らかの関連があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、褐色脂肪細胞を用いて JMJD1A による熱産生の分子機構を解明することを目的として実施した

3. 研究の方法

- (1) JMJD1A の翻訳後修飾を解析するために抗 JMJD1A モノクローナル抗体を作製した。この抗体を利用して免疫沈降を実施し、精製した JMJD1A を質量分析に供した。質量分析の結果、リン酸化を受ける部位を同定し、同部位における点変異体を作製して検証を行った。詳細には、大腸菌で精製した野生型 JMJD1A タンパク質および点変異体 JMJD1A タンパク質を PKA で処理し、Phos-tag PAGE ゲルに展開することで PKA によってリン酸化される部位を同定した。
- (2) JMJD1A の直接的な標的遺伝子を解析するため、JMJD1A モノクローナル抗体を用いたクロマチン免疫沈降後に次世代シーケンシング解析 (ChIP-seq) を実施し、マイクロアレイ法による遺伝子発現解析の結果と統合して解析した。マイクロアレイ法による遺伝子発現解析の実施に当たっては、3T3-L1 細胞の内在性 JMJD1A 発現をノックダウンしたうえで、レトロウイルスを用いて野生型 JMJD1A もしくはリン酸化部位に点変異を加えた JMJD1A を強制発現させて使用した。この細胞は、免疫沈降後のイムノブロット法によ

るタンパク質結合解析等にも利用した。 β アドレナリンシグナル刺激には、イソプロテレノール (ISO) を用いた。

- (3) JMJD1A のリン酸化による細胞内局在変化を細胞組織学的手法およびイムノブロット法を用いて検討した。
- (4) JMJD1A 複合体を同定するため、3T3-L1 細胞の核抽出液を JMJD1A モノクローナル抗体で免疫沈降した。さらに、免疫沈降物を SDS-PAGE ゲルに展開したのち、ゲル内消化を行って質量分析で解析した。質量分析で同定した JMJD1A 結合タンパク質については、3T3-L1 細胞においてコード遺伝子の発現をノックダウンし、JMJD1A 標的遺伝子の発現に与える影響を検討した。
- (5) 後述の通り、上記の複合体解析から P-JMJD1A-SWI/SNF-PPAR γ 複合体を同定した。この複合体のゲノム上の結合部位を検討するため、複合体の構成因子である ARID1A、BRG1、PPAR γ 、JMJD1A、および H3K4me3、H3K27Ac のそれぞれに対する抗体を用いて ChIP-seq 解析を実施した。また、FAIRE-seq 解析によるオープンクロマチン解析を行った。
- (6) P-JMJD1A-SWI/SNF-PPAR γ 複合体が標的遺伝子上に結合し、クロマチン再構成を介して標的遺伝子のエンハンサーとプロモーターが近接化する可能性を解明するため、Chromosome conformation capture (3C)法を実施した。
- (7) P-JMJD1A-SWI/SNF-PPAR γ 複合体の標的遺伝子領域のエンハンサーとプロモーターを結合させたプラスミドを作製し、レポーターアッセイを実施した。また、同領域における RNA ポリメラーゼのリクルートメントを検証するため、PolIII 抗体を用いた ChIP 法を実施した。
- (8) 3T3-L1 細胞を用いて行った上記の実験結果を個体レベルの検証するため、マウスを用いた実験を行った。寒冷や ISO 処理で刺激したマウスから褐色脂肪を摘出し、JMJD1A リン酸化とエンハンサーとプロモーターの近接化を検討した。具体的には、褐色脂肪のタンパク抽出液を SDS-PAGE ゲルに展開し、メンブレンに移したうえで JMJD1A リン酸化特異的抗体を用いてイムノブロット法を実施した。また、褐色脂肪組織を用いた 3C 法を実施した。寒冷時の代謝への影響については代謝ケージを用いて検討した。

4. 研究成果

- (1) 質量分析を用いて JMJD1A の翻訳後修飾を解析した結果、複数のリン酸化部位を同定した。PKA コンセンサス

配列を含むリン酸化部位に点変異を加えた JMJD1A タンパク質を大腸菌で精製し、PKA 処理したのちに Phostag-PAGE ゲルに展開した結果、PKA によってリン酸化される JMJD1A の部位として 265 番目のセリン (S265) を同定した。結果は S265 リン酸化特異的抗体、PKA 阻害剤 (H89) 等を用い検証した。これらの結果から、JMJD1A が β アドレナリン受容体-cAMP-PKA を介して S265 にリン酸化を受けることが明らかになった。

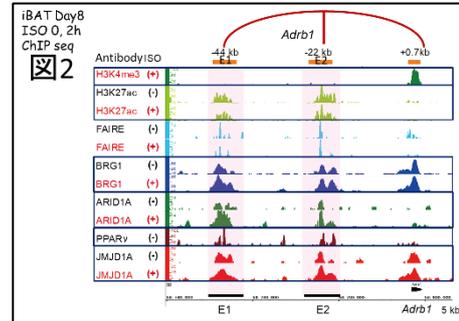
- (2) ChIP-seq 解析とマイクロアレイ解析の結果、リン酸化 JMJD1A の標的遺伝子として Ucp1 と Adrb1 を含む遺伝子群を同定した。ISO で刺激した野生型 JMJD1A もしくは S265A 点変異体 JMJD1A 発現 3T3-L1 細胞をもちいて遺伝子発現解析を行ったところ、ISO による S265 のリン酸化特異的に Ucp1、Adrb1 の発現が誘導されることを確認した。さらに JMJD1A の酵素阻害変異体 H1120Y を用いた検証により、リン酸化 JMJD1A による遺伝子発現制御機構が酵素活性とは独立した機構であることが明らかになった。
- (3) 酵素活性とは独立した遺伝子発現制御機構の候補として、リン酸化による JMJD1A の細胞内局在変化を考慮して検討したところ、JMJD1A のリン酸化は細胞内局在に影響を与えなかった。
- (4) つづいて、JMJD1A がリン酸化されることでタンパク質複合体形成が起こる可能性について検討した。プロテオミクス解析の結果、JMJD1A 結合タンパク質として ARID1A、BRG1、BAF60、POL2 を見出した。これらのタンパク質と JMJD1A の結合は、ISO 刺激をすることでより多くなる傾向が認められた。ARID1A、BRG1、BAF60 は SWI/SNF 複合体構成タンパク質であることから、リン酸化 JMJD1A がクロマチン構造制御に関与する可能性が示唆された (図 1)。さらに、BAF60

図1	Identified Protein	MW (kDa)	Numbers of Peptide	
			Vehicle	ISO
SWI/SNF complex	ARID1A/BAF250a	242	15	42
	SMRCA4/BRG1	181	5	15
	SMRD2/BAF60b	59	0	5
RNA pol. II	RPB1/POLR2A	217	13	21
JMJD1A	JMJD1A	148	21	14

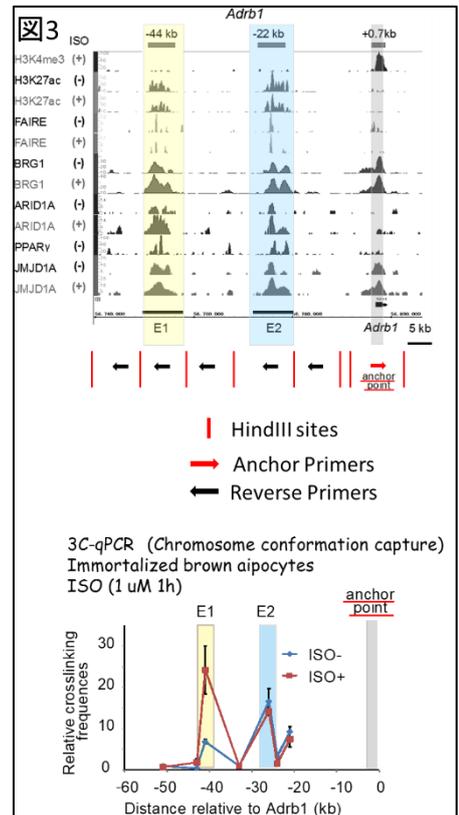
と PPAR γ が結合するとの報告がなされていたため、免疫沈降後のイムノブロット法を実施して JMJD1A と PPAR γ が結合することを見出した。SWI/SNF 構成タンパク質をコードする遺伝子をノックダウンした 3T3-L1 細胞を用いて検討した結果、JMJD1A

は SWI/SNF を介して PPAR γ に結合することが明機になった。また、P-JMJD1A-SWI/SNF-PPAR γ 複合体形成が Ucp1 や Adrb1 といった標的遺伝子の発現の制御にかかわることを説明した。

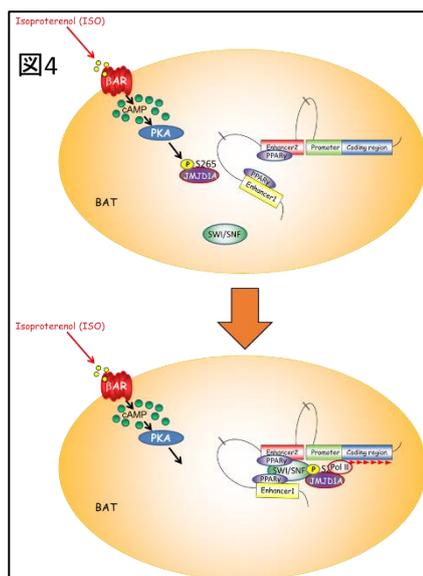
- (5) JMJD1A、ARID1A、BRG1、PPAR γ H3K4me3、H3K27Ac のそれぞれに対



する抗体を用いた ChIP-seq 解析の結果、P-JMJD1A-SWI/SNF-PPAR γ 複合体が、標的遺伝子のプロモーターおよびエンハンサーに結合しており、その結合が ISO 刺激にともなって増えることが示された (図 2)。また、FAIRE-seq の結果、プロモーターおよびエンハンサー領域におけるクロマチンのオープンネスが示された。以上から、JMJD1A がクロマチン再構成因子である SWI/SNF と結合し、さらに DNA 結合型核内受容体 PPAR γ を介してエンハンサーとプロモーターに結合していることが示された。また、リン酸化した JMJD1A が複合体を形成することで、エンハンサーとプロモーター



- の近接化の制御にかかわることが示唆された。
- (6) エンハンサーとプロモーターの近接化を検討するために実施した3C解析の結果、ISO刺激特異的にエンハンサーとプロモーターが近接化することが示された(図3)。
 - (7) レポーターアッセイの結果、エンハンサーとプロモーターを近接化させた配列が機能的に遺伝子発現を増加させることが示された。また、プロモーター部位へのRNAポリメラーゼのリクルートメントが確認された。
 - (8) マウスの褐色脂肪を用いた検討の結果、寒冷やISO刺激にともなうJMJD1Aのリン酸化が確認され、JMJD1A発現依存性にエンハンサーとプロモーターが近接化することが示された。以上のように、リン酸化JMJD1Aによるクロマチン構造制御を介した遺伝子発現制御機構は、個体レベルにおいても検証された。さらに、寒冷に伴う生体代謝の亢進にJMJD1Aが関与することが示された。
 - (9) 本研究の結果、JMJD1Aが外部環境刺激を受けて遺伝子発現制御を行う機構として、ヒストン脱メチル化酵素活性とは独立した機構があることを解明した。その詳細な分子機構として、寒冷急性期にJMJD1AがS265にリン酸化をうけることで始まる機構を見出した(図4)。リン酸化されたJMJD1Aは、SWI/SNF複合体構成タンパク質群を介して核内受容体PPAR γ と結合し、PPAR γ が結合する標的遺伝子のエンハンサーおよびプロモ-



ーターの近接化を促すことで、熱産生関連遺伝子群の発現を誘導していた。この発見は、ヒストン修飾酵素が標的遺伝子上にリクルートされる機構を解明した点においても重要であった。これらの成果は、Nature Communication

誌上で報告した(Abe et al. Nat. Commun. 2015 責任著者)。

さらに我々は、ヒストン修飾酵素が酵素活性とは独立した機構を介して遺伝子発現を制御する別の因子として、FBXL10(KDM2B, JHDM1B)を見いだした(Inagaki T. et al. JBC 2015、筆頭責任著者、科研費新学術領域成果)。エピゲノム因子による遺伝子発現制御機構と脂肪細胞の性質制御機構に関するこれらの研究成果は、Nature Reviews誌において総説として発表した(Inagaki T. et al. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2016、筆頭著者)。

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10件)

- (1) Inagaki T.* (2017). Regulations of Adipocyte Phenotype and Obesity by IRX3. Positive or Negative? *eBioMedicine* 24:7-8 (*Corresponding author)
DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.032、査読なし
- (2) Fukunaka A., Fukada T, Bhin J.H., Suzuki L., Tsuzuki T., Takamine Y., Bin B.H., Yoshihara T., Ichinoseki-Sekine N., Naito H., Miyatsuka T., Takamiya S., Sasaki T., Inagaki T., Kitamura T., Kajimura S., Watada H., Fujitani Y. (2017). Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP- β expression. *PLoS Genetics* 13(8):e1006950.
DOI: 10.1371/journal.pgen.1006950、査読あり
- (3) Masubuchi Y., Nakagawa Y., Medina J., Nagasawa M., Kojima I., Rasenick M.M., Inagaki T., Shibata H. (2017). T1R3 homomeric sweet taste receptor regulates adipogenesis through Gas-mediated microtubules disassembly and Rho activation in 3T3-L1 cells. *PLoS One* 12(5):e0176841.
DOI: 10.1371/journal.pone.0176841、査読あり
- (4) Inagaki T., Sakai J., Kajimura S. (2016). Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipocyte cell fate and function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 17(8):480-95.
DOI: 10.1038/nrm.2016.62、査読あり
- (5) Matsumura Y., Nakaki R., Inagaki T., Yoshida A., Kano Y., Kimura H., Tanaka T., Tsutsumi S., Nakao M., Doi T., Fukami K., Osborne T.F., Kodama T.,

- Aburatani H., Sakai J. (2015). H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation. *Molecular Cell* **60**, 584–596.
DOI: 10.1016/j.molcel.2015.10.025、査読あり
- (6) Inagaki T.* (2015). Research perspectives on the regulation and physiological functions of FGF21 and its association with NAFLD. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **6**: 147 (*Corresponding author)
DOI: 10.3389/fendo.2015.00147、査読あり
- (7) Abe Y., Rozqie R., Matsumura Y., Kawamura T., Nakaki R., Tsurutani Y., Tanimura-Inagaki K., Shiono A., Magoori K., Nakamura K., Ogi S., Kajimura S., Kimura H., Tanaka T., Fukami K., Osborne T.F., Kodama T., Aburatani H., Inagaki T.*, Sakai J.* (2015). JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis. *Nature Communications* **7**;6:7052 (*Corresponding author)
DOI: 10.1038/ncomms8052、査読あり
- (8) Inagaki T.*, Iwasaki S., Matsumura Y., Kawamura T., Tanaka T., Abe Y., Yamasaki A., Tsurutani Y., Yoshida A., Chikaoka Y., Nakamura K., Magoori K., Nakaki R., Osborne T.F., Fukami K., Aburatani H., Kodama T., Sakai J.* (2015). The FBXL10/KDM2B scaffolding protein associates with novel polycomb repressive complex-1 to regulate adipogenesis. *J. Biol. Chem.* **290**(7):4163-77 (*Corresponding author)
DOI: 10.1074/jbc.M114.626929、査読あり
- (9) Raza-Iqbal S., Tanaka T., Anai M., Inagaki T., Matsumura Y., Ikeda K., Taguchi A., Gonzalez F.J., Sakai J., Kodama T. (2015). Transcriptome Analysis of K-877 (a Novel Selective PPAR α Modulator (SPPARM α))-Regulated Genes in Primary Human Hepatocytes and the Mouse Liver. *J Atheroscler Thromb.* **22**(8):754-72
DOI: 10.5551/jat.28720、査読あり
- (10) Tanaka T., Tahara-Hanaoka S., Nabekura T., Ikeda K., Jiang S., Tsutsumi S., Inagaki T., Magoori K., Higurashi T., Takahashi H., Tachibana K., Tsurutani Y., Raza S., Anai M., Minami T., Wada Y., Yokote K., Doi T., Hamakubo T., Auwerx J., Gonzalez F.J., Nakajima A., Aburatani H., Naito M., Shibuya A., Kodama T., Sakai J. (2014). PPAR beta/delta activation of CD300a controls intestinal immunity. *Scientific Reports* **24**;4:5412
DOI: 10.1038/srep05412、査読あり
- [学会発表] (計 22 件)
- (1) 稲垣 毅：ヒストン修飾酵素による脂肪細胞の性質制御、第 17 回北関東心血管内分泌 Research Meeting、2018 年 1 月 17 日、東京
- (2) 稲垣 毅：脂肪細胞の性質決定に関わるヒストンメチル化制御機構 第 40 回分子生物学会、2017 年 12 月 6 日、神戸
- (3) 稲垣 毅：ヒストン修飾酵素によるアディポバイオロジー制御の新機構、第 3 回内分泌シンポジウム、2017 年 11 月 14 日、前橋
- (4) 稲垣 毅：脂肪細胞の機能・性質を制御するエピゲノム機構、第 16 回生体機能研究会、2017 年 9 月 22 日、岐阜
- (5) 稲垣 毅：糖代謝調節に関するエピゲノム制御機構、第 3 回群馬代謝研究会 2017 年 6 月 2 日、前橋
- (6) 稲垣 毅、阿部陽平、Rozqie Royhan、岩崎 聡、松村欣宏、児玉龍彦、油谷浩幸、酒井寿郎：ヒストン修飾酵素複合体形成による遺伝子発現調節 Transcription Regulation Mediated by Complex formation of Histone Modifiers、第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017 年 5 月 23 日、東京
- (7) 李龍飛、メディナ ヨハン、長澤雅裕、稲垣 毅、柴田 宏：マクロファージに発現する T1R3 ホモマー甘味受容体の機能 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会、2017 年 5 月 19 日、名古屋
- (8) 小暮公孝、柴田 宏、長澤雅裕、中川祐子、李龍飛、小島至、稲垣 毅、根本雅明、石崎利、桑野博行、幕内雅敏：肝の体性幹様細胞を機能肝細胞に効率よく分化誘導する補助肝臓の作成、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017 年 4 月 27 日、横浜
- (9) 稲垣 毅、酒井寿郎：ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A の肥満、糖尿病における機能解析、第 31 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (シンポジウム)、2017 年 2 月 11 日、横浜
- (10) 稲垣 毅、阿部陽平、Rozqie Royhan、松村欣宏、仲木 竜、川村 猛、梶村真吾、児玉龍彦、油谷浩幸、酒井寿郎：JMJD1A 複合体による熱産生のエピゲノム制御機構、第 39 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム)、2016 年 11 月 30 日、横浜
- (11) 稲垣 毅、阿部陽平、Rozqie Royhan、松村欣宏、岩崎聡、梶村真吾、田中十志也、

- 児玉龍彦、油谷浩幸、酒井寿郎：ヒストン修飾酵素による脂肪細胞制御、第59回日本糖尿病学会年次学術集会（シンポジウム）、2016年5月20日、京都
- (12) 稲垣 毅：転写調節因子とクロマチン構造変化を介した糖脂質代謝制御機構の解明、第89回日本内分泌学会学術総会、2016年4月9日、京都
- (13) Takeshi Inagaki, Yohei Abe, Royhan Rozqie, Yoshihiro Matsumura, Takeshi Kawamura, Tatsuhiko Kodama, Hiroyuki Aburatani, Juro Sakai : JMJD1A is a Mediator of Long-Range Genomic Interactions to Regulate Metabolic Gene Expression, Keystone Symposia Conference; Diabetes, 2015年10月26日、Kyoto
- (14) Takeshi Inagaki, Yohei Abe, Royhan Rozqie, Yoshihiro Matsumura, Shingo Kajimura, Juro Sakai : Regulation of Higher-order Chromatin Structure during Thermogenesis in Brown Adipocytes”、The 46th NIPS International Symposium, 2015年10月3日、Nagoya
- (15) 稲垣 毅：エピゲノム研究から見た一卵性双生児、第16回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、2015年9月26日、幕張
- (16) Takeshi Inagaki, Yohei Abe, Royhan Rozqie, Yoshihiro Matsumura, Takeshi Kawamura, Ryo Nakaki, Tatsuhiko Kodama, Hiroyuki Aburatani, Juro Sakai : JMJD1A Regulates Metabolic Gene Expression by Mediating Long-Range Genomic Interactions in Response to β -Adrenergic Stimulation under Cold Environment、The 40th Naito Conference on Epigenetics—from histone code to therapeutic strategy, Sapporo, 2015年9月17日、札幌
- (17) 稲垣 毅、阿部 陽平、Royhan Rozqie、松村 欣宏、梶村 真吾、児玉 龍彦、油谷 浩幸、酒井 寿郎：アディポバイオロジーを制御するヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A の修飾シグナル、第58回日本糖尿病学会年次学術集会、2015年5月22日、下関
- (18) 稲垣 毅、阿部陽平、Rozqie Royhan、松村欣宏、川村 猛、仲木 竜、鶴谷悠也、谷村恭子、田中十志也、児玉龍彦、油谷浩幸、酒井寿郎：脂肪細胞における新規エピゲノム制御機構
第52回日本臨床分子医学会学術集会、2015年4月11日、京都
- (19) 稲垣 毅、岩崎 聡、松村欣宏、川村 猛、

- 阿部陽平、吉田文乃、中村加奈子、馬郡健太、仲木 竜、田中十志也、児玉龍彦、油谷浩幸、酒井寿郎：FBXL10によるエピゲノム複合体を介した脂肪細胞分化調節機構、第37回日本分子生物学会年会、2014年11月25日、横浜
- (20) 稲垣 毅：エネルギー代謝を制御するJMJD1Aによる新規のエピゲノム制御機構、第14回 Islet Biology 研究会、2014年8月2日、東京
- (21) 稲垣 毅：JMJD1A Regulates Metabolic Gene Expression by Mediating Long-Range Genomic Interactions in Response to β -Adrenergic Stimulation、第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2014年7月11日、東京
- (22) Takeshi Inagaki, Satoshi Iwasaki, Takeshi Kawamura, Yohei Abe, Ayano Yoshida, Kanako Nakamura, Kenta Magoori, Toshiya Tanaka, Yoshihiro Matsumura, Juro Sakai : Fbx110 Controls Adipogenesis through Inhibiting Clonal Expansion by Forming an Epigenetic Regulator Complex, International Symposium on Transcription and Metabolism、2013年11月12日、Awaji

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.imcr.gunma-u.ac.jp>

<http://epigenetics.imcr.gunma-u.ac.jp/en/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲垣 毅 (INAGAKI TAKESHI)

群馬大学・生体調節研究所・教授

研究者番号：10507825

(2) 連携研究者

酒井 寿郎 (SAKAI JURO)

東京大学・先端科学技術研究センター・教授

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80323020

油谷 浩幸 (ABURATANI HIROYUKI)

東京大学・先端科学技術研究センター・教授

研究者番号：10202657

藤田 敏郎 (FUJITA TOSHIRO)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任研究員

研究者番号：10114125

川村 猛 (KAWAMURA TAKESHI)

東京大学・アイソトープ総合センター・准教授

研究者番号：70306835