

平成30年9月6日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26250025

研究課題名(和文) X不活性化可視化マウスを用いた遺伝モザイシズム解析とX連鎖遺伝病モデルの作製

研究課題名(英文) Analysis of genetic mosaicism using X-inactivation visualization mouse resource and development of model mouse for X-linked genetic disease

研究代表者

阿部 訓也 (Abe, Kuniya)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・チームリーダー

研究者番号：40240915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,800,000円

研究成果の概要(和文)：2つのX染色体を持つ哺乳類雌では遺伝子量補正のため、一方のX染色体が不活性化されるが、個体発生において実際に不活性化がいつ、どのようにして成立するのかについては不明な点が多い。本研究では、独自に開発した3次元RNA-FISH法およびX染色体不活性化状態を可視化する技術およびマウス個体(Xvisマウス系統)を用いて、不活性化・再活性化過程の個体レベルのイメージング解析を行い、マウス胚におけるX染色体再活性化、不活性化のタイミングを特定することに初めて成功した。また、Xvisマウス系統を用いて成体の各臓器において不活性化偏在パターン(遺伝モザイシズム)が存在することを明確に示すことに成功した。

研究成果の概要(英文)：In mammalian females one of two X chromosomes is inactivated for gene dosage compensation, and this phenomenon is called X chromosome inactivation or XCI. Timing of X chromosome reactivation and inactivation during embryonic development remains elusive. In this study, we developed 3D whole-mount RNA-FISH method as well as Xvis mouse strain, in which XCI status can be visualized, and applied these techniques to XCI studies. Using these novel method and resources, we succeeded to determine timing of XCI reversal and initiation of random XCI during peri-implantation development for the first time. Also, by conducting image analyses of tissues/organs of Xvis mice, we could clearly demonstrate the presence of genetic mosaicism in mammalian females.

研究分野：発生遺伝学

キーワード：X染色体不活性化 遺伝モザイシズム イメージング RNA-FISH Xist

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の雌においては、2本あるX染色体のどちらか一方が不活性化を受け、XY雄との遺伝子量補正を行っていると考えられている。哺乳類のモデル生物であるマウスでは、受精後の雌の着床前期胚において、父由来のX染色体が不活性化を受ける刷り込み型のX染色体不活性化が生じる。着床期にこの刷り込み型不活性化は、胚体外胚葉（エピプラスト）系譜では消去され、その後、細胞ごとに父由来、あるいは母由来のX染色体がランダムに選択され不活性化を受けるランダムX染色体不活性化が成立する。これが一旦確立されると、細胞分裂後の娘細胞においてもそのパターンは維持され、以降の発生過程を通じて継続していくものと考えられている（図1）（胎盤などを形成する胚体外組織では、刷り込み型不活性化が維持される）。このX染色体不活性化は、哺乳類のエピジェネティック制御の代表的な例であり、これまででも不活性化の分子機構に関して精力的に研究が進められてきている。多能性幹細胞であるES細胞では、両方のX染色体が活性状態にあるが、分化を誘導するとランダム不活性化が開始されるため、*in vitro*の分化誘導系を用いてランダム不活性化の開始やその維持機構について多くの研究が為されてきた。しかし、この培養細胞を用いた *in vitro*の系のみでは、X染色体不活性化現象の全般を知ることはできない。例えば、ES細胞では、すでに刷り込み型の不活性化が解除されているため、刷り込み型からランダム型への移行がどのように為されるかについては解析することは不可能である。また、ES細胞はエピプラスト系譜に属するため、胚体外組織におけるX染色体不活性化に関しても解析することができない。子宮への着床は哺乳類発生過程でも非常に重要な事象であり、着床前後ではエピゲノムの大規模変換が起きると推測されるが、着床とX染色体不活性化の関連については、実際に着床期胚を解析する必要が生じる。より重要な点として、この染色体一本丸ごとを不活性化する現象が発生や疾患などの生命機能に与える影響については、その殆どが不明である。発生の進行や疾患感受性について雌雄差があり(Weksberg et al., *Human Mol Genet*, 2002)、また個々の女性間でも違いが生じることが知られており、それらの差異にはX染色体不活性化が関与する可能性が高い。例えば、X連鎖遺伝子異常によって生じるDuchenne型筋ジストロフィーは、通常は少年が罹患するが、稀な例として一卵性双生児の姉妹の一人にのみ発症した例が知られている(Bainbridge, D. *The X in Sex*, 2003)。これは、恐らく変異を持つX染色体が活性化している細胞（疾患表現型を示す）と正常なX染色体が活性化されている正常細胞の比率や組織における分布が姉妹で異なるため、姉妹の一方にのみ疾患症状が現れたものと解釈できよう。哺乳類雌は2本のX

染色体を持つが、実際は、片方のX染色体がランダムに選択され不活性化するため、X染色体に関して遺伝的に異なる2種の細胞が生じる。また図1に示すように、一旦確立された不活性化パターンはその後の細胞分裂時も維持されるため、不活性化が確立された時点

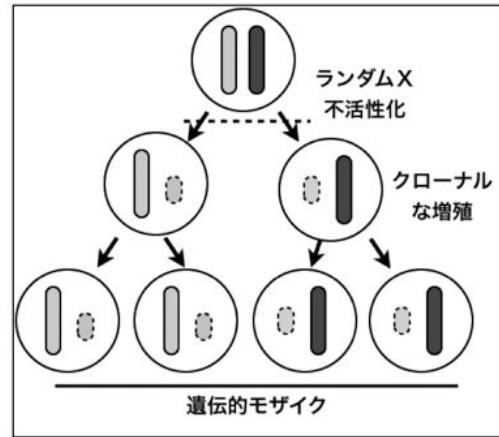


図1：哺乳類雌は遺伝的モザイクである

のランダム性に依存して、その後の発生によって形成される組織や器官における2種の細胞の比率や局在は変化する。すなわち、哺乳類の雌は異なるX染色体を持つ2種の細胞によって構成される遺伝的モザイクと言うことが出来、全く同一のゲノムを持っていたとしても、そのモザイクパターンで個体の表現型に違いが生じる可能性がある。このような遺伝的モザイシズムと表現型に関する系統的研究は全くなされていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、これまでのX染色体不活性化研究の主流を成してきた *in vitro* 分化系に加えて、生体内で発生する胚体や胎児などを用いた解析を行い、*in vitro*の知見と比較することによりX染色体不活性化に関する全般的な理解を得ることを第一義の目的とする。不活性化状態を評価するための新規技術、リソースを開発、利活用することにより、実際に不活性化がいつ、どのようにして成立し、発生過程において維持されていくかについての知見を得る。さらに、不活性化偏在パターン（遺伝モザイシズム）を検出する新規技術を確立し、個体の組織、臓器の解析に適用する。最終的には、遺伝モザイシズムに起因する、女性特有のX連鎖遺伝病態のモデルとなるマウスの作製を試みる。これらの解析を通じて、X染色体不活性化現象の生体機能への関わりを包括的に理解することを目的とする。

3. 研究の方法

1) X染色体不活性化可視化技術の確立；X染色体上の同一遺伝子座に異なる蛍光蛋白質遺伝子を挿入したES細胞の作製を行う。不活性化中心から近位に約100kb、約30Mbと

遠位に約 26Mb 離れた 3 つの遺伝子座を対象として、それぞれの部位にジーントラップ法によって P1 ファージ由来の組換え配列である lox 配列が挿入された ES 細胞株を単離する。この lox 配列を利用して部位特異的に蛍光蛋白質を恒常的に発現させる発現ベクターを導入する。異なる蛍光蛋白質遺伝子が挿入された ES 細胞からマウス個体を作製し、それらの個体を交配し、同一遺伝子座に異なる蛍光蛋白質遺伝子を導入した雌 ES 細胞を樹立する。これらの ES 細胞、およびマウス個体を用いて ES 細胞の分化過程、および個体胚発生過程での X 染色体不活性化の成立のタイミングを解析する。ナイーブ型幹細胞である ES 細胞からプライム型と呼ばれる分化程度の進んだエピプラスト幹細胞 (EpiSC 細胞) へと分化誘導する系を独自に構築しているため、この系を用いてランダム不活性化が確立する過程を解析し、不活性化成立前後の細胞の遺伝子発現やエピジェネティックステータスの解析を行う。

2) 3D Whole-mount RNA-FISH 法による着床期胚における X 染色体不活性化状態の解析；  
蛍光タンパク質の発現と遺伝子発現の間には時間的なずれがあるとも考えられるので、新生 RNA の発現を検出可能な RNA-FISH 法による解析も並行して行う。通常の RNA-FISH 法は、固定時に胚体の構造を破壊してしまうが、申請者らが独自に開発した 3D Whole-mount RNA-FISH 法は、マウス着床期胚などの構造を維持したまま任意の発現解析が可能であるため (Sugimoto and Abe, PLoS Genet. 2007)、着床期胚を構成するエピプラスト、胚体外外胚葉、胚体外内胚葉における X 染色体不活性化の状態を評価することに適している。不活性化の開始に重要な役割を持つ非翻訳性 RNA である Xist、及び Xist 発現に抑制的に働くアンチセンス RNA である Tsix の発現を検出し、胚体を構成する各細胞における不活性化状態を評価する。

### 3) Xvis マウスを用いた各臓器における不活性化モザイクとその偏在パターンの検索；

研究背景に述べたように、哺乳類雌個体は、異なる活性化 X 染色体を持つ 2 種類の細胞から構成されていると考えられる。この事象そのものは、三毛猫の毛色パターンなどからも類推できるが、それによって形成されるモザイクを個々の細胞レベルで可視化する手法は存在していなかった。そこで、方法 1) で作製する X 染色体不活性化状態の可視化に用いる ES 細胞由来のマウス個体から、雌

マウス個体 (Xvis マウスと呼称) を作製し、その組織、臓器における蛍光蛋白質発現を解析することにより、X 染色体不活性化の偏在パターンを明らかにする。この偏在パターンの起源と生物学的意義を調べるため 3 次元画像解析を行い、各臓器におけるモザイクパターン情報を集積するが、そのために、研究分担者の横田秀夫博士が開発した 3 次元内部構造顕微鏡 (3D-ISM) を利用する。3D-ISM は、いわばマイクロームと顕微鏡が合体したイメージング装置であり、回転するナイフによって凍結切片を作製しながら、瞬時に撮像するプロセスを連続して繰り返すことができる自動化装置である。取得した画像を 3 次元構築し、個体内の構造を仮想空間で解析可能であり、3D-ISM を用いることで、成獣マウス個体全体を約 10 ミクロンの解像度で撮像し、3 次元観察することが出来る。明視野と蛍光観察が可能であり、Xvis マウスの成獣あるいはその各種臓器について画像を取得し 3 次元構築を行ない、不活性化モザイクパターンを検索する。

### 4) Xvis マウスへの変異導入による X 連鎖遺伝病モデルマウスの確立と解析；

Xvis マウスの一方の X 染色体上の疾患原因遺伝子にゲノム編集の技術を用いて変異を導入し、変異遺伝子を持つ細胞をどちらかの蛍光蛋白質で標識する。複数の個体表現型と疾患の責任領域における X 不活性化パターン (すなわち異常細胞-正常細胞の分布) を解析し、病態と異常細胞分布の関連付けを行う

## 4. 研究成果

1) 研究方法の項に記したように、X 連鎖遺伝子の各アリルに EGFP 緑色蛍光蛋白質遺伝子あるいは tdTomato 赤色蛍光蛋白質を導入した ES 細胞株を作製し、それぞれからキメラ個体を作製し、導入遺伝子が伝達されたマウス個体系統を確立した。これを交配し、同一の X 連鎖遺伝子座の各アリルから異なる蛍光蛋白質遺伝子が発現する雌個体を得た。また、同様の交配から得られた胚盤胞を用いて ES 細胞を樹立し、その中から EGFP、tdTomato 遺伝子の双方を持つ雌 ES 細胞を選択し、核型解析により XX 細胞であることを確認した。

このマウス系統の雌成獣より各種臓器を摘出し、蛍光顕微鏡にて観察したところ、臓器を構成する個々の細胞ではランダム不活性化により、どちらか一方の蛍光蛋白質しか発現していないことが認められた (図 2)。始原生殖細胞では X 染色体の再活性化が起こるため、卵子では予想どおり、EGFP、tdTomato

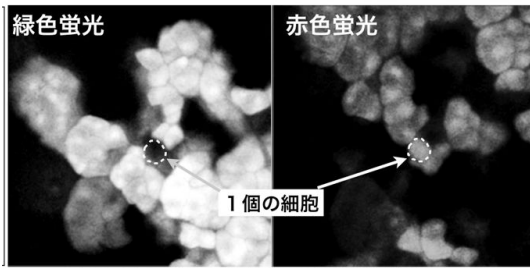


図2：Xvisマウス・胚細胞での蛍光蛋白質発現

の両遺伝子が発現していた。申請者らは、Wnt阻害剤を加えることで、プライム型幹細胞であるEpiSC細胞を高効率で樹立する方法を報告し (Sugimoto ら、Stem Cell Rep., 2015)、この培養技術を応用してES細胞からEpiSC細胞へ効率良く分化誘導する系を確立した (Kondo ら、投稿準備中)。この手法により、雌ES細胞の分化誘導を行ったところ、未分化状態では、緑色、赤色双方の蛍光蛋白質が発現しており、分化誘導後、ランダム不活性化によって、どちらか一方の蛍光蛋白質の発現に収束していくことが認められた。しかし、分化の進行とともに蛍光発現が減少していき、継代を続けると蛍光発現が消失する結果となり、*in vitro*系での不活性化プロセスのモニタリングは困難であった。*in vivo*胚ではこのような蛍光発現低下は認められず、その原因はなお不明である。そこで、現在は同じ分化誘導系を用いて、不活性化プロセスにおける転写ダイナミクスを直接シングルセルレベルで検索する研究へと方向を転換し、解析を実施中である。

2. 3D Whole-mount RNA-FISH法により、受精後3.5日の胚盤胞から着床後の6.5日胚まで、計105個の胚を構成する3873細胞の3D画像を取得し、Xist、Tsixの発現解析を行った。その結果、子宮への着床が起きる受精後4.5日までに刷り込み型のXist発現はエピプラスト系譜で完全に消失するが、この消失にはTsixの発現増加は不要なことが明らかになった。4.75日胚の少数の細胞で既にXist発現が再開していることから、これらの細胞ではランダム型不活性化が開始されていることが示唆され、刷り込み型不活性化の消去とランダム型不活性化開始の間には、大きな時間的ずれはないことがわかり、それぞれのタイミングを特定することに初めて成功した。また、DNAメチル化やヒストン修飾に対する免疫染色を行ったところ、ランダム型不活性化の開始と同様なタイミングで5-メチル化シトシン、5-ヒドロキシメチル化シトシン、ヒストンH3K9me2、H3K9me3などの修飾がゲ

ローバルに増大すること、一方もう一つの主要な抑制性マークであるH3K27me3はそれよりも早く3.5日-4.5日の間で増加することが示された。このことは、着床前後のエピプラスト系譜において、大規模なエピゲノムの変換が生じており、ランダム型の不活性化はその大規模エピゲノム変動の一つの帰結として生じる可能性を示唆するものと思われる。

3. 当初の計画どおり、X染色体不活性化状態を可視化するためのマウス系統の確立に成功し、それぞれの臓器を表面から観察したところ、赤色、緑色の細胞が比較的均一に混在している腎臓などの臓器もあるが、心臓や脳ではそれぞれのX染色体を持つ細胞が比較的大きな組織を形成し、偏りを持つモザイクパターンを形成していることが明らかになった。また、このモザイクパターンは、個体によっても異なっていた。心臓、脳について、3D-ISMによって内部構造も含めた観察を行ったところ、表層だけでなく、その内部においても明確なモザイクパターンの偏りが認められた。ランダム型X染色体不活性化は、心臓が形成される以前に成立し、心臓の原基は比較的少数の中胚葉系の細胞から成ると考えられる。この原始的な細胞集団における(異なるXが不活性化を受ける)2種類の細胞の比率や細胞局在の違いが、このモザイクパターンの偏りを産み出し、さらには各個体間において違いが生じる原因となっているものと考察される。現在は、この解析個体数を増やし、モザイクパターンの形成が全くランダムなものかについての調査を実施している。モザイクパターンの状態から、各種臓器形成過程における細胞系譜の追跡などに関する新知見が得られることが期待される。

4. 上記のように、雌個体の各種臓器は、活性化X染色体の遺伝的組成が異なる2種の細胞が混在した遺伝的モザイクということが出来る。このモザイクパターンの偏在と個体表現型の違いを関連付けるひとつのアプローチとして、Xvisマウスの一方のX染色体上の疾患原因遺伝子にゲノム編集の技術を用いて変異を導入し、個体表現型と疾患の責任領域におけるX不活性化パターン(すなわち異常細胞-正常細胞の分布)を解析し、病態と異常細胞分布の関連を検索する研究を計画した。文献検索の結果、ヒトX連鎖遺伝病の原因遺伝子に変異を導入したマウスでは、疾患症状を示す例は殆ど無いが、神経疾患のひとつであるRett症候群については、精密な表現型解析を行えば疾患状態の評価が行える可能性があったため、Rett症候群研究の専門家に研究分担者として参加してもらい、モデルマウスの作製、表現型解析に関与していただく計画であった。実際にRett症候群の原因遺伝子であるMeCP2遺伝子にゲノム編集技術で変異を導入することに成功したが、研

究期間中に研究分担者が退職するという不測の事態に至った。Ret t 症候群の疾患表現型解析(行動解析、病理学的解析)については、高度な専門性が必要とされるので、このプロジェクトは一旦中断されているのが現状であり、より適切なマウスモデルの確立を検討中である。

#### 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)

1. Kondo, M., Sugimoto, M., and Abe, K. (in press). A simplified and efficient protocol for derivation and maintenance of high-quality mouse primed pluripotent stem cells using Wnt inhibition. *Current Protocol Protocols in Stem Cell Biology*, in press. 査読有

2. Mito, M., Kadota, M., Tanaka, K., Furuta, Y., Abe, K., Iwasaki, S., and Nakagawa, S. (2018). Cell Type-Specific Survey of Epigenetic Modifications by Tandem Chromatin Immunoprecipitation Sequencing. *Scientific Reports* 8, 1143. 査読有

3. Abugessaisa, I., Noguchi, S., Böttcher, M., Hasegawa, A., Kouno, T., Kato, S., Tada, Y., Ura, H., Abe, K., Shin, J.W., Plessy, C., Carninci, P., and Kasukawa, T. (2018). SCPortalen: human and mouse single-cell centric database. *Nucleic Acids Res* D781-D787. 査読有

4. Kuwayama, T., Nunome, M., Kinoshita, G., Abe, K., and Suzuki, H. (2017). Heterogeneous genetic make-up of Japanese house mice (*Mus musculus*) created by multiple independent introductions and spatio-temporally diverse hybridization processes. *Biological Journal of the Linnean Society* 122, 661–674. 査読有

5. Yanokura, M., Banno, K., Adachi, M., Aoki, D., and Abe, K. (2017). Genome-wide DNA methylation sequencing reveals miR-663a is a novel epimutation candidate in CIMP-high endometrial cancer. *International Journal of Oncology* 50, 1934-1946. 査読有

6. Hirose, M., Hasegawa, A., Mochida, K., Matoba, S., Hatanaka, Y., Inoue, K., Goto, T., Kaneda, H., Yamada, I., Furuse, T., Abe, K., Uenoyama, Y., Tsukamura, H., Wakana, S., Honda, A., and Ogura, A. (2017). CRISPR/Cas9-mediated genome editing in wild-derived mice: generation of tamed wild-derived strains by mutation of the a (nonagouti) gene. *Scientific Reports* 7, 42476. 査読有

7. Hayashi, M., Shinozuka, Y., Shigenobu, S., Sato, M., Sugimoto, M., Ito, S., Abe, K., and Kobayashi, S. (2017). Conserved role of *Ovo* in germline development in mouse and *Drosophila*. *Scientific Reports* 6, 40056. 査読有

8. Chang, Y.H., Yokota, H., Abe, K., Tang, C.T., and Tsai, M.D. (2017). Automated Detection and Tracking of Cell Clusters in Time-Lapse Fluorescence Microscopy Images. *Journal of Medical and Biological Engineering* 37, 18-25. 査読有

9. Chang, Y.H., Yokota, H., Abe, K., Liu, J.H., and Tsai, M.D. (2016). Fluorescence Microscopy Image Processing and Visualization for Analyzing Cell Kinematics, Proliferation and Attachment in Mouse Embryonic Stem Cell Culture. Accepted as a contributed paper for 2016 IEEE 16th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE). 査読有

10. Chang, Y.H., Yokota, H., Abe, K., Liu, J.H., and Tsai, M.D. (2016). Detection and Localization of Mouse Induced Pluripotent Stem Cell Formation using Time-Lapse Fluorescence Microscopy Images. Accepted as a contributed paper for the 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 査読有

11. Motomura, K., Oikawa, M., Hirose, M., Honda, A., Togayachi, S., Miyoshi, H., Ohinata, Y., Sugimoto, M., Abe, K., Inoue, K., and Ogura, A. (2016). Cellular dynamics of mouse trophoblast stem cells: Identification of a persistent stem cell type. *Biology of Reproduction* 94, 122. 査読有

12. Kuroki, S., Akiyoshi, M., Ideguchi, K., Kitano, S., Miyachi, H., Mise, N., Abe, K., Ogura, A., and Tachibana, M. (2015). Development of a general-purpose method for cell purification using Cre/loxP-mediated recombination. *Genesis* 53, 387-393. 査読有

13. Inoue, K., Oikawa, M., Kamimura, S., Ogonuki, N., Nakamura, T., Nakano, T., Abe, K., and Ogura, A. (2015). Trichostatin A specifically improves the aberrant expression of transcription factor genes in embryos produced by somatic cell nuclear transfer. *Sci Rep* 5, 10127. 査読有

14. Mizutani, E., Oikawa, M., Kassai, H., Inoue, K., Shiura, H., Hirasawa, R., Kamimura, S., Matoba, S., Ogonuki, N., Nagatomo, H., Abe, K., Wakayama, T., Aiba, A., and Ogura, A. (2015). Generation of cloned mice from adult neurons by direct nuclear transfer. *Biol Reprod* 92, 1-11. 査

読有

15. Sugimoto, M., Kondo, M., Koga, Y., Shiura, H., Ikeda, R., Hirose, M., Ogura, A., Murakami, A., Yoshiki, A., Chuva de Sousa Lopes, S., and Abe, K. (2015). A simple and robust method for establishing homogeneous mouse epiblast stem cell lines by Wnt inhibition. *Stem Cell Reports* 4, 744-757. 査読有

16. Kimura, T., Kaga, Y., Sekita, Y., Fujikawa, K., Nakatani, T., Odamoto, M., Funaki, S., Ikawa, M., Abe, K., and Nakano T. (2015). Pluripotent stem cells derived from mouse primordial germ cells by small molecule compounds. *Stem Cells* 33, 45-55. 査読有

17. Shiura, H., Okamoto, A., Sasaki, H., and Abe, K. (2014). Whole-Mount MeFISH: A Novel Technique for Simultaneous Visualization of Specific DNA Methylation and Protein/RNA Expression. *PLoS One* 9, e95750. 査読有

18. Sato, A., Abe, K., Yuzuriha, M., Fujii, S., Takahashi, N., Hojo, H., Teramoto, S., and Aoyama, H. (2014). A novel mutation in the thyroglobulin gene that causes goiter and dwarfism in Wistar Hannover GALAS rats. *Mutat Res Fundam Mol Mech Mutagen* 762, 17-23. 査読有

19. Yukawa, M., Akiyama, T., Franke, V., Mise, N., Isagawa, T., Suzuki, Y., Suzuki, M.G., Vlahovicek, K., Abe, K., Aburatani, H., and Aoki, F. (2014). Genome-wide analysis of the chromatin composition of histone H2A and H3 variants in mouse embryonic stem cells. *PLoS One* 9, e92689. 査読有

20. Kono, H., Tamura, M., Osada, N., Suzuki, H., Abe, K., Moriwaki, K., Ohta, K., and Shiroishi, T. (2014). Prdm9 polymorphism unveils mouse evolutionary tracks. *DNA Res.* 21, 315-326. 査読有

〔雑誌論文〕(計 22 件)

〔学会発表〕(計 65 件)

1. Abe K, Kondo M, Sugimoto M (2016) Robust induction of primed pluripotency in mammals: Wnt inhibition is critical for derivation and maintenance of mouse epiblast stem cells. INASCON (International Scientific Conference) 2016, Kelantan, Malaysia

〔図書〕(計 4 件)

Cao, L. and Abe, K. (2014) Live Imaging of Subcellular Structures and Cellular Processes in Mouse Intraperitoneal Organs. In *Advances in*

*Intravital Microscopy: From Basic to Clinical Research.* Page163~185. Springer

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: Method and apparatus for detecting cell reprogramming

発明者: 張元翔, 横田秀夫, 阿部訓也, 蔡明達

権利者: 国立研究開発法人理化学研究所, 中原大學

種類: 特許

番号: 特願 2017-026477

・出願年月日: 2017年2月15日(国内)

・米国出願: 2018年2月15日

国内外の別: 国内、国際

取得状況(計 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

阿部 訓也 (Kuniya ABE)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・チームリーダー

研究者番号: 40240915

(2)研究分担者

横田 秀夫 (Hideo YOKOTA)

国立研究開発法人理化学研究所・量子工学研究領域・チームリーダー

研究者番号: 00261206

久保田 健夫 (Takeo KUBOTA) (H26-H27)

国立大学法人山梨大学・医学工学総合研究部・教授

研究者番号: 70293511

(3)連携研究者

( )

研究者番号:

(4)研究協力者

( )