

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26290035

研究課題名(和文)血管内皮多様性・活性化原理解明による抗がん/抗血管疾患アプローチ

研究課題名(英文) Anti-vascular diseases approach through the analysis of vascular-bed dependent diversity and activation

研究代表者

南 敬 (Minami, Takashi)

熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授

研究者番号：00345141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：VEGF刺激を受けた内皮細胞は、エピゲノム制御を交えた、分岐や動脈化など内皮多様性に繋がる活性化を引き起こす。一方未分化幹細胞では、終末分化した内皮細胞とは全く異なるエピゲノム制御を受けることが想定されている。そこで、我々はマウスES細胞から内皮分化系を確立し、その分化時におけるダイナミックな遺伝子発現とそれに伴うヒストンプロファイルを包括的に時系列を追って解析した。その結果、パイオニア因子 ETV2 に続き、分化マスター転写因子群は全てその制御領域上で内皮分化のタイミングに合わせ、抑制ヒストンから活性化ヒストンマークに動的にスイッチして、全ての内皮マーカーの発現を制御していることが示された。

研究成果の概要(英文)：Studies of the differentiation from mouse ES cells to endothelial cells (ECs) provide an excellent model for investigating the mechanisms underlying vascular development. Here, we analyzed the EC differentiation steps from ES cells and crucial epigenetic modifications unique to ECs by using the epigenomics and transcriptomics approach. We determined that Gata2/Fli1/Sox7,18 are EC-master regulators induced following expression of the EC-commitment pioneer factor, Etv2. These master regulator gene loci were repressed by H3K27me3 under the mesoderm period, but rapidly transitioned to the histone modification switching to H3K4me3 after treatment with VEGF. These regulators are indispensable not only for proper EC differentiation but also for blocking the commitment to other closely aligned lineages. Our detailed epigenetic analysis might provide an advanced model for understanding temporal regulation of chromatin signature and resulting gene expression profiles during EC commitment.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管内皮細胞 内皮分化 ヒストンプロファイル トランスクリプトーム マスター転写因子 分化パイオニア因子 エピゲノム制御 ヒストンスイッチング

1. 研究開始当初の背景

これから未曾有の超少子高齢化にむかう我が国において、最近残念なニュースとなっているのが、昭和時代の有名人の相次ぐ訃報である。日本人における主たる死因はがん・脳梗塞・心血管障害となっているが、がんは増殖や転移のために血管を自在にコントロールし、栄養分や転移ルートを確認していることを考慮すると、三大死因の全ての原因や結果において血管病態が深く関与しているのは紛れもない現実である。血管構築において最も基礎をなすものが、一番内側に位置する血管内皮細胞であり、通常パイプとして酸素や栄養分を全身に運搬したり、血圧維持のために恒常性維持の基本システムとして機能する一方、必要時に増殖し、分岐を新たに形成したり、炎症や凝固反応を司るメインプレイヤーとなる。この内皮活性化が制御を超えて生じたり、不要な臓器・組織等で生じた場合は病気に直結する。そこで、内皮細胞の発生・分化機構や、内皮恒常性維持機構、活性化メカニズムをゲノムワイドなスケールで解析することが急務となっている。そこで我々は血管内皮細胞が微小環境因子の刺激を受けて活性化される推移をエピゲノム制御を介した遺伝子の動的変化から捉え、これまでヒト正常血管内皮細胞やマウスから単離した臓器別内皮細胞の網羅的発現アレイや次世代高速シーケンサーによる内皮制御関連転写因子群の ChIP-seq やヒストンマッピングを行ってきた (Minami, et al. *EMBO J*, 2011, *Mol. Cell. Biol.* 2011, *J. Biol. Chem.* 2014)。特に血管内皮増殖因子 (VEGF) や炎症凝固因子 thrombin で内皮細胞を刺激すると、極めて特徴的な反応として Calcium-calcineurin 経路が活性化し、転写因子 NFAT 核内移行が生じることに加え、その内因性フィードバック制御因子であるダウン症因子 (DSCR)-1 が早期に最大に誘導されること、この NFAT/DSCR-1 シグナル軸を調節することで、抗血管新生や抗炎症作用を導くことが出来、その結果、抗がん増殖や肺がん転移を効率良く防護出来ることも明らかとなった (Minami, et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 2006, *J. Clin. Invest.* 2009, *Nature* 2009)。

2. 研究の目的

上述したように、高齢化問題を抱える上で三大疾病の根幹をなすと考えられる血管の病気、特に血管内皮細胞の活性化制御機構を詳細に突き止めることが重要である。その上で、血管は各臓器や腫瘍組織において臓器の特性に応じた多様性を示すことから、微小環境におけるエピジェネティックな制御解明も不可欠である。しかし、正常血管内皮細胞は他のがん実質細胞や血球系細胞と違ってエピゲノム網羅解析に供される細胞数の確保がやや困難でまたその必要な培地がかなり高額なのが律速状態である。そこで、我々はまず安定的に内皮分化を生じ、エピゲノム網羅解析に使えることが想定できた ES 由来の内皮細胞分化系を用い、VEGF 存在下どのような全体的

なエピゲノム変化が生じるのか、その内皮分化の過程でこれまで知られていない制御カスケードが存在するのか確かめることを目的とした。

3. 研究の方法

細胞培養: マウス ES 細胞は京都大学 iPS 研究所から供与いただき、山下先生、西川先生が樹立した実験プロトコールに従った (Yamashita, et al. *Nature* 2000)。内皮分化の際には、LIF マイナス培地でコラーゲンコート dish を用いた。96 時間後、中胚葉未分化細胞として Flk-1 陽性の細胞を磁気ビーズ (MACS) を用いて分取し、VEGF 存在下、非存在下で所定の時間まで培養した。

RNA 回収、DNA マイクロアレイ: マウス ES 分化細胞を VEGF プラス/マイナス条件下、0,6,12,24,48 時間後に収集し、total RNA を回収した。Affymetrix の定める方法に従い、Mouse Genome 430 2.0 array を用いてマイクロアレイを行った。44,754 プローブセットから VEGF 刺激下、average difference が 300 を超えて、かつ VEGF 未刺激条件に比べて、3 倍以上誘導される遺伝子セットを有意な probes とした。GATA2/Sox7 /Sox18/Fli1 依存性遺伝子群をクラスタリングする際には、average difference が 100 以上の発現を示し、かつ各転写因子の siRNA 処理にて 2 倍以上発現が減少するプローブセットを用いた。クラスタリングは HOPACH (<http://docpolland.org/>) アルゴリズムを用いた。

クロマチン免疫沈降 (ChIP), ChIP-seq: 培養細胞を 1%ホルムアルデヒド条件下 10 分処理して固定化後、0.2M グリシン 5 分間処理で中和した。細胞回収後、SDS lysis buffer で溶かし、sonication 反応を行った。H3K4me3, H3K27me3 の抗体でクロマチン免疫沈降を行い、10ng 以上の DNA を deep sequence に用いた。INPUT コントロール及び、ヒストン抗体での ChIP-seq はマウスゲノム mm9 を reference として Illumina 社の ELAND プログラムにてアライメントした。ChIP-seq は biological duplicate =2 で全て行い、ENCODE の国際基準・規則に従った。

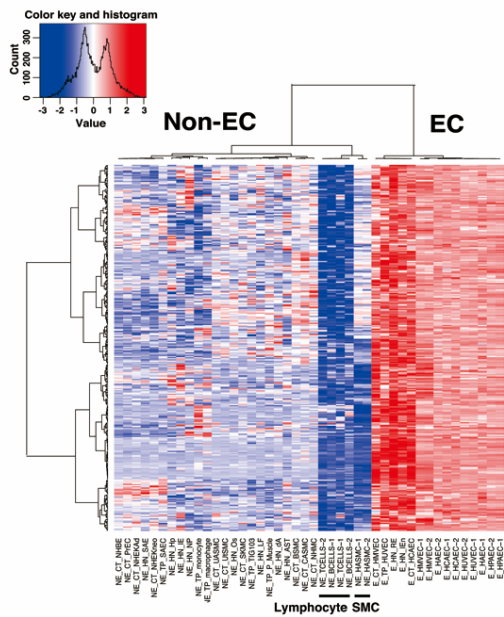
内皮高発現遺伝子の同定: マウス分化系での血管内皮細胞特異的な遺伝子探索のため、既存内皮のアレイデータとして、ヒト冠状動脈、皮膚微小血管、臍帯静脈血管、腸骨動脈、網膜微小血管を参照した。また非内皮細胞として、ヒト気管支平滑筋細胞、肺胞上皮細胞、ケラチノサイト、メサンギウム細胞、肝細胞、神経細胞などを用いた。

4. 研究成果

マウス内皮分化系のトランスクリプトームによる検証

これまで、ES/iPS 細胞からの内皮分化系においてゲノムワイドな発現マッピングが行われておらず、内皮分化系が確立しているかどうか、既存のヒト内皮マイクロアレイデータにおいて、内皮特異的遺伝子セットの同定を行い、その後、ES 由来分化内皮との比較解

Supplemental Fig. S1



析を行うこととした。そこで、ヒト細胞のうち、15 種類の内皮細胞と 29 種類の非内皮細胞をクラスタリングした。

その結果上図のように、内皮と非内皮で完全に発現プロファイルが分割でき、内皮分化系列と近接した血管平滑筋 (SMC) や血球細胞 (Lymphocyte) はクラスタでも近いところに位置づけられるが、確実に発現プロファイルをゲノムワイドに比較すると判別出来ることが判明した。

ES 細胞からの分化内皮細胞の採取

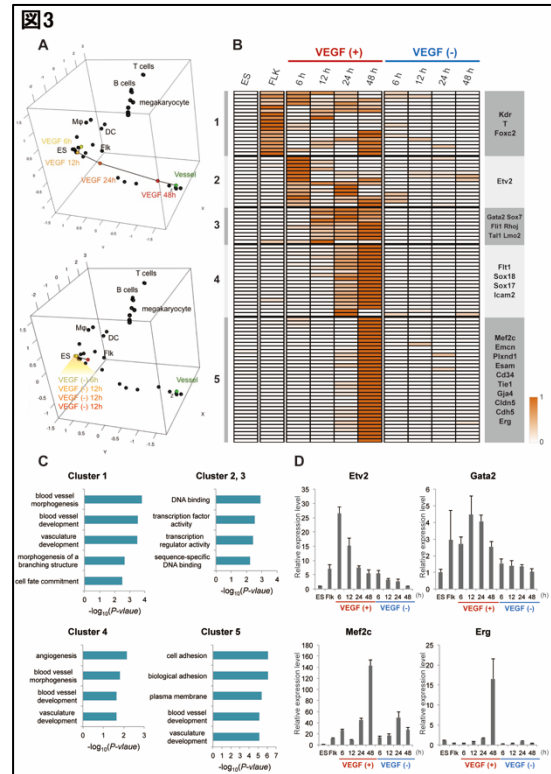
次に VEGF 存在下での内皮細胞と VEGF 非存在下での平滑筋様の細胞に分けて回収した。また分化途上でのクロマチンを回収し、ヒストンマッピングから動的変化を調べた。その結果、VEGF 存在下では内皮マーカーとしての VE-cadherin 及び PECAM1 ダブルポジティブの細胞が全体の 4 割以上になり内皮細胞が濃縮できることが確認出来た。

内皮分化系におけるゲノムワイドなトランスクリプトーム解析

マウス ES 細胞に VEGF 処理 0, 6, 12, 24 時間後の total RNA をもとにマイクロアレイ解析を行った。内皮クラスターとしては、上述したヒト内皮マイクロアレイデータを参照し、定義付けた 100 個の内皮特異的発現遺伝子のうち、マウス orthologues においては 79 個の遺伝子が該当することが判明した。この内皮クラスターと 61 種類のマウス正常細胞の発現プロファイルを基に 3 次元の主成分プロットを行った (図 3A)。その結果、VEGF 存在下 Flk-1 陽性細胞が経時的に特徴的な内皮分化プロファイルをゲノム全体で発現していくことが示された。

次に内皮特異的発現遺伝子 97 個の経時的変化から heatmap を作製した (図 3B)。5 個のク

ラスターに分類でき、図 3C の gene ontology

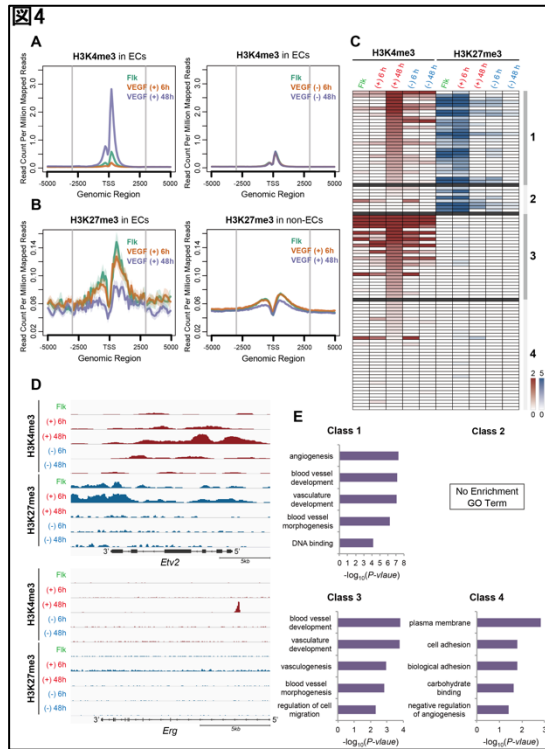


解析と合わせると、VEGF 刺激早期 (0-6 時間) は T や Foxc2 を含め細胞分化コミットメントに関与する間葉系幹細胞マーカーが発現し、その後 VEGF 刺激中期クラスター2には内皮 pioneer ファクターである ETV2 が、クラスター3, 4では内皮分化マスター転写因子群である GATA2, Sox7/17/18, Fli1 が発現することが特徴付けられた。更に VEGF 刺激終期クラスター5では、ERG を含むほぼ全ての内皮マーカー遺伝子の発現誘導が認められた。図 3D で示すように、pioneer ファクターである ETV2 は分化誘導時一過性の発現を示すのに対し、GATA2 は内皮分化制御後継続した発現を示す。一方、内皮分化マーカーである ERGなどは分化決定後においてから発現することが示された。

内皮分化における動的なクロマチン変化の包括的解析

これまで内皮分化時におけるクロマチン変化をヒストン修飾の面から包括的に解析された例がなく、我々はこの確立した内皮分化系を用いてダイナミックなヒストン動態が認められるか解析を続けた。そこで、VEGF 刺激プラス/マイナス 0, 6, 48 時間後の細胞のヒストンプロファイルを ChIP-seq で取得した。血管内皮に分化誘導を受けていくにつれて、総じて H3K4me3 マークの濃縮が認められるのに対し、VEGF 未刺激条件下ではヒストン動態自体が変化しないこと (図 4A)、一方 H3K27me3 抑制マークは内皮分化につれて総じて減少すること (図 4B) が示された。更にプロモーター近傍のヒストン修飾変動から 4 つのクラスターに分類でき、特に VEGF 刺激前から早期段階では H3K27me3 抑制マーク

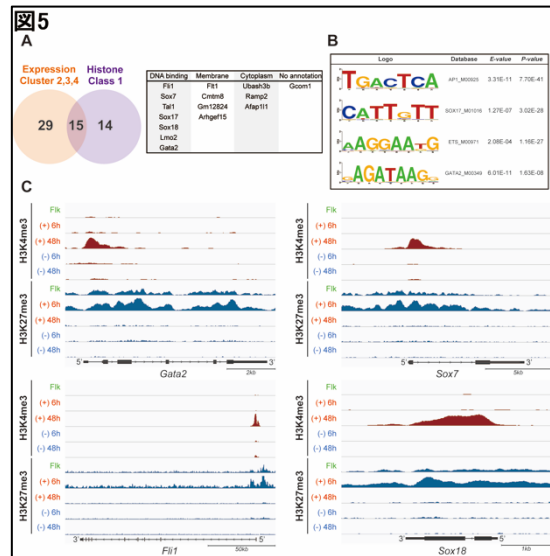
が濃縮しているのに対し、分化決定後、抑制マークから H3K4me3 促進マークにスイッチ



するクラスター1 と分化決定されてから、H3K4me3 マークだけが濃縮するクラスター3 に顕著に分類された (図 4C)。クラスター1 には分化 pioneer 因子 Etv2 やマスター転写因子とされる GATA2 や Sox7/17/18 が該当し、クラスター3 には多くの内皮マーカー遺伝子が該当する。図 4D には代表的なクラスター1(ヒストンスイッチングを起こす) Etv2 と、クラスター3 として Erg のヒストンマッピングの動的変化を示した。

内皮分化におけるトランスクリプトームとヒストンマップの統合解析

次に内皮分化制御時 (図 3B クラスター2, 3, 4)の中から内皮制御に関与すると思われる転写因子やクロマチン修飾因子 44 個とヒストンマッピングからヒストンスイッチに関わるとされるグループ (図 4B クラスター1)の 29 遺伝子をベン図で考慮すると 15 遺伝子が共通に存在することがわかり、内皮分化の regulator の候補となり得ることが示された (図 5A)。このうち7つの転写因子が同定されたが、血球・血管内皮の分化制御因子であることが報告された既知の因子であった。また、膜タンパクにおいては創薬標的として興味を持たれるが、Arhgef15 は RhoJ 同様内皮特異的発現を示す、Rho GEF としての機能因子である。但し既に欠損マウスにおいて胎生致死ではないが網膜血管新生の遅延が認められることなどが報告され、また他施設で特許申請があることから新規性が乏しいと判断した。Gcom1 はまだ機構解析が充分になされていないが、血管内皮よりも生後は心筋同士の結合部位に強く発現し、MYZAP ファミリーの一つと考えられている。次にこれらの候補遺

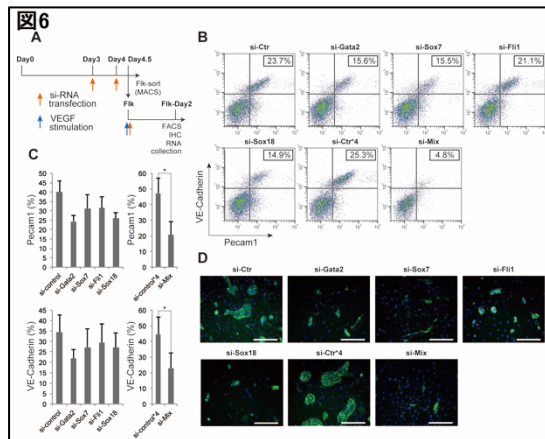


伝子座において promoter/enhancer に共通の分化 regulator が存在することも考えられる。そこで、マウスにおける内皮エンハンサーの情報になかったので、既知のヒト臍帯静脈内皮細胞からのクロマチン情報 (FAIRE-seq) をもとに de novo enhancer 情報を抽出し、どのような転写因子結合が内皮分化を制御するか検討したところ、図 5B に示すように、AP-1, GATA, ETS, SOX 転写因子結合が有意なものとして合致した。また、図 5C に示すように GATA2, FLI1, SOX7/18 が図 4D で示す Etv2 同様、ヒストンスイッチパターン (H3K27me3 ブレーキシグナルから H3K4me3 アクセルシグナルに移行する)を示したことから、例外なく、GATA/ETS/SOX 転写因子群が内皮分化のマスター-regulators であること、残念ながらその他の新規性の高い新たな転写制御ネットワークを同定することは出来なかった。

GATA/ETS/SOX 転写因子の内皮分化における機能的な重要性

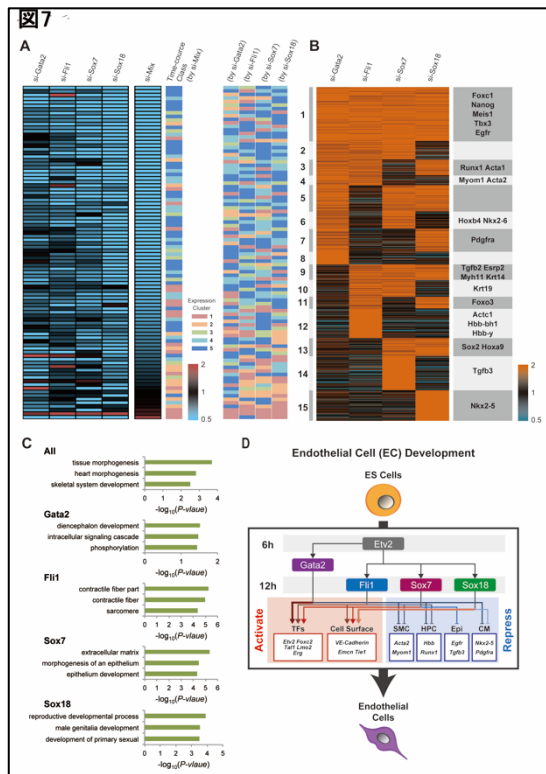
ゲノムワイド探索から導かれた GATA/ETS/SOX 転写因子において、その重要度を機能的に検証するため、各 siRNA を内皮分化系に加えることで内皮分化が阻害されるか検討した (図 6A)。その結果各転写因子 (GATA2, SOX7, SOX18, FLI1) を個々にノックダウンした場合では全体的な内皮分化効率の低下は僅かな有意差でしか認められないものの、これら4つの転写因子を全てノックダウンした場合、内皮マーカーである VE-cadherin と PECAM1 のタンパク発現、mRNA レベル共に大きく減少した (図 6BC)。また ES 細胞から分化して生じた内皮細胞のコロニー形成度で判断した場合、個々の siRNA 処理でも有意なコロニー形成減少が認められ、4つの転写因子の siRNA を組み合わせた場合にはほぼ内皮コロニーが認められない結果となった (図 6D)。一方、SOX17 は内皮分化に重要な転写因子として報告されているにも関わらず、この ES 分化系では siRNA にて SOX17 特異的にノックダウンしても全く有意な影響が検出出来なかった。In vitro 系と SOX17 ノ

ックアウトマウスで得られた *in vivo* の系では内皮以外の細胞ネットワークの有無や、ノックダウンによる残存タンパクのレベル、他の SOX7/18 が SOX17 のノックダウン効果を補完している可能性など考えられ、厳格な必要性を決定づけることが出来ないが、今後オルガノイド培養系などミニ臓器を作り出し、*ex vivo* にて転写因子を組み合わせることで結論づけられるものと思われる。**ES 細胞からの内皮分化系における転写ネットワーク解析とモデル形成**



次に、内皮分化に必須であった GATA2, FLI1, SOX7, SOX18 各転写因子が分化過程でどのような下流遺伝子を誘導・抑制して内皮分化を決定づけるのか、siRNA ノックダウンを用いて包括的なトランスクリプトーム解析を行った。まず、図 7A に示すように、各 siRNA を処理することで内皮分化過程で誘導される遺伝子が抑制するパターンがほぼ全てであり、siRNA 処理にて逆に発現誘導される遺伝子群で内皮分化に寄与していると想定されるものは見当たらなかった。また、各 siRNA の標的遺伝子群で内皮分化過程のどの時期に発現誘導されるのか、図 3B のクラスターを基に比較解析を行ったところ、siGATA2 処理にて影響を受けるのは Etv2, Tal1, Sox18 などを含めた相対的に分化初期に大事な遺伝子であるのに対し、si-Sox18 処理にて影響を受けるのは図 3B のクラスター5 に位置づけられる VE-cadherin, Tiel1, Erg など分化終期での内皮マーカー遺伝子群が相対的に多く存在することが明らかとなった。各 siRNA 処理での標的遺伝子は全て合致することがなく、各転写因子での内皮分化の寄与は個々に役割付けされていることが示唆された(図 7B)。更に興味深いことに、siRNA 処理で逆に誘導される遺伝子群は内皮分化を妨げるような他の細胞マーカーは他の分化制御因子であること、それも、各 siRNA 処理で全て合致する標的遺伝子群ではないことから、これら内皮分化のマスター-regulators は個々に他の細胞系列への分化を積極的に抑制していることが想定された(図 7C)。これらの siRNA 処理にて誘導標的となる遺伝子群の Gene Ontology 解析結果を図 7D に示すが、個々で内皮分化に寄与し、他の細胞分化系列への抑制にかかる制御システム

は独立しているものと思われる。この内皮分化における制御ネットワークをまとめると図 7E のようになるが、Pioneer 因子 ETV2 とマスター転写因子 GATA2 は他の転写因子 FLI1, SOX7/18 よりも早期に分化決定に寄与し、FLI1/SOX7/SOX18 が分化 12 時間でヒストンスイッチングにより発現誘導されると、個々が他の細胞分化制御を積極的に抑制することで内皮分化が固定化されることが明らかとなった。



この機構解析を通じ、効率良く血管を再生するための遺伝プログラムを決定づけること、再生医療において、血管を同時に加えることによる臓器再生の効率化など様々な方面において将来的に役立つことが想定される。また、*in vitro* 分化系での内皮エピゲノムスイッチ機構が実際に終末分化した血管内皮細胞の増殖や血管新生過程でどのように類似しているのか、また、各臓器微小環境や腫瘍環境下、このような内皮分化スイッチがどのように修飾され用いられるのか、全く違うシグナルが入ることで異なるエピゲノム変化が生じるのか、今後の研究が待たれる結果となった。

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 5 件) 全て査読有り

1. Kanki, Y., Nakaki, R., Shimamura, T., Matsunaga, T., Yamamizu, K., Katayama, S., Suehiro, J.I., Osawa, T., Aburatani, H., Kodama, T., Wada, Y., Yamashita, J.K., and Minami, T.* Dynamically and epigenetically coordinated GATA/ETS/SOX transcription factor expression is indispensable for endothelial cell differentiation. *Nuc.Acids.Res.*

- 45 4344-58, 2017
2. Nakamura S, Koyama T, Izawa N, Nomura S, Fujita T, Omata Y, Minami T, Matsumoto M, Nakamura M, Fujita-Jimbo E, Momoi T, Miyamoto T, Aburatani H, Tanaka S.: Negative feedback loop of bone resorption by NFATc1-dependent induction of Cadm1 *Plos One* **12** e0175632 2017
 3. Muramatsu, M., and Minami, T. Oncogenic combined calcineurin-nuclear activated T cells and Toll-like receptor signals in colon Translational Cancer Research **5** Supplemental 2016
 4. Nagai, N. and Minami, T *: Emerging role of VEGFC in pathological angiogenesis. *EBioMedicine* (Cell Press). 2015 **11**:1588-9
 5. Enomoto, S., Mitsui, K., Kawamura, T., Iwanari, H., Daigo, K., Horiuchi, K., Minami, T, Kodama, T., and Hamakubo, T.: Suppression of Slit2/ROBO1 mediated HUVEC migration by Robo4. *Biochem Biophys Res Commun.* **469** 797-802 2016
- [学会発表] (計 15 件)
1. Minami, T: Homeostasis in NFAT-Down syndrome critical region-1 signaling is critical for regulation of proper vessel formation and vascular integrity. Ts21 International conference 2017 (国際学会) Chicago (USA) June 7, 2017.
 2. Minami, T. Endothelial cell heterogeneity Korea-Japan Joint symposium for Vascular Medicine (招待講演) Muju (Korea) (国際学会) Aug. 24, 2017.
 3. 南 敬: ダウン症因子 DSCR-1 による血管恒常性制御と加齢病態 *Con Bio* 2017 (招待講演) 2017.12.7. 神戸ポートアイランド
 4. 南 敬 NFAT/ダウン症因子 (DSCR-1) シグナルに基づく 内皮活性化と病的血管新生制御 ANA クラウンプラザ金沢日本薬学会 (招待講演) 2018.3.26.
 5. Minami, T Thresholds of Down syndrome critical region (Dscr)-1 expression levels are critical for regulation of proper vessel formation and vascular integrity 第 89 回日本生化学大会 (招待講演) 仙台国際センター 2016.9.26.
 6. Minami T, Uncovering VEGF-stimulated variable epigenome landscape in primary cultured endothelial cells IVBM2016 (国際学会) Boston (USA) Oct.31-Nov. 2, 2016
 7. 南 敬 ダウン症因子 DSCR-1 による血管恒常性制御と病態～両刃の剣～ 第 39 回日本分子生物学会大会(招待講演)パシフィコ横浜 2016.12.2.
 8. Minami T, Uncovering VEGF-stimulated dynamic epigenetic landscape in endothelium JVBMO, Korea-Japan Vascular Biology Joint Symposium (招待講演) (国際学会)長崎ブリックホール 2016.12.9.
 9. Takashi Minami, Homeostasis in NFAT-Down syndrome critical region-1 signaling is critical for regulation of proper vessel formation and vascular integrity 2017 KAIST-Kumamoto Univ. Vascular

- biology symposium (招待講演) 2017.3.7-10.
10. Takashi Minami, Genome-wide analysis for endothelial cell activation. Wide Vascular biology seminar series in Harvard (特別招聘講演) Folkman Auditorium, Harvard Medical School, Boston (USA) 2016.3.18.
 11. 南 敬 : VEGF 活性化内皮細胞における動的なエピゲノム転写機構解析 BMB 2015 (日本分子生物学会)(招待講演) 神戸ポートピアホテル 2015.12.3.
 12. 南 敬 : The Down syndrome critical region (Dscr) gene-1 is critical for regulation of proper vessel formation and vascular-lipid homeostasis. 第 6 回 Molecular Vascular Conference II (招待講演) ヒルトン福岡シーホーク 2015.9.5.
 13. 永井直、南 敬 : 血管内皮細胞における ERG および FLI1 の発現低下が EndMT を誘導する 日本血管生物医学会 神戸国際会議場 2015.12.10.
 14. Takashi Minami, NFAT-related Down syndrome and epigenome factors regulated VEGF-endothelium activation switch in tumor microenvironment. 日本がん学会指定シンポジウム 名古屋国際会議場 2015.10.8.
 15. Takashi Minami, The Down syndrome critical region (DSCR) 1 is critical for regulation of proper vessel formation and vascular inflammation. 1st Ts21 International conference (招待講演) Hospital Pitie Salpetriere, Paris, (France) 2015.6.5.
- [図書] (計 2 件)
1. NFAT-ANG-2 による内皮活性化とダウン症因子 DSCR-1: アクセル/ブレーキ内皮恒常性システムと抗がん制御 南 敬 細胞工学 vol 35 No.1 2016 27-32
 2. 止血・血栓症に関連する Omics 網羅的解析の動向 南 敬 新・血栓止血血栓学 金芳堂 2015 年 p66-80
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
 - 取得状況 (計 0 件)
- [その他]
- 血管分化を導く遺伝プログラムを解明—血管分化におけるヒストンと転写の働きを同定 <http://irda-vascular.kumau.jp/news/2017/03/es-nucleicacidsresearch.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
南 敬 (MINAMI, Takashi)
熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授
研究者番号 : 00345141
 - (2) 研究分担者 なし
 - (3) 連携研究者
神吉 康晴 (KANKI, Yasuharu)
東京大学・アイソトープ総合センター・助教
研究者番号 : 00534869
 - (4) 研究協力者
油谷 浩幸 (ABURATANI, Hiroyuki)
山下 潤 (YAMASHITA, Jun)