

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：82401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2012～2016

課題番号：24116002

研究課題名（和文）統合失調症由来 iPS 細胞を用いた病態関連分子・細胞基盤の解明

研究課題名（英文）Elucidation of pathologic mechanism using iPS cells derived from schizophrenia patients

研究代表者

吉川 武男（YOSHIKAWA, TAKEO）

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー

研究者番号：30249958

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 51,800,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、統合失調症の神経発達障害仮説に着目し、22q11.2領域の欠失やカルボニルストレスに關与するGLO1遺伝子の変異を持った患者由来のiPS細胞を用いて研究を進め、以下の成果が得られた。

患者由来の神経幹細胞や神経細胞では、分化効率の異常など神経発達障害を示唆する表現型が見られた。分化効率の異常はp38阻害剤やカルボニルストレス消去剤を用いることで回復したことから、p38の発現増加やカルボニルストレスの亢進が、神経発達障害に関わっていることを明らかにした。また、患者死後脳でも、同様の異常があることが分かり、脳発達期における分化効率の微細な変化が、病因の可能性の一つであることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We studied iPS cells derived from schizophrenia with the microdeletion of chromosome 22q11.2 and with impaired GLO1 gene whose protein product is involved in the scavenging of carbonyl stress. In these studies, we focused on the schizophrenia theory of “abnormal neurodevelopment”. We observed disturbed differentiation efficiencies in patients’ iPS cell-derived neurospheres and neurons. Those defects of neural differentiations were partially rescued by an inhibitor of p38 (for 22q11.2 deletion) or by scavengers of carbonyl stress (for GLO1 mutation), suggesting an importance of rectifying abnormal neural differentiations in early neurodevelopmental stage.

We could also confirm that abnormal neural differentiations are seen in patients’ postmortem brains, by examining the expression ratio of neuronal and glial markers.

研究分野：精神医学、精神科遺伝学、分子細胞生物学

キーワード：統合失調症 22q11.2欠失 iPS細胞 カルボニルストレス 神経発達 終末糖化産物 miRNA コピー数多型

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の極めて有力な病因仮説として、「神経発達障害仮説」が知られている (Weinberger et al., 1987)。この仮説は、「胎生期～生後脳発達期にかけての神経発達障害が統合失調症の脆弱性を形成する」という説であるが、従来のヒト研究では倫理的な問題からヒト由来サンプルを用いて直接的、かつ具体的にこの仮説を検証することは不可能であった。しかし、近年開発された iPS 細胞の技術を用いることで、健常者および患者由来検体から iPS 細胞を樹立し、神経系細胞を分化誘導することが可能になった。この技術を用いることにより、統合失調症においてどのような神経発生・発達の障害が起きているか、実際に検証することが出来るようになった。実際、既に“一般例”の統合失調症患者由来 iPS 細胞を用いた解析が報告されており (Brennand et al., 2011)、統合失調症研究における iPS 細胞の有用性が証明されている。統合失調症患者由来 iPS 細胞を解析する場合、統合失調症の発症に関与するゲノム変異 (コピー数多型: CNV) や遺伝子変異を持つ“特殊例”の統合失調症患者由来 iPS 細胞を用いることで、強調された表現型を観察できる可能性があり、申請者は、これまで統合失調症の発症に関与する CNV (22q11.2 の微小欠失) や遺伝子変異 (カルボニルストレス除去に関与する *GLO1* 遺伝子のフレームシフト変異など) を発見している (Toyoshima et al., 2011)。

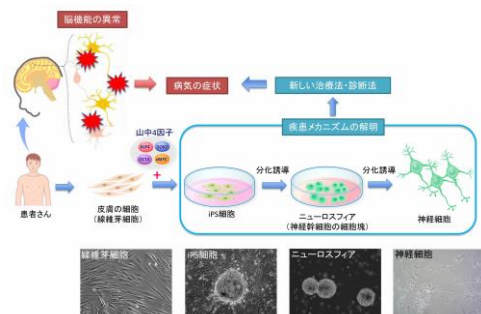


図 1. iPS 細胞を用いた統合失調症研究

2. 研究の目的

上記の背景より、本研究では、統合失調症の神経発達障害仮説に着目し、神経発達初期の異常やその後の分化・発達過程の異常を捉えることで、「神経発達障害仮説」の具体的事象の解明、分子・細胞病理の新しいパラダイム (マイクロエンドフェノタイプ) を発見できるのではないかと考えた。そこで、“特殊例”の統合失調症患者由来の iPS 細胞・神経幹細胞・神経細胞を用いて、①「どのような分子細胞レベルの異常 (マイクロエンドフェノタイプ) が見られるか」、②「どのような化合物が、分子細胞レベルの異常を回復できるか」を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) iPS 細胞の樹立と選別

統合失調症患者由来 iPS 細胞と健常者由来 iPS 細胞は、被験者の線維芽細胞に山中因子 (*KIF4*, *OCT3/4*, *c-MYC*, *SOX2*) をレトロウイルスにより導入し樹立した。樹立後、細胞形態、未分化マーカー、神経系細胞への分化能を評価し、研究に使用するセルラインを選別した。

(2) iPS 細胞の培養と神経分化

統合失調症患者及び健常者由来 iPS 細胞は、iPS 細胞用培地を用いてフィーダー細胞 (SNL 細胞) 上で培養した。iPS 細胞から神経幹細胞への分化誘導は、シングルセル化した iPS 細胞を LIF、FGF2 を加えた神経幹細胞用培地で浮遊培養することで、神経分化を誘導し、ニューロスフィアを作製した。神経細胞への分化誘導は、ニューロスフィアを細胞乖離液でシングルセル化した後、ポリオルニチン/ラミニンコートしたディッシュ上に蒔き、LIF、FGF2 を除いた神経細胞用培地で培養することで、最終分化を誘導し、神経細胞及びグリア細胞を作製した。

(3) 遺伝子発現解析

各サンプルの遺伝子発現解析は、目的に応じて①DNA マイクロアレイ (Affymetrix: Human Genome U133 Plus 2.0 Array) ②miRNA アレイ (Agilent: SurePrint G3 Human miRNA 8 x 60K Rel16.0) ③Taqman probe による RT-qPCR により行った。

(4) 死後脳サンプル

Victorian Brain Bank Network より入手した死後脳 (健常者: 75 例、統合失調症患者: 53 例) の Brodmann's area 8 を遺伝子発現に使用した。

(5) 神経分化における各種化合物の影響

p38 阻害薬及びカルボニルストレス阻害薬を加えた培養液で、患者由来 iPS 細胞と健常者由来 iPS 細胞を 6 日間培養した後、分化誘導によってニューロスフィアを作製し、分化効率と神経幹細胞マーカー (*SOX1*) の発現量を解析した。p38 阻害薬としては、SB203580 (1 μ M)、カルボニルストレス阻害薬としては、ビタミン B6 (200 μ M) と α -リポ酸 (100 μ M) を用いた。

(6) *GLO1* 欠損 iPS 細胞の作製

GLO1 遺伝子のエクソン 1 の開始コドンの下流に gRNA を設計し、健常者由来の iPS 細胞に gRNA、CRISPR/CAS9 発現ベクターを導入した。クローニングとシーケンスにより、*GLO1* 遺伝子が欠損したセルラインを選別した。

本研究は、理化学研究所及び研究参加施設の倫理委員会の承認を得て被験者には十分な説明と文書による同意を得て実施した。

4. 研究成果

(1) 統合失調症の神経発達障害に関わる miRNA の分子病態の解明

22q11.2 欠失を持った統合失調症患者 2 名から 4 ラインの iPS 細胞と、健常者 3 名から 4 ラインの iPS 細胞を樹立し、分化誘導により神経幹細胞及び神経細胞を作製した。これら細胞を用いてどのような分子細胞レベルの異常があるか解析を行った。解析の結果、患者由来のニューロスフィア（神経幹細胞の細胞塊）では、細胞塊の縮小化や（図 2）、神経細胞への分化効率の低下、それに伴ってアストロサイトへの分化促進などの神経分化異常が見られた（図 3）。また、患者由来の神経細胞では、神経突起の伸長や遊走能の低下が見られた。神経幹細胞や神経細胞で見られた異常は、統合失調症患者の神経発達障害を示唆するものと考えられる。

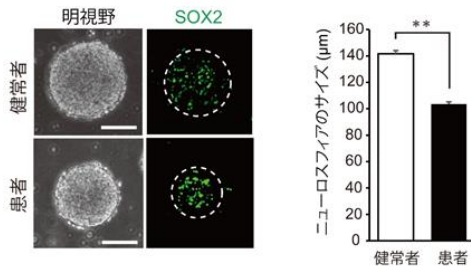


図 2. ニューロスフィアのサイズの変化

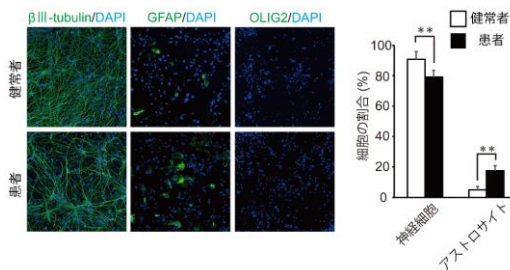


図 3. ニューロスフィアから神経系の細胞への分化誘導

患者由来のニューロスフィアで見られた神経分化異常は、欠損領域に存在する *DGCR8* 遺伝子（miRNA のプロセッシングに関わる *DGCR8* をコードする）をヘテロ欠失させた *Dgcr8*(+/-) マウスで報告されており、神経分化異常には miRNA が関わっていると考え、患者由来のニューロスフィアにおける miRNA の発現解析を行った。その結果、miR-17-92 cluster や miRNA-185 の発現が低下していた。発現低下した miRNA は、神経幹細胞の増殖や分化制御に関わる遺伝子 (*E2F1*, *PTE*M) や神経幹細胞の「神経細胞：グリア細胞分化比率」に関わっている *MAPK14* をターゲットとしていることが分かり、実際に患者由来ニューロスフィアにおいて *PTE*N や p38 α (*MAPK14* がコードするタンパク質) の発現量は増加してい

た。そこで、ニューロスフィアの培養時に p38 の阻害剤を加えて培養し、神経細胞とアストロサイトへの分化効率を解析した結果、患者由来のニューロスフィアでは、神経細胞になる割合が上昇し、逆にアストロサイトになる割合が低下することが明らかとなった（図 4）。p38 の阻害剤によって、患者由来のニューロスフィアの分化効率を改善できたことから、p38 α が統合失調症の新たな創薬ターゲットとなる可能性が考えられる。

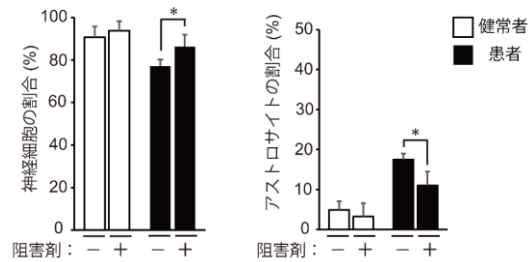


図 4. ニューロスフィアの神経分化効率への p38 の阻害剤の効果

22q11.2 欠失を持った統合失調症患者由来の神経幹細胞でみられた分化効率の異常が、統合失調症に共通してみられる異常なのか、統合失調症患者の死後脳を用いて解析した。その結果、健常者の死後脳（健常群）と比べて患者の死後脳（統合失調症群）では神経細胞のマーカである *MAP2* 遺伝子の発現量の低下と、アストロサイトのマーカである *GFAP* 遺伝子の発現量の上昇が見られた（図 5）。*GFAP* の発現量の上昇は、脳内の炎症によっても起こるが、患者の死後脳において炎症マーカー (*IL1B* 遺伝子, *IL6* 遺伝子) の発現上昇は見られなかった。患者の死後脳においても神経細胞とアストロサイトの量比に異常がみられたことから、脳発達期における神経幹/前駆細胞の分化効率の微小な変化が、統合失調症の病因の可能性の一つであると考えられる。

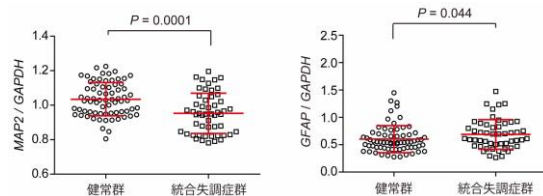


図 5. 死後脳における遺伝子発現解析

(2) *GLO1* 遺伝子変異によるカルボニルストレスと神経分化異常の解析

GLO1 遺伝子のフレームシフト変異（365 番目のシトシンの欠失）を持った統合失調症患者 1 名から 2 ラインの iPS 細胞と、健常者 2 名から 2 ラインの iPS 細胞を樹立し、分化誘導により神経幹細胞を作製した。*GLO1* 遺伝子変異を持つ患者由来 iPS 細胞では、*GLO1* 遺

伝子の mRNA の発現量が半減しており、フレームシフトより生じた不完全な *GLO1* の mRNA が NMD によって分解されたためと考えられる。

GLO1 遺伝子の発現量の低下はカルボニルストレスの亢進に繋がることが報告されている。カルボニルストレスの亢進は、終末糖化産物 (Advanced Glycation End products: AGEs) の増加に繋がるため、iPS 細胞、ニューロスフィアにおける、AGEs 量を測定した。AGEs の一種である CML (N-カルボキシメチルリシン) 及び、CEL (N-カルボキシエチルリシン) に対する抗体を用いて Western blotting を行った結果、*GLO1* 遺伝子変異を持つ患者由来の iPS 細胞では約 60 kDa の CML 化タンパク質、ニューロスフィアでは約 35 kDa の CML 化タンパク質が増加していた (図 6)。これらの結果から、*GLO1* 遺伝子変異を持つ患者由来の細胞では、*GLO1* 遺伝子の発現量の低下により、カルボニルストレスが亢進し、特定の CML 化タンパク質が増加すると考えられる。

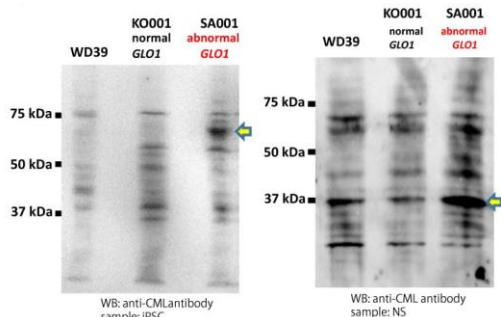


図 6. CML 化タンパク質の検出

カルボニルストレスの亢進が神経分化に影響を与えるか調べるために、健常者由来 iPS 細胞及び *GLO1* 遺伝子変異を持つ患者由来 iPS 細胞から分化誘導によってニューロスフィアを作製し、分化効率の解析を行った。その結果、*GLO1* 遺伝子変異を持つ患者由来 iPS 細胞は、健常者由来 iPS 細胞と比較してニューロスフィアへの分化効率が 60% 低下し、*SOX1* 遺伝子 (神経幹細胞のマーカー) の mRNA の発現量が 90% 低下した。細胞培養時にカルボニルストレス阻害剤 (ビタミン B6、 α -リポ酸) を加えた場合、*SOX1* 遺伝子の mRNA の発現量は、健常者由来ニューロスフィアの 50~80% まで回復した。また、ビタミン B6 (ピリドキサミン) を加えた場合は、ニューロスフィアへの分化効率も 1.5 倍上昇した。

ニューロスフィアへの分化異常に *GLO1* 遺伝子変異が関わっているか確かめるために、ゲノム編集によって *GLO1* 遺伝子を欠損させた健常者由来の iPS 細胞を作製し解析を行った。その結果、*GLO1* 遺伝子を欠損させた iPS 細胞では、ニューロスフィアへの分化効率の低下 (図 7) と、約 60 kDa の CML 化タンパク質の増加が見られた (図 8)。

GLO1 遺伝子変異を持つ患者由来 iPS 細胞において、特異的に CML 化している 60 kDa のタンパク質について、免疫沈降法により同

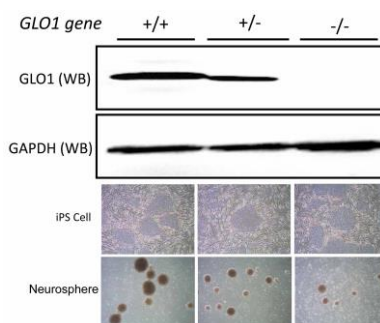


図 7. *GLO1* 欠損 iPS 細胞を用いたニューロスフィアへの分化誘導

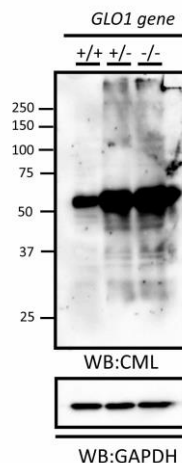


図 8. *GLO1* 欠損 iPS 細胞を用いた CML 化タンパク質の検出

定を行った。その結果、特異的に CML 化しているタンパク質は、CRMP2 であることが明らかになった (図 9)。CRMP2 は統合失調症発症脆弱性因子であることから、統合失調症の中でもカルボニルストレス負荷が病理に関係する一群において、重要な標的分子である可能性が示唆された。

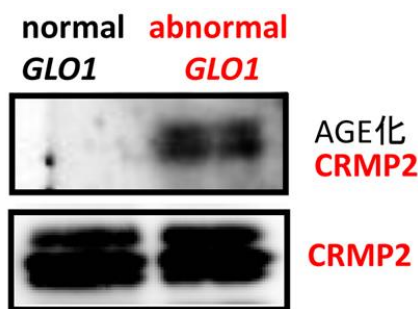


図 9. *GLO1* 遺伝子変異による CRMP2 の CML 化の亢進

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 34 件)

1. Balan S, (3 人略), Toyota T, Shimamoto C, Maekawa M, (8 名略), Yoshikawa T: Comprehensive association analysis of 27 genes from the GABAergic system in

- Japanese individuals affected with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. doi:10.1016/j.schres.2017.01.003. [Epub ahead of print] 査読あり
2. Kushima I, Aleksic B, (39 名略), Toyota T, Yoshikawa T, (5 名略), Ozaki N: High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Molecular Psychiatry* 22: 430-440, 2017. doi: 10.1038/mp.2016.88. 査読あり
3. Sugiura L, Toyota T, (3 名略) Yoshikawa T, Hagiwara H: Age-dependent effects of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism on language function in developing children. *Cerebral Cortex*, 27:104-116, 2017. 査読あり
4. Hamazaki K, Maekawa M, Toyota T, Dean B, Hamazaki T, Yoshikawa T: Fatty acid composition of the postmortem corpus callosum of patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder. *European Psychiatry* 39: 51-56, 2017. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.05.007. 査読あり
5. Takasaki Y, Koide T, (25 名略), Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N: Mutation screening of GRIN2B in schizophrenia and autism spectrum disorder in a Japanese population. *Scientific Reports* 6: 33311, 2016. doi: 10.1038/srep33311. 査読あり
6. Toyoshima M, Akamatsu W, Okada Y, Ohnishi T, Balan S, Hisano Y, Iwayama Y, Toyota T, (7 名略), Yoshikawa T: Analysis of induced pluripotent stem cells carrying 22q11.2 deletion. *Translational Psychiatry* 6: e934, 2016. doi: 10.1038/tp.2016.206. 査読あり
7. Yoshimi N, (10 名略), Yoshikawa T, Landén M, Hashimoto K: Cerebrospinal fluid metabolomics identifies a key role of isocitrate dehydrogenase in bipolar disorder: evidence in support of mitochondrial dysfunction hypothesis. *Molecular Psychiatry* 21: 1504-1510, 2016. doi: 10.1038/mp. 査読あり
8. Hamazaki K, Maekawa M, Toyota T, (3 名略), Yoshikawa T: Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the postmortem frontal cortex of patients with schizophrenia: a case-control study. *Schizophrenia Research* 171: 226-232, 2016. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.014. 査読あり
9. Maekawa M, Iwayama Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Toyota T, (16 名略), Yoshikawa T: Investigation of the fatty acid transporter-encoding genes SLC27A3 and SLC27A4 in autism. *Scientific Reports* 5:16239, 2015. doi:10.1038/srep16239. 査読あり
10. Yamada K, Hattori E, Iwayama Y, Toyota T, (6 名略), Yoshikawa T: Population-dependent contribution of the major histocompatibility complex region to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Research* 168: 444-449, 2015. doi: 10.1016/j.schres.2015.08.018. 査読あり
11. Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M, Ohnishi T, Iwayama Y, Shimamoto C, Toyota T, (14 名略), Yoshikawa T: Utility of scalp hair follicles as a novel source of biomarker genes for psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 78: 116-125, 2015. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.025. 査読あり
12. Balan S, (2 名略), Toyota T, Ohnishi T, Toyoshima M, (7 名略), Yoshikawa T, Maekawa M: Sequencing and expression analyses of the synaptic lipid raft adapter gene PAG1 in schizophrenia. *J Neural Transmission* 122: 477-485, 2015. doi: 10.1007/s00702-014-1269-0. 査読あり
13. Shimamoto C, Ohnishi T, Maekawa M, (5 名略), Toyota T, Toyoshima M, (6 名略), Yoshikawa T. Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies. *Hum Mol Genet* 23: 6495-6511, 2014. doi: 10.1093/hmg/ddu369. 査読あり
14. Balan S, Iwayama Y, Toyota T, Toyoshima M, Maekawa M, Yoshikawa T: Exome comparison of two 22q11.2 deletion carriers reveals potential schizophrenia-associated novel variants. *Br J Psychiatry* 204, 398-399, 2014. doi:10.1192/bjp.bp.113.138420. 査読あり
15. Bundo M, Toyoshima M, (13 名略), Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K: Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron* 81: 306-313, 2014. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.053. 査読あり
- [学会発表] (計 26 件)
1. 吉川武男, 22q11 欠失をもつ統合失調症の iPS 細胞解析, 第 12 回日本統合失調症学会, 2017 年 3 月 23 日, 米子コンベンションセンター-BIG SHIP (鳥取県・米子市)
2. 豊島学, 患者由来の iPS 細胞を用いた神経発達障害に関わる miRNA の分子病態の解明, 第 12 回日本統合失調症学会, 2017 年 3 月 23 日, 米子コンベンションセンター-BIG SHIP (鳥取県・米子市)
3. Manabu Toyoshima, Schizophrenia patient-derived hiPSCs exhibit changes in Neurogenic and Gliogenic Competences, CINP 2016, 2016 年 7 月 4 日, ソウル (韓国)
4. 豊島学, 統合失調症患者由来神経幹細胞における分化異常の分子病態, 第 46 回日本神

経精神薬理学会年会, 2016年7月2日, ソウル (韓国)

5. 豊島学, 22q11.2 欠失を伴った統合失調症患者由来神経幹細胞における分子病態解析, 第11回日本統合失調症学会, 2016年3月25日, ベイシア文化ホール (群馬県・前橋市)

6. 豊島学, 統合失調症特殊例の神経発達・神経分化における分子病態解析, 第10回日本統合失調症学会, 2015年3月27日, 都市センターホテル (東京都・千代田区)

7. 豊島学, 統合失調症の神経発達障害における miRNA の発現変化の影響, 第41回日本脳科学会, 2014年11月22日, 福井県民ホール (福井県・福井市)

8. 豊島学, iPS細胞を用いた統合失調症特殊例の分子病態解析, 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同シンポジウム, 2014年11月21日, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

9. 豊島学, miRNA の発現変化による神経細胞分化への影響, 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会合同年会, 2014年9月30日, 奈良県文化会館 (奈良県・奈良市)

10. 吉川武男, 統合失調症の遺伝学的理解, 第37回日本神経科学大会 (Neuro2014), 2014年9月11日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

11. 吉川武男, 統合失調症の脳発達段階で何が起きているか -iPS細胞を用いたアプローチ-, 第43回日本神経精神薬理学会, 2013年10月26日, 沖縄コンベンションセンター (沖縄県・宜野湾市)

12. Takeo Yoshikawa, Examination of neurodevelopmental theory by using iPS cells, 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013年6月21日, 京都国際会議場 (京都府・京都市)

13. 豊島学, 統合失調症を併発した 22q11.2 欠失症候群患者由来の iPS 細胞を用いたトランスクリプトーム解析, 第36回日本神経科学大会, 2013年6月21日, 京都国際会議場 (京都府・京都市)

14. 吉川武男, iPS細胞から見たカルボニルストレス, 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013年5月23日, 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市)

15. 吉川武男, iPS細胞を用いた統合失調症の研究, 第8回統合失調症学会, 2013年4月20日, 浦河町総合文化会館 (北海道・浦河町)

[図書] (計8件)

1. 豊島学, 吉川武男: 統合失調症の神経発達障害にかかわる miRNA の分子基盤、分精神医学、Vol. 16, No. 4, 8-14, 2016.

2. 前川素子, 豊島学, 吉川武男: 遺伝子発現からみたうつ病の神経科学、うつ病の臨床: 現代の病理と最新の治療、32-37, 2016.

3. 吉川武男, 島本知英, 和田唯奈: 統合失

調症はどこまで理解できているか、心の科学、110-116, 2016.

4. 治徳大介, 西川徹, 吉川武男: 精神疾患のゲノム解析. MedicalScienceDigest, Vol. 40, No. 5, 232-235, 2014.

5. 治徳大介, 吉川武男: 統合失調症の遺伝子研究. 日本臨床, Vol. 71, No. 4, 599-604, 2013.

6. 高田篤, 加藤忠史, 吉川武男: 次世代シーケンサーを用いた精神疾患の遺伝研究. 分子精神医学, Vol. 13, No. 2, 114-120, 2013.

7. 吉川武男: 精神科領域の用語解説「GWAS」. 分子精神医学, Vol. 12, No. 4, 295-299, 2012.

[その他]

ホームページ情報 (計3件)

1. iPS細胞からみえる統合失調症の特徴
URL: http://www.riken.jp/pr/press/2016/20161102_1/

2. 脂肪酸の機能に関わる遺伝子の変異が統合失調症・自閉症に関連する可能性
URL: http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140714_1/

3. 頭皮の毛根細胞を利用した精神疾患の診断補助バイオマーカーの発見
URL: http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140912_1/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 武男 (YOSHIKAWA, Takeo)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー
研究者番号 30249958

(2) 研究分担者

豊田 倫子 (TOYOTA, Tomoko)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・客員研究員
研究者番号 20392045

前川 素子 (MAEKAWA, Motoko)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員 研究者番号 50435731

大西 哲生 (OHNISHI, Tetsuo)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・副チームリーダー
研究者番号: 80373281

豊島 学 (TOYOSHIMA, Manabu)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員 研究者番号 90582750

(3) 連携研究者

小林 俊秀 (KOBAYASHI, Toshihide)

国立研究開発法人理化学研究所・佐甲細胞情報研究室・客員主管研究員
研究者番号: 60162004