

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25117006

研究課題名(和文) グリアアセンブリによるシナプスリモデリングの制御機構

研究課題名(英文) Regulation of synapse remodeling by glial assembly

研究代表者

岡部 繁男(Okabe, Shigeo)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：60204012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 103,400,000円

研究成果の概要(和文)：学習や経験依存的な脳機能は、生後の臨界期に獲得され、この時期に脳回路はシナプスリモデリング・刈り込みを受ける。イメージングと電気生理学により、臨界期の回路改変へのグリアの影響を解析した。大脳皮質ではミクログリアが組織体積を複数の領域に区切り、それによって錐体細胞樹状突起をシナプス動態の異なる領域に分節することが明らかになった。一方で小脳の登上線維の刈り込みにおいてミクログリアが重要な役割を果たすことがミクログリア特異的なCsf1r-cKOマウスの関与により明らかとなった。ミクログリアによる制御は貪食以外の機序による可能性が高く、抑制性シナプスの機能を介して影響を与える可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：Learning and experience-dependent brain functions can be acquired at the postnatal critical period, when neural circuits receive remodeling and pruning of synapses. Imaging and electrophysiology were applied to study glial contributions to circuit remodeling in the critical period. In the cerebral cortex, the cortical volume is segmented into multiple zones defined by the distance from microglial cell bodies and these zones specify dendritic segments with higher or lower spine dynamics. On the other hand, a study of microglia-specific knockout mice of Csf1r revealed an important role of microglia in climbing fiber pruning in the cerebellum. Regulation of climbing fiber pruning was not dependent on phagocytotic activity, but was suggested to be mediated via inhibitory synapses.

研究分野：脳科学

キーワード：グリア シナプス 脳神経回路 生後発達 ミクログリア シナプス刈り込み 脳透明化

1. 研究開始当初の背景

ある種の学習や経験依存的な脳機能は、生後発達期の特定の時期(いわゆる臨界期)にしか獲得することができない。臨界期は脳の様々な領域で異なる時間的な「窓」を持っており、神経回路が盛んに再編成を受け、徐々に成熟していく時期に相当する。神経回路の再編成において最も重要な過程はシナプス結合のリモデリング(形成と除去(刈り込み))である。イメージングと生理学の研究手法の進歩により、グリアがシナプスの形成と除去にきわめて重要な役割を持つことが明らかになりつつあったが、その詳細は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では多様な脳領域で生後早期に分化、成熟するグリアアセンブリが、シナプス結合のリモデリングの制御を通じて、経験依存的な神経回路の成熟と臨界期のタイミングに決定的な役割を果たしているという作業仮説を検証する。

3. 研究の方法

研究の主な対象は生後発達早期のマウス大脳皮質の感覚野と小脳皮質とし、技術的には二光子顕微鏡を利用したシナプス構造、グリア突起の経時的解析、および電気生理学的手法を用いたシナプス刈り込みの評価を行った。

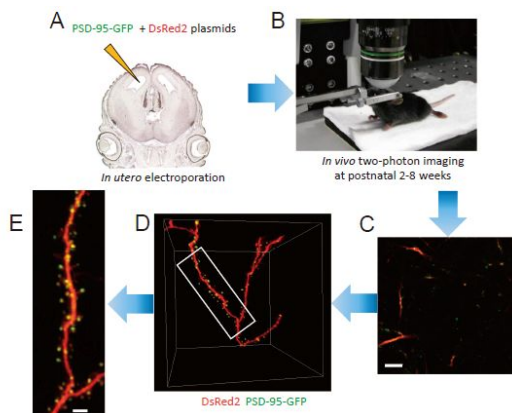


図1 二光子顕微鏡による樹状突起とシナプス後部のイメージング手法

4. 研究成果

(1)大脳皮質の臨界期(生後発達早期)におけるシナプス動態とそのグリア細胞との関連

成熟後のげっ歯類の大脳皮質の興奮性シナプスおよびスパインの動態とその学習依存的な変化については多くの研究があるが、発達早期のデータは技術的に困難なためこれまでほとんどデータが得られていない。生後1-3週間でのげっ歯類大脳皮質の興奮性シナプス動態を二光子励起顕微鏡による in vivo imaging を活用して行い、その結果を自閉症モデル動物と比較して、臨界期の興奮性シナプス動態が成熟後と全く異なり非常に活発であること、その動態が自閉症モデル動物では更に更新することを見出した (Nat Comm, 2014)。

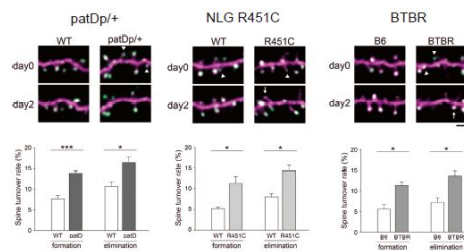


図2 3種類の自閉症モデル動物(patDp/+モデル、NLG R451Cモデル、BTBRモデル)における共通の表現型としてのシナプス動態の亢進

また自閉症モデル動物の抑制性シナプスについては、樹状突起スパインとシャフトに形成される抑制性シナプスの動態が異なること、更に自閉症モデル動物では選択的に樹状突起のシャフトに形成される抑制性シナプスの動態が障害されることも見出した(Nat Comm, 2014)。これらのシナプス障害とグリア細胞の関連性を追求し、自閉症モデル動物の抑制性シナプスの密度が減少していること(Science Advances 2017)、さらに樹状突起シャフトに形成される抑制性シナプスに対するアストログリアの接触頻度が選択的に低下していることを見出した。

更に大脳皮質においてミクログリア細胞体からの距離に依存してスパイン動態が大きく変化し、大脳皮質を複雑なコンパートメントに分画すること、このコンパートメントの構造はミクログリアの規則的な配置によって決まり、他のグリア細胞は関与しないこと、このコンパートメントによって樹状突起はセグメントに区分され、特にスパイン動態の高い領域が繰り返し形成されることを明らかにした。

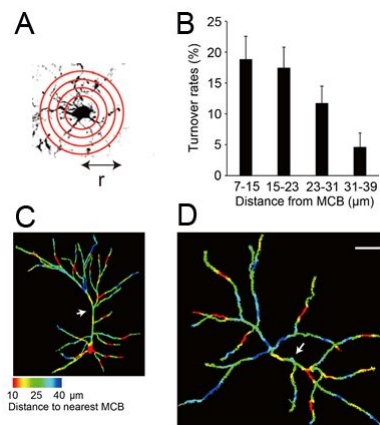


図3 大脳皮質のミクログリア細胞体からの距離で領域が形成され(A)、遠位領域ではスパインがより安定化される(B)。この領域によって樹状突起の安定化セグメントが形成される(C,D)。

大脳皮質でのスパインシナプスの強度とその密度の解析から、樹状突起のセグメント毎に受け取るシナプス入力強度は一定の値に維

持される可能性が示唆されている。シナプス入力を一定に保つ樹状突起側の機構とミクログリアによるシナプス入力を不均一化するメカニズムが拮抗して大脳皮質内で作用していると考えられる。

(2) 小脳の臨界期におけるシナプス動態とそのグリア細胞との関連

生後直後の小脳プルキンエ細胞は複数の登上線維による多重支配を受けているが、過剰な登上線維が刈り込まれ、マウスでは生後3週目までに1本支配に移行する。この過程におけるミクログリアの機能的意義について解析を行った。ミクログリアを薬理的(クロドロン酸投与)・遺伝子工学的手法(ミクログリア特異的Csf1r欠損マウス(Csf1r-cKO))により発達期小脳から脱落させた所、登上線維の刈り込みが障害された。ミクログリアは貪食により過剰なシナプスを除去することが知られているが、発達期小脳では登上線維の貪食を示唆する所見はほとんど見られなかった。一方、Csf1r-cKOマウスでは機能的抑制性シナプスの形成が低下していた。抑制性シナプスの機能不全は登上線維の刈り込みを障害することが報告されているため、GABA_A受容体を活性化するジアゼパムを投与して抑制性シナプス伝達を補償したところ、登上線維の刈り込みが改善することが分かった。これらの結果は、ミクログリアは抑制性シナプスの形成を促進することを通じて登上線維の刈り込みに影響を与えることを示唆する。

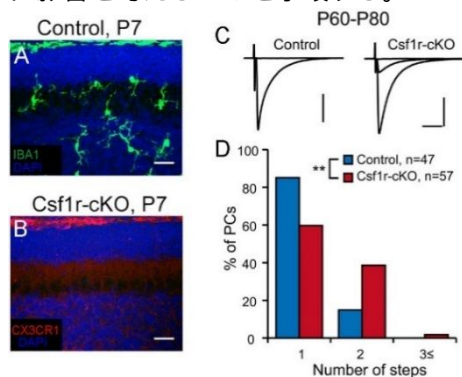


図4 ミクログリア特異的Csf1rノックアウトマウスでは、小脳皮質からミクログリアが消失しており(A, B) 登上線維の刈り込みが障害されていた(C, D)。

さらに、北海道大学 渡辺教授との共同研究でグリア型グルタミン酸トランスポーターGLAST欠損マウスの解析を行い、GLASTが Bergmann gliaによるシナプスの被覆の形成と神経回路の成熟に重要な働きを見出した。

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41件)

1. Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimotodani Y, Kano

M, Iwasaki H, Parajuli LK, Okabe S, Teh DBL, All AH, Tsutsui-Kimura I, Tanaka KF, Liu X, McHugh TJ. (2018) Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. *Science*. 359:679-684. doi: 10.1126/science.aag1144. (査読有)

2. Morimoto M, Tanaka S, Mizutani S, Urata S, Kobayashi K, Okabe S. (2018) In vivo observation of structural changes in neocortical catecholaminergic projections in response to drugs of abuse *eNeuro* 6;5(1). pii: ENEURO.0071-17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0071-17.2018. (査読有)

3. Higashi T, Tanaka S, Iida T, Okabe S. (2018) Synapse Elimination Triggered by BMP4 Exocytosis and Presynaptic BMP Receptor Activation. *Cell Reports* 23;22(4):919-929. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.101. (査読有)

4. Nakayama H, Abe M, Morimoto C, Iida T, Okabe S, Sakimura K, Hashimoto K. (2018) Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum. *Nature Communications* in press. (査読有)

5. Kubo R, Aiba A, Hashimoto K. (2018) The anatomical pathway from the mesodiencephalic junction to the inferior olive relays perioral sensory signals to the cerebellum in the mouse. *Journal of Physiology*, in press. (査読有)

6. Koeberle SC, Tanaka S, Kuriu T, Iwasaki H, Koeberle A, Schulz A, Helbing D, Yamagata Y, Morrison H, Okabe S. (2017) Developmental stage-dependent regulation of spine formation by calcium-calmodulin dependent protein kinase II and Rap1. *Scientific Reports* 7, 13409. doi: 10.1038/s41598-017-13728-y. (査読有)

7. Okabe S. (2017) Fluorescence imaging of synapse dynamics in normal circuit maturation and in developmental disorders. *Proceedings of the Japan Academy, Series B* 93:483-497. doi: 10.2183/pjab.93.029. (査読有)

8. Yokoyama T, Lee J-K, Miwa K, Opthof T, Tomoyama S, Nakanishi H, Yoshida A, Yasui H, Iida T, Miyagawa S, Okabe S, Sawa Y, Sakata Y, Komuro I. (2017) Quantification of sympathetic hyperinnervation and denervation after myocardial infarction by three-dimensional assessment of the cardiac sympathetic network in cleared transparent murine hearts. *PLoS One* 12: e0182072. doi: 10.1371/journal.pone.0182072 (査読有)

9. Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe W, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H,

- Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, Suzuki H, Takumi T. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Science Advances* 3:e1603001. doi; 10.1126/sciadv.1603001 (査読有)
10. Hirai S, Hotta K, Kubo Y, Nishino A, Okabe S, Okamura Y, Okado H. (2017) AMPA glutamate receptors are required for sensory-organ formation and morphogenesis in the basal chordate. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:3939-3944. doi: 10.1073/pnas.1612943114 (査読有)
11. Parajuli LK, Tanaka S, Okabe S. (2017) Insights into age-old questions of new dendritic spines: From form to function. *Brain Research Bulletin* 129:3-11. doi:10.1016/j.brainresbull.2016.07.014. (査読有)
12. Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Kohda K, Yuzaki M, Shimamoto K, Tanaka K, Kano M, Watanabe M. (2017) Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring of Purkinje cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 114, 7438-7443. doi: 10.1073/pnas.1617330114. (査読有)
13. Miyazaki J, Iida T, Tanaka S, Hayashi-Takagi A, Kasai H, Okabe S, Kobayashi T, (2016) Fast 3D visualization of endogenous brain signals with high-sensitivity laser scanning photothermal microscopy. *Biomedical Optics Express* 7:1702-1710. doi: 10.1364/BOE.7.001702 (査読有)
14. Ochi T, Nakatomi H, Ito A, Okabe S, Saito N. Temporal Changes in the response of SVZ neural stem cells to intraventricular administration of growth factors. *Brain Research* 1636:119-129. doi: 10.1016/j.brainres.2016.01.046. (査読有)
15. Hayashi A, Asanuma D, Kamiya M, Urano U, Okabe S. (2016) High affinity receptor labeling based on basic leucine zipper domain peptides conjugated with pH-sensitive fluorescent dye: visualization of AMPA type glutamate receptor endocytosis in living neurons. *Neuropharmacology* 100:66-75. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.026. (査読有)
16. Matlashov MV, Bogdanova YA, Mishina NM, Ermakova YG, Nikitin ES, Balaban PM, Okabe S, Lukyanov S, Enikolopov G, Zaraisky AG, Belousov VV. (2015) Fluorescent ratiometric pH indicator SypHer2: applications in neuroscience and regenerative biology. *BBA-General Subjects* 1850, 2318-2328. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.08.002. (査読有)
17. Miyake K, Ohta T, Nakayama H, Doe N, Terao Y, Oiki E, Nagatomo I, Yamashita Y, Abe T, Nishikura K, Kumanogoh A, Hashimoto K, Kawahara Y. (2016) CAPS1 RNA Editing Promotes Dense Core Vesicle Exocytosis. *Cell Reports*. 17, 2004-2014, doi:10.1016/j.celrep.2016.10.073. (査読有)
18. Narushima M, Uchigashima M, Yagasaki Y, Harada T, Nagumo Y, Uesaka N, Hashimoto K, Aiba A, Watanabe M, Miyata M, Kano M. (2016) The Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1 Mediates Experience-Dependent Maintenance of Mature Synaptic Connectivity in the Visual Thalamus. *Neuron*. 91, 1097-109, doi: 10.1016/j.neuron.2016.07.035. (査読有)
19. Matsumoto-Makidono Y, Nakayama H, Yamasaki M, Miyazaki T, Kobayashi K, Watanabe M, Kano M, Sakimura K, Hashimoto K. (2016) Ionic Basis for Membrane Potential Resonance in Neurons of the Inferior Olive. *Cell Reports*. 16, 994-1004, doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.053. (査読有)
20. Ichikawa R, Hashimoto K, Miyazaki T, Uchigashima M, Yamasaki M, Aiba A, Kano M, Watanabe M. (2016) Territories of heterologous inputs onto Purkinje cell dendrites are segregated by mGluR1dependent parallel fiber synapse elimination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113, 2282-2287, doi: 10.1073/pnas.1511513113. (査読有)
21. Oshiro H, Hirabayashi Y, Koretune H, Nakao K, Aizawa S, Okabe S, Gotoh Y. (2015) Upregulation of HP1 expression during neuronal maturation promotes axonal and dendritic development in mouse embryonic neocortex. *Genes to Cells* 20:108-120. doi: 10.1111/gtc.12205. (査読有)
22. Ogura T, Hamada T, Matsui T, Tanaka S, Okabe S, Kazama T, Kobayashi Y, (2015) Neuroprotection by JM-1232(-) against oxygen-glucose deprivation-induced injury in rat hippocampal slice culture. *Brain Research* 1594:52-60. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.038. (査読有)
23. Morino H, Matsuda Y, Muguruma K, Miyamoto R, Ohsawa R, Ohtake T, Ohtobe R, Watanabe M, Maruyama H, Hashimoto K, Kawakami H. (2015) A mutation in the low voltage-gated calcium channel CACNA1G alters the physiological properties of the

- channel, causing spinocerebellar ataxia. *Molecular Brain* 8,89. doi: 10.1186/s13041-015-0180-4. (査読有)
24. Ageta-Ishihara N., Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M. (2015) A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. *Nature Communications*. 6, 10090, doi: 10.1038/ncomms10090. (査読有)
25. Muguruma K, Nishiyam, A, Kawakami H, Hashimoto K, Sasai Y. (2015) Self-organization of polarized cerebellar tissue in 3D culture of human pluripotent stem cells. *Cell Reports* 10, 537-550. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.051. (査読有)
26. Isshiki M, Tanaka S, Kuriu T, Tabuchi K, Takumi T, Okabe S. (2014) Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nature Communications* 5;4742. doi: 10.1038/ncomms5742. (査読有)
27. Ebrahimi S, Okabe, S. (2014) Structural dynamics of dendritic spines: molecular composition, geometry and functional regulation. *BBA - Biomembranes* 1838:2391-2398. doi: 10.1016/j.bbamem.2014.06.002. (査読有)
28. Ito-Ishida A, Okabe S, Yuzaki M. (2014) The role of Cbln1 on Purkinje cell synapse formation. *Neuroscience Research* 83:64-68. doi: 10.1016/j.neures.2014.01.009. (査読有)
29. Ito-Ishida A, Kakegawa W, Kohda K, Miura E, Okabe S, Yuzaki M. (2014) Cbln1 down-regulates the formation and function of inhibitory synapses in mouse cerebellar Purkinje cells. *European Journal of Neuroscience* 39:1268-1280. doi: 10.1111/ejn.12487. (査読有)
30. Isshiki M, Okabe S. (2014) Evaluation of cranial window types for in vivo two-photon imaging of brain microstructures. *Microscopy* 63:53-63. doi: 10.1111/ejn.12487. (査読有)
31. Dai X, Iwasaki H, Watanabe M, Okabe S. (2014) Dlx1 transcription factor regulates dendritic growth and postsynaptic differentiation through inhibition of neuropilin-2 and PAK3 expression. *European Journal of Neuroscience* 39, 531-547. doi: 10.1111/ejn.12413. (査読有)
32. Piochon C, Kloth AD, Grasselli G, Titley HK, Nakayama H, Hashimoto K, Wan V, Simmons DH, Eissa T, Nakatani J, Cherskov A, Miyazaki T, Watanabe M, Takumi T, Kano M, Wang SS, Hansel C. (2014) Cerebellar plasticity and motor learning deficits in a copy-number variation mouse model of autism. *Nature communications* 5:5586, doi: 10.1038/ncomms6586. (査読有)
33. Kawata S, Miyazaki T, Yamazaki M, Mikuni T, Yamasaki M, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. (2014) Global scaling down of excitatory postsynaptic responses in cerebellar Purkinje cells impairs developmental synapse elimination. *Cell reports* 8, 1119-1129. doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.014. (査読有)
34. Ohtani Y, Miyata M, Hashimoto K, Tabata T, Kishimoto Y, Fukaya M, Kase D, Kassai H, Nakao K, Hirata T, Watanabe M, Kano M, & Aiba A. (2014) The synaptic targeting of mGluR1 by its carboxyl-terminal domain is crucial for cerebellar function. *Journal of Neuroscience* 34, 2702-2712. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3542-13.2014. (査読有)
35. Kondo S, Okabe S. (2013) In vivo two-photon microscopy of microglia. *Methods in Molecular Biology* 1041:319-335. doi: 10.1007/978-1-62703-520-0_28 (査読有)
36. Obashi K, Okabe S. (2013) Regulation of mitochondrial dynamics and distribution by synapse position and neuronal activity in the axon. *European Journal of Neuroscience* 38:2350-2363. doi: 10.1111/ejn.12263. (査読有)
37. Shin E, Kashiwagi Y, Kuriu T, Iwasaki H, Tanaka T, Koizumi H, Gleeson JG, Okabe S. (2013) Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodeling and negatively regulates synapse maturation. *Nature Communications* 4:1440. doi: 10.1038/ncomms2443. (査読有)
38. Okabe S. (2013) Fluorescence imaging of synapse formation and remodeling. *Microscopy* 62:51-62. doi: 10.1093/jmicro/dfs083. (査読有)
39. Hashimoto K & Kano M. (2013) Synapse elimination in the developing cerebellum. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 70, 4667-4680. doi: 10.1007/s00018-013-1405-2. (査読有)
40. Kawamura Y, Nakayama H, Hashimoto K, Sakimura K, Kitamura K & Kano M. (2013) Spike timing-dependent selective strengthening of single climbing fiber inputs to Purkinje cells during cerebellar development. *Nature Communications* 4:2732, doi: 10.1038/ncomms3732. (査読有)
41. Kano M, Nakayama H, Hashimoto K, Kitamura K, Sakimura K & Watanabe M. (2013) Calcium-dependent regulation of climbing fibre synapse elimination during postnatal cerebellar development. *Journal of*

Physiology 591, 3151-3158. doi: 10.1113/jphysiol.2012.248252. (査読有)

〔学会発表〕(計 121 件)

岡部繁男 “Imaging synapse dynamics in vitro and in vivo” Plenary Lecture in International Symposium on Morphological Sciences (XXIII ISMS) 2013, Niigata, 2013.
岡部繁男 “Assembly and remodeling of synaptic scaffolding molecules revealed by photoactivated localization microscopy.” In International Symposium on Super-Resolution Imaging 2013 Hamamatsu, 2013.

岡部繁男 “Imaging dynamics of postsynaptic molecules and its application in the analysis of neurodevelopmental disorders.” In “Imaging synapse structure and function in the vertebrate brain” Janelia Farm, Ashburn, VA, 2014.

岡部繁男 “Visualization of assembly and remodeling of synaptic molecules.” In “Dendrites: Molecules, Structure & Functions” Gordon Research Conference Ventura, CA, 2015.

岡部繁男 “Imaging microglia and synapses with an optical clearing technique.” “Novel insights into glia function & dysfunction” Cold Spring Harbor Conferences Asia, Suzhou, China, 2015.

岡部繁男 “Imaging microglia and synapses with an optical clearing technique.” in XII European meeting on glial cells in health and disease, Bilbao, Spain, 2015.

岡部繁男 “Imaging synapse dynamics in vivo; its application in the analysis of neurodevelopmental disorders.” In 25th Neuropharmacology Conference 2015, “Synaptopathy - From biology to therapy”. Chicago, IL, 2015

岡部繁男 “In vivo imaging of synapse dynamics applied to psychiatric disorders.” Symposium “Advanced molecular imaging of synapses in health and disease”, Neuroscience 2015 Chicago, IL, 2015.

岡部繁男 “Maturation-dependent regulation of synaptic density and dynamics.” The 47th NIPS International Symposium “Decoding Synapses” Okazaki, Aichi, 2016.

岡部繁男 “Developmental Defects in cortical synapse remodeling associated with autism spectrum disorders.” NSF-AMED Workshop “Comparative Principles of Brain Architecture and Functions.” San Diego, CA, 2016.

岡部繁男 “Imaging synapses in vivo - physiology and pathology of synapses and neural circuits” (Plenary Lecture). The 4th International Anatomical Sciences &

Cell Biology Conference 2016, Hong Kong, 2016

岡部繁男 “Imaging synapse formation and remodeling in vitro and in vivo.” in “Make Life Visible” The 12th Uehara International Symposium 2017, Hyatt Regency Tokyo, 2017.

〔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

東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学

<http://synapse.m.u-tokyo.ac.jp/>

広島大学医歯薬保健学研究科神経生理学

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/physiol2/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡部 繁男 (OKABE, Shigeo)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 6 0 2 0 4 0 1 2

(2) 研究分担者

橋本浩一 (HASHIMOTO, Kouichi)

広島大学・医歯薬保健学研究科・教授

研究者番号: 0 0 3 0 3 2 7 2

(3) 連携研究者

渡辺雅彦 (WATANABE, Masahiko)

北海道大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 7 0 2 1 0 9 4 5

(4) 研究協力者 なし