

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32663

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430076

研究課題名(和文) 情動記憶における核-シナプス間情報伝達を担う分子の探索

研究課題名(英文) Screening of molecules responsible for signaling from nucleus to synapses in emotional memory

研究代表者

児島 伸彦 (Kojima, Nobuhiko)

東洋大学・生命科学部・教授

研究者番号：80215251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：情動記憶の固定化にはCRE転写調節とシナプスの構造変化が必須であることが知られているが、その分子基盤は明らかではない。CRE転写抑制因子であるICERが記憶の固定化を抑制することが知られているので、その標的遺伝子を同定し、ICERのシナプス構造変化への関与を調べることを目的とした。遺伝子の強制発現系により、ICERがニューロンのモデル細胞の突起伸長の促進効果と初代培養ニューロンの樹状突起スパインの変化を明らかにした。また、ICER強制発現PC12細胞で、ICER標的遺伝子候補を同定することができた。本研究の成果は、記憶の固定化の分子機構のみならず、精神疾患の原因解明に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：It is well known that CRE transcriptional regulation and structural change in synapses are essential for emotional memory formation. However, the molecular basis is not clear. ICER, which is a CRE transcription repressor, suppresses emotional memory formation in mice. The aim of the study is to identify the ICER target genes and to investigate the involvement of ICER in synaptic structural changes. Using gene expression system, we revealed that ICER promotes the elongation of protrusion in neuronal model cells and the change in dendritic spines of primary cultured neurons. In addition, we were able to identify ICER target gene candidates in ICER-over expressing PC 12 cells. The results of this study are expected to contribute not only to the molecular mechanism of memory formation but also to elucidation of the cause of psychiatric disorders such as dementia and PTSD.

研究分野：分子神経生物学

キーワード：シナプス可塑性 遺伝子発現 PC12細胞 突起伸長 樹状突起スパイン

1. 研究開始当初の背景

長期記憶は脳の高次機能の中で解明されていない分野の一つである。特に、強い情動を伴う記憶はいったん形成されると消し去ることが困難な強固なものであり、脳の永続的な可塑性変化として興味を持たれるとともに、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) やパニック障害など感情障害の予防や治療との関連で、その分子メカニズムの解明が待たれる。

情動記憶をはじめ長期記憶の形成においては、活動依存的にニューロンの核内で遺伝子発現の変化が起こる。最も良く知られているものは転写調節因子 CREB であり、神経活動に伴って活性化し CRE 配列を持つ遺伝子の転写を調節している。CREB の欠失やドミナントネガティブ分子の発現により CREB 機能を阻害すると、記憶の固定化が障害されることが知られている。今後 CREB によって発現制御され、記憶の固定化に関わる遺伝子の同定が待たれる。CREB の標的遺伝子の一つに転写抑制因子 ICER (Inducible cAMP early repressor) がある。ICER は、神経活動に伴って発現誘導されるが、活動依存的に CREB のアンタゴニストとして、自分自身の転写も含め CRE 転写を抑制的に制御している。情動記憶形成では、脳内でダイナミックな転写調節による新たなタンパク質合成が起こっており、このように活動依存的に発現調節される CRE 転写調節遺伝子が記憶の固定化に関わると考えられる。一方、記憶の固定化に際してはシナプスの構造変化を伴う永続的な可塑性変化が引き起こされることが想定されており、実際に、恐怖条件づけされた動物の扁桃体ニューロンで樹状突起スパインが増加するとの報告がある。しかしながら、現時点で情動記憶に際して誘導される遺伝子がシナプスの構造変化に関わることを積極的に示す証拠はなく、恐怖記憶の過程に関わるニューロンの細胞核シナプス間の情報伝達経路についてはほとんど明らかになっていないのが現状である。今後、情動記憶の分子機構を理解する上で、情動記憶の過程において脳内で発現量が変化し、情動記憶の形成に関わる遺伝子産物を明らかにすることが必要である。

2. 研究の目的

以上のような背景のもとで、本研究は以下の項目について明らかにすることを目的とする。

(1) ICER の標的遺伝子の同定 : ICER の過剰発現マウスあるいは培養細胞での過剰発現系を利用して恒常的に発現抑制される遺伝子、刺激後の誘導が抑制される遺伝子を探索することによって ICER の標的遺伝子を見出す。

(2) ICER のシナプス構造可塑性への効果 : ICER の過剰発現が、培養細胞の分化過程、シナプス形成や樹状突起スパインの形態などにどのように影響するかを調べることに

より、ICER の情動記憶の固定化抑制作用の分子基盤を見出す。

3. 研究の方法

(1) 発現ベクター-Myc-ICER の作成

マウス脳 cDNA ライブラリーより、特異的プライマー対によって KOD plus Taq DNA ポリメラーゼ (Toyobo) を用いた high fidelity PCR を行い、ICER cDNA 全長を増幅し、pCMV-Myc ベクター (Clontech) にサブクローニングした。cDNA の配列の正確さと挿入部位についてはシーケンシングによって確認した。

(2) 細胞培養

HT-22 細胞 : マウス海馬由来細胞株 HT-22 細胞は 10% FBS 含有の高グルコース DMEM 培地で 37 °C、5% CO₂ の条件下に CO₂ インキュベーターで培養した。

ICER 過剰発現 PC12 細胞 : テトラサイクリン応答エレメント TRE の転写調節因子 tTA および TRE 制御下に GFP と ICER を発現する遺伝子を導入した PC12 細胞株 F1B-1 と tTA のみを導入した PC12 細胞株 F4-6 を 10% HS、5% FBS を含む高グルコース DMEM 培地で 37 °C、5% CO₂ の条件下に CO₂ インキュベーターで培養した。

マウス海馬ニューロン : パンカー法による低密度培養法を用いた。出生 1 日目のマウスを寒冷麻醉下で断頭し、速やかに脳を取り出した。実体顕微鏡下で大脳皮質を取り出し、トリプシン処理、DNase 処理、フィルター処理を経て回収した細胞を Glial-MEM に懸濁・播種し、10% FBS Glial-MEM 培地、37 °C、5% CO₂ の条件で CO₂ インキュベーターで培養した。海馬ニューロンは、妊娠 16 日目のマウスを頸椎脱臼し、子宮から取り出した胎仔の脳を摘出した。摘出脳から海馬を切り出し、トリプシン処理により分散後、Poly-L-Lysine コートしたカバースリップ (18mm) に 1.4 × 10⁴ 個/cm² で播種し、Neural-plating-MEM 培地で、37 °C、5% CO₂ の条件下に CO₂ インキュベーターで培養を開始した。播種の 3 時間後に Neural MEM 培地でグリアとの共培養を行った。

細胞への遺伝子導入はリポフェクタミン 2000 (GIBCO BRL) を用いて実施した。

(3) 免疫細胞染色と顕微鏡観察

細胞は 4% パラホルムアルデヒド-リン酸緩衝液で固定後、0.1% Triton X-100 処理、3% BSA でブロッキングし、その後一次抗体を 4 °C で一晩反応させた翌日、1 × PBS にて洗浄後、二次抗体を室温で 1 時間反応させた。反応後 1 × PBS にて洗浄後、封入剤 (パーマフロウ、Thermo Fisher) で封入し、蛍光顕微鏡で細胞の形態観察を行った。一次抗体 : 抗 Myc 抗体 (rabbit polyclonal IgG 1:200 または mouse polyclonal IgG 1:350)、抗 drebrin 抗体 (mouse M2F6 培養上清 1:1 または rabbit 1:1200)。二次抗体 : Alexa Fluor 555 (anti-rabbit IgG 1:200)、Alexa Fluor 350 (anti-mouse IgG 1:200) または Alexa

Fluor 555(anti-rabbit IgG 1:200)。
初代培養ニューロン樹状突起スパインの画像解析には ImageJ を使用し、樹状突起 50 μ m 中に存在する drebrin 陽性スパイン数を計測した。ランダムに樹状突起上の輝度を 5 点取り、その平均輝度の 2 倍以上の輝度をもつものをスパインと定義した。

(4) RNA 調製と遺伝子発現プロファイリング
細胞を回収し、RNAeasy mini kit (Qiagen) により高純度のトータル RNA を精製した。ゲノム DNA を除去した後、RT² first strand kit (Qiagen) を用いて、0.5 μ g RNA から一本鎖 cDNA を合成した。作成した cDNA を用いて DNA array (RT² Profiler PCR array, Qiagen) により、網羅的な遺伝子発現プロファイリングを行った。実験方法は各 kit のマニュアルに従って行い、リアルタイム PCR は Light cyclers 480 (Roche) で行った。

4. 研究成果

(1) HT-22 細胞への Myc-ICER 一過性導入の効果

遺伝子導入の 3 日後に細胞を固定し蛍光顕微鏡観察を行ったところ、未処理の細胞および GFP のみを導入した細胞は線維芽細胞のような形態をとっているが、GFP と Myc-ICER 両方を導入した HT-22 細胞は細長い神経様突起を伸長していることが観察された。GFP 画像により計測した突起長は、野生型 HT-22 細胞 16.2 \pm 1.4 μ m (n = 120)、GFP 導入 HT-22 細胞 24.2 \pm 2.5 μ m (n = 120)、GFP+Myc-ICER 導入 HT-22 細胞 58.4 \pm 4.3 μ m (n = 120) (野生型 vs GFP+Myc-ICER 導入細胞、p<0.01; GFP 導入細胞 vs GFP+Myc-ICER 導入細胞、p<0.01、student's t-test)。したがって、Myc-ICER は HT-22 細胞の突起伸長を促進させる作用を持つことが確認された。

(2) 海馬ニューロンへの Myc-ICER 一過性導入の効果

DIV7 日目の海馬ニューロンに遺伝子導入し、2 週間後に細胞を固定して抗 drebrin 抗体により免疫染色し、顕微鏡観察したところ、drebrin 陽性スパイン数は、GFP+Myc-ICER を導入したニューロンで、GFP のみを導入したニューロンに比べ有意に少ないことが分かった (図 1.p<0.01、student's t-test)。

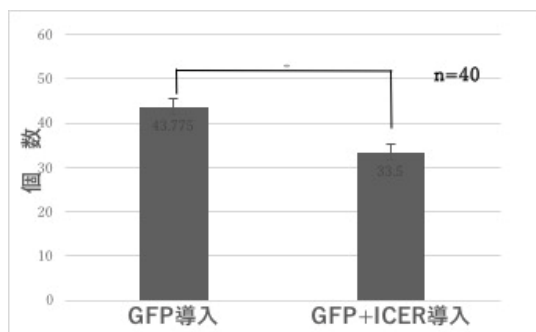


図 1. ICER 過剰発現ニューロンにおける drebrin 陽性スパイン数の減少

また、GFP 蛍光画像から測定したスパインヘッドの幅は有意に大きかった (GFP 導入ニューロン 0.49 \pm 0.02 μ m、GFP+Myc-ICER 導入ニューロン 0.51 \pm 0.03 μ m、p<0.05、student t test)。一方、スパイン長は両者で差がなかった。また、スパイン密度 (樹状突起 50 μ m あたりのスパイン数) は GFP 導入ニューロンに比べ、GFP+Myc-ICER 導入ニューロンで有意に少なかった [GFP 導入ニューロン 25.67 \pm 1.34 μ m (n = 25)、GFP+Myc-ICER 導入ニューロン 19.8 \pm 1.56 μ m (n = 25)、p<0.05、student's t-test]。

以上のことから、ICER の強制発現は、drebrin のタンパク量と樹状突起スパイン形態に影響することが明らかになった。ICER 発現による drebrin の減少はスパイン数の減少に伴うものと考えられるが、われわれは drebrin をノックダウンすると樹状突起スパインが減少することが in vitro で見られること、drebrin ノックアウトマウスでは海馬 LTP が減弱され、LTD 閾値が低くなることをみており、ICER が直接あるいは間接的に drebrin の発現量を減少させることでシナプス構造可塑性に関わる可能性も考えられる。

(3) PC12 細胞への恒常的 ICER 過剰発現の効果

PC12 細胞はラットの副腎髄質由来の細胞株である。NGF やジブチリル cAMP (dbcAMP) を培地に加えることで、突起伸長を起こしニューロン様に分化することが知られているが、この際様々な最初期遺伝子が誘導される。その一つに ICER が含まれる。ICER の PC12 細胞の形態変化への効果を明らかにするために、恒常的に ICER を過剰に発現する細胞株 (F1B-1 細胞) を用いて、NGF 又は dbcAMP を投与した際に突起伸長にどのような影響が出るのかを調べた。F1B-1 細胞はテトラサイクリン制御性トランス活性化因子 (tTA) とその結合部位 (TRE) 制御下に EGFP と ICER を発現する PC12 細胞である。対照には tTA のみを発現する細胞株 (F4-6 細胞) を用いた。

まず、様々な濃度 (0、1、10、100 ng/ml) の NGF の効果を調べた。3 日後の突起を持つ細胞の割合と突起長は F1B-1 細胞と F4-6 細胞で用量依存的に大きくなったが、両細胞で突起長を比較したところ、有意差は認められなかった。次に様々な濃度 (0、10、100、1000 μ M) の dbcAMP を試したところ、3 日後の突起を持つ細胞の割合と突起長は両細胞とも用量依存的に大きくなったが、F1B-1 細胞の方で突起を持つ細胞の割合が 1000 μ M dbcAMP 投与により有意に高くなっており (F4-6 細胞で 49% に対し、F1B-1 細胞で 81%)、突起長も大きかった (図 2)。

NGF による細胞分化では cAMP シグナル伝達経路以外の経路も動員されるため、ICER による CRE 遺伝子発現抑制の影響は他の経路により補完されるが、dbcAMP による細胞分化は cAMP シグナル伝達経路を通じた CRE 遺伝子発現調

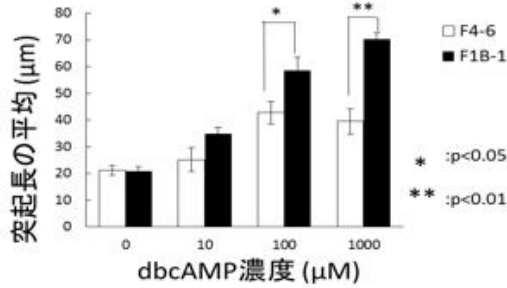


図2 dbcAMP添加時の培養3日での突起長

節経路の関与が主となるので、ICERによる転写抑制の影響がみられたものと考えられる。(4) PC12細胞への恒常的ICER過剰発現による遺伝子発現変化の網羅的検索
ICER過剰発現PC12細胞でみられるdbcAMPによる神経突起伸長の促進効果は、ICERの過剰発現によってCRE転写制御を受けるICER標的遺伝子の発現が抑制されたことによるものと考えられるので、その標的遺伝子を同定するために、DNA array (RT² Profiler PCR array)を用いた網羅的な遺伝子プロファイリングを試みた。PCR arrayにはPC12細胞の交感神経様細胞への分化に伴う遺伝子発現変化に着目し、dopamineおよびserotonin pathwayを選択した。

このPCR arrayには、神経伝達物質受容体、伝達物質代謝酵素(合成酵素と分解酵素)、伝達物質トランスポーター、細胞内シグナル伝達関連分子、dopamineおよびserotonin標的遺伝子、その他コントロール遺伝子を含め計96種類の遺伝子が含まれる。サンプルはtTAのみを導入したF4-6細胞を対照として、tTAおよびGFPとICERを導入したF1B-1細胞で、dbcAMP処理群と無処理群の計4群である。定量解析はCt法を用いた。Ct値はそれぞれの増幅曲線の2nd Derivative, Maximum法で求めた。まず、ハウスキーピング遺伝子である-actin、-2 microglobin、Hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1、Lactate dehydrogenase、Ribosomal protein large P1のCt値の平均と各遺伝子のCt値の差分(Ct)を取り、次いでF4-6細胞未処理群のCtとF4-6細胞dbcAMP処理群、F1B-1細胞未処理群、F1B-1細胞dbcAMP処理群それぞれのCtとの差分をとった(Ct)。これより、F4-6細胞未処理群の遺伝子発現量を1とした時の各群の遺伝子発現量の比率を求めた(=2^{-Ct})。各群n=3で、F4-6細胞未処理群よりも1.5倍以上、あるいは0.75倍以下を遺伝子発現量の増減したものとして選別した。

その結果を以下の表に示す。

表 PCR array のデータ解析の結果抽出された発現量変動遺伝子

dbcAMP 処理で 増加す る遺伝 子	Adenylate cyclase 2 (brain)
	Dual specificity phosphatase 1
	FBJ osteosarcoma oncogene
	Dopamine beta-hydroxylase
	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1
	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3
Prodynorphin	
dbcAMP 処理で 減少す る遺伝 子	Arachidonate 12-lipoxygenase
	Brain-derived neurotrophic factor
ICER 過 剰発現 で増加 する遺 伝子	None
ICER 過 剰発現 で減少 する遺 伝子	Amyloid beta (A4) precursor protein
	Brain-derived neurotrophic factor
	Dopa decarboxylase
	FBJ osteosarcoma oncogene
	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2B
	Monoamine oxidase A
Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1	
Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3	

ICERは転写抑制因子として働くと考えられている。予想通り細胞に恒常的にICERを発現させて増加する遺伝子は見出されなかった。一方、細胞に恒常的にICERを発現させて減少する遺伝子は複数見出された。dbcAMP処理によりPC12細胞で増加する遺伝子にはノルアドレナリンの合成酵素(Dopamine beta-hydroxylase)やダイノルフィンが含まれるが、これらの遺伝子はICER過剰発現により再現性の高い変動は

確認できなかった。しかしながら、PC12細胞の中では機能未同定の最初期遺伝子である Fos、NR4A1 (Nurr77 あるいは NGFIB)、NR4A3 (NOR-1) が dbcAMP 処理により増加し、ICER 過剰発現により減少することから、これらが ICER 標的遺伝子として PC12 細胞の突起伸長を制御している可能性が考えられる。本研究により、核内で転写抑制に働く ICER がニューロンのモデル細胞 (HT-22 細胞、PC12 細胞) の突起伸長や初代培養海馬ニューロンの樹状突起スパインの形態や密度に影響することが明らかになった。このことは、ICER による情動記憶の固定化がシナプスの構造可塑性の調節を介しているとの仮説を支持するものである。恒常的に ICER を発現させた PC12 細胞の遺伝子発現をプロファイリングすることにより、複数の ICER の標的遺伝子候補を見出した。これらが cAMP による PC12 細胞の突起伸長を調節する ICER の効果遺伝子となっている可能性が示された。今後、これらがニューロンにおいてもシナプス構造可塑性の調節因子として機能していることを ICER 変異マウスなどを用いて検証する必要がある。この研究によって、記憶固定化の生物基盤の解明につながるとともに、認知症や PTSD などの精神疾患の病因解明や治療法の開発の一助になると考えている。

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)

[雑誌論文](計 5 件)

Kojima N, Yasuda H, Hanamura K, Ishizuka Y, Sekino Y, Shirao T. Drebrin A regulates hippocampal LTP and hippocampus-dependent fear learning in adult mice. *Neuroscience* 324:218-226, 2016 (査読有)

Puspitasari A, Koganezawa N, Ishizuka Y, Kojima N, Tanaka N, Nakano T, Shirao T. X-irradiation induces acute cognitive decline via transient synaptic dysfunction. *Radiation Research* 185:423-430, 2016 (査読有)

Maekawa M, Iwayama Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Hisano Y, Toyota T, Balan S, Matsuzaki H, Iwata Y, Takagai S, Yamada K, Ota M, Fukuchi S, Okada Y, Akamatsu W, Tsujii M, Kojima N, Owada Y, Okano H, Mori N, Yoshikawa T. Investigation of the fatty acid transporter-encoding genes SLC27A3 and SLC27A4 in autism. *Scientific reports* 5:16239, 2015 (査読有)

Yamazaki H, Kojima N, Kato K, Hirose H, Iwasaki T, Mizui T, Takahashi H, Hanamura K, Roppongi RT, Koibuchi N, Sekino Y, Mori N, Shirao T. Spikar, a novel

drebrin-binding protein, regulates the formation and stabilization of dendritic spines. *Journal of Neurochemistry* 128:507-522, 2014 (査読有)

Mizui T, Sekino Y, Yamazaki H, Ishizuka Y, Takahashi H, Kojima N, Kojima M and Shirao T. Myosin II ATPase activity mediates the long-term potentiation-induced exodus of stable F-actin bound by drebrin A from dendritic spines. *PLoS ONE* 9:e85367, 2014 (査読有)

[学会発表](計 14 件)

Takegawa R, Shiraishi K, Kojima N. Impact of molecular interactions of metabotropic glutamate receptor and drebrin on synaptic structural plasticity in hippocampal neurons. 第 39 回日本神経科学大会 2016 年 7 月 20~22 日 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

Hananamura K, Kojima N, Yasuda H, Yamazaki H, Shirao T. Maturation of actin cytoskeleton in dendritic spines and the age-dependent role in synaptic plasticity. 第 93 回日本生理学会大会 2016 年 3 月 22~24 日 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

Takegawa R, Kamasaki S, Todoriki T, Kojima N. The role of metabotropic glutamate receptor on structural plasticity of dendritic spines in cultured hippocampal neurons. 第 58 回日本神経化学大会 2015 年 9 月 11~13 日 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市)

Kajita Y, Koganezawa N, Kojima N, Sakimura K, Sakurai T, Shirao T. Drebrin knockout mice show olfactory dysfunction by impairment of adult neurogenesis and cell survival. 第 58 回日本神経化学大会 2015 年 9 月 11~13 日 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市)

Yasuda H, Kojima N, Hanamura K, Shirao T. Deletion of drebrin A impairs hippocampal synaptic plasticity and hippocampus-dependent fear learning in adulthood. 第 58 回日本神経化学大会 2015 年 9 月 11~13 日 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市)

Kajita Y, Koganezawa N, Kojima N, Sakimura K, Shirao T. Drebrin knockout mice show the impairment of olfaction and adult neurogenesis. 第 38 回神経科学大会 2015 年 7 月 28~31 日 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)

Puspitasari A, Koganezawa N, Kojima N, Isono M, Yoshida Y, Shirao T. Acute effect of X-irradiation and carbon ion-irradiation on fear memory formation and its underlying mechanism. The 41st Annual meeting of Society for Neuroscience

2014年11月15～19日 Washington DC (USA)

Shirao T, Koganezawa N, Kajita Y, Kojima N, Sakimura K. Primary cultured neurons prepared from drebrin knockout mice have a few MAP2 positive dendrites. 第57回日本神経化学大会 2014年9月29日～10月1日 奈良県文化会館(兵庫県・奈良市)

Koganezawa N, Puspitasari A, Kojima N, Isono M, Yoshida Y, Shirao T. The time-dependent effects of radiation on fear memory and synaptic proteins. 第57回日本神経化学大会 2014年9月29日 奈良県文化会館(兵庫県・奈良市)

Kojima N. Maturation of cytoskeletal molecules in neurons: Drebrin is a key molecule for synaptic plasticity. ISN satellite symposium: Key molecules for neuronal maturation 2014年9月23日 東京大学弥生キャンパス(東京都・文京区)

Puspitasari A, Koganezawa N, Shuchuan M, Kojima N, Isono M, Yoshida Y, Kanai T, Shirao T. Acute effect of Carbon Ion Irradiation on hippocampal neuron and fear memory formation. The 6th ISN Special Neurochemistry Conference 2014年9月20～22日 東京大学(東京都・文京区)

Kajita Y, Kojima N, Sakimura K, Shirao T. Drebrin knockout mice show the olfaction impairment caused by delayed neural exchange in olfactory bulb. 第37回日本神経科学大会 2014年9月11～13日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Koganezawa N, Kajita Y, Kojima N, Sakimura K, Shirao T. Primary cultured hippocampal neurons prepared from drebrin knockout mouse shows the decrease of MAP2 positive dendrites at late developmental stage. 第37回日本神経科学大会 2014年9月11～13日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Puspitasari A, Koganezawa N, Kojima N, Isono M, Yoshida Y, Shirao T. Acute effect of carbon ion irradiation on hippocampal neuronal cell death and fear memory formation. 第37回日本神経科学大会 2014年9月11～13日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔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
<http://www2.toyo.ac.jp/~kojima/message.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

児島 伸彦 (KOJIMA Nobuhiko)

東洋大学・生命科学部・教授

研究者番号：80215251

(2) 研究分担者

遠藤 昌吾 (ENDO Shogo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60192514