

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 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：2011～2015

課題番号：23111005

研究課題名（和文）神経細胞におけるRNA障害と脳内環境の関連研究

研究課題名（英文）Altered RNA in neurons and its link to brain environment

研究代表者

内匠 透（Takumi, Toru）

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・シニアチームリーダー

研究者番号：00222092

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 90,100,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者らは、RNA結合タンパク質TLSが神経細胞において核のみならず樹状突起及びスパインに存在し、スパインの形態形成に重要なこと、グルタミン酸シグナル依存的に樹状突起シャフトからスパインに移行すること、またスパイン形態に關与するmRNAを運搬し、それらの輸送にはアクチンモーターであるmyosin-Vaが關与することなどを明らかにしてきた。本研究では、TLS変異によってRNAスプライシング異常を受ける標的RNAを網羅的に同定した。また、そのうちの一つMenaに關して、細胞生物学的、生化学的解析を行うことにより、細胞骨格アクチンとの関係を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Translocated in liposarcoma/Fused in sarcoma (TLS/FUS) is an RNA-binding protein that regulates the splicing pattern of mRNA transcripts and is known to cause a type of familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In the absence of TLS, Mammalian enabled (Mena), an actin-regulatory protein and a target of TLS, undergoes preferential alternative splicing. We showed that the ablation of TLS dysregulates the subcellular location and functions of Mena. When TLS knockout mouse embryonic fibroblasts (MEFs) were transfected with wild type Mena, it no longer accumulated at focal adhesions and peripheral structures, whereas the localization of the alternatively spliced form was maintained. Additionally, Mena's ability to suppress the motility of cells was lost in TLS knockout MEFs. Moreover, Mena failed to promote neurite outgrowth in TLS knockout primary neurons. Taken together, TLS is intimately involved in the local cytoskeletal dynamics surrounding Mena in both fibroblasts and neurons.

研究分野：脳科学

キーワード：RNA結合タンパク質 RNAスプライシング 細胞骨格 アクチン 筋萎縮性側索硬化症 精神神経疾患

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは統合失調症の薬理モデルマウスの解析の中で RNA 結合タンパク質である TLS/FUS (Translocated in liposarcoma / Fused in sarcoma) を同定し、神経細胞、特に樹状突起における機能解析を行ってきた。TLS はアミノ酸 526 残基の DNA/RNA 結合蛋白質であり、QGSY ドメイン(QGSY)、グリシン領域(G)、RNA 認識モチーフ(RRM)、二つのアルギニン・グリシン領域(RG)に挟まれた Zn フィンガー領域(ZF)を持つ。TLS は主に核内に存在するが、細胞質内とも行き来している。TLS は mRNA の転写、mRNA のスプライシング、核外への RNA の輸送などを含め、非常に多彩な作用を持つことが知られている。

研究代表者らは、TLS が神経細胞において核のみならず樹状突起シャフト及びスパインに存在し、スパインの形態形成に重要なこと、グルタミン酸シグナル依存的に樹状突起からスパインに移行すること (Fujii *et al.*, *Curr Biol*, 2005) またスパイン形態に関与する mRNA を運搬し (Fujii and Takumi, *J Cell Sci*, 2005) それらの輸送にはアクチンモーターである myosin-Va が関与すること (Yoshimura *et al.*, *Curr Biol*, 2006) などを明らかにしてきた。

2009 年に TLS/FUS が筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因遺伝子であることが報告された後、世界中で TLS の研究が盛んになったが、応募者らはそれ以前から TLS の神経系での機能解析に取り組む世界で唯一の独自グループである。DNA/RNA 結合タンパク質 TDP-43 も同様に ALS の原因遺伝子であることを考えると RNA プロセッシングと神経変性の関係の新しいパラダイムが考察される。

上記の通り、TLS/FUS は ALS の原因遺伝子の一つであり、その機能として mRNA のスプライシングを調節することなどが知られているが、ALS の発症メカニズムは明らかになっていない。

2. 研究の目的

TLS ノックアウトマウス (KO) 脳におけるスプライシングの変化を網羅的に探索するとともに、その変化を受ける標的と TLS 及び神経変性との関連を解析することを目的とする。

3. 研究の方法

TLS wild-type (WT) と KO マウス脳及びマウス胎児線維芽細胞 (MEF) における Mena と Mena insert の発現を定量的 PCR (RT-PCR) とウエスタンブロットティング (WB) により解析した。また、Mena と Mena insert の全長と Ena/VASP homology 2 (EVH2) ドメインをクローニングし、MEF にトランスフェクションしてその局在を検討した。更に、そのトランスフェクションが MEF の運動能に与える影響についても解析した。次に、局在に関する同様の検討を初代培養神経細胞を用いて検討した。また、神経突起の伸長に与える影響につ

いても解析した。そして、Mena insert において塩基が挿入されている EVH2 ドメインについて、タンパクを発現精製し、アクチンとの共沈殿などの実験でその機能を Mena と比較検討した。最後に、Mena と Mena insert に対する結合タンパクの違いを調べるため、EVH2 タンパクとマウス脳の懸濁液から、FLAG ビーズを使って結合タンパクを回収し、質量分析と WB を行って Mena insert に優位に結合するタンパクを同定した。

4. 研究成果

(1) 我々は以前に、TLS knockout (KO) マウス脳におけるスプライシングの変化を網羅的に同定した。

(2) TLS KO マウス脳あるいは TLS KO MEF では、TLS WT と比較して RT-PCR で Mena insert の発現が有意に増加していた。また、タンパクレベルでも TLS KO MEF では Mena insert の発現が増加していた。

(3) Mena と Mena insert の細胞内局在に関して、TLS WT MEF と比較して TLS KO では、Mena の filopodia などへの集積が目立たなくなるのに対して、Mena insert の集積は TLS KO でも WT と変わらず同等だった。EVH2 ドメインのみのトランスフェクション実験では、TLS WT, KO に因らず、Mena (EVH2) よりも Mena (EVH2) insert で filopodia などへの集積が目立つ結果を示した。これらの結果から、Mena の正常な細胞内局在には TLS が必要であること、及び EVH2 ドメインへの spliced insertion が filopodia などへの集積を促進していることが示唆された。

(4) MEF の運動能を解析した実験では、TLS WT ではコントロールに比べて Mena, Mena insert いずれのトランスフェクションでも運動能を低下させる作用が認められたが、TLS KO では Mena は運動能に影響を与えず、Mena insert のみが運動能を低下させた。この結果から、細胞内局在だけでなく、Mena の細胞運動抑制作用にも TLS が必要であることが示唆された。

(5) 神経細胞における細胞内局在に関して、TLS の有無に関わらず、Mena よりも Mena insert で突起先端部への集積が目立つ結果を示した。また、神経突起の伸長に関しては、Mena は TLS WT において突起伸長を促進させる傾向が見られたが、TLS KO では有意な差は認めなかった。この結果から Mena の神経突起伸長作用にも TLS が関与している可能性が示唆された。

(6) EVH2 ドメインタンパクの機能解析では Mena, Mena insert 両者に有意な差を認めなかったが、質量分析と WB の解析から、

Protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase (PCMT1)がMenaよりもMena insertと優位に結合している結果が得られた。

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33件)すべて査読有

1. Sugiura T, Matsuda S, Kurosaka S, Nakai N, Fukumoto K, Takahashi T, Maruyama H, Imaizumi K, Matsumoto M, Takumi T. Translocated in liposarcoma regulates the distribution and function of mammalian enabled, a modulator of actin dynamics. *FEBS J*. 2016 Apr; 283(8): 1475-87. doi: 10.1111/febs.13685.
2. Liu X, Homma A, Sayadi J, Yang S, Ohashi J, Takumi T. Sequence features associated with the cleavage efficiency of CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep*. 2016 Jan 27; 6: 19675. doi: 10.1038/srep19675.
3. Liu X, Tamada K, Kishimoto R, Okubo H, Ise S, Ohta H, Ruf S, Nakatani J, Kohno N, Spitz F, Takumi T. Transcriptome profiling of white adipose tissue in a mouse model for 15q duplication syndrome. *Genom Data*. 2015 Jul 10; 5: 394-6. doi: 10.1016/j.gdata.2015.06.035.
4. Nakai N, Otsuka S, Myung J, Takumi T. Autism spectrum disorder model mice: Focus on copy number variation and epigenetics. *Sci China Life Sci*. 2015 Oct; 58(10): 976-84. doi: 10.1007/s11427-015-4891-7.
5. Tanoue S, Fujimoto K, Myung J, Hatanaka F, Kato Y, Takumi T. DEC2-E4BP4 heterodimer represses the transcriptional enhancer activity of the EE element in the Per2 promoter. *Front Neurol*. 2015 Jul 23; 6: 166. doi: 10.3389/fneur.2015.00166.
6. Myung J, Hong S, DeWoskin D, De Schutter E, Forger DB, Takumi T. GABA-mediated repulsive coupling between circadian clock neurons in the SCN encodes seasonal time. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jul 21; 112(29): E3920-9. doi: 10.1073/pnas.1421200112.
7. Kishimoto R, Tamada K, Liu X, Okubo H, Ise S, Ohta H, Ruf S, Nakatani J, Kohno N, Spitz F, Takumi T. Model mice for 15q11-13 duplication syndrome exhibit late-onset

obesity and altered lipid metabolism. *Hum Mol Genet*. 2015 Aug 15; 24(16): 4559-72. doi: 10.1093/hmg/ddv187.

8. Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Miyazaki H, Akagi T, Hashikawa T, Doi H, Takumi T, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun*. 2015 Apr 25; 3: 24. doi: 10.1186/s40478-015-0202-6.
9. Liu X, Takumi T. Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 19; 452(2): 244-53. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.108.
10. Goriki A, Hatanaka F, Myung J, Kim JK, Yoritaka T, Tanoue S, Abe T, Kiyonari H, Fujimoto K, Kato Y, Todo T, Matsubara A, Forger D, Takumi T. A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock. *PLoS Biol*. 2014 Apr 15; 12(4): e1001839. doi: 10.1371/journal.pbio.1001839.
11. Matsumura R, Matsubara C, Node K, Takumi T, Akashi M. Nuclear receptor-mediated cell-autonomous oscillatory expression of the circadian transcription factor, neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2). *J Biol Chem*. 2013 Dec 20; 288(51): 36548-53. doi: 10.1074/jbc.M113.517235.
12. Nalavadi VC, Griffin LE, Picard-Fraser P, Swanson AM, Takumi T, Bassell GJ. Regulation of zipcode binding protein 1 transport dynamics in axons by myosin Va. *J Neurosci*. 2012 Oct 24; 32(43): 15133-41. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2006-12.2012.
13. Rogelj B, Easton LE, Bogu GK, Stanton LW, Rot G, Curk T, Zupan B, Sugimoto Y, Modic M, Haberman N, Tollervy J, Fujii R, Takumi T, Shaw CE, Ule J. Widespread binding of FUS along nascent RNA regulates alternative splicing in the brain. *Sci Rep*. 2012; 2: 603. doi: 10.1038/srep00603.
14. Nomura J, Takumi T. Animal models of psychiatric disorders that reflect human copy number variation. *Neural Plast*. 2012; 2012: 589524. doi: 10.1155/2012/589524.
15. Myung J, Hong S, Hatanaka F,

Nakajima Y, De Schutter E, Takumi T. Period coding of Bmal1 oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*. 2012 Jun 27; 32(26): 8900-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5586-11.2012.

16. Takumi T. The neurobiology of mouse models syntenic to human chromosome 15q. *J Neurodev Disord*. 2011 Sep; 3(3): 270-81. doi: 10.1007/s11689-011-9088-1.

[学会発表](計 99 件)

1. Toru Takumi. Mammalian circadian clock: Its mechanism, physiology and pathophysiology. IBRO/APRC Neuroscience School, 9-13 February, 2016 (Nagarkot, Nepal)

2. Toru Takumi. Modeling neurodevelopmental disorders. EMBO Conference on Neural Development-Function and Dysfunction, Dec 4-8, 2015 (Taipei, Taiwan)

3. Toru Takumi. Modeling Autism. Asia Pacific Regional IMFAR: Shanghai 2015, Nov 6-8, 2015 (Shanghai, China)

4. Toru Takumi. Modeling Autism. 第 58 回日本神経化学学会大会 2015 年 9 月 1-13 日、大宮ソニックシティ(さいたま)

5. Toru Takumi. Mood and Clock. 4th Swiss Chronobiology Meeting, Sept 3, 2015 (Fribourg, Switzerland)

6. Toru Takumi. Modeling Autism. ISN Satellite Meeting 2015, The Frontiers in Neurodevelopmental Disorders (FiND), Aug 21, 2015 (Sydney, Australia)

7. Forger DB, Myung, J, Belle MDC, Cochran A, DeWoskin D, Joshi A, Stinchcombe A, Walch OJ, Takumi T, Piggins H. Phase organization of clock neurons and its implications for mood disorders. XIV European Biological Rhythms Society (EBRS) and IV World Congress of Chronobiology (WCC), 2-6 August, 2015 (Manchester, UK)

8. Jihwan Myung, Toru Takumi. Plasticity of the circadian clock network enables a seasonal clock. 第 38 回日本神経科学大会 2015 年 7 月 28-31 日、神戸国際会議場(神戸)

9. 内匠透. 自閉症病態生理の理解を目指した 15q 重複モデルマウスの解析. 第 120 回日本解剖学会全国学術集会、第 92 回日本生

理学回大会合同大会 2015 年 3 月 21-23 日、神戸国際会議場(神戸)

10. Keita Fukumoto, Shinji Tanaka, Shigeo Okabe, Toru Takumi. Molecular mechanisms for altered spine dynamics among ASD model mice. 第 120 回日本解剖学会全国学術集会、第 92 回日本生理学回大会合同大会 2015 年 3 月 21-23 日、神戸国際会議場(神戸)

11. Toru Takumi. Autism and epigenetics. 第 88 回日本薬理学会年会 2015 年 3 月 18-20 日、名古屋国際会議場(名古屋)

12. Toru Takumi. Copy number variation model of autism. Symposium "Advances in Brain Science", Jan 21-22, 2015, (Rehovot, Israel)

13. 内匠透. 自閉症ヒト型モデルマウスの開発. 第 4 回日本情動学会 2014 年 1 月 29 日、名古屋市立大学医学部(名古屋)

14. Toru Takumi. Molecular approaches towards understanding the pathophysiology of mental disorders. 第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 25-27 日、パシフィコ横浜(横浜)

15. 野村淳、佐久間哲史、神田暁史、岸本恵子、前田知花、外丸祐介、山本卓、内匠透. ゲノム編集技術による簡便迅速かつ高効率な次世代染色体工学の開発. 第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 25-27 日、パシフィコ横浜(横浜)

16. Toru Takumi. A mouse model for 15q duplication towards understanding the pathophysiology of autism. 1st IBRO/APRC Chandigarh Neuroscience School, Nov 2-8, 2014, (Chandigarh, India)

17. Toru Takumi. Rhythm and blues in mammals. 1st IBRO/APRC Chandigarh Neuroscience School, Nov 2-8, 2014, (Chandigarh, India)

18. 内匠透. 次世代染色体工学. 第 87 回日本生化学会大会 2014 年 10 月 15-18 日、京都国際会館(京都)

19. 内匠透. 自閉症ヒト型マウスモデルの開発. 第 36 回日本生物学的精神医学会、第 57 回日本神経化学大会合同年会 2014 年 9 月 29 日-10 月 1 日、奈良県文化会館(奈良)

20. Toru Takumi. CNV models for autism spectrum disorder. Cold Spring Harbor Asia

Conferences, August 25-29, 2014, (Suzhou, China)

21. Jihwan Myung, Toru Takumi. Plasticity in spatial patterning of clock phases in the neuron of the mammalian circadian center. Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, July 28-Aug 1, 2014 (Osaka)

22. Toru Takumi. A mouse model of 15q duplication towards understanding the pathophysiology of autistic behaviors. Gordon Research Conferences "Molecular & Cellular Neurobiology" June 29-July 4, 2014, (Hong Kong, China)

23. Toru Takumi. Rhythms and blues in mice and cells Symposium on "Sleep, circadian rhythms and psychiatric disorders", May 13, 2014 (Paris, France)

24. Toru Takumi. Stress and circadian clock. 第91回日本生理学会大会 2014年3月16-18日、鹿児島大学郡元キャンパス (鹿児島)

25. Toru Takumi. Abnormal serotonin in a CNV mouse model for autism. 第91回日本生理学会大会 2014年3月16-18日、鹿児島大学郡元キャンパス (鹿児島)

26. Toru Takumi. Rhythm and blues in mammals. The 2nd Annual IIS Symposium, 20 January 2014 (Tsukuba, Ibaragi)

27. 畠中史幸、内匠透. 新たなコア時計遺伝子 Chrono. 第20回日本時間生物学会学術大会 2013年11月9日、近畿大学 (東大阪、大阪)

28. 内匠透. 創薬を目指した自閉症マウスモデルの開発. 第23回日本臨床精神神経薬理学会、第43回日本神経精神薬理学会合同年会 2013年10月24-26日、沖縄コンベンションセンター (宜野湾、沖縄)

29. Toru Takumi. Synapses and serotonin in a CNV mouse model for autism. ESF-FENS Conference "The Neurobiology of Synapses and their Dysfunction" 13-17 October 2013 (Stresa, Italy)

30. Toru Takumi. The final core clock gene, Chrono. 2nd Swiss Chronobiology Meeting, Sept 5, 2013 (Fribourg, Switzerland)

31. Toru Takumi. Development of

chromosome-engineered mice towards understanding pathophysiology of autism. WFSBP Congress 2013: 11th World Congress of Biological Psychiatry, 23-27 June, 2013, (Kyoto)

32. Toru Takumi. A mouse model of 15q duplication syndrome toward understanding of molecular pathophysiology of autisms. Neuro 2013 第36回日本神経科学大会、第56回日本神経化学大会、第23回日本神経回路学会大会 2013年6月20-23日、京都国際会館 (京都)

33. Toru Takumi. Identification of novel targets and pharmacotherapeutic strategies in a mouse model of autism. Roche Autism Collaboration & Innovation Network Meeting, June 6-7, 2013 (Basel, Switzerland)

34. 内匠透. 創薬を目指した自閉症ヒト型マウスモデルの開発. 第60回日本実験動物学会総会 2013年5月15-17日、つくば国際会議場 (つくば、茨城)

35. 内匠透. 創薬を目指した精神疾患のヒト型マウスモデル. 日本薬学会第133年会 2013年3月27-30日、パシフィコ横浜 (横浜)

36. Toru Takumi. A mouse model of 15q duplication syndrome towards understanding of molecular pathophysiology of autisms. UK-Japan Workshop: Neural Epigenetics; from Mechanisms to Disease, 26-27 Feb, 2013 (Tokyo)

37. Toru Takumi. A molecular link between mood and circadian clock. 第85回日本生化学会大会 2012年12月14-16日、福岡国際会議場 (福岡)

38. 内匠透. 15q重複モデルマウスの統合的解析. 第35回日本分子生物学会年会 2012年12月11-14日、福岡国際会議場 (福岡)

39. 内匠透. 概日リズムと医学研究. 第24回日本脳循環代謝学会総会 2012年11月8-9日、リーガロイヤルホテル広島 (広島)

40. Toru Takumi. A mouse model of 15q duplication towards understanding of the pathophysiology of autism. 第34回日本生物学的精神医学会 2012年9月28-30日、神戸国際会議場 (神戸)

41. 内匠透. 時計遺伝子 Per2 と気分. 第34回日本生物学的精神医学会 2012年9月28-30日、神戸国際会議場 (神戸)

42. 内匠透. リズムと気分. 第19回日本時間生物学会学術大会 2012年9月15-16日、北海道大学学術交流会館 (札幌)

43. J. Myung, H. Sungho, Y. Nakajima, T. Takumi. Heterogeneity of intrinsic period as a basis of coding in the SCN. 第19回日本時間生物学会学術大会 2012年9月15-16日、北海道大学学術交流会館 (札幌)

44. Toru Takumi. Molecular links between rhythm and mood. 1st Swiss Chronobiology Meeting, Sept 6, 2012 (Fribourg, Switzerland)

45. Toru Takumi. Circadian Network of Bmal1. SRBR2012 2012年5月19-23日 (Destin, FL, USA)

46. 内匠透. 気分障害と概日時計を結びテウム. 第31回リチウム研究会 2012年4月14日、経団連会館 (東京)

47. Toru Takumi. Developmental brain disorders caused by synaptic abnormality. 第89回日本生理学会大会 2012年3月29-31日、長野県松本文化会館 (松本、長野)

48. Toru Takumi. The humanoid mouse model of autism by a chromosome-engineering technique. Conference on Systems Neuroscience and Rehabilitation, SNR2012, March 14-15, 2012 (Tokorozawa, Saitama)

49. Toru Takumi. Significance of model mouse of ASD. Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, December 1-3, 2011 (Tokyo)

50. Toru Takumi. A mouse model for 15q duplication syndrome towards understanding of molecular pathophysiology of autism. The 32nd Naito Conference, Oct 18-21, 2011 (Hokuto, Yamanashi)

51. Toru Takumi. Rhythm and the blues. Worldsleap 2011, Oct 16-20, 2011 (Kyoto)

52. Toru Takumi. The mouse model of 15q duplication as a developmental brain disorder. 第34回日本神経科学大会 2011年9月14-17日、パシフィコ横浜 (横浜)

53. 内匠透. RNA と社会性. 第3回日本 RNAi 研究会 2011年8月26-27日、グランドプリンスホテル広島 (広島)

54. 内匠透. マウスモデルからこころの物質的基盤を探る. 第58回日本生化学会近畿支部例会 2011年5月21日、関西医科大学 (守口、大阪)

〔図書〕(計13件)

1. N. Nakai, O. Yizhar and T. Takumi: Towards understanding the neural mechanism of behavioral phenotypes seen in psychiatric disorders. H. Yawo, H. Kandori, A. Koisumi eds. Optogenetics, Springer, New York, pp331-339, 2015.

2. K. Tamada and T. Takumi: Serotonin disturbance in mouse models of autism spectrum disorders. Pierre L Roubertoux ed: Organism Models of Autism Spectrum Disorders. Humana Press, New York, pp239-262, 2015.

3. 黒坂 哲、内匠透、神経細胞における RNA 障害と脳内環境の関連研究、高橋良輔、漆谷真、山中宏二、樋口真人 編 脳内環境—維持機構と破綻がもたらす疾患研究、遺伝子医学 MOOK 26、メディカルドゥ、東京: pp43-47, 2014.

4. T. Takumi, K. Fukumoto and J. Nomura: A 15q11-13 duplication mouse model of autism spectrum disorders. J. D. Buxbaum and P. R. Hof eds: The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders. Academic Press, Oxford, pp401-408, 2013.

5. R. Fujii and T Takumi: Animal models of ALS. J. Avila, J.J. Lucas and F. Hernandez ed: Animal models for neurodegenerative disease. RSC Publishing, Cambridge, UK, pp177-213, 2011.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内匠透 (Takumi Toru)

理化学研究所・脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー

研究者番号: 00222092

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者