

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08470

研究課題名(和文) 視床下部摂食中枢神経回路の補償機構と臨界期を探る

研究課題名(英文) Study for feeding behavior related hypothalamic nuclei development

研究代表者

江角 重行 (ESUMI, Shigeyuki)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・講師

研究者番号：90404334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝的な発生異常を原因とする中枢性摂食障害の発症メカニズムは明らかになっていない。申請者はこれまでの研究を踏まえ(Sokolowski K, Esumi S et al., 2015, Neuron)、視床下部摂食中枢の発生過程における補償機構や神経細胞数を調節する臨界期の分子機構を明らかにすることを目的として進め、視床下部の発生過程にGABAの分泌が重要な役割を担うことを示していることや、その欠損により神経発生に関わる遺伝子群の発現が大きく変動することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拒食症及び過食症の総称である摂食障害は心理的ストレスや環境的要因、遺伝的背景などの複合的な要素により生じる。中枢を原因とする摂食障害は一卵性双生児の発症一致率が高いことや家族集積性の研究から遺伝的な関与が示唆されているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。申請者は遺伝子改変マウスを用いて研究を進め、成体では神経伝達物質として働くGABA(アミノ酪酸)が、視床下部や大脳皮質の発生発達に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：It has never known that eating behaviors under stress that derived from genetic factors. GABA is a major inhibitory neurotransmitter in mammalian nervous system. Recently, it has been reported that GABA influence to progenitor proliferation and migration and synaptogenesis during development. Here, to assess the functions of GABA in hypothalamic development, we utilized Nkx2-1-cre VGAT floxed mice that can delete GABA secretion partially. As the result, the mice die until P2 without cleft palate and omphalocele. These data suggest that GABA is important for CNS development and survival in neonatal mice. Further, to investigate molecular mechanisms underline the CNS dysfunction, we performed RNA-seq approach. As it turns out, more than 250 differentially expressed genes were identified. Interestingly, the gene ontology terms associated with these genes include "neuron development" and "axon guidance" groups. Further studies are required to support RNA-seq analysis in future.

研究分野：神経発生

キーワード：視床下部 神経発生 GABA 抑制性神経 GABAニューロン 臨界期 摂食行動 摂食障害

## 1. 研究開始当初の背景

視床下部は摂食行動や飲水行動、性行動、睡眠などの本能行動、情動行動の中枢であり、様々な領域に投射し神経活動を調節している (Sokolowski K and Corbin J, 2012, Front Mol Neurosci)。しかし、その発生発達機構や神経回路形成過程は未だ明らかになっていない。これまでに申請者らは終脳発生過程で一過的 (E9.5-E12.5) に発現する Dbx1 (developing brain homeobox 1) に着目し、Dbx1 を視床下部領域でのみ欠損するコンディショナルノックアウトマウス (Nkx2-1-cre; Dbx1 flox/flox マウス, Dbx1 cKO マウス) を作成し解析を行った。その結果、成体の Dbx1 cKO マウスでは視床下部において摂食促進に働く Agrp ニューロン (弓状核) や PMCH ニューロン (外側核) が激減しているにもかかわらず、体重や摂食量はほとんど変化しないことを明らかにした (Sokolowski K, Esumi S et al., 2015, Neuron) (図 1)。興味深いことに、これまでに新生仔マウスの Agrp ニューロンの除去を行っても摂食量や体重変化は生じないが、成体

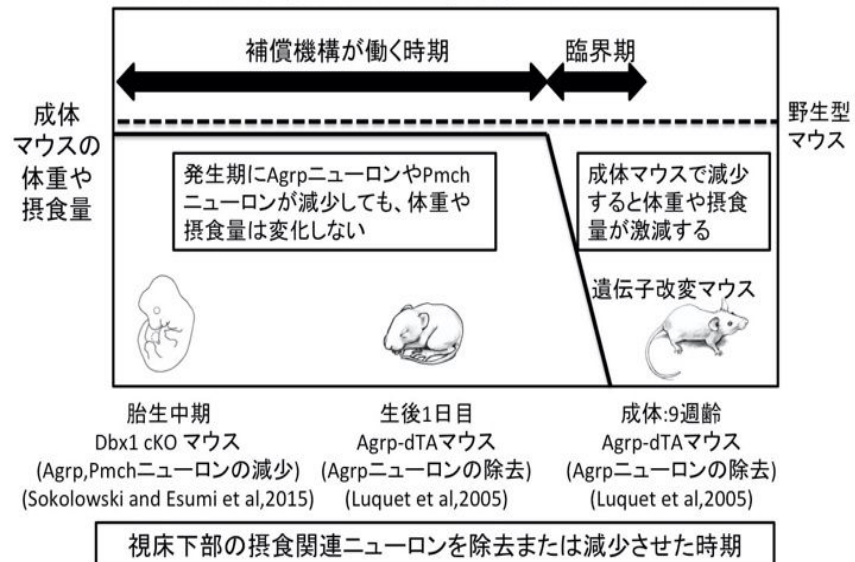
マウスで行うと摂食、体重が激減し死に至る (Luquet et al., 2005, Science) ことが報告されている。これはマウスの視床下部摂食中枢の発生発達過程に生じた異常を補う補償機構が存在することその補償機構は成体では消失するため臨界期が存在することを示唆している。さらに興味深いことに Dbx1 cKO マウスでは、通常食では体重の減少は起きないが、高脂肪食や低カロリー食では体重が顕著に減少することがわかっている (Sokolowski

K, Esumi et al., 2015, Neuron)。これは補償された神経回路がストレスによって破綻したためであると予想する。この表現型は遺伝的背景を抱えた患者がストレス状況下で摂食障害を発症する病態と類似している。そこで、申請者は、視床下部摂食中枢神経回路の補償機構の分子メカニズムや臨界期を同定し、補償機構の破綻によって摂食障害が生じるメカニズムの解明を目指した。すでに申請者は Dbx1 cKO マウスの解析より、補償機構に關与する分子群の選別をマイクロアレイ解析で進め、視床下部摂食中枢回路の補償機構に關連する可能性のある遺伝子を得ている。変動が認められた分子群にはエピジェネティックな制御に關わる分子 (Hdac9, Satb1, Dnmt3b など) や、ヒトの摂食障害に關連する BDNF や Esr (エストロゲン受容体) など含まれていた。

## 2. 研究の目的

拒食症及び過食症の総称である摂食障害は心理的ストレスや環境的要因、遺伝的背景などの複合的な要素により生じる。中枢を原因とする摂食障害は一卵性双生児の発症一致率が高いことや家族集積性の研究から遺伝的な関与が示唆されているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。申請者は最近、視床下部で Dbx1 を欠損するマウスは、視床下部摂食中枢の神経細胞が減少しているにもかかわらず、体重や摂食量の減少はほとんど認められないことを明らかにした (Sokolowski K, Esumi S et al., 2015, Neuron)。この結果は視床下部摂食中枢神経回路の発生発達過程で生じた異常を補償し、摂食量や体重を維持する機構が存在することを示唆しているが、その分子機構や臨界期は未解である。申請者はこれまでの研究を進展させ、研究期間内に視床下部摂食中枢神経回路の発生発達異常を補償して、摂食量や体重を維持させる機構は、どのような分子メカニズムに制御されているか明らかにし、その臨界期を同定することを目的として研究を進める。一方で、これまでの報告では大脳皮質などの臨界期の研究では GABA ニューロンが重要な役割を担っていることがわかっている。(Morishita H, Hensch TK. 2008, Cur. Opi. in Neurobiol.) また、最近の報告では、視床下部のストレス応答に GABA ニューロンの可塑性が強く関係している (Inoue W et al., 2013, Nat. Neurosci.)。そこで、申請者らは視床下部で見られる神経回路の補償機構や臨界期に、GABA ニューロンも関係していると考え、GABA ニューロンや GABA が視床下部の発生発達過程や臨界期にどのような影響を与えているかについて焦点を絞って研究を進めることにした。具体的には、GABA ニューロンで GABA を放出するために必須である vesicular GABA transporter (VGAT) を時期特異的に欠損させることができる floxed-VGAT マウスを用いて、Nkx2-1-Cre/Nkx2-1-CreER マウスと組み合わせ、大脳皮質と視床下部のみ特異的に GABA ニューロンの GABA 分泌を停止させて解析を行う (図 2)。また、Nkx2-1CreER と VGAT-flox マウスを組み合わせると時期特異的に tamoxifen を投与することで視床下部の

図1. 摂食中枢神経回路の補償機構と臨界期のモデル図



Nkx2-1 陽性細胞でのみ GABA 分泌を停止させ解析を行う。

興味深いことに、これまでに報告されている研究では、成体マウスで視床下部外側核 Pmch ニューロン (Alon and Friedman, 2006, J Neurosci) や弓状核 Agrp ニューロン (Luquet et al., 2005, Science) を除去すると体重や摂食量が減少することがわかっている。一方で、摂食を促進するペプチドである Pmch, Npy, Agrp を欠損したマウスの体重や摂食量は、ほとんど減少しない。(Kokkotou et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., 2005) (Qian et al., Mol Cell Biol., 2002)。この結果は、マウスとヒトの摂食障害にみられる共通性を示唆している。このように申請者の研究を進めることは、ヒトの摂食障害の分子メカニズムの解明に寄与でき、最終的には、ストレスによって摂食関連の神経回路の破綻するメカニズムを解明することができる。

### 3. 研究の方法

Dbx1cKO マウスは E9.5-E12.5 に発現する転写因子 Dbx1 を視床下部でのみ欠損させたマウスなので、補償機構の臨界期を探ることはできない。そのため GABA ニューロンで GABA を放出するために必須である vesicular GABA transporter (VGAT) を時期特異的または、領域特異的に欠損させることができる floxed-VGAT マウスを用いて、Nkx2-1-Cre/Nkx2-1-CreER マウスと組み合わせ、大脳皮質と視床下部のみ特異的に GABA ニューロンの GABA 分泌を停止させて解析を行う。

具体的には、目的を達成するために下記の研究計画で実験を行う。

- (1) Nkx2-1-Cre/Nkx21CreER; floxed-VGAT マウスの摂食量や体重などを解析することで、視床下部摂食中枢神経回路にみられる補償機構の臨界期を同定する。補償機構の臨界期が同定できたら、臨界期前後の組織や細胞を用いて免疫組織化学染色や電気生理学的解析を行う。
- (2) Nkx2-1-Cre/Nkx21CreER; floxed-VGAT マウスを用いて RNA-seq 解析を行い臨界期前後で変動する遺伝子群を網羅的に解析し、摂食中枢神経回路の補償機構の臨界期の同定を試みる。大脳皮質において Nkx2-1 は生後は発現していない。そのため、Nkx2-1 CreER マウスを用いて、生後の異なる時期に tamoxifen を投与することで、時期領域特異的に視床下部の GABA ニューロンの機能を停止させることができる(図3)。このマウスを利用することで臨界期が同定できる。

図2 研究に用いたマウスのコンストラクト

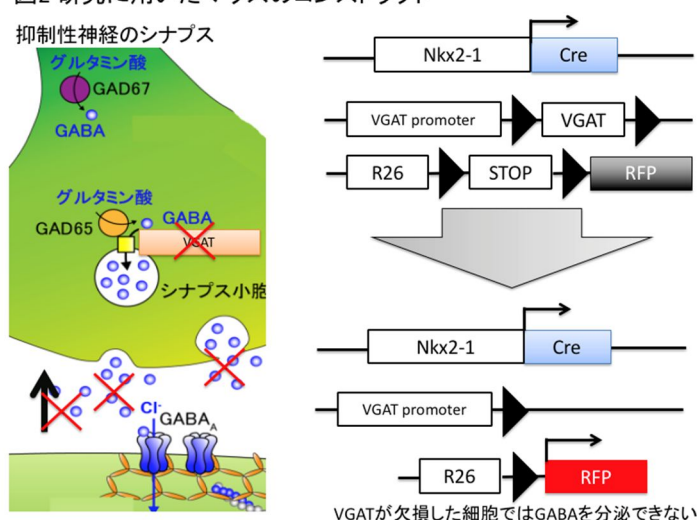


図3. Nkx2-1CreERマウス、Nkx2-1-Creマウスを用いて視床下部の解析を行う



(A-B) 生後4日目の Nkx2-1-CreER; R26-floxed-mRFP マウスに tamoxifen を投与し、生後21日目に mRFP の免疫組織化学染色を行った。視床下部では多くの細胞がラベルされるが、大脳皮質では全くラベルされない。  
(C) Nkx2-1-Cre; R26-floxed-YFP マウスを用いて生後21日目に GFP の免疫組織化学染色を行った。

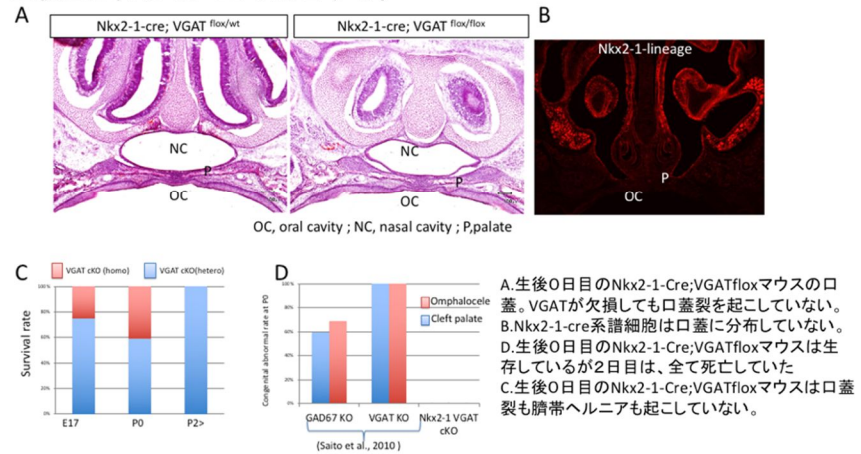
- (3) 変動が認められた分子群の発現変動を ISH やリアルタイム PCR 解析などをとらえて臨界期前後の、分子メカニズムを類推する。摂食にかかわる領域である弓状核、外側核、室傍核、腹内側核の細胞を減少させた際に起きる補償機構と臨界期の分子メカニズムを探り、神経回路レベルの共通性や関連性を明らかにする。
- (4) Nkx2-1-Cre マウスに AAV-floxed-mCherry-DTA や AAV-floxed-hm3Di-mCherry ウィルスを注入し解析することで神経核レベル、神経回路ネットワークレベルの補償機構や臨界期との関係を明らかにする。最終的には、上記で解析したマウスのストレス応答を調べ、補償機構が破綻するメカニズムを探る。

### 4. 研究成果

始めに申請者は、視床下部摂食中枢を形成する神経回路発生における GABA や GABA ニューロンの機能を探るため floxed-VGAT マウスと Nkx2-1-Cre; floxed-VGAT マウスを組み合わせ、大脳皮質と視床下部のみ特異的に GABA ニューロンの GABA 分泌を停止させて解析を行った。その結果、出生直後の VGAT 欠損マウスで認められる口蓋裂や臍帯ヘルニアは生じないにも関わらず、生後

2日目には全て死亡することが明らかになった(図4)。生後間もない時期には、全ての新生仔マウスの胃にミルクが確認できることや、大脳皮質の異常は認められないことから、ホモマウスの致死の原因は視床下部の GABA ニューロンの機能不全によると考えられる。その原因を探るため生後 0 日目の Nkx2-1-Cre; floxed- VGAT

図4 Nkx2-1-Cre;VGATfloxマウスは口蓋裂も臍帯ヘルニアも起こさないが、生後2日目までに全て死亡する。



"neuron development", "axon guidance" などに関わる分子群などに変動が認められた(図5)。さらに変動する遺伝子群について解析を進めたところ、GABA を分泌停止させたマウスの視床下部において、統合失調症家系で変異がみられるシナプス蛋白 ErbB4 や細胞分化や移動に関わる遺伝子である GFAP や Prominin1、GABA シグナルに直接関与する GABARa2 が大きく変動していることが明らかになった。この結果は視床下部神経回路の発達過程に GABA の分泌が重要な役割を担うことを示している。また、上記の結果はリアルタイム PCR 解析でも再現することができたので、現在は、免疫組織化学染色や In situ Hybridization (ISH) 法による組織レベルの解析を進めている。今後は、VGAT flox マウスと Nkx2-1CreER マウスを掛けあわせて、Nkx2-1CreER; floxed VGAT マウスを作製し、時期特異的に GABA を停止させ抑制性神経細胞の機能を抑えることが補償機構や臨界期に影響をもたらすかについての解析や Nkx2-1-Cre マウスに AAV-floxed-mCherry-DTA や AAV-floxed- hM3Di-mCherry ウィルスを注入し解析することで神経核レベル、神経回路ネットワークレベルの補償機構や臨界期との関係を明らかにする予定である。

一方、申請者は VGAT-flox マウス利用して GABA を分泌停止させた GABA ニューロンの形態についての解析を進め、興味深いことに、成体マウスの大脳皮質で GABA 分泌を停止させた神経細胞は6ヶ月後に bouton のサイズが変動しているという予備的な結果を得ることができた。現在、上記の研究成果について、論文発表するための準備を進めている。

図5 生後0日目 Nkx2-1-Cre; VGAT cKO マウスの視床下部で変動が認められた遺伝子群

**Biological Process(GO) in hypothalamus**

| pathway description              | Gene Ontology ID | count | genes (e.g.)                       |
|----------------------------------|------------------|-------|------------------------------------|
| regulation of transcription      | GO:0045449       | 59    | LMO4, PAX5, OLIG1, PITX2,NR5A1     |
| neuron differentiation           | GO:0030182       | 26    | RPGR, CCK, NR4A2, CXCL12, TBR1     |
| regulation of cell proliferation | GO:0042127       | 22    | TBX3, GJB6, H19, LHX1,TGFBR3, BMP7 |
| neuron development               | GO:0048666       | 20    | CCK, TBR1, CXCL12, SLIT2,ROBO      |
| embryonic morphogenesis          | GO:0048598       | 18    | GJB6, ZIC1, TCF7L2, ZIC2, ALDH1A1, |

**KEGG pathway in hypothalamus**

| pathway description      | pathway ID | count | genes (e.g.)                       |
|--------------------------|------------|-------|------------------------------------|
| Focal adhesion           | mmu04510   | 15    | MYL7, COL3A1, VTN, HGF, JUN        |
| ECM-receptor interaction | mmu04512   | 9     | COL3A1, COL6A2, COL6A1, RELN, VTN, |
| Axon guidance            | mmu04360   | 5     | EPHA5, ROBO1, UNC5C, CXCL12, SLIT2 |

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Okamoto S, Esumi S, Hamaguchi-Hamada K & Hamada S   | 4. 巻<br>8(1)            |
| 2. 論文標題<br>-N-methylamino-L-alanine (BMAA) suppresses cell cycle progression of non-neuronal cells  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>17995     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-018-36418-9   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>Lischinsky JE, Sokolowski K, Li P, Esumi S, Kamal Y, Goodrich M, Oboti L, Hammond TR, Krishnamoorthy M, Feldman D, Huntsman M, Liu J, Corbin JG.    | 4. 巻<br>6,e21012        |
| 2. 論文標題<br>Embryonic transcription factor expression in mice predicts medial amygdala neuronal identity and sex-specific responses to innate behavioral cues. | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>eLIFE   | 6. 最初と最後の頁<br>1-24      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.7554/eLife.21012  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Sokolowski K, Tran T, Esumi S, Kamal Y, Oboti L, Lischinsky J, Goodrich M, Lam A, Carter M, Nakagawa Y, Corbin JG.                                  | 4. 巻<br>11:12           |
| 2. 論文標題<br>Molecular and behavioral profiling of Dbx1-derived neurons in the arcuate, lateral and ventromedial hypothalamic nuclei.                           | 5. 発行年<br>2016年         |
| 3. 雑誌名<br>Neural Development  | 6. 最初と最後の頁<br>1-17      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1186/s13064-016-0067-9  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Nasu M, Shimamura K, Esumi S, Tamamaki N  | 4. 巻<br>524(1)          |
| 2. 論文標題<br>Formation of Dorsal-Ventral Axis of the Pallium Derived From Mouse Embryonic Stem Cells  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Biochemical and Biophysical Research Communications   | 6. 最初と最後の頁<br>117 - 122 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.bbrc.2020.01.070   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-               |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Nasu M, Shimamura K, Esumi S, Tamamaki N                                   | 4. 巻<br>in press       |
| 2. 論文標題<br>Sequential pattern of sublayer formation in the paleocortex and neocortex | 5. 発行年<br>2020年        |
| 3. 雑誌名<br>Medical Molecular Morphology   | 6. 最初と最後の頁<br>in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00795-020-00245-7                               | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)  | 国際共著<br>-              |

[学会発表] 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>江角重行、大籠友博、柳川右千夫、崎村健司、石龍徳、玉巻伸章、福田孝一 |
| 2. 発表標題<br>VGATを欠損させた大脳皮質GABAニューロンの形態解析       |
| 3. 学会等名<br>第124回日本解剖学会総会・全国学術集会               |
| 4. 発表年<br>2020年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shigeyuki Esumi, Makoto Nasu, Kento Morooka, Yuchio Yanagawa, Tatsunori Seki, Nobuaki Tamamaki, Takaichi Fukuda |
| 2. 発表標題<br>中枢神経系におけるVGAT欠損は致死性の発生異常を起こす  |
| 3. 学会等名<br>第124回日本解剖学会総会・全国学術集会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shigeyuki Esumi, Tomohiro Ohgomori, Makoto Nasu, Kento Morooka, Koichiro Miike, Shozo Jinno, Yuchio Yamagawa, Kenji Sakimura, Tatsunori Seki, Nobuaki Tamamaki |
| 2. 発表標題<br>GABA maintains mature GABAergic neuron morphology  |
| 3. 学会等名<br>第42回日本神経科学大会(国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>江角重行、大籠友博、諸岡研人、那須誠、神野尚三、石龍徳、柳川右千夫、崎村健司、玉巻伸章、福田孝一 |
| 2. 発表標題<br>神経発生と形態維持におけるGABAの新機能を探る                         |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会第74回九州支部学術集会                               |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>江角 重行、柳川右千夫、崎村健司、鹿川哲史、石 龍徳、竹林浩秀、玉巻伸章  |
| 2. 発表標題<br>GABAergic neuron progenitors differentiate to mature GABAergic neuron strictly but small number of them differentiate to glial cells during forebrain development |
| 3. 学会等名<br>第40回日本神経科学大会（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>諸岡研人、柳川右千夫、崎村健司、鹿川哲史、石 龍徳、竹林浩秀、玉巻伸章、江角重行 |
| 2. 発表標題<br>発生期においてGABAニューロン前駆細胞の一部はグリア細胞に分化する       |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会 第73回九州支部学術集会                      |
| 4. 発表年<br>2017年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>江角重行、那須信、諸岡研人、三池浩一郎、柳川右千夫、崎村健司、石龍徳、玉巻伸章 |
| 2. 発表標題<br>大脳皮質GABAニューロンの形態維持にはGABA分泌が必要である        |
| 3. 学会等名<br>第11回神経発生討論会                             |
| 4. 発表年<br>2018年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>江角重行、那須信、諸岡研人、三池浩一郎、柳川右千夫、崎村健司、石龍徳、玉巻伸章 |
| 2. 発表標題<br>大脳皮質GABAニューロンの形態維持にGABA分泌が必要である         |
| 3. 学会等名<br>第123回日本解剖学会総会・全国学術集会                    |
| 4. 発表年<br>2018年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>江角 重行, 柳川 右千夫, 崎村 健司, 玉巻 伸章   |
| 2. 発表標題<br>Cortical Intermediate GABAergic neuron progenitors divide symmetrically to produce similar GABAergic neuron pairs |
| 3. 学会等名<br>第39回 日本神経科学大会 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2016年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>江角 重行, 柳川 右千夫, 崎村 健司, 玉巻 伸章              |
| 2. 発表標題<br>発生過程における GAD67陽性大脳皮質GABAニューロン前駆細胞 の分裂と系譜 |
| 3. 学会等名<br>第122回 日本解剖学会総会・全国学術集会                    |
| 4. 発表年<br>2017年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>江角 重行, 柳川 右千夫, 崎村 健司, 玉巻 伸章 |
| 2. 発表標題<br>大脳皮質GABAニューロン前駆細胞にみられる対称分裂  |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会第72回九州支部会             |
| 4. 発表年<br>2016年                        |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shigeyuki Esumi, Koichiro Miike, Kento Morooka, Tetsushi Kagawa, Tatsunori Seki, Hirohide Takebayahi, Tastunori Seki, Kenji Sakimura, Yuchio Yanagawa, and Nobuaki Tamamaki |
| 2. 発表標題<br>Strict fate decision of GAD67 lineage cells in cortex and striatum  |
| 3. 学会等名<br>第10回神経発生討論会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|  |
|--|
| 江角重行のfacebook<br><a href="https://www.facebook.com/shigeyuki.esumi">https://www.facebook.com/shigeyuki.esumi</a> |
|--|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                 | 備考 |
|-------|---|---------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 浜崎 禎<br>(HAMASAKI Tadashi)<br>(60433033)    | 熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授<br><br>(17401) |    |
| 研究分担者 | 西村 方孝<br>(NISHIMURA Masataka)<br>(80613398) | 熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教<br><br>(17401)  |    |