

平成22年5月28日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005年度～2009年度

課題番号：17014005

研究課題名（和文）がん細胞の分化異常と p53 関連遺伝子シグナリング

研究課題名（英文）Deregulation of Cancer Cell Differentiation and p53 Family Gene Signalin

研究代表者

井川 俊太郎（IKAWA SHUNTARO）

東北大学・学際科学国際高等研究センター・准教授

研究者番号：50241576

研究成果の概要（和文）：癌抑制遺伝子 p53 の類似遺伝子 p51/p73 を解析し 1) IKK シグナルソームによる p51、p73 タンパク質の分解制御機構、2) p53 ファミリー遺伝子による DNA 損傷に対する細胞の応答制御機構 3) p53 ファミリー遺伝子のキメラ遺伝子の中には非常に抗腫瘍活性が強いものがあること（すなわち遺伝子治療等に利用できる）、4) ヒト表皮角化細胞、筋芽細胞等で、p51 の発現がその未分化性（幹細胞性）の維持に必要であり、その分解によって分化が進行する、等を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：I analyzed p53 family gene, p51, and accomplished following findings. 1) I Identified ubiquitin ligase specific to TAp51 protein. 2) I elucidated mechanisms of cell fate determination in response to genotoxic stress by p53 family proteins, 3) Some p53 family gene chimeras exhibited potent anti-tumor activity by mouse gene therapy model. 4) p51 gene expression is essential for maintaining immaturity (stemness) in keratinocytes and muscle cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,000,000	0	9,000,000
2006年度	9,300,000	0	9,300,000
2007年度	9,300,000	0	9,300,000
2008年度	8,200,000	0	8,200,000
2009年度	8,200,000	0	8,200,000
総計	44,000,000	0	44,000,000

研究分野：がん研究に係わる特定領域研究

科研費の分科・細目：がん特性 研究項目 A02

キーワード：癌抑制遺伝子、p53 関連遺伝子、NF $\kappa$ B 関連遺伝子、アポトーシス、遺伝子治療

1. 研究開始当初の背景

p51(別名 p63: 以下 p51)は癌抑制遺伝子 p53 との類似性から研究代表者が、世界に先駆けて発見した。p53 がほぼ全ての細胞で発現し

癌抑制能を発揮しているに対し、p51 は p53 類似の癌抑制機能を有すると同時に皮膚や四肢など一部の組織特異的に発現し、細胞の分化増殖にも重要な機能を有する正常な発

達に必須の遺伝子でもある。このように多様な機能は、選択的スプライシングによる6種類のアイソフォームの機能の相違、複雑な発現制御、複数因子による複雑な活性の調節等により達成されていると考えられている。さらに、EEC症候群（外胚葉異形成・口唇口蓋裂・裂手裂足症候群）、LMS症候群（精神遅滞や網膜色素変性などを伴う遺伝性疾患）など、*p51*の変異が原因とされる疾患も多く存在する。実際、代表者の主たる研究テーマであるIKK—*p53*ファミリー—NF $\kappa$ Bシグナル経路は、幹細胞維持・分化制御、癌抑制時の細胞運命決定制御、炎症、自然免疫・獲得免疫制御、老化防止のように多様な生命現象のハブ（合流点、分岐点）として機能していることが判明しつつある。従って、本シグナル経路の解明は、本研究課題である癌のみでなく、たいへん広範な生命現象に必然的に係わってくるものである。

## 2. 研究の目的

DNA異常をチェックする*p53*の機能欠損は、細胞に遺伝子異常の加速度的な蓄積をもたらし、その突然変異は、最も多種類の癌で、最も多頻度に検出される。この*p53*の類似遺伝子として、縮重プライマーを用いたPCR法で*p51*、*p73*を単離した。これらは、癌抑制遺伝子としての機能を有するとともに、細胞、組織の分化発生の制御に深く関与していることが判明してきた。IKKシグナルソームによる*p53*ファミリー、NF $\kappa$ Bシグナル伝達経路の統合制御が、自然免疫、獲得免疫、幹細胞システムのチェックポイント機構といった哺乳動物成体の広範な防御機構の中心をなしている事実の糸口をつかんだ。すなわち、従来NF $\kappa$ Bを制御していると考えられていたIKK $\alpha$  (I $\kappa$ B kinase  $\alpha$ ) 依存性の $\Delta$ Np51B (*p51*のコードする6アイソフォームのうちの一つ)の分解消失が皮膚分化に必須である知見を得て以来、本来アポトーシスを誘導する*p53*ファミリー遺伝子シグナル経路とアポトーシスを阻害するNF $\kappa$ Bシグナル経路の密接な関係を世界に先駆けて発見し、研究を展開している。この解析が端緒となり、IKKシグナルソームがこれらのシグナル経路を統合制御することでDNA損傷性ストレスに対する細胞の応答（増殖停止、セネッセンス、アポトーシス）を決定していることをつきとめている。さらに、表皮細胞、筋芽細胞の分化において、IKKシグナルソーム—*p51*シグナリングが決定的な役割を担っていることを見出しており、幹細胞や前駆細胞が前癌細胞へ変化することを防ぐチェック機構として機能していると推測している。従来より、IKK-NF $\kappa$ Bシグナル伝達経路は、自然免疫、獲得免疫とも密接に関与していることが判明していることから、癌抑制、幹細胞

の保護、免疫系は、互いに連携しており、本シグナル経路がその制御の中心を担っていることが推測される。本研究を通して、IKKシグナルソームによるNF $\kappa$ Bシグナル経路、*p53*ファミリー遺伝子シグナル経路の制御システムを解析することは、この高等動物特有の幹細胞システムや、幹細胞やそれに近い細胞に起因すると考えられている癌細胞の成因に関する知見が得られるものと考えている。本研究は、1) *p53*ファミリー遺伝子の細胞分化に関する機能解明を通して、2) 癌細胞の発生という細胞の非常事態に際し正常機能のいかなる側面が癌抑制遺伝子として機能しているかを解明し、3) これらから得られる情報とファミリー遺伝子の特性等を利用して癌の抑制癌治療への応用を目指す。

## 3. 研究の方法

後述する結果の項に対応した形で記述する。

(1) TAp51 特異的ユビキチンリガーゼ (TAp51UBL) や *p51* の cDNA 欠失変異体を作製し、COS7 細胞等に導入し、免疫沈降-ウェスタンブロット (IP-WB) 法を用い、TAp51UBL と *p51* タンパク質間の特異的結合及び結合部位の同定を行った。また、この方法により、*p51* 安定性に関する知見も同時に得られた。この系に HA タグ標識したユビキチン cDNA (HAUB) を導入することで、*in vivo* での TAp51 特異的ユビキチンリガーゼ活性を IP-WB 法にて証明した。さらに、*p51* (K32A) の点変異体を用いた類似の方法で、TAp51UBL の標的アミノ酸残基を *p51* の 32Lys であることを示した。DNA 損傷ストレス下での反応に関しては、アドリアマイシン刺激時に、各 IKK サブユニットに対する siRNA を用いて検討した結果 IKK $\gamma$  の発現量を低下させたときのみ、ADR 刺激依存性の *p51*UBL ポリユビキチン化、*p51* タンパク質安定化の著しい減弱が観察された。そこで、アドリアマイシン刺激前後での EGFP 融合型野生型 IKK $\gamma$  を細胞に導入し、免疫蛍光染色法にて、二重鎖切断部位 ( $\gamma$  H2AX) との共局在を確認するとともに、その *p51* タンパク質の安定性制御は、IP-WB 法にて検討した。さらに、核への集積が不能である変異型 IKK $\gamma$  (K277, 309A) を用いた場合には、ADR 刺激依存性に *p51* 蛋白質を安定化できないことを類似の方法で検討した。

(2) セネッセンス感受性の繊維芽細胞 TIG1、アポトーシス感受性の細胞 U2OS 等をアドリアマイシン等の抗癌剤で DNA 損傷を誘導し、*p51/p73* タンパク質の発現を経時的にウェスタンブロット法にて検討した。アポトーシスは、TUNEL 法および flow cytometry による AnnexinV 等の発現などで、セネッセンスは senescence associated b-gal 染色にて検討

した。標的遺伝子誘導に関しては、アポトーシスを誘導しない遺伝子としては、*p21/WAF1*、*MDM2*、*GADD45*、アポトーシスを誘導する遺伝子としては *p53/AIP1*、*BAX*、*NOXA* を対象として、ルシフェラーゼレポーターアッセイ、クロマチン免疫沈降法、Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法等で検討した。p53 ファミリー遺伝子の強制発現系としてはアデノウイルスをベクターとして細胞導入し、発現抑制系としては、siRNA をリポフェクションにて導入した。

(3) *p53* ファミリーに特徴的な三つの領域(転写活性化領域、DNA 結合領域、多量体形成領域)をそれぞれつなぎ合わせたキメラ遺伝子(約 50 種)は p53 標的遺伝子に対する様々な転写誘導活性を有していた。その一部は、*p53* を凌ぐ標的遺伝子の転写活性化能を示すとともに変異 *p53* による阻害を受けにくい事等、遺伝子治療の材料としての有用性を示していた。そこで、抗腫瘍効果の強力なキメラ遺伝子を選択する目的として、キメラ遺伝子のアデノウイルス組み換え体を作製し、A549 肺癌細胞株に感染後 12 時間でマウス皮下に移植し、腫瘍径の経過測定を行ういわゆる *ex vivo* 遺伝子治療モデル実験を行った。その結果、*p53* よりもはるかに強い腫瘍増殖抑制効果を有するもの選択に成功した。これらを対象にして、A549、HCT116、SW480 細胞株のマウス移植ヒト腫瘍にて *in vivo* 遺伝子治療モデル実験を行った。

(4) 生体での表皮の分化過程は、マウス、ヒト表皮初代培養細胞を用い *in vitro* で分化過程が再現できる。これらの系を用い、分化にともなう p51、IKK、Notch 等のタンパク質発現を経時的にウェスタンブロット法にて検討した。ついで、これらの遺伝子のアデノウイルス組み換え体を作製し、遺伝強制発現の皮膚分化に対する影響を形態学およびフィラグリン等の表皮分化マーカーの発現をウェスタンブロット法で検討した。Notch に関しては、その活性化タンパク質である Notch intracytoplasmic domain (NICD) を用いた。また、Notch の活性化は、その標的遺伝子である HES プロモーターを用いたレポーターアッセイで検討した。IKKa による  $\Delta$  Np51B のリン酸化部位の同定には、大腸菌産生 p51 タンパク質を基質に *in vitro* リン酸化反応を行い、MALDI-TOF/MS 分析し、標的リン酸化部位を決定した。

(5) 細胞として、歯胚上皮細胞株(emtg2, 3)、初代筋衛星細胞、筋芽細胞株(C2C12)、骨芽細胞株(MC3T3-E)、破骨細胞前駆細胞株(RAW264. 7)を用い、(4)と類似の方法で解析

した。

#### 4. 研究成果

(1) IKK シグナルソームによる p51、p73 タンパク質の制御機構解析  
p53 量の調節はヒトの腫瘍の発生において特に重要な意味をもつ。そこで、p53 類似遺伝子 p51 タンパク質安定化制御機構を解析した。A) TA アイソフォーム特異的 N 末端領域、B) p51B アイソフォーム特異的 C 末端領域それぞれを介した 2 種類の制御が存在し、そのいずれもが IKK シグナルソームによって制御されていることを見いだした。B) は、表皮角化細胞分化に重要な機能を果たしている(後述)。A) に関して、F-box と WD ドメインを有し SCF ユビキチンリガーゼと複合体を形成する TAp51 特異的ユビキチンリガーゼ(TAp51Ubl)を同定した。TAp51Ubl が TAp51 の N 末端の 40-107 アミノ酸と相互作用し、Lys32 をユビキチン化することでプロテアソーム分解を促進することを明らかにした。無刺激(正常?)状態では、TAp51 は TAp51Ubl に恒常的にユビキチン化・分解を受け、低タンパク質量で推移する。しかし、DNA 二重鎖切断などを引き起こす DNA 損傷ストレス下では、IKK  $\gamma$  が二重鎖切断部位( $\gamma$ H2AX と共局在)に集積し、TAp51Ubl をユビキチン化による不活化し、TAp51 タンパク質の分解抑制、標的遺伝子の転写が促進されることを見出した。このことは、次項の制御機構に重要な意味を有している。しかしながら、TAp51Ubl を阻害したり、ユビキチン化標的アミノ酸に変異を導入することによって TAp51 は顕著に安定化したにもかかわらず、その標的遺伝子の転写活性化能は、亢進しなかった。したがって、TAp51 のユビキチン化・分解が、標的遺伝子の転写に必要であることも判明し、今後、これらの関係について検討する。

(2) p53 ファミリー遺伝子による DNA 損傷に対する細胞の応答制御機構  
*p53* は、DNA 損傷やストレスに応答して、損傷が軽度の場合には、G1 期停止、DNA 修復を誘導し、修復不能の場合にはアポトーシスで、損傷 DNA をもつ前癌細胞を排除したり、セネッセンスで、前癌細胞の拡大を防ぐと考えられている。しかし、この機構については、不明の点も多い。p53 ファミリー蛋白質(p51/p63、p73、p53)を総合的に解析し、アポトーシスを誘導しない *p21*、*cyclinG*、*GADD45*、RR2、*MDM2* の転写活性化には、p53 単独で十分であるが、アポトーシス誘導遺伝子 *BAX*、*NOXA*、*AIP1* の転写活性化には、p53 だけでは不十分であり p53 と p51 あるいは p73 が、協調作用することで、はじめて十分な活性化が得られることを見いだした。アポトーシス感受性細胞に DNA 二重鎖切断を引き

起こす抗癌剤を低濃度で投与すると、p53のみが3時間後から持続的に活性化される。この条件では、アポトーシス誘導遺伝子の転写を促進できず、セネッセンスが誘導される。高濃度では、DNA二重鎖切断部位にIKK $\gamma$ が集積し、TAp51UBLの不活化によるp51/73の安定化をもたらす、核内にp53と共にp51/73が蓄積する。p53はp51/73と協調すると、アポトーシス誘導遺伝子の転写を促進できるので、アポトーシスが誘導される。一方、アポトーシス抵抗性の繊維芽細胞等で、p51/73は転写レベルで抑制されており、セネッセンスが誘導される。この時、セネッセンスが誘導される条件においても、p53のSer<sup>46</sup>のリン酸化が、アポトーシスを起こしつつある細胞と同様に検出された。従って、従来から定説となっている「p53によるアポトーシスに必須とされるSer<sup>46</sup>のリン酸化」は、必須ではないことが判明した。

### (3) キメラ遺伝子を用いた解析

p53、p51、p73に特徴的な転写調節領域、DNA結合領域、複合体形成領域をつなぎ合わせた合成遺伝子(キメラ遺伝子)およびアデノウイルス組み換え体を作製した。複数の細胞株に対して、*ex vivo*、*in vivo*遺伝子治療モデル実験で強い腫瘍増殖抑制効果を示すものを見いだした。さらに、細胞自体に対する毒性は軽微で、個体内ではじめて抗腫瘍活性が発揮されることが示唆され、免疫能の著しく減弱したNOGマウスを用いて検討した結果、抗腫瘍活性が著しく減弱するキメラが多数見いだされた。従って、少なくとも一部のキメラは、宿主の免疫機能に依存して、抗腫瘍活性を発揮していることが判明した。これらは、遺伝子治療に有用であるとともに、抗腫瘍に重要なシグナル経路を明らかにし、抗癌剤の分子標的となりうる因子に関する有用な情報も提供するであろう。

### (4) 扁平上皮の分化制御

ヒト腫瘍の多くは上皮系組織由来のもの、すなわち癌である。これは皮膚をはじめとする上皮系組織は外界との最前線に位置しており、発癌性物質との接触、感染による炎症、外傷を受け易いために組織修復系が発達(幹細胞をはじめとする増殖能が高い細胞の存在)しているなどの理由が考えられる。従って、上皮系細胞における癌抑制遺伝子の機能と癌発生には密接な関係がある。本研究では、表皮組織における幹細胞を含む表皮基底層の増殖能と未分化能の維持には $\Delta$ Np51BがNotch1を抑制することで達成されることを示した。また、基底層の上層の細胞においては、IKK $\alpha$ 依存的な $\Delta$ Np51Bのリン酸化、ユビキチンリガーゼItch依存性の $\Delta$ Np51Bタンパク質の分解が表皮角化細胞分化に必須であ

ることを見いだした。分解によって、Notch1の増殖阻害、分化促進機能が発揮され、表皮角化細胞の増殖停止、分化の促進が起こる。このNotch1、 $\Delta$ Np51Bの基底層におけるバランスおよびIKK $\alpha$ - $\Delta$ Np51Bシグナル経路によるモデルによって、扁平上皮層構造の維持機構、Notch1、 $\Delta$ Np51B、IKK $\alpha$ 改変マウス、遺伝性ヒト皮膚疾患、非遺伝性ヒト皮膚疾患の皮膚異常表現型の多くが説明できる。IKK $\alpha$ による $\Delta$ Np51Bのリン酸化標的アミノ酸を同定したので、このリン酸化の意義を検討中である。さらに、基底上層では、 $\Delta$ Np51BはJnk/AP-1シグナル経路を通して初期分化マーカーkeratin1の発現を誘導し、基底層ではKGFが、 $\Delta$ Np51B-ERKシグナル経路を介してkeratin1の発現を抑制しており、表皮分化(基底層、基底上層)は、JNKシグナルとERKシグナルのバランスによって決定されていることを見出した。また、 $\Delta$ Np51BはAKT経路を活性化することでUV-B照射依存性の角化細胞の過剰なアポトーシスを防ぎ、皮膚幹細胞の過剰な消耗を防御していることをも示した。

### (5) その他の細胞での分化制御

2) 表皮基底層だけではなく $\Delta$ Np51は、歯胚上皮細胞株、筋衛星細胞で発現し、未分化性を維持していることを見出した。さらに、TAp51は、筋芽細胞株で分化が進むにつれて、筋分化のマスター制御因子MyoD依存性に発現し分化を制御していることが明らかにした。DoxycyclinでTAp51を発現誘導できる筋芽細胞株、shRNAレトロウイルスでTAp51を抑制できる筋芽細胞株を用い、TAp51は単に筋分化を促進するだけではなく、筋管の形態形成にも重要な役割を担っていることを見出した。また、接触阻害による骨芽細胞分化、RankLによる破骨細胞分化においてもTAp51の発現上昇が見られることなどから、これらの系でも分化を促進すると考えている。したがって、 $\Delta$ Np51が未分化性維持を、TAp51が分化促進を制御していると考え、現在検討中である。TAp51および $\Delta$ Np51発現の分化における新たな役割、細胞運命決定が考えられ、今後、複眼的な視点からの解析を進めていく。

## 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12件)

1. Okada, S., Muto, A., Ogawa, E., Nakanome, A., Katoh, Y., Ikawa, S., Aiba, S., Igarashi, K., and Okuyama, R. Bach1-dependent and -independent regulation of heme oxygenase-1 in keratinocytes Journal of Biological

- Chemistry (in press), 2010. (査読有り)
2. Matsuura T., Nagoshi H., Tomooka Y., Ikawa S., Sasaki K. Expression analysis of p51/p63 in enamel organ epithelial cells. *Interface oral health science* 2009: 133-136. 2010. (査読なし)
  3. Matsuura T., Nagoshi H., Tomooka Y., Ikawa S., Sasaki K. Expression analysis of p51/p63 in enamel organ epithelial cells. *Journal of Oral Biosciences* 36: 51-58, 2009. (査読有り)
  4. Okuyama R, Ogawa E, Egawa T, Nagoshi H, Tagami H, Ikawa S, Aiba S. Ectopic expression of the p53 homologue p63 is linked to squamous metaplasia in extramammary Paget's disease with invasive adenocarcinoma. *Histopathology*, 54 (2009) 378-381, 2008. (査読有り)
  5. Okuyama R, Ogawa E, Egawa T, Nagoshi H, Obinata M, Tagami H, Ikawa S, Aiba S. *Journal of Biological Chemistry* 283 (2008) 34241-34249, 2008. (査読有り)
  6. Okuyama R, Ogawa E, Ikawa S, Nagoshi H, Egawa T, Kurihara A, Yabuki M, Tagami H, Obinata M, Aiba S. *Oncogene*: 27 848-856, 2008. (査読有り)
  7. Kurihara, A., Nagoshi, A., Yabuki, M., Okuyama, R., Obinata, M., and Ikawa, S. Ser<sup>46</sup> phosphorylation of p53 is not always sufficient to induce apoptosis: multiple mechanisms of regulation of p53-dependent apoptosis. *Genes Cells*. 12: 853-861, 2007. (査読有り)
  8. Okuyama, R., Ogawa, E., Nagoshi, H., Yabuki, M., Kurihara, A., Terui, T., Aiba, S., Obinata, M., Tagami, H., and Ikawa, S. p53 homologue, p51/p63, maintains the immaturity of keratinocyte stem cells by inhibiting Notch1 activity. *Oncogene*. 26: 4478-4488, 2007. (査読有り)
  9. Kunisaki, R., Ikawa, S., Maeda, R., Nakazaki, Y., Kurita, R., Harata, M., Shutoh, Y., Bai, S.Y., Tanabe, T., Dohi, T., Kato, R., Ikawa, Y., Sekihara, H., Asano, S., and Tani, K. p51/p63, a novel p53 homologue, potentiates p53 activity and is a human cancer gene therapy candidate *J Gene Med* 8: 1120-1130, 2006. (査読有り)
10. Inoue, JI., Yagi, S., Ishikawa, K., Azuma, S., Ikawa, S., and Semba, K.: Identification and characterization of *Xenopus laevis* homologs of mammalian TRAF6 and its binding protein TIFA. *Gene*, 358, 53-59, 2005. (査読有り)
11. Yoshizaki, FY., Ikawa, S., Satake, M., Satoh, N., Nonaka, M.: Structure and the evolutionary implication of the triplicated complement factor B genes of a urochordate ascidian, *Ciona intestinalis*. *Immunogenetics*. 56: 930-942, 2005. (査読有り)
  12. Ishikawa, K., Azuma, S., Ikawa, S., Semba, K., Inoue, J.: Identification of DRG family regulatory proteins (DFRPs): specific regulation of DRG1 and DRG2. *Genes Cells*, 10: 139-150, 2005. (査読有り)
- [学会発表] (計 24 件)
1. Nagoshi, H., Ikawa, S.: Cell fate determination by Ikb kinase g -p51 ubiquitin ligase - p51 pathway in Response to DNA damaging Stimuli. 98th annual meeting of American Association for Cancer Research. Los Angeles, USA. Apr. 14-18, 2007.
  2. Nagosh, H., Ikawa, S.: Regulation of Apoptosis by Ikb kinase g -p51 ubiquitin ligase - p51 pathway in Response to DNA damaging Stimuli. 97th annual meeting of American Association for Cancer Research (mini symposium, Ito-en young investigator award). Washington DC, USA. Apr. 1-6, 2006.
  3. Yabuki, M., Kaneshiro, K., Nagoshi, H., Kurihara, A., Aburatani, H., Obinata, M., and Ikawa, S.: The p53 family gene chimeras: a new resource for potent gene therapy of cancer. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, Japan 2006, 6/19-23
  4. Kurihara, A., Nagoshi, H., Yabuki, M., Obinata, M., and Ikawa, S.: Mechanisms of Cell Fate Determination in Response to DNA Damage by p53 Family Proteins. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, Japan 2006, 6/19-23
- [図書] (計 5 件)
1. 井川俊太郎, 癌とシグナル p 53 (シグナル伝達病を知る編修 佐竹正延、菅原

和夫) 遺伝子医学MOOK(株式会社メディカルドゥ) 6, 154-161, 2006.

2. 井川俊太郎, p 53ファミリーのシグナル伝達による癌抑制のメカニズム (シグナル伝達研究2005-2006 編修 山本雅/仙波憲太郎) 実験医学 (羊土社) 23 (11) 増刊, 211-223, 2005.

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: p53 ファミリーのキメラ遺伝子及びキメラタンパク

発明者: 井川洋二、井川俊太郎、帯刀益夫

権利者: 井川洋二、大塚製薬株式会社

種類: 特許

番号: 特許第 4399654 号

取得年月日: 平成 21 年 11 月 6 日

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

井川 俊太郎 (IKAWA SHUNTARO)

東北大学・学際科学国際高等研究センター

・准教授

研究者番号: 50241576