

平成 22 年 5 月 17 日現在

研究種目：基盤研究(A)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19201012
 研究課題名(和文) 核内受容体ERR γ を介したビスフェノールAの低用量効果の解明
 研究課題名(英文) Elucidation of bisphenol A low-dose effects mediated through the nuclear receptor ERR γ
 研究代表者
 下東 康幸 (SHIMOHIGASHI YASUYUKI)
 九州大学・大学院理学研究院・教授
 研究者番号：00211293

研究成果の概要(和文)：内分泌攪乱物質・ビスフェノールA(BPA)の低用量効果は、現在で未解決の大きな問題である。本研究では新たに、BPAの標的受容体・エストロゲン関連受容体 γ 型(ERR γ)に連関した脳神経系の転写因子を明らかとした。また、BPAが神経細胞の伸張を、ERR γ を介して阻害することを明らかにした。ショウジョウバエへのBPA食餌により、多動性障害を引き起こし、BPAが時計遺伝子に悪影響を及ぼすことを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：The issue of low-dose effects of endocrine disruptor bisphenol A (BPA) is currently immense social difficulty unsolved. In the present study, we clarified several transcription factors regulated by BPA's target estrogen-related receptor gamma (ERR γ), and found that BPA inhibits the Neuro2a's neuron projection mediated through ERR γ . We also elucidated that BPA administration on the fruit fly *Drosophila* afford the adverse effects on their circadian rhythms by eliciting a hyperactivity disorder.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	17,900,000	5,370,000	23,270,000
2008年度	9,900,000	2,970,000	12,870,000
2009年度	9,900,000	2,970,000	12,870,000
年度			
年度			
総計	37,700,000	11,310,000	49,010,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：内分泌かく乱物質、有害化学物質、核内受容体、低用量効果、ビスフェノール

1. 研究開始当初の背景

(1)「内分泌攪乱化学物質」問題の中で、未解決のままの課題があり、これがいわゆる「ビスフェノールAの低用量効果」問題である。すなわち、規制値よりはるかに低い濃度でのビスフェノールAのエストロゲン様活性が

相次いで報告された。

(2) さらに近年、脳の性分化・成熟や行動など、ビスフェノールAの脳機能に関する多様な「低用量効果」が報告されるようになった。

(3) 世界の研究潮流は、この「低用量効果」をエストロゲン受容体 ER への相互作用か

ら何とか説明しようと試みていた。

(4) こうしたなか、研究代表者らは「内分泌攪乱化学物質が相互作用する可能性は、48種類ある核内受容体のすべてにある」、「低用量効果では、ビスフェノールAはエストロゲン受容体以外の核内受容体に結合・相互作用する」という作業仮説を立て、これらを明らかとすべく精力的に取り組んできた。そして、『活性化ヘリックス』(H12) がリガンド無しでも最初から活性コンホメーションにある自発活性型核内受容体が存在することを発見し、その構造特性を明らかとすることに成功した。

(5) そして、遂には「ビスフェノールAが核内受容体・エストロゲン関連受容体 γ 型(ER γ)に結合する」との発見に至った。

(6) 本研究では、これを起点として核内受容体 ER γ を介したビスフェノールAの低用量効果の本質の解明を図ることにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は次の6つの事項である。

- (1) ビスフェノールAの ER γ への結合様式はどのようなか？
- (2) ER γ にはビスフェノールA様の天然リガンドがあるのではないか？
- (3) ビスフェノールAが結合する核内受容体はER γ の他にもあるのではないか？
- (4) ER γ に結合する化学物質は、ビスフェノールAの他にもあるのではないか？
- (5) ER γ の生理機能は何か？ ビスフェノールAはどのように影響するのか？
- (6) ER γ はどんな概日リズムを刻むか？ ビスフェノールAはどのようにこのリズム影響するのか？

3. 研究の方法

(1) 受容体結合試験

① 飽和結合試験：発現・精製した GST 融合核内受容体リガンド結合ドメインのタンパク質に対して、トリチウム標識したリガンドの結合性を調べるアッセイ実施した。用いたトリチウム標識リガンドは、 $[^3\text{H}]$ bisphenol A、 $[^3\text{H}]$ clotrimazole、 $[^3\text{H}]$ 17 β -estradiol などである。一定量のタンパク質を、0 ~ 40 nM のトリチウム標識リガンドを混合して全結合を、非標識リガンドを共存させて測定したものを非特異的結合とした。「全結合」から「非特異的結合」の数値を差し引くことにより「特異的結合」を算定した。また、Scatchard解析によりトリチウム標識リガンドの K_D 、 B_{max} 値を求めた。

② 競合結合試験：受容体タンパク質に対して、トリチウム標識したリガンドをトレーサーにして、化合物がこれを置換する能力を測定する。試験化合物の一連の希釈溶液に、一

定量のトリチウム標識リガンドを加え、4°C で一晩インキュベートした。遊離の $[^3\text{H}]$ -clotrimazole をデキストラン被膜活性炭 (dextran coated charcoal; DCC) により除去し、TopCount NXT™マイクロプレートシンチレーション・ルミネッセンスカウンターで放射活性を測定し、対象化学物質の IC₅₀ 値 (受容体結合を 50%阻害する値) を算出した。

(2) レポーター遺伝子アッセイ

HeLa 細胞、あるいは CV-1 細胞に、核内受容体の発現プラスミドを導入し、一過性の強制発現を行った。その際、核内受容体の活性を検出するために、ルシフェラーゼのレポータープラスミドを用いた。細胞への発現プラスミドの導入には、lipofectamine 2000 とプラス試薬を用いた。24 時間後、任意の濃度で化合物を曝露した。さらに、24 時間後にルシフェラーゼ活性を測定・評価した。

(3) クロマチン免疫沈降 (ChIP) 法

ER γ によって制御される核内受容体や転写因子を同定するため、マウス脳についてクロマチン免疫沈降法(ChIP アッセイ)を実施した。1% パラホルムアルデヒド処理で ER γ とクロマチン間の結合を固定化し、次いで、ソニケーションにより DNA を断片化した。200 bp-2000 bp で得られた DNA 断片を抗 ER γ ポリクローナル抗体で免疫沈降を行い、回収した断片をリアルタイム PCR で解析した。

(4) リアルタイム PCR mRNA アッセイ

mRNA の発現量を定量すべき一連の核内受容体および転写因子について、それぞれに特異的なセンス、アンチセンスのプライマーを設計、合成した。定量測定する時は、平準化のため、GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) mRNA を用いた。PCR は、LightCycler™ rapid thermal cyclers system (Roche Diagnostics)、あるいは Mx3000P (STRATAGENE) 上で実施した。

(5) ビスフェノールA食餌マウスの胎仔脳

所定期の妊娠マウスに専用の食餌用投与針 (animal feeding needle) を用いて、ビスフェノールAを直接に胃に投与した。0.5% CMC に 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ マウスで、妊娠後 1 日から 16 日まで投与し、所定日の胎仔について脳を摘出して、mRNA の抽出に供した。

(6) ビスフェノールA食餌と継代飼育

ビスフェノールA 1×10^{-5} M を混ぜた寒天培地でショウジョウバエを飼育・継代し、そのハエの歩行運動の概日リズムを測定した。個々のショウジョウバエの歩行運動は、

赤外線センサーで感知・記録する DAMS (Drosophila Activity Monitoring System) で測定し、DAMS のデータ変換のためのソフトウェア ClockLab を使って評価した。さらに、多動性症状のショウジョウバエの雌雄を交配し、仔バエの活動リズムを測定・評価した。

4. 研究成果

(1) ビスフェノールAの ERR γ への結合様式

エストロゲン関連受容体 γ 型 (ERR γ) に結合する化合物として、ビスフェノールAおよび 4-hydroxytamoxifen (4-OHT) がある。これらのトリチウム標識体を用いて、ERR γ に対する受容体結合試験を実施した。また、三次元ホモロジーモデリング、およびX線結晶構造解析から得られたリガンド結合部位の構造に基づいて、アミノ酸変異受容体を作製して調べた。

結合試験の結果、ERR γ の 275 位 Glu および 316 位 Arg が最も重要な構造要因であることが判明した。そして、その重要性は 316Arg が勝ることが分かった。さらに、ビスフェノールAの結合に必須なアミノ酸残基として 309 位 Leu、326 位 Tyr、342 位 Leu、346 位 Asn などが見付かった。この結果、ビスフェノールAは ERR γ の活性化コンホメーションが造り出す狭い空間に、あたかも天然のリガンドのように結合することが判明した。また、この結合様式は H12 を押しのけるように結合する 4-OHT とは根本的に違い、しかも、結合した 4-OHT をビスフェノールAが置換するのは困難を伴うことが分かった。

(2) ビスフェノールA様天然リガンドの探索

ERR γ にはビスフェノールA様の天然リガンドがあるのではないかと、という疑問に対して、ビスフェノールAの抗体を作製し、調べた。しかし、現在までにそのような化合物の存在を裏付ける証拠を得ていない。

(3) ビスフェノールA特異的な核内受容体

ビスフェノールAが結合する核内受容体は ERR γ の他にもあるのではないかと、という想定の下、48 種あるヒト核内受容体の一つずつ調べた。その結果、構成的アンドロスタン受容体・CAR に非常に強く結合することが判明した。現在、この受容体への結合様式を詳しく調べている。

(4) ERR γ に結合する化学物質

ビスフェノールAの他にも ERR γ に結合する化学物質は、あるのではないかと、という疑問に対して、近年生産が急激に伸びている、いわゆる「新世代ビスフェノール」、あるいは「特殊ビスフェノール」を調べた。その結

果、ビスフェノールE、ビスフェノールB、ビスフェノールZなどが ERR γ に強く結合することが分かった。

新世代ビスフェノールは、ビスフェノールAの代替品として高機能ポリカーボネートプラスチックの原料に用いられている。ERR γ に結合するこれらの化合物については、他の核内受容体についても調べる必要がある。2つのフェノール基の架橋部分の化学構造が異なるため、その結合性は異なる可能性が強く、詳しい調査が望まれる。

(5) ERR γ の生理機能は何か? ビスフェノールAはどのように影響するのか?

本研究では、マウス脳における ERR γ の標的核内受容体や転写因子、あるいは ERR γ を標的とする核内受容体や転写因子について ChIP アッセイで調べた。その結果、神経分化の制御因子である Pax6 が ERR γ のプロモーターに結合して転写を活性化することが明らかとなった。さらに、ERR γ が ERR α プロモーターに結合して転写を活性化することが判明した。ビスフェノールAはニューロン Neuro2a の伸長を明瞭に阻害したので、これらは ERR γ が脳神経系の発達に重要な役割を担っていることを示唆した。

妊娠マウスに妊娠 1 日目から 16.5 日目まで、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の BPA を強制経口投与方法により暴露し、12.5、14.5、16.5 日の胎仔脳について mRNA の定量実験を行った結果、Pax6 の発現を制御する核内受容体 TLX、オーファン核内受容体である NGFI-B、SMILE、SIRT1 の mRNA 量が胎仔脳内で有意に変化することが明らかとなった。

(6) ERR γ はどんな概日リズムを刻むか? ビスフェノールAはどのようにこのリズム影響するのか?

ショウジョウバエを用いた活動リズムの測定において、通常は朝方と夕方に活動がピークになる「二峰性」を示す。したがって、全体のプロフィールは、朝方から夕方までの明るい時間 (明期) と、夕方から翌日の朝方までの暗い時間 (暗期) に活動が小さい静止期が存在することになる。こうしたショウジョウバエにビスフェノールAを食餌すると、こうした活動リズムに悪影響が明確に示された。すなわち、静止期に活動を示すハエが出現し、交配するとその出現率が非常に高くなることが判明した。これらのハエは「多動性症状」として特徴づけられる。

一つの類型は明期静止期のみが多動性となるハエ群であり、もう一つは明期静止期および暗期静止期の両方が多動性となるハエ群である。この発見は、時計遺伝子になんらかの変異が起こり、概日時計振動に異常が起こったことを示し、今後の解析が必要である。

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 27 件)

1. Distinction of the binding modes for human nuclear receptor ERR γ between bisphenol A and 4-hydroxytamoxifen. Liu, X., A. Matsushima, Okada, H., and Y. Shimohigashi: *J. Biochem.* (査読有) in press.
2. Bisphenol AF is a Full Agonist for the Estrogen Receptor ER α , but a Highly Specific Antagonist for ER β . Matsushima, A., Liu, X., Okada, H., Shimohigashi, M., and Y. Shimohigashi: *Environ. Health Perspect.* (査読有) in press (doi:10.1289/ehp.0901819).
3. Functional role of the C-terminal Helix 12 peptide in the receptor activation mechanism of estrogen-related receptor γ (ERR γ). Liu, X., Matsushima, A., Okada, H., Y. Shimohigashi: *Peptide Science 2009* (査読有) 435-436 (2010).
4. Discriminatory Synergistic Effect of Trp-substitutions in Superagonist [(Arg,Lys)¹⁴⁻¹⁵]nociceptins on ORL1 Receptor Binding and Activation. H. Nishimura, J. Li, K. Iozaki, K. Okada, A. Matsushima, T. Nose, T. Costa, and Y. Shimohigashi: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (査読有) **17(15)**, 5683-5687 (2009).
5. 放射標識化合物を用いた受容体結合試験による特異的受容体の同定・解析: ビスフェノールAが結合する特異的受容体 ERR γ : 岡田浩幸, 下東康幸: *RADIO-ISOTOPES*, (査読有) **58**, 43-46 (2009).
6. Exploration of endocrine disrupting chemicals on estrogen receptor α by the agonist/antagonist differential-docking screening method: T. Nose, T. Tokunaga, and Y. Shimohigashi: *Toxicology Letter* (査読有) **191(1)**, 33-39 (2009).
7. ER α /ERR α nuclear receptor heterodimer directly linked by a flag peptide. S. Ikeda, A. Matsushima, Y. Shimohigashi: *Peptide Science 2008* (査読有) 511-512 (2009).
8. Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR γ among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-1 ERR γ isoform. Y. Takeda, X. Liu, M. Sumiyoshi, A. Matsushima, M. Shimohigashi, Y. Shimohigashi: *Journal of Biochemistry* (査読有) **146**, 113-122 (2009).
9. ERR γ tethers strongly bisphenol A and 4- α -cumylphenol in an induced-fit manner. A. Matsushima, T. Teramoto, H. Okada, X. Liu, T. Tokunaga, Y. Kakuta, and Y. Shimohigashi: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (査読有) **373**, 408-413 (2008).
10. A strategy to explore the target receptor of endocrine disruptors: Estrogen-related receptor γ (ERR γ) as a genuine acceptor of bisphenol A. A. Matsushima and Y. Shimohigashi: *Alternatives to Animal Testing and Experimentation. (AATEX journal)* special issue (査読有) 495-497 (2008).
11. Relationship between the Results of *in vitro* Receptor Binding Assay to Human Estrogen Receptor α and *in vivo* Uterotrophic Assay: Comparative Study with 65 Selected Chemicals: Y. Akahori, M. Nakai, K. Yamasaki, M. Takatsuki, Y. Shimohigashi, and M. Ohtaki. *Toxicology in Vitro* (査読有) **22**, 225-231 (2008).
12. Direct Measure of Fluorescence Intensity for Efficient Receptor-binding Assay: Conjugates of Ethinylcarboxyestradiol and 5(and 6)-Carboxyfluorescein via α,ω -Diaminoalkanes as a Tracer for Estrogen Receptor: D. Asai, T. Tokunaga, K. Kondo, T. Kawaguchi, S. Takayanagi, T. Shinmyozu, M. Nakai, Y. Yakabe, and Y. Shimohigashi: *Journal of Biochemistry* (査読有) **143**, 781-792 (2008).
13. A Docking modeling rationally predicts strong binding of bisphenol A to estrogen-related receptor γ : T. Nose and Y. Shimohigashi: *Protein & Peptide Letters* (査読有) **15**, 290-296 (2008).
14. Direct Evidence Revealing Structural Elements Essential for the High Binding Ability of Bisphenol A to Human Estrogen-related Receptor- γ : H. Okada, T. Tokunaga, X. Liu, S. Takayanagi, A. Matsushima, and Y. Shimohigashi: *Environmental Health Perspectives* (査読有) **116**, 32-38 (2008).
15. Receptor binding characteristics of endocrine disruptor bisphenol A. Chief and Corroborative

Hydrogen Bonds of Bisphenol A Phenol-hydroxyl Group with Arg316 and Glu275 Residues in the Human Nuclear Receptor of Estrogen-related Receptor γ (ERR γ): X. Liu, A. Matsushima, H. Okada, T. Tokunaga, K. Isozaki, and Y. Shimohigashi: *FEBS Journal* (査読有) **274**, 6340-6351 (2007).

16. Structural Evidence for Endocrine Disruptor Bisphenol A Binding to Human Nuclear Receptor ERR γ : A. Matsushima, Y. Kakuta, T. Teramoto, Koshihara, T., X. Liu, H. Okada, T. Tokunaga, S. Kawabata, M. Kimura, and Y. Shimohigashi: *Journal of Biochemistry* (査読有) **142**(4), 517-524 (2007).

[学会発表] (計 86 件)

1. 下東康幸, 劉 曉輝, 岡田浩幸, 松島綾美, 下東美樹, ビスフェノール AF は ER α には強いアゴニスト, ER β には強いアンタゴニストである, 環境ホルモン学会 第 12 回研究発表会, 2009.12.7-8, 東京。
2. 劉 曉輝, 松島綾美, 岡田浩幸, 下東美樹, 下東康幸, ヒト核内受容体 ERR γ ・C 端ヘリックス 12 のリガンド結合性および受容体活性化機構, 環境ホルモン学会 第 12 回研究発表会, 2009.12.7-8, 東京。
3. 酒井大樹, 劉 曉輝, 岡田浩幸, 松島綾美, 下東康幸, 核内受容体 CAR におけるビスフェノール化合物の応答性解析, 環境ホルモン学会 第 12 回研究発表会, 2009.12.7-8, 東京。
4. 錦織充広, 野瀬 健, 下東康幸, 500 化学物質のレチノイド関連オーファン受容体 β 型 (ROR β) への結合性, 環境ホルモン学会 第 12 回研究発表会, 2009.12.7-8, 東京。
5. 池田 伸, 松島綾美, 下東康幸, ER α および ERR ファミリーの共発現細胞でのエストロゲンの効果, 環境ホルモン学会 第 12 回研究発表会, 2009.12.7-8, 東京。
6. 永田祐介, 野瀬 健, 錦織充広, 下東康幸, 核内受容体 Rev-erbs に対するヘム結合性の分光学的測定, 環境ホルモン学会 第 12 回研究発表会, 2009.12.7-8, 東京。

7. 下東美樹, 山田隆弘, 久間祥子, 住吉美保, 古賀啓太, 松島綾美, 中川裕之, 下東康幸, 株化細胞 BG2-c6 を実験モデルとした環境ホルモン・ビスフェノール A のリスク評価, 環境ホルモン学会 第 12 回研究発表会, 2009.12.7-8, 東京。
8. 酒井大樹, 劉 曉輝, 岡田浩幸, 松島綾美, 下東康幸, 核内受容体 PPAR γ における 500 物質のスクリーニング, 環境ホルモン学会 第 12 回研究発表会, 2009.12.7-8, 東京。
9. 下東美樹, 松永裕美, 住吉美保, 岡田浩幸, 古賀啓太, 松島綾美, 下東康幸: 内分泌攪乱化学物質・ビスフェノール A のショウジョウバエ核内受容体に及ぼす影響. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.21-24, 神戸ポートアイランド。
10. 赤岩裕也, 松島綾美, 武田行正, 下東康幸: マウス胎仔期に発現ピークを示す核内受容体遺伝子の解析. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.21-24, 神戸ポートアイランド。
11. 松島綾美, 岡田浩幸, 寺本岳大, 劉 曉輝, 角田佳充, 下東康幸, ビスフェノール A およびその類似体とエストロゲン関連受容体 γ 型 (ERR γ) との X 線結晶構造解析による結合要因解析, 環境ホルモン学会 第 11 回研究発表会, 2008. 12. 13-14, 東京。
12. 下東美樹, 府本 優, 伊藤太一, 劉 曉輝, 松島綾美, 谷村 禎一, Ian A. Meinertzhagen, 中川裕之, 松本 顕, 下東康幸, 環境ホルモン・ビスフェノール A 暴露によるショウジョウバエの行動リズム変異, 環境ホルモン学会 第 11 回研究発表会, 2008. 12. 13-14, 東京。
13. 岡田浩幸, 劉 曉輝, 松島綾美, 下東康幸, エストロゲン受容体 α 型に選択的に結合する環境ホルモン・ビスフェノール AF, 環境ホルモン学会 第 11 回研究発表会, 2008. 12. 13-14, 東京。
14. 劉 曉輝, 松島綾美, 徳永隆俊, 岡田浩幸, 下東康幸, ビスフェノール A のエスト

- ロゲン関連受容体 γ 型への強い結合を支える受容体 Leu345 および Val313 残基、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008. 12. 9-12、神戸ポートアイランド。
15. 下東康幸、胎盤・胎児脳に高発現の自発活性化型核内受容体 $ERR\gamma$ に対する環境ホルモン・ビスフェノール A の結合とリスク、第 101 回日本繁殖生物学会、2008. 9.19、福岡。
16. 下東美樹、堤 俊博、劉 曉輝、徳永隆俊、Ian A. Meinertzhagen、下東康幸、環境ホルモン、ビスフェノール A のショウジョウバエ *in vivo* 継代試験、第 10 回環境ホルモン学会研究発表会、2007.12-10-11、大宮。
17. 松島綾美、寺本岳大、岡田浩幸、劉 曉輝、角田佳充、下東康幸、結晶構造から明らかになったビスフェノール A 受容体の結合構造要因、第 10 回環境ホルモン学会研究発表会、2007.12-10-11、大宮。
18. 徳永隆俊、劉 曉輝、岡田浩幸、松島綾美、下東康幸、ビスフェノール A はステロイドホルモン核内受容体 9 種うち $ERR\gamma$ にのみ結合する、第 10 回環境ホルモン学会研究発表会、2007.12-10-11、大宮。
19. 武田行正、劉 曉輝、松島綾美、下東美樹、下東康幸、ビスフェノール A 受容体 $ERR\gamma$ とそのアイソフォームのヒト脳および生殖器官における発現分布、第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会 合同大会、2007.12.11-15、横浜。
20. Matsushima, A., Takayanagi, S., Tokunaga, T., Liu, X., Okada, H., and Shimohigashi, Y., Estrogen-related receptor γ ($ERR\gamma$) as a special receptor for endocrine disruptor bisphenol A, The 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants - DIOXIN 2007, 2007.9.2-7、東京。
21. 下東康幸. A strategy to explore the Target Receptor of Endocrine Disruptors, Estrogen-related Receptor γ ($ERR\gamma$) as a Genuine Acceptor of Bisphenol A, 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, 2007.8.21-25、東京。
- [図書] (計 0 件)
該当なし
- [産業財産権]
○出願状況 (計 件)
該当なし
○取得状況 (計 件)
該当なし
- [その他]
ホームページ:
<http://lsfb.scc.kyushu-u.ac.jp>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
下東 康幸 (SHIMOHIGASHI YASUYUKI)
九州大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号：00211293
- (2) 研究分担者
角田 佳充 (KAKUTA YOSHIMITSU)
九州大学・大学院農学研究院・准教授
研究者番号：00314360
(H20→H21:連携研究者)
下東 美樹 (SHIMOHIGASHI MIKI)
福岡大学・理学部・講師
研究者番号：60078590
(H20:連携研究者)
野瀬 健 (NOSE TAKERU)
九州大学・大学院理学研究院・准教授
研究者番号：10301334
(H20, 21:連携研究者)
松島 綾美 (MATSUSHIMA AYAMI)
九州大学・大学院理学研究院・助教
研究者番号：60404050
(H20, 21:連携研究者)