

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390056
 研究課題名 (和文) 2光子顕微鏡法による光機能性分子の光活性化を用いたカルシウム依存性細胞機能の解析
 研究課題名 (英文) Analysis of Calcium-dependent cellular functions by using photoactivation with two-photon microscopy
 研究代表者
 根本 知己 (NEMOTO TOMOMI)
 生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授
 研究者番号：50291084

研究成果の概要：

カルシウムイオンは生命活動に重要な役割を担っているが、開口放出、身体の左右差決定等の重要な生理機能については不明の点が多く残っている。そこで、チタン・サファイアレーザー (近赤外フェムト秒レーザー) を励起光源として用いて生体組織中で非線型光学過程の一種である多光子励起過程を用いる蛍光顕微鏡法 (2光子顕微鏡) を展開させた。その結果、他の顕微鏡法では観察不可能な、インタクトな組織深部の微細構造とカルシウムイオン等の分子の同時観察を可能する方法論を確立し、開口放出、身体の左右差決定等の分子機構について重要な知見を得た。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：細胞生理学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：生理学、高機能レーザー、生体分子、発生・分化、生物物理

1. 研究開始当初の背景

非線型光学過程の一種である多光子励起過程を用いた光学顕微鏡 (2光子顕微鏡) は、近赤外域のフェムト秒レーザーを励起光源として用い、他の顕微鏡法では観察不可能な、インタクトな組織深部の分子細胞機構の観察を可能とする。申請者は、この2光子顕微鏡法の応用を推し進めてきた。我々はその過程で蛍光指示薬を用いた各種イオン等の定量的な可視解析法を開発し、細胞内カルシウムイオン濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) の上昇によって引

き起こされる神経、分泌細胞の細胞機能の研究に適応し、特に、開口放出、神経可塑性やイオンチャネルの分布の研究を推進してきた。まず、 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇がトリガーする開口放出は、神経化学伝達物質の分泌の例を待つことなく、シナプス前終末のみならず、様々な内・外分泌腺や血液細胞などの主要な機能であり、シナプス後部においても重要な働きを果たすと考えられている。しかし、この分子機構は観察技術の不足のために分子機構の解明が遅れている。そこで、我々は多光子励

起過程の同時多重染色性を生かした開口放出の新しい網羅的解析法を確立した(Nemoto, T., *et. al.*, *Nature Cell Biol.*, 2001; Takahashi, N., *et. al.*, *Science*, 2002; Nemoto, T., *et. al.*, *J. Biol. Chem.*, 2004; Liu, T.-T., *et. al.*, *J. Physiol.*, 2005; Kishimoto, T., *et. al.*, *EMBO J*, 2006)。本研究ではこれを発展させ、代表的な分泌細胞の開口放出機構の解明を進める。一方、2光子顕微鏡は細胞内部のサブミクロンの生理的構造を光機能性分子であるケージド試薬で刺激できる新しい細胞機能の解析法である。我々は、2光子励光活性化をケージドグルタミン酸 MNI-Glu に与えることで、単一スパインを刺激する方法論を確立し(Matsuzaki, M., *et. al.*, *Nature Neurosci.*, 2001)、スパイン形態と機能に強い相関があることを明らかにした。同様にケージドカルシウムを用いることで、カルシウム依存性イオンチャネルの機能的マッピングが可能であることも見出し出している。更に最近、驚くべきことに、我々は胚分化の過程でカルシウムイオンの流入が体の左右の決定機構に重要な役割を担っている可能性を示唆するデータを得た。このように、我々は、未知のカルシウムシグナルの機能の発見と、それを可視化解析する新しい方法論の確立を推進してきた。

2. 研究の目的

これまでの研究成果をふまえ、我々の開発してきた2光子顕微鏡による新規的な分子細胞機能アッセイを用い、以下の研究目的を設定し、研究を推進した。

(1) カルシウム依存性開口放出の分子細胞機構の解明

カルシウム依存性開口放出機構は神経系以外にも、内分泌・外分泌腺、血液細胞など全ての細胞で利用されている。開口放出に関与する分子のリストアップは進んでいるが、現象の測定が困難であるために、分子機構の理解は大きな壁に直面している。我々は開口放出を網羅的かつナノメータースケールで観察する独自手法を開発し、膵外分泌腺・副腎髄質で「逐次開口放出」を世界で初めて実証し(Nemoto, T., *et. al.*, *Nature Cell Biol.*, 2001; Kishimoto, T., *et. al.*, *EMBO J*, 2006)、さらに膵β細胞で完全融合過程の可視化に成功した(Takahashi, N., *et. al.*, *Science*, 2002)。また、神経分泌モデル株化細胞(PC12細胞)においてシナプス様小胞の一過性の融合細孔形成による開口放出・エンドサイトーシスを計測する新しい方法の開発に成功した(Liu, *et. al.*, *J. Physiol.*, 2005)。そこで、SNARE関連タンパク質に代表される分子の開口放出への関与を直接測定し解明することを可能とする実験系の確立を目的とした。特に、上記の系の特徴を利用して、カルシウムによるトリガ

一機構など開口放出現象の根本的な理解を進めるために、開口放出現象を確実に可視化測定しながら、膜融合関連分子動態を、多重同時可視化し、蛍光エネルギー移動法(FRET)等を用いて観察、比較することを可能とする実験系の確立を目的とした。

(2) 開口放出の新しい測定法の開発

研究項目1の成果を神経細胞に応用して、シナプス前終末における分泌小胞の開口放出や樹状突起の小胞輸送の直接的網羅的観察法を開発し、シナプス可塑性の定量化や分子基盤解明を進める事を目的とした。

(3) 水・電解質輸送機構の解明

外分泌腺においては、K⁺、Cation、Cl⁻の3種類のイオンチャネルがあり、その空間分布が電解質輸送の基礎であると考えられている。最近、齧歯類膵臓外分泌腺において水チャネルがクローニングされたという報告がなされたが(Rai, T., *Biophys. Biochem. Res. Comm.*, 2005)、どのように電解質輸送に関与しているかといった生理的機能は不明である。光活性化物質であるケージドカルシウムを利用することが可能な実験系を確立し、旧来の電気生理的手法では解明できなかった電解質輸送の分子機構を明らかにすることを目的とした。

(4) 胚分化・左右軸決定におけるカルシウムイオンチャネルの新規機能

我々は原腸陥入期のマウス胚表面にあるノードと呼ばれる部位の繊毛が左向きの水流を作ることを発見した(Nonaka, S., *et. al.*, *Nature*, 2002; Nonaka, S., *et. al.*, *Cell*, 1998)。このノード流ベクトルの情報は、左側特異的に発現する遺伝子(nodal, lefty)の発現を経て、個体の左右性へとつながっていくことは解っている。しかしベクトル流がどのような分子機構で発現レベルの非対称性を生み出しているかについては決着をみていない。最近、ノードの左側でのみ細胞内遊離カルシウムイオン濃度が上昇するという報告がなされている。さらに、ノード流を受けている繊毛の根元にある機械刺激受容型カルシウムチャネルPKD2の遺伝子欠損マウスでは、ノード流は保たれているのに、nodalの発現が消失し、左右差が無くなることが報告されている(McGrath, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2003)。そこで、本課題ではカルシウム動態の身体左右差決定における生理的役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、我々が既に所有、維持管理する倒立、正立型2光子顕微鏡システム3台を用いて実験を実施した。

(1) カルシウム依存性開口放出の分子細胞機構の解明

2光子励起の同時多重染色性を用いて水溶性蛍光色素分子による開口放出の観察と同時に、小胞性及び細胞膜性融合関連タンパク質 v-, t-SNARE を染色し、SNARE 複合体形成と融合細孔形成の関係を蛍光分子の細胞内動態を時間分解能を上げて精密に測定することとした。特に、TEPIQ 法を用いて、古典的空間分解能以下のシナプス小胞様の分泌小胞の動態についても可視化し、薬理実験などを実施した。

(2) カルシウム依存性の水・電解質輸送の2光子断層イメージング

水溶性蛍光色素を細胞外液に加えることで、腺構造をできるだけ無傷に作成すると、腺腔部色素の希釈効果により電解質輸送が可視化されることを我々は発見していた (Oshima, A., *et al.*, *Cell Calcium*, 2005)。そこで、この可視化法に、紫外線閃光によるケージド Ca^{2+} の光活性化法を取り入れて、膵臓外分泌腺に適用し、生理的な細胞内カルシウムイオン濃度の上昇と水・電解質輸送の関係を直接的に検討する系の確立を行った。水チャネル AQP12 が分泌小胞膜へ局在することも報告されており (Rai, T., *et al.*, *Biophys. Biochem. Res. Comm.*, 2005)、その溶液輸送の寄与についても可視化解析を試みた。

(3) 胚分化・左右軸決定におけるカルシウムイオンチャネルの新規機能

胚分化の過程においてカルシウム濃度上昇の非対称性が左右性の決定に重要な役割を担っている可能性が最近指摘されている。胚の分化過程におけるカルシウム動態と機能を明確化し、カルシウムチャネルの役割について包括的に理解するため、子宮内部を模倣して生理的な環境を維持し、初期胚全体でカルシウム動態を観察する実験系を構成し、Fura-2-AM 体を負荷した胚を用い、正立型²光子顕微鏡によって系を確立した。

4. 研究成果

(1) 2光子顕微鏡法の展開

未知のカルシウムシグナルの機能の発見を目標として、それを可視化解析する新たな2光子顕微鏡による新規的な分子細胞機能アッセイの確立に成功した。特に、顕微鏡用の超短光パルス幅を計測するオートコリレータ一式、及び対物後のパルス幅を最適化するための群速度補正装置を用いて、光機能性分子の光活性化と断層イメージングを同時に実施することが可能な光学的要件を網羅的に検索した。その結果、70 フェムト秒というパルス幅をほぼ発振可能な全域において

実現することに成功した。このような最適化された条件では侵襲性が最も低くなった。

(2) 胚分化・左右軸決定に関する研究

2光子顕微鏡によってノードを構成する細胞内のカルシウム動態を安定的に *in vivo* 可視化する系の確立を連携研究者、基礎生物学研究所・野中茂紀准教授 (初年度は研究分担者) と実行した。マウス子宮内部と同様に生理的な条件を長時間に渡って維持すると同時に深部断層イメージングを実施することに成功した。その結果、発生段階におけるマウス胚におけるカルシウム振動現象の時空間分布が明らかになり、カルシウム振動はレイトバッド期から観察されるが、その時点では振動そのものに左右性は認められなかった。従って、それ以降にカルシウムシグナルの非対称性が獲得される可能性が新たに判明した。

(3) カルシウム依存性開口放出と水・電解質輸送の分子機構

膵臓ランゲルハンス島標本、膵β細胞標本に蛍光タンパク質による蛍光タグ化法や TEPIQ 法を適用し、回折限界以下のシナプス小胞様の分泌小胞の動態を捉えることに成功した。さらに薬理学的実験による大型有芯小胞との動態の比較により、その小胞動態の分子基盤に関する知見を得た。また、新たに、九州大学作成のノックアウトマウスを対象に2光子断層イメージングを用いた細胞内遊離カルシウムイオン濃度と開口放出の同時可視による定量的な解析を実施し、GABA_A 受容体結合分子の小胞輸送における機能について新たな知見を得ることに成功した。膵臓外分泌腺細胞ではカルシウム依存性の電解質輸送が生理的な逐次開口放出に重要であることと、その生理機能実現のためには分泌顆粒膜上の AQP12 分子が必須であることが示唆された。

(4) *in vivo* 可視化アッセイや生理活性研究への応用

本課題の研究遂行過程に於いて2光子顕微鏡法を *in vivo* 可視化アッセイや生理活性研究への応用可能性を広げること成功した。特に、生体肝組織や皮膚組織、リンパ系組織への適用により *in vivo* FRAP 法の開発や第2高調波発生による結合組織の非侵襲的可視化に成功した (特許出願準備中)。また、世界で最も開口波長の短い新たな群青色蛍光タンパク質を用いたタグ化技術を用いることで、2光子断層イメージングにおいて1波長励起で4つの蛍光波長成分を完全同時可視化する方法論の開発に世界で初めて成功した。以上のような非線形光学過程を用いた定量的可視化解析を可能とする方法論の確立から、様々な生体組織におけるカルシウム依存

性の生理機能調節機構の分子基盤の可視化解析について、さらなる展開の可能性が拓けてきた。

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 10 件)

- ①Wataru Tomosugi, Tomoki Matsuda, Tomomi Tani, Ippei Kotera, Kenta Saito, Kazuki Horikawa, Tomomi Nemoto, Takeharu Nagai, An ultramarine fluorescent protein with high photostability and pH insensitivity, Nature Method, 印刷中, 査読有
- ②野中茂紀, 胚まるごとのイメージングを可能にする顕微鏡 DSLM、メディカルバイオ、6、7-8、2009、査読無
- ③根本知己, 光の回折限界を超える蛍光イメージング技術、ぶんせき、日本分析化学会、409、8-13、2009、査読有
- ④根本知己, 3光子励起過程と2光子励起過程を同時に用いた外分泌腺の自家蛍光イメージング、細胞工学、秀潤社、27、861、2008、査読無
- ⑤野中茂紀、ノードの繊毛と水流、細胞工学、27、564-569、2008、査読無
- ⑥Tomomi Nemoto, Living cell functions and morphology revealed by two-photon microscopy in intact neural and secretory organs, Mol. Cell, 26, 113-120, 2008, 査読有,
http://molcells.inforang.com/article_pdf/Ksmcb/26/Ksmcb26-2-2.pdf
- ⑦根本知己, 2光子顕微鏡による膜動態可視化解析技術の新展開、薬学雑誌, 128, 513-520, 2008, 査読有,
http://nels.nii.ac.jp/els/110006656190.pdf?id=ART0008673401&type=pdf&lang=jp&host=cinii&order_no=&ppv_type=0&lang_sw=&no=1243412158&cp=
- ⑧Hiroyasu Hatakeyama, Noriko Takahashi, Takuya Kishimoto, Tomomi Nemoto, Haruo Kasai, Two cAMP-dependent pathways differentially regulate exocytosis of large dense-core and small vesicles in beta cells, J. Physiol., 582, 1087-98, 2007, 査読有、

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/117973475/PDFSTART>

- ⑨Chiming Wei, Takeharu Nagai, Wenchi Wei, Tomomi Nemoto, Muhammad Awais, Osamu Niwa, Ryoji Kurita, Yashinobu Baba, New advances in Nanomedicine: Diagnosis and Preventive Medicine, Med. Clin. N. Am., 91, 871-879, 2007, 査読有
- ⑩河西春郎、根本知己、高橋倫子、畠山裕康、岸本拓哉、緒方衝、松崎政紀、野口潤、安松信明、2光子レーザー顕微鏡、病理と臨床、25、546-552、2007、査読無

[学会発表] (計 34 件)

- ①鍋倉淳一、和氣弘明、高鶴祐介、江藤圭、稲田浩之、Sun Kwang Kim, 根本知己、ニューロンとグリアの生体イメージング、第4回イメージングサイエンスシンポジウム、自然科学研究機構、2009年3月24日、岡崎コンファレンスセンター、岡崎市
- ②野中茂紀、動物胚の4次元イメージング、第4回イメージングサイエンスシンポジウム、自然科学研究機構、2009年3月24日、岡崎コンファレンスセンター、岡崎市
- ③Takashi Kanematsu, Tomomi Nemoto, Masato Hirata, Deficiency of PRIP gene in mice exhibits a phenotype of hyperinsulinemia, 第82回薬理学会年会、2009年3月16-18日パシフィコ横浜、横浜市
- ④根本知己、非線形光学を利用したバイオ分子イメージング~2光子顕微鏡による *in vivo* イメージングの展開、ソニーオープンラボ第3回講演会、2009年3月4日、東京医科歯科大学、東京都
- ⑤根本知己、2光子顕微鏡を用いた細胞機能計測と *in vivo* イメージング、防衛医科大学「バイオを考える」シンポジウム、2009年2月27日、所沢市
- ⑥根本知己、多光子励起過程を用いた細胞機能・動態の *in vivo* 可視化、環境医学研究所合同シンポジウム、2009年2月16日、名古屋大学環境医学研究所、名古屋市
- ⑦Tomomi Nemoto, Recent development in microscopic analysis using two-photon excitation and non-linear process, ISNM2009 and Asian Core Symposium-Nano

and Biomedical Molecular Science,
February 6, 2009, Okazaki

- ⑧Tomomi Nemoto, Neural and secretory activities revealed by two-photon microscopy, The 6th Asian Biophysical Association (ABA) Symposium, January 11-14, 2009. Hong Kong University of Science and Technology, Hong-Kong, China
- ⑨根本知己, Two-photon microscopy for in-vivo molecular cell biology of neural and secretory function, 国立遺伝学研究所, NIG Biological Symposium, 2008年12月24日, 三島市
- ⑩友杉 亘, 松田知己, 谷 知己, 根本知己, 小寺一平, 齊藤健太, 堀川一樹, 永井健治, 高いフォトスタビリティとプロトン非感受性を特徴とする群青色蛍光タンパク質の開発, 平成20年度日本顕微鏡学会, 北海道支部学術講演会, 2008年12月13日, 北海道大学歯学部, 札幌市
- ⑪根本知己, 非線形光学と細胞機能計測, 多次元共同脳科学推進センターシンポジウム, 虎ノ門パストラル, 2008年12月6日, 東京都
- ⑫Tomomi Nemoto, Development in imaging and stimulation by using multi-photon excitation process, 2008 Annual Meeting of the Spectroscopical Society of Japan, November 21, 2008, Katahira campus, Tohoku Univ, Sendai, Japan
- ⑬Yusuke Takatsuru, Tomomi Nemoto, Junichi Nabekura, The dendritic spine of layer V pyramidal neuron in contralateral area of focal ischemia was actively remodeling in somatosensory cortex, Neuroscience 2008, November 15-19, 2008, Washington DC, United States
- ⑭根本知己, 2光子顕微鏡による神経グリア細胞動態のニューロフォトニクス, 第29回日本レーザー医学会総会, 2008年11月15-16日, 東京工科大学, 八王子市
- ⑮Shigenori Nonaka, Three-dimensional tracking of growing microtubule ends by two-photon microscopy, 39th NIPS International Symposium & 7th OIB Symposium, 2008年11月13日, 岡崎コンファレンスセンター, 岡崎市
- ⑯Tomomi Nemoto, Potential of two-photon microscopy for analysis of living organ, 39th NIPS international Symposium & 7th OIB Symposium, Okazaki conference center, November 10, 2008, Okazaki, Japan
- ⑰Tomomi Nemoto, in vivo functional imaging for secretion and neural activities by two-photon microscopy, The 9th international congress of cell biology, October 11, 2008, Seoul, Korea
- ⑱根本知己, 多光子励起過程を用いた非侵襲的な可視化技術の展開, 第23回生体・生理工学シンポジウム, 2008年9月28-30日, 名古屋大学, 名古屋市
- ⑲Tomomi Nemoto, Principle and potential of two-photon microscopy, The 31st Annual meeting of the Japan society of Neuroscience, 2008年7月9-11日, 東京国際フォーラム, 東京都
- ⑳根本知己, 生体中の細胞・分子機能ライブイメージング, 原子・分子・光科学 (AMO) 討論会, 2008年6月13-14日, 首都大学東京, 八王子市
- ㉑市川壮彦, Philipp Keller, Ernst Stelzer, 野中茂紀, New microscope enabling 3D live imaging of embryos, 第41回日本発生物学会大会, 2008年5月28日, 徳島市
- ㉒根本知己, 2光子顕微鏡による神経・分泌機能の可視化技術の展開, 第85回生理学会大会, 2008年3月25-27日, 京王プラザホテル, 東京都
- ㉓根本知己, 2光子顕微鏡によるバイオイメージングの展開と細胞機能の解析への応用, 第8回情報バイオロニクス講演会, 2008年1月11日, 東北大学片平キャンパス, 仙台市
- ㉔根本知己, 2光子顕微鏡を用いた神経・分泌細胞の機能解析, 第45回生物物理学会年会, 2007年12月21日-23日, パシフィコ横浜, 横浜市
- ㉕根本知己, 2光子顕微鏡による生細胞機能の蛍光イメージング, 日本分光学会「生細胞分光部会」シンポジウム, 2007年12月14日, 東京工業大学すずかけ台キャンパス,

横浜市

- ②⑥ 根本知己, 和氣弘明, 鍋倉淳一, 2光子顕微鏡による *in vivo* イメージング技術の将来, 日本光学会年次学術講演会, 2007年11月26-28日, 大阪大学コンベンションセンター, 吹田市
- ②⑦ Tomomi Nemoto, *in vivo* functional imaging of neural and secretory activities by two-photon microscopy, China-Japan Symposium of Nano-Chemical Biology, November 9-10, 2007, 中国科学院化学研究所, 北京, 中華人民共和国
- ②⑧ Tomomi Nemoto, Two-photon microscopy for *in vivo* analysis of neural and secretory activities, Third Annual Conference of the American Academy of Nanomedicine (AANM), September 7-9, 2007, San Diego, United States
- ②⑨ 根本知己, 超短光パルスレーザーによる多光子励起過程を用いた細胞機能のイメージング, 東京工業大学大学院理学系研究科物性物理学専攻松下研究室セミナー, 2007年7月20日, 東京工業大学大岡山キャンパス, 東京都
- ③⑩ 根本知己, レーザー顕微鏡の現状と可能性 -2光子顕微鏡を中心に, 第1回生体分子イメージングの新たな技術開発に関する研究会, 2007年6月28日, 愛知県産業貿易館, 名古屋市
- ③⑪ 根本知己, *in vivo* functional imaging of neural and secretory activities by using two-photon microscopy, 第40回日本発生活物学会・第59回細胞生物学会合同大会第127回年会, 2007年5月29日, 福岡国際会議場, 福岡市
- ③⑫ 和氣弘明, 江藤圭, 稲田浩之, 高鶴裕介, 根本知己, 鍋倉淳一, 多光子励起法による大脳皮質の *in vivo* imaging, 平成19年度生理学研究会「グリア細胞による脳機能調節機構の解明 新しいグリア研究の手がかりを求めて」, 2007年4月26日, 生理学研究所, 岡崎市
- ③⑬ Tomomi Nemoto, Two-photon microscopy for *in vivo* deep imaging of the structure and function of living cells and tissues, 1st International Symposium on Nanomedicine -from Basic to Applications- (ISNM2007)

& 2nd Molecule-Based Information Transmission and Reception (MB-ITR2007), April 20-22, 2007, Okazaki, Japan

- ③⑭ 和氣弘明, 高鶴祐介, 根本知己, 鍋倉淳一, 2光子顕微鏡による *in vivo* imaging, 第5回理研・分子研合同シンポジウム エクストリームフォトニクス研究 -バイオイメージング-, 2007年4月17日, 理化学研究所, 和光市

[図書] (計3件)

- ① Tomomi Nemoto, Artech House, Inc., ***Nanomedicine Science and Engineering*** (ed. M. J. Schulz), Ch. 20: Two Photon Microscopy for *in vivo* Analysis of Neural and Secretory Activities, 2009 (印刷中)
- ② 根本知己, (株) オーム社, 2光子顕微鏡を用いた生体組織細胞機能の非侵襲的な可視化解析法, 2008, 25-38
- ③ 根本知己, (株) 化学同人, 別冊化学: 分子イメージング最前線-蛍光プローブが拓くライフサイエンスの未来, 第4章: 2光子顕微鏡による *in vivo* 可視化技術, 2007, 77-82

[その他]

ホームページ等

<http://www.nips.ac.jp/tp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根本 知己 (NEMOTO TOMOMI)
生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授
研究者番号: 50291084

(2) 研究分担者(2007年度)

野中 茂紀 (NONAKA SHIGENORI)
基礎生物学研究所・時空間制御研究室・准教授
研究者番号: 90435529

(3) 連携研究者(2008年度)

野中 茂紀 (NONAKA SHIGENORI)
基礎生物学研究所・時空間制御研究室・准教授
研究者番号: 90435529