

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月25日現在

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究(A)
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21240028
 研究課題名（和文） 成体脳におけるニューロン新生の意義について

研究課題名（英文） The significance of adult neurogenesis

研究代表者

影山 龍一郎（KAGEYAMA RYOICHIRO）

京都大学・ウイルス研究所・教授

研究者番号：80224369

研究成果の概要（和文）：成体脳ニューロン新生の意義を明らかにするために、遺伝子改変マウスを用いて成体脳ニューロン新生を阻害した。嗅覚依存性の行動を調べたところ、天敵臭忌避反応や、オスにおける見知らぬオスに対する攻撃行動とメスに対する性行動が障害され、さらにメスでは妊娠・出産率の低下、母性行動の障害が起こった。以上から、成体脳ニューロン新生は、天敵臭忌避反応、性行動、母性行動といった先天的にプログラムされた嗅覚依存的行動にきわめて重要な役割を担うことが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：To understand the significance of adult neurogenesis, we genetically ablated newly born neurons in the adult mouse brain. Mutant mice showed defects in predator odor avoidance. Furthermore, mutant males displayed deficits in male-male aggression and sexual behaviors toward females, while mutant females displayed deficits in fertility and nurturing. These results suggest that adult neurogenesis plays an essential role in predator avoidance and gender-specific responses that are olfactory-dependent and innately programmed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	15,400,000	4,620,000	20,020,000
2010年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
2011年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
総計	36,400,000	10,920,000	47,320,000

研究分野：神経発生生物学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：成体脳、ニューロン新生、神経幹細胞、海馬、歯状回、嗅球

1. 研究開始当初の背景

成体脳のニューロンは一般に再生しないが、例外として側脳室の上衣下層(subventricular zone of lateral ventricle, LV-SVZ)および海馬歯状回の顆粒細胞下層(subgranular zone of dentate gyrus, DG-SGZ)の2か所でニューロン新生が起こる。いずれの領域にも成体神経幹細胞が存在し、ほぼ一生の間、絶えずニューロンを生み出す。側脳室の上衣下層で生まれた細胞は、前側に遊走し、嗅球のニューロンである顆粒細胞や傍糸球体細胞に分化する。一方、海馬

歯状回の顆粒細胞下層で生まれた細胞は歯状回のニューロンである顆粒細胞に分化する。これらのニューロンは、外部刺激に対する弁別、記憶、学習に関わることが示唆されているが、その重要性・意義についてはよくわかっていなかった。この研究の遅れは、成体脳のニューロン新生を標識したり止めたりする有効な手段が無かったためである。例えば、X線照射や抗癌剤投与による神経幹細胞の増殖抑制が試みられてきたが、抑制が不十分であることとニューロンに対する副作用のため、実験結果の解釈

に疑問がもたれてきた。我々は、Nestin-CreERT2 マウスを NSE-Stop-DTA マウス (Cre 活性により Stop カセットが除かれてニューロン特異的にジフテリア毒素が発現し、細胞死を引き起こす) と交配して得られた Nestin-CreERT2;NSE-Stop-DTA マウスにタモキシフェンを投与することによって任意の時期に成体脳のニューロン新生を抑制できることを示し、上記の問題点を克服することに成功した。嗅球では経時的に古いニューロンは新生ニューロンと置き換わっていくが、ニューロン新生を阻害すると嗅球の構造が維持できなくなることで、一方、海馬歯状回ではニューロン新生によってニューロンの総数が増加するが、ニューロン新生の阻害によって増加が見られなくなることがわかった。このように、ニューロン新生は成体脳においてその構造の維持やニューロン数の制御に非常に重要な役割を担うことが明らかになった。また、ニューロン新生阻害によって1ヶ月以内に海馬依存性の空間記憶に異常が起こることがわかった。

2. 研究の目的

成体脳におけるニューロン新生を抑制すると、臭い情報処理に重要な役割を担う嗅球のニューロン数が半分以下に減少するが、臭いの嗅ぎ分けや記憶には明らかな異常が見られなかった。嗅覚に依存した機能における新生ニューロンの役割を明らかにするために、ニューロン新生を抑制した遺伝子改変マウスの嗅覚依存行動を解析した。

3. 研究の方法

生後2ヶ月齢の Nestin-CreERT2;NSE-Stop-DTA マウスにタモキシフェンを投与して、経時的に主嗅球および副嗅球の組織学的解析を行い、ニューロン数を定量した。また、タモキシフェンを投与後2ヶ月以上経った Nestin-CreERT2;NSE-Stop-DTA マウスおよびコントロールマウスを用いて、各種嗅覚依存行動を解析した。

4. 研究成果

(1) ニューロン新生による主嗅球および副嗅球の維持

タモキシフェン投与により、成体脳神経幹細胞およびそれらから産生される新生ニューロンを選択的に標識可能な遺伝子改変マウス (Nestin-CreERT2;R26-stop-CFP) を用いて、副嗅球における新生ニューロンの組み込みについて長期的観察を行った。その結果、副嗅球においても主嗅球同様、新生ニューロンが一生涯を通じて組み込まれていることがわかった。また、成体脳における副嗅球の顆粒細胞の総数は変わらないことから、新生ニューロンは既存のニュー

ロンと入れ替わりながら副嗅球の神経回路に組み込まれていることが明らかとなった (図1)。さらに主嗅球では一生涯を通じて既存のニューロンの大部分が新生ニューロンと入れ替わるのに対して、副嗅球では既存のニューロンの20%程度しか新生ニューロンと入れ替わっておらず、両方で新生ニューロンが組み込まれる割合が大きく異なることがわかった。

次に、2ヶ月齢の Nestin-CreERT2;NSE-Stop-DTA マウスにタモキシフェンを投与して、主嗅球および副嗅球の組織学的解析を行ったところ、時間の経過とともに主嗅球および副嗅球の顆粒細胞は減少していった。特に主嗅球の顆粒細胞層深層部では、顆粒細胞の欠落した領域が見られた。この結果より、持続的なニューロン新生は嗅球の顆粒細胞数および神経回路の維持に必須であることが明らかとなった。

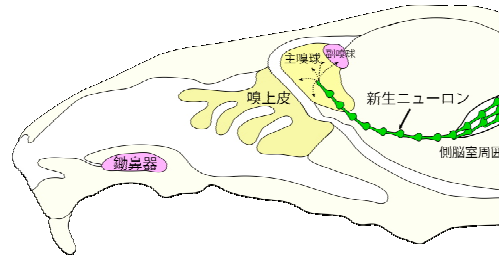


図1：成体脳新生ニューロンは主嗅球と副嗅球に組み込まれている。

(2) 天敵臭忌避反応

匂い識別能力について調べたところ、ニューロン新生を阻害したマウスは嗅球組織が崩壊しているにも関わらず、野生型マウスと同様に、光学異性体の関係にある非常によく似た匂い分子を識別することができた。この結果から、成体脳ニューロン新生は単純な匂いの識別には必須ではないことがわかった。

次に、天敵臭に対する応答を調べた。天敵臭の一つである TMT (trimethylthiazoline) はキツネの肛門から分泌される匂い分子で、マウスはこの匂いを嗅ぐと忌避反応を示すことが知られている。TMT に対する応答を調べたところ、野生型マウスもニューロン新生を阻害したマウスも共に天敵臭に対して忌避反応を示した。ところが、TMT と報酬 (エサ) を同時に提示してやると、野生型マウスは TMT に対して忌避反応を示してエサを食べようとしなないのに対し、ニューロン新生を阻害したマウスは天敵臭に対して忌避反応を示さず、エサを食べ始めた。さらに TMT と報酬の提示を繰り返すと、ニューロン新生を阻害したマウスは報酬がない状態でも TMT に近づくようになった (図2)。以上の結果から、ニューロン新生を阻

害すると天敵臭に対する応答が変化することが明らかとなった。

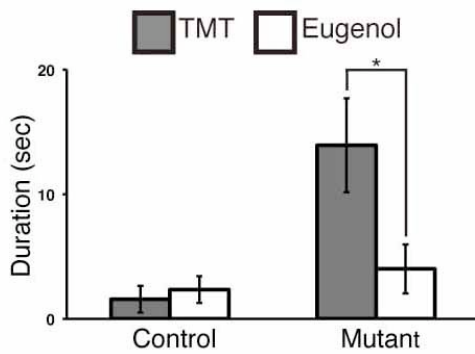


図2：天敵臭(TMT)は報酬と一緒に、コントロール臭(Eugenol)は報酬無しで提示した。コントロールマウスは報酬があっても天敵臭に近寄ろうとはしないが、ニューロン新生を阻害した mutant マウスは報酬があると天敵臭に近寄るようになった。

(3) フェロモンに依存した性特異的行動

次に、フェロモンによって誘起される様々な性特異的行動について解析した。まず、オスマウスの攻撃行動について調べた。野生型オスマウスを1週間個別飼育し、馴染みのないオスをそのケージに入れてやると、オスマウスは侵入者に対して攻撃行動を示すことが知られている。ところが、ニューロン新生を阻害したマウスでは、このような侵入者に対する攻撃行動はほとんど見られなかった。次に、野生型メスマウスに対するオスマウスの交尾行動を調べたところ、ニューロン新生を阻害したマウスはメスマウスに対して交尾行動を示さず、メスマウスに膣栓(plug)はほとんど観察されなかった。これらの結果から、成体脳ニューロン新生を阻害すると攻撃行動や交尾行動など、オス特異的な行動に異常が見られることが明らかとなった。

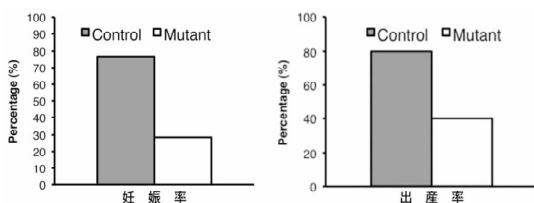


図3：ニューロン新生を阻害したメスマウスは、妊娠成立の割合が著しく低下した(左)。さらに、妊娠が成立しても出産に至る率が半減した(右)。

ニューロン新生を阻害したメスマウスを解析したところ、plug がつきにくく、また plug が確認できたマウスのうち、仔を無事に出産できたマウスの割合も野生型マウスのおよそ半分程度であった(図3)。すなわち、

ニューロン新生を阻害したメスマウスは妊娠率が低下し、また妊娠を継続できず、流産しやすくなっていることがわかった(図3)。さらに、ニューロン新生を阻害したメスマウスは仔を出産しても、積極的に子育てを行わず、仔を放置したままであった。新生仔の胃の中には母乳がほとんど確認されず、新生仔のほとんどは生後24時間以内に死亡した(図4)。これらの結果から、成体脳ニューロン新生を阻害すると妊娠の継続や子育てなど、メス特異的な行動にも大きな異常が見られることが明らかとなった。

コントロール ニューロン新生を マウスの仔 阻害したマウスの仔

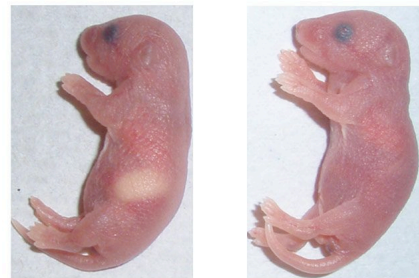


図4：ニューロン新生を阻害した母親マウスから産まれた仔の胃の中にはほとんど母乳が見られなかった。

以上の結果から、成体脳ニューロン新生は、天敵臭に対する応答、性行動や子育てなど、先天的にプログラムされた匂い応答に必須であることがわかった。

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25件)

- (1) Horn, S., Kobberup, S., Jørgensen, M.C., Kalisz, M., Klein, T., Kageyama, R., Gegg, M., Lickert, H., Lindner, J., Magnuson, M.A., Kong, Y.-Y., Serup, P., Ahnfelt-Rønne, J., Jensen, J.N. (2012) *Mind bomb 1* is required for pancreatic b-cell formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** in press.
- (2) Imayoshi, I., Tabuchi, S., Hirano, K., Sakamoto, M., Kitano, S., Miyachi, H., Yamanaka, A., and Kageyama, R. (2012) Light-induced silencing of neural activity in Rosa26 knock-in mice conditionally expressing the microbial halorhodopsin eNpHR2.0. **Neurosci. Res.** in press.
- (3) Imayoshi, I., Hirano, K., Kitano, S., Mitachi, H., and Kageyama, R. (2012) In vivo evaluation of PhiC31 recombinase activity in transgenic mice. **Neurosci. Res.** in press.

- (4) Imayoshi, I., Hirano, K., Sakamoto, M., Miyoshi, G., Imura, T., Kitano, S., Mitachi, H., and Kageyama, R. (2012) A multifunctional teal-fluorescent Rosa26 reporter mouse line for Cre- and Flp-mediated recombination. **Neurosci. Res.** 73, 85-91. DOI: 10.1016/j.neures.2012.03.008
- (5) Sparrow, D.B., Chapman, G., Smith, A.J., Mattar, M.Z., Major, J.A., O'Reilly, V.C., Saga, Y., Zackai, E.H., Dormans, J.P., Alman, B.A., McGregor, L., Kageyama, R., Kusumi, K., and Dunwoodie, S.L. (2012) A mechanism for gene-environment interaction in the etiology of congenital scoliosis. **Cell** 149, 295-306. DOI:10.1016/j.cell.2012.02.054
- (6) Ueo, T., Imayoshi, I., Kobayashi, T., Ohtsuka, T., Seno, H., Nakase, H., Chiba, T., and Kageyama, R. (2012) The role of *Hes* genes in intestinal development, homeostasis and tumor formation. **Development** 139, 1071-1082. DOI:10.1242/dev.069070
- (7) Bae, Y.-H., Park, H.-J., Kim, S.R., Kim, J.Y., Kang, Y. Kim, J.A., Wee, H.-J., Kageyama, R., Jung, J.S., Bae, M.-K., and Bae, S.-K. (2011) Notch1 mediates visfatin-induced FGF-2 upregulation and endothelial angiogenesis. **Cardiovasc. Res.** 89, 436-445. DOI: 10.1093/cvr/cvq276
- (8) Matsumoto, A., Onoyama, I., Sunabori, T., Kageyama, R., Okano, H., and Nakayama, K.I. (2011) Fbxw7-dependent degradation of Notch is required for control of symmetry and neuronal-glial differentiation in neural stem cells. **J. Biol. Chem.** 286, 13754-13764. DOI: 10.1074/jbc.M110.194936
- (9) Ohtsuka, T., Shimojo, H., Matsunaga, M., Watanabe, N., Kometani, K., Minato, N., and Kageyama, R. (2011) Gene expression profiling of neural stem cells and identification of regulators of neural differentiation during cortical development. **Stem Cells** 29, 1817-1828. DOI: 10.1002/stem.731
- (10) Shibata, K., Yamada, H., Sato, T., Dejima, S., Nakamura, M., Ikawa, T., Hara, H., Yamasaki, S., Kageyama, R., Iwakura, Y., Kawamoto, H., Toh, H., and Yoshikai, Y. (2011) Notch-Hes1 pathway induces IL-17-producing gd T cells. **Blood** 118, 586-593. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334995
- (11) Niwa, Y., Shimojo, H., Isomura, A., González, A., Miyachi, H., and Kageyama, R. (2011) Different types of oscillations in Notch and Fgf signaling regulate the spatiotemporal periodicity of somitogenesis. **Genes & Dev.** 25, 1115-1120. DOI: 10.1101/gad.2035311
- (12) Sakamoto, M., Imayoshi, I., Ohtsuka, T., Yamaguchi, M., Mori, K., and Kageyama, R. (2011) Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108, 8479-8484. DOI: 10.1073/pnas.1018782108
- (13) Tateya, T., Imayoshi, I., Tateya, I., Ito, J., and Kageyama, R. (2011) Cooperative functions of *Hes/Hey* genes in auditory hair cell and supporting cell development. **Dev. Biol.** 352, 329-340. DOI: 10.1016/j.ydbio.2011.01.038
- (14) Takashima, Y., Ohtsuka, T., González, A., Miyachi, H., and Kageyama, R. (2011) Intronic delay is essential for oscillatory expression in the segmentation clock. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108, 3300-3305. DOI: 10.1073/pnas.1014418108
- (15) Ikeda, K., Kageyama, R., Suzuki, Y., and Kawakami, K. (2010) Six1 is indispensable for production of functional apical and basal progenitors during olfactory epithelial development. **Int. J. Dev. Biol.** 54, 1453-1464. DOI: 10.1387/ijdb.093041ki
- (16) Kobayashi, T. and Kageyama, R. (2010) Hes1 regulates embryonic stem cell differentiation by suppressing Notch signaling. **Genes to Cells** 15, 689-698. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2010.01413.x
- (17) Karlsson, C., Brantsing, C., Kageyama, R., and Lindahl, A. (2010) HES1 and HES5 are dispensable for cartilage and endochondral bone formation. **Cells Tissue Organs** 192, 17-27. DOI: 10.1159/000280416
- (18) Inoue, T., Coles, B., Dorval, K., Bremner, R., Bessho, Y., Kageyama, R., Hino, S., Matsuoka, M., Craft, C., McInnes, R., Temblay, F., Prusky, G., Tano, Y., and van der Kooy, D. (2010) Maximizing functional photoreceptor differentiation from adult human retinal stem cells. **Stem Cells** 28, 489-500. DOI: 10.1002/stem.27
- (19) Shimizu, T., Nakazawa, M., Kani, S., Bae, Y.-K., Shimizu, T., Kageyama, R., and Hibi, M. (2010) Zinc-finger genes *Fezf1* and *Fezf2* control neuronal differentiation by repressing *Hes5* expression in forebrain. **Development** 137, 1875-1885. DOI: 10.1242/dev.047167
- (20) Imayoshi, I., Sakamoto, M., Yamaguchi, M., Mori, K., and Kageyama, R. (2010) Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in the developing and adult brains. **J. Neurosci.** 30, 3489-3498. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4987-09.2010
- (21) Nagahara, H., Ma, Y., Takenaka, Y., Kageyama, R., and Yoshikawa, K. (2009) Spatio-temporal pattern in somitogenesis: a non-Turing scenario with wave propagation.

- Physical Rev. E.** **80**, 0219106(1-7). DOI: 10.1103/PhysRevE.80.021906
- (22) Arai, M., Masada, A., Ohtsuka, T., Kageyama, R., and Ishibashi, M. (2009) The first Hes1 dimer inhibitors from natural products. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** **19**, 5778-5781. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.07.146
- (23) Murata, J., Ohtsuka, T., Tokunaga, A., Nishiike, S., Inohara, H., Okano, H., and Kageyama, R. (2009) Notch-Hes1 pathway contributes to the cochlear prosensory formation potentially through the transcriptional down-regulation of p27(Kip1). **J. Neurosci. Res.** **87**, 3521-3534. DOI: 10.1002/jnr.22169
- (24) Kobayashi, T., Mizuno, H., Imayoshi, I., Furusawa, C., Shirahige, K., and Kageyama, R. (2009) The cyclic gene *Hes1* contributes to diverse differentiation responses of embryonic stem cells. **Genes & Dev.** **23**, 1870-1875. DOI: 10.1101/gad.1823109
- (25) González, A., and Kageyama, R. (2009) Hopf Bifurcation in the Presomitic Mesoderm during the Mouse Segmentation. **J. Theor. Biol.** **259**, 176-189. DOI: 10.1016/j.jtbi.2009.02.00

[学会発表] (計 9 4 件) 代表的なもののみ

- Kageyama, R.: Spatiotemporal regulation of somitogenesis by the oscillator networks of the segmentation clock. Annual Meeting of American Society for Cell Biology, Denver, USA, 12月3日~12月7日, 2011.
- Kageyama, R.: The role of Notch signaling in proliferation and differentiation of neural stem cells. Fondation Des Treilles, France, 10月24日~10月28日, 2011.
- Kageyama, R.: T The oscillator networks in the somite segmentation clock. The Notch Meeting V, Athens, Greece, 10月2日~10月6日, 2011.
- Kageyama, R.: The role of Notch signaling in embryonic and adult neural stem cells. The Company of Biologists Workshops, West Sussex, UK, 9月18日~9月21日, 2011.
- Kageyama, R.: Essential roles of Notch signaling in embryonic and adult neural stem cells. 23rd Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry, Athens, Greece, 8月28日~9月1日, 2011.
- Kageyama, R.: Ultradian oscillations in somite segmentation and other biological events. The 6th bHLH Symposium. Shanghai, China, 5月16日~5月17日, 2011.
- Kageyama, R.: U The role of Notch signaling in proliferation and differentiation of adult

neural stem cells, Joint Japan-Australia-New Zealand Symposium --- Building a Functional Brain, Auckland, New Zealand, 1月29日, 2011.

- Kageyama, R.: Functional significance of neurogenesis in the olfactory bulb. Keystone Symposium --- Adult Neurogenesis, Taos, USA, 1月9日~1月14日, 2011.
- Kageyama, R.: Essential roles of Notch signaling in embryonic and adult neural stem cells, Notch and Stem Cells, Athens, Greece, 10月3日~10月6日, 2010.
- Kageyama, R.: The significance and mechanism of ultradian oscillations in somite segmentation and other biological events, International Workshop on Timing and Dynamics in Biological Systems, Dresden, Germany, 9月26日~9月30日, 2010.
- Kageyama, R.: The role of Notch signaling in embryonic and adult neural stem cells, Perspectives of Stem Cells, Sao Paulo, Brazil, 9月20日~9月24日, 2010.
- Kageyama, R.: The role of Notch signaling in embryonic and adult neural stem cells, ENP Neural Stem Cell Meeting, Abbaye des Vaux de Cernay, France, 6月17日~6月19日, 2010.
- Kageyama, R.: The role of Notch signaling in embryonic and adult neurogenesis, 18th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Lisbon, Portugal, 6月6日~6月9日, 2010.
- Kageyama, R.: The role of Hes1 oscillations in regulation of stem/progenitor cells. The Notch Meeting. Athens, Greece, Sept 27-Oct 1, 2009.
- Kageyama, R.: Ultradian oscillators in somite segmentation and other biological events. Symposium on Developmental Biology, London, UK, June 17-19, 2009.
- Kageyama, R.: The role of Hes1 in proliferation and differentiation of neural stem cells. EMBO Workshop/ 5th International Symposium on bHLH transcription factors. London, UK, May 7-8, 2009.
- Kageyama, R.: Ultradian oscillators in somite segmentation and other biological events. 8th International Conference on Information Processing in Cells and Tissues, Ascona, Switzerland, April 5-9, 2009.

[図書] (計 3 件)

- (1) Kageyama, R., Niwa, Y., Shimojo, H., Kobayashi, T., and Ohtsuka, T. (2010) Ultradian oscillations in Notch signaling regulate dynamic biological events. **Curr. Top. Dev. Biol.** **92C**, 311-331. DOI:

10.1016/S0070-2153(10)92010-3

- (2) Kageyama, R., Niwa, Y., and Shimojo, H. (2010) Developmental timing and oscillating gene expression. **McGraw-Hill 2010 YearBook of Science & Technology**, pp102-104.
- (3) Niwa, Y., Shimojo, H., and Kageyama, R. (2009) Ultradian oscillation networks in somite segmentation and other biological events. In **Systems Biology** (Eds, S. Nakanishi, R. Kageyama, and D. Watanabe) Springer, pp. 199-207.

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称：多能性幹細胞からの神経細胞の分化誘導方法

発明者：影山龍一郎、小林妙子

権利者：国立大学法人京都大学

種類：特許

番号：特願 2009-168045

出願年月日：平成 21 年 7 月 16 日

国内外の別：国内

名称：多能性幹細胞からの神経細胞の分化誘導方法

発明者：影山龍一郎、小林妙子

権利者：国立大学法人京都大学

種類：特許

番号：PCT/JP2010/062014

出願年月日：平成 22 年 7 月 15 日

国内外の別：国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

[http://www.virus.kyoto-](http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/Kageyama/index.html)

[u.ac.jp/Lab/Kageyama/index.html](http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/Kageyama/index.html)

マスコミ報道

- (1) 振動遺伝子 Hes1 が胚性幹細胞の多様な分化応答に寄与：朝日新聞 (平成 21 年 8 月 15 日夕刊 8 面)、京都新聞 (8 月 15 日夕刊 8 面)、日本経済新聞 (8 月 16 日 34 面)、毎日新聞 (8 月 15 日夕刊 7 面) および読売新聞 (8 月 15 日夕刊 2 面)
- (2) 胚性幹細胞における Hes1 オシレーションの意義：NHK 教育テレビ サイエンス ZERO 平成 22 年 4 月 3 日
- (3) 成体脳ニューロン新生と匂い情報処理：NHK 教育テレビ サイエンス ZERO 平成 22 年 6 月 26 日
- (4) 分節時計遺伝子がリズムを刻むにはイントロンによる発現の遅れが必須：朝日新聞 (平成 23 年 2 月 8 日)、京都新聞 (2 月 8 日朝刊)

- (5) 成体脳におけるニューロン新生は先天的な匂い応答に必要である。：京都新聞 (平成 23 年 5 月 3 日 21 面)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

影山 龍一郎(KAGEYAMA RYOICHIRO)

京都大学・ウイルス研究所・教授

研究者番号：80224369

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし