

## 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 3 月 31 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500341

研究課題名（和文）運動ニューロン変性と蛋白分解系：shRNAウイルスによるESCRTと細胞死の解析

研究課題名（英文）Adenovirus-mediated inhibition of proteolytic and cell death pathways in adult rat motoneurons.

研究代表者

渡部 和彦（WATABE KAZUHIKO）

財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・副参事研究員

研究者番号：30240477

研究成果の概要（和文）：筋萎縮性側索硬化症(ALS)において、プロテアソームや ESCRT、オートファジーによる蛋白分解系が凝集体形成や細胞死に深く関わっていることが示唆されており、また ALS の関連遺伝子として TDP-43, FUS などが知られている。本研究では、蛋白分解系に対する shRNA および正常・変異 TDP-43, FUS を発現する組換えアデノウイルスを培養系および成体ラット顔面神経核運動ニューロンに感染導入し、凝集体形成モデルの作製に成功した。

研究成果の概要（英文）：Impairment of proteolytic machineries has been recognized to participate in motoneuron degeneration in ALS. Furthermore, recent identifications of disease-associated genes that include TDP-43 and FUS have led to open a new era in ALS research. We produced recombinant adenovirus encoding wild type and mutant TDP-43 or FUS, and those encoding shRNAs for proteasome (PSMC1), endosome/ESCRT (VPS24) and autophagy (ATG5) systems to investigate whether the coupled gene transductions in motoneurons elicit ALS pathology. Co-infections of adenovirus encoding shRNA for PSMC1 or ATG5 with TDP-43 or FUS adenovirus enhanced cytoplasmic aggregate formation in motoneurons, suggesting that impairment of proteasome, endosome/ESCRT, or autophagy system accelerates TDP-43 and FUS pathology in ALS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：運動ニューロン, TDP-43, FUS, 筋萎縮性側索硬化症, アデノウイルス, プロテアソーム, オートファジー, ESCRT

## 1. 研究開始当初の背景

ALS における運動ニューロン死に関しては、これまで活性酸素・窒素種の関与や、細胞体内のニューロフィラメントの蓄積と軸索輸送の障害、ミトコンドリアの障害、グルタミン酸と興奮毒性の関与、プロテアソ

ム・エンドソーム・オートファジー系の機能障害など、様々な病態メカニズムが指摘されてきたが、その一次的な病態は依然として解明されていない。一方、2006年に孤発性 ALS における細胞質封入体の主たる構成成分として TAR DNA binding protein-43 (TDP-43)が

発見され、ALS の病因の本質に迫る分子と考えられている。さらに家族性 ALS の変異遺伝子として TDP-43, 続いて fused in sarcoma (FUS) が同定され、ごく最近も optineurin, valosin-containing protein (VCP), ubiquilin-2 (UBQLN2), Sigma-1 受容体, C9ORF72 などの新たな ALS 関連変異遺伝子が相次いで報告されている。他方、エンドソーム形成に関与する ESCRT (endosomal sorting complexes required for transport) 蛋白の産生を siRNA でブロックすることにより TDP-43/ユビキチン陽性凝集体が細胞質に形成され (Filimonenko et al., J Cell Biol 2007), また様々な凝集体がプロテアソーム阻害 (Bedford et al., J Neurosci 2008) やオートファジー阻害 (Hara et al., Nature 2006) によっても形成されることから、ALS においてもこれら蛋白分解系の障害が凝集体形成や細胞死に深く関わっていると考えられる。実際、ESCRT-III 分子のひとつである CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B) の遺伝子変異が ALS 症例で発見され (Parkinson et al., Neurology 2006), また UBQLN2 遺伝子変異によるユビキチン・プロテアソーム系の機能不全が指摘されている (Deng et al., Nature 2011)。

運動ニューロンにおけるこれら ALS 関連遺伝子や蛋白分解系と凝集体形成・細胞死の関係を解析するためには、関連する諸分子を強制発現あるいはノックアウトし運動ニューロンの細胞内変化を経時的に捉えるシステムが必要である。しかしトランスジェニックマウスやノックアウトマウスでは細胞レベルでの発症時期を厳密に制御できないため、障害運動ニューロン個々の経時的な解析はヒト ALS 症例の解析と同様に難しい。一方、成体の運動ニューロンは培養が困難であるが、ラット胎仔から得られた培養初代運動ニューロンや ES 細胞から分化させた運動ニューロンを用いて培養下で解析することは可能であり、さらに遺伝子導入の工夫により成体ラット組織における障害運動ニューロンの経時的な解析が併せて出来れば実験系として非常に有用である。

成体ラット運動ニューロンの軸索に組換えアデノウイルスを感染接種することで、ウイルスの逆行輸送により特定の組換え遺伝子・蛋白を運動ニューロンに発現させることができる。これを利用して私たちはこれまで、軸索損傷による運動ニューロン死に対する各種の神経栄養因子組換えアデノウイルスの保護効果について報告してきた。特定分子の cDNA 発現組換えウイルス、あるいは遺伝子発現を阻止する抑制性ショートヘアピン (sh)RNA 発現組換えウイルスの軸索逆行輸送によって、成体運動ニューロンにおいて当該分子を強制発現あるいはノックアウトすることが可能である。そこで組換えウイルスを用いて ALS 関

連遺伝子、蛋白分解系と細胞死に関わる分子を強制発現あるいはノックアウトすることによりその効果を経時的に観察するという着想に至った。

## 2. 研究の目的

- A. 培養運動ニューロンにおける凝集体形成と細胞死の解明：ALS 関連遺伝子 (TDP-43, FUS) の cDNA, およびプロテアソーム・エンドソーム・オートファジー経路の主要分子に対する shRNA を発現する組換えアデノウイルスを胎仔ラット培養運動ニューロン、マウス ES 細胞由来分化運動ニューロン、またはラット神経幹細胞由来ニューロン・グリア培養系に種々の組み合わせで接種し、培養下で経時的に解析することにより凝集体形成や細胞死のメカニズムを明らかにする。
- B. 成体ラット運動ニューロンにおける凝集体形成と細胞死の解明：上記組換えウイルスを成体ラット顔面神経、脊髄神経に注入接種し、成体運動ニューロンで経時的に解析することにより凝集体形成や細胞死のメカニズムを明らかにする。

本研究において組換えアデノウイルスを使用する大きなメリットは、1. 運動ニューロン培養系においてほぼ 100% の感染効率を有し、全ての細胞に遺伝子導入が可能である点、2. 成体運動ニューロンに対しても組換えアデノウイルスの逆行輸送による直接導入が可能である点、にある。

(1) これまで培養系における ALS 関連変異遺伝子の発現はヒト神経系細胞株 SH-SY5Y やマウス運動ニューロン様ハイブリッド株 NSC34 などに対するプラスミドによるトランスフェクションで検討されてきた。しかし実験としてより理想的な胎仔ラット培養運動ニューロンまたは ES 細胞由来分化運動ニューロンは通常のトランスフェクション効率が極めて低く、組換えアデノウイルスを用いることにより初めてほぼ 100% の細胞に遺伝子導入可能となる。

(2) 組換えアデノウイルスを運動神経の正常あるいは損傷軸索に接種すると、軸索からの逆行輸送によりウイルスが運動ニューロンの細胞体に運ばれ、ウイルスに組み込まれた外来遺伝子が転写翻訳され目的とする蛋白が産生される。これを利用して、私たちはグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) などの神経栄養因子組換えアデノウイルスの投与により末梢神経軸索損傷で惹起された運動ニューロン死が顕著に抑制されることを報告してきた。本研究の特徴のひとつは、この利点を ALS 関連遺伝子および shRNA の発現導入に生かすことにある。単独または複数

(組換えアデノウイルスは一度に8種類程度までひとつの細胞に感染検出可能である)の組換えアデノウイルスを逆行輸送によって運動ニューロンに感染導入することにより、凝集体形成や細胞死などの経路の組み合わせで起こっているかを各パーツに分けて明瞭に順次解析していくことが可能である。

すなわち、これらのシステムを利用して以下の点を成体動物において明らかにできる可能性がある。①成体運動ニューロンにどのALS関連変異遺伝子を発現させると凝集体が形成されるか、②成体運動ニューロンのどの蛋白分解系の遺伝子をノックアウトすると凝集体形成が促進されるか、③成体運動ニューロンにおける蛋白分解系、凝集体形成と細胞死にはリンクがあるのか、あるとすればどこにリンクがあり、何が引き金となるのか。以上の大変重要な諸問題の検討が、多大な時間、労力、費用を要する遺伝子改変マウスの作成および掛け合わせに依らず、本研究によって比較的容易かつ短時間に解析しようと考えている。

### 3. 研究の方法

(1) 組換えアデノウイルスの作製

①ALS 関連遺伝子 TDP-43, FUS のクローニング: ヒト正常および Q343R, G298S, G294A, A315T, M337V 変異 TDP-43 または C 末断片 (208-414) TDP-43, 正常および R521G, R521C, R522G, P525L 変異 FUS をそれぞれ RT-PCR, site-directed mutagenesis により DsRed 発現ベクターにクローニングした。

②shRNA 発現ベクターの作製: 以下の遺伝子の発現を阻止しうるラット/マウス shRNA 配列を解析ソフトで設計、ヌクレオチドペアを合成し、shRNA/EGFP 発現ベクターにクローニングした: PSMC1 (proteasome 26S subunit, ATPase 1), TSG101 (tumor susceptibility gene 101; ESCRT-I), VPS24 (vacuolar protein sorting 24; ESCRT-III), CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B; ESCRT-III), ATG5, ATG7 (autophagy 5, 7) .

③組換えアデノウイルスの作製【図1】: 上記①②の cDNA/DsRed 断片, shRNA/EGFP 断片をそれぞれ適切なアデノウイルス・コスミドカセット pAxCawtit2, pAxEFwtit2, pAxCALNLwtit2, pAxcwit2 などにサブクローニングし、293 細胞にトランスフェクトすることによって組換えアデノウイルスを作製、大量培養ののち精製アデノウイルスを得た。

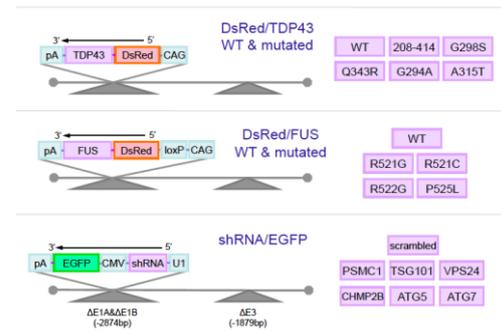
(2) 培養運動ニューロンへのウイルス感染

胎生 14 日培養ラット胎仔初代腰髄運動ニューロン, またはマウス ES 細胞からレ

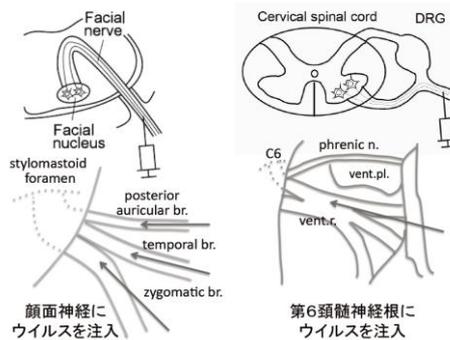
チノイン酸, SAG (sonic hedgehog agonist) によって分化させた運動ニューロンに, 上記組換えアデノウイルスを感染させた。一方, 成体神経幹細胞からレチノイン酸により分化させたニューロン・グリア (アストロサイト, オリゴデンドロサイト) 混合培養にも感染を試みた。

(3) 成体ラット運動ニューロンへのウイルス感染【図2】

3ヶ月齢 Fischer 344 ラットの右顔面神経または頸髄神経根に上記組換えアデノウイルスを単独または複数の組み合わせにより 33G シリンジで注入接種した。



【図1】組換えアデノウイルスの作製



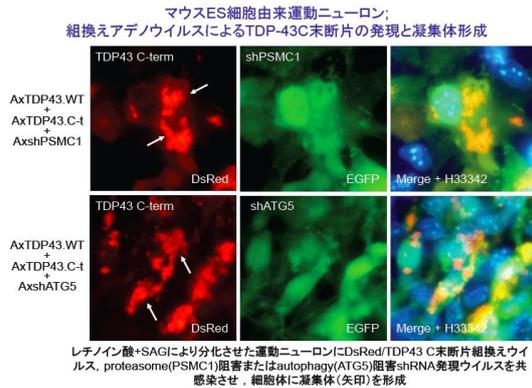
【図2】末梢神経軸索へのウイルス接種

接種3日後より2週後まで経時的に灌流固定し脳幹部また頸髄の凍結組織切片を作成した。組換えウイルスの逆行輸送による運動ニューロンにおける導入遺伝子の発現は, DsRed, GFP の蛍光あるいは免疫染色でモニターすることによって確認した。

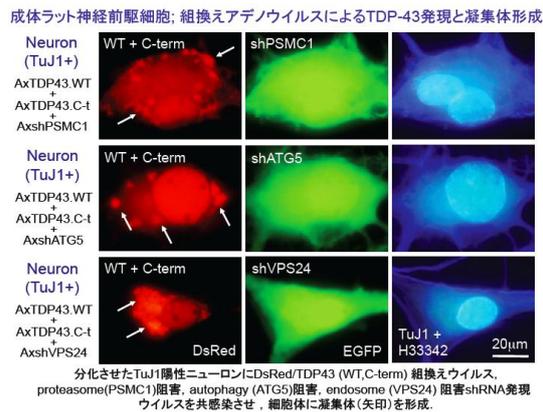
### 4. 研究成果

ヒト正常および Q343R, G298S, G294A, A315T 変異 TDP-43 または C 末断片 (208-414) TDP-43, ヒト正常および R521G, R521C, R522G, P525L 変異 FUS を発現する組換えアデノウイルス, およびプロテアソーム (PSMC1), エンドソーム (VPS24), オートファジー (ATG5) に対する shRNA を発現する組

換えアデノウイルスを、胎生 14 日培養ラット胎仔初代腰髄運動ニューロン、マウス ES 細胞由来分化運動ニューロン、ラット神経前駆細胞由来ニューロン・グリア培養系に単独または混合して感染接種した。組換えウイルスは上記培養細胞系ではほぼ 100%の感染発現効率を示し、TDP-43 または FUS/DsRed と PSMC1, ATG5 shRNA/EGFP 組換えウイルスの共感染により凝集体形成を認めた【図 3, 4】。



【図 3】ES 細胞由来運動ニューロンの凝集体形成



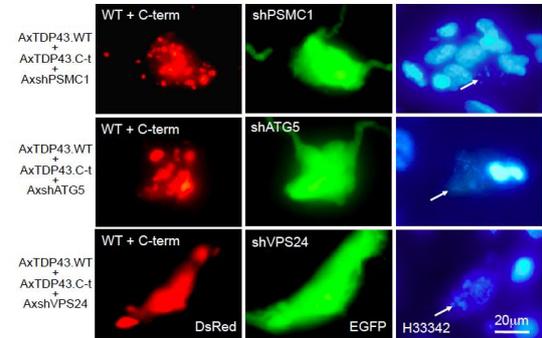
【図 4】前駆細胞由来ニューロンの凝集体形成

一方、ラットの右顔面神経に上記組換えアデノウイルスを単独または複数の組み合わせにより注入接種したところ、ウイルス接種後 4 日で注入軸索からの組換えウイルスの逆行輸送により顔面神経核運動ニューロンに導入遺伝子の強い発現を認め、TDP-43 または FUS/DsRed と PSMC1, VPS24, ATG5 shRNA/EGFP 組換えウイルスの共感染により運動ニューロン細胞体に凝集体の形成が認められた【図 5, 6】。

以上から、運動ニューロンにおける TDP-43, FUS の凝集体形成はプロテアソーム, エンドソーム/ESCRT, またはオートファジーの阻害により促進されると考えられた。現在、TDP-43 や FUS による凝集体形成過程の経時的観察と細胞死の関わりをより詳細に解析

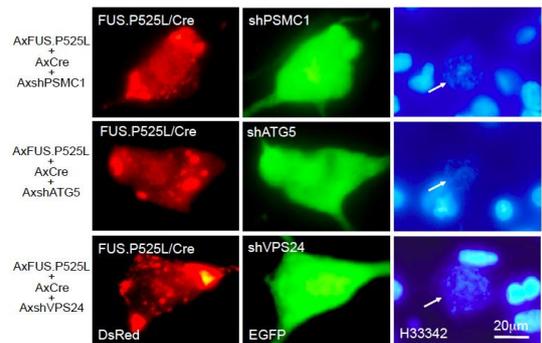
している。今後は、細胞変性や凝集体形成のメカニズムを解析するとともに変性を抑止する方法を見出し、ALS の治療法開発に繋げていきたい。

ラット顔面神経にDsRed/TDP43 (WT,C-term), shPSMC1/EGFP, shATG5/EGFPまたはshVPS24/EGFP組換えウイルスを接種; 顔面神経核運動ニューロン内凝集体(7日後)



【図 5】顔面神経核運動ニューロンの TDP43 凝集体形成

ラット顔面神経にDsRed/変異FUS (P525L), shPSMC1/EGFP, shATG5/EGFPまたはshVPS24/EGFP組換えウイルスを接種; 顔面神経核運動ニューロン内凝集体(6日後)



【図 6】顔面神経核運動ニューロンの FUS 凝集体形成

## 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)

- 1) Sango K, Kawakami E, Yanagisawa H, Takaku S, Tsukamoto M, Utsunomiya K, Watabe K (2012) Myelination in coculture of established neuronal and Schwann cell lines. *Histochem Cell Biol* 137:829-839. DOI: 10.1007/s00418-012-0934-3 (査読有)
- 2) Sango K, Yanagisawa H, Takaku S, Kawakami E, Watabe K (2011) Immortalized adult rodent Schwann cells as in vitro models to study diabetic neuropathy. *Exp Diabetes Res* 2011:374943. DOI:10.1155/2011/374943 (査読有)

- 3) Shimizu T, Hayashi M, Kawata A, Mizutani T, Watabe K, Matsubara S (2011) A morphometric study of the vagus nerve in amyotrophic lateral sclerosis with circulatory collapse. *Amyotroph Lateral Scler* 12:356-362. DOI:10.3109/17482968.2011.566342 (査読有)
- 4) Hashimoto K, Hayashi Y, Watabe K, Inuzuka T, \*Hozumi I (2011) Metallothionein-III prevents neuronal death and prolongs life span in amyotrophic lateral sclerosis model mice. *Neuroscience* 189:293-298. DOI: org/10.1016/j.neuroscience.2011.05.034 (査読有)
- 5) Sango K, Kawakami E, Yanagisawa H, Takaku S, Ajiki K, Endo K, Watabe K (2011) Spontaneously immortalized adult rat Schwann cells IFRS1 as a vulnerable tool for exploring neuron-Schwann cell interactions. *J Neurosci Res* 89:898-908. DOI: 10.1002/jnr.22605 (査読有)
- 6) Shimizu T, Honda M, Ohashi T, Tsujino M, Nagaoka U, Kawata A, Watabe K, Matsubara S, Hayashi H (2011) Hyperosmolar hyperglycemic state in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 12:309-311. DOI:10.3109/17482968.2010.539234 (査読有)
- 7) Fujita Y, Watabe K, Ikeda K, Mizuno Y, Okamoto K (2011) Morphological changes of Golgi apparatus in rats after facial nerve injuries. *Neuropathology* 31:42-47. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2010.01123.x. (査読有)
- 8) Jin H, Sanjo N, Uchihara T, Watabe K, St. George-Hyslop P, Fraser PE, Mizusawa H. Presenilin-1 holoprotein is an interacting partner of sarco ER calcium-ATPase and confers resistance against ER stress. *J Alzheimer Dis* 2010;20:261-273. DOI: 10.3233/JAD-2010-1360 (査読有)
- 9) Wada H, Yasuda T, Miura I, Watabe K, Sawa C, Kamijuku H, Kojo S, Taniguchi M, Nishino I, Wakana S, Yoshida H, Seino K. Establishment of an improved mouse model for infantile neuroaxonal dystrophy that shows early disease onset and bears a point mutation in Pla2g6. *Am J Pathol* 2009;175:2257-2263. DOI:10.2353/ajpath.2009.090343 (査読有)
- 10) Wang W, Itoh S, Konno K, Kikkawa T, Ichinose S, Sakai K, Ohkuma T, Watabe K. Effects of Schwann cell alignment along the oriented electrospun chitosan nanofibers on nerve regeneration. *J Biomed Mater Res A* 2009;91:994-1005. DOI: 10.1002/jbm.a.32329 (査読有)
- [学会発表] (計 24 件)
- 1) 三五一憲, 柳澤比呂子, 渡部和彦. 高グルコース負荷に伴うシュワン細胞株 IFRS1 の代謝変化, 第 26 回日本糖尿病合併症学会, 2011.10.15, 大宮.
- 2) Sango K, Kawakami E, Yanagisawa H, Takaku S, Watabe K. Myelination in cocultures of established neuronal and Schwann cell lines. *Neuroscience 2011* (第 34 回日本神経科学大会), 2011.9.15, 横浜.
- 3) 三五一憲, 柳澤比呂子, 河上江美子, 渡部和彦. 株化ニューロン・シュワン細胞による共培養系確立・髄鞘形成誘導. 第 22 回日本末梢神経学会学術集会, 2011.9.3, 宜野湾.
- 4) Sango K, Yanagisawa H, Kawakami E, Watabe K. Myelination in cocultures of PC12 cells and immortalized IFRS1 Schwann cells. 2011 Peripheral Nerve Society, 2011.6.27, Potomac, MD, USA.
- 5) 渡部和彦, 秋山けい子, 河上江美子, 高久静香. 組換えアデノウイルスを用いたラット運動ニューロンにおける TDP-43, FUS の細胞体蓄積とプロテアソーム, オートファジー阻害. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2011.6.4, 京都.
- 6) 三五一憲, 柳澤比呂子, 河上江美子, 渡部和彦: 末梢神経障害研究モデルとしての, ニューロン・シュワン細胞株共培養系の確立. 第 52 回日本神経学会総会, 2011.5.18, 名古屋.
- 7) 渡部和彦, 秋山けい子, 河上江美子, 高久静香. 成体ラット運動ニューロンへの TDP-43, FUS の遺伝子導入. 第 52 回日本神経学会総会, 2011.5.18, 名古屋.
- 8) Sango K, Yanagisawa H, Takaku S, Kawakami E, Watabe K. Spontaneously immortalized adult Fischer rat Schwann cells IFRS1 as a valuable tool for exploring neuron-Schwann cell interactions. 第 83 回日本生化学会大会 (BMB2010), 2010.12.8, 神戸.
- 9) Sango K, Ajiki K, Kawakami E, Yanagisawa H, Takaku S, Watabe K. Establishment of spontaneously immortalized adult Fischer rat Schwann cells IFRS1. *Neuroscience* 2010, 2010.11.16, San Diego, USA.
- 10) 三五一憲, 柳澤比呂子, 渡部和彦. 成熟ラットシュワン細胞株 IFRS1 を用いた, 糖尿病性神経障害の解析. 第 25 回日本糖尿病合併症学会, 2010.10.22, 大津.
- 11) Watabe K, Akiyama K, Takaku S, Kawakami E. Adenoviral expression of TDP-43 and FUS genes in adult rat motoneurons in vivo. 17th International Congress of Neuropathology, 2010.9.12, Salzburg, Austria.

- 12) 三五一憲, 渡部和彦. 成熟ラット由来不死化シュワン細胞株と DRG ニューロンとの共培養系の確立. 第 21 回日本末梢神経学会学術集会, 2010.9.4, 仙台.
- 13) 三五一憲, 安食京子, 河上江美子, 柳澤比呂子, 高久静香, 渡部和彦. 不死化シュワン細胞株 IFRS1 を用いた、ニューロン-シュワン細胞間相互作用の解析. Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会・第 33 回日本神経科学大会), 2010.9.3, 神戸.
- 14) 渡部和彦, 秋山けい子, 高久静香, 河上江美子. 成体ラット運動ニューロンへの TDP-43, FUS の遺伝子導入, Neuro2010 (第 53 回日本神経化学学会大会・第 33 回日本神経科学大会), 2010.9.2, 神戸.
- 15) 渡部和彦. Schwann 細胞から見た Neuro-Gliology, 第 40 回新潟神経学夏期セミナー, 2010.8.6, 新潟.
- 16) Watabe K, Sango K. Establishment of immortalized adult rodent Schwann cell lines to study peripheral nerve disorders. The First International Conference of Neural Cell Culture, 2010.6.25, Seoul, Korea.
- 17) 三五一憲, 柳澤比呂子, 渡部和彦. 新たな糖尿病性神経障害研究モデルとしての、ニューロン-シュワン細胞株共培養系の確立. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010.5.29, 岡山.
- 18) 渡部和彦, 秋山けい子, 長竿淳. 成体ラット運動ニューロンへの変異 TDP-43, FUS の遺伝子導入, 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2010.4.23, 東京.
- 19) 三五一憲, 渡部和彦. 成熟ラット末梢神経の初代培養系から樹立したシュワン細胞株 IFRS1 の解析. 日本病態生理学会, 2010.1.23, 奈良.
- 20) 三五一憲, 渡部和彦. Schwann 細胞を用いた糖尿病性神経障害の病態解析, 第 24 回日本糖尿病合併症学会, 2009.10.9, 岡山.
- 21) 三五一憲, 渡部和彦. 成熟ラットシュワン細胞株 IFRS1 の樹立とその解析. 日本末梢神経学会, 2009.9.4, 大宮.
- 22) 渡部和彦, 和田はるか, 澤智華, 安田琢和, 吉田尚弘, 清野研一郎. ENU mutagenesis によるヒト乳児型軸索ジストロフィーモデルマウスの樹立. 第 41 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 シンポジウム 6「軸索ジストロフィーとユビキチン関連蛋白」, 2009.9.4, 神戸.
- 23) 長竿淳, 秋山けい子, 渡部和彦. 組換えアデノウイルスを用いた成体ラット運動ニューロン損傷における蛋白分解系と細胞死の解析. 第 50 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2009.6.5, 高松.
- 24) Wada H, Yasuda T, Sawa C, Kamijuku H, Watabe K, Yoshida H, Seino K. Establishment

of a mouse bearing a point mutation in PLA2G6 which show early onset of neuroaxonal dystrophy., 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2009.05.26, 東京.

〔図書〕 (計 1 件)

- 1) Sango K, Yanagisawa H, Watabe K, Horie H, Kadoya T. Galectin-1 as a multifunctional molecule in the peripheral nervous system after injury. Basic Principles of Peripheral Nerve Disorders (Ed: Rayegani, S.M.), InTech d.o.o., Rijeka, Croatia, 2012.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ <http://www.igakuken.or.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

渡部 和彦 (WATABE KAZUHIKO)

財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・副参事研究員

研究者番号 : 30240477