

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23380032

研究課題名(和文)新規創農薬ターゲットの創出を目指した昆虫性決定カスケードの標的遺伝子の網羅的解析

研究課題名(英文) Genome wide analysis for genes involved in the lepidopteran insect sex determination cascade and its application to pest control

研究代表者

鈴木 雅京 (Suzuki, Masataka)

東京大学・新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号：30360572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円、(間接経費) 3,690,000円

研究成果の概要(和文)：昆虫の性決定カスケードは、マスタースイッチ遺伝子、メモリーデバイス遺伝子、ダブルスイッチ遺伝子からなる。本研究により、カイコのマスタースイッチ遺伝子Femの本体を同定することに成功した。さらに、Impが雄としての性を記憶するメモリーデバイスとして働くこと、そしてその制御にはヒストンH3のメチル化が関わることを明らかにすることができた。本研究は、1世紀近くの長きに渡り謎であったカイコの性決定機構を分子レベルで詳細に明らかにしたという点で注目に値する。

研究成果の概要(英文)：We found that a Bombyx homolog of tra-2 is dispensable for the sex-specific splicing of Bmdsx pre-mRNA. Instead, a male-specific splice variant of Imp is involved in the male-specific splicing of Bmdsx. The male-specific expression of Imp is controlled by its autoregulatory function, whereby the protein product regulates the male-specific splicing of its own pre-mRNA. This suggests that Imp acts as the memory device for sex determination in the silkworm. In an attempt to identify the Fem gene of B. mori, we performed comparative analysis of de novo transcriptome assembly between male and female embryos at the sex-determining stage. Among 149 cDNAs that were expressed at more than eight-fold higher in females than in males, two cDNAs (FET-W1, FET-W2) were derived from genes located on the sex-determining region of the W chromosome. Knockdown of FETW-1 induced expression of male-type Bmdsx and ImpM in female eggs. These results suggest that FET-W1 is the most likely candidate for Fem.

研究分野：農学A

科研費の分科・細目：境界農学・昆虫科学

キーワード：性決定 性分化 性決定遺伝子 選択的スプライシング de novo トランスクリプトーム カイコ 害虫防除 W染色体

1. 研究開始当初の背景

世界の死亡要因の第1位は、癌でもなければエイズでもなく「飢餓」である。また、世界の人口は2050年には100億人に達すると予測されている一方で、世界の耕地面積は都市化や砂漠化などにより減少傾向にあるため、今後飢餓問題は一層深刻化すると予想されている。従って、我々科学者は科学力の総力を結集してこの危機に対処出来る技術基盤を確立する必要性に迫られている、と言える。既に食糧を増産するために農業生産性の向上を計る数々の取り組みがFAOを中心に成されているが、その1つに病害虫による食害の軽減が挙げられる。なぜなら、毎年約1/3もの農業生産物が病害虫によって失われているからだ。このうち約15%が害虫による食害によって失われている。農業害虫の3分の1以上は蛾類昆虫によって占められている。また、害虫の繁殖を最も効率よく減少させる化学農薬は、害虫の不妊を誘発する化学不妊剤である。従って、効果的に農業害虫を駆除するためには、蛾類昆虫を標的とする化学不妊剤の開発が急務であった。

言うまでもなく性と生殖・繁殖とは密接な関わりがあり、性の分化を制御することが出来れば、生殖・繁殖も制御出来る。これに対し申請者は、長年蛾類昆虫のモデル生物であるカイコの性決定機構の研究を行ってきた。しかし、カイコを含む蛾類昆虫の性決定機構については依然として不明な部分が多く、とりわけ性決定カスケードの上流遺伝子については、全く知見が存在しない状態が続いていた。このような現状を打破すべく、カイコをモデルとした蛾類昆虫の性決定カスケードの全容解明を目指した研究を強力に推進すると共に、その結果同定された因子を創農薬ターゲットとした特異的阻害剤の探索を行おうと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新たな創農薬ターゲットの創出である。創農薬ターゲットには、対象害虫の生殖や成長、代謝、生理に関わる様々な因子が想定されるが、本研究では研究申請者が昆虫の性決定や性分化に関する豊富な知見を有していることを踏まえ、昆虫の生殖に関わる因子を創農薬のための標的として据える。昆虫の生殖活動は、生殖器官の分化、精子・卵子の形成、配偶相手の誘引や交尾行動、産卵行動など様々な性的特徴の発達によって支えられている。そこで本研究では、昆虫の性決定カスケードの標的遺伝子を網羅的に探索し、性的特徴の発達に関わる因子を同定すると共に、これらの因子が創農薬ターゲットとして適当であるか否か検討を加える。

3. 研究の方法

カイコの性決定カスケードにおいて未知の部分明らかにするため、*Bmdsx* の上流で働く遺伝子を同定する。カイコでは、W染色体の

存否に依存して雌雄が決まる。これは、W染色体に座乗する *Fem* が性決定のマスター遺伝子として働き、個体の性を雌に決めるからである。一般に、性決定のマスター遺伝子は性決定が起こる胚発生の初期のごくわずかな期間に限定的に発現する。*Fem* を同定するため、まずカイコの性決定時期を特定し、次にその時期において雌で高い発現を示す遺伝子をRNA-seqにより網羅的に探し出す。このように選出された遺伝子のうち、常染色体に由来するものを除外し、残された遺伝子についてゲノムPCRによる診断を行い、W染色体に座乗する遺伝子を実験的に特定する。これらの遺伝子についてRNAiによる機能阻害実験を行い、*Bmdsx* 及び *Imp* に代表される性決定のバイオマーカーの発現パターンや生殖器の形態に及ぼす変化について観察する。その機能阻害により、性転換に代表される変異を誘発することができた遺伝子を、最終的に *Fem* とみなす。このようにして特定された *Fem* の塩基配列情報をもとに、その機能や標的遺伝子を推定し、それらについて検証を行う。

一方、カイコの性決定カスケードの支配下にある遺伝子を網羅的に探索するため、*BmDSX* に対する抗体を用いたChIPシーケンスを行い、*Bmdsx* の制御下にある候補遺伝子を探し出す。これらの候補遺伝子についてRNAiを行い、実際に性特異的形質の形成に関与することを確認する。性特異的形質の形成への関与が明らかとなった因子に特異的に結合する低分子化合物をケミカルアレイを用いて探索し、生物検定を経てその薬理作用について検証する。

4. 研究成果

1. カイコでは *tra-2* が *dsx* の性特異的スプライシングを制御しないことを発見

ショウジョウバエの *tra-2* はメス分化に必須の遺伝子であり、*dsx* のメス型のスプライシングを誘導することが知られている。一方、*Bmtra-2* はショウジョウバエの *tra-2* のカイコホモログとして同定された遺伝子であるが、その機能については明らかにされていない。そこで、本研究では *Bmtra-2* がカイコの *dsx* (*Bmdsx*) の性特異的スプライシングに関与するか否かを調べることにした。ショウジョウバエの *dsx* ミニ遺伝子を導入したカイコ培養細胞を用いたRNAi実験の結果から、*Bmtra-2* はショウジョウバエ *dsx* のメス型のスプライシングを誘導する働きを持つことが分かった。次に、カイコの卵を用いたRNAi実験により *Bmtra-2* のノックダウンを行い、*Bmdsx* の性特異的スプライシングに及ぼす影響を確認した。その結果、RNAiによるノックダウンにより *Bmtra-2* の発現量は対象区と比較して10~30%まで抑えられていたが、これらの卵における *Bmdsx* のスプライシングパターンは対象区もしくは未処理区と比べて差は見られないことが分かった。以上の結

果から、*Bmtra-2* はショウジョウバエの *dsx* のメス型のスプライシングを誘導出来るにも関わらず、*Bmdsx* の性特異的スプライシング制御には関与しないことが示唆された。一方、上述の RNAi 処理を施した卵を孵化させ、3 齢まで飼育して解剖し、生殖巣形成への影響を観察した結果、卵巣の形態には異常が見られなかったが、精巣については精室が分離・減少するという異常が確認された。*Bmtra-2* の発現プロファイルを RT-PCR により調べた結果、幼虫期から蛹期の精巣において高い発現を示すことが明らかとなった。以上の結果から、*Bmtra-2* の機能として、カイコの精巣の分化・形成に関与することが考えられた。

2. *Imp* の雄型スプライシングが自己制御機能によって維持されることを発見

Bmdsx の雄型スプライシングに関与する *Imp* は Z 染色体上に座乗し、雄特異的に発現する遺伝子である。PT-PCR と RACE 法による詳細な解析の結果、*Imp* のエクソン 8 は雄特異的に選択されることが明らかになった。また、poly(A)付加部位が 2 箇所存在し、どちらを使用するかは雌雄で異なることがわかった。*Imp* のエクソン 6~8 を含むミニ遺伝子を構築し、雄由来の培養細胞を用いてスプライシングに関する解析を行った。まず、RNAi による内在性 *Imp* の発現量の低下に伴い、ミニ遺伝子の雄型スプライシングの抑制が見られることがわかった。このことは、IMP が自身の pre-mRNA の雄型スプライシングの制御に関わることを示唆している。IMP と高い相同性を示すヒトの IMP1 タンパク質は、A リッチな RNA 配列に結合することが知られている。選択的スプライシングの起こる *Imp* のエクソン 7 から 8 までの塩基配列のうち、A の含有率が最も高い領域を探索した結果、イントロン 7 に存在する雌特異的 poly(A)付加部位のすぐ下流に高度に A リッチな配列を見つけることができた。そこで、この A リッチ配列に変異を導入した *Imp* ミニ遺伝子を作製し、雄細胞におけるスプライシングパターンを調べた結果、雄型スプライシングの抑制が見られた。比較のためエクソン 8 に存在する C リッチな配列に変異を導入したミニ遺伝子を構築して同様の実験を行ったところ、スプライシングに影響は見られなかった。また、リコンビナント IMP タンパク質は、今回同定された A リッチな配列に特異的に結合することが REMSA 方により立証された。以上の結果は、BmIMP が自身の pre-mRNA の雌特異的 poly(A)付加配列下流に存在する A リッチな配列に結合し、雄型スプライシングを引き起こすことを強く示唆している。性決定カスケードにおいて性決定の記憶素子として機能する *Sxl* や *tra*、ミツバチの *fem* はいずれもその翻訳産物が自身の雌特異的スプライシング

を誘発し、雌特異的発現を維持する自動制御機構をもつことが知られている。同様にカイコの *Imp* は性決定の記憶素子として働くこと可能性が高いといえる。

3. ヒストン H3 のメチル化が *Imp* の雄型スプライシングを促進することを発見

Imp、*Bmdsx* の両遺伝子は性特異的スプライシングを受けることが知られている。また、ヒストン H3 のメチル化修飾が選択的スプライシングの制御に関わることを示唆する報告が近年相次いでいる。そこで本研究では、*Bmdsx* と *Imp* の性特異的スプライシング制御にヒストン H3 のメチル化が関与するか否かについて調べることにした。まず、選択的スプライシングとの高い相関が報告されているメチル化に注目し、そのメチル化を触媒するヒストンメチル基転移酵素を標的とした RNAi を行った。その結果、H3K79 のメチル化を担う DOT1L のノックダウンが雄型 *Imp* の発現を抑制し、それに伴い *Bmdsx* の雄型から雌型への完全な性転換を引き起こすことがわかった。ChIP-qPCR によって H3K79me2 の分布を見てみると、*Bmdsx* については分布に有意な雌雄差は見られなかったが、*Imp* では雄においてエクソン 1L 周辺及び雄特異的エクソンであるエクソン 8 周辺の領域で雌よりも顕著に高いエンリッチメントが見られた。一般に H3K79me2 は active gene の gene body に局在し、転写伸長に関与することが知られている。この点に着目し、*Imp* における転写伸長効率を調べたところ、雌に比べ雄の方が高いことや、DOT1L をノックダウンした雄の転写伸長効率が雌に近い値にまで減少していることがわかった。転写伸長阻害剤を雄の培養細胞に処理した結果、雄型 *Imp* の発現量が特異的に減少することも確認された。以上の結果から、DOT1L による *Imp* 上の H3K79me2 の高レベル化が転写伸長効率を増加させ、これが雄型 *Imp* のスプライシングを可能にしていると考えられる。

4. カイコの性決定時期を特定

多くの動物では性決定のマスター遺伝子は胚発生時に一過的に発現する。従って、カイコの性決定のマスター遺伝子も性決定の時期に一過的に発現する可能性が高い。我々はカイコの性決定が起こる時期を特定する目的で、発生初期卵における *Bmdsx* の発現パターンを経時的に追跡することにした。その結果、産下 8hr の卵では雌型 *Bmdsx* が、産下 24hr の卵では雌型雄型両方の *Bmdsx* の発現が見られ、産下 48hr の卵では個体に応じて *Bmdsx* の発現パターンに差が見られることがわかった。以上の結果から、産下直後の卵の中では母性 mRNA 由来の雌型 *Bmdsx* の発現が起り、

次に性に関係なく雄型 *Bmdsx* の発現が始まり、その後産下 48hr までに性決定が起こると考察した。一過的に発現していると考えられる性決定のマスター遺伝子を捉えるためには、性決定が起こる時期をできるだけ正確に特定する必要がある。しかし、産下後 24hr から 48hr の卵では *Bmdsx* の発現パターンに顕著な個体差見られることがわかった。そこで我々は限性黒卵系統に着目し、卵色に基づいて雌として選抜した卵を混合し、実験に供試することにした。その結果、雌で見られた雄型 *Bmdsx* の発現は産下後 29hr から 32hr の間に減少することが確認できた。よって、産下後 29hr から 32hr の間に性決定が起こると考えられる。カイコでは、W 染色体上の未知遺伝子である *Fem* の発現によって雌の性が決まると想定されている。雌において、性決定以前の時期に雄型 *Bmdsx* の一過的発現が見られたことから、*Fem* は雄型 *Bmdsx* の発現を抑制することによりメス分化を誘導する機能をもつと予想される。

6. カイコの性決定のマスター遺伝子 *Fem* を発見

カイコは W 染色体上に性決定のマスター遺伝子 *Feminizer* (*Fem*) を持つと想定されている。我々は雌雄のトランスクリプトームの比較解析によって *Fem* の同定を試みた。まずカイコにおいて *Fem* が発現すると予測されるステージを特定するために、カイコの性決定時期の同定を試みた。その結果、さじ形期以降で *Imp* と *Bmdsx* の発現パターンに雌雄差が現れることが分かった。さじ形期に相当する卵より精製した total RNA を *de novo* トランスクリプトーム解析に供試した結果、雌で特異的に高い発現量を示した cDNA は 149 種類であった。これらの遺伝子について、カイコの雄ゲノムシーケンスが登録されている KAIKOBASE を対象とする blastn サーチを行い、常染色体と Z 染色体にコードされる cDNA を除外した結果、10 個の cDNA が W 染色体由来であると推察された。これらの遺伝子についてゲノム PCR による解析を行った結果、2 つの cDNA がカイコとクワコの W 染色体の遺伝子由来であることが判明した。我々はこれら 2 つの遺伝子を *Female Expressed Transcript-W-chromosome* (*FET-W*) 1、*FET-W2* と名付けた。*FET-W1*、*FET-W2* の機能を推定するため、LNA / DNA gapmer を用いた機能抑制実験を行った。その結果、これらの遺伝子は、*Imp^M* と *Bmdsx^M* の雌胚子における発現を抑制する機能をもつことが示唆された。以上の結果から、これら 2 つの遺伝子が *Fem* の候補遺伝子であると推察できる。これら 2 つの遺伝子のうち

FET-W1 については、勝間らのグループによって同定された *Hikaru* と同一のものであることが判明し、その後は共同研究によりこの遺伝子の機能解析を進めることにした。その結果、*Hikaru* は piRNA を介して下流の標的遺伝子である雄分化遺伝子 *Masc* の発現を抑制する結果、雌分化を誘導する機能をもつことが明らかとなった。以上の結果を総合し、我々は *Hikaru* が *Fem* 本体であると結論するに至った。

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 11 件)

- (1) Kiuchi T., Koga H., Kawamoto M., Shoji K., Sakai H., Arai Y., Ishihara G., Kawaoka S., Sugano S., Shimada T., Suzuki Y., Suzuki M. G., and Katsuma S. (2014). A single female-specific piRNA is the primary determiner of sex in the silkworm. *Nature*, in press. 査読有り
- (2) Suzuki M. G., Ito H., Aoki F. (2014). Effects of RNAi-Mediated Knockdown of Histone Methyltransferases on the Sex-Specific mRNA Expression of *Imp* in the Silkworm *Bombyx mori*. *Int. J. Mol. Sci.*, 15: 6772-6796. 査読有り
- (3) Yukawa M., Akiyama T., Franke V., Mise N., Isagawa T., Suzuki Y., Suzuki M. G., Vlahovicek K., Abe K., Aburatani H., Aoki F. (2014). Genome-wide analysis of the chromatin composition of histone H2A and H3 variants in mouse embryonic stem cells. *PLoS One*. 9: e92689. 査読有り
- (4) Hamamoto G., Suzuki T., Suzuki M. G., Aoki F. (2014). Regulation of transketolase like 1 gene expression in the murine one-cell stage embryos. *PLoS One.*, 9: e82087. 査読有り
- (5) Sakai H., Aoki F., Suzuki M. G. (2014). Identification of the key stages for sex determination in the silkworm, *Bombyx mori*. *Dev. Genes. Evol.*, 224: 119-123. 査読有り
- (6) Suzuki M. G., Kobayashi S., Aoki F. (2014). Male-specific splicing of the silkworm *Imp* gene is maintained by an autoregulatory mechanism. *Mech. Dev.* 131: 47-56. 査読有り
- (7) Sakaguchi H., Suzuki M. G. (2013). *Drosophila melanogaster* larvae control amylase secretion according to the hardness of food. *Frontiers in Physiology*. 4: 200. 査読有り
- (8) Sakai H., Yokoyama T., Abe H., Fujii T., Suzuki M. G. (2013). Appearance of differentiated cells derived from polar body nuclei in the silkworm, *Bombyx mori*.

- Frontiers in Physiology*. 4: 235. 査読有り
- (9) Ooga M., Suzuki M. G., Aoki F. (2013). Involvement of DOT1L in the remodeling of heterochromatin configuration during early preimplantation development in mice. *Biology of Reproduction*, 89: 145. 査読有り
- (10) Kawamura, M., Akiyama, T., Tsukamoto, S., Suzuki, M. G., and Aoki, F. (2012). The Expression and Nuclear Deposition of Histone H3.1 in Murine Oocytes and Preimplantation Embryos. *Journal of Reproduction and Development*, 58: 557-562. 査読有り
- (11) Suzuki, M. G., Suzuki, K., Aoki, F., Ajimura, M. (2012). Effect of RNAi-mediated knockdown for *Bombyx mori transformer-2* gene on the sex-specific splicing of *Bmdsx* pre-mRNA. *International Journal of Developmental Biology*, 56: 693-699. 査読有り

〔学会発表〕(計 16 件)

- (1) 坂口穂菜美, 酒井弘貴, 青木不学, 鈴木雅京 (2014). CRISPR-Cas システムを用いたゲノム編集によるカイコ *IMP* ホモログ (*IMP*) の機能解析. 平成 26 年度蚕糸・昆虫機能利用学術講演会, 2014 年 3 月 10 日, 日本大学藤沢キャンパス.
- (2) 酒井弘貴, 坂口穂菜美, 青木不学, 鈴木雅京 (2014). *de novo* トランスクリプトーム解析によって同定された W 染色体特異的遺伝子. 平成 26 年度蚕糸・昆虫機能利用学術講演会, 2014 年 3 月 10 日, 日本大学藤沢キャンパス.
- (3) Sakai H., Sakaguchi H., Aoki F., Suzuki M. G. (2013). *Bombyx mori* W chromosome-specific non-coding RNAs identified by comparative analysis of *de novo* transcriptome assembly. 第 36 回日本分子生物学会, 2013 年 12 月 5 日, 神戸国際展示場.
- (4) Sakaguchi H., Sakai H., Aoki F., Suzuki M. G. (2013). Analysis of the biological functions of *IMP* homologue (*BmIMP*) in *Bombyx mori* by genome editing using a CRISPR-cas system. 第 36 回日本分子生物学会, 2013 年 12 月 5 日, 神戸国際展示場.
- (5) 酒井弘貴, 鈴木雅京, 横山岳 (2013). カイコ卵における極体由来の細胞の出現. 第 57 回日本応用動物昆虫学会大会, PS002, 2013 年 3 月 28 日, 神奈川.
- (6) 酒井弘貴, 青木不学, 鈴木雅京 (2013). 初期卵における *Bmdsx* の発現解析に基づくカイコの性決定時期の特定. 平成 25 年度蚕糸・昆虫機能利用学術講演会 2013 年 3 月 18 日, 農林水産技術会議事務局筑波事務所.
- (7) 伊藤晴香, 青木不学, 鈴木雅京 (2013). ヒストン H3 のメチル化修飾がカイコの性決定遺伝子の選択的スプライシングに及ぼす影響について. 平成 25 年度蚕糸・昆虫機能利用学術講演会 2013 年 3 月 18 日, 農林水産技術会議事務局筑波事務所.
- (8) 小林彩也香, 青木不学, 鈴木雅京 (2013). *BmIMP* の雄特異的スプライシングとその自己スプライシング制御機構. 平成 25 年度蚕糸・昆虫機能利用学術講演会 2013 年 3 月 18 日, 農林水産技術会議事務局筑波事務所.
- (9) Suzuki M. G., Ito H., Kobayashi S., Aoki F. (2013). Histone H3K79 methyltransferase DOT1L affects alternative splicing of sex determination genes in the silkworm, *Bombyx mori*. “Genetic and genomic basis of the evolution of bombycid and saturniid silkmoths” 20th to 22nd February 2013, Centre for DNA Fingerprinting and Diagnostics, Hyderabad, India. 招待講演
- (10) Suzuki M. G., Ito H., Aoki F. (2012). Functional analysis of histone H3 methyltransferase in sex determination of the silkworm, *Bombyx mori*. 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012 年 12 月 13 日, 福岡国際会議場.
- (11) 酒井弘貴, 横山岳, 鈴木雅京 (2012). カイコ発生初期卵における *Bmdsx* の発現パターンの解析, 日本蚕糸学会関東支部 第 63 回大会, 2012 年 11 月 23 日, 東京農工大学.
- (12) 鈴木雅京, 伊藤晴香, 鈴木啓二 (2012). カイコの遺伝的性決定機構. 第 14 回日本進化学会ワークショップ WS14 「節足動物がみせる多様な性決定・性分化の様式」2012 年 8 月 23 日, 首都大. 招待講演
- (13) Suzuki, M. G., Suzuki, K., Aoki, F. (2012). Effect of RNAi-mediated knockdown for *Bombyx mori transformer-2* gene on the sex-specific splicing of *Bmdsx* pre-mRNA. 2012 Asia-Pacific Congress of Sericulture and Insect Biotechnology, 7th to 8th April 2012, Southwest University, Chongqing, China.
- (14) Veerana M., Ngernsiri L., 嶋田 透, 鈴木雅京. (2012). Sex determination and conservation of *doublesex (dsx)* gene in *Corcyra cephalonica* by compared with other species in lepidoptera insect. 日本蚕糸学会第 62 回大会蚕糸・昆虫機能利用学術講演会, 2012 年 3 月 19 日, 九州大学.
- (15) Suzuki, M. G., Suzuki, K., Aoki, F. (2011). Functional analysis of *Bombyx mori transformer-2* gene using RNAi. 第 34 回日本分子生物学会, 2011 年 12 月 13 日, パシフィコ横浜.
- (16) 鈴木啓二, 青木不学, 鈴木雅京 (2011). カイコ *transformer-2* ホモログ (*Bmtra2*) の機能解析. 日本蚕糸学会第 62 回関東

支部蚕糸・昆虫機能利用学術講演会,
2011年11月5日, 岩手大学.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/seigyo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 雅京 (SUZUKI MASATAKA)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・
准教授
研究者番号: 30360572

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

青木 不学 (AOKI FUGAKU)
東京大学・大学院新領域創成科学研究
科・教授
研究者番号: 20175160