

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 6 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18491

研究課題名(和文) 損傷乗越えDNA合成に必須なTFII-Iが形成する高次複合体の構造機能解析

研究課題名(英文) Crystallographic analysis of TFII-I related multiple complexes in Translesion DNA synthesis

研究代表者

原 幸大 (Hara, Kodai)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：80729343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では新規の損傷乗越えDNA合成(TLS)因子であるTFII-Iに着目し、PCNAやPol zetaと形成する高次複合体の立体構造と相互作用をX線結晶構造解析により明らかにし、創薬の構造基盤を得ることを目的とした。具体的には、(1) TFII-IのN末端ドメイン、(2) PCNAや(3) Pol zetaとの複合体の調製、結晶化、X線回折実験を行った。(1)は低分解能であるため、構造解析に成功していない。(2)(3)はそれぞれ2.3-3.8、4.4オングストローム分解能のデータを得ることができたため、分子置換法により構造解析を行ったが、TFII-Iの電子密度は確認出来なかった。

研究成果の概要(英文)：TFII-I is a novel factor in translesion DNA synthesis (TLS) field and functions to recruit other TLS proteins such as DNA replication factor PCNA and DNA polymerase zeta on DNA damaged site. TLS is the strange cellular system to inhibit DNA replication arrest and to promote DNA synthesis even so DNA synthesis is error prone, when the damaged DNA occurs in the endogenous genome during the S-phase. TLS pathway also contributes to acquire the resistance for anticancer drug, thus it is attractive target to develop novel drug. Remarkably, recent study implies TFII-I possibly contributes to Williams-Beuren syndrome, a genetic disorder. To understand molecular mechanism of diseases and the anticancer drug resistance, we have determined structures of TFII-I-PCNA and TFII-I-Pol zeta complexes at each 2.3-3.8 and 4.4 angstrom. however our structures didn't involve in any densities of TFII-I, thus it may be required for continuous approach.

研究分野：構造生物学

キーワード：X線結晶構造解析 タンパク質複合体 DNA修復

1. 研究開始当初の背景

ゲノム DNA は内定、外的要因により絶えず DNA 損傷を受けているが、これらの損傷は様々な DNA 修復機構により正常に修復されることで、恒常性が保たれている。しかし、これらの修復機構は DNA 複製中に生じた損傷を修復することができない。その結果、複製ポリメラーゼが DNA 損傷部位で複製を停止し、細胞死やがん化などを引き起こす。DNA 損傷による複製停止を回避するための機構の一つに損傷乗越え DNA 合成 (TLS) がある。TLS では、TLS ポリメラーゼが複製ポリメラーゼに代わり、損傷部位の PCNA にリクルートされることで、損傷部位を乗越えて DNA 複製を継続する。ヒトでは、TLS ポリメラーゼは大きく分けて、Y ファミリーに属する DNA ポリメラーゼ h、i、k と REV1、B ファミリーに属する DNA ポリメラーゼ z (REV7-REV3 複合体) が存在する。前者のポリメラーゼが主に損傷塩基を鋳型とした DNA 挿入反応を行い、後者のポリメラーゼにより誤りがちな DNA 伸長反応が行われるため、発がんとの関連性が示唆される。また、これらの TLS ポリメラーゼはシスプラチンなどの DNA 損傷物質 (抗がん剤) に対して抵抗性を持つことから、がん細胞の薬剤耐性の獲得にも関与する。

最近では、転写因子 TFII-I が DNA ポリメラーゼ z のアクセサリーサブユニット REV7 の新規結合タンパク質であり、TLS に必要であることを申請者が明らかにした (Fattah & Hara et al. *PLoS Genet.*, 2014)。また、TFII-I が二量体化し、損傷部位で停止した PCNA と REV7 を物理的につなぐことで TLS ポリメラーゼをリクルートすることを明らかにした。興味深いことに、TFII-I は発達障害や心臓疾患などが特徴的なウィリアムズ症候群の原因タンパク質であるため、発がんや遺伝性疾患との関連性も示唆される。しかし、TFII-I と PCNA との複合体、及び TFII-I と REV7 との複合体、TFII-I の二量体化ドメインの立体構造は未だ得られておらず、TFII-I による超分子複合体の形成メカニズムはほとんどわかっていない。

2. 研究の目的

TLS で新たな鍵となる TFII-I に着目し、TFII-I-PCNA、TFII-I-REV7-REV3 複合体、TFII-I の二量体化ドメインの構造解析を行い、TFII-I を介した超分子複合体の形成メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) TFII-I-PCNA 複合体

菱木らの調製方法を用いて PCNA 組換えタンパク質を調製した (*J Biol Chem.*, 2009)。PCNA 単量体は Armstrong らの方法を用いて N-Ethylmaleimide によりシステイン残基を化学修飾させて調製した (*Nature.*, 2012)。TFII-I の PCNA 結合領域の組換えタンパク質

は、以前報告した調製方法を用いた (*PLoS Genet.*, 2014)。その後、PCNA と TFII-I をモル比で等量混合し、4°C で一晚インキュベートした。ゲルろ過カラムクロマトグラフィー精製により、複合体を形成する画分を回収した。結晶化スクリーニングは、市販のスクリーニングキットを用いて行った (約 700 条件)。得られた結晶を用いて大型放射光施設 Photon Factory ビームラインにて X 線回折実験及び X 線回折データ収集を行った。回折強度データはプログラム XDS で処理し、その後、PCNA をサーチモデルとしたプログラム PHASER による分子置換法により位相決定を行った。

(2) TFII-I-REV7-REV3 複合体

REV7-REV3 複合体は、以前報告した調製方法を用いて行った (Hara et al. *J Biol Chem.*, 2010)。その後、(1) と同様の手順で複合体を調製し、結晶化、X 線回折データ収集、及び構造解析を行った。

(3) TFII-I の二量体化ドメイン

TFII-I の N 末端領域を pGEX6p-1 発現ベクターに組み込み、大腸菌 BL21 (DE3) で GST 融合組換えタンパク質として過剰発現させた。GS4B ビーズによりアフィニティー精製を行い、プレジジョンプロテアーゼで GST タグを除去したのち、陽イオン交換カラム、ゲルろ過カラムクロマトグラフィーにより精製を行った。得られた試料を用いて (1) と同様の手順で結晶化、及び X 線回折実験を行った。

4. 研究成果

(1) TFII-I-PCNA 複合体

ヒト由来 TFII-I-PCNA 複合体の結晶を用いて X 線回折実験を行い、2.7Å 分解能の回折データを収集し、構造解析を行ったが TFII-I の明瞭な電子密度は得られなかった (図 1)。

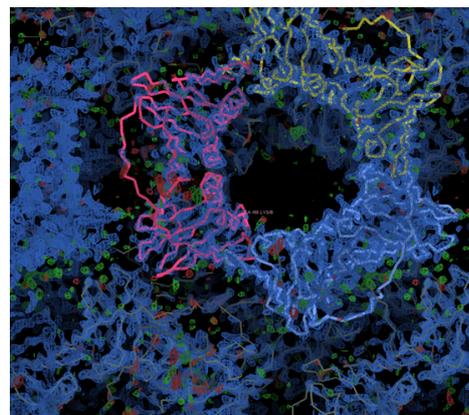


図 1 TFII-I-hPCNA 複合体の電子密度

次に、酵母由来 PCNA を用いて、TFII-I とのキメラ複合体結晶を調製し、2.3Å 分解能の回折データを収集し、構造解析を行ったが TFII-I の明瞭な電子密度は得られなかった (図 2)

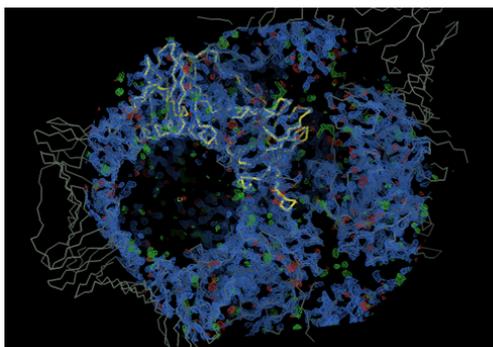


図2 TFII-I-ScPCNA 複合体の電子密度

上記の結果から、複合体が結晶化溶液中で解離し、PCNA のみの結晶が析出することが示唆された（クリスタルパッキングによる影響）。従って、PCNA の溶液中での会合状態を変化させ、結晶化を行う必要があると考えた。酵母由来 PCNA の G178S 変異体と N-Ethelmaleimide により PCNA のシステイン残基を化学修飾した組換えタンパク質を調製し、複合体の結晶化を行った。G178S 変異は、PCNA の三量体形成を不安定化させる作用があり、N-Ethelmaleimide は PCNA を単量体化させる作用がある。G178S 変異体を用いた複合体結晶では 3.2Å分解能、PCNA 単量体を用いた複合体結晶では、3.8Å分解能の回折データを収集し、構造解析を行った（図3、4）。

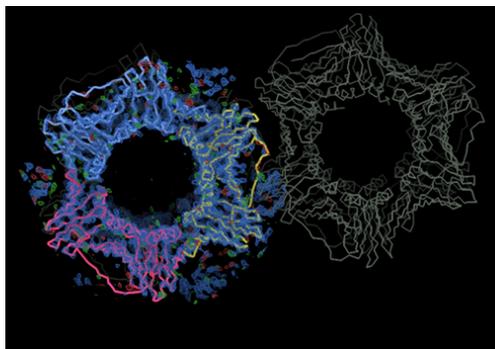


図3 TFII-I-ScPCNA^{G178S} 複合体の電子密度

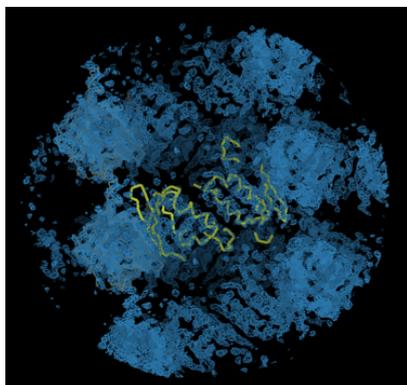


図4 TFII-I-ScPCNA (monomer) の電子密度
構造解析の結果、G178S は野生型の PCNA と

同様に三量体を形成していたが、化学修飾した PCNA 単量体は結晶内で三量体を形成できず、らせん状の構造を形成していた。しかし、どちらの複合体でも TFII-I の明瞭な電子密度を確認することが出来なかった。今後、PCNA の生物種や会合状態を変化させた系で新たなキメラ複合体の調製や、TFII-I の PCNA 結合モチーフにアミノ酸変異を導入した系で複合体の X 線結晶構造解析を引き続き行う。また、等温滴定型熱量測定（ITC）などの熱力学的解析を導入し、PCNA と TFII-I の相互作用を定量し、より相互作用の強い複合体（組み合わせ）を模索する。

(2) TFII-I-REV7-REV3 複合体

TFII-I-REV7-REV3 複合体の結晶を用いて、X 線回折実験を行い、4.4Å分解能の回折データを収集し、構造解析を行ったが TFII-I の明瞭な電子密度は得られなかった。(1)と同様に TFII-I の変異体を用いて複合体の調製を進める。

(3) TFII-I の二量体化ドメイン

TFII-I の二量体化ドメインの結晶を用いて X 線回折実験を行ったところ、タンパク質特有の回折点を観測することが出来たが、低分解能であったため、構造解析に成功していない。今後、結晶の最適化を進め、構造解析に適した結晶を得る（図5）。



図5 TFII-I の二量体化ドメインの結晶

<引用文献>

- ① Fattah and Hara *et al.* The transcription factor TFII-I promotes DNA translesion synthesis and genome stability, *PLoS Genet* (2014) vol.10 (6) e1004419.
- ② Hishiki *et al.* Structural basis for novel interactions between human translesion synthesis polymerase and proliferating cell nuclear antigen, *J Biol Chem* (2009) vol.284 (16) pp.10552-10560.
- ③ Armstrong *et al.* Recognition of SUMO-modified PCNA requires tandem receptor motifs in Srs2, *Nature* (2012) vol. 483 (7387) pp.59-63.

④ Hara *et al.* Crystal structure of human REV7 in complex with a human REV3 fragment and structural implication of the interaction between DNA polymerase zeta and REV1, *J Biol Chem* (2010) vol. 285 (16) 12299-12307.

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 5 件)

(1) Marcelo L. Actis, Nigus D. Ambaye, Benjamin J. Evison, Youming Shao, Murugendra Vanarotti, Akira Inoue, Ezelle T. McDonald, Sotaro Kikuchi, Richard Heath, **Kodai Hara**, Hiroshi Hashimoto, and Naoaki Fujii, Identification of the first small-molecule inhibitor of the REV7 DNA repair protein interaction, *Bioorg Med Chem* (2016) vol. 24 (18) pp. 4339-4346 (査読有)

doi: 10.1016/j.bmc.2016.07.026.

(2) Tsuyoshi Yamamoto, Yuta Tsunematsu, **Kodai Hara**, Tomohiro Suzuki, Hirokazu Kawagishi, Hiroshi Noguchi, Hiroshi Hashimoto, Yi Tang, Kinya Hotta, & Kenji Watanabe, Oxidative Trans-to-Cis Isomerization of Olefins in Polyketide Biosynthesis, *Angew Chem Int Ed Engl* (2016) vol. 55 (21) pp. 6207-6210 (査読有)

doi: 10.1002/anie.201600940.

(3) Asami Hishiki, **Kodai Hara**, Yuzu Ikegaya, Hideshi Yokoyama, Toshiyuki Shimizu, Mamoru Sato, & Hiroshi Hashimoto, Structure of a Novel DNA-binding Domain of Helicase-like Transcription Factor (HLTF) and Its Functional Implication in DNA Damage Tolerance, *J Biol Chem* (2015) vol. 290 (21) pp. 13215-13223 (査読有)

doi: 10.1107/S2053230X15005907.

(4) Yuzu Ikegaya, **Kodai Hara**, Asami Hishiki, Hideshi Yokoyama, & Hiroshi Hashimoto, Crystallographic study of a novel DNA-binding domain of human HLTF involved in the template-switching pathway of DNA damage tolerance, *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, (2015) vol. 71 (Pt 6) pp. 668-670 (査読有)

doi: 10.1074/jbc.M115.643643.

(5) 橋本 博、菱木 麻美、**原 幸大**、菊池 壮太郎 (2017) DNA に傷があっても複製を続けるための分子メカニズム 生物物理 (日本生物物理学会) 2017 年 2 月 Vol. 57 No. 1 (通

巻 329 号) pp. 015-019 (査読有)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/biophys/57/1/57_015/_pdf

[学会発表] (計 34 件)

(1) **Kodai Hara**, Structure of human cohesin subcomplex pinpoints direct shugoshin-Wapl antagonism in centromeric cohesion. 第 42 回内藤コンファレンス “生命科学に革命をもたらす最先端構造生物学”、2016 年 10 月 4~7 日、シャトレーゼガトーキングダムサッポロ (北海道・札幌市) (査読有)

(2) 清水聡史、**原幸大**、依光奈津美、砂川陽一、刀坂泰史、和田啓道、長谷川浩二、橋本博、森本達也、心不全に関わる転写因子 GATA4 C-terminal Zinc Finger の結晶構造解析、2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 第 8 回 MLF シンポジウム、第 34 回 PF シンポジウム、2017 年 3 月 14~15 日、筑波国際会議場 (茨城県・つくば市)

(3) 橋本優子、松尾和香、**原幸大**、菱木麻美、石川吉伸、郭朝万、中沢由華、唐田清伸、荻朋男、橋本博、紫外線高感受性症候群責任因子 UVSSA の VHS ドメインの構造解析、2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 第 8 回 MLF シンポジウム、第 34 回 PF シンポジウム、2017 年 3 月 14~15 日、筑波国際会議場 (茨城県・つくば市)

(4) 亀井七海、横山英志、小西佳史郎、**原幸大**、石川吉伸、松井郁夫、Patrick Forterre、橋本博、オリゴペプチド結合タンパク質の X 線結晶構造解析、2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 第 8 回 MLF シンポジウム、第 34 回 PF シンポジウム、2017 年 3 月 14~15 日、筑波国際会議場 (茨城県・つくば市)

(5) **原幸大**、コンデンシンの制御サブユニットの結晶学的研究、2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 第 8 回 MLF シンポジウム、第 34 回 PF シンポジウム、2017 年 3 月 14~15 日、筑波国際会議場 (茨城県・つくば市)

(6) **原幸大**、テンプレートスイッチに関わる ZRANB3 と PCNA の相互作用解析、2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 第 8 回 MLF シンポジウム、第 34 回 PF シンポジウム、2017 年 3 月 14~15 日、筑波国際会議場 (茨城県・つくば市)

(7) **原幸大**、染色体分配に関わる Mad2L2-CAMP 複合体の X 線結晶構造解析、2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 第 8 回 MLF シンポジウム、第 34 回 PF シンポジウム、2017 年 3 月 14~15 日、筑波国際会議場 (茨城県・つくば市)

(8) **原幸大**、染色体接着を阻害する PCNA 変異体の構造解析、2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 第 8 回 MLF シンポジウム、第 34 回 PF シンポジウム、2017 年 3 月 14~15 日、筑波国際会議場 (茨城県・つくば市)

(9) 横山葵、岸本真治、佐藤道大、**原幸大**、恒松雄太、橋本博、渡辺賢二、立体選択的な環化反応を触媒する酵素 CghA の反応機構解析、日本農芸化学会 2017 年度、2017 年 3 月 17~20 日、ウェスティン都ホテル京都 (京都府・京都市)

(10) 岸本真治、石川格靖、**原幸大**、山田陽香、平山裕一郎、橋本博、恒松雄太、渡辺賢二、メチルイソシアネートの脱離を伴う特異な変換反応を触媒する糸状菌由来酵素シクロペナーゼの発見と機能解析、日本農芸化学会 2017 年度、2017 年 3 月 17~20 日、ウェスティン都ホテル京都 (京都府・京都市)

(11) 横山葵、岸本真治、佐藤道大、**原幸大**、恒松雄太、橋本博、渡辺賢二、立体選択的な環化反応を触媒する酵素 CghA の反応機構解析、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 24~27 日、仙台国際センター (宮城県・仙台市)

(12) 岸本真治、石川格靖、**原幸大**、山田陽香、平山裕一郎、橋本博、恒松雄太、渡辺賢二、Cycloopenin 類から viridicatin 類をメチルイソシアネートを生成する糸状菌由来酵素シクロペナーゼの発見と機能解析、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 24~27 日、仙台国際センター (宮城県・仙台市)

(13) 橋本優子、松尾和香、**原幸大**、菱木麻美、石川吉伸、郭朝万、中沢由華、唐田清伸、荻朋男、橋本博、紫外線高感受性症候群責任因子 UVSSA の VHS ドメインの構造解析、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 24~27 日、仙台国際センター (宮城県・仙台市)

(14) 鈴木麻里子、**原幸大**、東寅彦、升方久夫、高橋達郎、橋本博、染色体接着を阻害する PCNA 変異体の構造解析、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 24~27 日、仙台国際センター (宮城県・仙台市)

(15) 亀井七海、横山英志、小西佳史郎、**原幸大**、石川吉伸、松井郁夫、Patrick Forterre、橋本博、オリゴペプチド結合タンパク質の X 線結晶構造解析、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 24~27 日、仙台国際センター (宮城県・仙台市)

(16) 内田雅之、**原幸大**、田形梨紗、菱木麻美、石川吉伸、横山英志、橋本博、プレートスイッチに関わる ZRANB3 と PCNA の相互作用解析、日本結晶学会平成 28 年度年会、2016 年 11 月 17~18 日、茨城県立県民文化セ

ンター (茨城県・水戸市)

(17) 田原迫奨大、**原幸大**、菱木麻美、石川吉伸、菅野新一郎、田中耕三、橋本博、染色体分配に関わる Mad2L2-CAMP 複合体の X 線結晶構造解析、日本結晶学会平成 28 年度年会、2016 年 11 月 17~18 日、茨城県立県民文化センター (茨城県・水戸市)

(18) 清水研一郎、**原幸大**、鈴木秀造、平野達也、橋本博、コンデンシン I の動態制御サブユニットの結晶学的研究、日本結晶学会平成 28 年度年会、2016 年 11 月 17~18 日、茨城県立県民文化センター (茨城県・水戸市)

(19) 松尾和香、橋本優子、**原幸大**、菱木麻美、石川吉伸、郭朝万、中沢由華、唐田清伸、荻明男、橋本博、紫外線高感受性症候群責任因子 UVSSA の VHS ドメインの構造解析、日本結晶学会平成 28 年度年会、2016 年 11 月 17~18 日、茨城県立県民文化センター (茨城県・水戸市)

(20) 亀井七海、横山英志、小西佳史郎、**原幸大**、石川吉伸、松井郁夫、Patrick Forterre、橋本博、オリゴペプチド結合タンパク質の精製と結晶化、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26~29 日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

(21) 内田雅之、田形梨紗、**原幸大**、横山英志、橋本博、PCNA-ZRANB3 PIP 複合体の構造解析、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26~29 日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

(22) 田原迫 将大、菊池 壮太郎、**原幸大**、横山英志、清水 敏之、佐藤 衛、橋本 博、Mad2L2 と IpaB の相互作用に関する構造生物学的研究、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26~29 日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

(23) 内田雅之、**原幸大**、田形梨紗、菱木麻美、石川吉伸、横山英志、橋本博、プレートスイッチに関わる ZRANB3 と PCNA の相互作用解析、日本結晶学会平成 28 年度年会、2016 年 11 月 17~18 日、茨城県立県民文化センター (茨城県・水戸市) (査読有)

(24) 田原迫奨大、**原幸大**、菱木麻美、石川吉伸、菅野新一郎、田中耕三、橋本博、染色体分配に関わる Mad2L2-CAMP 複合体の X 線結晶構造解析、日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会 (岐阜) 2016、2016 年 10 月 30 日、長良川国際会議場 (岐阜県・岐阜市)

(25) 松尾 和香、橋本 優子、**原幸大**、菱木麻美、石川 吉伸、郭 朝万、中沢 由華、唐

田 清伸、荻 朋男、橋本 博、紫外線高感受性症候群責任因子 UVSSA の VHS ドメインの X 線結晶構造解析、日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会（岐阜）2016、2016年10月30日、長良川国際会議場（岐阜県・岐阜市）

(26) 亀井 七海、横山 英志、小西 佳史郎、**原 幸大**、石川 吉伸、松井 郁夫、Patrick Forterre、橋本 博、オリゴペプチド結合タンパク質の構造解析、第 62 回日本薬学会東海支部 総会・大会、2016年7月9日、愛知学院大学（愛知県・名古屋市）

(27) 鈴木 麻里子、**原 幸大**、東 寅彦、升方久夫、高橋 達郎、橋本 博、染色体接着を阻害する PCNA 変異体の構造解析、第 62 回日本薬学会東海支部 総会・大会、2016年7月9日、愛知学院大学（愛知県・名古屋市）

(28) 内田 雅之、**原 幸大**、田形 梨紗、菱木麻美、石川 吉伸、横山 英志、橋本 博、テンプレートスイッチに関わる Zranb3 PIP と PCNA の構造機能解析、第 62 回日本薬学会東海支部 総会・大会、2016年7月9日、愛知学院大学（愛知県・名古屋市）

(29) 清水 研一郎、**原 幸大**、鈴木 秀造、平野 達也、橋本 博、染色体凝縮に関わるコンデンシン CapG-CapH 複合体の調製と生化学解析、第 62 回日本薬学会東海支部 総会・大会、2016年7月9日、愛知学院大学（愛知県・名古屋市）

(30) **原 幸大**、染色体の高次構造形成に関わるコヒーシンと制御タンパク質 Sgo1 との複合体の構造解析、US フォーラム 2016、2016年4月20日、静岡県立大学（静岡県・静岡市）（査読有）

(31) **原 幸大**、SA2-Scc1 コヒーシンサブコンプレックスの構造解析、第 33 回 染色体ワークショップ・核ダイナミクス研究会、2016年1月12~14日、松島一の坊（宮城県・仙台）（査読有）

(32) **Kodai Hara**、Structure of cohesin subcomplex pinpoints direct shugoshin-Wapl antagonism in centromeric cohesion. 第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会合同大会（神戸）ワークショップ「ヘリカルリピートタンパク質の構造特性と細胞内機能」共同オーガナイザー、2015年12月1~4日、神戸ポートアイランド（兵庫県・神戸市）（査読有）

(33) **原 幸大**、SA2-Scc1 コヒーシンサブコンプレックスの構造解析、第 23 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ、2015年10月19~21日、焼津グランドホテル（静岡県・静

岡市）（査読有）

(34) **原 幸大**、PCNA (Proliferation Cell Nuclear Antigen) と APIM (AlkB homologue 2 PCNA-interacting motif) を持つタンパク質との複合体構造解析、US フォーラム 2015、2015年9月29日、静岡県立大学（静岡県・静岡市）（査読有）

〔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://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/bukka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原 幸大 (HARA, Kodai)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：80729343

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

Yu Hongtao (YU, Hongtao)

米国テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター（ハワードヒューズ医学研究所 兼務）・教授