

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：特定領域研究  
研究期間：2004～2009  
課題番号：16087206  
研究課題名（和文）超分子高精度 X 線結晶構造解析法  
研究課題名（英文）High resolution X-ray crystal structural analysis of biological macromolecular assemblies  
研究代表者  
月原 富武 (TSUKIHARA TOMITAKE)  
大阪大学・蛋白質研究所・特任研究員  
研究者番号：00032277

## 研究成果の概要（和文）：

巨大な超分子の X 線結晶構造解析における解析精度の限界と分子量の限界を克服する方法を確立することを目的として実施した。SPring-8 の生体超分子構造解析ビームラインにおいて回折強度データの質の向上を達成した。チトクロム酸化酵素の完全酸化型結晶中の活性中心にある化学種が過酸化物であることを確定した。ギャップ結合チャンネル及び Exportin-5:RanGTP:pre-miRNA 複合体の構造決定にも適用して成功した。分子量 1000 万を越える巨大なボルトの構造解析に成功した。

## 研究成果の概要（英文）：

The goal of this research was to establish strategies by which we overcame limitation of molecular size and resolution in crystal structure analysis of biological macromolecular assemblies. We had two research plans. The first was to locate hydrogen atoms of cytochrome c oxidase with a molecular weight of 420 KDa at 1.6 Å resolution. The second was to determine the structure of vault with a molecular weight of 10 MDa. Improving diffraction experiment method at BL44XU of SPring-8, we have successfully collected diffraction data of cytochrome c oxidase at 1.6 Å resolution. We confirmed that the data set contained information of hydrogen atom positions. Structures of connexin26 gap junction channel and Exportin-5:RanGTP:pre-miRNA complex were determined by using intensity data sets acquired at the BL44XU. The structure of vault was determined by applying a newly developed method.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	28,600,000	0	28,600,000
2005年度	25,300,000	0	25,300,000
2006年度	53,800,000	0	53,800,000
2007年度	51,600,000	0	51,600,000
2008年度	15,700,000	0	15,700,000
2009年度	21,300,000	0	21,300,000
総計	196,300,000	0	196,300,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・構造生物化学

キーワード：生体超分子、構造、機能、X 線結晶構造解析

## 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで一貫して蛋白質や核酸でできた超分子複合体の構造と機能の研究を行って来た。そのなかで当初予想されていたよりも、大きな超分子複合体が原子レベルの精度で規則正しく作られていることが明らかになって来た。X線結晶構造解析は結晶性の超分子に適用できる最も優れた方法である。本来、原子レベルの正確さがあるので結晶になるとも言える。そこには原子レベルで高度に制御された振る舞いがあるに違いない。これを理解するために、超分子を丸ごと結晶化し、構造決定することが求められる。

X線結晶構造解析の可能性は解析精度についても広がっている。蛋白質が関与するあらゆる反応には水素原子が絡んでいる。蛋白質の働きを理解するためには、精密な構造解析によって水素原子位置を決めることが強く求められている。

## 2. 研究の目的

この研究の目的の一つは1億Daを超える超分子のX線結晶構造解析を行うことができるシステムを構築することである。X線結晶構造解析の分子量限界を克服することでもある。

超分子複合体の中で営まれている現象は均一溶媒中での化学をそのまま適用できないのではと思われるケースが多くある。超分子内部に深く埋もれた場における化学反応は超分子場によって高度に規制を受けている。そこで起る現象を正確に把握することは超分子の働きを理解する上で不可欠である。そのためには、あらゆる化学反応に欠くことのできない水素原子位置を決めることが重要になってくる。従ってもう一つの研究目標を分子量40万を超える蛋白質の水素原子位置を決定する方法を確立することにした。このためウシ心筋のチトクロム酸化酵素の結晶を用いて実施する。

水素原子位置を決定する方法としては、中性子線回折が良く知られているが分子量が5万を超えると困難さは急速に大きくなり、超分子への適用の可能性は極めて低いと言わざるを得ない。X線結晶構造解析はその可能性は大きく、水素原子位置を決めることによって超分子内部で起っている化学の理解を深め、その働きの仕組みを解き明かすことに大きく貢献できる。

超分子の水素原子位置の決定が可能であると見込んでいる研究者は多くない。通常の蛋白質では珍しくないが、超分子ではまだだれもその方向に焦点を当てた研究は行っていない。

どちらの研究においてもX線回折実験システムの構築が重要になってくる。すなわ

ち、これまでの限界を超えて微弱な回折強度を如何に正確に測定できるかが、どれだけ大きな分子をどれだけ正確に構造決定できるかの鍵を握る。そのために、放射光ビームラインの整備を行う。

## 3. 研究の方法

分子量1億Daの巨大超分子の原子分解能X線結晶構造解析を行えるシステムを確立することと、分子量40万を超える超分子の水素原子位置を求めることのできる超高分解能構造解析法を確立することを目指して、以下のことを実施した。1.6Å分解能で水素原子位置を求める解析方法の構築、超分子の高分解能高精度のデータを得るためのSPRING-8ビームラインの高度化、チトクロム酸化酵素などの超分子の高分解能構造解析、分子量1000万を超える超分子の構造解析法の開発であった。

## 4. 研究成果

高精度の構造解析を実現するための実験手法の開発とそれを適用した成果は以下の通りである。

チトクロム酸化酵素の高精度結晶構造解析ではアニーリング法による結晶の改質、ヘリウムパスによる回折像の低バックグラウンド化によって、1.5Å分解能の回折データを得た新しい方法を考案してチトクロム酸化酵素のヘムaのヒドロキシル基の絶対構造を1.8Å分解能の回折データを使って決定した (Acta Cryst., 2005)。さらに、この方法では炭素原子の絶対構造決定が困難とされていた2.8Å分解能でも適用可能であることを示した。本酵素には多くの脂質が結合しており、それらの全構造を決定した (EMBO J, 2007)。構造解析の結果、リン脂質の炭素鎖の長さを確定し、リン脂質の他にトリアシルグリセロールも含まれていることを明らかにした。また、化学修飾試薬DCCDで膜間通領域にあるグルタミン酸を修飾すると、脂質の炭素鎖の構造が変化して、酸素分子パスが閉じられて酵素活性が阻害されることを明らかにした。本酵素の酸化型1.8Å分解能、還元型1.9Å分解能構造解析及びそれぞれの状態でのZnイオン修飾結晶、Cdイオン修飾結晶の構造解析によってHis503のイミダゾール基が酸化還元によって回転することを明らかにした。さらにこの回転によってプロトンが取り込まれる仕組みを提案した (PNAS 2007)。チトクロム酸化酵素の完全酸化型の精密構造解析を行い、活性中心に存在する化学種が過酸化物であることを確定し、数年にわたる疑問に決着を付けた (PNAS 2009)。

SPRING-8において高精度の回折強度データ収集を行い、異常分散法を適用して、ギャップ結合チャンネル (Nature, 2009) 及び

Exportin-5: RanGTP: pre-miRNA 複合体 (Science 2009)の構造決定にて成功した。ギャップ結合チャンネルは隣り合う同種の細胞間を連結しており、そこを小さな分子やイオンが通過させることによって、隣りあう細胞の活動を揃える。例えば心臓ではそれを構成する心筋細胞が同期してはじめて鼓動を起こすことが可能になる。ギャップ結合チャンネルはコネクシンの6量体であるコネクソンがend-to-endで2量体になったものである。それぞれのコネクソンは細胞膜を貫通している。このたびこのギャップ結合チャンネルの構造が細胞間を連結した状態のまま構造決定した。この構造に基づいて、チャンネルの開閉の仕組みを提案した。それは、教科書にも出ているチャンネルの構造や開閉の仕組みを覆すものである。

ヒトの細胞では数万種類のタンパク質が生命の営みを支えている。それらは常に必要なわけではなく、不必要なときには合成が抑制されている。そうしたタンパク質合成抑制に関わる小さなRNA (マイクロRNAと呼ぶ)があり、そのRNAによるタンパク質合成の抑制をRNA干渉と呼ぶ。このマイクロRNAのもととなるプレ-マイクロRNAは核で合成される。核から細胞質に運ばれて、2つに切断されて一方がマイクロRNAになる。核から細胞質へのプレ-マイクロRNAの輸送は、Exportin-5とRanGTPという2種類のタンパク質によって行われる。このたびはExportin-5: RanGTP: pre-miRNAの3者が核内で結合している構造を決定し、運搬の仕組みを明らかにした。核では無数のRNAが合成されており、そのうちRNA干渉に関与するプレ-マイクロRNAはヒトでは約700種類見つかっている。このたびの構造研究では、約700種類のプレ-マイクロRNAだけが選ばれて核から細胞質に運ばれる不思議な蛋白質の働きを明らかにし、RNA干渉を円滑に進める仕組みを解明した。

超分子構造解析法の開発とそれを適用した構造解析の成果は以下の通りである。

巨大な球状ウイルスのab initio構造解析法を確立して、ウイルス結晶の回折強度データが得られれば、直ちに構造決定できるようにした。ボルトの構造解析では、分子内の対称を決定する新しい方法を考案して、39回対称を持つことを決定した (Acta Cryst. D, 2008)。さらに全体構造の決定にも成功した (Science 2009)。主構成サブユニットであるMVPは9個の繰り返しドメイン、肩ドメイン、キャップヘリックスドメイン、キャップリングドメインで構成されており、それが39回対称を持って集合して半ボルトを形成する。半ボルトが2個お椀を突き合わせるようにして、閉じた構造を作る。肩ドメインの構造は、資質ラフトに集合する蛋白質と同じ

構造になっている。最近、緑膿菌の感染時にボルトが資質ラフトに集積して、上皮細胞への緑膿菌の取り込みを促進して結果として免疫応答を促すことが示した。

## 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23件)

- 1) Science, 326, 1275-1279 (2009).  
Chimari Okada, Eiki Yamashita, Soo Jae Lee, Satoshi Shibata, Jun Katahira, Atsushi Nakagawa, Yoshihiro Yoneda, Tomitake Tsukihara, A high resolution structure of the pre-microRNA nuclear export machinery. (査読有)
- 2) Acta Crystallogr. D65, 758-766 (2009).  
Suga M, Maeda S, Nakagawa S, Yamashita E, Tsukihara T., A description of the structural determination procedures of a gap junction channel at 3.5 Å resolution. (査読有)
- 3) Nature, 458, 597-602 (2009), Shoji Maeda, So Nakagawa, Michihiro Suga, Eiki Yamashita, Atsunori Oshima, Yoshinori Fujiyoshi and Tomitake Tsukihara, Structure of the connexin-26 gap junction channel at 3.5 Å resolution (査読有)
- 4) Acta Cryst. F, 65, 80-83 (2009), K. Sakurai, H. Shimada, T. Hayashi and T. Tsukihara, Substrate binding induces structural changes in cytochrome p450cam. (査読有)
- 5) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 106, 2165-2169 (2009), H. Aoyama, K. Muramoto, K. Shinzawa-Itoh, K. Hirata, E. Yamashita, T. Tsukihara, T. Ogura and S. Yoshikawa, A peroxide bridge between Fe and Cu ions in the O2 reduction site of fully oxidized cytochrome c oxidase could suppress the proton pump. (査読有)
- 6) Science, 323, 384-388 (2009), H. Tanaka, K. Kato, E. Yamashita, T. Sumizawa, Y. Zhou, M. Yao, K. Iwasaki, M. Yoshimura and T. Tsukihara, The structure of rat liver vault at 3.5 angstrom resolution. (査読有)

- 7) *J. Mol. Biol.*, **381**, 160–173 (2008), T. Yabe, E. Yamashita, A. Kikuchi, K. Morimoto, A. Nakagawa, T. Tsukihara and M. Nakai, Structural analysis of Arabidopsis CnfU protein: an iron-sulfur cluster biosynthetic scaffold in chloroplasts. (査読有)
- 8) *Acta Crystallogr. D* **64**, 525–531 (2008). Koji Kato, Hideaki Tanaka, Tomoyuki Sumizawa, Masato Yoshimura, Eiki Yamashita, Kenji Iwasaki and Tomitake Tsukihara. A vault ribonucleoprotein particle exhibiting 39-fold dihedral symmetry. (査読有)
- 9) *Proc. Natl. Acad. USA*, **105**, 5739–5744 (2008), Se-Young Son, Jichun Ma, Youhei Kondou, Masato Yoshimura, Eiki Yamashita, and Tomitake Tsukihara. Structure of human monoamine oxidase at 2.2 Å resolution: The control of opening the entry for substrates/inhibitors. (査読有)
- 10) *Proc. Natl. Acad. USA*, **104**, 7881–7886 (2007), Kazumasa Muramoto, Kunio Hirata, Kyoko Shinzawa-Itoh, Shinji Yoko-o, Eiki Yamashita, Hiroshi Aoyama, Tomitake Tsukihara, and Shinya Yoshikawa. A histidine residue as a controlling site for dioxygen reduction and proton pumping of cytochrome *c* oxidase. (査読有)
- 11) *J. Mol. Biol.* **368**, 1469–1483 (2007), Fusamichi Akita, Khoon Tee Chong, Hideaki Tanaka, Eiki Yamasita, Naoyuki Miyazaki, Yuichiro Nakaishi, Mamoru Suzuki, Kazuhiro Namba, Yasuko Ono, Tomitake Tsukihara, and Atsushi Nakagawa, The crystal structure of a virus-like particle from the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus* provides insight into the evolution of viruses. (査読有)
- 12) *EMBO J.* **26**, 1713–1725 (2007), Kyoko Shinzawa-Itoh, Hiroshi Aoyama, Kazumasa Muramoto, Hirohito Terada, Tsuyoshi Kurauchi, Yoshiki Tadehara, Akiko Yamasaki, Takashi Sugimura, Sadamu Kurono, Kazuo Tsujimoto, Tsunehiro Mizushima, Eiki Yamashita, Tomitake Tsukihara, Shinya Yoshikawa, Structures and physiological roles of all the integral lipids of bovine heart cytochrome *c* oxidase. (査読有)
- 13) *Proc. Natl. Acad. USA*, **104**, 4200–4205 (2007), Kunitoshi Shimokata, Yukie Katayama, Haruka Murayama, Makoto Suematsu, Tomitake Tsukihara, Kazumasa Muramoto, Shinya Yoshikawa, and Hideo Shimada, The Proton-Pumping Pathway of Bovine Heart Cytochrome *c* Oxidase. (査読有)
- 14) *Biochemistry*. **45**, 11278–11289 (2006), Mallett TC, Wallen JR, Karplus PA, Sakai H, Tsukihara T, Claiborne A., Structure of coenzyme A-disulfide reductase from *Staphylococcus aureus* at 1.54 Å resolution. (査読有)
- 15) *J Mol Biol.* **360**, 117–132 (2006), Morimoto K, Yamashita E, Kondou Y, Lee SJ, Arisaka F, Tsukihara T, Nakai M., The asymmetric IscA homodimer with an exposed [2Fe-2S] cluster suggests the structural basis of the Fe-S cluster biosynthetic scaffold. (査読有)
- 16) *Acta Crystallogr. F***61**, 131–133 (2005)., Akama H, Kanemaki M, Tsukihara T, Nakagawa A, Nakae T, Preliminary crystallographic analysis of the antibiotic discharge outer membrane lipoprotein OprM of *Pseudomonas aeruginosa* with an exceptionally long unit cell and complex lattice structure. (査読有)
- 17) *Biochemistry*, **44**, 11417–11427, (2005), S. J. Lee, K. Ogasahara, J. Ma, K. Nishio, M. Ishida, Y. Yamagata, T. Tsukihara, and K. Yutani., Conformational Changes in the Tryptophan Synthase from a Hyperthermophile. (査読有)
- 18) *Acta Cryst.* **D61**, 1373–1377, (2005)., E. Yamashita, H. Aoyama, M. Yao, K. Muramoto, K. Shinzawa-Itoh, S. Yoshikawa, and T. Tsukihara, Absolute configuration of the hydroxyfarnesylethyl group of haem A, determined by X-ray structural analysis of bovine heart cytochrome *c* oxidase using methods applicable at 2.8 Å resolution. (査読有)
- 19) *Acta Cryst.* **D61**, 1099–1106, (2005), J. Taka, H. Naitow, M. Yoshimura, N. Miyazaki, A. Nakagawa, and T. Tsukihara., *Ab initio* crystal structure determination of spherical viruses that exhibit a centrosymmetric location in the unit cell. (査読有)
- 20) *J. Mol. Biol.*, **352**, 976–985, (2005), Y. Kondou, D. Kitagawa, S. Takeda, Y. Tsuchiya, E. Yamashita, M. Mizuguchi, K. Kawano, and T. Tsukihara, Structure of the Central Hub of Bacteriophage Mu Baseplate Determined by X-ray Crystallography of gp44. (査読有)

- 21) *Acta Cryst.* F61, 131-133. (2005) H. Akama, M. Kanemaki, T. Tsukihara, A. Nakagawa, & T. Nakae, Preliminary Crystallographic analysis of the antibiotic discharge outer membrane lipoprotein OprM of *Pseudomonas aeruginosa* with an exceptionally long unit cell and complex lattice structure. (査読有)
- 22) *Biochemistry*, 44, 1184-1192, (2005) K. Nishio, Y. Morimoto, M. Ishizuka, K. Ogasawara, T. Tsukihara, & K. Yutani, Conformational Change in the  $\alpha$ -Subunit Coupled to Binding of the  $\beta_2$ -Subunit of Tryptophan Synthase from *Escherichia coli*: Crystal Structure of the Tryptophan Synthase  $\alpha$ -Subunit Alone. (査読有)
- 23) *J. Mol. Biol.* 345, 229-237. (2005), Miyazaki, N., Hagiwara, K., Naitow, H., Higashi, T., Cheng, R. H., Tsukihara, T., Nakagawa, A., & Omura, T., Transcription and the conserved interactions of two major structural proteins of a pair of Phytoreoviruses confirm the mechanism of assembly of the outer capsid layer. (査読有)
- [学会発表] (計 71 件)
- 1) 月原富武, 大きさと精密さに挑む生体超分子の結晶構造解析, 第 23 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 2010 年 1 月 6 日-9 日, イーグレひめじ、姫路
- 2) 山下栄樹, S 低・中分解能データから引き出される超分子の振るまい-高難度タンパク質複合体の構造解析を目指して, 日本結晶学会, 2009 年 12 月 5 日, 関西学院大学 (兵庫県)
- 3) Tomitake Tsukihara, The structure of rat liver vault, AsCA '09 Joint conference of the Asian crystallographic society and Chinese crystallography society, 2009 年 10 月 22 日-25 日, Jingyi Hotel, Beijing, China
- 4) Shoji Maeda, Structure of human gap junction channel, International Gap Junction Conference 2009, 25-30 July, 2009, Sedona, USA, 2009 年 7 月 25 日-30 日, Hilton Sedona Resort and Spa, Sedona, Arizona
- 5) 月原富武, Structure and Function of Cytochrome *c* Oxidase, The 19<sup>th</sup> Symposium on Role of Metals in Biological Reactions, Biology and Medicine (SRM2009), 2009 年 6 月 11 日-12 日, Icho Kaikan, Osaka University, Suita, Osaka, Japan
- 6) 山下 栄樹, 巨大複合体結晶の放射光 X 線データ測定と処理 -巨大超分子の構造に原子レベルで迫る, 第 9 回日本蛋白質科学会年会, 2009 年 5 月 20 日-22 日, 全日空ホテル ニュースカイ, 熊本市
- 7) 月原富武, X 線による生体超分子構造研究のいま, 第 50 回日本生化学会, 2009 年 5 月 15 日-16 日, とりぎん文化会館・鳥取県鳥取市
- 8) Shoji Maeda, Purification and structure/function of connexin 26 gap junction, Osaka/Glasgow structural biology mini-symposium, 2009 年 2 月 23 日, Glasgow, Scotland
- 9) 前田 将司, ヒト由来コネクシン 26 ギャップ結合チャンネルの X 線結晶構造解析, 第 7 回コネクシン研究会, 2008 年 12 月 19 日-20 日, 京都府京都市ホテルルビノ京都堀川
- 10) 田中秀明, X-ray structure of the vault purified from rat liver, 第 46 回日本生物物理学会年会, 2008 年 12 月 3 日-5 日, 福岡県福岡市福岡国際会議場
- 11) 月原富武, X-ray structural analysis of bovine cytochrome *c* oxidase, International Symposium on Membrane Proteins and High Resolution X-ray Structural Analysis, 2008 年 9 月 1 日, 兵庫県赤穂郡先端科学技術支援センター
- 12) 前田将司, X-ray structure of Human gap Junction Channel, 第 21 回国際結晶学会年会, 2008 年 8 月 23 日-31 日, 大阪府大阪市グランキューブ大阪
- 13) Shinya Yoshikawa, Evidence for the H-channel proton pump in bovine cytochrome *c* oxidase, 15<sup>th</sup> European Bioenergetics Conference, 19-24 July 2008, Trinity College Dublin, Ireland
- 14) 月原富武, ウイルスなどの生体超分子の X 線結晶構造解析, 第 55 回毒素シンポジウム, 2008 年 7 月 2 日-4 日, 山梨県南都留郡ラフォーレ山中湖
- 15) 小倉尚志, Probing a Molecular Vibration of Cytochrome *c* Oxidase during Turnover in Whole Mitochondria, 第 45 回日本生物物理学会年会, 2007 年 12 月 21 日-23 日, 神奈川県横浜市パシフィコ横浜
- 16) 下方国稔, ウシチトクロム酸化酵素の水形成用プロトン輸送経路 D-pathway の変異体解析, 第 45 回日本生物物理学会年会, 2007 年 12 月 21 日-23 日, 神奈川県横浜市パシフィコ横浜

- 17) 田中秀明, ラット肝臓由来 vault の X 線結晶構造解析, 日本結晶学会 2007 年度年会, 2007 年 12 月 1 日～2 日, 東京工業大岡山キャンパス
- 18) Tanaka, H., Rotational symmetry of vault from rat liver, ISDSB2007, September, 11-13, 2007, 東京都江戸川区タワーホール船堀
- 19) 片山幸江, 大腸菌無細胞転写翻訳系によるシトクロム酸化酵素の合成, 第 7 回日本蛋白質科学会年会, 2007 年 5 月 24 日～26 日, 仙台国際センター
- 20) 月原富武, 結晶構造解析が切り開くバイオ・医療科学技術「構造生物学の近未来と放射光結晶学」, 結晶を制するものは世界を制す ～材料からの日本活性化～ (主催: 日本結晶成長学会), 2006 年 4 月 7 日, 学術総合センター・一橋記念講堂
- 21) 青山浩, ウシ心筋チトクロム酸化酵素のヘム A のファーネシルエチル基の絶対構造, 日本結晶学会 2005 年度年会, 2005 年 12 月 6 日～7 日, イーグレひめじ
- 22) 月原富武, 高分解能構造解析によるチトクロム酸化酵素のプロトンポンプ機構, 第 43 回日本生物物理学会年会, 2005 年 11 月 23 日～25 日, 札幌コンベンションセンター
- 23) 赤間浩之, 緑膿菌に発現する薬剤排出ポンプの X 線結晶構造解析, 第 5 回日本蛋白質科学会年会, 2005 年 6 月 30 日～7 月 2 日, 福岡国際会議場
- 24) 月原富武, 結晶構造解析に基づいた化学反応機構研究の概要, 第 42 回日本生物物理学会年会, 2004 年 12 月 13 日～15 日, 国立京都国際会館
- 25) 田中秀明, ラット肝臓由来 vault の X 線結晶構造解析, 日本結晶学会 2004 年度年会及び総会, 大阪大学, 2004 年 11 月 16 日～17 日
- 26) Taiji Nakae, Crystal structure of OprM, a xenobiotic-ejecting outer membrane component, revealed two modes of membrane anchoring and tightly occluded cavity end, 第 77 回日本生化学会大会, 2004 年 10 月 13 日～16 日, パシフィコ横浜

[図書] (計 1 件)

T. Mizushima, et al., R. E. Babine and S. S. Abdel-Meguid, Protein Crystallarography in Drug Discovery, 2004, 278

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/olabb/tsukihara/>

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/olabb/tsukihara/houdou/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

月原 富武 (TSUKIHARA TOMITAKE )  
大阪大学・蛋白質研究所・特任研究員  
研究者番号: 00032277

### (2) 研究分担者

山下 栄樹 (YAMASHITA EIKI )  
大阪大学・蛋白質研究所・助教  
研究者番号: 00294132  
田中 秀明 (TANAKA HIDEAKI )  
大阪大学・蛋白質研究所・助教  
研究者番号: 40346169