

平成22年6月1日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17076008
 研究課題名（和文） ナノパーティクルを用いた高次機能性複合体の細胞内再構成とモデル細胞系への応用
 研究課題名（英文） In vivo Reconstruction of Functional Protein Complexes by Using Nano-particles and its Application for Artificial Cell
 研究代表者
 吉村成弘（Shige H. Yoshimura）
 京都大学・大学院生命科学研究科・准教授
 研究者番号：90346106

研究成果の概要（和文）： 本研究課題の遂行により、下記の成果を得た。

- i) 試験管内ヌクレオソーム再構成系と原子間力顕微鏡とを組み合わせ、試験管内で 30nm のクロマチンファイバーを再構築することに成功した。
- ii) 高速走査型原子間力顕微鏡を用いて、細胞内で機能するタンパク質の作用機序に関する分子基盤を解明した。
- iii) サブミクロンサイズの蛍光パーティクルを生細胞の細胞質にインジェクションし、レーザートラップによりそれを細胞内で操作する技術を確立した。
- iv) 量子ドットに核移行ペプチドを結合させ、間期の培養細胞核内に量子ドットを導入する技術を確立した。
- v) 核内の足場タンパク質に関する網羅的解析を行い、核内骨格タンパク質の性質や機能に関する多くの知見を得た。

研究成果の概要（英文）： In this project, we have obtained the following results;

- i) By combining in vitro nucleosome reconstitution procedure and atomic force microscopy, “30-nm-chromatin fiber” was successfully reconstituted.
- ii) By utilizing fast-scanning atomic force microscopy, molecular mechanisms of various enzymatic functions and processes have been elucidated.
- iii) We established the technique to microinject a fluorescent particle into a living cell and manipulate it by optical trap without damaging the cell.
- iv) By attaching nuclear localization signal peptide to quantum dots, we established the method to deliver nano-particles into a living cell nucleus.
- v) Structural and functional properties of nuclear scaffold proteins have been obtained by combining proteomics, bioinformatics, molecular biology and biochemistry.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	19,200,000	0	19,200,000
2006年度	19,200,000	0	19,200,000
2007年度	17,700,000	0	17,700,000
2008年度	10,000,000	0	10,000,000
2009年度	10,000,000	0	10,000,000
総計	76,100,000	0	76,100,000

研究分野： 複合新領域

科研費の分科・細目： ナノ・マイクロ科学、ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード： ナノパーティクル、核輸送、量子ドット、クロマチン、核内骨格、染色体タンパク質

1. 研究開始当初の背景

細胞内のタンパク質をはじめとする生体高分子の多くは、自由拡散状態と、ある秩序を持った“高次機能性複合体”を形成した状態の二つの異なる状態間の平衡状態にあるが、タンパク質が実際に機能を発揮するのは、この高次機能性複合体である場合が多い。細胞が正常に機能するには、これら数多くの高次機能性複合体が、適切な時間に(時間性)、適切な場所で(空間性)、適切な相手(特異性)と相互作用することが必要とされる。

2. 研究の目的

本研究は、(i) 多種多様なナノ・マイクロパーティクル、(ii) SPMやレーザートラップなどによる1分子操作技術、(iii) AFMや蛍光顕微鏡などの1分子観察技術、を組み合わせ、“高次機能性複合体”を細胞内において再構成し、それを定量的・時間的・空間的に厳密にコントロールしながら、その形成機構や細胞内での動態および物理化学的性質を測定することを目的とする。

3. 研究の方法

パーティクルの時間・空間特異的運搬技術の確立

ポリスチレン粒子や量子ドットなどのパーティクルを細胞内に運搬する技術を確立する。このために、レーザートラップシステムを購入する。核内へパーティクルを運搬するために、間期核に直接運搬する方法と、細胞分裂後期をねらって細胞内に導入する方法とを検討する。

染色体関連タンパク質の核内での動態解析

遺伝子の核内における3次元的配置はその遺伝子の活性化状態により変化すると考えられている。そこで、ヘテロクロマチン構成タンパク質 (HP1) を吸着させた蛍光パーティクルを核内に配置し、single particle tracking法で核内でのパーティクルのブラウン運動を解析する。これにより、核内における染色体の mobility とヘテロクロマチン化との間の関係を明らかにする。

キネトコア生成のメカニズムと力学的解析

細胞分裂時の染色体の分配に重要な役割を果たしているキネトコア構造が、どのように構築され機能しているかは理解されていない。そこで、キネトコアを構成すると考えられている様々なタンパク質(CENP-E, INCENPなど)を結合させた蛍光パーティクルを細胞分裂前期の細胞に運搬し、染色体分配期においてどのような挙動を示すかを観察・解析する。このために倒立顕微鏡および細胞培養チャンバーを購入する。

中心体における微小管形成機構と細胞分裂期における役割

微小管形成の場である中心体が、細胞分裂時の染色体分配にどのような役割を果たしているかを解析する。中心体の構成タンパク質の一つである γ -tubulin等を結合させたパーティクルを、中心体をレーザーであらかじめ破壊しておいた細胞内に送り込み、そこで中心体を形成させ、その挙動を観察・解析・操作する。

4. 研究成果

① 試験管内における染色体再構成系に向けての基盤技術の確立

真核細胞の核内ではDNAはクロマチン構造として存在している。人工細胞を再構築する上で、染色体・クロマチンレベルでのゲノム構造構築や機能発現の仕組みを理解することは不可欠である。これまでに原子間力顕微鏡や蛍光顕微鏡を用いた1分子観察により以下の成果を得た。

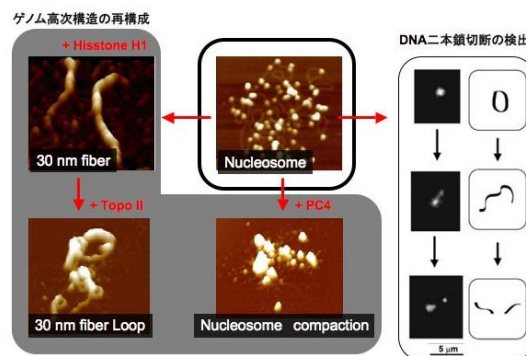


図1 試験管内クロマチン再構成による成果

(i) 高次クロマチンファイバーの試験管内再構成：これまで再構成が不可能とされていた 30 nm ファイバーを、長鎖 DNA、コアヒストンおよびリンカーヒストン H1 を用いて再構成することに成功した(研究成果[32]) (図 1)。また、II 型トポイソメラーを再構成クロマチンに加えることにより、この 30nm ファイバーが絡まるようにしてクロマチン凝集が誘引されることを観察した(研究成果[24])。また、転写活性の促進/制御に關与するタンパク質が再構成クロマチンの高次構造を大きく変化させることも明らかにした(研究成果[30])。

(ii) 染色体構築に關与するタンパク質群の機能解析：大腸菌、酵母、動物細胞の核や染色体を自然に近い状態で観察する技術を確立し、これらの染色体が数段階の階層構造で構成されていることを示した(研究業績[17, 18, 22, 25, 31])。この階層構造の構築には、ヒストンやヒストン様タンパク質に加え、DNA のトポロジーや RNA、他の染色体タンパク質が深く關与していることも明らかにした。また、AFM を用いた 1 分子力学測定系を立ち上げ、タンパク質間相互作用を数ピコニュートンの精度で測定することに成功した(研究業績[19, 27])。

(iii) 高速走査型原子間力顕微鏡 (高速 AFM) による酵素 1 分子反応のリアルタイム観察：新たに開発された高速 AFM を用いて、酵素 1 分子反応解析法を確立し、これまでに制限酵素が DNA を切断する様子(研究業績[20, 26]) や、分子シャペロンの構造変化(研究業績[28]) をミリ秒単位の時間分解能で観察・解析を行うことに成功した。

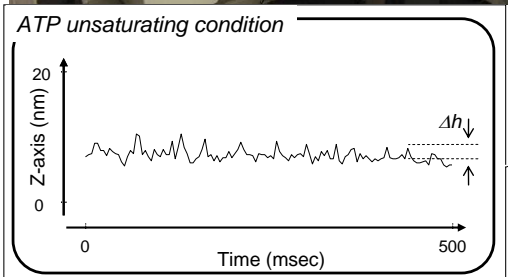
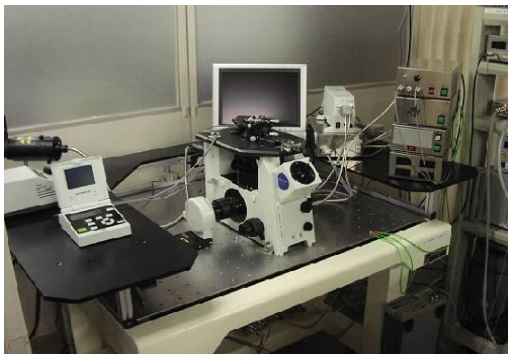


図 2 高速原子間力顕微鏡 (上) がとらえたカルシウムポンプの構造変化。

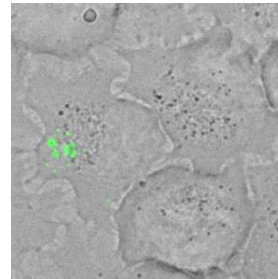


図 3 マイクロインジェクションにより生細胞内に導入された蛍光ビーズ。0.1 μm から 1 μm の大きさのビーズを細胞質に導入し、レーザートラップで操作することが可能になった。

② 細胞内再構成系に向けてのマイクロ・ナノパーティクルの化学修飾および細胞内での観察・操作法の確立

以下の通り、マイクロ・ナノパーティクルを細胞内に導入するための基盤技術を確立した。

(i) マイクロインジェクションによる細胞内への導入とレーザートラップによる細胞内操作：培養した HeLa 細胞にマイクロパーティクルを導入する方法を検討した。マイクロインジェクションにより、0.5 μm の蛍光ビーズを HeLa 細胞の細胞質に導入することに成功した。ビーズ懸濁液の濃度をコントロールすることにより、導入するビーズの数をコントロールすることが可能である。さらに、この導入したビーズをレーザートラップで捕捉し、細胞質内を自由に移動させる技術も確立した(図 3)。

(ii) 量子ドットの化学修飾、タンパク質の結合技術および核内への運搬法の確立：転写因子などの核内で機能するタンパク質は、細胞質で合成されて核内に輸送される。核膜には核膜孔複合体と呼ばれる巨大なタンパク質複合体が存在し、核—細胞質間の物質輸送を担っている。これまでに、核移行シグナル (Nuclear Localization Signal) を量子ドットに結合させ、核内輸送に必要な因子と共に HeLa 細胞の細胞質に添加すると、この量子ドットが核内に輸送されることを確認した。この量子ドットの動きを二焦点顕微鏡を用いて追跡するシステムを立ち上げた。

③ ナノパーティクルの核内導入法の確立

(i) 核移行ペプチドを用いた核内パーティクル導入法：細胞核内へタンパク質等の高分子を輸送するには、分裂間期に核膜上にある核膜孔複合体を介して能動輸送する場合と、分裂期に核膜が一度崩壊して再構築される際にランダムに核内に取り込まれる場合とがある。核膜孔複合体を介した物質輸送には、インポーションと呼ばれる一連のタンパク質群により媒介される経路が主要な役割を果たしている。ここではこの経路を利用して、核膜を崩壊させることなくナノパーティク

ルを核内に輸送する技術を確立した。まず、アミノ末端をビオチン化した核移行シグナルペプチド (bi-YGGPKKKRKVEDP) をストレプトアビジンを結合させた量子ドットに結合させる。これをインポーター α 、 β 、RanGDP、NTF2 などのタンパク質と共にジギトニン処理した HeLa 細胞に加え、量子ドットの動きを蛍光顕微鏡で観察した。すると、30 分後には核内にいくつかの量子ドットが観察された (図 4)。これは、インポーター β を加えなかった場合には見ることができなかったもので、上記の経路を使って核内に輸送されたものと考えられる。また、この量子ドットを生細胞の細胞質にマイクロインジェクションする技術を確立し、生きた細胞の核内へナノパーティクルを輸送する技術を確立した。

(ii) タンパク質核移行メカニズムの解明：さらなる輸送効率アップを目指し、核膜孔複合体とインポーターの相互作用に関してその分子基盤を理解する試みを続けてきた。その結果、a) 核膜孔複合体はフェニルアラニンを多数有するサブユニット (ヌクレオポリン) から構成されており、その内部は疎水的な環境であること、b) インポーター β と精製したヌクレオポリンとの相互作用は疎水的相互作用であること、c) インポーター β は周囲の環境によって、親水性、疎水性両方の性質を持ちうる両親媒性のタンパク質であること、d) インポーター β の両親媒性は、多数の α ヘリクスの不安定性と密接な関係があることなどを明らかにした[業績 1, 16]。

iii) 両親媒性ヘリクスを用いた高効率パーティクル核内導入法の確立： i) アミノ酸の点突然変異により、より高い輸送能を有する importin β の作成に成功し、ii) importin β の構造変化と表面疎水性の変化が輸送に必要不可欠であることを明らかにし、iii) 長さ、電荷、疎水性の異なる様々なコイルドコイル領域を用いて核移行シグナルや輸送因子非依存的にパーティクルを核内へ輸送するシステムを構築し、iv) 核膜孔複合体の構成因子における翻訳後修飾等を解析し、糖の付加、ジスルフィド結合、リン酸化が核内への物質

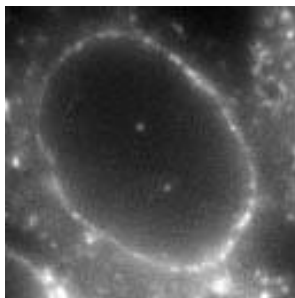


図 4 核移行シグナルペプチドを結合させた量子ドットをジギトニン処理した HeLa 細胞に与えると、核輸送因子達の助けにより、核内へ輸送される。核内へ入ったパーティクルは、自由拡散運動をしている。

輸送に大きな役割を果たしていることを明らかにした。これらの成果により、核内への物質輸送機構に関する新たな理解が進むとともに、核内へ様々な分子を輸送するための新たな手法を構築する基盤技術が確立されたと考えられる。

④核内機能性高次複合体の形成原理と再構成への挑戦

遺伝子の核内における 3 次元的配置はその遺伝子の活性化状態により変化すると考えられている。この配置には、染色体関連タンパク質のみならず、核内の構造的タンパク質 (足場タンパク質、scaffold) が重要な役割を果たしている。これまでに、核内足場タンパク質に関与すると思われる機能未知タンパク質の機能解析を進め、FAM27E1、MAK16、及び WDR46 等のタンパク質の機能に関する新しい知見を得た。

In vitro のタンパク質合成系は人工細胞を構築する上で必須の技術である。ここでは、マイクロパーティクルとレーザートラップ技術とを組み合わせ、リボソームによるタンパク質合成の反応機構を解析した。ヘアピン構造をとるメッセンジャー RNA の両端をラテックスビーズ (直径 5 μm) に結合させ、一方をガラスピペットに固定し、もう一方をレーザートラップで補足し、リボソームがタンパク質を合成する際にヘアピン構造を開裂させる様子を追った。この結果、リボソームは停止と移動とを繰り返しながら、3 塩基ずつのステップで進行してゆくことが明らかになった[業績 13]。

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 38 件)

[1] “Molecular mechanisms underlying nucleocytoplasmic shuttling of actinin-4.” M. Kumeta, S.H. Yoshimura, M. Harata and K. Takeyasu, *J. Cell. Sci.*, 査読有, 123(Pt 7): 1020-1030 (2010).

[2] “Molecular Dynamics of DNA and Nucleosomes in Solution Studied by Fast-scanning Atomic Force Microscopy.” Y. Suzuki, Y. Higuchi, K. Hizume, M. Yokokawa, S.H. Yoshimura, K. Yoshikawa and K. Takeyasu, *Ultramicroscopy*, 査読有, (2010) (in press).

[3] “Proteomic and targeted analytical identification of BXDC1 and EBNA1BP2 as dynamic scaffold proteins in the nucleolus”, Y. Hirano, K. Ishii, M. Kumeta, K. Furukawa, K. Takeyasu and T. Horigome, *Genes Cells*, 査読有,

14: 155-166 (2009).

[4] "Human transcriptional coactivator PC4 stimulates DNA end joining and activates DSB repair activity" K. Batta, M. Yokokawa, K. Takeyasu, T.K. Kundu, *J. Mol. Biol.*, 査読有, 385:788-799 (2009).

[5] "Cell cycle-dependent phosphorylation of MAN1" Y. Hirano, Y. Iwase, K. Ishii, M. Kumeta, T. Horigome and K. Takeyasu, *Biochemistry*, 査読有, 48(7): 1636-1643 (2009).

[6] "Removal of histone tails from nucleosome dissects the physical mechanisms of salt-induced aggregation, linker histone H1-induced compaction and 30-nm fiber formation of the nucleosome array" K. Hizume, T. Nakai, S. Araki, E. Prieto, K. Yoshikawa, K. Takeyasu, *Ultramicroscopy*, 査読有, 109(8): 868-873 (2009).

[7] "Single-molecule analysis of protein-DNA complexes formed during partition of newly replicated plasmid molecules in *Streptococcus pyogenes*." F. Pratto, Y. Suzuki, K. Takeyasu and J.C. Alonso, *J.Biol.Chem.*, 査読有, 284(44): 30298-30306 (2009).

[8] "Nucleosomal array reconstituted from ring and linear DNA." S. Araki, K. Hizume, T. Iwaki, Y. Suzuki, K. Takeyasu and K. Yoshikawa, *Chem. Phys. Lett.*, 査読有, 479: 284-289 (2009).

[9] "Single-Molecule analysis of protein-DNA EcoRII protein complexes revealed with high-speed atomic force microscopy." J. Gilmore, Y. Suzuki, G. Tamulaitis, V. Siksnyis, K. Takeyasu and Y. L. Lyubchenko, *Biochemistry*, 査読有, 48(44): 10492-10498 (2009).

[10] "Nuclear Architectures and Chromatin Dynamics Revealed by Atomic Force Microscopy in Combination with Biochemistry and Cell Biology." Y. Hirano, H. Takahashi, M. Kumeta, K. Hizume, Y. Hirai, S. Otsuka, S.H. Yoshimura and K. Takeyasu, *Pflugers Arch.*, 査読有, 456: 139-153 (2008).

[11] "In situ analysis of the higher-order genome structure in a single *Escherichia coli* cell." E. Shindo, K. Kubo, R.L. Ohniwa, K. Takeyasu and K. Yoshikawa. *J. Biotechnol.* 査読有, 133 (2): 172-176 (2008).

[12] "Dynamic structures of *Bacillus subtilis* RecN-DNA complexes." H. Sanchez, P.P. Cardenas, S.H. Yoshimura, K. Takeyasu and J.C. Alonso, *Nuc. Acids Res.*, 査読有, 36(1): 110-120 (2008).

[13] "Following translation by single ribosomes one codon at a time." J. Wen, L. Lancaster, C. Hodges, A. Zeri, S.H. Yoshimura, H.F. Noller, C. Bustamante and I. Tinoco, Jr., *Nature*, 査読有, 452(7187): 598-603 (2008).

[14] "Scanning probe microscope revealed

mechanical properties of plasma membrane and nuclear envelope in living cells." M. Yokokawa, K. Takeyasu and S.H. Yoshimura, *J. Microscopy*, 査読有, 232: 82-90 (2008).

[15] "Fast degradation of the auxiliary subunit of the Na/K-ATPase in the plasma membrane of HeLa cells." S.H. Yoshimura, S. Iwasaka, W. Schwarz and K. Takeyasu, *J. Cell Sci.*, 査読有, 121: 2159-2168 (2008).

[16] "Individual binding pockets of importin β for FG-nucleoporins are differently regulated by RanGTP", S. Otsuka, S. Iwasaka, Y. Yoneda, K. Takeyasu and S.H. Yoshimura, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 査読有, 105: 16101-16106 (2008).

[17] "Atomic Force Microscopy Dissects the Hierarchy of Genome Architectures in Eukaryote, Prokaryote, and Chloroplast.", R.L. Ohniwa, K. Morikawa, J. Kim, T. Kobori, K. Hizume, R. Matsumi, H. Atomi, T. Imanaka, T. Ohta, C. Wada, S.H. Yoshimura and K. Takeyasu, *Microsc. Microanal.*, 査読有, 13(1): 3-12 (2007).

[18] "Biochemical, molecular genetic and structural analyses of the Staphylococcal nucleoid." K. Morikawa, R.L. Ohniwa, J. Kim, S.L. Takeshita, A. Maruyama, Y. Inose, K. Takeyasu and T. Ohta *Microscopy and Microanalysis*, 査読有, 13: 30-35 (2007).

[19] "Single-molecule detection of phosphorylation-induced plasticity changes during ezrin activation." D. Liu, L. Ge, F. Wang, H. Takahashi, D. Wang, Z. Guo, S.H. Yoshimura, T. Ward, X. Ding, K. Takeyasu and X. Yao, *FEBS Lett.*, 査読有, 581(18): 3563- 3571 (2007).

[20] "Fast-scan atomic force microscopy reveals that the type III restriction enzyme EcoP15I is capable of DNA translocation and looping." N. Crampton, M. Yokokawa, D.T. Dryden, J.M. Edwardson, D.N. Rao, K. Takeyasu, S.H. Yoshimura and R.M. Henderson. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 査読有, 104(31): 12755-12760 (2007).

[21] "Covalent attachment of protein to the tip of a multiwalled carbon nanotube without sidewall decoration." H. Maruyama, S.H. Yoshimura, S. Akita, A. Nagataki and Y. Nakayama *J. Appl. Phys.*, 査読有, 102: 094701 (2007).

[22] "Chromatin dynamics of unfolding and refolding controlled by the nucleosome repeat length and the linker and core histones." T. Kobori, S. Iwamoto, K. Takeyasu and T. Ohtani *Biopolymers*, 査読有, 85: 295-307 (2007).

[23] "Transcription-coupled Nucleoid Architecture in Bacteria." R.L. Ohniwa, K. Morikawa, J. Kim, S.L. Takeshita, T. Ohta, C. Wada and K. Takeyasu *Gene to Cells*, 査読有, 12: 1141-1152 (2007).

[24] "Topoisomerase II, a scaffold component, promotes chromatin- compaction *in vitro* in a

linker-histone H1-dependent manner.” K. Hizume, S. Araki, K. Yoshikawa and K. Takeyasu *Nucleic Acids Res.*, 査読有, 35(8): 2787-2799 (2007).

[25] “Comparative structural biology of the genome: Nano-scale imaging of single nucleus from different kingdoms reveals the chromatin built up on a 40 nm structural unit.”, T. Kobori, M. Kodama, K. Hizume, S.H. Yoshimura, T. Ohtani and K. Takeyasu, *J. Electr. Microsc.* 査読有, 55(1): 31-40 (2006).

[26] “Fast-scanning atomic force microscopy revealed the molecular mechanism of DNA cleavage by *Apal* endonuclease.”, M. Yokokawa, S.H. Yoshimura, Y. Naito, T. Ando, A. Yagi, N. Sakai and K. Takeyasu, *IEE Proc. Nanobiotechnol.*, 査読有, 153(4): 60-66 (2006).

[27] “Development of glutathione-coupled cantilever for the single-molecule force measurement by scanning force microscopy.” S.H. Yoshimura, H. Takahashi, S. Otsuka and K. Takeyasu, *FEBS Lett.*, 査読有, 580(16): 3961-3965 (2006).

[28] “Fast-scanning atomic force microscopy reveals the ATP/ADP-dependent conformational changes of GroEL.”, M. Yokokawa, C. Wada, T. Ando, N. Sakai, A. Yagi, S.H. Yoshimura and K. Takeyasu, *EMBO J.*, 査読有, 25(19): 4567-4576 (2006).

[29] “Human ObgH1 and ObgH2 participate in the maintenance of mitochondria and nucleolar architectures.”, Y. Hirano, R.L. Ohniwa, C. Wada, S.H. Yoshimura and K. Takeyasu, *Genes Cells*, 査読有, 11(11): 1295-1304 (2006).

[30] “Transcriptional co-activator PC4, a chromatin-associated protein, induces chromatin condensation.” C. Das, K. Hizume, K. Batta, B.R.P. Kumar, S.S.Gadad, S. Ganguly, S. Lorain, A. Verreault, P.P. Sadhale, K. Takeyasu and T.K. Kundu *Mol. Cell. Biol.*, 査読有, 26: 8303-8315 (2006).

[31] “Dynamic state of DNA topology is essential for genome condensation in bacteria.” R.L. Ohniwa, K. Morikawa, J. Kim, T. Ohta, A. Ishihama, C. Wada and K. Takeyasu, *EMBO J.*, 査読有, 25: 5591-5602 (2006).

[32] “Linker histone H1 per se can induce three-dimensional folding of chromatin fiber.”, K. Hizume, S.H. Yoshimura and K. Takeyasu, *Biochemistry*, 査読有, 44(39): 12978-12989 (2005).

[33] “Protective effect of vitamin C against double-strand breaks in reconstituted chromatin visualized by single-molecule observation.”, Y. Yoshikawa, K. Hizume, Y. Oda, K. Takeyasu, S. Araki, K. Yoshikawa. *Biophys. J.*, 査読有, 90(3): 993-999 (2005).

〔学会発表〕 (計 23 件)

[1] S.H. Yoshimura 「Hydrophobic interaction between importin β and nucleoporins facilitates fast and selective transport through the nuclear pore complex」 *the EMBO conference series on Nuclear Structure and Dynamics* 2009 年 10 月 2 日 L'Isle sur la Sorgue (France)

[2] S.H. Yoshimura, K. Takeyasu 「Advances in Single-molecular Research for Biology & Nanoscience」 *Xth Annual Linz Winter Workshop* 2008 年 2 月 17 日 Linz (Austria)

[3] S.H. Yoshimura “Single-molecule structural and functional analyses of protein transport through the nuclear pore complex.” *The VIIIth symposium on SPM and organic materials* 2006 年 9 月 28 日 Dresden (Germany)

〔図書〕 (計 0 件)

〔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/lif.kyoto-u.ac.jp/labs/chrom/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 成弘 (Shige H. YOSHIMURA)

京都大学・大学院生命科学研究科・准教授

研究者番号：90346106

(2) 研究分担者

竹安 邦夫 (Kunio TAKEYASU)

京都大学・大学院生命科学研究科・教授

研究者番号：40135695

日詰 光治 (Kohji HIZUME)

京都大学・大学院生命科学研究科・助教

研究者番号：10378846

(3) 連携研究者

なし