

機関番号：14401
 研究種目：学術創成研究費
 研究期間：2006～2010
 課題番号：18GS0316
 研究課題名（和文） 生体内代謝産物をモニターする転写制御機構の構造基盤
 研究課題名（英文） Structural basis of functional coupling
 between transcription and cellular metabolism
 研究代表者
 森川 耿右 (MORIKAWA KOSUKE)
 大阪大学・蛋白質研究所・特任研究員（客員教授）
 研究者番号：50135513

研究成果の概要（和文）：セントラルドグマを基盤として、遺伝子発現や蛋白質立体構造、低分子代謝物を解析するオーム研究が進行している。生体はこれらの複雑なネットワークを巧妙に制御し、恒常性維持を達成しているが、我々は未だにその分子機構を理解できずにいる。我々は立体構造解析技術を駆使して、「生体恒常性維持の分子機構」という古典的テーマに取り組み、核内受容体を代表とする転写因子による「生体内代謝産物をモニターする転写制御機構の構造基盤」を解明した。

研究成果の概要（英文）：Various “-ome” researches are currently ongoing. Although we acknowledge that these data are enormous collections for elementary pieces of biological phenomena, it remains unclear how biological system connects these pieces each other at the molecular level. In our research project, we focused on the apparently classical theme, “functional coupling between transcription and cellular metabolism”. From this point of view, we have focused on nuclear receptors, and revealed the structural basis for how transcription factors monitors cellular metabolites and regulates homeostasis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	93,000,000	27,900,000	120,900,000
2007年度	88,000,000	26,400,000	114,400,000
2008年度	88,000,000	26,400,000	114,400,000
2009年度	88,000,000	26,400,000	114,400,000
2010年度	88,000,000	26,400,000	114,400,000
総計	445,000,000	133,500,000	578,500,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物化学・機能生物化学

キーワード：ホメオスターシス、核内受容体、脂質代謝物、蛋白質立体構造、転写調節因子

1. 研究開始当初の背景

生命情報に関する研究は、セントラルドグマに対応して、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム研究という方向で進んできた。これらのデータベースが整備される一方で、現在、生命情報の相互関係を解明するゲノムネットワーク研究や、蛋白質立体構造を網羅的に解明する構造ゲノム研究、更に生体内の低分子化合物を網羅的に研究するメタ

ボローム研究が進行している。これらの国家的なプロジェクトを俯瞰すると、集積されつつある膨大な量のデータから生命活動の基本原理を導き出す研究、あるいは逆に基本原則に従い、これらの膨大なデータを整理する研究がますます重要になると考える。生体は、これらの複雑な要素およびネットワークを巧妙に制御し、恒常性維持を達成しているが、我々は未だにその分子機構を理解できず、た

だその複雑かつ巧妙な機構を前にして研究方針を模索しているのが現状である。

2. 研究の目的

タンパク質の機能—構造相関に関する研究は、遺伝子配列情報、タンパク質立体構造情報の集積を基にして、遺伝子構造、アミノ酸配列特性、立体構造特性、そして各々の立体構造が担う機能を分類整理する過程を経て礎が築かれてきた。一方、メタボローム解析により、細胞内部で個々の生体分子がどのように修飾され機能性代謝産物に変換されるかという道筋が、明らかにされつつある。メタボローム解析の順調な進展は、集積されつつある膨大な代謝産物データから新たな代謝化合物の構造機能相関を抽出する研究を早急に始動する必要性を感じさせる。代謝産物の機能は、タンパク質との相互作用を通して発現されるため、タンパク質との相互作用やその機能制御機構を立体構造の観点から解明し、代謝産物を分類整理することが必要だと考えた。以上の観点から、生体の恒常性維持の分子機構を解明するうえで低分子代謝産物の構造と機能についての新たな基本的概念の提唱を目指した。

3. 研究の方法

メタボローム研究と同期するように、これまでは単に代謝中間体にすぎないと思われていた化合物が、基質不明のオーファン受容体のリガンドであることが判明しつつあり、核内受容体や GPCR 等の膜受容体の研究の重要性が認識されている。また、細胞核内に目を向ければ、転写制御複体の構成成分として代謝酵素が含まれている事実が次々と明らかにされている。これらの結果は、代謝調節と転写調節が互いに密接な関係を保ちながら生体の恒常性を維持する分子機構の存在を示唆する。我々はこのような状況をふまえ、代謝産物（主として脂質代謝物）をモニターする転写制御機構の解明を目指す。特に、DNA の相補的な 2 重らせん構造の発見が分子生物学の端緒となり、酵素学や蛋白質化学の発展は原子レベルの立体構造の解明によって支えられてきた歴史を重視して、生命の主要な機能を担う構成成分である核酸・蛋白質の構造と機能の理解に軸足においた研究を展開する。具体的には、生体内代謝産物の骨格構造と蛋白質間の特異的認識機構を原子レベルで解明し、代謝産物に含まれるユニット構造と対応する機能を分類整理（カタログ化）する。即ち、X 線解析、NMR、電子顕微鏡等の立体構造解析技術と生化学的手法を併用する研究アプローチを主に脂質代謝ネットワークと転写ネットワークの分子論的実体である超分子複体に適用し、これら二つのネットワーク間のカップリング

機構を構造的視点から解明する。

4. 研究成果

(1) 脂肪酸リガンドによる核内受容体活性化機構

生活習慣病との関連が深い核内受容体 PPAR γ に対する内在性リガンドである 15-デオキシプロスタグランジン J2(15d-PGJ₂) の結合様式を解析し、15d-PGJ₂ に含まれる α, β -不飽和ケトンが PPAR γ のリガンド結合ポケットにあるシステインとマイケル付加することを見いだした。共有結合していない中間複合体には活性がないことから、共有結合反応が受容体活性化の実体であることを実証した。この活性化過程について X 線構造解析を行い、15d-PGJ₂ の共有結合に伴い引き起こされる構造変化を視覚化した。その結果これまで考えられていたヘリックス 12 の構造変化による活性化機構とは異なり、ヘリックス 2' と 3 の間のループの構造変化と側鎖の結合ネットワークの変化が活性化に重要であることが明らかとなった（下図）。また、共有結合する合成リガンドをスクリーニングし 13 個の新規アゴニストを同定した。内在性リガンドと同様の機構で活性化するアゴニストを同定できたことにより、より生理的に PPAR γ の活性を調節できるようになり、生活習慣病改善薬への応用が期待できる。

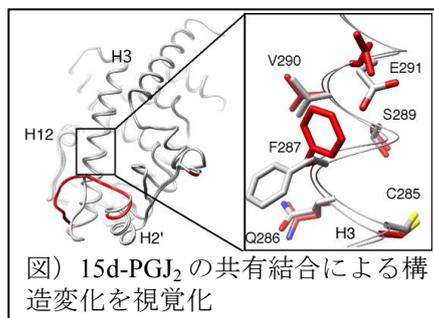
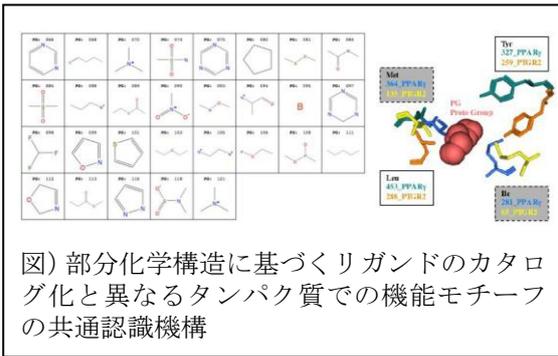


図) 15d-PGJ₂ の共有結合による構造変化を視覚化

(2) 部分化学構造に基づくリガンドのカタログ化)

タンパク質との複合体立体構造に基づき低分子化合物の部分化学構造 (proto group と呼ぶ) を機能モチーフとしてカタログ化し、それぞれの機能モチーフを認識するタンパク質の認識アミノ酸の配置を分類した (下図、左)。認識に関わるアミノ酸の出現頻度に基づき書く proto group について経験則に基づくスコア表を作ること成功した。その結果、共通の機能モチーフが核内受容体とリガンド代謝酵素で共通の立体構造を介して認識されていることが明らかとなった (下図、右)。タンパク質立体構造に含まれる細胞内代謝産物の認識原理の一例を得ることができ、今後他の機能モチーフについて解析することで普遍性を検証することが期待される。



(3) 脂肪酸以外の代謝産物の認識機構

立体構造解析により脂肪酸リガンドの多くが、合成リガンドとは異なりヘリックス12との直接相互作用なしに活性化を行うことが明らかとなった。そこで、ヘリックス12との相互作用を介する未知のリガンドが存在すると仮定し、

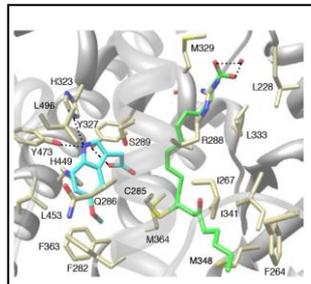


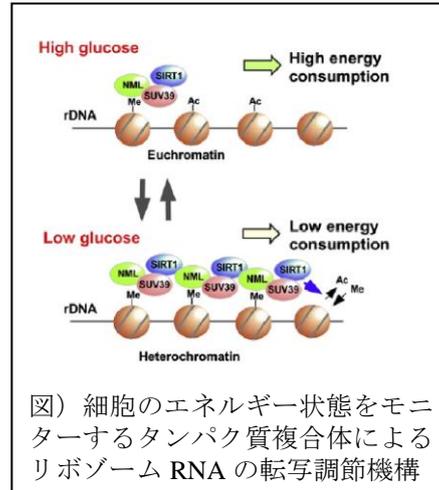
図) セロトニン代謝物と脂肪酸代謝物による活性化制御の構造基盤

バイオインフォマティクスにより PPAR γ に結合する化合物の機能モチーフと認識アミノ酸から、ヘリックス12との相互作用する可能性のある代謝物について検索を行った。その結果インドール酢酸を持つ一連のセロトニン代謝物が脂肪酸リガンドと別のポケットに結合し活性化することを見いだした(上図)。肥満との関連から腸管におけるセロトニン代謝が注目されつつある。本研究成果により PPAR γ を介してセロトニン代謝と脂肪酸代謝が統合的に応答することが明らかになり、肥満研究に新しい知見をもたらした。

(4) 細胞のエネルギー状態をモニターする複合体

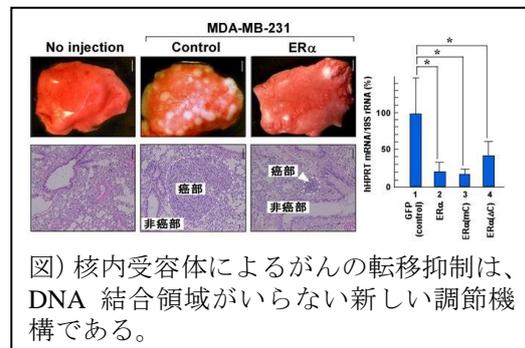
メチル化ヒストン結合タンパク質であるヌクレオメチリンが、脱アセチル化酵素 SIRT1 とメチル化酵素 SUV39H1 と複合体を形成し、リボゾーム DNA のクロマチン状態を変換することを明らかにした。この複合体の活性はグルコース濃度に応答することから、栄養状態に応答してリボゾーム RNA の転写を調節する機構であることがわかった(右上図)。細胞が自身の栄養状態を NAD⁺/NADH の比としてセンスし、リボゾーム合成を調節することでタンパク質合成を栄養状態に適応するという古典的な細胞応答機構の分子基盤を世界で初めて明らか

にした。



(5) 核内受容体と TGF β シグナルとのクロストークによるがん抑制

核内受容体はこれまで DNA に結合することで転写を調節すると考えられてきた。しかし、今回、核内受容体であるエストロゲン受容体が発がん剤に依存して Smad タンパク質の分解を誘導し、TGF β シグナルを遮断することを明らかにした。この活性化には DNA 結合領域は必要ないため、核内受容体自身の転写活性機構とは異なった新たな調節機構の存在が示唆される。マウスを使った乳癌の肺転移のモデル系で、核内受容体が発がん剤の転移を抑制し、この転移抑制には、やはり DNA 結合部位を必要としないことから、今回明らかとなった新たな調節機構が発がん剤の抑制に関わることが示された(下図)。核内受容体タンパク質分解に関わるユビキチンリガーゼ CHIP をノックダウンするとがん転移が促進されることから、タンパク質分解による活性調節はがん化の転移と密接に関係しており、本研究結果はがん治療にむけた新しい戦略につながる可能性がある。



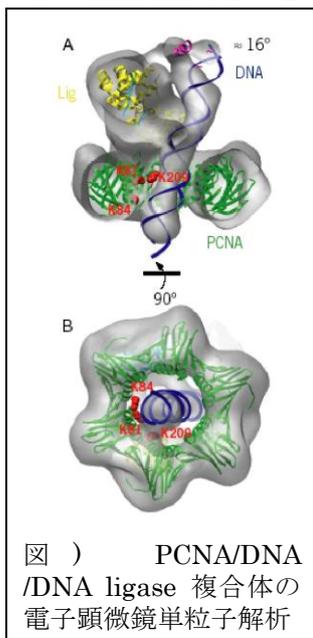
(6) AF-1 ドメインのリン酸化を認識する因子

PPAR γ による転写調節にはリガンド結合ド

メインに加え AF-1 と呼ばれる領域が重要である。実際、肥満の家系においてこの領域のアミノ酸に点変異(P113Q)が報告されているが、変異により影響を受けるタンパク質相互作用は不明であった。本研究によりプロリンイソメラーゼ Pin1 が AF-1 に相互作用することを見いだした。リコンビナントタンパク質を用いた NMR 解析により、S112 がリン酸化された AF-1 を特異的に認識していることが明らかとなった。Pin1 は PPAR γ のポリユビキチン化を抑制するが、この作用には Pin1 のプロリンイソメラーゼ活性は必要でないことがわかった

(7) 電子顕微鏡単粒子解析

大腸菌を用いて発現精製した高熱性細菌由来の PNCA と DNA ライゲースを DNA 断片とともに再構成し、ゲル濾過精製した後に電子顕微鏡により単粒子の観察を行った。複合体単粒子約 2 万について画像の分類、平均を行った後 3 次元構築を行った。その結果、得られた電子密度に対し、各タンパク質分子および DNA の構造モデルを当てはめることにより、複合体の立体構造モデルの構築に成功した(右図)。高分解能の立体構造モデルが構築できたことにより、DNA が PCNA に対して約 16°傾いて結合している様子が明らかとなった。本研究で使用した単粒子解析の技術は、適したリコンビナント核内受容体複合体が得られれば、十分な適用が可能である。



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 63 件)

1. Ohashi, M., Oyama, T., Nakagome, I., Satoh, M., Nishino, Y., Nobusada, H., Hirono, S., Morikawa, K., Hashimoto, Y. & Miyachi, H. Design, Synthesis, and Structural analysis of phenylpropanoic acid-Type PPAR γ -selective agonists: discovery of reversed stereochemistry-activity relationship., *J Med Chem*, 査読有, 54,

331-341 (2011)

2. Shionyu-Mitsuyama, C., Waku, T., Shiraki, T., Oyama, T., Shirai, T. & Morikawa, K. Detecting structural similarity of ligand interactions in the lipid metabolic system including enzymes, lipid-binding proteins and nuclear receptors., *Protein Eng Des Sel*, 査読有, 24, 397-403 (2011)
3. Mayanagi, K., Kiyonari, S., Nishida, H., Saito, M., Kohda, D., Ishino, Y., Shirai, T. & Morikawa, K. Architecture of the DNA polymerase B-proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-DNA ternary complex., *Proc Natl Acad Sci USA*, 査読有, 108, 1845-1849 (2011)
4. Kuroda, T., Murayama, A., Tatagiri, N., Ohta, Y., Fujita, E., Masumoto, H., Ema, M., Takahashi, S., Kimura, K. & Yanagisawa, J. RNA content in the nucleolus alters p53 acetylation via MYBBP1A., *EMBO J*, 査読有, 30, 1054-1066 (2011)
5. Tsuchiya, M., Katagiri, N., Kuroda, T., Kishimoto, H., Nishimura, K., Kumazawa, T., Iwasaki, N., Kimura, K. & Yanagisawa, J. Critical role of the nucleolus in activation of the p53-dependent postmitotic checkpoint., *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 107, 378-382 (2011)
6. Ohki, I., Amida, H., Yamada, R., Sugihara, M., Ishigaki, T. & Tate S. Surface plasmon resonance study on functional significance of clustered organization of lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1). *Biochim Biophys Acta*, 査読有, 1814, 345-354 (2011)
7. Waku, T., Shiraki, T., Oyama, T., Maebara, K., Nakamori, R. & Morikawa, K. The nuclear receptor PPAR γ individually responds to serotonin- and fatty acid-metabolites., *EMBO J*, 査読有, 29, 3395-3407 (2010)
8. Mayanagi, K., Kiyonari, S., Saito, M., Shirai, T., Ishino, Y. & Morikawa, K. Mechanism of replication machinery assembly as revealed by the DNA ligase-PCNA-DNA complex architecture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 査読有, 106, 4647-4652. (2009)
9. Matsuo, K., Watanabe, H., Tate, S. I., Tachibana, H. & Gekko, K. Comprehensive secondary-structure analysis of disulfide variants of lysozyme by synchrotron-radiation vacuum-ultraviolet circular dichroism. *Proteins*, 査読有, 77, 191-201 (2009).
10. Strzalka, W., Oyama, T., Tori, K. & Morikawa, K. Crystal structures of the Arabidopsis thaliana proliferating cell nuclear antigen 1 and 2 proteins complexed with the human p21 C-terminal segment. *Protein Sci*, 査読有, 18, 1072-1080 (2009)
11. Kajiro, M., Hirota, R., Nakajima, Y.,

- Kawanowa, K., So-ma, K., Ito, I., Yamaguchi, Y., Ohie, S., Kobayashi, Y., Seino, Y., Kawano, M., Kawabe, Y. I., Takei, H., Hayashi, S., Kurosumi, M., Murayama, A., Kimura, K. & Yanagisawa, J. The ubiquitin ligase CHIP acts as an upstream regulator of oncogenic pathways. *Nature Cell Biol.* 査読有 11, 312-319 (2009)
12. Oyama, T., Oka, H., Mayanagi, K., Shirai, T., Matoba, K., Fujikane, R., Ishino, Y. & Morikawa, K. Atomic structures and functional implications of the archaeal RecQ-like helicase Hjm. *BMC Struct. Biol.* 査読有 9, 2. (2009)
13. Waku, T., Shiraki, T., Oyama, T. & Morikawa, K. Atomic structure of mutant PPAR γ LBD complexed with 15d-PGJ2: novel modulation mechanism of PPAR γ /RXR α function by covalently bound ligands. *FEBS Lett.* 査読有, 583, 320-324. (2009)
14. Waku, T., Shiraki, T., Oyama, T., Fujimoto, Y., Maebara, K., Kamiya, N., Jingami, H. & Morikawa, K. Structural insight into PPAR γ activation through covalent modification with endogenous fatty acids. *J Mol Biol.* 査読有, 385, 188-199. (2009)
15. Kasuga, J., Oyama, T., Nakagome, I., Makishima, M., Hirono, S., Morikawa, K., Hashimoto, Y. & Miyachi, H. Determination of the critical amino acids involved in the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) delta selectivity of phenylpropanoic acid-derived agonists. *ChemMedChem* 査読有, 3, 1662-1666. (2008)
16. Kasuga, J., Oyama, T., Hirakawa, Y., Makishima, M., Morikawa, K., Hashimoto, Y. & Miyachi, H. Improvement of the transactivation activity of phenylpropanoic acid-type peroxisome proliferator-activated receptor pan agonists: effect of introduction of fluorine at the linker part. *Bioorg Med Chem Lett*, 査読有, 18, 4525-4528. (2008)
17. Miyagi, A., Tsunaka, Y., Uchihashi, T., Mayanagi, K., Hirose, S., Morikawa, K. & Ando, T. Visualization of intrinsically disordered regions of proteins by high-speed atomic force microscopy. *Chemphyschem* 査読有, 9, 1859-1866. (2008)
18. Komatsu, Y., Ito, I., Wayama, M., Fujimura, A., Akaogi, K., Machida, H., Nakajima, Y., Kuroda, T., Ohmori, K., Murayama, A., Kimura, K. & Yanagisawa, J. PPAR γ ligands suppress the feedback loop between E2F2 and cyclin-E1. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 370, 145-148. (2008).
19. Murayama, A., Ohmori, K., Fujimura, A., Minami, H., Yasuzawa-Tanaka, K., Kuroda, T., Oie, S., Daitoku, H., Okuwaki, M., Nagata, K., Fukamizu, A., Kimura, K., Shimizu, T. & Yanagisawa, J. Epigenetic control of rDNA loci in response to intracellular energy status. *Cell* 査読有, 133, 627-629. (2008)
20. Fujiwara, Y., Mayanagi, K. & Morikawa, K. Functional significance of octameric RuvA for a branch migration complex from *Thermus thermophilus*. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 366, 426-431. (2008).
21. Tate, S.I. Anisotropic Nuclear Spin Interactions for the Morphology Analysis of Proteins in Solution by NMR Spectroscopy. *Anal Sci*, 査読有, 24, 39-49 (2008)
22. Tate, S.I. Oxidized low-density lipoprotein receptor, LOX-1, on the endothelial cell – The receptor structure and functions of LOX-1 in atherogenesis. *J Biol Macromol*, 査読なし, 7, 11-22. (2007)
23. Sugi, T., Oyama, T., Muto, T., Nakanishi, S., Morikawa, K. & Jingami, H. Crystal structures of autoinhibitory PDZ domain of Tamalin: implications for metabotropic glutamate receptor trafficking regulation. *EMBO J*, 査読有, 26, 2192-2205. (2007)
24. Takemoto, A., Murayama, A., Katano, M., Urano, T., Furukawa, K., Yokoyama, S., Yanagisawa, J., Hanaoka, F. & Kimura, K. Analysis of the role of Aurora B on the chromosomal targeting of condensin I. *Nucleic Acids Res*, 査読有, 35, 2403–2412 (2007)
25. Muto, T., Tsuchiya, D., Morikawa, K. & Jingami, H. Structures of the extracellular regions of the group II/III metabotropic glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 査読有, 104, 3759-3764. (2007)
26. Kim M., Fujiki, R., Murayama, A., Kitagawa, H., Yamaoka, K., Yamamoto, Y., Mihara, M., Takeyama, K. & Kato, S. 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ -Induced Transrepression by Vitamin D Receptor through E-Box-Type Elements in the Human Parathyroid Hormone Gene Promoter. *Mol Endocrinol*, 査読有, 21,334-342. (2007)
27. Tateishi, Y., Sonoo, R., Sekiya, Y., Sunahara, N., Kawano, M., Wayama, M., Hirota, R., Kawabe, Y., Murayama, A., Kato, S., Kimura, K. & Yanagisawa, J. Turning off estrogen receptor beta-mediated transcription requires estrogen. *Mol Cell Biol*, 査読有, 26, 7966-7976 (2006).
28. Nishida, H., Kiyonari, S., Ishino, Y. & Morikawa, K. The closed structure of an archaeal DNA ligase from *Pyrococcus furiosus*. *J Mol Biol*, 査読有, 360, 956-967. (2006)
- [学会発表] (計 107 件)
1. Kimura, K. The chromosomal association of condensin II by non-catalytic action of PP2A, MEXT Priority Research Project “Cell

Proliferation Control” International Symposium, Nagoya, Japan, February 27 (2009)

2. Shiraki, T., & Morikawa, K. Activation mechanism of PPAR γ by oxidized fatty acids. JST International Symposium "Molecular mechanism of environmental response to food and oxygen III", Sendai, Japan, February 10 (2009)
3. Shiraki, T., PPAR γ activating process through covalent modification by endogenous fatty acids. Lipid Peroxidation, Karuizawa, Japan, October 16 (2008)
4. Morikawa, K., Structural view of PPAR γ activating process through covalent modification by endogenous fatty acids_XXII Paulo Foundation:Symposium, INPEC, Naantali Spa,Finland, June 14 (2008)
5. Murayama, A. The identification and characterization of a novel nucleolar protein, Nucleomethylin. 20th Wilhelm Bernhard Workshop, St. Andrews, UK, August 28 (2007)
6. Morikawa, K., Structural View of the clamp-loading mechanism onto DNA. Albany 2007: The 15th Conversation, Albany, USA, June 19 (2007)
7. Morikawa, K. Structural View of metabotropic glutamate receptor activation. INPEC meeting, Jaca, Spain, June 13 (2007)
8. 白木 琢磨, 和久 剛, 森川 耿右 内在性リガンドによる核内受容体PPAR γ の活性化機構の解明と創薬への応用. 転写情報 DECODE・冬のワークショップ. 越後湯沢. 2009年1月19日
9. 楯 真一 The molecular morphology analysis using the orientation induced Trosy shift changes. 第47回NMR討論会. つくば. 2008年11月13日
10. 木村 圭志 Differential chromosomal targeting of condensins by PP2A. 遺伝研国際シンポジウム, 伊勢. 2008年5月30日
11. 村山 明子 新規核小体転写制御因子 NucleomethylinによるDNAメチル化制御機構. 08'遺伝情報DECODE・冬のワークショップ. 南魚沼郡. 2008年1月22日
12. 森川 耿右 Visualization of intrinsically disordered regions of proteins by high-speed atomic force microscopy. 日本生物物理学会 第45回年会. 横浜. 2007年12月13日

その他

日本分子生物学会年会
日本生化学学会年会
日本生物物理学会
NMR討論会
遺伝情報DECODE

大阪大学蛋白質研究所セミナーなど

〔図書〕 (計 10 件)

1. 白木琢磨 (共著), 分子生物学会編「なぜなぜ生物学」2010, 東京化学同人
2. Editor-in-Chief: Kosuke Morikawa and Shin-ichi Tate, Functional and Structural Biology on the Lipo-network 2006, ISBN-81-7895-232-7, Transworld Research Network
3. 楯 真一, 化学実験講座 8 NMR・ESR (1.5 節 核スピン系のダイナミクス) 2006, 日本化学会
4. 楯 真一, 化学実験講座 8 NMR・ESR (3.2 節 異種核相関) 2006, 日本化学会

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 核内受容体に結合するリガンド
発明者: 白木琢磨
権利者: 大阪大学
種類: 特許
番号: 特願 2006-117239, PCT/JP2007/056780
出願年月日: 2006年4月20日, 2007年3月29日
国内外の別: 国外

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森川 耿右 (MORIKAWA KOSUKE)
大阪大学・蛋白質研究所・特任研究員 (客員教授)
研究者番号: 50135513

(2) 研究分担者

村山 明子 (MURAYAMA AKIKO)
筑波大学・生命環境科学研究科・講師
研究者番号: 50431656
(H18~H19 年度の間、分担者として参加)
楯 真一 (TATE SHIN-ICHI)
広島大学・理学研究科・教授
研究者番号: 20216998
木村 圭志 (KIMURA KEIJI)
筑波大学・生命環境科学研究科・准教授
研究者番号: 50332268
大山 拓次 (OYAMA TAKUJI)
研究者番号: 60423133
大阪大学・蛋白質研究所・特任研究員
白木 琢磨 (SHIRAKI TAKUMA)
東北大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 10311747

(3) 連携研究者

高尾敏文 (TAKAO TOSHIFUMI)
大阪大学・蛋白質研究所・教授
研究者番号: 10197048