

令和 2 年 5 月 7 日現在

機関番号：34504

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19191

研究課題名(和文)耐熱性分子シャペロニンを利用したタンパク質の分画技術

研究課題名(英文) Specific fractionation of target protein using thermostable molecular chaperonin

研究代表者

藤原 伸介 (Fujiwara, Shinsuke)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号：90263219

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,700,000円

研究成果の概要(和文)：好熱菌の分子シャペロニンの標的分子の認識領域は、負電荷を帯びており、疎水性相互作用に加え、静電相互作用で標的を捕捉していると考えられた。そこで細胞質pHの低い酢酸菌を宿主にし、等電点の高い外来タンパク質を発現させれば、選択的な捕捉と安定化が期待された。酢酸菌 *Komagataeibacter europaeus* を宿主とし、大腸菌の β -ガラクトシダーゼを標的にし、超好熱菌 *Thermococcus kodakarensis* の分子シャペロニン CpkB を共発現したところ、安定化された。また、試験管内において、選択的捕捉と安定化を試みたところ、分子量の小さい分子に対し効果的であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酵素の安定化は、分子を効率的に精製するうえで重要である。対象となる酵素を選択的に安定化し、それ以外の分子を除去できれば、精製は用意になる。本研究では超好熱菌の分子シャペロニンの標的認識機構に注目し、低pH環境で選択的安定化がなされるか検証した。特に酢酸菌を宿主として組み合わせることで、目的とする分子を優先的に分子シャペロニンに捕捉させ、単純な操作で分画できれば、精製は効率化される。酢酸菌は食酢生産に用いられてきた微生物であり、安全性も高い。抗生物質を加えなくても雑菌繁殖を抑えることができる。本方法を発展させることで、安全で効率的な物質生産用宿主ベクター系が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The target recognition region of the hyperthermophilic molecular chaperonin is negatively charged, and it is considered that it preferentially captures basic molecules by electrostatic interaction in addition to hydrophobic one. The cytoplasmic pH of acetic acid bacteria was lower than that of *Escherichia coli*. It was expected that foreign protein molecules with a high isoelectric point are preferentially captured by the hyperthermophilic molecule chaperonin in the cells of acetic acid bacteria. Using β -galactosidase of *E. coli* as a model target, the effect was evaluated in the presence or absence of hyperthermophilic chaperonin in *Komagataeibacter europaeus*. β -galactosidase was significantly stabilized by coexpression of the molecular chaperonin CpkB of the hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakarensis*. In addition, in vitro effect was also examined for various proteins, showing that the effect was effective for a target having a smaller molecular weight.

研究分野：応用微生物学

キーワード：分子シャペロニン アーキア 酢酸菌 超好熱菌 酵素の安定化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

機能性生体分子の多くはタンパク質であり、時間とともに変性して機能を失う。このためタンパク質の精製は、低温室で迅速に行わなければならない、労力とコストがかかる。本研究では分子シャペロニンを利用し、不安定なタンパク質を安定化し、効率的回収を実現することを目指した。変性途上にあるタンパク質分子は、内部の疎水性コアが露出してくる。分子シャペロニンは、変性しつつある分子が凝集沈殿するまえに、捕捉して再生する。分子シャペロニンはリング状の多量体構造を持ち、リングの底にあるマイルドな疎水性をもつ領域に標的分子を捉え、包埋保護する。保護された分子はやがて再生され、分子シャペロニン外へ放出される。85 以上で生育する超好熱菌の耐熱性分子シャペロニンでは、この領域に負電荷をもつアミノ酸が多く存在する()。このため、正電荷をもつ分子や、正電荷をもつ塩基性のタグを付与したペプチドは優先的に、捕捉再生されると考えられた()。

つまり、耐熱性分子シャペロニンに目的とする標的タンパク質を閉じ込めてしまえば、変性環境に対しても安定になる。熱処理、溶媒処理を行い、捕捉されなかったタンパク質を変性除去すれば、タグを付加した分子が優先的に回収されることになる。これは極めて効率の良い精製システムである。この効果を最大限活かすためには、細胞質が弱酸性の pH を持つものが好ましい。異種タンパク質の多くは中性付近に等電点をもつものが多いため、弱酸性 pH 環境ではより正電荷を帯びる。このため、超好熱菌の分子シャペロニンへの効率的な補足がなされると期待される。

本研究では酢酸菌を宿主としての利用することを提案する。酢酸菌は生育に伴い酢酸を放出し、培地の pH が低下する。それに伴い、細胞内の pH も低下する。酢酸菌の細胞質内タンパク質は、低 pH 環境下でも機能していることを考えると、等電点は低いと予想できる。つまり酢酸菌の細胞質タンパク質の、分子シャペロニンへの捕捉は効率的には行われぬ。一方で他の生物由来のタンパク質は、相対的に正電荷を帯びるため、優先的に分子シャペロニンへ捉えられ安定化されると考えられた。さらに塩基性タグを付与した分子は、より静電相互作用が強くなり、より優先的な捕捉が期待された。この状態で、酢酸菌の菌体を回収し、細胞の破碎液を変性処理(例えば高温処理や界面活性剤)し、捕捉されたタグ付与分子を回収すれば、効率的な精製が可能になる。特に *Komagataeibacter europaeus* は最終菌体収量も高く、物質生産用宿主として期待できる。また本研究において、解離を促進するために塩基性分子であるポリアミンの効果についても興味を持った。特に分岐鎖ポリアミンは塩基度が高く()、分子シャペロニンの捕捉能へ影響すると思われた。

2. 研究の目的

本研究では超好熱菌の分子シャペロニンの性質に注目し、標的とする分子を安定に捕捉し、効率的な回収を実現するシステムの構築を目的とした。具体的には(1)酢酸菌を宿主とする異種タンパク質の発現と超好熱菌シャペロニンによる効果を検証することである。酢酸菌細胞内 pH の把握、高発現に適したプロモーターや制御可能なレギュロンの探索も並行して行う。また(2)超好熱菌の分子シャペロニンへの親和性を高めるタグを設計し、捕捉効率の向上をはかる。塩基性の付加ペプチド配列(タグ)を設計し、標的分子に導入することで、分子シャペロニンとの親和性強化が期待される。ここでは、本来耐熱性を持たないタンパク質に塩基性のタグを付加し、超好熱菌の耐熱性分子シャペロニンと共存させることでタンパク質の選択的捕捉と安定化を目指した。上記(1)(2)の方法を最適化することで、標的タンパク質を耐熱性分子シャペロニンとともに酢酸菌細胞内で高発現させ、熱などの変性処理を施したのち、分子シャペロニン内に特異的に捕捉されたタンパク質を優先的に回収する技術の確立を目指した。

3. 研究の方法

(1) 酢酸菌を宿主とする異種タンパク質の発現と超好熱菌シャペロニンによる効果の検証

酢酸菌細胞質 pH の測定

酢酸菌 *Komagataeibacter europaeus* KGMA0119 株は長く食酢の生産菌として使われてきた。3 種の内在性プラスミドを有し、栄養培地での菌体収量も高いことから、物質生産用の宿主としても適している()。本菌を用いるために、細胞の増殖に伴い細胞質の pH がどのように変動するのかを検証した。pH 感受性の緑色蛍光タンパク質を KGMA0119 株のコドン利用性に適した変異遺伝子を構築し、プラスミドを介して酢酸菌 KGMA0119 株を形質転換した。蛍光スペクトルを指標に、細胞増殖に伴う pH の変動を分析した。

酢酸菌における異種タンパク質の発現と、超好熱菌分子シャペロニンの影響

大腸菌由来 ガラクトシダーゼを異種タンパク質のモデルとして検証した。酢酸菌/大腸菌の

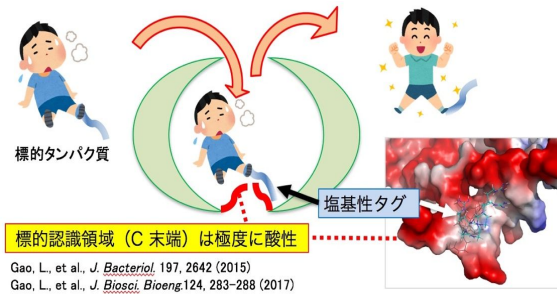


図1. 塩基性タグ付与タンパク質の耐熱性分子シャペロニンへの優先的包埋
超好熱菌の耐熱性分子シャペロニンは標的タンパク質の認識領域(c末端)が酸性アミノ酸に富み、塩基性タグを付与したタンパク質は優先的に“カゴ”に包埋、保護される

シャトルプラスミド pBE1 の ラクタマーゼ遺伝子を ガラクトシダーゼ遺伝子に置換し、酢酸菌で ガラクトシダーゼ発現を試みた。同時に共存可能なプラスミドである pCE2 を用い、ラクトースオペロンのプロモーターの支配下に超好熱菌 *Thermococcus kodakarensis* 由来の分子シャペロニン *cpkA*、*cpkB* を連結し、酢酸菌に導入した。高温誘導型の CpkB は基質認識領域に負電荷のアミノ酸が多いが、CpkA は大腸菌等の分子シャペロニンと同様に GGM モチーフを有する。

ガラクトシダーゼに活性を指標に CpkA と CpkB の効果を比較検討した。

高発現を実現するための高活性プロモーターと発現制御領域の探索

酢酸菌 *K. europaeus* KGMA0119 株のトランスクリプトーム解析を行い、シーケンスリード数の多い遺伝子を高い転写活性をもつ遺伝子とし、その推定プロモーター領域をクローン化し、GFP 遺伝子の発現を指標に転写活性を評価した。

(2) 超好熱菌の分子シャペロニンへの親和性を高めるタグを設計し、捕捉効率の向上

機能性配列の探索

既存の塩基性アミノ酸タグ以外の配列の可能性を検証し、分子シャペロニン CpkB に対する感受性の違いを評価した。S1 タグ配列を基本に塩基度、疎水度、長さをパラメータに *in silico* の最適化を行った。計算には、AutoDock 4.2.6 (The Scripps Research Institute, San Diego, CA)、ChemBioDraw Ultra 13.0 (PerkinElmer, Waltham, MA)、MMFF94 force field (PerkinElmer, CA) を用いた。

分子量の異なる標的分子に対する安定化効果

分子量、及び四次構造の異なるタンパク質を標的分子にして安定化効果を検証した。大腸菌の β -galactosidase (機能分子は4量体 125kDa x 4) の他に、オワンクラゲの green fluorescent protein (GFP、機能分子は単量体 30kDa)、大腸菌の 4-oxalocrotonate tautomerase (40TA、機能分子は6量体 10.8kDa x 6)、大腸菌の glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT、機能分子は単量体 68kDa) を用いた。熱処理条件下での残存活性の測定、また熱処理後に回収される標的分子の可用性画分での残存量を比較した。

好酸性超好熱菌の分子シャペロニンの機能解析

好熱好酸性アーキア *Sulfolobus acidocaldarius* は、低 pH 環境で生育しており、酢酸菌内での共発現で安定な機能が期待される。本菌には3種類の分子シャペロニンが存在し、ヘテロオリゴメリックな複合体を形成している。そのうち サブユニット、サブユニットはC末端側に荷電性アミノ酸が多く、静電相互作用により標的を捕捉していると予想された。そこで各サブユニットの発現の特徴、至適反応条件の検討を行い、研究課題で提案して酢酸菌での利用性について検討した。

4. 研究成果

酢酸菌細胞質 pH の測定

pH 感受性の緑色蛍光タンパク質 GFP を精製し、400nm 及び 475nm の蛍光強度を測定し、比の値 ($R_{400/475}$) を求めたところ、pH と相関関係があることが示された。次に *gfp* 遺伝子を KGMA0119 株のコドン利用性に適した変異遺伝子として構築し、プラスミドに挿入した。酢酸菌 KG0119 株を形質転換し、得られた細胞を培養し、経時的な蛍光強度比から細胞内 pH を算出した。合わせて培地中での pH 変化も測定した。その結果、本菌は培養をはじめて定常期の初期までは極端な pH 低下はなく、5 弱程度に留まっていることが示された。一方、培地中の pH は酢酸の排出に伴い低下し、定常期中期には 2.2 まで下がった (図 2)。酢酸菌 KG0119 株の細胞質の pH は緩やかな低下を示し、*Acetobacter* 属の特徴とは異なる。本株は組換え体生産に適していると判断した。

酢酸菌における異種タンパク質の発現と、超好熱菌分子シャペロニンの影響

大腸菌の ガラクトシダーゼを pGE1 を介して導入した酢酸菌 KGMA0119 株は、微弱な酵素活性を示した。超好熱菌の分子シャペロニンのうち高温誘導型 CpkB、低温誘導型 CpkA をプラスミド pGE2 を介して導入した酢酸菌では、いずれも高い活性を示した。特に CpkB を共発現した酢酸菌は顕著に高い活性がみられた。増殖とともに細胞質 pH は低下し、その結果 CpkB による捕捉効率が高まったものと考えられる (図 3) また、CpkB を共発現した場合の菌体収量は、対照と比較してわずかに低かった。培地中のグルコン酸の濃度が低下していたことから、酢酸菌がエネルギー源としてグルコン酸を消費し生育に影響を与えたと推察された。

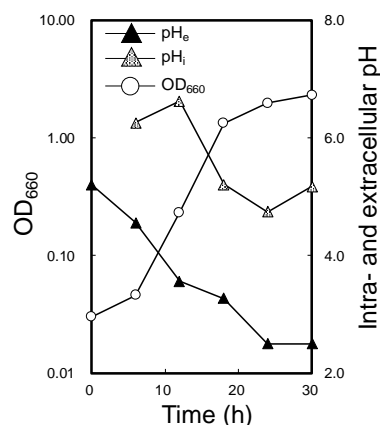


図2 酢酸菌KGMA0119株の細胞外および細胞内pH生育の伴うpH変化を示している。OD₆₆₀は細胞の増殖を、pH_e、pH_iは細胞外(培地中pH)、細胞内pHをそれぞれ示す。

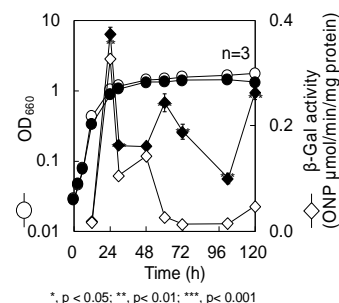


図3 ガラクトシダーゼ活性に及ぼすCpkB共発現の影響。丸印は生育(OD₆₆₀)を、菱形印はガラクトシダーゼ活性を示す。また、白抜きシンボルはCpkB共発現のない場合を、黒塗りはCpkB共発現を行った場合を示す。

高発現を実現するための高活性プロモーターと発現制御領域の探索

酢酸菌 *K. europaeus* KGMA0119 株のトランスクリプトーム解析から、シーケンスリード数の多い遺伝子 *groES* に注目した。このプロモーターは本来熱ショックプロモーターとして機能すると考えられたが、本菌においては非ストレス時から高発現しており、物質生産に有効と考えた。そこで GFP をレポーターとして転写活性を評価したところ、極めて高い活性を持つことが示された (図5)。また、酢酸菌のアセトイン量が乳酸添加量で増加する点に着目し、アセト乳酸脱炭酸酵素の遺伝子 (*aldC*) の転写に乳酸依存性があると考え、検討したところ、乳酸濃度に依存し、転写活性が上昇することが確かめられた (図5)。これらの誘導制御のシスエレメントを特定し、*groES* のプロモーターと組み合わせることで制御可能なプロモーターを構築できると考えられる。

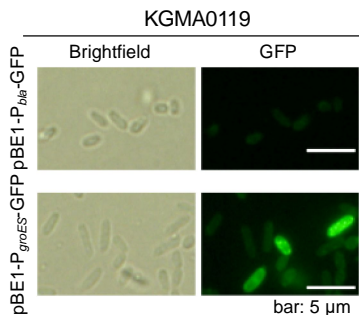


図4 *groES* プロモーターによるGFPの高発現
プラスミドpBE1にGFP遺伝子をクローン化し、酢酸菌KGMA0119株内でラクタマーゼ遺伝子のプロモーター (*Pbla*) 及び *groES* 遺伝子のプロモーター (*PgroES*) 支配下で発現し、蛍光顕微鏡下で観察した。

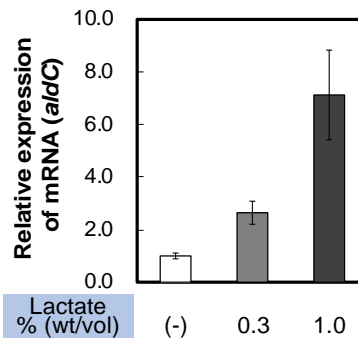


図5 *aldC* プロモーターの乳酸添加による転写誘導
KGMA0119株の *aldC* 遺伝子の乳酸添加による転写量への影響を RT-qPCR 法で比較した。

(2) 超好熱菌の分子シャペロニンへの親和性を高めるタグを設計し、捕捉効率の向上 機能性配列の探索

先行研究で明らかになっている配列 (Gly-Gly-Arg-Arg-Gly-Arg) 以外に 30 種類の配列を検証したところ、この配列が最も効果的であることが示された。また、タグの数、方向を含め、他の類似配列を検証した。S1 タグ単独の場合と顕著な違いは認められず、S1 タグの付与で十分な効果が得られることが示された。

分子量の異なる標的分子に対する安定化効果

大腸菌の α -galactosidase (125kDa x 4) の他に、オワンクラゲの GFP (30kDa)、大腸菌の 40TA (10.8kDa x 6)、大腸菌の GFAT (68kDa) を用い、上記の塩基性タグ (S1 タグ) を付与したところ、安定化はいずれの標的に対してみられ、40TA に対して最も高い回収効果が認められた。分子量の小さい標的ほど、良好な回収が得られると予測された。また、大腸菌で発現後に熱処理で、不要分子の排除を試みたところ、標的によって処理温度が異なることがわかった。また、ポリアミンの添加効果に関しては、今回検討した濃度域では直鎖、分岐鎖に関係なく顕著な影響はみられなかった。この点についてはより詳細な条件検討が必要と思われる。特に超好熱菌に特異的な分岐鎖ポリアミンは、耐熱性タンパク質の機能に重要な役割を果たすと予想されるが、その生理的意義を含め、さらなる知見の集積が待たれる。

好酸性超好熱菌の分子シャペロニンの機能解析

S. acidocaldarius は、3 種類の分子シャペロニンサブユニット (*Saci_1401*) (*Saci_0666*) (*Saci_1203*) を有しているが、本菌は生育温度幅が広く (55 - 85 °C)、さらに生育可能 pH 幅も広い (pH 1-5)。つまり生育条件に応じ、3 つの分子シャペロニンの使い分けがなされていると予想される。これら 3 つが、環境変化に応じて変動し、最適な分子比を実現していると考えられた。3 つのサブユニットタンパク質の分子比について検証するため、特異的なアミノ酸配列領域であるカルボキシル末端のペプチドを合成し、それを用いて特異的抗体を取得した。発現誘導について検証したところ、高温環境下 (82 °C) では、サブユニットの発現量が増加し、低温環境下 (60 °C) ではサブユニットの発現量が増加することが明らかになった。次に各サブ

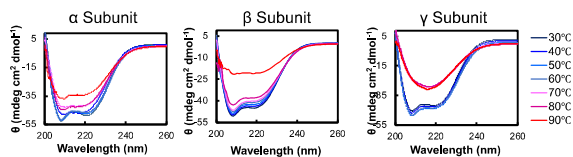


図6 遠紫外部の円偏光二色性分析によるサブユニット構造の温度依存性

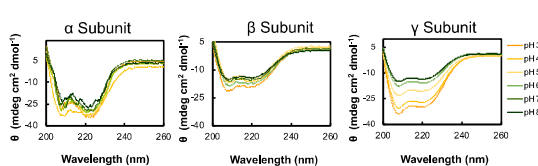


図7 遠紫外部の円偏光二色性分析によるサブユニット構造の pH 依存性

ユニットの温度変化、及び pH 変化に伴う構造変化を円偏光二色性分析に検証した。図6に示すようにいずれの分子も高温での安定性が高く、サブユニットが最も安定であった。サブユニ

ットは比較的低い温度で構造転移が見られ、他の2つの分子よりも異なる特徴を示した。また pH 変化に伴う構造変化を 75 で調べたところ、サブユニットが幅広い pH で安定であり、サブユニットは pH 変化で構造の変化が認められた(図7)。これらに結果に基づき、本菌の分子シャペロニンコンプレックスは図8のように、温度、pH 変化に伴い変化していると考えられた。ATPase 活性を指標に各サブユニットの機能温度を調べたところ サブユニットは、75、サブユニットは85以上、サブユニットは55以下と明確な違いが見られた。サブユニットが最も安定な物性を示し、カルボキシル末端側のアミノ酸配列でも塩基性のものが多く、*T. kodakarensis* の CpkB に近い特徴をもっていた。図7に示すように pH 変化に伴う構造変化も起こりにくいことから、酢酸菌での利用に適した分子と考えられたそれぞれのシャペロニンサブユニットの標的分子に対する安定化効果を、変性したトリプトファン合成

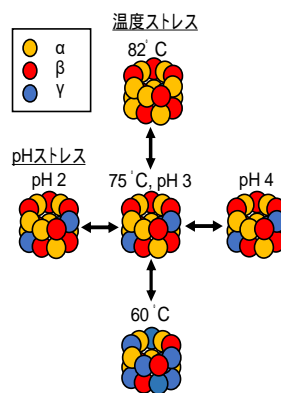


図8 *S. acidocaldarius* 分子シャペロニンのサブユニット変化

酵素 TrpC を標的に検証した。TrpC を尿素で化学的に変性し、各サブユニットの有無でリフォールディングを行い、還元活性を評価した。いずれのサブユニットともシャペロニン活性を示し、特に変性度の高い TrpC に対しては サブユニットが高活性を示した。

今後、これらのサブユニットは酢酸菌に導入し、共発現による効果を検証したい。また、タグを付与した標的分子を用いた試験管内実験を行い、回収効果を比較する予定である。また今回の解析から、サブユニットが低温ストレス適応に重要な分子と考えられた。プロモーター領域の塩基配列を分析したところ、サブユニット遺伝子の開始コドン上流と SD 配列の間にはアデニンとチミンが連続した配列がみられた。この配列は他の超好熱菌の低温誘導配列でもあり、*S. acidocaldarius* においても低温誘導性の制御領域と推察された。

【引用文献】

Gao, L. and Fujiwara, S. Functional distribution of archaeal chaperonins. *In* Santosh Kumar, Shekhar Mande Prokaryotic Chaperonins (Springer Co. Ltd., New York) (2017) p113-128

Gao, L., Hidese, R., and Fujiwara, S. Function of a thermophilic archaeal chaperonin is enhanced by electrostatic interactions with its targets *J. Biosci. Bioeng.* 124(3), (2017) 283-288

DOI: 10.1016/j.jbiosc.2017.04.008.

Fujiwara, S., Hidese, R., Inoue, T., and Fukuda, W. Protein synthesis and polyamines in thermophiles: Effect of polyamines on nucleic acid maintenance and gene expression. *In* T. Kusano and H. Suzuki (ed.), Polyamines, a universal molecular nexus for growth, survival and specialized metabolism (Springer Co. Ltd., New York) (2014) p143-152

Akasaka, N., Astuti, W., Ishii, Y., Hidese, R., Sakoda, H., and Fujiwara, S. Change in the plasmid copy number in acetic acid bacteria in response to growth phase and acetic acid concentration. *J. Biosci. Bioeng.*, 119(6), (2015) 661-668

DOI: 10.1016/j.jbiosc.2014.11.003

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

Le Gao, 秀瀬涼太、藤原伸介 超好熱性アーキアの分子シャペロニンの機能は標的分子との静電相互作用で増強される *日本生物工学会誌* 97(2), (2019) 79

Fukuda, W., Yamori, Y., Hamakawa, M., Osaki, M., Fukuda, M., Hidese, R., Kanesaki, Y., Okamoto-Kainuma, A., Kato, S., and Fujiwara, S. Genes regulated by branched-chain polyamine in the hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakarensis*. *Amino Acids (Springer Nature)* 52(2), (2020) 287-299

DOI: 10.1007/s00726-019-02793-4

Yamori, T., Hamakawa, M., Hidese, R., Fukuda, M., Atomi, H., Fukuda, W., and Fujiwara, S. Branched-chain polyamine stabilizes RNA polymerase at elevated temperatures in hyperthermophiles. *Amino Acids (Springer Nature)* 52(2), (2020) 275-285

DOI: 10.1007/s00726-019-02745-y

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Le Gao, 秀瀬涼太, 藤原伸介	4. 巻 97
2. 論文標題 超好熱性アーキアの分子シャペロニンの機能は標的分子との静電相互作用で増強される	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本生物工学会誌	6. 最初と最後の頁 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda,W., Yamori,Y., Hamakawa,M., Osaki,M., Fukuda,M., Hidese,R., Kanesaki,Y., Okamoto-Kainuma,A., Kato,S., and Fujiwara,S.	4. 巻 52
2. 論文標題 Genes regulated by branched-chain polyamine in the hyperthermophilic archaeon Thermococcus kodakarensis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amino Acids	6. 最初と最後の頁 287-299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-019-02793-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamori,T., Hamakawa,M., Hidese,R., Fukuda,M., Atomi,H., Fukuda,W., and Fujiwara,S.	4. 巻 52
2. 論文標題 Branched-chain polyamine stabilizes RNA polymerase at elevated temperatures in hyperthermophiles.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amino Acids	6. 最初と最後の頁 287-299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-019-02745-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 魚住奎太, 山田芽生, Azalea PUTRI, 福田青郎, 藤原伸介
2. 発表標題 好熱好酸性アーキアのマルチプル分子シャペロニンの機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Azalea PUTRI , Mei YAMADA , Keita UOZUMI , Wakao FUKUDA , Shinsuke FUJIWARA
2. 発表標題 Functional analysis of multiple chaperonin in thermo-acidophilic archaeon Sulfolobus acidocaldarius
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植川泰好, 繁 宥樹, 東久保遥, 石井友理, 赤坂直紀, 佐古田久雄, 福田青郎, 藤原伸介
2. 発表標題 酢酸菌 Komagatabacter europaeus を宿主とする物質生産の試み
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	柳原 格 (Yanagihara Itaru) (60314415)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター (研究所)・免疫部門・部長 (84408)	