

令和 4 年 5 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06520

研究課題名(和文) PDIファミリーメンバーP5による小胞体内蛋白質品質管理の解明

研究課題名(英文) Understanding the protein homeostasis mechanism by P5, a member of the PDI family

研究代表者

奥村 正樹 (Okumura, Masaki)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号：50635810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体内のタンパク質品質管理を担うジスルフィド異性化酵素ファミリーに属するP5が、溶液中で二量体構造をとり、またその二量体構造が非常に動きに富むことを発見した。構造情報から二量体を形成できない変異型P5を作製したところ、立体構造が不安定化し小胞体ストレスセンサーの制御能が低下した。さらに、P5はPDIと複合体を組むことで、酸化的フォールディングを促し、P5はERp72と複合体を組むことでシャペロン機能を亢進することを見出した。以上の研究により、P5による基質認識機構とパートナータンパク質との協奏的機能の役割を明らかとし、P5を介したタンパク質品質管理の全容を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞内の小胞体には新生タンパク質に、構造を安定化するためにジスルフィド結合を導入する仕組みが存在する。このジスルフィド結合の触媒を担っているのがPDIファミリー酵素である。特にPDIファミリー酵素のひとつP5は、癌などの疾患や小胞体ストレス応答、血液凝固といった様々な生理機能と関わることが報告されていたが、全体構造が不明なため詳しいメカニズムは不明であった。本課題では全長P5がユニークな構造モチーフを介して二量体構造をとることを明らかにし本モチーフが本酵素の機能発現にとって重要であることを提示した。従って本酵素の構造機能相関研究に基づき、本成果は医学的にも重要な知見をもたらす。

研究成果の概要(英文)：P5 is a PDI family member involved in the ER quality control. We discovered that P5 dimerizes via a unique adhesive motif contained in the N-terminal thioredoxin-like domain by SAXS and crystallographic analyses. A monomeric P5 mutant with the impaired adhesive motif showed structural instability and local unfolding. Disassembly of P5 to monomers compromised its ability to inactivate IRE1, one of ER stress sensor, via intermolecular disulfide bond reduction. Thus, the leucine-valine adhesive motif supports structure and function of P5. Furthermore, the enzymatic activity of P5-mediated oxidative folding is up-regulated by PDI, while the chaperone activity of P5 is stimulated by ERp72. Thus, we established molecular and mechanistic basis of P5-dependent protein quality control system in the endoplasmic reticulum.

研究分野：構造生物化学

キーワード：タンパク質品質管理 ジスルフィド結合 X線小角散乱法 小胞体 NMR 二量体化モチーフ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞内小器官の一つ小胞体には、厳正な蛋白質品質管理システムが存在する。近年、不良蛋白質の蓄積により誘導される小胞体ストレス応答因子の1つある Inositol Requiring Enzyme 1 (IRE1) の機能制御に、Protein Disulfide Isomerase (PDI)ファミリー酵素の1つである P5 が関わっていることが報告された。また酸化的フォールディングを触媒する際、PDI と比べて、P5 は素早く基質にジスルフィド結合を導入する酵素としても報告した(Sato et al., *Sci Rep* 2013)。以上、P5 の生理学的な機能が明らかとなる中、P5 は構造未知であり、同酵素による「フォールディング補助」および「小胞体ストレス応答因子の制御」の分子機構は未解明であった。そこで本申請者は、P5 の全長構造の決定し、そのパートナータンパク質を同定することで、P5 による基質認識に基づく触媒機序の詳細を解明することを目指した。

2. 研究の目的

P5 による小胞体内タンパク質品質管理機構に関し、下記の未解決な問題が残されている。

(1) P5 の全長構造がどのような構造特徴を有し、基質を認識しているのか

(2) P5 の機能調節を担うパートナータンパク質は何か

これら問題を解決するため、構造生物学、生化学など様々な手法を組み合わせ、研究を進めた。

3. 研究の方法

(1) 全長 P5 の構造機能相関

P5 の全長構造情報を取得するため、SAXS と X 線結晶構造解析を組み合わせた手法により、解析した。研究を遂行する中で、特徴的な二量体化モチーフを発見したため、そのモチーフがドメイン構造に与える構造影響について、NMR を用いた。二量体化モチーフの有無に伴う構造安定の変化の評価に関しては、昇温に伴う円二色性スペクトル(CD)解析により評価した。また二量体化モチーフによる接着エネルギーを *in silico* で見積もるため、Protein Interfaces, Surfaces and Assemblies (PISA) program を用いた。さらに、HeLa 細胞を用い、この二量体化モチーフを欠損させた変異体を小胞体内に過剰発現させることで、細胞内への影響を見積もった。

IRE1 の機能制御に関して、新たに IRE1 の小胞体内腔ドメインの大腸菌発現系と発現系を構築し、IRE1 のジスルフィド結合を介したオリゴマーを調製した。その後、IRE1 のジスルフィド結合の切断評価により、IRE1 の不活性化における *in vitro* 評価系の構築を目指した。特に、P5 は IRE1 の不活性化を促す因子としても報告されているため(Eletto, et al., *Mol Cell* 2014)、本評価系の構築は P5 の構造特徴に伴う機能評価として重要なアッセイ系である。

他の構造特徴としては、P5 が Ca^{2+} 結合タンパク質として知られているが、その結合領域が不明であったため、等温滴定熱測定を用い、各変異体と Ca^{2+} 間相互作用解析を行った。 Ca^{2+} 結合に伴う P5 の機能制御に関して、酸化的フォールディングのモデル基質として BPTI、シャペロンのモデルとして CS を用いた。

本二量体化モチーフは Leu や Val が種族間で高く保存されており、二量体を促す重要なモチーフであると想定されるが、他の二量体化モチーフとして Leu-Zipper モチーフとの違いを提示するため、PISA を用い接着モチーフの評価を行った。

(2) P5 の機能調節を担うパートナータンパク質は何か

P5 と相互作用する PDI family を見積もるため、far-western blot 法を用い、P5 のパートナータンパク質との相互作用解析を行った。その際、PDI family として、PDI, ERp72, ERp57, ERp46 の4種で検討した。far-western blot 法による相互作用を検出したタンパク質間相互作用において、定量的解釈を得るため、等温滴定熱測定を行った。相互作用が見られた P5-PDI, P5-ERp72 に関しては、酸化的フォールディングのモデル基質として RNaseA を採用し、ジスルフィド結合導入能および RNaseA 活性を評価した。さらに、シャペロン能の評価として、還元変性 GAPDH の凝集アッセイを採用した。

4. 研究成果

(1) 全長 P5 の構造機能相関

P5 は 3 つのチオレドキシシン様ドメインが可動性に富んだリンカーでつながった構造を持つと予測されていた。今回我々はチオレドキシシン様ドメインについては X 線結晶構造解析法で、また全体構造については X 線小角散乱(SAXS)法を用いて解析した。その結果、P5 が 3 つのチオレドキシシン様ドメインが様々な配置をとり、非常に動きに富んだ全体構造を有していることが明らかになった。さらに、SAXS と SEC による構造解析より、N 末端側のチオレドキシシン様ドメイン(a⁰ドメイン)に新規の二量体形成モチーフ(接着モチーフ)が存在し、P5 が二量体構造をとることが明らかとなった(図)。

二量体形成 motif として遺伝子調節に関わる Leu-zipper motif が非常によく知られるが、この motif はアルファヘリックス 2 巻きごとに外側に露出した Leu 残基同士が平行に接着することで機能を発現する。一方、この Leu-Val adhesive motif はアルファヘリックス 1 巻きごとに外側に露出した Leu/Val 残基同士が逆並行に接着することを見出した。これら接着力を *in silico* 比較すると、20 種類の Leu-zipper motif では -15 から -20×10^{-3} (kcal/mol/A²) 程度の範囲の接着力が見積もられたことに対し、Leu-Val adhesive motif は -10×10^{-3} (kcal/mol/A²) であった。したがって、この motif は Leu-zipper motif よりも接着力が弱く、Leu-zipper motif の母集団から外れ、新規な motif であることが示唆された。

構造情報から二量体を形成できない変異型 P5 を作製したところ、NMR と CD 解析から天然型と異なる不安定な構造を形成することで、小胞体ストレスを引き起こすことがわかった。さらにこの二量体化モチーフ欠損体は、小胞体ストレスセンサーである IRE1 の構造機能制御能が低下することも明らかにした。また、小胞体中に ~ 1 mM と豊富に存在するカルシウムイオンは神経伝達などセカンドメッセンジャーとして様々な生理機能を発揮するが、今回新たに P5 のカルシウム結合部位を同定するとともに、P5 のタンパク質凝集を防ぐシャペロン活性がカルシウムイオンの結合によって制御されることを発見した。これらの結果から、P5 が機能を発揮する分子メカニズムが明らかとなり、二量体化やカルシウム結合による同酵素の機能制御という新たな概念を提唱した。

本成果は 2021 年に *Structure* 誌に報告した。

(2) P5 の機能調節を担うパートナータンパク質は何か

P5 と相互作用する PDI family を見積もるため、far-western blot 法を用い、P5 のパートナータンパク質との相互作用解析を行った。その際、PDI family として、PDI, ERp72, ERp57, ERp46 の 4 種で検討した。その結果、P5 は PDI/ERp72 と複合体を組むことがわかり、等温滴定熱測定により、数 μ M 程度の結合であることがわかった。この相互作用は P5 のチオール・ジスルフィド触媒活性部位 CxxC を AxxA に置換することで、分子間ジスルフィド結合の可能性を排除したため、非共有結合における複合体形成時の相互作用である。

次に、酸化的フォールディングのモデル基質として RNaseA を採用し、P5 の酸化的フォールディングの触媒時の PDI と ERp72 添加の効果を見積もった。その結果、理論値に比べ、P5+PDI の組み合わせが最も効率的にジスルフィド結合の導入効率及び RNaseA の活性回復が高かった。一方で、P5+ERp72 の組み合わせは、酸化的フォールディングの触媒において正の効果は見られなかった。

さらに、シャペロン能の評価として、還元変性 GAPDH の凝集アッセイを採用した。その結果、理論値に比べ、P5+ERp72 の組み合わせが最も還元変性 GAPDH の凝集を抑制する一方で、P5+PDI の組み合わせは還元変性 GAPDH の凝集を抑制において正の効果は見られなかった。以上の結果は、P5 が PDI と複合体を組むことで、酸化的フォールディングを促し、P5 は ERp72 と複合体を組むことでシャペロン機能を亢進することを提示した。P5 が PDI や ERp72 と複合体形成を変えることで、基質フォールディングに応じた機能を調節していることを提唱し、当初の課題計画以上の進展と論文発表に繋がった。

以上の成果は 2021 年 *Biology* 誌に報告した。

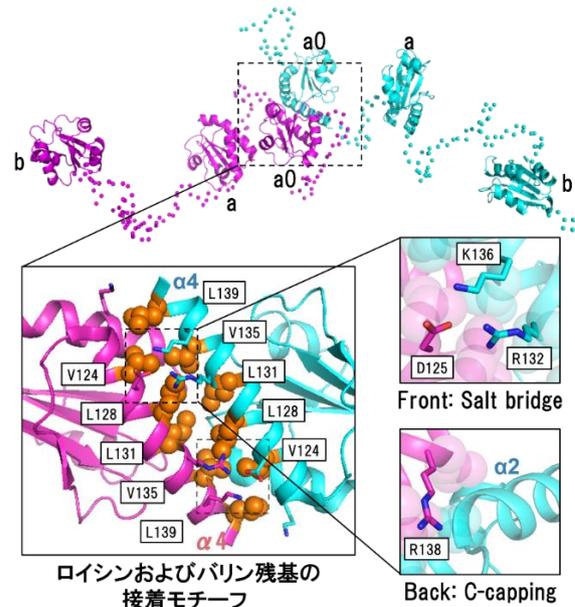


図: (上図) 三つのチオレドキシシン様ドメイン(a⁰, a, b)から構成される P5 は、a⁰ドメイン中に存在する接着モチーフを介して二量体構造をとることがわかった。また、これら三つのドメインが可動性に富んだリンカーにより連結され、様々な配置をとることがわかった。
(下図) a⁰ドメイン中の接着モチーフは、五つの Leu および Val 残基から構成され、これらの残基は非常に高く保存される。また、その近傍でもイオン結合などの相互作用により、二量体構造が安定化していることが示された。この接着モチーフの相互作用様式は、これまで見つかったロイシンジッパーなどの二量体化モチーフとは大きく異なる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Okumura, M.,* Kanemura, S.,# Matsusaki, M., # Kinoshita, M., # Saio, T., Ito, D., Hirayama, C., Kumeta, H., Watabe, M., Amagai, Y., Lee, Y.H., Akiyama, S., and Inaba, K.*	4. 巻 in press
2. 論文標題 A unique leucine-valine adhesive motif supports structure and function of protein disulfide isomerase P5 via dimerization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 in press
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Hirayama, C., Machida, K., Noi, K., Murakawa, T., Okumura, M., Ogura, T., Imataka, H., and Inaba, K.*	4. 巻 4
2. 論文標題 Distinct roles and actions of protein disulfide isomerase family enzymes in catalysis of co-translational disulfide bond formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102296
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Okada, S., Matsusaki, M., Okumura, M.,* and Muraoka, T.*	4. 巻 26
2. 論文標題 Conjugate of Thiol and Guanidyl Units with Oligoethylene Glycol Linkage for Manipulation of Oxidative Protein Folding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 molecules	6. 最初と最後の頁 879
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kanemura, S, Matsusaki, M, Inaba, K, and Okumura, M.*	4. 巻 21
2. 論文標題 PDI Family Members as Guides for Client Folding and Assembly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 E9351
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Okumura M, Noi K, and Inaba K*	4. 巻 66
2. 論文標題 Visualization of structural dynamics of protein disulfide isomerase enzymes in catalysis of oxidative folding and reductive unfolding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 49 - 57
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ninagawa S*, Tada S,# Okumura M,# Inoguchi K,# Kinoshita M, Kanemura S, Imami K, Umezawa H, Ishikawa T, Okada T, Mackin R, Torii S, Ishihama Y, Inaba K, Anazawa T, Nagamine T, Mori K*	4. 巻 9
2. 論文標題 Antipsychotic olanzapine-induced misfolding of proinsulin in the ER accounts for atypical development of diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e60970
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kanemura S., Sofia E., Hirai N., Okumura M., Kadokura H., and Inaba K.*	4. 巻 295
2. 論文標題 Biochemical characterization of ER-resident peroxidases, GPx7 and GPx8, reveals their different and regulated oxidative activities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	6. 最初と最後の頁 12772 - 12785
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saio T*, Okumura M, Lee Y.H*	4. 巻 24
2. 論文標題 Solution NMR for investigation of liquid-liquid phase separation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JKMRS	6. 最初と最後の頁 47 - 52
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Lin Y, Sahoo BR, Ozawa D, Kinoshita M, Kang J, Lim MH, Okumura M, Huh YH, Moon E, Jang JH, Lee HJ, Ryu KY, Ham S, Won HS, Ryu KS, Sugiki T, Bang JK, Hoe HS, Fujiwara T, Ramamoorthy A, Lee YH	4. 巻 27
2. 論文標題 Diverse Structural Conversion and Aggregation Pathways of Alzheimer's Amyloid- (1-40)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS nano	6. 最初と最後の頁 8766 - 8783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.9b01578.	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 該当する

1. 著者名 Okumura M, Noi K, Kanemura S, Kinoshita M, Saio T, Inoue Y, Hikima T, Akiyama S, Ogura T, Inaba K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Dynamic assembly of protein disulfide isomerase in catalysis of oxidative protein folding	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 499 - 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-019-0268-8.	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 Matsusaki M, Kanemura S, Kinoshita M, Lee YH, Inaba K, Okumura M.	4. 巻 1864
2. 論文標題 The Protein Disulfide Isomerase Family: from proteostasis to pathogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Gen Subj.	6. 最初と最後の頁 129338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2019.04.003.	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 該当する

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 奥村 正樹
2. 発表標題 液液相分離する小胞体内シャペロンの発見、機能、制御機構
3. 学会等名 生化学会 年会 web セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥村正樹、稲葉謙次
2. 発表標題 小胞体内ジスルフィド結合触媒ネットワークとインスリンフォールディングの品質管理
3. 学会等名 分子生物学会webフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaki Okumura
2. 発表標題 Direct observation of actions of Protein Disulfide Isomerase in the catalysis of oxidative folding
3. 学会等名 KBSI seminar（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリーのシャペロン機能の新展開
3. 学会等名 第3回 タンパク質可塑性についての研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村正樹、金村進吾、松崎元紀、木下岬、荒井堅太、平山千尋、天貝佑太、門倉広、秋山修志、稲葉謙次
2. 発表標題 PDIファミリーメンバーP5の新規構造と機能
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金村進吾, 黒井邦巧, 松崎元紀, 山口宏, 中林孝和, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリー酵素によるヒト由来ガレクチンの構造機能制御機構の解明
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 小胞体内タンパク質の品質管理のフロンティア～温故知新～
3. 学会等名 関西学院大学理工学部講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 小胞体内のタンパク質品質管理機構の解明
3. 学会等名 次世代研究者シンポジウム2019、名古屋大学（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motonori Matsusaki, Shunsuke Okada, Kenji Inaba, Takahiro Muraoka, Masaki Okumura
2. 発表標題 Coupling effects of thiol and urea-type groups for promotion of oxidative folding
3. 学会等名 International symposium on unfolded proteins, protein folding, and disease-causing aggregation, Korea（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki Okumura
2. 発表標題 Structural insights into the protein homeostasis mechanism in the endoplasmic reticulum
3. 学会等名 International symposium on unfolded proteins, protein folding, and disease-causing aggregation, Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎元紀, 岡田隼輔, 荒井堅太, 日高雄二, 稲葉謙次, 村岡貴博, 奥村正樹
2. 発表標題 新規レドックス分子のデザイン法確立と酸化的フォールディングへの応用
3. 学会等名 第92回生化学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下岬, 金村進吾, 松崎元紀, 李映昊, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリーによる 2-microglubulinの品質管理機構の解明
3. 学会等名 第92回生化学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金村進吾, 黒井邦巧, 松崎元紀, 山口宏, 中林孝和, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 PDI family酵素によるヒト由来ガレクチンの機能制御機構の解明
3. 学会等名 第92回生化学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田光紀, 金村進吾, 木下岬, 山口宏, 日高雄二, 稲葉謙次, 奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリーが触媒する前駆体タンパク質の酸化的フォールディング機構の解明
3. 学会等名 第92回生化学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村正樹, 稲葉謙次
2. 発表標題 Understanding the mechanism by PDI family control proteostasis
3. 学会等名 第92回生化学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki Okumura
2. 発表標題 Structures and functions of PDI family members involved in proteostasis
3. 学会等名 University of Glasgow, UK (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 PDIファミリーによる小胞体内品質管理機構の最前線
3. 学会等名 成蹊大学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村正樹
2. 発表標題 「可塑性」の学際的接点
3. 学会等名 第1回 タンパク質可塑性についての研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motonori Matsusaki, Shunsuke Okada, Kenta Arai, Yuji Hidaka, Kenji Inaba, Takahiro Muraoka, Masaki Okumura
2. 発表標題 Newly developedthiol-disulfide exchange agent,guanidino-thiol
3. 学会等名 14th ER redox club meeting, Herrsching am Ammersee, Germany（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki Okumura, Kentaro Noi, Shingo Kanemura, Misaki Kinoshita, Tomohide Saio, Yuichi Inoue, Takaaki Hikima, Shuji Akiyama, Teru Ogura, Kenji Inaba
2. 発表標題 Dynamic assembly/disassembly of Protein Disulfide Isomerase during the catalysis of oxidative protein folding
3. 学会等名 14th ER redox club meeting, Herrsching am Ammersee, Germany（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 金村 進吾、松崎 元紀、前仲 勝実、稲葉 謙次、奥村 正樹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 臨床免疫・アレルギー科	5. 総ページ数 8
3. 書名 小胞体におけるMHCの品質管理	

1. 著者名 奥村 正樹、稲葉 謙次	4. 発行年 2020年
2. 出版社 生化学会誌みにれびゅう	5. 総ページ数 6
3. 書名 高速原子間力顕微鏡により明らかにされたプロテインジスルフィドイソメラーゼ (PDI) の構造ダイナミクス	

1. 著者名 奥村正樹、稲葉謙次	4. 発行年 2020年
2. 出版社 生化学会	5. 総ページ数 6
3. 書名 生化学	

1. 著者名 奥村正樹、稲葉謙次	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 6
3. 書名 月間「細胞」構造生物学の最前線	

1. 著者名 奥村正樹、稲葉謙次	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 6
3. 書名 月刊「細胞」エレクトロンバイオダイナミクスが支える生命の生存戦略	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 液滴及びその製造方法	発明者 奥村 正樹、松崎 元 紀、金村 進吾、齋尾 智英、稲葉 謙次	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、100517	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------