

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20310136

研究課題名 (和文) 二次代謝酵素の結晶構造解析を基盤とする酵素機能の開拓と物質生産

研究課題名 (英文) Structure-based Engineering of Enzymes Involved in the Biosynthesis of Secondary Metabolites

研究代表者

阿部 郁朗 (ABE IKURO)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：40305496

研究成果の概要 (和文)：

多様な構造と生物活性を有する一連の植物ポリフェノールの基本骨格を生合成するⅢ型ポリケタイド合成酵素について、X線結晶構造解析により得られた立体構造情報に基づき、部位特異的変異を導入することにより、これまで困難とされてきた合理的な酵素触媒機能の改変に成功した。また、これら酵素が示す寛容な基質特異性を利用して、人工基質を作用させることにより、在来見られない骨格を有する非天然型新規化合物の生産に成功した。

研究成果の概要 (英文)：

Type III polyketide synthases catalyze the biosynthesis of structurally diverse, biologically active plant polyphenols. On the basis of the X-ray crystal structures of the enzymes, we rationally designed and generated a set of site-directed mutant enzymes with novel and expanded catalytic functions. Further, by exploiting the promiscuous substrate specificities of the enzymes, we succeeded in production of an array of chemically and structurally divergent unnatural novel compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	10,100,000	3,030,000	13,130,000
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：生合成、二次代謝酵素、結晶構造解析、酵素工学、物質生産、生合成工学

1. 研究開始当初の背景

植物に普遍的に存在するフラボノイドから、お茶やワインのポリフェノール、さらには大麻のカンナビノイドに至るまで、これら一見互いに無関係な、実に多岐にわたる化学構造と生物活性を有する植物二次代謝産物の基本骨格が、カルコン合成酵素 (CHS) スーパーファミリーと総称される一連のⅢ型ポリケタイド合成酵素 (PKS) によって生合成されることが最近になり次第に明らかにされつつある。

これまでに研究代表者は、合成人工基質をプローブとして酵素に作用させ、酵素反応生

成物とキネティクスを詳細に検討することにより、これら植物Ⅲ型 PKS が異例ともいえる広範な基質特異性と多様な触媒機能を示すこと明らかにした (*JACS* 122, 11242, 2000 など)。また、クロモンやアンスロン配糖体などのポリケタイドを豊富に産生する薬用植物アロエ (*Aloe arborescens*) から、ペンタケタイドクロモン合成酵素 (PCS) 及びオクタケタイド合成酵素 (OKS) など、植物に普遍的に存在する CHS とは異なり、5分子から8分子のマロニル CoA を基質としてクロモンの骨格を構築する全く新しいタイプの植物Ⅲ型 PKS のクローニングに世界に先駆け

て成功し、これまで関連性の考えられなかった一連の二次代謝産物の生合成にⅢ型 PKS が広く関与することを明らかにした (*JACS* 127, 1362, 2005; *JACS* 127, 12709, 2005 など)。さらに、この特異な酵素の X 線結晶構造解析の結果から、基質及び生成物特異性を決定する活性中心アミノ酸残基を同定し、部位特異的変異を導入することにより、これまで困難とされてきた酵素触媒機能の拡張にも展望を開きつつある (*ChemBiol* 14, 359, 2007 など)。最近では、本来 5 分子のマロニル CoA を縮合してクロモンの骨格を構築する PCS に、結晶構造に基づく三重変異の導入により、これまでに例のないマロニル CoA 9 分子の縮合による超天然型新規ノナケタイドを生産させることにも成功している (*JACS* 129, 50976, 2007)。本研究では、こうした一連の研究成果を踏まえ、植物由来Ⅲ型 PKS のさらなる酵素触媒機能の開拓と物質生産に取り組んだ。

2. 研究の目的

ポリケタイドの分子多様性を生み出す要因として、酵素反応の開始基質、伸長基質マロニル CoA の縮合回数、そして最終的な閉環反応様式の違いが挙げられる。上述したように、これまでに研究代表者らは、5 分子あるいは 8 分子のマロニル CoA を基質としてクロモンの骨格を構築する新規Ⅲ型 PKS、アロエ由来 PCS 及び OKS について、基質および生成物特異性を決定する活性中心アミノ酸残基を明らかにし、さらに、これら残基への部位特異的変異の導入により、ポリケタイド鎖長の人為的な制御に成功した。今後は、(1) ポリケタイド鎖長をどこまで伸ばせるか、閉環反応の様式をいかに制御するかといった点が課題になる。そこで本研究では、まず、両酵素の X 線結晶構造解析の結果に基づき、活性部位キャビティの大きさや形状、アミノ酸残基の配置を変化させることにより、さらなるポリケタイド鎖の伸長に挑戦した。活性部位キャビティの大きさから考えると、少なくともマロニル CoA 1 2 分子程度の縮合は十分可能であるものと予想された。

次に、閉環・芳香環形成反応の制御に関しては、PCS の F80A/Y82A/M207G 三重変異酵素が、マロニル CoA 9 分子の縮合により、非天然型新規 3 環性ナフトパイロン骨格の合成能を新たに獲得したことがヒントになる (*JACS* 129, 50976, 2007)。現段階では、このアルドール縮合を介した芳香環の形成に関与するアミノ酸残基の特定には至っていないが、今後、両酵素において、これまでに検討した 80, 82, 207 番の残基に加えて、新たに出現した活性部位ポケットを構成する残基や、ポリケタイド鎖伸長反応において重要な役割を演ずる 204, 224, 266, 351 番などの活性部位残基について、部位特異的変異を導入す

ることにより、縮合数や閉環反応様式に与える影響を明らかにする。閉環・芳香環形成反応機構を解明し、アロエが豊富に産生するアンスロン骨格の形成など、Ⅲ型 PKS の酵素触媒機能のさらなる拡張と、新規触媒活性を有するスーパー生体触媒の創出をめざした。

また、(2) 一連の人工基質をプローブとして酵素に作用させることにより、基質の分子認識機構を明らかにし、単純な系からより複雑な系へ、さらなる分子多様性の創出と物質生産に取り組む。人工基質の構造に対応して、活性部位におけるフォールディング・コンフォメーションが微妙に影響を受け、在来見られない骨格を有する非天然型化合物の生産も大いに期待された。

3. 研究の方法

(1) 酵素 X 線結晶構造解析に基づく酵素機能の制御とスーパー改変酵素の創出

本研究では、ポリケタイド鎖長をどこまで伸ばせるか、閉環反応の様式をいかに制御するかといった課題に取り組んだ。まず、X 線結晶構造解析に基づき、これまでに検討した 80, 82, 207 番のアミノ酸残基に加えて、ポリケタイド鎖伸長において重要な役割を演ずる Val351、及び、その近傍の 224, 266 番などの活性部位残基についても、他の 19 種のアミノ酸に網羅的に置換することにより、活性部位キャビティの大きさや形状、アミノ酸残基の配置を変化させて、さらなる縮合数の増加と炭素鎖の伸長に挑戦する。活性部位キャビティの大きさから考えると、少なくとも 1 2 分子程度のマロニル CoA の縮合は十分可能であるものと予想される。次に、閉環・芳香環形成反応の制御に関しては、上述した PCS の三重変異酵素が、3 環性ナフトパイロン骨格の合成能を新たに獲得したことがヒントになる。現段階ではこの非天然型新規芳香環の形成に関与するアミノ酸残基の特定には至っていないが、新たに出現した活性部位ポケットを構成するアミノ酸残基、また、ポケットの入り口部分を構成する Thr204 等についても、変異を導入し、マロニル CoA 縮合数や閉環反応に与える影響について精査する。また、これらの変異を組み合わせることにより、酵素反応基質や、ポリケタイド鎖長および閉環・芳香環形成反応を人為的な制御を試みた。

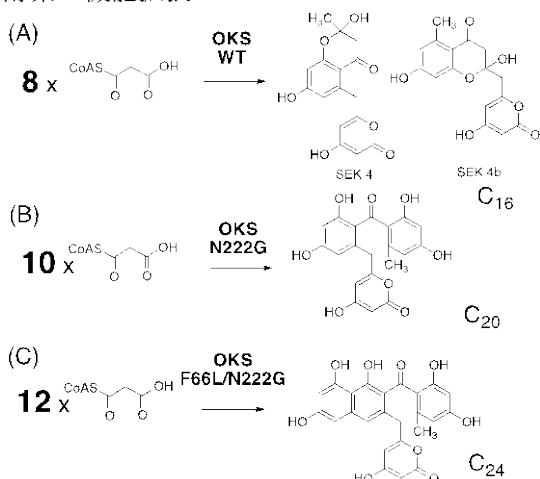
(2) 広範な基質特異性と触媒ポテンシャルを利用した非天然型新規化合物の創出

Ⅲ型 PKS が示す最大の特徴の一つに、その広範な基質特異性と触媒ポテンシャルが挙げられる。Ⅲ型 PKS の酵素反応は、立体化学が厳密に制御された精巧な酵素システムとは言い難く、むしろアシル基転移(脱炭酸を伴ったクライゼン縮合)の繰り返しによる、

単純な炭素鎖伸長マシン (Cys-His-Asn からなる活性中心触媒残基は、全てのⅢ型 PKS において例外なく保存されており、同一の化学でポリケタイド鎖伸長反応が進行する) と捉えるのが適当かもしれない。従って、こうした基質特異性の寛容さを利用して、一連の人工基質を酵素に作用させることにより、非天然型新規化合物ライブラリーの構築が可能になる。天然型基質の場合と同様な酵素反応の進行が予想される一方で、基質の構造に対応して、活性部位におけるフォールディング・コンフォメーションが微妙に影響を受け、在来見られない骨格を生成する可能性も十分考えられる。そこで本研究では、アロエ由来 PCS や OKS の野生型及び変異型酵素などについても、脂肪酸やクマル酸の CoA チオエステル、また、より一層の生物活性が期待できるヘテロ芳香環を導入した人工基質などを作用させ、酵素反応生成物を精査した。

4. 研究成果

(1) 結晶構造に基づくオクタケタイド合成酵素の機能拡張

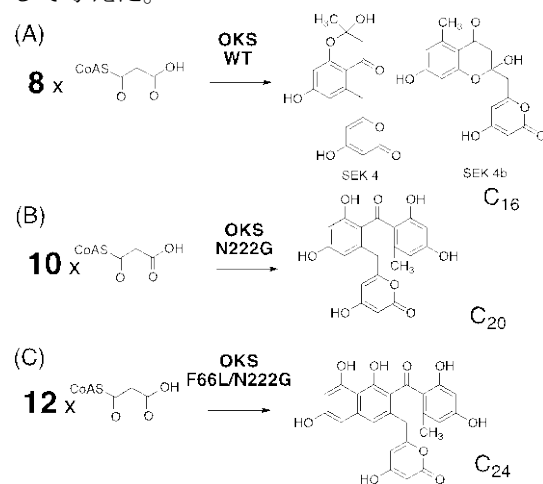


キダチアロエ由来OKSは、8分子のマロニルCoAの繰り返し縮合によりC₁₆芳香族オクタケタイドSEK4/SEK4bの骨格を構築する新規Ⅲ型PKSである。我々は、本酵素のX線結晶構造解析に2.6 Åの分解能で成功し、活性中心Cys174を起点としてポリケタイド鎖が伸張していく際に壁となるAsn222残基にランダム変異を導入した結果、Gly置換体でマロニルCoA縮合数が10分子まで拡大して、非天然型C₂₀ベンゾフェノン誘導体SEK15を単一生成物として与えること、また、N222G置換体のX線結晶構造解析の結果、実際にN222G変異の導入によりキャビティの容積が大きく変化することを明らかにした。さらに加えて、Asn222の近傍に位置するPhe66残基へのF66L変異の導入により、マロニルCoA12分子の繰り返し縮合による非天然型新規ポリケタイド化合物の生産にも成功した。結晶構造解析に基づく合理的な変異の導入によ

り、C₂単位縮合数の拡大、非天然型炭素-炭素結合の形成、また、芳香環縮合系の構築など、これまで困難とされてきた酵素触媒機能の操作に展望を開いた。

(2) 結晶構造に基づく非天然型新規C₂₁カルコン及びC₁₉スチルベンの創出

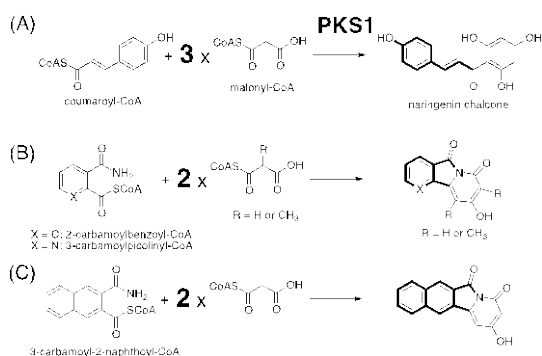
本来8分子のマロニルCoAを縮合するOKSにクマロイルCoAを開始基質として作用させた場合、クマロイルCoAに5分子あるいは6分子のマロニルCoAが縮合、ポリケタイド鎖が伸長の後、アルドール型縮合により芳香環を形成した、これまでに例のない、非天然型新規C₂₁カルコン及びC₁₉スチルベン骨格が生成することを見出した。ただし、収率は芳しくなく、さすがに基質がこれだけ嵩高くなると酵素反応がうまく進行しないのも当然に思われた。しかし、上述した、結晶構造に基づき活性中心キャビティを拡大したOKS N222G点変異酵素にクマロイルCoAを開始基質として作用させた場合、酵素反応生成物の割合が劇的に変化して、非天然型新規C₂₁カルコンの生成量が飛躍的に増大し主生成物として与えた。



(3) 含窒素人工基質を用いた非天然型新規ピリドイソインドール骨格の創出

トウゲシバ *Huperzia serrata* 由来 PKS1 は、比較的大きな基質結合部位を有する新規Ⅲ型 PKS であり、クマロイル CoA を開始基質として3分子のマロニル CoA を順次縮合の後カルコンを生成する。本酵素に化学合成した2-カルバモイル安息香酸の CoA チオエステルを開始基質として作用させた場合、2分子のマロニル CoA (またはメチルマロニル CoA) を順次縮合の後、6-5-6 縮合環構造を有する3環性非天然型新規アルカロイドを収率80%で単一生成物として与えることを見出した。一方、これとは対照的に、前述した OKS では、2-カルバモイル安息香酸 CoA はほとんど開始基質として受け入れられず、8分子のマロニル CoA の縮合によりオクタケ

タイド SEK4/SEK4b が主生成物として、また、2-カルバモイル安息香酸 CoA に 3 分子のマロニル CoA が縮合したラクトンが副生成物として得られるのみであった。次に、2-カルバモイル安息香酸 CoA の芳香環を、ピリジン環やナフタレン環で置換した修飾基質を化学合成し、トウゲシバ由来 PKS1 に作用させた場合、同様にして、2 分子のマロニル CoA を順次縮合の後、閉環反応が進行して、3 環性および 4 環性の非天然型新規アルカロイドを高収率で単一生成物として生成することを見出した。いずれの場合も、トリケタイド中間体へ炭素鎖伸長の後、シッフ塩基の形成を介して、酵素的に C-N 結合形成と閉環反応が進行するものと考えられる。



(4) アミノ酸 CoA チオエステルを用いた生物活性テトラミン酸誘導体の創出

ダイオウ (*Rheum palmatum*) 由来ベンザルアセトン合成酵素 (BAS) は、1 分子のクマロイル CoA と 1 分子のマロニル CoA との脱炭酸を伴った縮合によりジケタイドの骨格を構築する III 型 PKS である。我々は、本酵素に化学的に合成した L-型および D-型の Phe および Trp 由来アミノアシル CoA チオエステルを開始基質としてマロニル CoA とともに作用させた場合、1 分子のマロニル CoA を縮合の後、酵素的に分子内ラクタム化が進行してテトラミン酸が生成することを見出した。いずれの場合においても、テトラミン酸が自発的に二量化して非天然型新規テトラミン酸誘導体へと変換されることが確認された。今回得られた 4 種のテトラミン酸二量体についてマウス白血病細胞を用いて細胞毒性試験を行った結果、D-型の Phe 由来アミノアシル CoA チオエステルから生成したテトラミン酸二量体のみが細胞毒性活性を示すことが判明した ($IC_{50} = 1 \mu\text{g/ml}$)。テトラミン酸二量体の立体化学および置換基の違いが細胞毒性活性を決定することが示され、さらなる構造活性相関の解明に興味を持たれた。

(5) ベンザルアセトン合成酵素の結晶構造解析と酵素反応機構の解明

ジケタイドの骨格を構築する III 型 PKS で

ある BAS の触媒機構やその構造機能相関の解明をめざして、野生型 BAS の結晶構造解析を行った。大腸菌にて発現させた組み替え酵素を、3 種のカラムクロマトを組み合わせることにより高純度に精製し、次にシッティングドロップ蒸気拡散法により結晶化させ、SPring-8 にて X 線回折強度の測定を行った。CNS プログラムによる CHS 結晶構造を鋳型とした分子置換法により初期構造を得、同プログラムを用いて構造の精密化を行った結果、1.6 Å と 1.8 Å の分解能で BAS の apo 型およびクマロイル基が活性中心システイン残基に結合した複合体の結晶構造を得ることに成功した。まず、アミノ酸レベルで 70% の相同性を示すアルファルファ由来 CHS の結晶構造との比較により、両酵素はタンパク全体ではほぼ同一のフォールディングを共有することが示された。しかも、ほとんどの活性中心アミノ酸残基を重ね合わせることが可能であった。一方、活性部位キャビティの形状と大きさの違いが、酵素反応の基質と生成物特異性を決定することになる。BAS では、L215 と S338 残基に加え、L132 残基により、キャビティの大きさと形状が実際に大きく変化し、CHS で見いだされたクマロイル結合ポケットの入り口が閉じ、そのため中間体の芳香環が活性部位の下側に向かって伸長し、これによりポリケタイド鎖の伸長が停止して、ジケタイドが生成することが解明された。III 型 PKS によるジケタイドへの触媒メカニズムを解明したのは、これが最初の例であり、しかも酵素反応中間体構造の取得に成功したことは特筆に値する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件) すべて査読有り

1. T. Wakimoto, T. Mori, H. Morita, I. Abe*, Cytotoxic Tetramic Acid Derivative Produced by a Plant Type-III Polyketide Synthase. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 4746-4749 (2011).
2. K. Wanibuchi, H. Morita, H. Noguchi, I. Abe*, Structure-Based Engineering of *Aloe arborescens* Octaketide Synthase *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21**, 2083-2086 (2011).
3. H. Morita, K. Wanibuchi, H. Nii, R. Kato, S. Sugio*, I. Abe*, Structural Basis for The One-pot Formation of The Diarylheptanoid Scaffold by Curcuminoid Synthase from *Oryza sativa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 19778-19783 (2010).
4. H. Morita, Y. Shimokawa, M. Tanio, R. Kato, H. Noguchi, S. Sugio*, T. Kohno*, I. Abe*, A Structure-Based Mechanism for Benzalacetone Synthase from *Rheum palmatum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 669-673 (2010).
5. T. Itoh, K. Tokunaga, Y. Matsuda, I. Fujii, I. Abe, Y. Ebizuka, T. Kushiro*, Reconstitution of

A Fungal Meroterpenoid Biosynthesis Reveals The Involvement of A Novel Family of Terpene Cyclases. *Nature Chemistry* **2**, 858-864 (2010).

6. Y. Shimokawa, H. Morita, I. Abe*, Structure-Based Engineering of Benzalacetone Synthase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 5099-5103 (2010).

7. D. Cook, A. M. Rimando, T. E. Clemente, F. E. Dayan, N. P. D. Nanayakkara, J. Schröder, Z. Pan, B. P. Noonan, M. Fishbein, I. Abe, S. O. Duke, S. R. Baerson*, Alkylresorcinol Synthases from *Sorghum bicolor* Involved in The Biosynthesis of the Allelopathic Benzoquinone Sorgoleone. *Plant Cell* **22**, 867-887 (2010).

8. I. Abe*, H. Morita, Structure and Function of The Chalcone Synthase Superfamily of Plant Type III Polyketide Synthases. *Nat. Prod. Rep.* **27**, 809-838 (2010).

9. I. Abe* Enzymatic Synthesis of Plant Polyketides. *Topics in Current Chemistry*, **297**, 45-66 (2010).

10. Y. Mizuuchi, S.-P. Shi, K. Wanibuchi, A. Kojima, H. Morita, H. Noguchi, I. Abe*, Novel Type III Polyketide Synthases from *Aloe arborescens*. *FEBS J.* **276**, 2391-2401 (2009).

11. S.-P. Shi, H. Morita, K. Wanibuchi, H. Noguchi, I. Abe*. Enzymatic Formation of Unnatural Novel Polyketide Scaffolds by Plant Type III Polyketide Synthase. *Tetrahedron Lett.* **50**, 2150-2153 (2009).

[学会発表] (計50件)

以下、すべて発表者：阿部郁朗 (招待講演)

1. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」生合成マシナリー第1回公開シンポジウム、東京、2011/1/8「二次代謝酵素の潜在的触媒能力と機能制御」

2. 徳島文理大学文部科学省戦略的研究基盤形成支援事業研究報告会、徳島、2010/12/22「天然薬物の生合成工学」

3. International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), Symposium on Natural Product Biosynthesis, Honolulu, Hawaii, USA, 2010/12/15, "Engineering of Plant Polyketide Synthases".

4. 9th NRCT-JSPS Joint Seminar, Bangkok, Thailand, 2010/12/9, "Engineering Natural Products Biosynthesis".

5. 第47回植物化学シンポジウム、静岡、2010/11/18「植物二次代謝酵素の潜在的触媒能力と機能拡張」

6. 25th Symposium on Natural Products, Kaohsiung, Taiwan, 2010/11/6, "Engineering Natural Products Biosynthesis".

7. Directing Biosynthesis 2010: Discovery, Evolution, Function, Durham, United Kingdom, 2010/9/15, "Engineering of Plant Polyketide

Synthases".

8. 50th Anniversary symposium of the Korean Society for Applied Biological Chemistry, Gyeongju, Korea, 2010/8/25, "Engineering of Plant Polyketide Synthases".

9. 第14回生体触媒化学シンポジウム「酵素工学と生体触媒化学」、静岡、2010/9/23「植物ポリケタイド合成酵素の酵素工学」

10. Japan-Finland Biotechnology Symposium 2010, Turku, Finland, 2010/6/8, "Engineered Biosynthesis of Plant Polyketide".

11. 日本農芸化学会 2010 年度大会シンポジウム「酵素工学と生体触媒化学」、東京、2010/3/30「酵素機能の制御と超天然型新規生体触媒の創製」

12. 日本化学会第90春期年会シンポジウム「細胞生物学のケミカルバイオロジー」、大阪、2010/3/29「二次代謝酵素の機能制御と生合成工学」

13. 第130回日本薬学会年会シンポジウム「次世代高性能触媒の創製をめざす」、岡山、2010/3/28「酵素機能の制御と超天然型新規生体触媒の創製」

14. 東邦大学オープンリサーチセンターセミナー、千葉、2010/3/11「植物ポリケタイド合成酵素の生合成工学」

15. 早稲田大学総合研究機構ケミカルバイオロジー研究所シンポジウム、東京、2009/12/25「二次代謝酵素の機能制御と生合成工学」

16. 17th National Symposium on of Natural Products Chemistry, Semarang, Indonesia, 2009/10/27, "Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides".

17. 第82回日本生化学会シンポジウム「レスベラトロールに関する最近の知見」、神戸、2009/10/21「植物ポリフェノールの化学と生合成」

18. 第2回有機触媒シンポジウム、京都、2009/9/25「酵素の機能制御と超天然型生体触媒の創製」

19. 日本化学会第89春期年会シンポジウム先端ウォッチング「生合成工学—酵素を駆使した生物活性天然物の創製を目指して」、千葉、2009/3/27「植物ポリケタイド合成酵素の生合成工学」

20. 第129回日本薬学会年会シンポジウム「創薬をめざした機能性天然分子の探索と開発—ケミカルバイオロジー研究の最前線—」、京都、2009/3/28「天然薬物の生合成工学」

21. 7th Japan-US Seminar, Biosynthesis of Natural Products, San Diego, USA, 2008/6/22, "Engineered Biosynthesis of Plant Polyketides".

22. 4th Japan-Korea-China Joint Seminar on Pharmacognosy, "The Trend of Herbal Medicines in Health Functional Sources for Aging Delay

Agents", Kangnung, Korea, 2008/6/18, "Engineered Biosynthesis of Plant Polyphenols".

〔図書〕(計5件)

1. 阿部郁朗*, 天然薬物の生合成工学創薬科学の魅力: 東京大学大学院薬学系研究科からの発信, 杉山雄一, 柴崎正勝, 長野哲雄, 松木則夫編集, 廣川書店, pp. 119-134 (2010).
2. H. Morita, I. Abe*, H. Noguchi, Plant Polyketide Synthase. In *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology, Vol. 1*, L. Mander, H.-W. Liu, eds., Elsevier, Oxford, pp. 171-225 (2010).
3. I. Abe*, Bacterial Squalene Cyclase In *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology, Vol. 1*, L. Mander, H.-W. Liu, eds., Elsevier, Oxford, Volume 1, pp. 709-732 (2010).

〔産業財産権〕

○出願状況(計2件)

名称: 植物ポリケタイド合成酵素を用いた3環性非天然型アルカロイドの生産

発明者: 阿部郁朗, 脇本敏幸, 森田洋行, 山下誠

権利者: 国立大学法人東京大学

種類: 特願

番号: 2010-212208

出願年月日: 2010年9月22日

国内外の別: 国内

名称: 野生型4クマロイルCoA合成酵素および変異型酵素によるアミドおよびペプチドの生産

発明者: 阿部郁朗, 脇本敏幸, 森田洋行, 鰐淵清史

権利者: 国立大学法人東京大学

種類: 特願

番号: 2010-188843

出願年月日: 2010年8月25日

国内外の別: 国内

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tennen/head.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 郁朗 (ABE IKURO)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号: 40305496

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

河野 俊之 (KHONO TOSHIYUKI)

三菱化学生命科学研究所・主任研究員

研究者番号: 40416657

斉藤 和季 (SAITO KAZUKI)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号: 00146705

川原 信夫 (KAWAHARA NOBUO)

国立医薬品食品衛生研究所・室長

研究者番号: 10224825