

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：	82609
研究種目：	特別推進研究
研究期間：	2009～2013
課題番号：	21000012
研究課題名 (和文)	プロテアソームを基軸としたタンパク質分解系の包括的研究
研究課題名 (英文)	In-depth Analysis of Proteasome-Mediated Regulatory Proteolysis
研究代表者	
田中 啓二 (TANAKA, Keiji)	
公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・所長	
研究者番号：	10108871
交付決定額 (研究期間全体)：	(直接経費) 634,000,000 円、(間接経費) 190,200,000 円

研究成果の概要 (和文) : 我々は過去四半世紀以上に亘り、プロテアソームと名付けた巨大で複雑なタンパク質分解装置の構造と機能から生理・病態に至る研究を多面的に推進してきた。本研究期間においては、プロテアソームによる動態・作動機構 (核移行機序・ユビキチンレセプターの同定など) の解明、形成機構の解明 (多数の分子集合シャペロンを発見)、胸腺プロテアソームによる CD8+T 細胞のレパトア形成機構 (正の選択仮説) 等の研究を包括的に進めた。と同時にユビキチン研究 (PINK1/Parkin 系によるミトコンドリアの品質管理機構) やオートファジー研究 (選択的基質 p62 による Nrf2 依存性ストレス制御機構) においても先駆的な成果を挙げってきた。

研究成果の概要 (英文) : Over the past 25 years, our research work focused on elucidating comprehensively the structure and molecular/physiological functions of the proteasome, a 2.5-MDa sophisticated multisubunit protease complex. During this program, we have studied spatio-temporal dynamics and action mechanisms such as nuclear translocation and identification of ubiquitin receptors, in-depth mechanisms underlying proteasome assembly by identifying as multiple proteasome-dedicated chaperones, and the immunological roles of the newly-discovered thymoproteasome that govern positive selection of CD8+ T cells in the thymus. In addition, we also conducted not only ubiquitin study; i.e., quality-control of mitochondria by the PINK1/Parkin pathway, but also autophagy study involving a novel Nrf2-dependent stress-regulated system by p62, an autophagy selective substrate.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：蛋白質・バイオテクノロジー・酵素・脳神経疾患・免疫学

1. 研究開始当初の背景

(1) プロテアソームの構造と形成機構の解析
本酵素は触媒ユニット (CP) と調節ユニット (RP) から構成された分子量 250 万・総サブユニット数 66 個からなる超分子複合体である。これまでに CP の構造と分子集合機構はほぼ解明したが、RP についてはほとんど不明であり、RP の構造解析と形成機構の解析が大きな問題となっていた。

(2) 胸腺プロテアソームの機能解析

我々は、2007 年、胸腺に特異的に発現している $\beta 5t$ を含む胸腺プロテアソームを発見し、本酵素の遺伝学的解析に成功した。しかし胸腺プロテアソームの「自己と非自己を識別する」T 細胞のレパトア形成 (バネットのクローン選択説) における重要な役割を示唆し

たが、その分子機構は不明であり、この解明は適応免疫システム成立の基軸となると考えられていた。

(3) ユビキチン研究

我々は、2000 年、日本で発見された家族性パーキンソン病 (AR-JP) の原因 (常染色体劣性) 遺伝子 Parkin がユビキチンリガーゼであることを証明したが、その後の解明に苦戦しており、この解明はパーキンソン病の発症機構解明を考えると切迫した状況にあった。

(4) オートファジー (自食作用) 研究

我々は、恒常的オートファジーに関連する選択的基質 p62 がストレス応答に関与することを発見したが、その病態生理学的意義の解明は焦眉の急であった。

2. 研究の目的

細胞内の大規模なタンパク質分解系はユビキチン・プロテアソームシステムとオートファジー・リソソームシステムから構成されており、これらをコードする遺伝子群はゲノム遺伝子総数の約5%を占める。細胞内のタンパク質分解系は、生命活動の作動原理や多彩な病態生理学的機能に密接に関係しており、生命の謎を解くキープレイヤーであると共に健康を守るための生体監視システムとしても重要な役割を担っている。我々はタンパク質分解の全貌解明のために分子から個体レベルに至る幅広い研究に邁進してきた。その結果タンパク質分解の理解は徐々に深まり、タンパク質分解の重要性は、生命科学の隅々に幅広く浸透し、タンパク質分解研究は未曾有の発展を遂げた。しかしタンパク質分解の生命活動における役割については、なお未解明な謎が山積しており、本プログラムはそれらの謎の解明に向けて真正面から取り組むものであった。そのためにプロテアソームを基軸にユビキチン・オートファジーを含めたタンパク質分解系の包括的研究を多面的に展開してきた。具体的なテーマとしては、巨大で複雑なプロテアソーム複合体の形成機構と分子多様性および本酵素と可逆的に相互作用する機能未知な PIPs (proteasome interacting proteins)の作用機構を解析することであった。さらに Parkin ユビキチンリガーゼを中心としたユビキチン代謝系の研究、そしてオートファジー (自食作用) の遺伝学的な機能解析研究を進め、これらのタンパク質分解経路の病態生理学的意義を解明、健康科学の発展に貢献すること目的とした。

3. 研究の方法

本研究は生化学、細胞生物学、分子生物学、構造生物学、分子遺伝学、免疫学を基盤とした最先端技術を多面的に活用して推進した。とくにプロテアソームの構造・動態情報は、極低温電子顕微鏡 (Cryo-EM) による単粒子解析や蛍光相関分光法 (FCS/FCCS) を駆使して行った。また発現解析、相互作用分子の分離、ユビキチン鎖の解析には、マイクロアレイ解析、ゲノムワイドな網羅的 RNAi スクリーニング、超高感度質量 (LC-MS/MS) 分析、などを多用した。加えて出芽酵母の分子遺伝学的解析や多数の遺伝子変換 (KO・Tg) マウスの作出を行った。このように分子から個体レベルまで、プロテアソームの全貌を明らかにするために必要な技術を多面的に導入した。

4. 研究成果

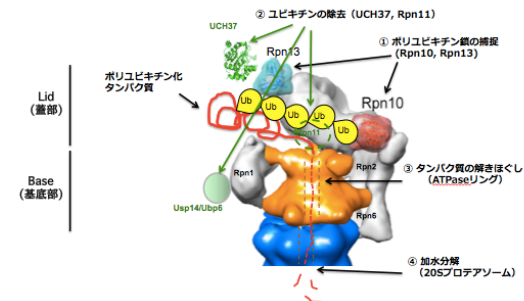
(1) プロテアソーム研究

① 作動原理とダイナミズム

本課題では、動的なタンパク質新陳代謝の中心装置であるプロテアソームの作動原理

について標的であるユビキチン化タンパク質を捕捉するレセプターサブユニット (Rpn10 と Rpn13) のトポロジーやプロテアソーム全体の高次構造を極低温電子顕微鏡を用いた単粒子解析 (独 Max-Planck 研究所の W. Baumeister 博士との共同研究) で決定

Functional Aspects of the RP Complex

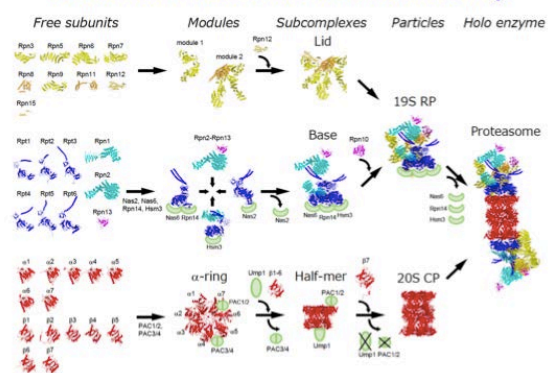


した (PNAS 2012、他) (図)。この結果、プロテアソームの作動機構の最重要課題であった基質 (ユビキチン化タンパク質) 識別機構の解明に成功した。また蛍光相関分光法 (FCS/FCCS: 一分子イメージングと生細胞内における拡散係数の測定) を用いてプロテアソームの動態の解析から細胞質 (約 200 nM) と核内 (約 1 μM) の濃度が判明した (Nat Commun 2014)。加えて Rpn10 と Rpn13 の KO マウスを作出、これらの遺伝子が初期 (胎生) 発生に必須であることも明らかにした (MCB 2007、投稿準備中)。さらにアンカーウェイ法を用いてプロテアソームが核内に輸送され機能することが酵母の細胞増殖に必須であることを見出した。一方、プロテアソームが環境変動において顆粒 (細胞質 proteasome granule “PG” 顆粒や核内 proteasome speckle “PS” 微粒子) を形成するというダイナミズムを発見した (投稿準備中)。これはタンパク質分解系の新たなストレス応答システムである。

② 分子集合機構

プロテアソームは生命科学史上他に類を見

Molecular Mechanisms of 26S Proteasome Assembly



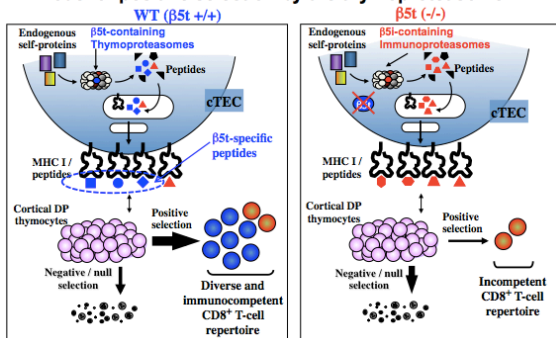
ない巨大で複雑な酵素複合体であり、Holo (ホロ) 酵素であるプロテアソームは触媒機能を

司る 20S CP 複合体の両端に調節機能を担う 19S RP 複合体から構成されている。このような超分子複合体であるプロテアソームの形成機構は、発見以来の謎であったが、我々は本酵素に特化した約10種類の分子集合シャペロン群を世界に先駆けて発見、「シャペロン依存性の巨大分子集合機構」という新概念を提唱した (Nature 2005, Mol Cell 2006, Cell 2009a, Cell 2009b, Mol Cell 2011 他、多数)。その結果、プロテアソーム形成の基本機構が明らかになってきた (図) (総説NRMCB 2009, MMB 2012, Biol Chem 2012) が、最近、細胞のストレス応答に関与するコンベンショナルな分子シャペロン Bag6 がその上流で作用していることが判明、プロテアソーム形成機構の研究は新たな展開が示唆された (Nat Commun 2013)。またこれらほとんど全てのプロテアソーム形成シャペロン群の立体構造解析にも成功しつつある (NSMB 2008, JBC 2010, JBC 2012, Structure 2014、他)。

③ 胸腺プロテアソーム

適応(獲得)免疫の最大のテーマは「自己と非自己の識別」である。しかし同じ素材(ほとんどの場合 20 種のアミノ酸から構成されたペプチド)で生成される自己と非自己を厳格に識別することは容易でない。教科書的には抗原ペプチドを収容した主要組織適合性遺伝子複合体 MHC と T 細胞受容体 TCR の相互作用によって非自己の侵入を感知すると記載されているが、非自己抗原の MHC 提示機構(分子レベルの自己と非自己の識別機構)の研究は、依然として未解明の課題が山積している。我々は、プロテアソームに分子多様性があること、即ち2種の免疫型プロテアソームを発見してこの課題に挑んできた。細胞性免疫(Cell-mediated Immunity)の場合、1994年、我々は内源性抗原のプロセッシングに特化した酵素として“免疫プロテアソーム”を発見した (Science 1994 他多数) が、最近、この亜型酵素の変異が、プロテアソームで最初のヒト遺伝病(中條-西村症候群)を引き起こすこと発見した (PNAS 2011, JCI 2011)。

Model of positive selection by the thymoproteasome



しかし「自己と非自己の識別」を生体レベ

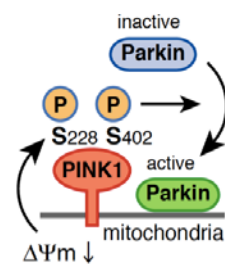
ルで考えると、その原点はクローン選択説で予言され、遺伝子再構成機構で実証された無数 (10^{18}) の TCR を持つ $CD4^+CD8^+$ T リンパ球のレパトア形成に集約できる。T 細胞のレパトア形成は胸腺で行われ、皮質での正の選択 (positive selection: 有用な T 細胞の生存) と髄質での負の選択 (negative selection: 自己と反応する有害な細胞の除去) という2段階の‘教育’によって成し遂げられるとする仮説が、十数年前に免疫の世界を蹂躪した。しかしその後、レパトア形成は「負の選択」のみで十分であり「正の選択」不要論が学会の主流を占める時代が続いたが、我々が 2007 年 cTEC (胸腺皮質上皮細胞) にのみ発現している“胸腺プロテアソーム”を発見すると、状況は一変し世界は「正の選択」必須仮説に転じた。この酵素が正の選択を誘導すること、即ち $CD8^+$ T リンパ球のレパトア形成(細胞レベルの自己と非自己の識別機構)に必須であることが明らかになり、世界に衝撃を与えた (Science 2007, Immunity 2010 他多数:図)。

(2) ユビキチン研究

現在、非分裂細胞であるニューロン死の主たる原因がミトコンドリア品質管理の破綻、その結果として産生される ROS などによる酸化ストレスであるという説が一般化しつつある。我々は若年性に発症する家族性パーキンソン病 (PD) の原因遺伝子産物である Parkin (ユビキチン連結酵素) と PINK1 (タンパク質リン酸化酵素) がミトコンドリアの膜電位を常に監視して、膜電位を失ったミトコンドリアを不良品と見なして主としてオートファジーで処分する役目を担っていること、そしてこの品質管理機構が破綻して不良ミトコンドリアが細胞の中に蓄積すると、ドーパミンニューロン死を引き起こし最終的に PD が発症する、というスキームを明らかにした (J Cell Biol 2010)。その後、PINK1-Parkin システムによる不良ミトコンドリアの監視には巧妙な制御機構が存在することを明らかにした。

① PINK1 (タンパク質リン酸化酵素) の解析: 最近、膜電位消失に伴って分解を免れ蓄

PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria

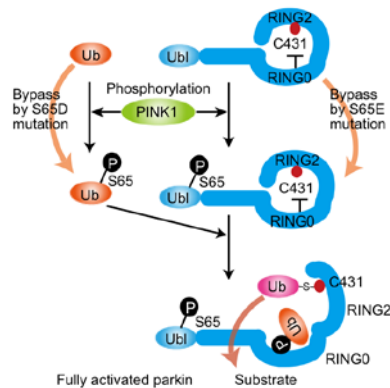


積した PINK1 が二量体の形成 (JBC 2013a) を通した自己リン酸化によって活性型に変

換することを明らかにした(Nat Commun 2012: 図)。そして PINK1 の標的分子が Parkin とユビキチンであることを明らかにした(次項参照)。この PINK1 の量的・質的制御が、ミトコンドリア不良処理の開始反応であることを明らかにした。

② Parkin (ユビキチン連結酵素) の解析: 申請者らは 2000 年に Parkin のリガーゼ活性を初めて明らかにしたが、最近、Parkin が PINK1 依存的に損傷ミトコンドリアに移行し外膜タンパク質をユビキチン化(プロテアソームやオートファジーによる浄化の指標)することが判明した。興味深いことに、細胞質 Parkin は不活性型であり、ミトコンドリア局在化

A model for Parkin activation via a two-step phosphorylation by PINK1

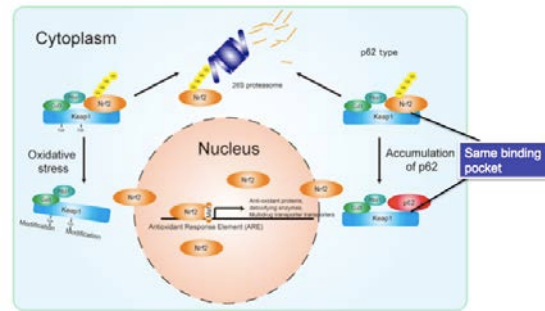


Parkin は活性型であるが、この変換機構は長い間不明であった。しかしごく最近、我々は Parkin が PINK1 によってリン酸化されること(JBC 2013b)、そして同時に(驚くべきことに)ユビキチンが PINK1 によってリン酸化されると活性型に変換することを示し、Parkin の活性化機構の全貌を解明した(Nature 2014: 図)。

(3) オートファジー研究

高齢化社会を迎えた今日克服すべき疾病の代表例は、アルツハイマー病などの神経変性疾患や癌である。これらの患者の細胞内に封入体と呼ばれる異常タンパク質を主成分とする凝集物が沈着することが病態発生に不可分であると考えられている。そしてその成因が不良品を適切に処理できないタンパク質分解系の破綻があることも示唆されてきた。我々はマウス遺伝学的手法を駆使してオートファジー欠損が神経変性疾患を発症させることを発見し、この分野の研究者たちに大きな衝撃を与えた(Nature 2006)。さらにオートファジー欠失による凝集体形成の鍵を握る分子として p62 という選択的オートファジーの adaptor タンパク質の同定に成功し(Cell 2007)、その後 p62 が mTORC1 依存的なリン酸化を介して Keap1-Nrf2 (酸化ストレス応答) 系を直接活性化する環境ストレスの新たな応答機構を発見した(Nat Cell Biol 2010,

Mol Cell 2013: 図)。ごく最近プロテアソーム Regulation of Keap1-Nrf2 system by p62



欠失による凝集体形成(オートファジーの欠失に比較して急激に成長)にも p62 が関与していることを突き止め、プロテアソームとオートファジーの密接な関係が示唆された(論文投稿中)。

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 96 件) (全て査読有)

- ① Koyano, F., Okatsu, K., Kosako, H., Tamura, Y., Go, E., Kimura, M., Kimura, Y., Tsuchiya, H., Yoshihara, H., Hirokawa, T., Endo, T., Fon, E.A., Trempe, J.F., Saeki, Y., Tanaka, K., and Matsuda, N. (2014) Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. **Nature** 510, 162-166.
- ② Pack, Chan-Gi., Yukii, H., Toh-e, A., Kudo, T., Tsuchiya, H., Kaiho, A., Sakata, E., Murata, S., Yokosawa, H., Sako, Y., Baumeister, W., Tanaka, K., and Saeki, Y. (2014) Quantitative live-cell imaging reveals molecular dynamics and cytoplasmic assembly of the 26S proteasome. **Nat Commun.** 2014, doi:10.1038/ncomm4396
- ③ Akahane, T., Sahara, K., Yashiroda, H., Tanaka, K., and Murata, S. (2013) Involvement of Bag6 and the TRC pathway in proteasome assembly. **Nat Commun.** 2013 Jul 31;4:2234. doi: 10.1038/ncomms3234.
- ④ Ichimura, Y., Waguri, S., Sou, Y., Kageyama, S., Hasegawa, J., Ishimura, R., Saito, T., Yang, Y., Kouno, T., Fukutomi, T., Hoshii, T., Atsushi, H., Takagi, K., Mizushima, T., Motohashi, H., Lee, M-S., Yoshimori, T., Tanaka, K. *, Yamamoto, M. *, and Komatsu, K. * (2013) Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. **Mol Cell** 51, 618-631. (*cocorespondences)
- ⑤ Okatsu K, Uno M, Koyano F, Go E, Kimura M, Oka T, Tanaka K., Matsuda N. (2013a) A dimeric PINK1-containing complex on

- depolarized mitochondria stimulates Parkin recruitment. **J. Biol. Chem.** 288: 36372-36384
- ⑥ Iguchi, M.[¶], Kujuro, Y.[¶], Okatsu, K.[¶], Koyano, F., Kosako, H., Kimura, M., Suzuki, N., Uchiyama, S., Tanaka, K.^{*}, and Matsuda, N.^{*} (2013b) Parkin catalyzed ubiquitin-ester transfer is triggered by PINK1-dependent phosphorylation. **J Biol Chem** 288, 22019-22032. ([¶]These authors equally contributed to this work, ^{*}cocorespondences)
- ⑦ Okatsu, K., Oka, T., Iguchi, M., Imamura, K., Kosako, H., Tani, N., Kimura, M., Go, E., Koyano, F., Funayama, M., Shiba-Fukushima, K., Sato, S., Shimizu, H., Fukunaga, Y., Taniguchi, H., Komatsu, M., Hattori, N., Mihara, K., Tanaka, K., and Matsuda, N. (2012) PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria. **Nat Commun.** 2012; 3: 1016. doi: 10.1038/ncomms2016.
- ⑧ Sakata, E., Stengel, F., Fukunaga, K., Zhou, M., Saeki, Y., Förster, F., Baumeister, W.^{*}, Tanaka, K.^{*}, and Robinson, CV.^{*} (2011) The catalytic activity of Ubp6 enhances maturation of the proteasomal regulatory particle. **Mol. Cell** 42, 637-649. (^{*}correspondences)
- ⑨ Nitta, T., Murata, S., Sasaki, K., Fujii, H., Ripen, A. M., Ishimaru, N., Koyasu, S., Tanaka, K., and Takahama, Y. (2010) Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8 T cells. **Immunity** 32, 29-40.
- ⑩ Matsuda, N., Sato, S., Shiba, K., Okatsu, K., Saisho, K., Gautier, CA Sou, Y., Saiki, S., Kawajiri, S., Sato, F., Kimura, M., Komatsu, M., Hattori, N., and Tanaka, K. (2010) PINK1 stabilized by depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. **J Cell Biol.** 189, 211-221.
- ⑪ Kimura, Y., Yashiroda, H., Kudo, T., Koitabashi, S., Murata, S., Kakizuka, A., and Tanaka, K. (2009) An inhibitor of deubiquitinating enzyme regulates ubiquitin homeostasis. **Cell** 137, 549-559.
- ⑫ Kaneko, T., Hamazaki, J., Iemura, S., Sasaki, K., Furuyama, K., Natsume, T., Tanaka, K., and Murata, S. (2009) Assembly pathway of the mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. **Cell** 137, 914-925.
- ⑬ Saeki, Y., Toh-e, A., Kudo, T., Kawamura, H., and Tanaka, K. (2009) Multiple proteasome-interacting proteins assist the assembly of the yeast 19S regulatory particle. **Cell** 137, 900-913.
- [学会発表] (計 115 件 : 招待講演のみ)
- ① K. Tanaka : Basic mechanisms and physiopathological roles of eukaryotic proteasomes. A lecture in "Karolinska Research Lectures" series at Nobel Forum, (September 18th, 2014) Stockholm, (Sweden)
- ② K. Tanaka : Pathophysiological roles of the proteasome in vertebrate. The EUROMEDLAB Milano 2013 Congress. [OPENING LECTURE] Milano Convention Center, Milano, (May 19th 2013, (Italy).
- ③ S. Murata: The mechanism for molecular assembly of the proteasome.: 54th international symposium on " Biological Regulation and Enzyme Activity in Normal and Neoplastic Tissues," September 16-17, 2013, Bologna (Italy)
- ④ K. Tanaka : The PINK1/Parkin pathway controls mitochondrial homeostasis whose collapse causes Parkinson's disease Gordon Research Conference (GRC) Neurobiology of Brain Disorders Stonehill College, Easton, MA, (August 5-12, 2012) (USA)
- ⑤ K. Tanaka : Discovery and pathophysiology of immuno-typed proteasomes. Goldberg Lab Reunion and Symposium Joseph B. Markin Conference Center Harvard Medical School, September 14th, 2012 (USA)
- ⑥ K. Tanaka : Pathophysiological roles of immuno-typed proteasomes in vertebrate. ZOMES VII "Ubiquitin family proteins and their cognate PCI complexes" Munich, September 18-21th, 2012, (Germany)
- ⑦ S. Murata: Involvement of TRC/Get pathway in proteasome assembly: FASEB summer research conference "Ubiquitin and cellular regulation," June 24-29, 2012, Vermont (USA)
- ⑧ K. Tanaka : In-depth study of structure and functions of eukaryotic proteasomes. The 3rd Asia Pacific Protein Association (APPA) Conference, Shanghai University, Shanghai, May 7-9, 2011 (China)
- ⑨ K. Tanaka : In-depth analysis of proteasomal assembly and diversity in eukaryotes. International GMB Symposium "Molecular Life Science 2011" by GMB (The German Society for Biochemistry and Molecular Biology) Goethe-University, Frankfurt am Main, September 25-28, 2011 (Germany)
- ⑩ K. Tanaka : Assembly and diversity of eukaryotic proteasomes. The 7th General

Meeting of the International Proteolysis Society (IPS) Hilton San Diego Resort and Spa. October 16-20, 2011 in San Diego (USA)

- ⑪ K. Tanaka : Immunological roles of the thymoproteasome. "Biology of the Ubiquitin and the Ubiquitin-Like Systems", Jerusalem, March 14-18, 2010 (Israel)
- ⑫ K. Tanaka : Autophagic Control of Mitochondrial Homeostasis and Neurodegeneration. "Proteolysis and Neurodegeneration: 5th INPROTEOLYSIS meeting", EMBO Workshop, Madrid, 4-7th, May 2010 (Spain)
- ⑬ K. Tanaka : "Impairment of proteolytic homeostasis as cause of neurodegeneration" in S1 JOINT SYMPOSIUM [Key Mechanisms in Neurodegeneration] PRION & ICN Congress in Salzburg, 8th September till 15th September 2010 (Austria)
- ⑭ S. Murata: Proteasome diversity: The Banbury symposium "Signaling through ubiquitin," Nov 14-17, 2010, Cold Spring Harbor (USA)
- ⑮ K. Tanaka : Molecular assembly and diversity of proteasomes. Ubiquitin, Ubiquitin-like Proteins and Proteasomes: Functions and Dysfunctions, Inserm Workshop (June 10-12, 2009) Saint-Raphael, (France)
- ⑯ S. Murata: Proteasome assembly in mammals: EMBO conference on "Ubiquitin and ubiquitin-like modifiers in health and disease," September 22-26, 2009, Riva del Garda (Italy)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称 : 肝疾患治療薬
発明者 : 田中啓二、小松雅明、丹羽眞一郎、
牧野泰孝、笠間隆志
権利者 : (公財) 東京都医学総合研究所
種類 : 特許
番号 : 2011-548909
出願年月日 : 2011/7/14
国内外の別 : 国内

名称 : ポリユビキチン化基質の同定方法
発明者 : 吉田雪子、佐伯泰、土屋光、村上有
沙、田中啓二
権利者 : (公財) 東京都医学総合研究所
種類 : 特許
番号 : 2013-237362
出願年月日 : 2013/11/15
国内外の別 : 国内

名称 : A novel versatile method for determining ubiquitin chain length reveals functional units of polyubiquitin chains in cells
発明者 : 佐伯泰、土屋光、海保愛、田中啓二
権利者 : (公財) 東京都医学総合研究所
種類 : 特許
番号 : 61/901452
出願年月日 : 2013/11/8
国内外の別 : 国外(米国)

○取得状況 (計 1 件)

名称 : 条件的自食作用欠損動物及び疾患モデル動物
発明者 : 田中啓二、千葉智樹、小松雅明
権利者 : (公財) 東京都医学総合研究所
種類 : 特許
番号 : 第 4749860 号
取得年月日 : 2011/5/27
国内外の別 : 国内

[その他]

ホームページ等
研究代表者 田中 啓二
<http://www.igakuken.or.jp/pro-meta/>
研究分担者 村田 茂穂
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tanpaku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者 田中 啓二 (TANAKA, Keiji)
公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・所長
研究者番号 : 10108871

(2) 研究分担者 村田 茂穂 (MURATA, Shigeo)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号 : 20344070