

令和 6 年 4 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02415

研究課題名（和文）グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）生合成の制御メカニズムの解明

研究課題名（英文）Mechanisms for regulation of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis

研究代表者

木下 タロウ（Kinoshita, Taroh）

大阪大学・微生物病研究所・特任教授（常勤）

研究者番号：10153165

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,100,000円

研究成果の概要（和文）：「GPI生合成量の制御機構の解明」「GPI生合成中間体の細胞質側から内腔側へのフリップのメカニズムの解明」「タンパク質に結合していないフリーGPIの実態と細胞内動態を明らかにする」の3つを目的とした。第1の目的に関して、CD55など特定のGPIアンカー型タンパク質の前駆体が残存するとARV1に依存してGPI生合成を増加させることを見出した。第2の目的に関して、CLPTM1Lタンパク質が生合成中間体であるグルコサミン-ホスファチジルイノシトールを反転させるスクランブラーゼであることを証明した。第3の目的に関しては、フリーGPIとGPI生合成中間体が細胞内で輸送されることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GPIの生合成は形態形成、生体防御、神経系形成、受精などに必須であり、GPI生合成の欠損は先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症や発作性夜間ヘモグロビン尿症といった重篤な疾患を引き起こす。GPI生合成に関する徹底した研究は、生体の生理と病理の理解に重要である。本研究により得られた、GPI生合成量の制御機構に関する成果やGPI生合成中間体とフリーGPIの細胞内動態に関する成果は、GPI生合成とGPI欠損症に関わる知見を一層深化させることにより生体の生理と病理の理解に資する。

研究成果の概要（英文）：This research project aimed to achieve three goals: 1) Understanding how GPI biosynthesis is upregulated; 2) Characterization of protein(s) involved in translocation of the second GPI biosynthetic intermediate from the cytoplasmic side to the luminal side of the endoplasmic reticulum membrane; 3) Characterization of un-linked free GPIs and intracellular trafficking of free GPI and GPI intermediates. For goal 1, we found accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins, such as CD55 and CD48, upregulate GPI biosynthesis together with ARV1. For goal 2, we identified CLPTM1L as a lipid scramblase that is involved in transmembrane translocation of the second GPI intermediate, glucosamine-phosphatidylinositol. For goal 3, we characterized intracellular trafficking of free GPIs and various GPI biosynthetic intermediates.

研究分野：生化学

キーワード：GPIアンカー グリコシルホスファチジルイノシトール

1. 研究開始当初の背景

グリコシルホスファチジルイノシトール (glycosylphosphatidylinositolをGPIと略記)は、真核生物に広く保存された構造を持つ糖脂質で、細胞表面の多くのタンパク質のカルボキシ末端に翻訳後修飾により共有結合し、それらのタンパク質の膜アンカーとして働くことがよく知られている。ヒトでは、受容体、酵素、接着因子、補体制御因子、プリオンなど様々な機能を持つ少なくとも160種類のタンパク質がGPIで細胞膜に係留されているGPIアンカー型タンパク質(GPI-AP)である。そのため、GPIの生合成は形態形成、生体防御、神経系形成、受精などに必須である。GPI生合成の欠損は、先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症や発作性夜間ヘモグロビン尿症といった重篤な疾患を引き起こす。また、ヒトやマウスでGPIはタンパク質に結合しないフリーの糖脂質としても存在することが近年明らかになってきた。GPI生合成に関する徹底した研究は、生体の生理と病理の理解に重要である。

GPIの生合成経路は我々の30年にわたる研究の結果かなり詳細に議論できるところまで研究が進んでいたが、本研究では未だ理解が進んでいなかったGPI生合成の量の制御機構、GPI生合成中間体の細胞質側から内腔側へのフリップのメカニズム、フリーGPIの実態と細胞内動態の解明を進め、制御機構を含めたGPI生合成の完全理解を目指した。

2. 研究の目的

本研究の第1の目的は「GPI生合成量の制御機構は如何なるものであるかを明らかにすること」である。GPI-APの発現上昇時などGPIの必要量が高まる時に、GPIの量がどのように増加して必要を満たすのか、生合成の制御機構についてはほとんど理解されていなかった。生合成制御の研究が進まなかった一つの理由は、細胞が持つGPIの量を容易に測定する手段がなかったことである。私たちは、GPIをタンパク質に付加するのに必須なPIGS遺伝子の欠損細胞では、小胞体で生合成されたGPIがタンパク質に結合せずそのままフリーGPIとして細胞表面まで輸送されることを見出し、フリーGPIに結合するT5抗体を用いたフローサイトメトリーでPIGS欠損細胞が持つGPIの量を簡易測定できる系を確立した(図1参照)。

この系を活用してゲノムワイドのスクリーニングを行い、小胞体関連分解(ERAD)に関わる遺伝子の欠損細胞でGPI量が10倍程度増加することを報告した(Wang Y et al, Nat Commun, 2020)。さらに、PIGSとERADに働くHrd1の二重欠損細胞を用いて、GPIの増加に必要な遺伝子をスクリーニングした結果、CD55とARV1の2つを見出していた。CD55はユビキタスに発現しているGPI-APである。

PIGS欠損細胞ではCD55前駆体がGPIを受け取れず、通常はERADによって速やかに分解される。ERADが機能しない時には、CD55前駆体が長く残存する。GPI-APの総量が増えてGPIの量を増やす必要があるとき、GPIを受け取れない一部のCD55前駆体がカルボキシ末端のGPI付加シグナル配列を保持したまま残存し、それがGPI量不足のシグナルになり量が増えるという仮説が成り立つ。本研究では、この仮説をもとにCD55とARV1がどのように働いてGPI量の増加をもたらすのか解析を進め、GPI生合成量の制御機構を解明する(図1参照)。

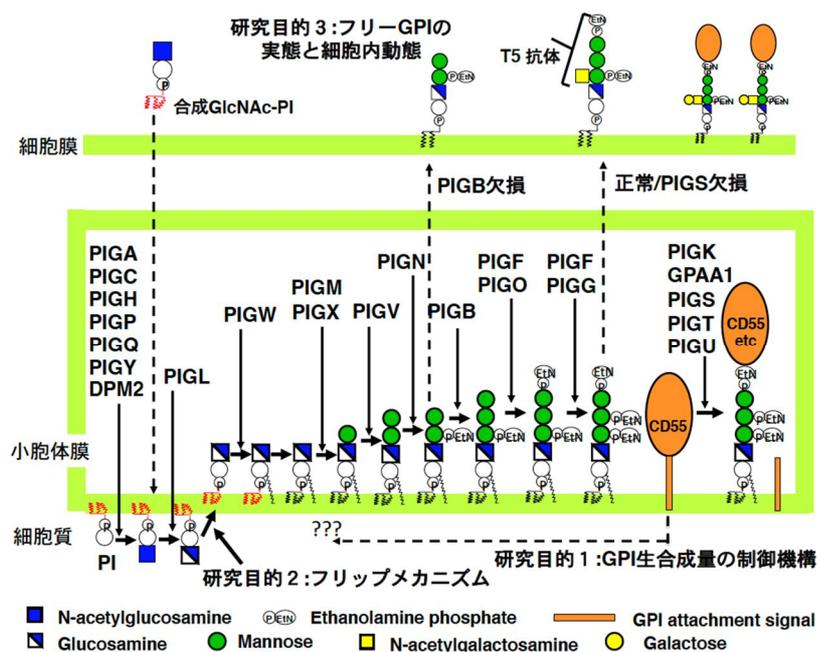


図1、GPI生合成経路における3つの研究目的の位置

本研究の第2の目的は、小胞体におけるGPI生合成経路の途中で起こる「GPI中間体の細胞質側から内腔側へのフリップのメカニズムの解明」である。GPIの生合成経路では最初の2段階は小

胞体の細胞質側で起こり、第2ステップの産物であるグルコサミン ホスファチジルイノシトール(GlcN-PI)が内腔側へフリップし、その後の反応はタンパク質への結合まで内腔側で進行する(図1参照)。小胞体での糖鎖関連の生合成過程では、細胞質側で合成されたN型糖鎖の中間体であるドリコールピロリン酸 7糖やドリコールリン酸マンノースとドリコールリン酸グルコース、そしてグルコシルセラミドも内腔側へフリップする。これら糖脂質のフリップは主要な糖鎖構造の形成に重要なステップであるが、これらを生合成分子の本体もメカニズムも解明されていなかった。GPI生合成経路に働くPIG遺伝子群は、主としてGPI-AP欠損変異細胞株を用いた発現クローニングによって私たちが同定してきた。しかし、GlcN-PIのフリップは生合成に必須の段階であるにもかかわらず、徹底的なスクリーニングによっても変異株は得られず、責任遺伝子も未同定のままであった。新たなスクリーニング系を確立し、中間体のフリップに働く責任遺伝子の同定を目指した。

第3の目的は、「タンパク質に結合しないで存在するフリーGPIの実態と細胞内動態を明らかにすること」である。フリーGPIを認識する上記のT5抗体を用いて正常マウスの各組織を調べたところ、脊髄、延髄、脳橋、腎臓、精巣および精巣上体などにフリーGPIが存在することがわかった(Wang Y et al, J Biol Chem, 2019)。T5はGPIのコア構造にNアセチルガラクトサミン(GalNAc)が側鎖として付いているフリーGPIを認識する抗体なので、GalNAc側鎖を持たないものやGalNAc側鎖がガラクトース、そしてシアル酸で伸長したものは認識できない。こうした構造のフリーGPIが存在するか否かは不明である。またPIGBノックアウト細胞を用いた実験から、マンノース2個を持つGPI生合成中間体が細胞膜に輸送され細胞表面に存在することを見出した(未発表データ)。さらに、GPI生合成経路の第1ステップが機能しないPIGA欠損細胞に、第1中間体であるNアセチルグルコサミン-PI (GlcNAc-PI)の化学合成品を与えると取り込まれ、小胞体に達して生合成経路に利用されGPI-APを細胞表面に発現させることを見出していた。こうした一連の研究結果は、様々な細胞上にフリーGPIが存在すること、さらにはGPI中間体が小胞体にとどまらず細胞内を移動し得ることと細胞表面に存在している可能性を示している(図1参照)。従来ヒト細胞に存在する糖脂質としてはスフィンゴ糖脂質が量的にも構造多様性においても圧倒的で、他には微量のホスファチジルグルコシドやコレステリルグルコシドなどの存在が知られているだけである。フリーGPIの構造多様性と細胞内動態がどのようなものであるかを解明して、新たな糖脂質グループの存在を明確にすることが第3の研究目的である。

3. 研究の方法

第1の研究目的であるGPI生合成量の制御機構に関し、CD55の前駆体とARV1がどのように働いてGPI量の増加をもたらすのかを解明するため、CD55前駆体が残存した時生合成経路のどの段階でGPI量が増加するかを解析した。またCD55前駆体の各ドメインの欠損変異体を作製してどの部分がGPI増加シグナルの活性部位であるかを決定した。CD55前駆体に相互作用する因子を同定するため、CD55前駆体の活性領域を繋いだTurboIDを用いて、proximity assayを行った。次にCD55前駆体とARV1の関係の解明を試みた。ARV1は小胞体の膜タンパク質であり、コレステロールの動態に関わるとされている。またARV1欠損酵母ではGPI生合成経路が影響を受け、中間体の第1マンノースの付加が低下すると報告されている。我々の結果は、GPI量の増加にはCD55前駆体とARV1の両方が必要であることを示していたので、CD55前駆体の活性がARV1に依存しているか検討した。さらに、CD55以外のGPI-APの前駆体のなかに、GPI生合成を上昇させるものがあるかできるだけ多くのGPI-APを調べ、発見されたものがCD55と同様の機序で働くかを検討した。これら一連の研究により、GPI量が増加する機序を明らかにしようとした。

第2の研究目的であるGPI中間体の細胞質側から内腔側へのフリップのメカニズムの解明に関し、責任遺伝子を同定する新たなスクリーニング系を用いた。すなわち、PIGA欠損細胞にGlcNAc-PIの化学合成品を与えGPI-APを発現させる系(Guerrero Paula A., Murakami Y et al, ACS Chem Biol, 2021)において、与えるGlcNAc-PIの量を制限することでフリップ効率の低下がGPI-APのレベル低下に鋭敏に反映される条件を用いた。PIGA欠損HEK293細胞にゲノムワイドに変異を導入し、限定量のGlcNAc-PI添加後にCD59の回復が弱い細胞をソーティングし、濃縮されるガイドRNAから候補遺伝子を得た。次に同定した候補遺伝子産物がGlcN-PIのフリップを媒介する因子であるか決定するため、当該タンパク質を発現、精製し、プロテオリボソームにしてGlcN-PIのフリップアッセイを行った。基質には、放射性ラベルしたGlcN-PIを基質に用い、PI特異的ホスホリパーゼCによるリボソーム外面分子の切断でフリップ率を決めた。関連基質として放射性ラベルしたGlcNAc-PIとPIも用いた。フリップがGPI特異的か他のリン脂質も扱うか同様のアッセイで調べ基質特異性を決めた。基質にはNBD化リン脂質を用い、dithioniteによるリボソーム外面分子の蛍光不活化でフリップ率を決めた。さらにフリップのATP依存性を調べ、ATP依存性のフリッパーゼであるかATP非依存性のスクランブラーゼであるかを検討した。

第3の研究目的であるタンパク質に結合しないで存在するフリーGPIの実態と細胞内動態を明らかにすることに関し、化学合成したGlcNAc-PIが細胞膜外面から細胞に取り込まれ逆行輸送されて小胞体膜細胞質側に到達してGPI中間体として生合成に用いられるまでの細胞内輸送経路の解

明を試みた。そのため、PIGAノックアウト細胞にGlcNAc-PIを与えた後にGPI-APが発現するのに必要な遺伝子をスクリーニングした。具体的には、ガイドRNAライブラリーとCas9でゲノムワイドに変異を導入したPIGAノックアウトHEK293細胞集団にGlcNAc-PIを与え、24時間後のGPI-AP発現が低い細胞をセルソーターで集めた。また、どの段階のGPI生合成中間体が小胞体から細胞表面へと順行輸送され得るのかを明らかにするため、各GPI生合成遺伝子欠損HEK293細胞に蓄積する中間体が細胞膜画分に存在するかを質量分析で検討した。

4. 研究成果

第1の目的であるGPI生合成の量の制御機構に関し以下の成果が得られた。上述のように、前年までにGPI生合成の上昇に必要な遺伝子をスクリーニングした結果、ユビキタスに発現しているGPI-APであるCD55を得、CD55の前駆体が機能分子であることを見出ししていた。同じスクリーニングから小胞体膜タンパク質であるARV1も得ていた。本研究では、CD55前駆体のC末端に存在するGPI付加シグナルペプチドが機能部位であることを示した。さらに他のGPI-APの中にCD55と同様な活性を持っているものがあるか調べ、CD48とPLET1に活性があり、どちらもGPI付加シグナルが活性部位であることがわかった。CD55とCD48のGPI付加シグナルペプチドはどちらもARV1に弱く結合すること、これらがGPIを増加させるにはARV1が必要であることを示した。以上から、特定のGPIアンカー型タンパク質の前駆体が残存した時GPI量を増加させるメカニズムの存在が明らかになった(図2)(Liu et al, J Cell Biol, 2023)。さらに、ARV1がGPI生合成第1ステップを司る酵素の成分であるPIGQと結合することを見出しPIGQ上のARV1相互作用部位を特定した。そしてARV1が第1ステップの反応を大きく増強すること、それはPIGQとの結合を介して行われることを証明した。また、ARV1を含む酵素複合体と含まない複合体を単離し、インビトロでの酵素反応を比較したところ、ARV1を含む複合体には基質であるホスファチジルイノシトールが結合していて、酵素活性が数倍程度高いことがわかった。これらの結果から、従来様々な脂質の制御に働くことが報告されているARV1が、GPI生合成の第1ステップの酵素であるGPI-Nアセチルグルコサミン転移酵素の活性制御にも働いていることがわかった。ARV1はGPI-Nアセチルグルコサミン転移酵素の成分として働き、おそらくはホスファチジルイノシトールの利用を促進して酵素活性を増強すると考えられた。CD55前駆体によるGPI生合成の上昇にARV1が必要であることは、GPI生合成の量の上昇が第1ステップの活性増強を介していることを示している。

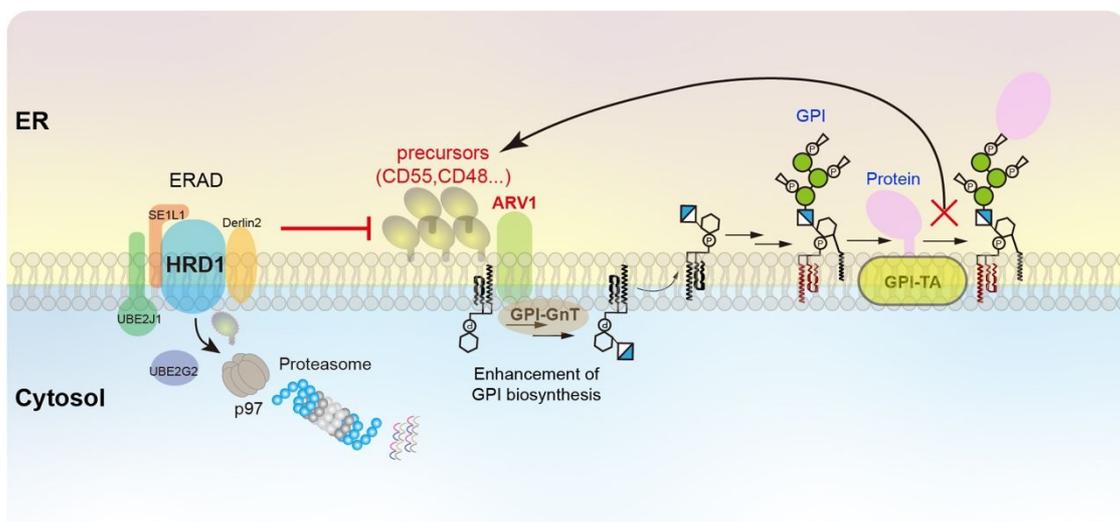


図2、CD55など特定のGPI-AP前駆体がGPI生合成を上昇させるメカニズムのモデル (Liu et al, J Cell Biol, 222: e202208159, 2023 から引用)

第2の研究目的であるGPI中間体の細胞質側から内腔側へのフリップのメカニズムの解明に関し、新たに確立したスクリーニング系を用いた結果CLPTM1L遺伝子が候補として得られた。CLPTM1Lタンパク質は小胞体に存在する8回膜を貫通するタンパク質であった。PIGAノックアウトにさらにCLPTM1LをノックアウトしたHEK293細胞では、GlcNAc-PIあるいはGlcN-PI添加によるGPI-APの発現回復効率が大きく低下しCLPTM1Lが責任遺伝子であることが確かめられた。発現、精製したCLPTM1Lを含むプロテオリボソームを用いたフリップアッセイの結果、CLPTM1LがGlcN-PIをスクランブルさせることがわかった(図3)。さらにCLPTM1Lは、GlcN-PIだけでなくGlcNAc-PI、PI、さらにホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンをフリップさせるリン脂質スクランブラーゼであることがわかった。CLPTM1Lノックアウト細胞ではGPIアンカー方タンパク質が部分的に低下したことから、CLPTM1Lタンパク質が細胞内でのGPI生合成に働いていることが明らかになり、さらに第2のリン脂質スクランブラーゼが同じ生合

成ステップに関与していると推定された (Wang et al, Proc Natl Acad Sci USA, 119(14): e2115083119, 2022)。

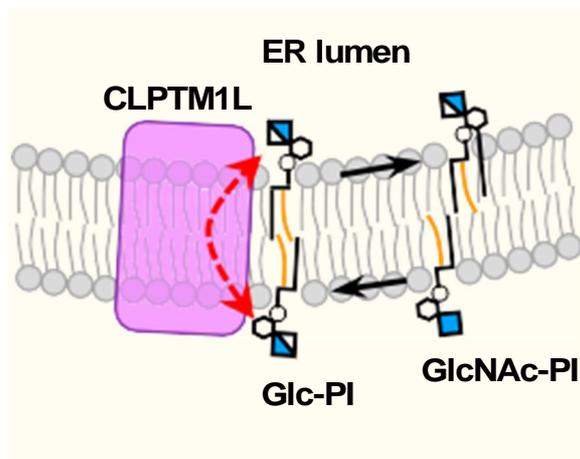


図3、CLPTM1L による GlcN-PI のスクランブル(Wang et al, Proc Natl Acad Sci USA, 119(14): e2115083119, 2022 から引用)

第3の研究目的であるタンパク質に結合しないで存在するフリーGPIの実態と細胞内動態を明らかにすることに関し、一つは GPI 中間体の細胞内動態を明らかにするため化学合成した GlcNAc-PI が細胞膜外面から細胞に取り込まれ小胞体膜細胞質側に到達する過程に働く遺伝子の同定を目指してスクリーニングを行なった。その結果候補遺伝子群を得たので上位の候補を PIGA ノックアウト細胞で個別にノックアウトし、責任遺伝子であるか検討した。しかしいずれも GlcNAc-PI 添加による GPI-AP の発現回復が低下せず、責任遺伝子ではないことがわかった。スクリーニングの条件設定を変えて試みたが、責任遺伝子を得ることができなかったため、それ以上の追求を中止した。2つ目は、各段階の GPI 生合成中間体が蓄積する条件下でそれらが小胞体から細胞膜へ輸送されるかを細胞膜画分中の GPI 中間体を質量分析で解析し、さまざまな中間体が輸送されることを示すデータを得た(発表準備中)。また、フランスの研究グループが行なった Emm 血液型物質の実態解明研究に協力し、抗 Emm 抗体が T5 抗体とは異なるフリーGPI を認識することを示し、その推定構造を提示した (Duval R et al, Blood 137:3660, 2021)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 7件）

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Wang Yicheng, Kinoshita Taroh | 4. 巻 51 |
| 2. 論文標題 The role of lipid scramblases in regulating lipid distributions at cellular membranes | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical Society Transactions | 6. 最初と最後の頁 1857 ~ 1869 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BST20221455 | 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 Liu Yi-Shi, Wang Yicheng, Zhou Xiaoman, Zhang Linpei, Yang Ganglong, Gao Xiao-Dong, Murakami Yoshiko, Fujita Morihisa, Kinoshita Taroh | 4. 巻 222 |
| 2. 論文標題 Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cell Biology | 6. 最初と最後の頁 e202208159- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202208159 | 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 Kobayashi Atsushi, Hirata Tetsuya, Shimazaki Taishi, Munesue Yoshiko, Aoshima Keisuke, Kimura Takashi, Nio-Kobayashi Junko, Hasebe Rie, Takeuchi Atsuko, Matsuura Yuichi, Kusumi Satoshi, Koga Daisuke, Iwasaki Yasushi, Kinoshita Taroh, Mohri Shirou, Kitamoto Tetsuyuki | 4. 巻 145 |
| 2. 論文標題 A point mutation in GPI-attachment signal peptide accelerates the development of prion disease | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Acta Neuropathologica | 6. 最初と最後の頁 637 ~ 650 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-023-02553-5 | 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 Murakami Yoshiko, Umeshita Saori, Imanishi Kae, Yoshioka Yoshichika, Ninomiya Akinori, Sunabori Takehiko, Likhite Shibi, Koike Masato, Meyer Kathrin C., Kinoshita Taroh | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 AAV-based gene therapy ameliorated CNS-specific GPI defect in mouse models | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods & Clinical Development | 6. 最初と最後の頁 101176 ~ 101176 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2023.101176 | 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 Shichinohe Natsuki, Kobayashi Daisuke, Izumi Ayaka, Hatanaka Kazuya, Fujita Rio, Kinoshita Taroh, Inoue Norimitsu, Hamaue Naoya, Wada Keiji, Murakami Yoshiko | 4. 巻 298 |
| 2. 論文標題 Sequential hydrolysis of FAD by ecto-5 nucleotidase CD73 and alkaline phosphatase is required for uptake of vitamin B2 into cells | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry | 6. 最初と最後の頁 102640 ~ 102640 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.102640 | 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 Wang Yicheng, Menon Anant K., Maki Yuta, Liu Yi-Shi, Iwasaki Yugo, Fujita Morihisa, Guerrero Paula A., Silva Daniel Varon, Seeberger Peter H., Murakami Yoshiko, Kinoshita Taroh | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2115083119 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2115083119 | 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 Ishida Mizuki, Maki Yuta, Ninomiya Akinori, Takada Yoko, Campeau Philippe, Kinoshita Taroh, Murakami Yoshiko | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Ethanolamine phosphate on the second mannose is a preferential bridge for some GPI anchored proteins | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 EMBO reports | 6. 最初と最後の頁 e54352 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202154352 | 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 Guerrero Paula A., Murakami Yoshiko, Malik Ankita, Seeberger Peter H., Kinoshita Taroh, Varon Silva Daniel | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Rescue of Glycosylphosphatidylinositol-Anchored Protein Biosynthesis Using Synthetic Glycosylphosphatidylinositol Oligosaccharides | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Chemical Biology | 6. 最初と最後の頁 2297 ~ 2306 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.1c00465 | 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 Tashima Yuko, Hirata Tetsuya, Maeda Yusuke, Murakami Yoshiko, Kinoshita Taroh | 4. 巻 171 |
| 2. 論文標題 Differential use of p24 family members as cargo receptors for the transport of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins and Wnt1 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 75 ~ 83 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab108 | 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0件

〔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 | 村上 良子 (Murakami Yoshiko) (00304048) | 大阪大学・微生物病研究所・特任教授 (14401) | |

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 | | |
|---------|---------------------|-----------------------------|--|
| 中国 | 江南大学 | Chinese Academy of Sciences | |
| 米国 | Nationwide Hospital | | |