

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25250028

研究課題名(和文)長期定常期から分裂再開までの細胞の生存戦略

研究課題名(英文)Strategy of a cell to survive during a long term stationary phase before cell proliferation.

研究代表者

森 浩禎 (Mori, Hirotada)

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授

研究者番号：90182203

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,700,000円

研究成果の概要(和文)：20塩基分子バーコードを持つ大腸菌一遺伝子欠失株ライブラリー構築を行い、1)全欠失株混合培養液の長期定常期中のpopulation変動、2)薬剤を含んだ培地中の各欠失株のpopulation変動解析、3)宿主のBW38029株のゲノム配列の決定と遺伝的背景の確認を行った。長期定常期における解析は、LB培地を用いた混合培養液中の各欠失株の相対的populationをバーコードシーケンスで決定した。さらに各サンプリング中の細胞の再生育能の違いを、取得各サンプルをLB培地で希釈し再増殖後、バーコードシーケンスで再生育能を調べた。バーコード株混合培養液でのシステムティック解析の有用性を示した。

研究成果の概要(英文)：Comprehensive single gene knockout strain collection with 20nt molecular bar-code of *E. coli* was constructed. The 20nt random bar-code sequences were determined after validation of the target gene deletion by genomic PCR. About 3600 genes out of 4100 ORF genes were established as knockout strain with bar-code. To prove the value of this collection, we performed analysis 1) to monitor population dynamics during the long term stationary phase in LB up to three weeks, 2) profile analysis in medium containing sub-lethal level of toxic compound. We also determine the host strain genome to confirm its genetic background. For the analysis of the population dynamics in the long term stationary phase, at each of samplings time, half of each of the samples were diluted with the fresh LB medium and re-grow up to OD600 = 2.0. Then re-grown samples were performed bar-seq analysis to quantify the growth ability of each of deletion strains after the passage of stationary phase.

研究分野：システム微生物学

キーワード：E. coli bar-code deletion collection population dynamics chemical genomics stationary phase deep sequencing

1. 研究開始当初の背景

細菌の自然界における生育の大半は定常期であり、その生活環の中で対数増殖を行う時期は非常に限定されている。定常期の細胞代謝は対数増殖期とは大きく異なり、対数増殖期に蓄積した増殖阻害物質や栄養源枯渇などのストレス、長期定常期においては適応変異を導入し、その遺伝的背景を変えながら生存を可能にしていると考えられる。しかし、技術的な制約から、その知見は非常に限られてきた。

- 大腸菌では、定常期において、DNA 結合タンパク質による核様態構造の変化、RNA ポリメラーゼサブユニットの **Sigma70** から **SigmaS** へのスイッチにより、定常期における転写が制御される(1)。リボソームは 2 量体を形成し、100S リボソームと呼ばれる構造を取り、翻訳活性が制御される(2)。我々のグループはリボソームによる翻訳状態のプロファイル取得を可能にし、発現プロファイルと同時に、翻訳プロファイル取得による新たな発現活性状況の定量解析を可能にしている。
- 対数増殖期から定常期への遷移時期に 90%以上の細胞がコロニー形成不能となる(3)。このコロニー形成能を持たない細胞の少なくとも一部は、**SigmaE** 依存的に溶菌を起すことが、分担者らの研究により明らかにされた(4)。この事から、細菌細胞のプログラム細胞死の可能性が示され(5)、**SigmaE** 依存の transcriptome 解析も行われた(6)。一方、**Sigma** 因子依存的に発現が減少する遺伝子に、**Mg** イオン取り込みに関わるポリンの関与が示唆されたが、その発現制御に、**non-coding sRNA** や **RNA** シャペロンである **Hfq** の関与が明らかにされた(7)。
- 定常期、長期定常期を経て **VBNC** 細胞が出現し、**pH** など環境変動で分裂を再開するなど、病原性の観点からもこれらの生理機能解析は非常に重要である。さらに長期定常期後の分裂再開時の生理機能も不明であるが、我々は、定常期に入る飢餓状態の違いに依存すること可能性を示唆している(8)。

このように「細胞の一生」に関して、長年の研究にもかかわらず全体像の把握には遠いのが現状である。RNA 調整や死菌によるサンプル量の確保の難しさなど、技術的な障壁による omics 解析の難しさが全体像把握への道を閉ざしてきた。これに対して、我々のグループは、ゲノムプロジェクト以降、網羅的実験リソース整備(9-11)、リソースを活用したマイクロアレイ開発とその解析(12, 13)、タンパク質相互作用ネットワーク解析(14)を世界に先駆けて進めてきた。

2008 年には、接合を利用した高効率 2 重欠失株作製方法の確立と遺伝的相互作用解析の有用さを示した(15, 16)。現在では、大腸菌全遺伝子の全組合せ(1600 万組合せ)を

可能にするリソースと方法論の開発を終えた(17)。新たに整備した欠失株には 20 塩基の分子バーコードを導入しており、長期定常期における欠失株の **population** 動態をシーケンス解析で定量的に可能にした(18)。この研究リソースにより、ライブラリーの混合培養液を利用した競合実験により、定常期から死滅期、長期定常期における遺伝子欠失株の動態の定量解析が可能であることを示した。

一方、単一の遺伝子欠失のみでは、その表現型が出ないことが非常に多い。細胞は遺伝子機能欠損や環境の変化などの外因性・内因性の攪乱に対して非常にロバストであるからである。我々は、中心代謝経路ネットワークにおいて、そのロバスト性を転写・翻訳・代謝の複数のネットワークレベルで示してきた(19)。開発した全遺伝子組合せの 2 重欠失株作製法により、研究期間内には大腸菌全遺伝子 4000 の 2 重欠失組合せ、1600 万株の作製とその解析が可能であると考えている(17)。すでにシステムティックな多重欠失による中心代謝経路の未同定酵素反応の同定にも成功しており、その有効性は証明済である(20)。モデル生物である大腸菌の全遺伝子を対象とした定量的生理状態動態解析、システムティック遺伝的ネットワーク解析とイン・シリコ解析により、細胞内全生理機能ネットワークに迫れる目処が立ってきた。

2. 研究の目的

自然環境下での生命は、対数増殖を繰り返す期間は非常に短く、分裂をしない期間が最も長い。これは、真核、原核、単細胞、多細胞を問わず、全ての生命に当てはまる。対数増殖後の定常期、死滅期、長期定常期を経て、分裂再開に至る過程の解析は、これまで解析自体に多くの困難を伴い、未解明のままである。細胞の基本的な生理機能の解明という点から、「細胞とは」という根本的な疑問のみならず、長期定常期での **VBNC** (**Viable but Non-Culturable**) 細胞の出現は病原性という観点からも重要な問題である。特に死滅期以降は、対象の細胞数の激減から技術的に研究が難しかったが、2000 年以降の研究リソースの整備、解析技術の高度化により解析が可能になりつつある。**Barcode** 欠失株は、解析感度を劇的に改善するものであり、長期定常期及び再分裂期のきわめて少量の細胞数にその力を発揮する。これまで非常に難しい研究対象であった長期定常期及び分裂再開の細胞内動的機能ネットワークを定量的に解析し、細胞の普遍的生存戦略に迫る。

その為に、

- 1) 分裂を止める定常期以降死滅期、長期定常期を経て分裂再開に至る生存期間における細胞集団の生理変動と **population** 動態の視覚化。

- 2) 細胞集団生存に重要な遺伝的背景の解析(bar-code 解析)
- 3) 全遺伝子網羅的 2 重欠失株による遺伝的ネットワークの定量解析情報の蓄積
- 4) 戦略的ノックアウト実験のための技術開発と実施
- 5) 上記網羅的定量情報に基づく計算モデルの構築とシミュレーション
- 6) 遺伝子変異が表現型に与える影響の網羅的解析(omics 解析)
- 7) 転写・酵素・代謝物・表現型からなる多層ネットワークモデルの構築と解析
- 8) ネットワークモデルから得られる知見に基づく仮説とその実験検証
- 9) 創薬、育種等医学・薬学・工学への応用可能性への提言を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

1) bar-code 欠失株ライブラリーの確立とシステムティック解析に適した形での保存
 これまでに構築を行った 20 塩基のランダム配列を bar-code として持たせた欠失株候補株群の評価を行い、各遺伝子に対して独立 2 候補株の選定を行った。その後、欠失を確認した株の bar-code 配列の決定を行い、bar-code 欠失株候補株とした。評価を通過した bar-code 株のみを選び、96well format のマイクロタイタープレートに並べ直しを行い、最終的に独立 2 クロンのグリセロールストックを作製した。これをオリジナルストックとして、96 deep well plate を用いて各遺伝子欠失株を独立に一晩培養を行い、マイクロタイタープレートに分注後、グリセロールストックコピーの作製を行い、その後の実験に供した。

2) bar-code 欠失株混合培養液の長期培養

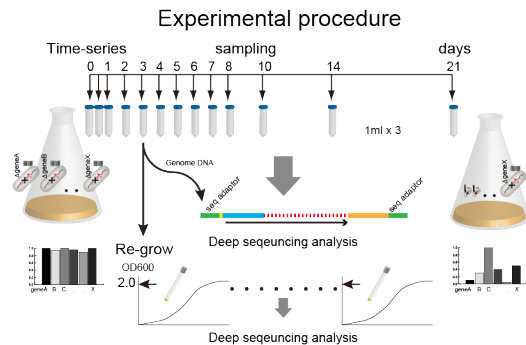
独立に培養した bar-code 欠失株混合培養液等量を混合し、よく混和後終濃度 15% になるようにグリセロールを加え、よく混和後 1ml ずつエペンドルフ型チューブに分注し、-80°C で保管を行った。その際、事前に行った pilot test から、2 週間を超える混合培養では mutH 及び mutL の欠失株がそのほとんどを占め、サプレッサー変異の導入促進が考えられたため、mutator 遺伝子の欠失株は除いた。この混合培養液を 300 ml の LB 培地による 3 週間のバッチ培養を行った。その間、経時的にサンプリングを行い、半量を bar-seq 解析に、残る半量を再生育させ、各サンプリング時における生育能を、同様に bar-seq を行い解析した。

3) bar-code 断片の調整

bar-code は PS(Priming Site)1 と PS16 に挟まれた構造を取るため、回収した培養液 1ml より chromosome DNA を精製し、sequence adaptor と各実験を区別する identifier としての bar-code 配列を付加した PS1 及び PS16

で bar-code 領域の増幅を行う。その際の PCR 反応は 18 サイクルで行った。各サンプルを混合し、アガロースゲル電気泳動による増幅段片の精製後、各サンプルからの read 数を合さるための配列解析を MySeq を用いておこなった。

各サンプルからの増幅段片を MySeq で配列読み取りを行い、各サンプルからの read 数を 100K になるように、各サンプルから分注後、すべての DNA サンプルを混合し、アガロースゲル電気泳動により精製を行った。その後、HiSeq による bar-seq を行った。解析方法を模式的に図に示す。



4) 各サンプルの再生育と bar-code 断片調整

図に示したように、各サンプルを LB 培地で 100 倍希釈を行い、OD600=2 になるまで再生育をさせた。その後、chromosome DNA の回収を行い、3)と同様に bar-code 領域の調整を行い、bar-seq 解析を行った。

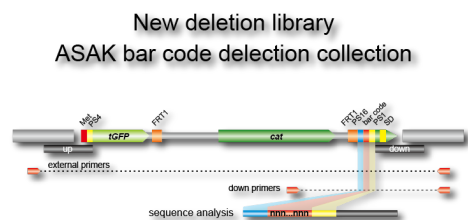
6) bar-seq 解析

得られた配列から、PS1 及び PS16 の配列を見つけ出し、その間の配列を bar-code 配列とし、そのリストを作成する。その後、各 bar-code 配列として得られた配列から、各遺伝子欠失株の bar-code と比較して、欠失されている遺伝子との対応関係を得る。プログラムは基本的に python による同時のプログラムで解析を行った。

4. 研究成果

1) 新規 bar-code 欠失株ライブラリー構築

bar-code 欠失株の構造と評価方法、bar-code 領域の構造を図に示す。

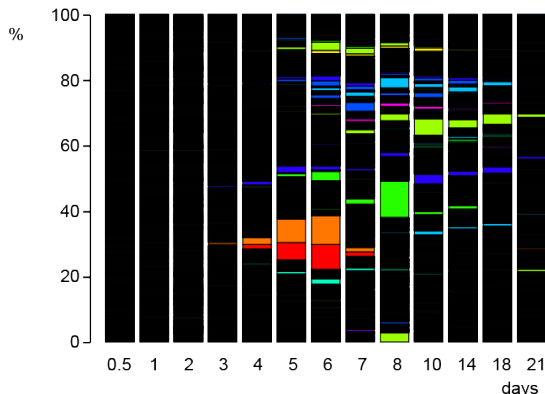


Bar-code 欠失株は、Keio collection(Datsenko and Wanner 2000)を作成した際の primer set を用いた。したがって、欠失領域は Keio collection と一致しており、対象遺伝子の開始コドンと C

末側 6 アミノ酸を残して Cm 耐性遺伝子と置換した構造を取る。部位特異的組換え部位の FRT1 のすぐ下流に PS1 と PS16 の priming site に挟まれた構造で 20 塩基のランダム配列を bar-code として導入した。欠失株の各候補株は、図中オレンジ色で示したプライマーを用いて、欠失株の構造確認を行い、そのうち down 側の増幅段片を用いて、bar-code 配列の決定を行った。すべての欠失遺伝子に対して、独立の 2 クローンを取得し、保管した。一部の遺伝子に関しては、独立 2 クローンを取得することができなかった。最終的に、7259 株を取得した。すべての欠失株は bar-code 配列を決定し、その遺伝子欠失との対応を取り、データベース化した。

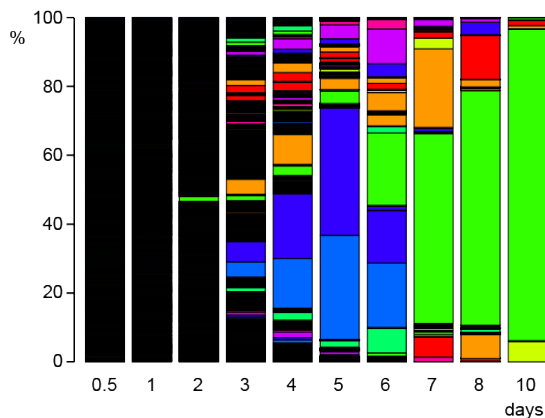
2) bar-seq による欠失株 population 変動

図に、各サンプルの遺伝子欠失株の population の変動を相対値で示した。



各サンプルは全 7500 程の遺伝子株の混合培養液中の相対値で示した。図から分かるように、3 日目より一部の欠失株が有意にその population の蓄積を示した。5, 6 日目のサンプルに見られるようにオレンジ色の株が急速にその population を増やしている。その後 7 日目には急速に減少し、その後は再び増えてくることは観察されなかった。

3) 各サンプリング時の欠失株の生育能
各サンプルの再生育後の bar-seq 解析結果を、同様に相対値で示した。

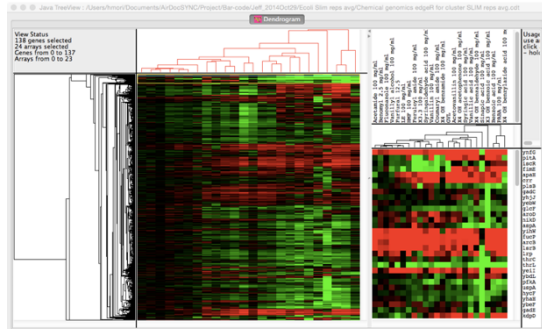


図からわかるように、長期定常期を経た混合培養液における欠失株の再生育能は大きく違う。10 日後に大半を占める株は cspC 欠

失株で、transcription antitermination に機能する遺伝子の欠失である。これら変動する生物学的意義については、今後の解析が必要であるが、いずれにせよ、混合培養液を利用して、population の変動を定量的に解析する方法の確立することができた。

4) Chemical genomics 解析

population 変動変動と同様の実験を、20 種類の細胞に対して毒性を示す薬剤を含んだ培地中で行い、遺伝子と薬剤との相互作用関係のシステムティックな解析を行った。結果を heat map に示す。



6) 今後の可能性

bar-code 欠失株ライブラリーの確立を行い、最初の例として長期定常期での各欠失株の population 変動の解析を行国債協働い、その有用性を実証した。また、国際共同研究として Wisconsin 大学のグループとソリソースを用いた Chemical Genomics 解析を行い、同様にその有用性を証明することができた。これまで研究の難しかった長期定常期での細胞内 pH などの生理状態及び溶存酸素量など環境状態の定量化を可能にしてきた。これら新規リソース及び測定技術を活用することにより、自然界あるいは自然界に近い状態での細胞あるいは細胞集団の振る舞いについての解析が急速に発展するものと期待される。

7) 参考論文

1. Ishihama A. *Genes Cells* 4:135- (1999).
2. Wada A., et al. *Proc Natl Acad Sci* 87:2657- (1990).
3. Zambrano M. M., et al. *Science* 259:1757- (1993).
4. Nitta T., et al. *J Bacteriol* 182:5231- (2000).
5. Murata M., et al. *Genes Cells* 17:234- (2012).
6. Kabir M. S., et al. *Microbiology* 151:2721-(2005).
7. Douchin V., et al. *J Biol Chem* 281:12253-(2006).
8. maki y in preparation (2012).
9. Baba T., et al. *Mol Syst Biol* 2:2006 0008 (2006).
10. Kitagawa M., et al. *DNA Res* 12:291- (2005).
11. Yamamoto N., et al. *Mol Syst Biol* 5:335 (2009).
12. Oshima T., et al. *Mol Microbiol* 46:281- (2002).
13. Oshima T., et al. *Mol Microbiol* 45:673- (2002).
14. Arifuzzaman M., et al. *Genome Res* 16:686-(2006).
15. Butland G., et al. *Nat Methods* 5:789- (2008).
16. Typas A., et al. *Nat Methods* 5:781- (2008).
17. Takeuchi R., et al. in preparation.
18. Otsuka Y., et al. in preparation
19. Ishii N., et al. *Science* 316:593- (2007).
20. Nakahigashi K., et al. *Mol Syst Biol* 5:306 (2009).

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 13 件)

1. Nakahigashi K, Takai Y, Kimura M, Abe N, Nakayashiki T, Shiwa Y, Yoshikawa H, Wanner BL, Ishihama Y, Mori H: Comprehensive identification of translation start sites by tetracycline-inhibited ribosome profiling. DNA research : an international journal for rapid publication of reports on genes and genomes 2016. 10.1093/dnares/dsw008
2. Tamura T, Lu W, Akutsu T: Computational Methods for Modification of Metabolic Networks. Computational and structural biotechnology journal 2015, 13:376-381. 10.1016/j.csbj.2015.05.004
3. Otsuka Y, Muto A, Takeuchi R, Okada C, Ishikawa M, Nakamura K, Yamamoto N, Dose H, Nakahigashi K, Tanishima S et al: GenoBase: comprehensive resource database of Escherichia coli K-12. Nucleic acids research 2015, 43(Database issue):D606-617. 10.1093/nar/gku1164
4. Lu W, Tamura T, Song J, Akutsu T: Computing smallest intervention strategies for multiple metabolic networks in a boolean model. Journal of computational biology : a journal of computational molecular cell biology 2015, 22(2):85-110. 10.1089/cmb.2014.0274
5. Takeuchi R, Tamura T, Nakayashiki T, Tanaka Y, Muto A, Wanner BL, Mori H: Colony-live -a high-throughput method for measuring microbial colony growth kinetics- reveals diverse growth effects of gene knockouts in Escherichia coli. BMC microbiology 2014, 14(1):171. 10.1186/1471-2180-14-171
6. Otsuka Y, Muto A, Takeuchi R, Okada C, Ishikawa M, Nakamura K, Yamamoto N, Dose H, Nakahigashi K, Tanishima S et al: GenoBase: comprehensive resource database of Escherichia coli K-12. Nucleic acids research 2014. 10.1093/nar/gku1164
7. Montero M, Rahimpour M, Viale AM, Almagro G, Eydallin G, Sevilla A, Canovas M, Bernal C, Lozano AB, Munoz FJ et al: Systematic Production of Inactivating and Non-Inactivating Suppressor Mutations at the relA Locus That Compensate the Detrimental Effects of Complete spoT Loss and Affect Glycogen Content in Escherichia coli. PloS one 2014, 9(9):e106938. 10.1371/journal.pone.0106938
8. Kyoda K, Tohsato Y, Ho KH, Onami S: Biological Dynamics Markup Language (BDML): an open format for representing quantitative biological dynamics data. Bioinformatics (Oxford, England) 2014. 10.1093/bioinformatics/btu767
9. Khan I, Chen Y, Dong T, Hong X, Takeuchi R, Mori H, Kihara D: Genome-scale identification and characterization of moonlighting proteins. Biology Direct 2014, 9(1). 10.1186/s13062-014-0030-9
10. Nakahigashi K, Takai Y, Shiwa Y, Wada M, Honma M, Yoshikawa H, Tomita M, Kanai A., Mori H.: Effect of codon adaptation on codon-level and genelevel translation efficiency in vivo. BMC Genomics 2014, 15:1115. 10.1186/1471-2164-15-1115
11. Conway T, Creecy JP, Maddox SM, Grissom JE, Conkle TL, Shadid TM, Teramoto J, San Miguel P, Shimada T, Ishihama A et al:

Unprecedented high-resolution view of bacterial operon architecture revealed by RNA sequencing. mBio 2014, 5(4). 10.1128/mBio.01442-14

12. Aoki W, Saito M, Manabe R, Mori H, Yamaguchi Y, Tamiya E: Integrating reductive and synthetic approaches in biology using man-made cell-like compartments. Scientific reports 2014, 4:4722. 10.1038/srep04722
13. Nagamitsu H, Murata M, Kosaka T, Kawaguchi J, Mori H, Yamada M: Crucial roles of MicA and RybB as vital factors for sigma-dependent cell lysis in Escherichia coli long-term stationary phase. Journal of molecular microbiology and biotechnology 2013, 23(3):227-232. 10.1159/000350370

[学会発表] (計 43 件)

1. Hiroshi Matsuno, Zhongyuan Tian: Modeling of glycogen utilization in E.coli. In: The Third BMIRC International Symposium for Virtual Physiological Human: March 5, 2015. 2015; Ikeno-Okuen (Fukuoka・Tagawa).
2. H Mori: E. coli Systems Biology: from the Comprehensive Experimental Side. In: Taiwan Proteomics Society Annual Conference & Translational and Systems Biology Symposium: Nov. 12, 2014; Taipei (Taiwan).
3. 片岡 正和: いまどきの遺伝子操作: 巨大な DNA の扱いと接合伝達の復権. In: 極限環境生物学会年会: Nov. 3-6, 2014 2014; 今帰仁村コミュニティーセンター (沖縄県・今帰仁村).
4. 横井 崇紘, 板谷 光泰, 森 浩禎, 片岡 正和: 異種菌間接合伝達を用いた遺伝子操作法の最適化. In: 極限環境生物学会年会: Nov. 3-6, 2014 2014; 今帰仁村コミュニティーセンター (沖縄県・今帰仁村).
5. 松野 浩嗣: 細胞シミュレーションの実践~知識とデータに基づく未同定細胞内分子作用の推定~. In: 第 27 回新潟プロテオミクスフォーラム: 2014 年 11 月 1 日 2014; 新潟大学医学部 (新潟県・新潟市).
6. H Mori: From the Fundamental Systems Approaches towards Infectious Diseases Using E. coli In: 2014 International Symposium on Infectious Disease and Signal Transduction: Oct. 27, 2014; Tainan (Taiwan).
7. Manabu Sugii, Keisuke Kawano, Hiroshi Matsuno: Extension of genetic toggle switch with a mathematical analysis for artificial genetic circuits. In: German Conference on Bioinformatics 2014, poster No. 51: Sep. 28 - Oct. 1 2014; Bielefeld (Germany).
8. M. Kataoka: Old is New? : New horizon of conjugation in the generation of synthetic biology. In: Plasmids: History & Biology of Cold Spring Harbor symposium: Sep21-23, 2014; Cold Spring Harbor Laboratory, New York (USA).
9. H Mori: Past, Present and Future of Science and Technology using E. coli. In: Diversity and Convergence of Life Science: Sep. 2, 2014; Busan (Korea).
10. 横井 崇紘, 片岡 正和: 接合伝達を利用した大腸菌-枯草菌-放線菌間における遺伝子輸送システムの構築. In: 2 0

14年度グラム陽性菌ゲノム機能会議:
Sep. 3-5, 2014 2014; 慶應義塾先端生命科学
研究所 (山形県・鶴岡市).

11. Takahiro Yokoi, Mitsuhiro Itaya, Hiro
tada Mori, Kota Takehisa, Masakazu Kataoka.:
Development and optimization of DNA
transfer system in *B. subtilis* using
heterogeneous conjugal transfer. In: IUMS
2014: July 27-Aug. 1, 2014 2014; Montréal
(Canada).
12. Atsushi Mizuta, Qi-Wei GE, Hiroshi
Matsuno: Properties of Dependent Subnets
in a Retention-Free Petri Net. In: The 29th
International Technical Conference on
Circuit/Systems Computers and
Communications (ITC-CSCC): July 1-4,
2014, 857-860; Phuket Graceland Resort
and Spa, Phuket (Thailand).
13. Kaori Mitani, Hiroshi Matsuno, Adrien
Faure: Circuit functionality analysis in a
gene regulatory network using GINsim. In:
The 29th International Technical Conference
on Circuit/Systems Computers and
Communications (ITC-CSCC): July 1-4,
2014, 834-837; Phuket Graceland Resort
and Spa, Phuket (Thailand).
14. 横井 崇紘, 森 浩禎, 板谷 光泰, 片岡
正和: 接合伝達を用いた遺伝子導入法
の最適化. In: 日本農芸化学会年会: Mar.
27-29, 2014; 岡山大学津島キャンパス
(岡山県・岡山市).

他 29 件

[図書] (計 4 件)

1. 森 浩禎: 微生物ゲノム. In: *ゲノム・シーケンサ
ー革命*. Edited by 昌可. 伊藤, 恵美. 伊藤: 化学
同人; 2015: 127-139.
2. 山田 守, 赤田 倫治, 高坂 智之, 東 慶直, 星田
尚司, 松下 一信: 耐熱性発酵微生物の耐熱性を
賦与する分子機構. *化学と生物* 2015, 53(11):763
3. Hiro
tada Mori, Katsushi Yokoyama, Rikiya Takeuchi,
Kazuichi Makishi, Wataru Nomura, Yuta Otsuka,
Hitomi Dose, Barry L. Wanner: Identification of
Essential Genes and Synthetic Lethal Gene
Combinations in *Escherichia coli* K-12. In: *Gene
Essentiality: Methods and Protocols*. Edited by Long
Jason Lu: Springer; 2015.
4. H Mori, R. Takeuchi, Y. Otsuka, H. T. Yong, W.
Nomura, B. L Wanner: Comprehensive Libraries of
Escherichia coli K-12 and Their Application. In:
*Microbial Production From Genome Design to Cell
Engineering*. Edited by Anazawa H, Shimizu S:
Springer; 2014.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://ecoli.naist.jp/GB>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 浩禎 (MORI, Hirotsada)

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイ
エンス研究科・教授

研究者番号: 90182203

(2) 研究分担者

山田 守 (YAMADA, Mamoru)

山口大学・医学 (系) 研究科・教授

研究者番号: 30174741

(3) 研究分担者

松野 浩嗣 (MATSUNO, Hiroshi)

山口大学・理工学研究科・教授

研究者番号: 10181744

(4) 研究分担者

田村 武幸 (TAMURA, Takeyuki)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号: 00437261

(5) 研究分担者

遠里 由香理 (TOHSATO, Yukari)

理化学研究所・生命システム研究センター・
研究員

研究者番号: 80346171

(6) 研究分担者

牧 泰史 (MAKI, Yasushi)

大阪医科・大学物理学教室・講師

研究者番号: 60401733

(7) 研究分担者

中東 憲治 (NAKAHIGASHI, Kenji)

慶應義塾大学・先端生命研・准教授
(現 Spiber 株式会社)

研究者番号: 70322740

(8) 研究分担者

斉藤 菜摘 (SAITO, Natsumi)

鶴岡高専天・准教授

研究者番号: 50287546

(9) 連携研究者

高坂 智之 (KOSAKA, Tomouki)

山口大学・農学部・助教

研究者番号: 70500453