

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25291018

研究課題名(和文) CENP-TWSXを中心とした染色体分配装置再構成と分子機構解明

研究課題名(英文) Structural and functional analysis of CENP-TWSX complex

研究代表者

西野 達哉 (Nishino, Tatsuya)

東京理科大学・基礎工学部・准教授

研究者番号：50533155

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：キネトコアは染色体分配時に作用する構造体で染色体セントロメア領域に形成される。CENP-TWSX複合体は申請者らが発見したキネトコア構成因子の一つで、ヒストンフォールドを有し、DNA結合するがその詳細は不明である。今回我々はCENP-TWSX複合体の機能と構造の解析を行った。まず滴定型カロリメトリーによる解析から結合解離定数が得られた。次にDNA結合よりCENP-TW、CENP-SXとDNAの結合解離定数が得られた。さらにX線結晶構造解析によりFANCMと結合したCENP-SXの結晶構造が明らかになった。これらの解析からCENP-TWSX複合体のより詳細な分子認識機構が解明できた。

研究成果の概要(英文)：Replicated sister chromatids are faithfully segregated into two daughter cells. Kinetochore is built at the centromeric region of the chromosome and is involved in the chromosome segregation. CENP-TWSX complex is a conserved kinetochore component and plays an important role. It contains histone fold and binds to DNA but its precise mechanism remains elusive. To elucidate the structure and function of the CENP-TWSX complex, we have undertaken biochemical and structural analyses. Using isothermal titration calorimetry, we obtained dissociation constant of the CENP-TW and CENP-SX interaction. Next, we measured interaction between DNA and CENP-TW or CENP-SX. Using gel filtration, we acquired the stoichiometry of the complex. Dissociation constants were measured by the fluorescent anisotropy method. Furthermore, we obtained crystal structure of the FANCM-CENP-SX complex. Together, these analyses revealed detailed molecular mechanism of the CENP-TWSX complex.

研究分野：構造生物学

キーワード：X線結晶構造解析

1. 研究開始当初の背景

真核生物の細胞分裂時において、複製された二本の姉妹染色分体はそれぞれ正確に娘細胞へと分配される。このためには、両極から伸長してくる動原体微小管と姉妹染色分体が正確に連結する事が必須である。この連結に関わる染色体上の特殊な複合体はキネトコア構造と呼ばれ、種をこえて保存された蛋白質複合体によって、染色体上のセントロメア DNA 領域に形成される。最近のプロテオミクス解析により、その構成因子はほぼ明らかにされつつあり、100 を超える因子が同定されている。

キネトコア構造は、染色体上の一カ所に形成されるが、特定の DNA 配列の上に形成されるわけでない。しかしながら、次世代の細胞においても同じ領域上にキネトコアが形成されることから、特定の DNA 配列に依存しないエピジェネティックな分子機構によってキネトコアは形成される。セントロメア領域には、セントロメアに特異的なヒストン H3 のバリエーションである CENP-A を含むヌクレオソームが配置され、それがキネトコア形成のエピジェネティックマーカーとして機能すると考えられている。しかし、CENP-A ヌクレオソーム単独では機能的なキネトコアは形成されず、CCAN と呼ばれるセントロメアのクロマチン領域に局在する蛋白質の一群が機能的キネトコア形成に重要な働きを担う。我々は CENP-TW および CENP-SX の立体構造解析を通じてこれら二つの複合体がヒストンと類似している事を明らかにした。詳細な構造解析の結果、この二つの複合体は非常に類似しており、実際に混合する事で CENP-TWSX 複合体を形成することが明らかになった。CENP-TWSX はヘテロ 4 量体を形成しており、この 4 量体が DNA と特殊な結合することで、セントロメアに特異的なクロマチン構造を形成してキネトコア構造の構築に重要な役割を果たしている。具体的にどのように機能的なキネトコア構築に関わるかを解析することは、この分野の中心的な課題の一つである。

2. 研究の目的

細胞分裂時の染色体分配に必須な役割を担うキネトコア複合体は、その不全が癌や遺伝病と密接に関係するなど、その重要性が近年注目されている。しかしながら、複合体形成に関する分子機構はいまだ謎に包まれている。本研究の目的は脊椎動物キネトコア複合体の分子機構の解析を通じて、その詳細な作用機序を明らかにする事にある。本研究では、特に CENP-TWSX に焦点を当て、その分子機構解明を行う。CENP-TWSX 複合体は染色体と微小管をつなぐ重要な因子で、我々はこれまでに CENP-TWSX 複合体の結晶構造および CENP-T と微小管に結合する Ndc80 複合体の共結晶構造を明らかにした。本研究を進める事で、染色体微小管連結機構の詳細

な機構が解明され、医学生物学、生命工学全般に貢献できる。

3. 研究の方法

(1) CENP-TWSX 複合体の生化学、生物物理学的解析

これまでに、CENP-TW 複合体と CENP-SX 複合体はそれぞれ安定なヘテロ 2 量体を形成し、両者を混合する事により CENP-TWSX 複合体を形成することは明らかにしてきたが、その安定性については不明である。CENP-SX と CENP-TWSX の X 線結晶構造よりそれぞれの自由エネルギー (G_0) を算出すると CENP-SX が $G_0 = -0.8 \text{ kcal/mol}$ に対して CENP-TWSX は $G_0 = -4.8 \text{ kcal/mol}$ となっており、CENP-TWSX の方がより安定な複合体であることが推察される。しかし実際の蛋白質を使った生物物理学的測定はまだされていない。そこで ITC やピアコア等を使って CENP-TWSX や CENP-SX の解離定数、解離速度定数、会合速度定数を求める。また塩濃度や pH 等による複合体形成能の違いを測定する。もしこの測定で CENP-TWSX と CENP-SX の安定性に違いがない場合は細胞内ではこの複合体を安定化させるような因子が存在する可能性も考えられる。

(2) CENP-TWSX 複合体の DNA 認識機構

CENP-TW、CENP-SX、CENP-TWSX、いずれも DNA と複合体を形成できるが、その性質は驚く程異なっている。ゲルシフトアッセイパターン、CENP-TWSX はスミアに近い複合体を形成する。長さの特異性については、CENP-SX は約 50bp、CENP-TWSX は 80-100bp で概ね一本のシフトバンドを形成していた。細胞内では CENP-TWSX として機能している事から CENP-TWSX のスミア上の複合体について更に解析する。解析する内容としては具体的にはどの程度の長さの DNA に対してどのようなストイキオメトリーで結合しているのかを蛋白質と DNA との比を変化させて検討する。比較対象として、CENP-SX と DNA の結合も解析する。またもし、DNA1 分子に対して 2 分子以上の CENP-TW や CENP-SX が存在する場合には異なるタグを有するような構成蛋白質を調整し、混合する事でバンドの変化を追って行く。

(3) CENP-TWSX 複合体と他の複合体との相互作用ネットワーク解明や構造解析

CENP-TWSX は構成的セントロメア結合ネットワーク (CCAN) と呼ばれる一群のキネトコア蛋白質グループに属しており、この中には TWSX 以外に、CENP-C、-H、-I、-K、-L、-M、-N、-O、-P、-Q、-R、-U の 12 種類が存在する。これら蛋白質のキネトコア局在はお互いに依存し合う事から直接的な相互作用が想定される。そこでこのネットワーク機構解明のために免疫沈降法や蛋白質共発現系を用いて、どの蛋白質とどの蛋白質、どの領域とどの領域が直接的な相互作用するかどうかを明らかにする。

4. 研究成果

研究成果は以下の通りである。

(1) まず CENP-TW と CENP-SX の相互作用の結合比と解離定数を求めるため、ITC を用いて解析した。その結果、CENP-TW と CENP-SX は滴定する順序にそれほど影響を受けず 700nM から 900nM の解離定数を示した。結合比は 1 対 1 でこれまでのゲルろ過や結晶構造解析の実験と一致した。ピアコアを用いて結合実験を行なったところ、CENP-SX と CENP-TW は 1.5 μ M の解離定数で相互作用した。ITC やピアコア解析で求められた相互作用比や解離定数によりこれまでゲル濾過で観察された相互作用が特異的であることが確認できた。

(2) CENP-SX 複合体の DNA 結合能をゲルシフト法により解析したところ、長さ約 31 塩基対で最初のシフトバンドが観察された。DNA 長が 43 塩基対以上ではより高い位置にバンドは確認でき、67 塩基対以上ではさらに上のシフトバンドが確認できた。一方、CENP-TWSX 複合体では 37 塩基対で弱いシフトバンドが確認でき、67 塩基対までは同じ位置のバンドが徐々に濃くなっていったが、それより長い DNA では他の非特異的バンドのみが観察できた。

CENP-SX や CENP-TW, CENP-TWSX と DNA の結合比や相互作用を調べるために、ゲル濾過を用いて解析を行った。その結果、19 塩基対でタンパク質 DNA 複合体が生じ、二重鎖 DNA 1 つに対して CENP-SX 4 量体が 1 つ結合していた。より長い DNA を試したところ、43 塩基対では二重鎖 DNA 1 つに対して CENP-SX 4 量体 2 つ結合していた。

CENP-TW および CENP-SX と DNA の結合解離定数を求めるために、DNA を FITC で標識し、解離定数を求めた。その結果、31 塩基対の二重鎖 DNA で CENP-TW は 57nM, CENP-SX は 121nM の解離定数を示した。より長い DNA を使用した際には CENP-TW, CENP-SX 共に 40nM-80nM の解離定数で DNA と結合した。

(3) CENP-SX や CENP-TW, CENP-TWSX と DNA の結合の詳細を解析する目的で DNA を含む複合体の結晶化を行なった。その結果、CENP-SX と 49bp の二重鎖 DNA の結晶を得ることに成功した。放射光施設にてこの結晶に X 線を照射したところ、約 6 分解能まで回折を得ることができた。以前立体構造解析を行った CENP-SX 複合体の立体構造モデルを使って分子置換を試みたところ、CENP-SX の電子密度が確認できた。しかし、DNA が結合していると思われる領域には大きな空間が存在したがこの領域中には DNA に相当する電子密度は確認できなかった。CENP-SX に結合している DNA はおそらく結晶中で揺動しているものと思われる。一方、CENP-SX はキネトコア複合体以外にも他の因子と相互作用することが知られている。FANCM はヒトファンコーニ貧

血の原因遺伝子の一つで、CENP-SX と相互作用することが知られている。我々は CENP-SX と FANCM の相互作用を解析するため大腸菌の組み換え発現コンストラクトを作成した。その結果、FANCM-CENP-SX 複合体の大量発現、精製に成功した。得られた FANCM-CENP-SX 複合体の結晶化を行なったところ、いくつかの条件で結晶化に成功した。CENP-SX の立体構造モデルを使って分子置換法により立体構造解析を行い、FANCM-CENP-SX 複合体の立体構造解析に成功した。似たような条件で FANCM が結合していない CENP-SX 複合体の結晶構造も得られた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 31 件)

Fukagawa T. Critical histone post-translational modifications for centromere function and propagation. *Cell Cycle*. 2017 Jun 9:0. doi:10.1080/15384101.2017.1325044.

Nishimura K, Fukagawa T. An efficient method to generate conditional knockout cell lines for essential genes by combination of auxin-inducible degron tag and CRISPR/Cas9. *Chromosome Res*. 2017 Jun 6. doi: 10.1007/s10577-017-9559-7.

Vargiu G, Makarov AA, Allan J, Fukagawa T, Booth DG, Earnshaw WC. Stepwise unfolding supports a subunit model for vertebrate kinetochores. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Mar 21;114(12):3133-3138. doi: 10.1073/pnas.1614145114.

Hori T, Kagawa N, Toyoda A, Fujiyama A, Misu S, Monma N, Makino F, Ikeo K, Fukagawa T. Constitutive centromere-associated network controls centromere drift in vertebrate cells. *J Cell Biol*. 2017 Jan 2;216(1):101-113. doi:10.1083/jcb.201605001.

Nishino T, Fukagawa T. Biochemical and Structural Analysis of Kinetochores Histone-Fold Complexes. *Methods Mol Biol*. 2016:135-46. doi:10.1007/978-1-4939-3542-0_9.

Shang WH, Hori T, Westhorpe FG, Godek KM, Toyoda A, Misu S, Monma N, Ikeo K, Carroll CW, Takami Y, Fujiyama A, Kimura H, Straight AF, Fukagawa T. Acetylation of histone H4 lysine 5 and 12 is required for CENP-A deposition into centromeres. *Nat Commun*. 2016 Nov 4;7:13465. doi: 10.1038/ncomms13465.

Abe T, Kawasumi R, Arakawa H, Hori T, Shirahige K, Losada A, Fukagawa T, Branzei D. Chromatin determinants of

- the inner-centromere rely on replication factors with functions that impart cohesion. *Oncotarget*. 2016 Oct 18;7(42):67934-67947. doi: 10.18632/oncotarget.11982.
- Nagpal H, Fukagawa T. Kinetochore assembly and function through the cell cycle. *Chromosoma*. 2016 Sep;125(4):645-59. doi: 10.1007/s00412-016-0608-3.
- Satrimafitrah P, Barman HK, Ahmad A, Nishitoh H, Nakayama T, Fukagawa T, Takami Y. RbAp48 is essential for viability of vertebrate cells and plays a role in chromosome stability. *Chromosome Res*. 2016 May;24(2):161-73. doi:10.1007/s10577-015-9510-8.
- Kusakabe M, Oku H, Matsuda R, Hori T, Muto A, Igarashi K, Fukagawa T, Harata M. Genetic complementation analysis showed distinct contributions of the N-terminal tail of H2A.Z to epigenetic regulations. *Genes Cells*. 2016 Feb;21(2):122-35. doi: 10.1111/gtc.12327.
- Furuta M, Hori T, Fukagawa T. Chromatin binding of RCC1 during mitosis is important for its nuclear localization in interphase. *Mol Biol Cell*. 2016 Jan 15;27(2):371-81. doi: 10.1091/mbc.E15-07-0497.
- Wood L, Booth DG, Vargiu G, Ohta S, deLima Alves F, Samejima K, Fukagawa T, Rappsilber J, Earnshaw WC. Auxin/AID versus conventional knockouts: distinguishing the roles of CENP-T/W in mitotic kinetochore assembly and stability. *Open Biol*. 2016 Jan;6(1):150230. doi: 10.1098/rsob.150230.
- Samejima I, Spanos C, Alves Fde L, Hori T, Perpelescu M, Zou J, Rappsilber J, Fukagawa T, Earnshaw WC. Whole-proteome genetic analysis of dependencies in assembly of a vertebrate kinetochore. *J Cell Biol*. 2015 Dec 21;211(6):1141-56. doi: 10.1083/jcb.201508072.
- Amakawa Y, Sakata Y, Hoki Y, Arata S, Shioda S, Fukagawa T, Sasaki H, Sado T. A new Xist allele driven by a constitutively active promoter is dominated by Xist locus environment and exhibits the parent-of-origin effects. *Development*. 2015 Dec 15;142(24):4299-308. doi: 10.1242/dev.128819.
- Nagpal H, Hori T, Furukawa A, Sugase K, Osakabe A, Kurumizaka H, Fukagawa T. Dynamic changes in CCAN organization through CENP-C during cell-cycle progression. *Mol Biol Cell*. 2015 Nov 1;26(21):3768-76. doi:10.1091/mbc.E15-07-0531.
- Perpelescu M, Hori T, Toyoda A, Misu S, Monma N, Ikeo K, Obuse C, Fujiyama A, Fukagawa T. HJURP is involved in the expansion of centromeric chromatin. *Mol Biol Cell*. 2015 Aug 1;26(15):2742-54. doi: 10.1091/mbc.E15-02-0094.
- Fukagawa T. Cell Division: A New Role for the Kinetochore in Central Spindle Assembly. *Curr Biol*. 2015 Jun 29;25(13):R554-7. doi: 10.1016/j.cub.2015.05.016.
- Ohta S, Wood L, Toramoto I, Yagyu K, Fukagawa T, Earnshaw WC. CENP-32 is required to maintain centrosomal dominance in bipolar spindle assembly. *Mol Biol Cell*. 2015 Apr 1;26(7):1225-37. doi: 10.1091/mbc.E14-09-1366.
- Takeuchi K, Nishino T, Mayanagi K, Horikoshi N, Osakabe A, Tachiwana H, Hori T, Kurumizaka H, Fukagawa T. The centromeric nucleosome-like CENP-T-W-S-X complex induces positive supercoils into DNA. *Nucleic Acids Res*. 2014 Feb;42(3):1644-55. doi: 10.1093/nar/gkt1124.
- Arimura Y, Shirayama K, Horikoshi N, Fujita R, Taguchi H, Kagawa W, Fukagawa T, Almouzni G, Kurumizaka H. Crystal structure and stable property of the cancer-associated heterotypic nucleosome containing CENP-A and H3.3. *Sci Rep*. 2014 Nov 19;4:7115. doi: 10.1038/srep07115.
- 21 Fukagawa T, Earnshaw WC. Neocentromeres. *Curr Biol*. 2014 Oct 6;24(19):R946-7. doi: 10.1016/j.cub.2014.08.032.
- 22 Fukagawa T, Earnshaw WC. The centromere: chromatin foundation for the kinetochore machinery. *Dev Cell*. 2014 Sep 8;30(5):496-508. doi:10.1016/j.devcel.2014.08.016.
- 23 Kagawa N, Hori T, Hoki Y, Hosoya O, Tsutsui K, Saga Y, Sado T, Fukagawa T. The CENP-O complex requirement varies among different cell types. *Chromosome Res*. 2014 Sep;22(3):293-303. doi: 10.1007/s10577-014-9404-1.
- 24 Nishibuchi I, Suzuki H, Kinomura A, Sun J, Liu NA, Horikoshi Y, Shima H, Kusakabe M, Harata M, Fukagawa T, Ikura T, Ishida T, Nagata Y, Tashiro S. Reorganization of damaged chromatin

- by the exchange of histone variant H2A.Z-2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jul 15;89(4):736-44. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.03.031.
- 25 Horii T, Shang WH, Toyoda A, Misu S, Monma N, Ikeo K, Molina O, Vargiu G, Fujiyama A, Kimura H, Earnshaw WC, Fukagawa T. Histone H4 Lys 20 monomethylation of the CENP-A nucleosome is essential for kinetochore assembly. *Dev Cell.* 2014 Jun 23;29(6):740-9. doi: 10.1016/j.devcel.2014.05.001.
- 26 Fox D 3rd, Yan Z, Ling C, Zhao Y, Lee DY, Fukagawa T, Yang W, Wang W. The histone-fold complex MHF is remodeled by FANCM to recognize branched DNA and protect genome stability. *Cell Res.* 2014 May;24(5):560-75. doi:10.1038/cr.2014.42.
- 27 Ishiguro K, Kim J, Shibuya H, Hernandez-Hernandez A, Suzuki A, Fukagawa T, Shioi G, Kiyonari H, Li XC, Schimenti J, HC, Watanabe Y. Meiosis-specific cohesin mediates homolog recognition in mouse spermatocytes. *Genes Dev.* 2014 Mar 15;28(6):594-607. doi: 10.1101/gad.237313.113.
- 28 Fukagawa T. Speciation mediated by centromeres. *Dev Cell.* 2013 Nov 25;27(4):367-8. doi: 10.1016/j.devcel.2013.11.005.
- 29 Kikuchi K, Narita T, Pham VT, Iijima J, Hirota K, Keka IS, Mohiuddin, Okawa K, Hori T, Fukagawa T, Essers J, Kanaar R, Whitby MC, Sugawara K, Taniguchi Y, Kitagawa K, Takeda S. Structure-specific endonucleases xpf and mus81 play overlapping but essential roles in DNA repair by homologous recombination. *Cancer Res.* 2013 Jul 15;73(14):4362-71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3154.
- 30 Sun M, Nishino T, Marko JF. The SMC1-SMC3 cohesin heterodimer structures DNA through supercoiling-dependent loop formation. *Nucleic Acids Res.* 2013 Jul;41(12):6149-60. doi: 10.1093/nar/gkt303.
- 31 Nishino T, Rago F, Hori T, Tomii K, Cheeseman IM, Fukagawa T. CENP-T provides a structural platform for outer kinetochore assembly. *EMBO J.* 2013 Feb 6;32(3):424-36. doi: 10.1038/emboj.2012.348.

〔学会発表〕(計 22 件)

池田 聡人、西野 達哉、「好熱性真菌

Chaetomium thermophilum を用いた染色体分配を促進する Separase の構造解析」2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 2017 年 3 月 つくば

伊藤 翔、西野 達哉、「ニワトリ由来の FANCM-CNEP-SX の X 線結晶構造解析」2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 2017 年 3 月 つくば

佐久間 佳織、迫 洗佑、広田 亨、西野 達哉、「ヒト HP1 の構造機能解析」2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 2017 年 3 月 つくば

杉田 紗織、西野 達哉、「好熱性真菌 HP1 タンパク質の構造機能解析」2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ 2017 年 3 月 つくば

西野 達哉、「好熱性真核生物の朝明」第 5 回蛋白質相互作用研究会、2017 年 3 月、御殿場

小野村 章伍、西野 達哉、「好熱性真菌由来 FANCM 組み換えタンパク質の発育生成過程における最適条件探索」第 5 回蛋白質相互作用研究会、2017 年 3 月、御殿場

池田 聡人、西野 達哉、「切ってもきれない Separase と O₂ の関係」第 5 回蛋白質相互作用研究会、2017 年 3 月、御殿場

伊藤 翔、西野 達哉、「タンパク質-DNA 複合体の結晶化とクライオ条件」第 5 回蛋白質相互作用研究会、2017 年 3 月、御殿場

西野 達哉、「好熱性真核生物の夜明け」第 4 回蛋白質相互作用研究会、2016 年 3 月、御殿場

池田 聡人、西野 達哉、「天然変性タンパク質を切る」第 4 回蛋白質相互作用研究会、2016 年 1 月、御殿場

西野 達哉、「真核生物染色体分配複合体の構造と機能」日本環境変異原学会夏の学校 2015 年 7 月、小牧

西野 達哉、「生体超分子ビームラインを利用した染色体分配複合体の立体構造解析」大阪大学蛋白質セミナー、2015 年 8 月、吹田

西野 達哉、「真核生物染色体分配複合体の構造細胞生物学」第 87 回日本生化学会年会シンポジウム 2014 年 10 月、京都

Tatsuya Nishino ' Crosstalk between eukaryotic chromosome segregation and DNA repair ' Gordon Research Conference, 2014 年 7 月、香港

西野 達哉、「溶液構造と結晶構造を組み合わせたタンパク質 構造解析」第 14 回日本蛋白質科学会ワークショップ、2014 年 6 月、横浜

西野 達哉、深川 竜郎 ' Crosstalk between eukaryotic chromosome segregation and DNA repair ' 国際高等研シンポジウム、2014 年 5 月、木津

西野 達哉、「CENP-TWSX と CENP-SX ±

- FANC-M:MD 計算と実験の相関関係」IDP 計算分科会セミナー、2014 年 2 月、御殿場
西野 達哉、' Connecting chromosome and microtubules: structure and function of vertebrate kinetochore complex '
HIGO リエゾンセミナー、2014 年 1 月、熊本
西野 達哉、' 真核生物の染色体分配に与える蛋白質複合体の構造と機能 ' 第 2 3 回 WS フォーラム、2013 年 11 月、福岡
西野 達哉、' 脊椎動物染色体分配に与える複合体の構造と機能 ' 国際医療研究センター、2013 年 11 月、東京
- 21 西野 達哉、「セントロメア蛋白質の構造と機能」遺伝研研究会、2013 年 10 月、三島
- 22 西野 達哉、「脊椎動物キネトコア構成因子の構造と機能」がん研究会有明病院、2013 年 9 月、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔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://nishinotatsuya.wixsite.com/toppage>

ge

6. 研究組織

(1)研究代表者

西野 達哉 (NISHINO, Tatsuya)

東京理科大学・基礎工学部・生物工学科・准教授

研究者番号：50533155

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

深川 竜郎 (FUKAGAWA, Tatsuo)

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：60321600

(4)研究協力者

なし