

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25450516

研究課題名(和文) 小胞輸送からリボソーム生合成へのシグナル伝達における細胞骨格形成の関与

研究課題名(英文) Cytoskeleton synthesis is involved in the signaling from vesicle transport to ribosome synthesis

研究代表者

水田 啓子 (Mizuta, Keiko)

広島大学・生物圏科学研究科・名誉教授

研究者番号：40166012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：出芽酵母の分泌経路を遮断すると、rRNAとリボソーム蛋白質の遺伝子群が転写抑制される。このシグナル伝達には、リボソーム生合成調節タンパク質Rrs1とEbp2が関わる。本研究では、本シグナル伝達に関わる新たな因子として、GSK-3の酵母ホモログである4つのリン酸化酵素が重複して機能すること、特にMCK1が中心的な役割を担っていることを見出した。また、Rrs1と相互作用する蛋白質として、Arp2/3複合体の構成因子であるArc35を同定した。Arc35およびArc35と相互作用するタンパク質の解析から、本シグナル伝達には、Arc35を介したアクチンと微小管両方の制御系が必要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Secretory defects cause transcriptional repression of both ribosomal RNA and ribosomal protein genes in *Saccharomyces cerevisiae*. Rrs1 and Ebp2, ribosome biogenesis factors, are involved in the signaling pathway induced by secretory defects. We found that disruption of all four genes encoding GSK-3 homologs, especially Mck1, diminished the transcriptional repression of ribosomal protein genes in response to secretory defects. We showed that Rrs1 interacts with Arc35, a component of Arp2/3 complex and that Arc35 was involved in the secretory response via regulation of both actin and microtubule kinetochore.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：リボソーム生合成 小胞輸送 核小体 核膜 酵母

1. 研究開始当初の背景

タンパク質を合成する装置であるリボソームは、あらゆる生命活動に不可欠であり、地球上のすべての生物が持っている細胞内小器官である。ショウジョウバエでは、リボソームタンパク質の欠乏によって発育不全となる Minute 変異が古くから知られている。これは、リボソーム量の減少による翻訳効率の低下が原因であると推定される。しかし、このような全身性の表現型だけでなく、リボソーム生合成調節とヒトの疾病—癌、神経疾患（ハンチントン病など）、骨髄不全（ダイヤモンド・ブラックファン貧血症など）—の関連が数多く報告されている。これらについては、単にリボソーム生合成の欠陥による翻訳効率の低下が疾患を引起す直接の原因とは考えられない。これら疾病の発症の機序を解明するためには、リボソーム生合成に関わるタンパク質の未知機能の解明やリボソーム生合成調節と他の細胞内システムとの連携について解明する必要がある。

おもに核小体で行なわれるリボソームサブユニットの組立ての機構は、酵母からヒトにまで高度に保存されている。私たちは長年、出芽酵母をモデル生物としてリボソーム生合成調節について研究し、多くの調節タンパク質を同定し、リボソームサブユニットの組立ての機構について新しいモデルを提出してきた。小胞輸送の異常からのシグナルによってリボソーム生合成が転写レベルで制御されることを示し (*Mol. Cell. Biol.* 1994)、さらに、このシグナル伝達に重要な機能をもつ因子としてリボソーム生合成調節タンパク質 Rrs1 および Ebp2 を同定した (*Mol. Cell. Biol.* 2000)。また、Rrs1 がリボソームタンパク質 L5 および L11 をリボソームサブユニット前駆体に組込む役割を担っていることを示した (*J. Biol. Chem.* 2002; *Nucleic Acids Res.* 2005)。

ヒトの Rrs1 も間期には核小体に局在するので、本来の機能はリボソーム生合成であることが示唆される。ハンチントン病のモデルマウスのニューロンにおいて、発症過程の初期におこる小胞体ストレスによって、ヒトの Rrs1 遺伝子の発現が特異的に亢進することが報告された (*Carnemolla et al. J. Biol. Chem.* 2009)。

これらの結果は Rrs1 が小胞輸送とリボソーム生合成を連携させる、酵母からヒトにまで進化的に保存された調節タンパク質であることを示唆しているが、その詳細は不明である。私たちは最近、酵母において Rrs1 と Ebp2 が核小体以外に核膜辺縁にも局在することを見出している (*EMBO J.* 2011)。核膜は核の構造を維持するために必要なだけでなく、核内の染色体の配置や機能に大きな貢献をしている。出芽酵母の Rrs1 が SUN タン

パク質 Mps3 を介して核膜につなぎとめられ、核の構造維持やテロメアの配置やサイレンシングに機能していることを示した (*EMBO J.* 2011)。Rrs1 の核膜辺縁における機能については未知な部分が多く残されており、また、小胞輸送からのシグナル伝達との関係についても未解明である。私たちは小胞輸送からのシグナル伝達に関わるタンパク質として、アクチンの極性に関与する Arp2/3 複合体のサブユニット Arc35 を同定している (未発表)。Arc35 は微小管形成にも関わることが報告されている。小胞輸送からのシグナル伝達において、アクチンや微小管などの細胞骨格が関与するのかどうかについてはまったく知見がない。

2. 研究の目的

リボソーム生合成調節とヒトの疾病の関連が数多く報告されているが詳細は不明である。これら疾病の発症機序を解明するためには、リボソーム生合成に関わるタンパク質の未知機能の解明やリボソーム生合成調節と他の細胞内システムとの連携について解明する必要がある。申請者らは最近、リボソーム生合成調節タンパク質 Rrs1 と Ebp2 が核小体だけでなく、核膜にも局在し、テロメアの恒常性維持にも寄与していることを見出した。また、Rrs1 と Ebp2 は小胞輸送からリボソーム生合成へのシグナル伝達機構にも関与することを既に示している。本研究では、Rrs1 と Ebp2 が核膜にも局在することに着手して、小胞輸送経路からのシグナル伝達機構の機構について詳細に解析する。

3. 研究の方法

出芽酵母の各種変異株において、薬剤または分泌変異のバックグラウンドで小胞輸送を遮断し、その時のリボソームタンパク質遺伝子群と rRNA 遺伝子の転写抑制をノザン解析により解析する。

4. 研究成果

出芽酵母の分泌経路を遮断すると、rRNA とリボソーム蛋白質の遺伝子群が転写抑制される。このシグナル伝達には、リボソーム生合成調節タンパク質 Rrs1 が関わる。我々は、Rrs1 が GSK-3 の酵母ホモログ Rim11 及び Mrk1 と相互作用することを見出した。Rrs1 は、GSK-3 によるリン酸化のコンセンサス反復配列を持ち、これを改変することによって、Rim11 及び Mrk1 との相互作用が消失したが、細胞の生育や分泌遮断時のシグナル伝達には影響を及ぼさなかった。一方、4つの GSK-3 遺伝子すべてを破壊すると、分泌遮断時のリボソーム蛋白質遺伝子群の転写抑制が弱まった。GSK-3 のうち、分泌遮断による応答には Mck1 が中心的な役割を果たし、他の3つ

の GSK-3 は重複した機能を持つと推定した。この成果については学会発表および論文として報告した。

さらに、Rrs1 と相互作用する Ebp2 もシグナル伝達に関与することを明らかにした。Rrs1 と Ebp2 は、主に核小体に局在して 25S rRNA 前駆体のプロセッシングや 60S リボソームサブユニットのアセンブリに機能をもつリボソーム生合成調節タンパク質である。さらに、Rrs1 と Ebp2 は SUN ドメイン蛋白質 Mps3 の N 末端との相互作用を介して核膜辺縁にも局在し、核の形態維持やテロメアのクラスター形成・サイレンシングに機能する。*rrs1* 変異株と *ebp2* 変異株において、変異型の Rrs1 と Ebp2 は核膜への局在を失うとともに、シグナル伝達にも強い欠陥を示す。このことから、分泌経路遮断時のシグナル伝達において、Rrs1 と Ebp2 は核膜において機能する可能性がある。

そこでこの点について検討するために、2 つの条件を用いて解析を行った。(1) 野生株に Mps3 の N 末端領域を過剰発現させることにより、Rrs1 と Ebp2 を核膜から遊離させ、分泌経路遮断時のシグナル伝達を調べたところ、リボソーム蛋白質遺伝子の転写抑制が弱まる傾向がみられた。このことから、核膜に局在する Rrs1 と Ebp2 が分泌経路遮断時のシグナル伝達に関与することが示唆された。

(2) *rrs1* 変異株および *ebp2* 変異株において、Rrs1-Mps3 融合蛋白質と Ebp2-Mps3 融合蛋白質をそれぞれ核膜に発現させて、分泌経路遮断時のリボソーム蛋白質遺伝子の転写への影響を調べた。その結果、融合蛋白質の発現は、*rrs1* 変異株および *ebp2* 変異株におけるシグナル伝達の欠陥を回復しなかった。これらの結果から、Rrs1 および Ebp2 は、核膜において分泌経路遮断時のシグナル伝達に機能するが、核膜に繋ぎとめられているだけでなく、自由に移動できる必要があることが示唆された。

分泌経路の遮断は、細胞表層ストレスセンサー Wsc によって感知され、プロテインキナーゼ C (Pkc1) を経て核へと伝達されることが報告されているが、その詳細な機構は明らかにされていない。そこで、酵母 two-hybrid 法を用いたスクリーニングにより、Rrs1 と相互作用する蛋白質として、Arp2/3 複合体の構成因子である Arc35 を同定した。さらに Arc35 だけでなく、Arp2/3 複合体の他の構成因子である Arp2 および Arp3 もシグナル伝達に関与することを明らかにした。Arc35 は細胞骨格であるアクチンの重合と微小管の形成の両方に機能する。Arc35 と相互作用し、微小管制御に関与する γ-チューブリンとカゼインキナーゼ 2、アクチンと微小管両方の制御に関与するカルモデュリンがシグナル伝達に関与することから、本シグナル伝達には、

Arc35 を介したアクチンと微小管両方の制御系が必要であることが示唆された。

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 15 件)

- (1) Atsuko Ikeda, Kentaro Kajiwara, Kunihiro Iwamoto, Asami Makino, Toshihide Kobayashi, Keiko Mizuta and Kouichi Funato, Complementation analysis reveals a potential role of human ARV1 in GPI anchor biosynthesis, *Yeast*, 査読有, 2016, 33, 37-42, DOI: 10.1002/yea.3138
- (2) Kun Wan, Haruka Kawara, Tomoyuki Yamamoto, Kazunori Kume, Yukari Yabuki, Tetsuya Goshima, Kenji Kitamura, Masaru Ueno, Muneyoshi Kanai, Dai Hirata, Kouichi Funato and Keiko Mizuta, An essential function of Rrs1 in ribosome biogenesis is conserved in both budding and fission yeasts, *Yeast*, 査読有, 2015, 32, 607-614, DOI: 10.1002/yea.3083
- (3) Akira Okano, Kun Wan, Kazuhiro Kanda, Yukari Yabuki, Kouichi Funato, and Keiko Mizuta, *SMY2* and *SYH1* suppress defects in ribosome biogenesis caused by *ebp2* mutations, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, 2015, 79, 1481-1483, DOI: 10.1080/09168451.2015.1031077
- (4) Kun Wan, Yukari Yabuki, and Keiko Mizuta, Roles of Ebp2 and ribosomal protein L36 in ribosome biogenesis in *Saccharomyces cerevisiae*, *Curr. Genet.*, 査読有, 2015, 61, 31-41 DOI: 10.1007/s00294-014-0442-1
- (5) Suguru Murakami, Toshi Shimamoto, Hideaki Nagano, Masahiro Tsuruno, Hiroaki Okuhara, Haruyo Hatanaka, Hiromasa Tojo, Yukiko Kodama and Kouichi Funato, Producing human ceramide-NS by metabolic engineering using yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *Sci. Rep.*, 査読有, 2015, 5, 16319, DOI: 10.1038/srep16319.
- (6) Atsuko Ikeda, Tetsuya Muneoka, Suguru Murakami, Ayaka Hirota, Yukari Yabuki, Takefumi Karashima, Kota Nakazono, Masahiro Tsuruno, Harald Pichler, Katsuhiko Shirahige, Yukiko Kodama, Toshi Shimamoto, Keiko Mizuta and Kouichi Funato, Sphingolipids

- regulate telomere clustering by affecting transcriptional levels of genes involved in telomere homeostasis, *J. Cell Sci.*, 査読有, 2015, 128, 2454-2467,
DOI: 10.1242/jcs.164160
- (7) 池田敦子、船戸耕一、脂質を動かす酵母 Osh タンパク質ファミリー—オルガネラ膜接触部位における Osh の役割、*化学と生物* (今日の話)、査読有、2015, 53, 212-214,
https://katosei.jsbba.or.jp/index.php?aid=356&place_num=1
- (8) Javier Manzano-Lopez, Ana M. Perez-Linero, Auxiliadora Aguilera-Romero, Maria E. Martin, Tatsuki Okano, Daniel Varon Silva, Peter H. Seeberger, Howard Riezman, Kouichi Funato, Veit Goder, Ralf E. Wellinger, Manuel Muñoz, COPII coat composition is actively regulated by luminal cargo maturation, *Curr. Biol.*, 査読有, 2015, 25, 152-162,
DOI: 10.1016/j.cub.2014.11.039
- (9) Yukari Yabuki, Yushi Kodama, Masako Katayama, Akiko Sakamoto, Hirofumi Kanemaru, Kun Wan, and Keiko Mizuta, Glycogen Synthase Kinase-3 is Involved in Regulation of Ribosome Biogenesis in Yeast, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, 2014, 78, 800-805
DOI: 10.1080/09168451.2014.905183
- (10) Kentaro Kajiwara, Atsuko Ikeda, Auxiliadora Aguilera-Romero, Guillaume A. Castillon, Satoshi Kagiwada, Kentaro Hanada, Howard Riezman, Manuel Muñoz, Kouichi Funato, Osh proteins regulate COPII-mediated vesicular transport of ceramide from the endoplasmic reticulum in budding yeast, *J. Cell Sci.* 査読有, 2014, 127, 376-387
DOI: 10.1242/jcs.132001
- (11) 梶原健太郎、船戸耕一、細胞の生と死を調節する生体膜脂質—スフィンゴ脂質の細胞内恒常性の破綻によって引き起こされるアポトーシス、*化学と生物* (解説)、査読有、2014, 52, 91-99,
https://katosei.jsbba.or.jp/index.php?aid=23&place_num=1
- (12) Kun Wan, Kanako Tsuchihashi, Kazuhiro Kanda, Kaori Shimoji, Keiko Mizuta, N^α-Acetyltransferase NatA is involved in ribosome synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, 2013, 77, 631-638
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1271/bbb.120860>
- (13) 水田啓子、リボソームサブユニットのアセンブリーと rRNA プロセシングの制御、*生化学*、査読無、85, 2013, 871-879,
http://www.jbsoc.or.jp/back_no/85-10
- (14) 水田啓子、リボソーム生合成とその調節、*化学と生物*、査読無、2013, 51, 609-614,
https://katosei.jsbba.or.jp/index.php?aid=125&place_num=1
- (15) Takefumi Karashima, Kentaro Kajiwara, Kouichi Funato, Metabolic labeling of yeast sphingolipids with radioactive D-erythro-[4, 5-³H] dihydrosphingosine, *Bio-protocol*, 査読有, 2013, 3, e862.
<http://www.bio-protocol.org/e862>
- [学会発表] (計 39 件)
- (1) 矢吹友佳理、分泌遮断時の TOR を介したシグナル伝達におけるスフィンゴ脂質の役割、日本農芸化学会大会 2016、2016 年 3 月 27-30 日、札幌コンベンションセンター (札幌市)
- (2) 岡野晃、脂質代謝異常が酵母のアミノ酸量に及ぼす影響、日本農芸化学会中四国支部第 44 回講演会 (例会)、2016 年 1 月 23 日、岡山県立大学 (総社市)
- (3) 矢吹友佳理、膜ストレス時のリボソーム生合成調節における TOR 複合体の役割、第 33 回 Yeast Workshop、2015 年 11 月 13-14 日、せとうち児島ホテル (倉敷市)
- (4) 傳田寛人、酵母スフィンゴ脂質による TOR 複合体 1 の制御機構、第 33 回 Yeast Workshop、2015 年 11 月 13-14 日、せとうち児島ホテル (倉敷市)
- (5) 中路彩、MCS 形成に関与する TCB 遺伝子の機能解析、第 33 回 Yeast Workshop、2015 年 11 月 13-14 日、せとうち児島ホテル (倉敷市)
- (6) 衛藤克樹、グリセロリン脂質による COPII 小胞輸送の制御機構、第 33 回 Yeast Workshop、2015 年 11 月 13-14 日、せとうち児島ホテル (倉敷市)
- (7) 船戸耕一、脂質の小胞体における選別輸送とその生物学的意義、平成 27 年度名城大学組換え DNA 講演会、招待講演、2015 年 11 月 7 日、名城大学 (名古屋市)

- (8) Yukari Yabuki, Regulators of ribosome synthesis, Rrs1 and Ebp2, are involved in the secretory response at the nuclear envelope, 10th International Conference on Ribosome Synthesis, 2015年9月19日-23日, Brussels, Belgium
- (9) 矢吹友佳理、分泌経路遮断時のシグナル伝達における TORC2 の機能、第 48 回 酵母遺伝学フォーラム、2015年8月31日-9月2日、広島大学 (東広島市)
- (10) 岡野晃、出芽酵母の *ebp2* 変異を多コピーで抑圧する遺伝子の解析、第 48 回 酵母遺伝学フォーラム、2015年8月31日-9月2日、広島大学 (東広島市)
- (11) 池田拓真、スフィンゴ脂質合成遺伝子と遺伝学的に相互作用する遺伝子の探索、第 48 回酵母遺伝学フォーラム、2015年8月31日-9月2日、広島大学 (東広島市)
- (12) 池田拓真、スフィンゴ脂質合成遺伝子と遺伝学的相互作用する遺伝子の探索、日本農芸化学会中四国支部第 42 回講演会 (例会)、2015年6月13日、鳥取大学 (鳥取市)
- (13) 矢吹友佳理、分泌経路遮断時のシグナル伝達における Sch9 の機能解析、日本農芸化学会大会 2015、2015年3月26日-27日、岡山大学 (岡山市)
- (14) 矢吹友佳理、出芽酵母において分泌経路遮断時のシグナル伝達には核膜に局在するリボソーム生合成因子 Rrs1 および Ebp2 が関与する、第 3 回リボソームミーティング、2015年3月17日-18日、ANA ホリデイ・イン リゾート宮崎 (宮崎市)
- (15) 辛島健文、出芽酵母の小胞輸送を制御する脂質に関する研究、日本農芸化学会中四国支部第 41 回講演会 (例会)、2015年1月24日、水産大学校 (下関市)
- (16) 岡野晃、出芽酵母の *ebp2* 変異を多コピーで抑圧する遺伝子の解析、第 32 回 Yeast Workshop、2014年11月14日-15日、ビュー・ポートくれ (呉市)
- (17) 山本朋征、分裂酵母の Rrs1 と Ebp2 の機能解析、第 32 回 Yeast Workshop、2014年11月14日-15日、ビュー・ポートくれ (呉市)
- (18) 前田隼助、核小体と核膜に局在する Ebp2 の分裂酵母における新たな機能の解析、第 32 回 Yeast Workshop、2014年11月14日-15日、ビュー・ポートくれ (呉市)
- (19) 矢吹友佳理、分泌経路遮断時のシグナル伝達における TORC1 経路の関与、第 32 回 Yeast Workshop、2014年11月14日-15日、ビュー・ポートくれ (呉市)
- (20) 池田拓真、複合スフィンゴリ脂質の生合成機構に関する研究、第 32 回 Yeast Workshop、2014年11月14日-15日、ビュー・ポートくれ (呉市)
- (21) 辛島健文、出芽酵母の小胞輸送におけるグリセロリン脂質の役割、第 32 回 Yeast Workshop、2014年11月14日-15日、ビュー・ポートくれ (呉市)
- (22) 水田啓子、Yeast Workshop とリボソーム研究と、第 32 回 Yeast Workshop、招待講演、2014年11月14日-15日、ビュー・ポートくれ (呉市)
- (23) 水田啓子、20 余年楽しんだ酵母のリボソーム生合成研究、第 21 回 酵母合同シンポジウム、招待講演、2014年9月3日-4日、東京大学伊藤謝恩ホール (東京都文京区)
- (24) 矢吹友佳理、分泌経路遮断時のシグナル伝達における TORC1 の機能解析、第 47 回 酵母遺伝学フォーラム、2014年9月1日-3日、東京大学弥生講堂 (東京都文京区)
- (25) 池田敦子、テロメアクラスターのスフィンゴ脂質による制御とその役割、第 47 回 酵母遺伝学フォーラム、2014年9月1日-3日、東京大学弥生講堂 (東京都文京区)
- (26) 辛島健文、出芽酵母の小胞輸送におけるアシル化転移酵素の遺伝学的解析、第 47 回 酵母遺伝学フォーラム、2014年9月1日-3日、東京大学弥生講堂 (東京都文京区)
- (27) Atsuko Ikeda, Osh proteins regulate COPII-mediated vesicular transport of ceramide from the endoplasmic reticulum in budding yeast, FEBS workshop: Lipids as molecular Switches, 2014年8月25-30日、Spetses, Greece

- (28) 船戸 耕一、酵母スフィンゴ脂質によるテロメアクラスターリングの制御、第1回 HiHA (広島大学健康長寿研究拠点) ワークショップ、招待講演、2014年7月18日、広島大学(東広島市)
- (29) 水田啓子、核小体の中の宝探し、学会創立90周年記念日本農芸化学会中四国支部第39回講演会シンポジウム、招待講演、2014年5月31日、福山大学(福山市)
- (30) 矢吹友佳理、リボソーム生合成調節蛋白質 Rrs1 および Ebp2 は核膜において分泌経路遮断時のシグナル伝達に機能する、日本農芸化学会2014年度大会、2014年3月27日-30日、明治大学
- (31) 中園航太、酵母スフィンゴ脂質によるTOR複合体の機能制御に関する研究、日本農芸化学会中四国支部第38回講演会(例会)、2014年1月25日、香川大学(三木町)
- (32) 池田敦子、酵母による相補性解析は Human ARV1 遺伝子の GPI 生合成における役割を示す、日本農芸化学会中四国支部第38回講演会(例会)、2014年1月25日、香川大学(三木町)
- (33) 矢吹友佳理、出芽酵母における分泌経路遮断時のシグナル伝達の分子機構、第31回 Yeast Workshop、2013年11月1日-2日、鹿児島大学(鹿児島市)
- (34) 池田敦子、GPI 生合成はスフィンゴ脂質代謝を介してテロメアクラスターリングを制御する、第31回 Yeast Workshop、2013年11月1日-2日、鹿児島大学(鹿児島市)
- (35) 矢吹友佳理、分泌遮断時のシグナル伝達には核膜に局在するリボソーム生合成調節因子 Rrs1 および Ebp2 が必要である、第46回酵母遺伝学フォーラム、2013年9月8日-10日、東北学院大学(仙台市)
- (36) 辛島健文、出芽酵母の小胞輸送におけるリン脂質代謝酵素の遺伝学的解析、第46回酵母遺伝学フォーラム、2013年9月8日-10日、東北学院大学(仙台市)
- (37) 矢吹友佳理、分泌経路遮断時のシグナル伝達における GSK3 の機能解析、日本農芸化学会中四国支部第36回講演会(例会)、2013年6月8日、島根大学(松江市)

(38) 辛島健文、出芽酵母の小胞輸送における小胞体膜タンパク質 VAP ホモログの遺伝学的解析、日本農芸化学会中四国支部第36回講演会(例会)、2013年6月8日、島根大学(松江市)

(39) 船戸 耕一、酵母におけるスフィンゴ脂質のオルガネラ間輸送、徳島リボソーム研究会・特別シンポジウム～脂質・リボソーム・DDS 研究の最前線～、招待講演、2013年4月27日、徳島大学(徳島市)

[その他]
ホームページ
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/keim77/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水田 啓子 (MIZUTA KEIKO)
広島大学大学院生物圏科学研究科・教授
研究者番号：40166012

(2) 研究分担者

船戸 耕一 (FUNATO KOUICHI)
広島大学大学院生物圏科学研究科・准教授
研究者番号：30379854