

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26291004

研究課題名(和文)複製開始領域および新規な制御因子DARSとdatAにおける複合体の時空間動態制御

研究課題名(英文)Functional regulation for nucleoprotein complexes in the chromosomal replication origin and in novel regulatory elements, DARS and datA

研究代表者

片山 勉 (Katayama, Tsutomu)

九州大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：70264059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では大腸菌の複製開始複合体、および、その主要構成因子DnaAタンパク質の活性を制御する複合体について、多様な試験管内再構成系を活用して、体系的に解析した。その結果、まず、複製開始複合体におけるDnaAタンパク質の多量体形成と2重鎖DNA開裂を支える重要な分子機構が解明された。さらに、DnaAタンパク質の活性を制御するために働く、染色体上の非コードDNA因子DARSとdatAについては、DnaAタンパク質との複合体形成様式や、細胞周期と共役する機能制御機構が発見された。

研究成果の概要(英文)：This study functionally and structurally analyzed, using various in vitro reconstitution assays, replication initiation complexes in Escherichia coli and complexes which regulate activity of DnaA protein, a major factor in replication initiation complexes. First, important mechanisms supporting complex formation of DnaA protein and DNA unwinding function in replication initiation complexes were revealed. Second, important mechanisms supporting complex formation of DnaA protein with chromosomal non-coding DNA elements, DARS and datA, as well as functional coupling of these complexes with the cell cycle were revealed.

研究分野：分子生物学、生化学

キーワード：遺伝学 ゲノム 蛋白質 細菌 分子機械 DnaA 複製開始制御 高次複合体

1. 研究開始当初の背景

大腸菌では複製開始因子 ATP-DnaA が、複製起点 *oriC* DNA 上で多量体を形成し、2重鎖 DNA の局所的開裂 (1本鎖化) と複製ヘリカーゼ DnaB の装着と1本鎖 DNA への導入を進める。研究代表者は大腸菌の複製開始複合体および DnaA 活性を制御する複合体を体系的に解析し一連の先駆的成果を挙げてきた。

まず、研究代表者は、複製開始複合体における DnaA 間の相互作用を詳しく解明し、ATP の認識機構とそれによる *oriC* 上での DnaA 多量体化と複合体活性化の基本原理解明した (*J Biol Chem* 2005, *Genes Dev* 2007 他)。また DnaA の4つのドメインの立体構造解明に成功した (*Nucleic Acids Res* 2002, *J Biol Chem* 2007 (Paper of the Week 受賞), 2008)。並行して2重鎖 DNA 開裂機構を解析して、DnaA の1本鎖結合部位を新たに見出した (*J Biol Chem* 2008)。さらに DNA 屈曲因子 IHF の役割と DnaA 多量体の役割分担を解明した (*Nucleic Acids Res* 2013, *J Biol Chem* 2013)。これらに基づき、新たな複製開始複合体の構造と2重鎖 DNA 開裂機構のモデル「ssDNA recruitment 機構」を提出した。

このモデルは DNA の超らせん構造と ATP-DnaA 多量体によって形成されるらせん型構造によって2重鎖 DNA が局所的に開裂し、生じた1本鎖領域が IHF と DnaA 分子によって DnaA 多量体らせんの中心腔に導かれ DnaA と結合し安定化されることを示している (ssDNA recruitment 機構)。この1本鎖 DNA 安定化機構は DnaB ヘリカーゼの導入にも必須であることも実証した (*Nucleic Acids Res* 2013)。DnaA N 末ドメインの DnaB ヘリカーゼ結合部位もすでに解明した (*J Biol Chem* 2013 2007)。

さらに研究代表者は複製開始後に DnaA を適時的に不活化させる主要制御機構 RIDA (Regulatory Inactivation of DnaA) を見出した (*Cell* 1998; *EMBO J* 1999, 2001; *J Biol Chem* 他 2002~2013)。RIDA では、新規発見の Hda 蛋白質が DNA ポリメラーゼ III のクランプ因子 (真核細胞 PCNA オーツログ) と DNA 上で複合体を形成して、ATP-DnaA と相互作用しその ATP を加水分解して不活性化 ADP-DnaA に変換する。RIDA の欠損は過剰な複製開始と細胞増殖阻害に帰結する。さらに近年、Hda は ADP 結合により活性化されることを解明した (*J Biol Chem* 2008)。

加えて研究代表者は RIDA と独立に機能する第2の DnaA-ATP 加水分解システムを発見し、DDAH (*datA*-dependent DnaA-ATP hydrolysis) と命名した (*Proc Natl Acad Sci USA* 2013)。DDAH は複製開始タイミングの制御と過剰複製開始の抑制に必須である。この制御系では染色体上の *datA* 部位で数分子の ATP-DnaA が複合体を形成し

DnaA-ATP 加水分解を起こす。*datA* には DnaA box (特異的結合配列) クラスタがあり *datA* 特有の DnaA 間相互作用により DnaA-ATP 加水分解が起こる。複製サイクルにおける適時的な DDAH 活性化機構の解明が今後重要である。

加えて、DnaA 活性化因子は多くの研究者が長年多くの探し求めてきたものだった。研究代表者は、この因子が染色体上の新規 DNA 因子であることを初めて見出した (*Genes Dev* 2009)。そして研究代表者はこれを DARS [DnaA-Reactivating Sequence] と命名した。DARS はヌクレオチド交換によって ADP-DnaA を ATP-DnaA に変換して活性化する。DARS は *oriC* や *datA* と同様に DnaA box クラスタをもっており、DnaA の多量体化が DARS 機能のキーとなる。DARS 機能制御の機構の解明が今後の重要課題である。

2. 研究の目的

大腸菌染色体の複製サイクルを制御する動的な高次複合体の重要な分子機構を解明する。まず研究(1)では、複製開始複合体の主要機能である2重鎖開裂と複製ヘリカーゼの導入の分子機構を *in vitro* 再構成系を駆使して解析する。特に2重鎖開裂機構に重点を置き、個々の DnaA 分子の役割について定量的な相互作用データと蛋白質の構造に基づいて理解できるようにする。そしてこれらの新知見について出芽酵母の複製起点結合タンパク質複合体 ORC への拡大を図る。

また研究(2)では、Hda、DARS および *datA* における、適時的な機能制御の主要分子機構を解明する。やはり *in vitro* 再構成系を駆使して動的な高次複合体の分子機構を解析するとともに、新たな制御因子を探索しその分子機構をも解析する。

3. 研究の方法

(1) *in vitro* 再構成系の活用による機能解析

代表者は、精製蛋白質による *oriC* DNA 複製、各種 DNA への DnaB ヘリカーゼ導入に加え、RIDA, DDAH, DARS 機構の *in vitro* 再構成系を独自に構築して活用している。これら、および、これらをさらに発展させた高度な再構成系を新たに開発して分子機構解析を進める。特に変異体の蛋白質や DNA 因子をこれらの系に適用して野生型因子との比較解析を行う。

(2) 複合体の構造動態の解析

代表者はこれまでもゲル濾過法、プルダウン法、EMSA、フットプリント法、SPR 法、蛍光偏光解消法等、多様な技術を駆使してきた。本解析でもこれらの手法を活用する。上と同様にこれらの手法でも変異体と野生型の比較解析を行う。

(3) 細胞周期解析

代表者はこれまでも細胞周期の同調培養法等に加え、フローサイトメーター (FACS)

を用いて詳細な解析を行ってきた。上と同様にこれらの手法によって変異体と野生型の比較解析を行う。

4. 研究成果

(1) 複製開始複合体の分子動態の解明

大腸菌の複製開始複合体では、DnaA 蛋白質の多量体および DNA 屈曲因子 IHF 蛋白質からなる高次複合体が形成される。これまでに、このような高次複合体は複数の機能的サブ複合体から成立していることを明らかにした。本研究では、このような複合体動態を詳細に理解するため、まず、DnaA 多量体に含まれる個々の DnaA 分子を特異的に解析することを試みた。そのため、大腸菌 DnaA の DNA 結合ドメインを、大腸菌 DnaA box (DnaA 結合部位) 配列と異なる配列に特異的に結合する高度好熱菌 DnaA ホモログのそれに置換した。このように複数作成したキメラ DnaA のうち 1 種は、期待通り、大腸菌 DnaA box 配列には結合せず、高度好熱菌 DnaA box 配列には結合した。このキメラ DnaA の変異体、および、複製起点 *oriC* 内の特定の DnaA box を高度好熱菌 DnaA box 配列に個々に置換した変異 *oriC* を組み合わせ、*in vitro*, *in vivo* 両面から、複合体の形成と機能を詳しく解析した。これらの結果に基づき、開始複合体を形成する DnaA 分子の配向様式を解明し、新たな複合体構造モデルを創出した (発表論文⑦)。

ひきつづき代表者は、キメラ DnaA を活用して 2 重鎖開裂の分子機構を解析した。これにより多量体中の個々の DnaA 分子の役割が初めて明らかとなり、2 重鎖開裂の分子機構についても相互作用データと蛋白質の構造に基づき詳細に理解できるようになった (投稿論文の改稿中; 学会発表④, ⑤, ⑧, ⑫)。

代表者は、分子動力学研究者との共同研究により、これまで不明だった複製開始複合体の精密構造の解明に取り組み、これまでの実験解析のデータともよく一致する新規な構造モデルの構築に成功した。これにより DnaA 多量体形成の分子原理や 2 重鎖開裂における複合体動態が、蛋白質の相互作用機構や機能構造に基づき、合理的に理解できるようになった (発表論文②)。

さらに代表者は開始複合体と複製ヘリカーゼ DnaB との相互作用の制御機構も解析し、これを制御する新たな因子を見出し、その分子機構を解明した (発表論文⑤)。

このような基盤に基づき代表者は酵母 ORC の解析も進めた。特に ORC と DNA との相互作用機構の解明のため多数の部位特異的変異体を作成し *in vivo*, *in vitro* 両面から詳しく機能解析した。まずこのような解析を迅速に進めるため、効率の良い新たな ORC 大量生産・精製系を開発した (発表論文④)。そして、野生型と変異型の精製 ORC の分子機能を比較解析して、複製起点 DNA との結合に重要な、新たな機能構造を見出した。こ

れにより、ORC-DNA 複合体の形成における新たな分子機構が解明された (発表論文⑥)。

(2) 新たな複製開始制御因子の分子機構の解明: 適時的な機能制御

RIDA 系において DnaA 蛋白質と相互作用し複製開始を制御する Hda 蛋白質について、新たに作成した多数の変異体を *in vivo*, *in vitro* 両面から詳細に機能解析した結果、新たな機能構造が示唆された。

また DDAH 系において DnaA 蛋白質と相互作用する染色体上の非コード DNA 因子 *datA* 領域の分子機構解明のため、多数の変異体を作成して *in vivo*, *in vitro* 両面から詳細に解析を進めた。その結果、機能的 DnaA 多量体の形成に重要となる *datA* の新たな機能構造、および、*datA* の超らせん構造によって機能的 DnaA 多量体の形成が促進されることが明らかになった (発表論文①)。

並行してゲノム編集技術を用いて *DARS2* の機能解析を進めた結果、この非コード DNA 因子の染色体上の位置が *DARS2* 機能に重要であることを明らかにした (発表論文③)。

さらに *DARS2* の制御因子を探索した結果、核様体形成因子である IHF 蛋白質と Fis 蛋白質が *DARS2* 機能の活性化に必須であることを突き止めた。しかも、IHF 蛋白質は細胞周期に依存して、複製開始前に一時的に *DARS2* に結合した。Fis 蛋白質は対数増殖期特異的に *DARS2* に結合した。代表者は、以前に IHF 蛋白質は細胞周期に依存して、複製開始後に一時的に *datA* に結合して DDAH を活性化することを解明している (*Proc Natl Acad Sci USA* 2013)。このことと今回の発見を合わせて、*DARS2*, DDAH、そして RIDA が適時的に機能して複製開始を厳密に制御することが体系的に理解できるようになった (発表論文⑧)。

さらに細胞周期と共役する *DARS2* 機能制御機構の解明を目指して解析を続けた結果、大腸菌粗抽出液中に *DARS2* から IHF 蛋白質を解離させる特異的な活性が見出された。生化学的手法によってこの活性の精製を進め、数種の候補因子を明らかにした。

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 8 件)

① Kazutoshi Kasho, Hiroyuki Tanaka, Ryuji Sakai, Tsutomu Katayama, Cooperative DnaA binding to the negatively supercoiled *datA* locus stimulates DnaA-ATP hydrolysis, *J. Biol. Chem.* (2017) 292(4): 1251-1266. 2017. 査読有
doi: 10.1074/jbc.M116.762815

公開 URL:

<http://catalog.lib.kyushu-u.ac.jp/ja/recordI>

D/1789160?hit=7&caller=xc-search

② Masahiro Shimizu, Yasunori Noguchi, Yukari Sakiyama, Hironori Kawakami, Tsutomu Katayama, Shoji Takada, Near-atomic structural model for bacterial DNA replication initiation complex and its functional insights, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2016) 113 (50); E8021-E8030. 査読有
doi:10.1074/jbc.M115.662601

③ Yukie Inoue, Hiroyuki Tanaka, Kazutoshi Kasho, Taku Oshima, Tsutomu Katayama, Chromosomal location of the DnaA-reactivating sequence *DARS2* is important to regulate timely initiation of DNA replication in *Escherichia coli*, *Genes Cells* (2016) 21(9); 1015-1023. 査読有
doi: 10.1111/gtc.12395

④ Hironori Kawakami, Eiji Ohashi, Toshiki Tsurimoto, Tsutomu Katayama, Rapid purification and characterization of mutant origin recognition complexes in *Saccharomyces cerevisiae*, *Front. Microbiol.* (2016) 7; 521. 査読有
doi: 10.3389/fmicb.2016.00521
公開 URL:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.00521/full>

⑤ Yasunori Noguchi, Tsutomu Katayama, The *Escherichia coli* cryptic prophage protein YfdR binds to DnaA and initiation of chromosomal replication is inhibited by overexpression of the gene cluster *yfdQ-yfdR-yfdS-yfdT*, *Front. Microbiol.* (2016) 7; 239. 査読有
doi: 10.3389/fmicb.2016.00239
公開 URL:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.00239/full>

⑥ Hironori Kawakami, Eiji Ohashi, Shota Kanamoto, Toshiki Tsurimoto, Tsutomu Katayama, Specific binding of eukaryotic ORC to DNA replication origins depends on highly conserved basic residues, *Sci. Rep.* (2015) 5; 14929. 査読有
doi:10.1038/srep14929
公開 URL:
<https://www.nature.com/articles/srep14929>

⑦ Yasunori Noguchi, Yukari Sakiyama, Hironori Kawakami, Tsutomu Katayama, The Arg fingers of key DnaA protomers are oriented inward within the replication origin *oriC* and stimulate DnaA

subcomplexes in the Initiation complex, *J. Biol. Chem.* (2015) 290(33);0295-20312. 査読有
doi:10.1074/jbc.M115.662601

⑧ Kazutoshi Kasho, Fujimitsu Kazuyuki, Toshihiro Matoba, Taku Oshima, Tsutomu Katayama, Timely binding of IHF and Fis to *DARS2* regulates ATP-DnaA production and replication initiation, *Nucleic Acids Res.* (2014) 42(21); 13134-13149. 査読有
doi:10.1093/nar/gku1051

[学会発表] (計 20 件)

① 片山 勉, 清水 将裕, 野口 泰徳, 崎山 友香里, 川上 広宣, 加生 和寿, 高田 彰二, 大腸菌染色体の複製開始複合体の全体構造とその機能的意義, 第 11 回日本ゲノム微生物学会年会, 慶応大学湘南藤沢キャンパス (神奈川県藤沢市) (2017 年 3 月 2~4 日)

② 片山 勉, 大腸菌染色体の複製開始と分配の制御における不連続複製の役割, 岡崎フラグメント 50 周年シンポジウム「DNA 複製の過去・現在・未来ーゲノム複製からエピゲノム複製へ」, 名古屋大学 (愛知県名古屋市) (2016 年 12 月 21-22 日)

③ 片山 勉, 加生 和寿, 崎山 友香里, 赤間 勇介, 井上 祐希江, 酒井 隆至, 杉山 諒, 川上 広宣, 大腸菌の *oriC* における複製開始とその制御のため複製開始因子 DnaA タンパク質が構築する高次複合体の分子機構, 第 39 回日本分子生物学会年会 シンポジウム「染色体複製複合体の形成と構造変化の分子機構とその制御」, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) (2016 年 11 月 30 日~12 月 2 日)

④ 片山 勉, 崎山 友香里, 野口 泰徳, 川上 広宣, Structure, Mechanism and Regulation of *Escherichia coli* Replication Initiation Complexes in DNA Unwinding, The 10th 3R (Replication, Recombination and Repair) Symposium, ホテル一畑 (島根県松江市) (2016 年 11 月 13~17 日)

⑤ 崎山 友香里, 野口泰徳, 川上 広宣, 片山 勉, Functional Dynamics of Replication Initiation Complex in *Escherichia coli*, The 10th 3R (Replication, Recombination and Repair) Symposium, ホテル一畑 (島根県松江市) (2016 年 11 月 13~17 日)

⑥ 川上 広宣, 千々布 壮陽, 大橋 英治, 金本祥太, 釣本 敏樹, 片山 勉, Multifaceted Approach of *Orcl* to DNA Is The Primary Determinant of Specific Recognition of

Replication Origins by ORC,
The 10th 3R (Replication, Recombination
and Repair) Symposium, ホテルー畑 (島根県
松江市) (2016年11月13~17日)

⑦加生 和寿, 井上 祐希江, 大島 拓, 藤
光 和之, 片山 勉, Regulation of Timely
Replication Initiation by A Nucleoid
Protein IHF on DnaA Activating And
Inactivating DNA Elements, *DARS2* And *data*
In *Escherichia coli*,
The 10th 3R (Replication, Recombination
and Repair) Symposium, ホテルー畑 (島根県
松江市) (2016年11月13~17日)

⑧片山 勉, 崎山 友香里, 赤間 勇介, 野口
泰徳, 川上 広宣, 加生 和寿, 大腸菌の複製開始複合体における2重鎖DNA開裂とヘリ
カーゼ相互作用の分子機構,
第89回日本生化学会大会 シンポジウム「ゲ
ノムの維持と継承を制御するタンパク質と
核酸の相互作用」, 東北大学川内北キャンパ
ス (宮城県仙台市) (2016年9月25~27日)

⑨川上 広宣, 千々布 壮陽, 金本 祥太, 川
畑健太, 大橋 英治, 釣本 敏樹, 片山 勉,
真核生物の複製起点認識蛋白質 ORC による多
角的な DNA 探索認識機構, 第89回日本生化学
会大会, 東北大学川内北キャンパス (宮
城県仙台市) (2016年9月25~27日)

⑩野口 泰徳, 片山 勉, 大腸菌 K12 株ゲノム
の潜在性プロファージの YfdR 蛋白質は染色
体複製開始蛋白質 DnaA と相互作用する,
日本遺伝学会第88回大会 ワークショップ
「病原微生物ゲノムの複製と病原性」, 日本
大学国際関係学部 (静岡県三島市) (2016
年9月7~10日)

⑪加生 和寿, 大島 拓, 片山 勉, 核様体
蛋白質 IHF と特異的な DNA 部位との複合体形
成・解離による複製開始タイミング制御,
日本遺伝学会第88回大会 ワークショップ
「バクテリアの全ゲノム解析から見えてきた
新たな遺伝子と蛋白質の分子動態」(世話
人 大島 拓, 片山 勉), 日本大学国際関係学
部 (静岡県三島市) (2016年9月7~10日)

⑫崎山 友香里, 野口 泰徳, 川上 広宣, 片
山 勉, 大腸菌染色体の複製起点 *oriC* 上で形
成される DnaA 多量体の機能動態の解明,
日本遺伝学会第88回大会 プレナリーワー
クショップ -- 昨年の BP 賞受賞講演から --,
日本大学国際関係学部 (静岡県三島市)
(2016年9月7~10日) (招待)

⑬片山 勉, 大腸菌の染色体複製起点 *oriC* に
おける DnaA 複合体のダイナミクス,
日本進化学会 第18回東京大会 ワークショ
ップ「生物進化に伴う DNA 複製装置の

Dynamics」, 東京工業大学大岡山キャンパス
(東京都目黒区) (2016年8月25~28日)

⑭片山 勉, 加生 和寿, 野口 泰徳, 崎山
友香里, 村谷 周悟, 毛谷村 賢司, 川上 広
宣, 大腸菌の複製開始複合体とその制御複
合体が描き出す多彩な構造動態,
第38回日本分子生物学会年会・第88回日本
生化学会大会合同大会, 神戸コンベンショ
ンセンター (兵庫県神戸市) (2016年12月1
~5日)

⑮加生 和寿, 田中 宏幸, 片山 勉, 大腸菌
染色体 *datA* 領域による複製開始蛋白質 DnaA
の不活性化機構は DNA 超らせん構造依存的に
制御される, 第38回日本分子生物学会年
会・第88回日本生化学会大会合同大会,
2015.12. 神戸コンベンションセンター
(兵庫県神戸市) (2016年12月1~5日)

⑯加生 和寿, 村谷 周悟, 毛谷村 賢司, 片
山 勉, 大腸菌の複製起点における複製開始
複合体の形成と複製タイミング調節因子の
集合の動的な制御,
第23回 DNA 複製・組換え・修復ワークショ
ップ, 焼津グランドホテル (静岡県焼津市)
(2015年10月19~21日)

⑰片山 勉, 赤間 勇介, 西村 昌洋, 村谷
周悟, 尾崎 省吾, 加生 和寿, 川上 広宣,
染色体複製起点への装着の前後に DnaB ヘリ
カーゼが開始因子 DnaA タンパク質と行う相
互作用の分子機構,
第23回 DNA 複製・組換え・修復ワークショ
ップ, 焼津グランドホテル (静岡県焼津市)
(2015年10月19~21日)

⑱片山 勉, 野口 泰徳, 崎山 友香里, 赤間
勇介, 藤光 和之, 加生 和寿, 川上 広宣,
大腸菌染色体の複製開始複合体を形成する
DnaA 蛋白質の多量体構造と動態の解析,
第37回日本分子生物学会年会 ワークショ
ップ「生命活動を支える高次複合体の動態と
機能」パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
(2014年11月25~27日)

⑲片山 勉, 赤間 勇介, 野口 泰徳, 西村
昌洋, 宮崎 恵里加, 尾崎 省吾, Analysis
on regulation and mechanism in DnaB
helicase interaction with the initiation
complex of the *Escherichia coli*
chromosome replication,
第87回日本生化学会シンポジウム「New
development in exploring structures and
functions of DNA helicases sustaining
genome integrity」, 京都国際会議場 (京都
府京都市) (2014年10月15~18日)

⑳野口 泰徳, 崎山 友香里, 片山 勉, 異種
融合型 DnaA による複製開始複合体中の DnaA

分子の配向性解析,
日本遺伝学会第 86 回大会, 長浜バイオ大学
(滋賀県長浜市) (2014 年 9 月 17 日~19 日)

[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

九州大学薬学研究院分子生物薬学分野

<http://bunsei.phar.kyushu-u.ac.jp/>

九州大学研究者情報__片山 勉

[http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/
details/K001101/index.html](http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K001101/index.html)

九州大学__News__研究成果

[http://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches
/view/63](http://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/63)

九州大学 大学院薬学研究院__研究成果

[http://www.phar.kyushu-u.ac.jp/bbs/view
2.php?S_Publ_Year=2016&word=&page=1&B_C
ode=357](http://www.phar.kyushu-u.ac.jp/bbs/view2.php?S_Publ_Year=2016&word=&page=1&B_Code=357)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片山 勉 (KATAYAMA, Tsutomu)

九州大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号 : 70264059

(2) 研究分担者

阿部 義人 (ABE, Yoshito)

九州大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号 : 60315091

(3) 連携研究者

川上 広宣 (KAWAKAMI, Hironori)

九州大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号 : 50403952