

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：32663

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26450103

研究課題名(和文)放射線抵抗性細菌の遺伝子導入による高度好熱菌への放射線耐性付与

研究課題名(英文) Increasing radioresistance of the extreme thermophile by introducing a gene from the radioresistant bacterium

研究代表者

鳴海 一成 (Narumi, Issay)

東洋大学・生命科学部・教授

研究者番号：90343920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：中等度好熱性の放射線抵抗性細菌 Deinococcus geothermalis 由来の DNA 修復促進タンパク質 PprA を高度好熱菌 Thermus thermophilus で発現させた。PprA 発現株は、過酸化水素及びエチルメタンスルホン酸に対する耐性が増加したことから、PprA タンパク質は Thermus thermophilus において DNA の酸化損傷およびアルキル化損傷の修復に関与するものと考えられた。本研究によって、放射線抵抗性細菌に特異的な DNA 修復促進タンパク質を高度好熱菌で発現させ、DNA 修復機能を向上させることが可能であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：DNA repair promoting protein PprA derived from the moderately thermophilic radioresistant bacterium *Deinococcus geothermalis* was expressed in the extremely thermophilic bacterium *Thermus thermophilus*. The PprA-expressed *T. thermophilus* strain showed an increased resistance to hydrogen peroxide and ethyl methanesulfonate, suggesting that PprA protein is involved in the repair of DNA oxidative and alkylation damage. This study revealed that the improvement of DNA repair function is possible by expressing a DNA repair promoting protein specific to the radioresistant bacterium in an extreme thermophile.

研究分野：放射線微生物学

キーワード：DNA修復 放射線抵抗性細菌 高度好熱菌 遺伝子発現 タンパク質改変

1. 研究開始当初の背景

デイノコッカス (*Deinococcus*) 属細菌は、好気性、無芽胞性の真正細菌であり、放射線抵抗性細菌として知られている。デイノコッカスに放射線を照射すると、放射線に弱い他の生物と同様に、DNA損傷の中で最も修復の困難なDNA 2本鎖切断が生じるが、デイノコッカスはDNA 2本鎖切断を修復する能力に優れている。デイノコッカスの優れたDNA 2本鎖切断修復には、放射線照射後に誘導されるDNA修復タンパク質が重要な役割を果たしていると考えられているが、この修復能がどのような分子機構によって実現しているのかについては現在でも完全には解明されていない。この優れたDNA修復の分子機構が解明されれば、それに関わる生体高分子を、医学、農学、生命科学など様々な分野で産業応用することが可能となる。

デイノコッカス・ラジオデュランス (*Deinococcus radiodurans*) (以下、ラジオデュランス)のDNA修復の分子機構解明への手がかりとして、我々が取った戦略は、DNA修復能欠損変異株の変異部位を見つけ出し、変異株のDNA修復能欠損の責任遺伝子を同定することであった。その結果、他の生物種からは見つかっていないデイノコッカスに独特の新規遺伝子を同定することに成功し、pleiotropic protein promoting DNA repair (DNA修復を促進する多面的タンパク質)の意から *pprA* 遺伝子と命名した。PprAタンパク質の生化学的性質を解析した結果、DNAに生じた単鎖切断部位及び2本鎖切断部位を認識して結合し、エキソヌクレアーゼIIIによるDNA分解を阻止すること、DNAリガーゼによるDNA末端結合反応促進活性を持つことなど、真核生物のDNA末端再結合修復機構に關与するKuタンパク質やMre11/Rad50/Xrs2複合体の性質に類似していることを明らかにしてきた。さらに、特許に基づく技術移転を行った結果、PprAタンパク質のDNA修復促進活性を利用した高効率DNAライゲーションキットが和光純薬工業から発売になっている。

ラジオデュランスの至適生育温度が30の常温菌であるのに対して、ラジオデュランスと同じデイノコッカスに属するデイノコッカス・ジオサーマリス (*Deinococcus geothermalis*) (以下、ジオサーマリス)は至適生育温度が45~50の中等度好熱菌である。ジオサーマリスのゲノムDNAの塩基配列が2007年に決定され、ラジオデュランス *pprA* 遺伝子のホモログがジオサーマリスのゲノムにも存在することが分かっている。ジオサーマリスの *pprA* 遺伝子については、遺伝子破壊株の作製とプラスミドによる相補試験を行い、PprAタンパク質がジオサーマリスの放射線耐性にも重要な役割を果たしていることをこれまでの研究で明らかにした(科研費基盤C:H22~H24)。なお、デイノコッカス属の高度好熱菌は、今のところ発見されていない。

一方、至適生育温度が75であるサーマ

ス・サーモフィルス (*Thermus thermophilus*) (以下、サーモフィルス)は、ジオサーマリスと同じ門 (phylum) に属し、系統分類上ごく近縁である。両細菌に共通の酵素は遺伝子レベル及びタンパク質レベルで非常に高い相同性を持つ。また、両細菌共にDNAのGC含量が約70%と高いことも共通した特徴である。サーモフィルスは、ラジオデュランスやジオサーマリスと共通したDNA修復酵素のホモログを多種類持つにもかかわらず、放射線に対する感受性が高く、この一因としてサーモフィルスが *pprA* 遺伝子を持っていないことが考えられた。

2. 研究の目的

本研究の全体構想は、放射線抵抗性細菌が持つ極めて効率的なDNA修復機構の全容を解明し、当該細菌のDNA修復に重要な役割を果たす遺伝子を生命科学・バイオ技術分野での応用研究に結びつけることである。その中で本研究では、放射線抵抗性細菌ジオサーマリスのDNA 2本鎖切断修復に重要な役割を果たすDNA修復促進タンパク質PprAの遺伝子を、ジオサーマリスと系統分類上極近縁であるが放射線に高い感受性を示す高度好熱菌サーモフィルスで発現させ、サーモフィルスに放射線耐性を付与することができるかどうかを検証することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 発現プラスミドの構築

耐熱性カマナイン耐性マーカーを持つサーモフィルスのゲノムインテグレーションベクターpT8S-P31を制限酵素 *NdeI* 及び *BamHI* で切断後、アルカリホスファターゼ処理によってDNA 5'末端の脱リン酸化を行った。次に、ジオサーマリス PC6株のゲノムDNAを鋳型として *NdeI* 及び *BamHI* 認識配列タグ付きPCRプライマーを用いて *pprA* 遺伝子領域をPCRにて増幅した。このPCR産物を *NdeI* 及び *BamHI* で切断したDNA断片と上記のゲノムインテグレーションベクターをDNAリガーゼによって連結した。このDNAを用いて大腸菌 JM109株を形質転換し、カマナイン耐性の形質転換株を取得した。この形質転換株からプラスミドを抽出し、目的とするプラスミドのサイズと合致することをアガロースゲル電気泳動によって確認し、pT8S-P31-*pprA* とした。次に、このプラスミドを用いてサーモフィルス HB27 HT104 (pTT8)株を形質転換することでカマナイン耐性の形質転換株を取得し、P31*pprA*株と命名した。この菌株のゲノムDNAを抽出し、*pprA* 遺伝子領域をPCR増幅することで、*pprA* 遺伝子がサーモフィルスのゲノムに挿入されたことを確認した。また、*pprA* 遺伝子を挿入していないゲノムインテグレーションベクターpT8S-P31のDNAでサーモフィルス HB27 HT104 (pTT8)株を形質転換することで、カマナイン耐性のネガティブコントロール株 P31株を取得し

た。

同様に、耐熱性カマナイン耐性遺伝子の代わりに、耐熱性ハイグロマイシン耐性遺伝子マーカを持つインテグレーションベクター-pT8H5-PsIp を用いて、ジオサーマリス *pprA* 遺伝子をサーモフィルス HB27 HT104 (pTT8)株のゲノムに挿入し、PslppprA 株を、また、*pprA* 遺伝子を挿入していないゲノムインテグレーションベクター-pT8S-P31 のDNAでサーモフィルス HB27 HT104 (pTT8)株を形質転換することで、ハイグロマイシン耐性のネガティブコントロール株 Pslp 株を取得した。

本研究で使用したインテグレーションベクターと宿主サーモフィルスは、筑波大学の中村顕教授から分与して戴いた。

(2) 抗ジオサーマリス PprA ポリクローナル抗体の作製

ジオサーマリス *pprA* 遺伝子を pET9a ベクターにクローニングし、N 末端 His-tag 付き PprA タンパク質を大腸菌 BL21(DE3)株で大量発現させた。0.5 M アルギニン含有抽出バッファーに懸濁した PprA 発現大腸菌を遠心して得られた沈殿を 1 M アルギニン含有 Tris-HCl バッファーに再懸濁し、TALON Cobalt カラムを用いたイミダゾール濃度勾配によって PprA タンパク質を精製した。さらに、脱塩後の精製 PprA タンパク質を用いて、抗ジオサーマリス PprA ウサギポリクローナル抗体を作製した。

(3) 生存率を指標とした各種変異原処理に対する影響解析

紫外線感受性試験については、培養したサーモフィルス各菌株の菌体を 1 ml 集菌し、滅菌水で再懸濁する菌洗浄を 2 回行い、滅菌水で 10 倍希釈したものに線量 100 J/m² の UV-C を照射後、滅菌水で希釈を行い、希釈系列を作製した。操作は光回復酵素の DNA 修復活性による影響を排除するために、暗所、イエローランプ点灯下で行った。各希釈系列を寒天培地に 100 μl ずつ塗布し、コロニーが形成するまで暗所で静置培養した。形成したコロニー数をカウントし、*pprA* 遺伝子の有無による耐性の変化を比較した。

化学薬剤感受性試験については、デイノコッカス属細菌が耐性を示す各種変異原への耐性の変化を寒天拡散法で測定した。培養したサーモフィルス各菌株の菌体を滅菌水で 100 倍希釈し、寒天培地に 100 μl ずつ塗布後、各種薬剤 (マイトマイシン C、過酸化水素、ノボピオシン、エチルメタンスルホン酸) をプレートに中心部に 5 μl 滴下し、阻止円が形成されるまで静置培養した。培養後、阻止円の直径を比較することで *pprA* 遺伝子の有無による耐性の変化を比較した。

4. 研究成果

(1) *pprA* 遺伝子発現株の性質

本研究では、インテグレーションベクターを用いて、ジオサーマリス *pprA* 遺伝子をサーモフィルスのプラスミド pTT8 の特定部位に挿入した (図 1)。pTT8 のコピー数は約 30 コピーであることが知られているが、当初得られた Pslp-*pprA* 株では、抗生物質耐性マーカおよび *pprA* 遺伝子が菌体内すべての pTT8 に挿入されていないヘミ型であった。そのため、菌体内すべての pTT8 でインテグレーションプラスミドとの組換えを起こさせることを目的とし、ハイグロマイシンを含む液体培地に、培養液を 1 万倍希釈して植菌し、12~16 時間 60°C で培養することを繰り返した。この際、薬剤耐性遺伝子が挿入されていないオリジナルの pTT8 を持つ菌体を排除することを期待して、新しく植菌する液体培地は、既存の濃度とそれよりも少し高い濃度の抗生物質濃度を添加したものを作製し、繰り返し培養を行った。培養数日後のサンプルからゲノム DNA を抽出し、*pprA* 遺伝子および抗生物質耐性マーカ領域を PCR 増幅することで、これら遺伝子が全てのコピーの pTT8 へ挿入されたことを確認した。

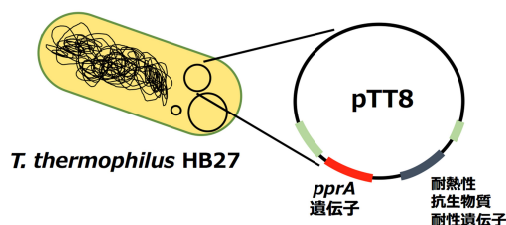


図 1. サーモフィルスへの *pprA* 遺伝子の導入

(2) サーモフィルスでのジオサーマリス PprA タンパク質の発現

45 あるいは 50 で培養した Pslp-*pprA* 株における PprA タンパク質の発現状態を、抗ジオサーマリス PprA ウサギポリクローナル抗体を用いたウエスタンブロット解析によって調べた結果、45 培養では 50 培養と比べて約 4 倍量の PprA タンパク質が菌体内に存在していた。また、培養温度 55 では、インタクトな PprA タンパク質の著しい減少が認められた。また、培養温度 60 では、インタクトな PprA タンパク質がほとんど観察されなかった (図 2)。培養温度による PprA タンパク質発現量の違いは、PprA の熱安定性の違いによるものと考えられた。

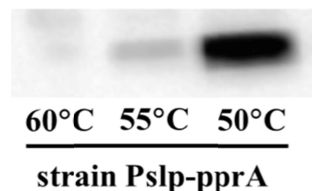


図 2. 培養温度の違いによる PprA タンパク質の発現状態の違い

(3) PprA タンパク質の発現が変異原耐性に及ぼす影響

Pslp-pprA 株と、コントロールとしてベクターのみを持つ Pslp 株を用いて、各種 DNA 損傷剤に対する耐性を評価した。その結果、45 および 50 の培養温度条件下において、サーモフィルスでの PprA タンパク質の発現による過酸化水素に対する耐性の増加が認められた。このことから、PprA タンパク質はサーモフィルスにおいて酸化損傷の修復に影響を与えることが示唆された(図3)。また、45 において、エチルメタンスルホン酸に対する耐性の増加が認められたことから、PprA タンパク質はサーモフィルスにおいてアルキル化 DNA の修復にも影響を与えることが示唆された(図4)。

一方、ノボピオシンに対しては、45 および 50 で、Pslp 株よりも Pslp-pprA 株が有意に感受性を示した。このことから、PprA タンパク質の発現は DNA ジャイレース B サブユニットの機能に悪影響を与える可能性が示唆された(図5)。

UV-C に対する感受性測定の結果、PprA タンパク質発現による紫外線耐性の増加は 45 および 50 で見られなかった。同様に、マイトマイシン C 耐性の増加も認められなかった。これらから、PprA タンパク質はサーモフィルスにおいてピリミジンダイマーや DNA 分子間架橋などの DNA 損傷の修復へあまり寄与していないことが示唆された。

以上、研究期間全体を通じて実施した研究によって、放射線抵抗性細菌に特異的な DNA 修復促進タンパク質を高度好熱菌で発現させ、DNA 修復機能を向上させることが可能であることを明らかにした。特に、過酸化水素に対する耐性が向上したことから、水の放射線分解で過酸化水素を発生する電離放射線に対しても耐性が増加するものと考えられた。今後、突然変異によってサーモフィルスを 55 以上の高温環境下で培養しても熱変性しない PprA タンパク質の変異体が作出できれば、その機能を利用した新たな遺伝子工学試薬を開発にも繋がり、生命科学の新たな展開に貢献すると考えられる。

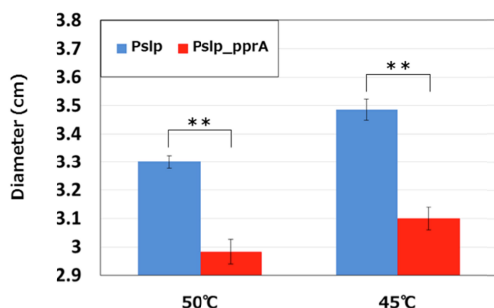


図3. PprA タンパク質の発現による過酸化水素耐性の増加 (**: $p < 0.01$)

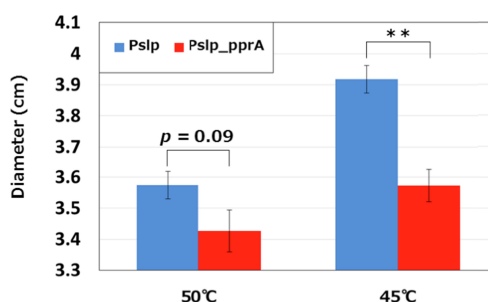


図4. PprA タンパク質の発現によるエチルメタンスルホン酸耐性の増加 (**: $p < 0.01$)

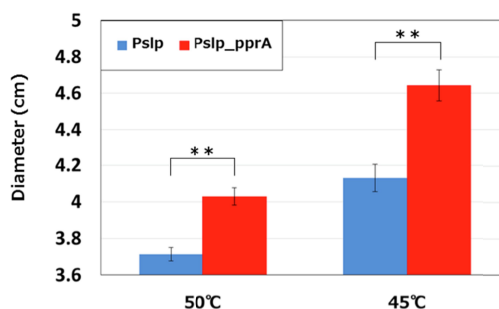


図5. PprA タンパク質の発現によるノボピオシン耐性の低下 (**: $p < 0.01$)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計13件)

Sun-ha Park, Harinder Singh, Deepti Appukuttan, Sunwook Jeong, Yong Jun Choi, Jong-hyun Jung, Issay Narumi, Sangyong Lim, PprM, a cold shock domain-containing protein from *Deinococcus radiodurans*, confers oxidative stress tolerance to *Escherichia coli*, *Frontiers in Microbiology*, 査読有、Vol. 7, 2017, article 2124, DOI: 10.3389/fmicb.2016.02124

Kakeru Kurosawa, Kota Omoso, Hajime Takeshita, Katsuya Satoh, Issay Narumi, Functional analysis of *pprA* and *pprI* genes that are involved in radiation/desiccation response in the radioresistant bacterium *Deinococcus grandis*, QST Takasaki Annual Report 2015, 査読無、2017, p.137

Swathi Kota, Vijaya K. Charaka, Yogendra S. Rajpurohit, Katsuya Satoh, Issay Narumi, Hari S. Misra, DNA gyrase of *Deinococcus radiodurans* is characterized as type II bacterial topoisomerase and its activity is differentially regulated by PprA *in vitro*, *Extremophiles*, 査読有、Vol. 20, No. 2, 2016, pp.195-205, DOI: 10.1007/s00792-016-0814-1

Katsuya Satoh, Takefumi Onodera, Kota Omoso, Kiyoko Takeda-Yano, Takeshi Katayama, Yutaka Oono, Issay Narumi, Draft genome sequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus grandis*, isolated from freshwater fish in Japan, Genome Announcements, 査読有、Vol. 4, No.1, 2016, e01631-15, DOI: 10.1128/genomeA.01631-15

Shun Fujinami, Kiyoko Takeda-Yano, Takefumi Onodera, Katsuya Satoh, Tetsu Shimizu, Issay Narumi, Akira Nakamura, Masahiro Ito, Draft Genome Sequence of *Methylobacterium* sp. ME121, isolated from soil as a mixed single colony with *Kaistia* sp. 32K, Genome Announcements, 査読有、Vol. 3, No. 5, 2015, e01005-15, DOI: 10.1128/genomeA.01005-15

Yoshizumi Ishino, Issay Narumi, DNA repair in hyperthermophilic and hyperradioresistant microorganisms, Current Opinion in Microbiology, 査読有、Vol. 25, 2015, pp.103-112, DOI: 10.1016/j.mib.2015.05.010

Ryoshiro Ueda, Katsuya Satoh, Hidenori Hayashi, Issay Narumi, Yutaka Oono, Molecular analysis of polyphosphate biosynthesis-related genes in *Deinococcus radiodurans*, JAEA Takasaki Annual Report 2013, 査読無、2015, p.118

Katsuya Satoh, Ryoshiro Ueda, Yoshihiro Hase, Issay Narumi, Yutaka Oono, Development of cesium-accumulating bacteria by ion beam breeding technology, JAEA Takasaki Annual Report 2013, 査読無、2015, p.117

鳴海一成, 好熱菌と放射線抵抗性細菌の研究, 極限環境生物学会誌, 査読無、Vol. 13, No. 1, 2014, pp. 2-3, <http://www.extremophiles.jp/gakkaiishi.html>

Oliver Attie, Anitha Jayaprakash, Hardik Shah, Ian T. Paulsen, Masato Morino, Yuka Takahashi, Issay Narumi, Ravi Sachidanandam, Katsuya Satoh, Masahiro Ito, Terry A. Krulwich, Draft genome sequence of *Bacillus alcalophilus* AV1934, a classic alkaliphile isolated from human feces in 1934, Genome Announcements, 査読有、Vol. 2, No. 6, 2014, e01175-14, DOI: 10.1128/genomeA.01175-14

Shun Fujinami, Kiyoko Takeda-Yano, Takefumi Onodera, Katsuya Satoh, Motohiko Sano, Yuka Takahashi, Issay Narumi, Masahiro Ito, Draft genome sequence of calcium-dependent *Paenibacillus* sp. strain TCA20, isolated from a hot spring containing a high concentrations of calcium ions, Genome Announcements, 査読有、Vol. 2, No. 5, 2014, e00866-14, DOI: 10.1128/genomeA.00866-14

Motoyasu Adachi, Hiroshi Hirayama, Rumi Shimizu, Katsuya Satoh, Issay Narumi, Ryota Kuroki, Interaction of double-stranded DNA with polymerized PprA protein from *Deinococcus radiodurans*, Protein Science, 査読有、Vol. 23, No. 10, 2014, pp.1349-1358, DOI: 10.1002/pro.2519

Shun Fujinami, Kiyoko Takeda, Takefumi Onodera, Katsuya Satoh, Motohiko Sano, Issay Narumi, Masahiro Ito, Draft genome sequence of potassium-dependent alkaliphilic *Bacillus* sp. strain TS-2, isolated from a jumping spider, Genome Announcements, 査読有、Vol. 2, No. 3, 2014, e00458-14, DOI: 10.1128/genomeA.00458-14

[学会発表](計16件)

黒澤飛翔、面曾宏太、竹島創、鳴海一成、佐藤勝也、大野豊、放射線抵抗性細菌 *Deinococcus grandis* の放射線応答に関する *pprA* 及び *pprI* 遺伝子の機能解析、第1回 QST 高崎研シンポジウム、2017年1月26日~1月27日、高崎量子応用研究所(群馬県高崎市)

黒澤飛翔、佐藤勝也、鳴海一成、放射線抵抗性細菌 *Deinococcus grandis* の DNA 修復応答制御タンパク質 PprI の機能解析、第17回極限環境生物学会年会、2016年11月25日~26日、東京工業大学すずかけ台キャンパス大学会館(神奈川県横浜市)

面曾宏太、佐藤勝也、鳴海一成、放射線抵抗性細菌 *Deinococcus grandis* から分離したカナマイシン超耐性変異株の特徴解析、第17回極限環境生物学会年会、2016年11月25日~26日、東京工業大学すずかけ台キャンパス大学会館(神奈川県横浜市)

島田岳、小林桃歌、佐藤勝也、鳴海一成、放射線抵抗性細菌 *Deinococcus geothermalis* における DNA 修復促進遺伝子 *pprA* の破壊効果、第17回極限環境生物学会年会、2016年11月25日~26日、東京工業大学すずかけ台キャンパス大学会館

館（神奈川県横浜市）

鳴海一成、放射線抵抗性細菌のゲノム安定維持機構、第59回日本放射線影響学会ワークショップ「放射線照射後ゲノム変化の種間比較から探るヒトゲノム安定性維持機構」、2016年10月26日～28日、JMSアステールプラザ（広島市）

Kakeru Kurosawa, Kota Omoso, Hajime Takeshima, Katsuya Satoh, Issay Narumi, *In silico* identification of radiation/desiccation response regulon in *Deinococcus grandis*, The 11th International Conference on Extremophiles (Extremophiles 2016)、2016年9月12日～16日、京都大学百周年時計台記念館（京都府京都市）

Gaku Shimada, Momoka Kobayashi, Katsuya Satoh, Issay Narumi, Disruption of DNA repair promoting gene *pprA* in the moderate thermophile *Deinococcus geothermalis* and expression of the gene in the extreme thermophile *Thermus thermophilus*, The 11th International Conference on Extremophiles (Extremophiles 2016)、2016年9月12日～16日、京都大学百周年時計台記念館（京都府京都市）

Kota Omoso, Katsuya Satoh, Issay Narumi, Involvement of mutagenesis promoting gene *dnaE2* of *Deinococcus grandis* in repair of UV-induced DNA damage, The 11th International Conference on Extremophiles (Extremophiles 2016)、2016年9月12日～16日、京都大学百周年時計台記念館（京都府京都市）

面曾宏太、佐藤勝也、鳴海一成、*Deinococcus grandis* カナマイシン耐性変異株の特徴解析、変異機構研究会第29回夏の学校、2016年9月10日～11日、あうる京北（京都府京都市）

Issay Narumi, Innovation of microbial radiation mutagenesis in Japan, 14th Symposium of Malaysian Society of Applied Biology, Applied Biology: Bridging between Knowledge and Innovation, 2016年5月29日～31日、マラッカ（マレーシア）

島田岳、佐藤勝也、鳴海一成、放射線抵抗性細菌 *Deinococcus geothermalis* における *pprA* 遺伝子の遺伝子破壊解析、BMB2015（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年12月1日～4日、神戸ポートアイランド（兵庫県

神戸市）

黒澤飛翔、佐藤勝也、鳴海一成、放射線抵抗性細菌 *Deinococcus grandis* におけるDNA修復応答制御遺伝子 *pprI* の機能解析、BMB2015（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年12月1日～4日、神戸ポートアイランド（兵庫県神戸市）

黒澤飛翔、面曾宏太、竹島創、佐藤勝也、鳴海一成、放射線抵抗性細菌におけるDNA修復応答制御遺伝子 *pprI* の機能解析、第16回極限環境生物学会年会、2015年11月8日～9日、東京水産大学品川キャンパス（東京都港区）

面曾宏太、佐藤勝也、鳴海一成、*Deinococcus grandis* における突然変異を誘発する遺伝子の機能解析、第16回極限環境生物学会年会、2015年11月8日～9日、東京水産大学品川キャンパス（東京都港区）

島田岳、佐藤勝也、鳴海一成、中等度好熱性及び放射線抵抗性を持つ多重極限環境微生物 *Deinococcus geothermalis* における *pprA* 遺伝子破壊解析、第16回極限環境生物学会年会、2015年11月8日～9日、東京水産大学品川キャンパス（東京都港区）

Issay Narumi, Disruption analysis of the *recJ* gene in *Deinococcus grandis*, The 10th International Conference on Extremophiles (Extremophiles 2014)、2014年9月7日～11日、サンクトペテルブルク（ロシア）

〔図書〕（計1件）

鳴海一成 他、コロナ社、極限環境生命 - 生命の起源を考え、その多様性に学ぶ、2014、232（pp.157-172、pp.207-218）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.toyo.ac.jp/~narumi/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鳴海 一成 (NARUMI, Issay)
東洋大学・生命科学部・教授
研究者番号：90343920

(2) 連携研究者

佐藤 勝也 (SATO, Katsuya)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子ビーム科学研究部門・上席研究員
研究者番号：90370402