

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：82648  
 研究種目：新学術領域研究  
 研究期間：2008～2012  
 課題番号：20107004  
 研究課題名（和文）NMR を利用したタンパク質および複合糖質の揺らぎの検出とその機能関連の探査  
 研究課題名（英文）NMR detection of conformational fluctuations of proteins and glycoconjugates for exploration of their correlations with biological functions  
 研究代表者  
 加藤 晃一（KATO KOICHI）  
 大学共同利用機関法人自然科学研究機構（岡崎共通研究施設）・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授  
 研究者番号：20211849

研究成果の概要（和文）：超高磁場 NMR 分光法と種々の生物物理学的研究手法を用いて、複雑なタンパク質・複合糖質およびそれらの超分子複合体の立体構造の揺らぎを探査した。特に、糖脂質クラスターと神経変性疾患に関わるタンパク質との動的な相互作用や、細胞内におけるタンパク質運命決定に関与する分子複合体の 3 次・4 次構造の動態を解析する新規な方法を開発することに成功し、これらを利用して生命分子の構造揺らぎと機能の関連を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Using ultra-high field NMR spectroscopy in conjunction with other biophysical methods, we characterized conformational fluctuations of proteins and glycoconjugates as well as their complexes. In particular, we successfully developed novel methods for detailed analyses of dynamic interactions between glycolipid clusters and proteins associated with neurodegenerative disorders and dynamics of tertiary and quaternary structures of protein complexes involved in protein-fate determinations in cells. By applying the methods developed, we elucidated relationships between conformational fluctuations and functions of biomolecules.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	12,800,000	3,840,000	16,640,000
2009 年度	15,200,000	4,560,000	19,760,000
2010 年度	13,500,000	4,050,000	17,550,000
2011 年度	18,100,000	5,430,000	23,530,000
2012 年度	12,700,000	3,810,000	16,510,000
総計	72,300,000	21,690,000	93,990,000

研究分野：構造生物学

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：NMR、揺らぎ、糖鎖、タンパク質、複合糖質

## 1. 研究開始当初の背景

前世紀末期に勃興したゲノムサイエンスの大きな潮流は、タンパク質の 3 次元構造の網羅的記述を推進してきた。こうした構造ゲノミクスプロジェクトにおいて、NMR 分光法はタンパク質分子の原子座標決定のための手法として主要な地位を占めている。しかし

ながら、タンパク質の機能発現の仕組みを真に理解するためには、静的な 3 次元構造を記述するだけでなく、水溶液中における分子の動態を明らかにする必要がある。すなわち、タンパク質分子が示す様々な時間的・空間的スケールの内部運動に関する情報を得ることが生命現象の理解において不可欠である。

NMR 分光法は、水溶液中におけるタンパク質の様々な時間域における揺らぎを原子レベルの分解能で検出することも可能である。ただし、これまでの NMR 構造生物学は、多くの場合、単純タンパク質を研究対象としており、しかも比較的分子量の可溶性ドメインを取り扱うことが主体となっていた。しかしながら、生命体を構成するタンパク質の大部分は糖鎖修飾をはじめとする翻訳後修飾を伴っており、また複数のドメインの協調的な連動を通じて精緻な分子機能を発揮している。これらのことを考慮すると、これまでの NMR 構造生物学が積極的に取り扱ってこなかった糖タンパク質やマルチドメインタンパク質を対象とした動的 3 次元構造研究の戦略構築が必要となる。

## 2. 研究の目的

NMR 分光法を中心とする構造生物学的手法を用いて、生体高分子の水溶液中におけるコンフォメーション揺らぎを検出し、得られた知見をもとに、分子およびその複合体の動的 3 次元構造を原子レベルの分解能で探査する。とりわけ、糖タンパク質、マルチドメインタンパク質、天然変性タンパク質などを対象とした揺らぎの解析を研究計画の中心におき、分子機能との連関を探索する。特に、内部運動の自由度が高く従来のアプローチでは構造解析が困難であった糖鎖や、複雑なタンパク質・複合糖質およびそれらの超分子複合体の動的 3 次元構造を、920MHz 超高磁場 NMR 装置を縦横に活用することで詳細に解析し、様々な時間的・空間的スケールの分子構造の揺らぎと分子認識の相関を明らかにすることを旨とする。

## 3. 研究の方法

### (1) NMR を用いた糖鎖のコンフォメーション揺らぎの探査

糖鎖の機能を詳細に理解するためには、その立体構造を溶液中での揺らぎを含めて明らかにする必要がある。本研究では、複雑な分岐構造をもつ糖鎖のコンフォメーションの揺らぎの解析を実施するために、安定同位体標識を施した糖鎖の還元末端に常磁性タグを導入する方法を検討した。そのために、真核細胞を適切な安定同位体標識化合物を含む培地中で培養することによって、代謝標識を施した糖タンパク質を大量に調製した。また、糖鎖の末端に常磁性タグを導入することにより、擬コンタクトシフトをはじめとする NMR における常磁性効果を観測した。得られた実験結果と、分子動力学計算の結果を照らし合わせることで、糖鎖のコンフォメーション揺らぎを原子レベルで評価した。

### (2) 糖鎖クラスターを舞台とする分子認識

## のダイナミクス

細胞表層における糖鎖はクラスターを形成してその機能を果たしていると考えられる。そこで本研究では、NMR を用いて糖鎖クラスターの動的性質を研究するため、バイセル等を利用したモデル系の構築を試みた。アルツハイマー病発症に關与するアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) やパーキンソン病の關連因子である  $\alpha$  シヌクレインとこれらの糖鎖クラスターとの相互作用様式を NMR を利用して解析した。こうして確立した方法をもとに、これまでに物理化学的な実体が明らかでなかった糖鎖-糖鎖相互作用についても NMR 解析を通じた検討を行った。

### (3) マルチドメイン・マルチサブユニットタンパク質の構造揺らぎの探査

マルチドメインタンパク質の 3 次構造および 4 次構造の動態を解明することは、その機能発現機構を理解するうえで重要である。本研究では、細胞内におけるタンパク質分解の目印となるユビキチン鎖および小胞体内におけるタンパク質フォールディングに關わるプロテインジスルフィドイソメラーゼ (PDI) を研究対象として NMR 解析による動的構造解析を実施し、機能発現メカニズムの連関を探索した。さらに、研究対象を多数のサブユニットからなるタンパク質 (プロテアソーム形成中間体やプロテアソーム活性化因子) に拡張し、サブユニット特異的に重水素標識したオリゴマータンパク質の中性子小角散乱 (SANS) 計測等を行うことにより、それらの 4 次構造の揺らぎを解析することを試みた。

## 4. 研究成果

### (1) NMR を用いた糖鎖のコンフォメーション揺らぎの探査

化学合成したガングリオシド糖鎖の還元末端に常磁性ランタニドイオンを導入する手法を確立し、それによって観測される擬コンタクトシフトのデータに基づいて、分子動力学計算を併用した糖鎖の動的立体構造解析法を開発した。その結果、主要なコンフォメーションのみならず、存在割合の低い安定構造を考慮することで擬コンタクトシフトの観測値が再現できることが明らかとなり、これにより溶液中での糖鎖の立体構造の揺らぎを高精密に記述する道が切り拓かれた (図 1)。さらに、本手法を柔軟性を有する分岐型糖鎖の動的構造解析へと拡張し、糖残基間の相互作用を通じて立体構造の揺らぎが制御されている様子を明らかにすることができた。

一方、N 型糖鎖のプロセッシングにかかわる酵素の遺伝子を破壊した酵母変異株を用いて、均一な化学構造を有する高マンノース型

糖鎖を大量に調製する方法を確立した。この際、 $^{13}\text{C}$  標識グルコースを代謝前駆体として用いることにより、糖鎖を均一にあるいは部位選択的な安定同位体標識を施すことができた。こうしてコンフォメーション揺らぎの精密解析法の応用範囲をより複雑な糖鎖に拡張することが可能となった。

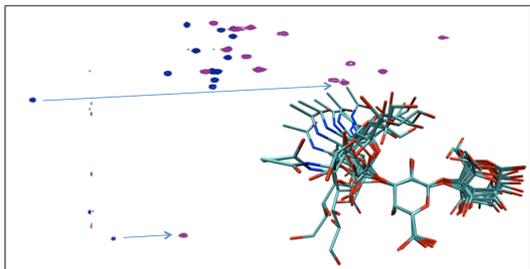


図 1. 常磁性プローブの導入による糖鎖の NMR スペクトル変化および分子動力学計算によって得られた立体構造の重ね合わせ。青色は  $\text{La}^{3+}$  添加時、赤色は常磁性ランタノイドイオンである  $\text{Tm}^{3+}$  添加時のスペクトル。アノマー位に由来するピークの変化を矢印で示した。S. Yamamoto *et al.* *Chem. Commun.* **48**, 4752-4754 (2012).

## (2) 糖鎖クラスターを舞台とする分子認識のダイナミクス

ミセルを利用した GM1 クラスターのモデルを用いて 920 MHz NMR 計測を行い、 $\text{A}\beta$  との相互作用様式を明らかにした。その結果、GM1 クラスターは、 $\text{A}\beta$  分子の  $\alpha$  ヘリックス形成を誘起する場を提供するとともにその空間配置を規定していることが明らかとなった (図 2)。さらに、細胞膜上の糖脂質クラスターを模倣した新規モデル膜を開発し、神経変性疾患タンパク質と糖脂質との過渡的な相互作用様式を明らかにすることができた。これにより、 $\text{A}\beta$  分子の糖脂質膜上にお

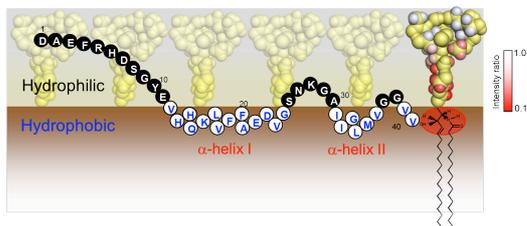


図 2. 超高磁場 NMR 解析により、GM1 クラスターの親水性/疎水性境界面に横たわるアミロイド  $\beta$  のトポロジーを明らかにした。M. Utsumi *et al.* *Glycoconjugate J.* **26**, 999-1006 (2009); M. Yagi-Utsumi, *et al.* *FEBS Lett.* **584**, 831-836 (2010).

ける特異的な構造転移および分子間相互用の実体を解明するとともに、 $\alpha$  シヌクレインの糖鎖構造に依存した相互作用の初期過程を NMR を用いて捉えることに成功し、疾患発症メカニズムの分子基盤解明の糸口がもたらされた。さらに、糖鎖クラスターモデル膜を体系的に活用し、これまで捉えることが困難であった糖鎖間の相互作用を直接観測することにも成功した。

## (3) マルチドメイン・マルチサブユニットタンパク質の構造揺らぎの探査

マルチドメインタンパク質である野生型ユビキチン 2 量体および PDI を対象に NMR を利用した構造解析を実施した。その結果、水溶液中においてこれらタンパク質は、ドメイン間の疎水表面を溶媒に露出した開構造と遮蔽した閉構造の間のコンフォメーション転移を利用して、分子認識機能を調節している仕組みを明らかにすることができた (図 3)。

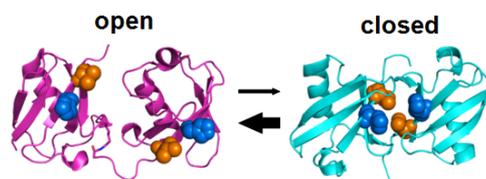


図 3. Lys48 を介して連結された野生型ユビキチン 2 量体は溶液中で 2 つのコンフォメーションの平衡にあるが、その主体は疎水表面を露出した開構造であった。His68 (橙) と Val70 (青) の側鎖を表示した。

T. Hirano *et al.* *J. Biol. Chem.* **286**, 37496-37502 (2011).

さらに、タンパク質の重水素標識を利用した SANS 法により、ホモオリゴマータンパク質のサブユニット交換の速度論解析を行う方法を開発することに成功した。これをプロテアソーム  $\alpha 7$  サブユニットのホモ 14 量体に応用したところ、これまでは 4 次構造中で等価な構造をしているとみなされていたサブユニットが、実際にはその動態において対称性が崩れていることが浮き彫りとなった (図 4)。

本方法は今後様々なオリゴマータンパク質に応用可能であり、4 次構造の揺らぎに関する有用な知見をもたらすことが期待される。

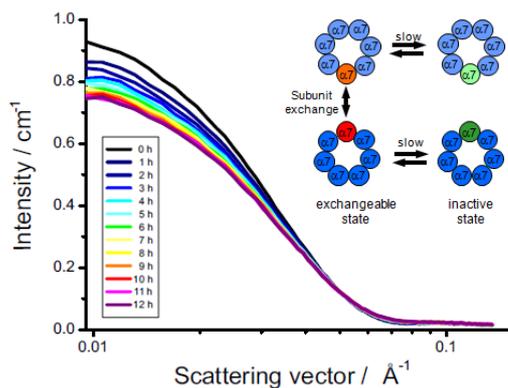


図4. SANS プロファイルの経時変化と、その解析結果に基づいて提唱したプロテアソーム $\alpha 7$ ホモ14量体のサブユニット交換反応のモデル。

M. Sugiyama *et al.* *Biophys. J.* **101**, 2037–2042 (2011).

#### 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 61 件)

1. M. Yagi-Utsumi, T. Kunihara, T. Nakamura, Y. Uekusa, K. Makabe, K. Kuwajima, and K. Kato, NMR characterization of interaction of GroEL with amyloid  $\beta$  as a model ligand. *FEBS Lett.* **587**, 605–609 (2013) 査読有.

DOI: 10.1016/j.febslet.2013.04.007

2. E. Kurimoto, K. Kuroki, Y. Yamaguchi, M. Yagi-Utsumi, T. Igaki, T. Iguchi, K. Maenaka, and K. Kato, Structural and functional mosaic nature of MHC class I molecules in their peptide-free form. *Mol. Immunol.* **55**, 393–399 (2013) 査読有.

DOI: 10.1016/j.molimm.2013.03.014

3. Y. Kamiya, K. Yanagi, T. Kitajima, T. Yamaguchi, Y. Chiba, and K. Kato, Application of metabolic  $^{13}\text{C}$  labeling in conjunction with high-field nuclear magnetic resonance spectroscopy for comparative conformational analysis of high mannose-type oligosaccharides. *Biomolecules* **3**, 108–123 (2013) 査読有.

DOI: 10.3390/biom3010108

4. T. Yamaguchi, T. Uno, Y. Uekusa, M. Yagi-Utsumi, and K. Kato, Ganglioside-embedding small bicelles for probing membrane-landing processes of intrinsically disordered proteins. *Chem.*

*Commun.* **49**, 1235–1237 (2013) 査読有.  
DOI: 10.1039/c2cc38016a

5. D. Fujita, K. Suzuki, S. Sato, M. Yagi-Utsumi, Y. Yamaguchi, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Takata, M. Noda, S. Uchiyama, K. Kato, and M. Fujita, Protein encapsulation within synthetic molecular hosts. *Nature Commun.* **3**, 1093 (2012) 査読有. DOI: 10.1038/ncomms2093

6. Y. Kamiya, Y. Uekusa, A. Sumiyoshi, H. Sasakawa, T. Hirao, T. Suzuki, and K. Kato, NMR characterization of the interaction between the PUB domain of peptide: *N*-glycanase and ubiquitin-like domain of HR23. *FEBS Lett.* **586**, 1141–1146 (2012) 査読有. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.027

7. S. Yamamoto, Y. Zhang, T. Yamaguchi, T. Kameda, and K. Kato, Lanthanide-assisted NMR evaluation of a dynamic ensemble of oligosaccharide conformations. *Chem. Commun.* **48**, 4752–4754 (2012) 査読有.  
DOI: 10.1039/C2CC30353A

8. H. Yagi, K. Ishimoto, T. Hiromoto, H. Fujita, T. Mizushima, Y. Uekusa, M. Yagi-Utsumi, E. Kurimoto, M. Noda, S. Uchiyama, F. Tokunaga, K. Iwai, and K. Kato, A non-canonical UBA-UBL interaction forms the linear-ubiquitin-chain assembly complex. *EMBO Rep.* **13**, 462–468 (2012) 査読有.  
DOI: 10.1038/embor.2012.24

9. Y. Kamiya, M. Yagi-Utsumi, H. Yagi, and K. Kato, Structural and molecular basis of carbohydrate-protein interaction systems as potential therapeutic targets. *Curr. Pharm. Des.* **17**, 1672–1684 (2011) 査読有.  
DOI: 10.2174/138161211796355074

10. T. Hirano, O. Serve, M. Yagi-Utsumi, E. Takemoto, T. Hiromoto, T. Satoh, T. Mizushima, and K. Kato, Conformational dynamics of wild-type Lys-48-linked diubiquitin in solution. *J. Biol. Chem.* **286**, 37496–37502 (2011) 査読有.  
DOI: 10.1074/jbc.M111.256354

11. M. Sugiyama, E. Kurimoto, H. Yagi, K. Mori, T. Fukunaga, M. Hirai, G. Zaccari, and K. Kato, Kinetic asymmetry of subunit exchange of homooligomeric protein as revealed by deuteration-assisted small-angle neutron scattering. *Biophys.*

*J.* **101**, 2037–2042 (2011) 査読有.  
DOI: 10.1016/j.bpj.2011.09.004

12. S. Yamamoto, T. Yamaguchi, M. Erdélyi, C. Griesinger, and K. Kato, Paramagnetic lanthanide tagging for NMR conformational analyses of N-linked oligosaccharides. *Chem. Euro. J.* **17**, 9280–9282 (2011) 査読有. DOI: 10.1002/chem.201100856

13. Y. Kamiya, S. Yamamoto, Y. Chiba, Y. Jigami, and K. Kato, Overexpression of a homogeneous oligosaccharide with <sup>13</sup>C labeling by genetically engineered yeast strain. *J. Biomol. NMR* **50**, 397–401 (2011) 査読有. DOI: 10.1007/s10858-011-9525-1

14. M. Nakasako, A. Maeno, E. Kurimoto, T. Harada, Y. Yamaguchi, T. Oka, Y. Takayama, A. Iwata, and K. Kato, Redox-dependent domain rearrangement of protein disulfide isomerase from a thermophilic fungus. *Biochemistry* **49**, 6953–6962 (2010) 査読有. DOI: 10.1021/bi1006089

15. K. Kato, Y. Yamaguchi, and Y. Arata, Stable-isotope-assisted NMR approaches to glycoproteins using immunoglobulin G as a model system. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **56**, 346–359 (2010) 査読有. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2010.03.001

16. M. Yagi-Utsumi, T. Kameda, Y. Yamaguchi, and K. Kato, NMR characterization of the interactions between lyso-GM1 aqueous micelles and amyloid  $\beta$ . *FEBS Lett.* **584**, 831–836 (2010) 査読有. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.01.005

17. M. Nishio, Y. Kamiya, T. Mizushima, S. Wakatsuki, H. Sasakawa, K. Yamamoto, S. Uchiyama, M. Noda, A. R. McKay, K. Fukui, H. -P. Hauri, and K. Kato, Structural basis for the cooperative interplay between the two causative gene products of combined factor V and factor VIII deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 4034–4039 (2010) 査読有. DOI: 10.1073/pnas.0908526107

18. O. Serve, Y. Kamiya, A. Maeno, M. Nakano, C. Murakami, H. Sasakawa, Y. Yamaguchi, T. Harada, E. Kurimoto, M. Yagi-Utsumi, T. Iguchi, K. Inaba, J. Kikuchi, O. Asami, T. Kajino, T. Oka, M. Nakasako, and K. Kato, Redox-dependent domain rearrangement of protein disulfide isomerase coupled with exposure of its substrate-binding

hydrophobic surface. *J. Mol. Biol.* **396**, 361–374 (2010) 査読有.  
DOI: 10.1016/j.jmb.2009.11.049

19. E. Sakata, T. Satoh, S. Yamamoto, Y. Yamaguchi, M. Yagi-Utsumi, E. Kurimoto, K. Tanaka, S. Wakatsuki, and K. Kato, Crystal structure of UbcH5b-ubiquitin intermediate: Insight into the formation of the self-assembled E2-Ub conjugates. *Structure* **18**, 138–147 (2010) 査読有. DOI: 10.1016/j.str.2009.11.007

20. N. Hosokawa, Y. Kamiya, D. Kamiya, K. Kato, and K. Nagata, Human OS-9, a lectin required for glycoprotein endoplasmic reticulum-associated degradation, recognizes mannose-trimmed N-glycans. *J. Biol. Chem.* **284**, 17061–17068 (2009) 査読有. DOI: 10.1074/jbc.M809725200

21. M. Utsumi, Y. Yamaguchi, H. Sasakawa, N. Yamamoto, K. Yanagisawa, and K. Kato, Up-and-down topological mode of amyloid  $\beta$ -peptide lying on hydrophilic/hydrophobic interface of ganglioside clusters. *Glycoconjugate J.* **26**, 999–1006 (2009) 査読有. DOI: 10.1007/s10719-008-9216-7

[学会発表] (計 159 件)

1. K. Kato, Molecular and structural basis for N-glycan-dependent determination of glycoprotein fates in cells. Glycobiology, Gordon Research Conference 2013 年 3 月 4 日. Ventura (USA).

2. K. Kato, Structural Views of Carbohydrate-Protein Interaction Systems as Potential Therapeutic Targets. Pure and Applied Chemistry International Conference 2013 (PACCON 2013) 2013 年 1 月 24 日. Chon Buri (Thailand).

3. K. Kato, Structural views of carbohydrate-protein interaction systems as potential therapeutic targets. 26 International Carbohydrate Symposium 2012 年 7 月 26 日. Madrid (Spain)

4. K. Kato, A systematic approach for structural glycoproteomics. The 23rd Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology 2011 年 10 月 7 日. Seoul (Korea).

5. K. Kato, Structural and dynamics views

of the ubiquitin-proteasome system. The 11<sup>th</sup> KIAS Conference on Protein Structure and Function 2011年10月6日. Seoul (Korea).

6. K. Kato, Structural and molecular basis of carbohydrate-protein interaction systems as potential therapeutic targets. 第31回内藤コンファレンス 2011年9月15日. シヤトレーゼガトーキングダムサッポロ (北海道).

7. K. Kato, Sugar-protein interaction systems as potential therapeutic targets. 98<sup>th</sup> Indian Science Congress 2011年1月5日. Chennai (India).

8. K. Kato, NMR characterization of conformations, dynamics, and interactions of glycoconjugates. The 25th International Carbohydrate Symposium 2010年8月3日. 幕張メッセ (千葉).

9. K. Kato, Stable-isotope-assisted NMR approaches to structural glycomics. 20<sup>th</sup> International Symposium on Glycoconjugates 2009年11月30日. San Juan (Puerto Rico).

10. K. Kato, Structural Glycobiology by NMR and Sugar Library Approaches. 3rd Asia-Pacific NMR symposium 2009年10月27日. Jeju (Korea).

[図書] (計8件)

1. K. Kato and Y. Yamaguchi, Glycoproteins and antibodies: Solution NMR studies. *Encyclopedia of Magnetic Resonance* (R. K. Harris and R. E. Wasylshen ed.), John Wiley (Chichester), **vol. 3**, pp. 1779-1790 (2012).

2. O. Serve, Y. Kamiya, and K. Kato, Redox-dependent chaperoning, following PDI footsteps. *Protein Folding* (E. C. Walters ed.), NOVA Science Publishers (New York), pp. 489-500 (2011).

3. 加藤晃一, 矢木真穂, 神経変性疾患にかかわる天然変性タンパク質の分子構造ダイナミクス. *Medical Bio 別冊 揺らぎと生体機能* (寺嶋正秀編), オーム社, pp. 32-37 (2010).

4. Y. Kamiya, D. Kamiya, R. Urade, T. Suzuki, and K. Kato, Sophisticated modes of sugar recognition by intracellular lectins

involved in quality control of glycoproteins. *Glycobiology Research Trends* (G. Powell and O. McCabe ed.), NOVA Science Publishers (New York), pp. 27-40 (2009).

5. 神谷由紀子, 加藤晃一, 細胞内レクチンによる糖蛋白質の輸送と品質管理の構造基盤. *糖鎖情報の独自性と普遍性* (古川鋼一, 遠藤玉夫, 岡 昌吾, 本家孝一, 加藤晃一 編集), 共立出版, pp. 1662-1669 (2009).

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 残余双極子相互作用の解析方法及び残余双極子相互作用解析用試薬

発明者: 藤田 誠, 佐藤宗太, 諸原 理, 加藤晃一, 山口芳樹

権利者: 国立大学法人東京大学, 大学共同利用機関法人自然科学研究機構, 独立行政法人理化学研究所

種類: 特許

番号: 特願 2009-057080

出願年月日: 平成 21 年 3 月 10 日

国内外の別: 国内

[その他]

研究成果に関する web ページ

<http://www.ims.ac.jp/topics/2012/121001.html>

<http://www.ims.ac.jp/topics/2010/110217.html>

<http://www.ims.ac.jp/topics/2009/100215.html>

<http://www.ims.ac.jp/topics/2009/100118.html>

新聞報道

日経産業新聞 2012年10月3日

日刊工業新聞 2012年10月3日

化学工業日報 2012年10月3日

薬事日報 2012年5月25日

中日新聞 2011年11月30日

科学新聞 2010年3月5日

日経産業新聞 2010年2月16日

科学新聞 2010年1月29日

日経産業新聞 2010年1月19日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 晃一 (KATO KOICHI)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構  
(岡崎共通研究施設)・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授

研究者番号: 20211849