

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19750149
 研究課題名 (和文) 細胞核内環境を再現するヒストン模倣ナノ粒子の作製とそれによる転写活性の制御
 研究課題名 (英文)

研究代表者
 三好 大輔 (MIYOSHI DAISUKE)
 甲南大学・先端生命工学研究所・講師
 研究者番号：50388758

研究成果の概要：

核酸の構造と熱力学的安定性に関して細胞核内を模倣した分子クラウディング条件下で検討した結果、分子クラウディングによって核酸の標準構造 (二重らせん構造) が不安定化し、核酸の非標準構造は安定化した。さらに、細胞核内に存在するヒストンの核酸結合部位を化学的に合成し、核酸構造の安定性に及ぼす効果を検討したところ、ヒストン模倣ペプチドによって、核酸の非標準高次構造のみが安定化することが示された。また、これらの知見を用いることで、テロメラーゼなどの酵素機能も制御できた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	0	1,800,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	450,000	3,750,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1) ヒストン、(2) 転写、(3) 核酸、(4) 分子クラウディング、(5) ナノ粒子
 (6) ワトソン-クリック塩基対、(7) フーグスティーン塩基対、(8) クロマチン

1. 研究開始当初の背景

生命化学研究における最も重要な目標の一つが、細胞内における生命分子 (核酸・タンパク質・糖鎖など) の挙動を定量的に解明することである。この目標を達成するために、現在、様々な方法論が展開されている。この

ような研究における機能分子の設計・開発や、マイクロアレイなどを用いた標的分子の網羅的解析は、試験管内環境において行われている。この試験管内環境は、実際に生命分子が存在し、機能する細胞内環境とは全く異なる。しかし、生命分子の構造や機能は、その

分子の化学的周辺環境と密接に関係している。そのため、上記の研究を定量的に遂行するためには、試験管内環境と細胞内環境の違いを考慮することが必要である。

細胞内には驚くべき密度で生体分子が存在することが可視化され、細胞内が、体積の30~40%が多様な生体分子に占有されている、分子クラウディングの状態にあることが明らかになった。すなわち、細胞内の分子は、細胞外実験で用いられる均一希薄溶液と大きく異なった環境にある。実際に、生体分子の構造、安定性、機能に及ぼす分子クラウディングの効果は、細胞内での生体分子のふるまいを解明する上で、最も重要な因子の一つであることが明らかになりつつある。しかし、細胞外環境である希薄溶液と比べ、分子クラウディング溶液中における生体分子の高次構造の熱力学的検討や機能活性の定量的解析は困難である。そのため、分子クラウディングが生体分子の挙動に及ぼす影響を定量的に検討した例は殆ど無かった。

そこで申請者は、分子クラウディング状態が核酸の構造に及ぼす影響を検討した。その結果、分子クラウディング状態における核酸の高次構造が、試験管内環境である希薄溶液中と全く異なることを見いだした。さらに、そのメカニズムについても定量的に検討し、水分子の活量変化が、核酸の塩基対様式に依存して構造安定性を決定していることを示した。しかし、上記の申請者らの研究成果は、分子クラウディング環境を誘起するために、ポリエチレングリコールなどの合成高分子を用いている。分子濃度という点に関しては、擬似細胞環境の模倣に成功しているが、細胞内環境を完全に再現するにはいたっていない。特に、核酸は細胞の核内に存在している。核内では、DNA がヒストンタンパク質に強固に結合している。すなわち、DNA が存在する細胞核内は DNA とヒストンが非常に高濃度に存在する状態である。しかし、このような状態における DNA の物性や挙動を化学的に解明しようとする試みはほとんど行われていない。

2. 研究の目的

DNA が実際に存在する細胞核内の化学的環境に着目することにより、DNA の構造や安定性、さらにその機能を解明するために有用な知見が得られると考えられる。さらに、細胞内環境因子が DNA を基質とする酵素群に及ぼす効果を検討することで、ヒストンの持つ転写活性調節（エピジェネティック）機能を合理的に再現することも可能となる。そこで本研究では、細胞内の環境因子が DNA や DNA を基質とする酵素の分子物性に及ぼす効果について定量的に検討し、遺伝子発現や細胞状態の合目的的制御を達成すること

を目的とした。さらに、環境因子のみならず、金属イオンや様々な低分子化合物に応答する核酸鎖を開発することにより、より精密に DNA の物性を制御することも試みた。

3. 研究の方法

DNA の構造や熱力学的安定性に及ぼす分子クラウディングの効果に関する一般則を解明するために、様々な高次構造を形成する DNA 鎖を設計・合成した。これらの核酸鎖の構造は、円二色性スペクトル・紫外吸収スペクトルの測定や、未変性ゲル電気泳動によって検討した。また、DNA 鎖の構造やその安定性に及ぼす様々な分子クラウディング剤の効果を検討するために、温度変化に伴う核酸構造の融解挙動を分光学的に観測した。さらに、得られた融解曲線を理論式によって解析することによって、熱力学的諸量を算出した。

同時に、DNA を基質とし、細胞のプログラム死（アポトーシス）の際に DNA を分解するヌクレアーゼや染色体末端のテロメア DNA 領域を伸長することで細胞のがん化や細胞寿命に関与することが知られているテロメラーゼ活性に及ぼす分子クラウディングの効果についても定量的に検討した。

4. 研究成果

全く同一の塩基配列をもちながら、Watson-Crick 塩基対によって逆平行型二重らせん構造を形成する DNA 鎖、および Hoogsteen 塩基対によって平行型二重らせん構造を形成する DNA 鎖を設計した（図1）。さらに、Watson-Crick 塩基対と Hoogsteen 塩基対の両方によって平行型三重らせん構造



図1 本研究で用いた DNA 鎖とその構造

を形成する DNA 鎖も設計した。これらを用いることで、DNA が形成する高次構造とその熱力学的安定性に及ぼす様々な分子クラウディング剤の効果を定量的に評価した。その結果、分子クラウディング剤によって、Watson-Crick 塩基対から形成される核酸の構造が一様に不安定化するのに対し、Hoogsteen 塩基対から形成される核酸の構造は分子クラウディング剤の種類に依存して大きく安定化する場合や不安定化することが見出された。これらの結果から、常に二重らせん構造を作り遺伝情報を保持していると考えられてきた DNA であるが、細胞内においては二重らせん以外の様々な構造を作り出す可能性が示された(図2) (J. Am. Chem. Soc. **131**, 3522 (2009)、Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, **26**, 589 (2007))。

細胞の中で、DNA が多様な形を作るのであ

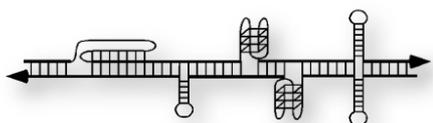


図2 本研究結果から類推される細胞内における DNA の多様な構造

れば、それが目印となって、様々な細胞内の働きが制御されている可能性がある。例えば、遺伝情報から細胞の機能に必要なたんぱく質を作り出す過程を DNA の構造の変化によって制御できる。また、細胞の中での DNA の形は、医薬品の開発にも重要であり、今後、このような多様な構造を標的にした医薬品開発の加速につながると期待される。

そこで、得られた成果を用いて、細胞で非常に重要な役割を果たす DNA を基質とし酵素の機能活性を制御することを実際に試みた。例えば、細胞内で DNA を分解する酵素(ヌクレアーゼ)の機能を合目的的に増幅、抑制することを試みた。4種類のヌクレアーゼの核酸分解活性をゲル電気泳動によって測定したところ、分子クラウディング剤として PEG (ポリエチレングリコール) を添加することで、エンドヌクレアーゼの活性を大幅に上昇させることができた。逆に同じ手法によりエキソヌクレアーゼの活性は減少した。ヌクレアーゼの構造や活性をより詳細に検討したところ、PEG の添加はエンドヌクレアーゼの触媒反応を約 30 倍も促進し、エキソヌクレアーゼの触媒活性を約 5 分の 1 に減少させることがわかった。この成果は、ヌクレアーゼの核酸の切断様式(核酸鎖の内部から切断するか末端から切断するか)の違いによって、PEG の効果がまったく逆になることを示している。このように、ヌクレアーゼの活

性を容易に制御できる方法を構築できた。(Nucleic Acids Res., **35**, 4086 (2007))。

さらに、染色体末端のテロメア DNA の長さを伸長することで細胞の寿命を決定するテロメラーゼの機能活性を制御することを試みた。その結果、低分子量のクラウディング剤の添加により、テロメラーゼ活性が向上し、高分子量のクラウディング剤の添加によってテロメラーゼ活性が抑制されることが明らかになった(図3) (Angew. Chem. Int. Ed. **47**, 9034 (2008))。この成果は、掲載された Angew. Chem. Int. Ed 誌において中表紙として掲載されるなど、国際的にも高く評価されている。このように細胞を模倣した環境下において、核酸の構造安定性や酵素の機能活性を合目的的に調節できたことは、本研究の目標である「転写活性の合目的的制御」を満たす成果であるといえる。さらに、細胞核内に存在するヒストンが核酸と結合している部位を化学的に合成し、核酸の構造安定性に及ぼす効果についても定量的に検討した。その結果、ヒストン模倣ペプチドによって、フーグスティーン塩基対から形成される核酸の構造のみが安定化することが見出された (Nucleic Acids Symp. Ser. (Oxf), **51**, 167 (2007))。この結果は、細胞内で転写活性を制御しているクロマチン構造の状態変化に対応するものとして非常に興味深い。また、化学修飾や低分子化合物を用いて核酸の構造や安定性を制御する方法も見出した (ChemBioChem, **9**, 1040 (2008)、J. Am. Chem. Soc., **129**, 5919 (2007)、Tetrahedron Lett., **48**,

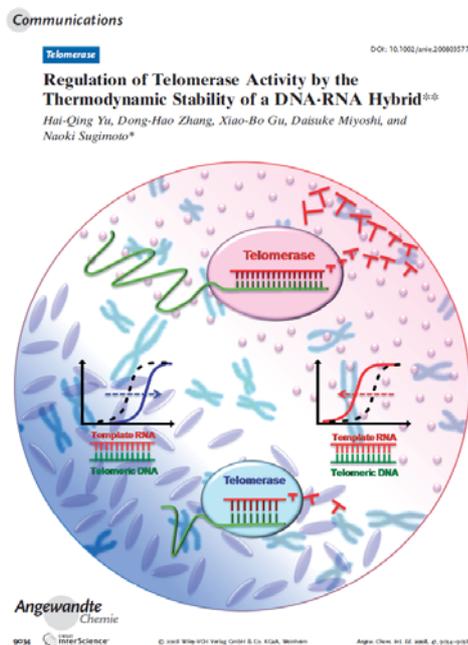


図3 本研究成果が掲載された Angewandte Chem 誌の中表紙

8514 (2007))。以上のように、本研究の目標の達成する成果が得られた。

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 20 件)

- 1 D. Miyoshi, K. Nakamura, H. Tateishi-Karimata, T. Ohmichi, and N. Sugimoto, Hydration of Watson-Crick base pairs and dehydration of Hoogsteen base pairs inducing structural polymorphism under molecular crowding conditions, *J. Am. Chem. Soc.* 131, 3522-3531 (2009). 査読有
- 2 J. Matsui, J. Nagano, D. Miyoshi, K. Tamaki, N. Sugimoto, An approach to peptide-based ATP receptors by a combination of random selection, rational design, and molecular imprinting, *Biosens. Bioelectron. in press* (2009). 査読有
- 3 三好大輔, 分子メタモルフォーゼー—環境に応答する DNA—, *生命化学研究レター*, 29, 9-14 (2009). 査読無
- 4 D. Miyoshi, K. Nakamura, S. Muhuri, H. T. Karimata, and N. Sugimoto, Thermodynamics of DNA structures under molecular crowding conditions with neutral and positive charged cosolutes, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 52, 413-414 (2008). 査読無
- 5 H. Yu, D. Zhang, X. Gu, D. Miyoshi, and N. Sugimoto, Telomerase activity regulated by thermodynamic stability of DNA•RNA hybrid *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 9034-9038 (2008). 査読有
- 6 D. Miyoshi and N. Sugimoto Molecular crowding effects on structure and stability of DNA, *Biochimie*, 90, 1040-1051 (2008). 査読無
- 7 T. Murashima, D. Sakiyama, D. Miyoshi, M. Kuriyama, T. Yamada, T. Miyazawa, and N. Sugimoto, Cationic porphyrin induced a telomeric DNA to G-quadruplex form in water, *Bioinorg. Chem. Appl.*, 294756 (2008). 査読有
- 8 6 T. Yamauchi, D. Miyoshi, T. Kubodera, M. Ban, A. Nishimura, and N. Sugimoto, Riboswitches for enhancing target gene expression in eukaryotes, *ChemBioChem*, 9, 1040-1043 (2008). 査読有
- 9 G. Song, C. Chen, X. Qu, D. Miyoshi, J. Ren, and N. Sugimoto, Small-molecule-directed assembly of DNA: a gold-nanoparticle-based strategy for screening of a DNA duplex binders, *Adv. Mater.*, 20, 706-710 (2008). 査読有
- 10 三好大輔・杉本直己, 外部刺激に応答する

機能性核酸—核酸ならではの機能を活用したナノバイオマテリアルの設計—, *化学工業* (化学工業社), 59 (11), 21-27 (2008). 査読無

- 11 T. Murashima, K. Hayata, Y. Saiki, J. Matsui, D. Miyoshi, T. Yamada, T. Miyazawa, and N. Sugimoto, Synthesis, structure and thermal stability of fully hydrophobic porphyrin-DNA conjugates, *Tetrahedron Lett.*, 48, 8514-8517 (2007). 査読有
- 12 K. Nakamura, H. Karimata, T. Ohmichi, D. Miyoshi, and N. Sugimoto, Effects of cosolutes on the thermodynamic stability of parallel DNA duplex and triplex, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 51, 167-168 (2007). 査読無
- 13 H. Karimata, D. Miyoshi, T. Fujimoto, K. Koumoto, Z.-M. Wang, and N. Sugimoto, Conformational switch of a functional nanowire based on the DNA G-quadruplex, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 51, 251-252 (2007). 査読無
- 14 D. Miyoshi, H. Karimata, and N. Sugimoto, Hydration regulates thermodynamic stability of DNA structures under molecular crowding conditions Nucleosides, *Nucleotides and Nucleic Acids*, 26, 589-595 (2007). 査読有
- 15 Y. Sasaki, D. Miyoshi, and N. Sugimoto Regulation of DNA nucleases by molecular crowding, *Nucleic Acids Res.*, 35, 4086-4093 (2007). 査読有
- 16 D. Miyoshi, H. Karimata, Z.-M. Wang, K. Koumoto, N. Sugimoto, Artificial G-wire Switch with 2,2'-Bipyridine Units Responsive to Divalent Metal Ions, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 5919-5925 (2007). 査読有
- 17 J. Matsui, S. Goji, T. Murashima, D. Miyoshi, S. Komai, A. Shigeyasu, T. Kushida, T. Miyazawa, T. Yamada, K. Tamaki, and N. Sugimoto, Molecular Imprinting Under Molecular Crowding Conditions: an Aid to the synthesis of a High-capacity Polymeric Sorbent for Triazine Herbicides *Anal. Chem.*, 79, 1749-1757 (2007). 査読有
- 18 三好大輔, DNA 四重らせん構造を細胞内環境因子で制御する, *生体機能関連化学部会 News Letter*, 22 (3), 14-17 (2007). 査読無
- 19 杉本直己・三好大輔, DNA デザイン—機能性分子開発への道しるべ—, *化学*, 62 (9), 28-32 (2007). 査読無
- 20 三好大輔・杉本直己, DNA を用いたバイオ計測—センシング核酸の開発と新展開—, *未来材料*, 7 (6), 10-18 (2007). 査読無

[学会発表] (計 34 件)

- 1 佐々木義晴・三好大輔・杉本直己,

- NanoBioNow(23) 紫外線照射サケ白子 DNA の紫外線吸収スペクトル, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月, 千葉
- 2 三好大輔・中村かおり・Muhuri Sanjukta・杉本直己, NanoBioNow(21) DNA の構造安定性に及ぼすヒストン模倣ペプチドの効果, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月, 千葉
 - 3 藤本健史・三好大輔・杉本直己, NanoBioNow(20) DNA 四重鎖構造の熱力学的安定性に及ぼすループ領域の役割, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月, 千葉
 - 4 三村健太・Hai-Quing Yu・Dong-Hao Zhang・三好大輔・杉本直己, NanoBioNow(19) テロメア DNA の構造安定性とテロメラーゼ活性の相関, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月, 千葉
 - 5 山内隆寛・三好大輔・徳井美里・神谷久弥・松永将義・杉本直己, NanoBioNow(17) 麹菌由来リボスイッチの機能改変, 日本化学会第 89 回春季年会, 2009 年 3 月, 千葉
 - 6 D. Miyoshi, Non-canonical DNA structures for dynamic nanodevices, FIBER International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, 平成 20 年 9 月, 神戸
 - 7 D. Miyoshi, H. T. Karimata, Z.-M. Wang, K. Koumoto, N. Sugimoto, Artificial DNA forming metal-responding nanowire, RSC Conference; Chemistry in the New World of Bioengineering and Synthetic Biology, Oxford, 平成 20 年 9 月, 英国
 - 8 三好大輔・中村かおり・Muhuri Sanjukta・狩俣寿枝・杉本直己, 核酸の構造安定性に及ぼす分子クラウディングとヒストン模倣ペプチドの影響, 第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム, 平成 20 年 9 月, 神奈川
 - 9 藤本健史・三好大輔・三村健太・狩俣寿枝・杉本直己, DNA 四重鎖の構造形成におけるカチオンと水分子の役割, 第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム, 平成 20 年 9 月, 神奈川
 - 10 Zhang Dong-Hao・Yu Hai-Qing・三好大輔・杉本直己, 分子クラウディング環境下におけるテロメラーゼ活性の検討, 第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム, 平成 20 年 9 月, 神奈川
 - 11 D. Miyoshi, K. Nakamura, S. Muhuri, H. T. Karimata, N. Sugimoto, Thermodynamics of DNA structures under molecular crowding conditions with neutral and positive charged cosolutes, Joint Symposium of the 18th International Roundtable on Nucleosides, nucleotides and Nucleic Acids and the 35th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, 平成 20 年 9 月, 京都
 - 12 三好大輔・狩俣寿枝・Z.-M. Wang・甲元一也・杉本直己, DNA nanostructures that respond to chemical stimuli, ICOMC2008, 平成 20 年 7 月, フランス
 - 13 三好大輔・Hai-Qing Yu・狩俣寿枝・杉本直己, 核酸の高次構造変化を利用した機能性ナノバイオマテリアルの開発, ナノバイオ若手ネットワークシンポジウム, 平成 20 年 6 月, 静岡
 - 14 三好大輔, Polymorphic nature of structure and stability of telomere DNAs depending on cellular surrounding factors, 九州大学グローバル COE プログラム第 1 回国際ワークショップ, 平成 20 年 6 月, 福岡
 - 15 三好大輔・Hai-Qing Yu・Dong-Hao Zhang・杉本直己, 分子クラウディング状態における長鎖テロメア DNA の構造と安定性, 日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会, 平成 20 年 5 月, 東京
 - 16 D. Miyoshi・S. Nakano・H. Karimata・M. Inoue・K. Nakamura・H. Oka・Z.-M. Wang・K. Koumoto・N. Sugimoto, Development of Functional Molecules Based on Nucleic Acids, 2008 Medical Chemistry and Developmental Therapeutics Symposium, Tucson, 平成 20 年 4 月, 米国
 - 17 三好大輔, 化学的刺激に応答する機能性核酸マテリアルの開発, 日本化学会第 88 回春季年, 2008 年 3 月, 東京
 - 18 狩俣寿枝・三好大輔・藤本健史・甲元一也・Zhong-Ming, Wang・杉本直己, NanoBioNow (10) 周辺の分子環境に応答する DNA ナノスイッチの構築, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月, 東京
 - 19 狩俣寿枝・三好大輔・藤本健史・甲元一也・Zhong-Ming, Wang・杉本直己, NanoBioNow (10) 周辺の分子環境に応答する DNA ナノスイッチの構築, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月, 東京
 - 20 張東浩・三好大輔・杉本直己, NanoBioNow (9) The structure of G-quadruplex for 5'-UTR mRNA of bcl-2 under molecular crowding condition, 日本化学会第 88 回春季年会 2008 年 3 月, 東京
 - 21 村嶋貴之・三好大輔・松井淳・宮澤敏文・山田隆己・杉本直己, NanoBioNow(7)カチオン性ポルフィリンによる DNA 四重鎖の構造制御, 日本化学会第 88 回春季年会 2008 年 3 月, 東京
 - 22 佐伯裕美・村嶋貴之・松井淳・三好大輔・宮澤敏文・山田隆己・杉本直己, NanoBioNow(6) ポルフィリン修飾核酸を含む DNA 二重鎖の構造と安定性, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月, 東京
 - 23 三好大輔・K. Dutta・S. Muhuri・井上真美子・杉本直己, NanoBioNow(5) DNA 二重鎖による機能性 DNA 四重鎖の配向化, 日本化学会第 88 回春季年会 2008 年 3 月,

- 東京
- 24 藤本健史・狩俣寿枝・三好大輔・杉本直己, NanoBioNow(4) DNA 四重鎖の熱力学的安定性に及ぼすカルテットとループの安定性の寄与, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月, 東京
- 25 中村かおり・狩俣寿枝・三好大輔・大道達雄・杉本直己, NanoBioNow(3) 共存溶質の分子クラウディングによるフーグステーション塩基対からなる DNA 構造の安定化, 日本化学会第 88 回春季年会, 2008 年 3 月, 東京
- 26 狩俣寿枝・三好大輔・藤本健史・甲元一也・Z.-M. Wang・杉本直己, Conformational switch of a functional nanowire based on the DNA G-quadruplex, 5th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2007 年 11 月, 東京
- 27 中村かおり・狩俣寿枝・大道達夫・三好大輔・杉本直己, Effects of cosolutes on the thermodynamic stability of parallel DNA duplex and triplex, 5th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2007 年 11 月, 東京
- 28 D. Miyoshi・S. Nakano・H. Karimata・M. Inoue・K. Nakamura・Y. Uotani・H. Oka・Z.-M. Wang・K. Koumoto・N. Sugimoto, Development of functional nanobiodevices with DNAs, 2nd European Conference on Chemistry for Life Sciences, 2007 年 9 月, ポーランド
- 29 三好大輔・Hai-Qing Yu・狩俣寿枝・杉本直己, 擬似細胞環境下における長鎖テロメア核酸の構造と熱力学的安定性, 日本化学会生体関連化学部会シンポジウム, 2007 年 9 月, 仙台
- 30 三好大輔・井上真美子・杉本直己, 化学入力に応答するユニバーサル DNA 論理素子の開発, 日本化学会バイオテクノロジー部会シンポジウム, 2007 年 9 月, 仙台
- 31 三好大輔・井上真美子・杉本直己, TELOMERE DNA-BASED LOGIC GATES, The 2nd International Workshop on Approaches to Single-Cell Analysis, 2007 年 9 月, 東京
- 32 D. Miyoshi・S. Nakano・H. Karimata・M. Inoue・K. Nakamura・Y. Uotani・H. Oka・Z.-M. Wang・K. Koumoto・N. Sugimoto, Design and Development of Functional Molecules Based on Nucleic Acids, Gordon Research Conference (Nucleosides, Nucleotides & Oligonucleotides), 2007 年 7 月, 米国
- 33 三好大輔・井上真美子・杉本直己, 細胞内環境因子に応答するユニバーサル DNA ロジックゲートの構築, 日本ケミカルバイオロジー研究会 第 2 回年会, 2007 年 5

- 月, 京都
- 34 D. Miyoshi・H.Q. Yu・H. Karimata・N. Sugimoto, Development of Functional DNAs Based on G-Quadruplexes, First International Meeting of Quadruplex DNA, 2007 年 4 月, 米国

〔図書〕 計 (1) 件
三好大輔・杉本直己, 核酸医薬の分子設計, 核酸医薬の最前線, 1-11 (2009) .

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等
http://www.konan-first.jp/graduate/ti_204_a.html

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
三好大輔 甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER)
研究者番号 : 50388758
- (2) 研究分担者 ()
研究者番号 :
- (3) 連携研究者 ()
研究者番号 :