

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：82508

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23114008

研究課題名(和文)セントロメア構成因子によるクロマチンネットワークの解析

研究課題名(英文)Analysis of chromatin network involving centromere functional components

## 研究代表者

舩本 寛(Masumoto, Hiroshi)

公益財団法人かずさDNA研究所・先端研究部・室長

研究者番号：70229384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 99,100,000円

研究成果の概要(和文)：非コードDNA上の染色体機能を合成反復DNAと融合タンパクから構成的につくり出し、セントロメア機能と連係するクロマチンネットワークの解明を進めた。CENP-CとCENP-Iは、キネトコア機能形成とCENP-Aクロマチンのエピジェネティックな補充との両反応に要として働くことを明らかにした。さらに、CENP-C下流因子であるMis18複合体と相互作用するヒストンアセチル化酵素KAT7を同定した。KAT7の遺伝子破壊細胞ではCENP-A集合量が減少した。KAT7によるH3K14アセチル化が、ヒストン交換反応を活性化し、HJURPによるCENP-Aクロマチンの補充を促進することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We examined chromatin assembly network at centromeres by synthetically generating functional structures using synthetic repetitive DNAs and combination of various fusion protein tetherings. Results indicated that CENP-C and CENP-I are key connecting factors for the functional kinetochore assembly and an epigenetic CENP-A chromatin replenishment. Further, we identified the interaction between M18BP1, a CENP-A assembly factor just downstream of CENP-C, and acetyltransferase KAT7/HBO1/MYST2. Knocking out KAT7 in HeLa cells reduced centromeric CENP-A levels. Acetylation of histone H3K14 induced by KAT7 provides competence for histone turnover/exchange activity and prevents Suv39h1-mediated heterochromatin invasion into centromeres. And thus, this reaction promotes HJURP mediated CENP-A replenishment on the repetitive DNA.

研究分野：分子生物学

キーワード：非コードDNA サテライトDNA セントロメア ヘテロクロマチン CENP-A ヒストンアセチル化酵素 CENP-B Suv39H1

1. 研究開始当初の背景

ゲノムの安定維持に必須な複製、分配、転写、組換え等に関わる各染色体機能は、非コード DNA 領域上(セントロメア、テロメア、インターメア等)に形成される。このような染色体機能は共通する構成因子との「クロマチンネットワーク」により互いに連係して細胞高次機能の制御にも関わっていると予想されるが、その詳細は不明なままである。このうち染色体分配機能に関わるセントロメアは、反復 DNA 領域に形成され、非コード DNA と染色体機能との連係機構の解析には最適な系の一つである。セントロメア領域には微小管が相互作用するキネトコア構造が形成され、このセントロメア領域で染色体の動きや染色分体の接着・分離のタイミングも調節される(図1)。しかし、必ずしもキネトコア構成因子が反復 DNA に対して1:1の配列特異性のみで集合する訳ではない。このセントロメアの同じ反復 DNA にはヘテロクロマチンも集合し、セントロメア機能調節との関わりが指摘されている。更に、DNA 損傷修復や他の機能因子がセントロメアへ集合する例も多数報告され、セントロメアは染色体の維持制御ネットワークの主要センターとしても注目される。そこで本研究では、染色体機能の維持・制御に係るクロマチンネットワークのメカニズムを明らかにするために、ヒト人工染色体システムを用いた「作って調べる」構成的手法により研究を進めた(図1)。

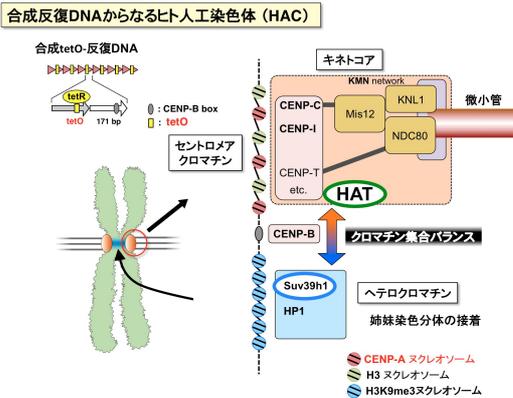


図 1. 合成反復 DNA からなるヒト人工染色体

2. 研究の目的

本新学術領域研究の目標の一つは、多様なゲノム機能が非コード DNA を介して「クロマチンネットワーク」と連係しながら、どのように維持・制御されているのか具体的なメカニズムを明らかにすることである。そこで本研究では、人工染色体を用い、セントロメア機能構造をつくり出し、多様な構成因子の集合機構を明らかにする。更に、セントロメアとヘテロクロマチン、テロメア、複製、組換え、転写、損傷修復などの各非コード DNA 上の染色体諸機能との連係を制御するクロ

マチンネットワーク機構の解明と細胞高次機能との関連性に迫ることを目標とする。

3. 研究の方法

本研究代表者は、ヒトセントロメア由来の反復 DNA を培養細胞へ導入することで、細胞自身が de novo に 47 本目のヒト人工染色体を作り上げるシステムを開発した。この人工染色体は、細胞増殖サイクルに依存して安定に複製・分配・維持される独立の一本の染色体である。さらに、合成反復 DNA から作製した人工染色体では、反復 DNA 中に組み込んだ tetO 配列に各種 tetR 融合タンパク質を結合させ、セントロメア機能の再構築を多様な段階で再現可能である(図1)。この合成反復 DNA 配列からなる人工染色体や異所的染色体挿入部位を用いて、セントロメア、キネトコア構成因子、多種多様なヒストン修飾因子、クロマチンリモデリング因子等を結合させ、セントロメア機能構造の階層的集合機構の詳細を明らかにし、クロマチンネットワークを介して染色体諸機能が細胞高次機能とどのように関わるかについて調べる。

4. 研究成果

(1)人工染色体と異所的挿入部を用いた「作って調べる」手法により、セントロメアのエピジェネティックなマークである CENP-A クロマチンを集合させる能力を指標に、多様な構成因子を4つの機能的階層グループ(図2, Class I-IV)に分類した(論文6, 2015, JCS)。さらにこの解析により、CENP-C と CENP-I は、キネトコア機能形成と CENP-A クロマチンの維持補充との両反応経路で要として働くことを明らかにした(論文6)。

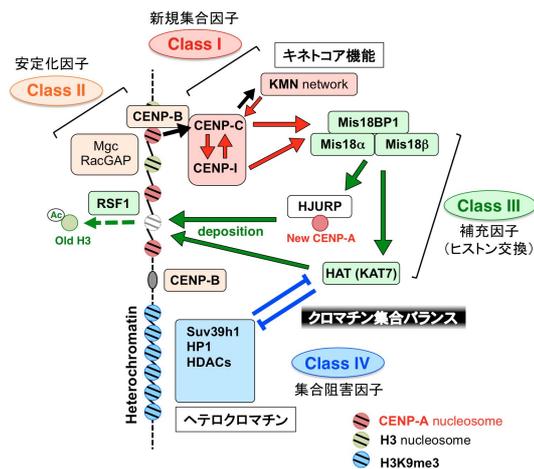


図 2. セントロメアクロマチン集合ネットワーク

(2) セントロメアの反復 DNA 結合タンパクである CENP-B (Class II 因子)は、CENP-A クロマチンの安定維持にも関することを明らかにした(論文7, 2015, NAR: 図2)。

(3) ヒストンアセチル化酵素 HAT は、セントロメア反復 DNA へのヘテロクロマチンの侵入をブロックして CENP-A クロマチンの集合

を促進することを明らかにした(論文 21, 2012, EMBOJ:論文 8, 2015, ChromosomeRes: 図 1 & 2)

(4) CENP-C の下流因子である Mis18 複合体にヒストンアセチル化酵素(HAT)の KAT7 が結合すること、KAT7 はヒストン H3K14 をアセチル化し、リモデリング因子 RSF1 を集合させ、ヒストン交換反応を促進すること等を明らかにした。これらの反応により、Mis18 複合体の下流で KAT7 は、セントロメアへのヘテロクロマチンの侵入をブロックすると共に、HJURP による CENP-A クロマチンの集合を促進することを証明した(論文 2, 2016, Dev Cell: 図 2)。KAT7 は別名 HBO1 や MYST2 として DNA 複製開始や転写活性化にも関わる HAT である。今回の結果は、ヒストン交換反応を促進するクロマチンネットワークを介して染色体諸機能との関係やヘテロクロマチン化による抑制からの解除を調節すること示しており、細胞高次調節の一端を明らかにした。

(5) 霊長類ではヒトおよび類人猿のセントロメアに限定されると考えられていた CENP-B box (反復 DNA に保存されている CENP-B 結合配列) が新世界ザルでもセントロメア反復 DNA 中に存在し機能していることを示した(論文 3, 2016, Biol.Lett: 中山班古賀との共同研究)。さらに新世界ザルの多様な種で、セントロメア反復 DNA 中に CENP-B box を多様なレベルで且つ独立に獲得して CENP-B が機能している結果を得た(論文 1, 2016, Sci.Report)。これらの解析により、非コード DNA の典型であるセントロメア反復 DNA への新たな機能獲得が進化の過程でどのように起るのかについて極めて興味深い結果を得た。

(6) cDNA のゲノムへの挿入は多くの場合不活性化を免れなが、人工染色体へ挿入したヒト巨大ゲノム遺伝子はマウス個体で 8 世代を経ても組織特異的な発現様式を維持し続けることを示し、ゲノム非コード領域インターメアの種を越えた重要性を示唆した。(論文 10, 2015, Chromosoma)

## 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 25 件)(全て査読有り)

1. Kugou K, Hirai H, \*Masumoto H and \*Koga A.: Formation of functional CENP-B boxes at diverse locations in repeat units of centromeric DNA in New World monkeys. *Scientific Report*, 6:27833. (2016) doi: 10.1038/srep27833.
2. Ohzeki J, Shono N, Otake K, Martins NMC, Kugou K, Kimura H, Nagase T, Larionov V, Earnshaw WC, Masumoto H\*: KAT7/HBO1/MYST2 regulates CENP-A chromatin assembly by antagonizing Suv39h1-mediated centromere inactivation. *Developmental Cell*, 37: 413–427. (2016) doi: 10.1016/j.devcel.2016.05.006.
3. Suntronpong A<sup>#</sup>, Kugou K<sup>#</sup>, Masumoto H, Srikulnath K, Ohshima K, Hirai K and Koga A: CENP-B box, a nucleotide motif involved in centromere formation, occurs in a New World monkey. *Biology Letters*, 12, pii: 20150817. (2016) doi: 10.1098/rsbl.2015.0817.
4. Kim JH, Lee HS, Lee NC, Goncharov NV, Kumeiko V, Masumoto H, Earnshaw WC, Kouprina N, Larionov V: Development of a novel HAC-based "gain of signal" quantitative assay for measuring chromosome instability (CIN) in cancer cells. *Oncotarget*, 7:14841-14856. (2016) doi: 10.18632/oncotarget.7854.
5. Martins NMC, Bergmann JH, Shono N, Kimura H, Larionov V, Masumoto H and Earnshaw WC: Epigenetic engineering shows that a human centromere resists silencing mediated by H3K27me3/K9me3. *Mol Biol Cell*. 27:177-96. (2016) doi: 10.1091/mbc.E15-08-0605.
6. Shono N, Ohzeki J, Otake K, Martins NMC, Nagase T, Kimura H, Larionov V, Earnshaw WC, Masumoto H\*: CENP-C and CENP-I are key connecting factors for kinetochore and CENP-A assembly. *J Cell Science*. 128:4572-87. (2015) doi: 10.1242/jcs.180786.
7. Fujita R<sup>#</sup>, Otake K<sup>#</sup>, Arimura Y, Horikoshi N, Miya Y, Shiga T, Osakabe A, Tachiwana H, Ohzeki J, Larionov V, Masumoto H\*, and Kurumizaka H\*: Stable complex formation of CENP-B with the CENP-A nucleosome. *Nucleic Acids Res*. 43:4909-22. (2015) doi:10.1093/nar/gkv405
8. Ohzeki J, Larionov V, Earnshaw WC, and Masumoto H\*: Genetic and epigenetic regulation of centromeres: A look at HAC formation. *Chromosome Res*. 23:87-103. (2015) doi: 10.1007/s10577-015-9470-z.
9. Kononenko A, Lee NC, Liskovych M, Masumoto H, Earnshaw WC, Larionov V, Kouprina N: Generation of a conditionally self-eliminating HAC gene delivery vector through incorporation of a tTAVP64 expression cassette. *Nucleic Acids Res*. 43:e57. (2015) doi: 10.1093/nar/gkv124.
10. Hasegawa Y, Ishikura T, Hasegawa T, Watanabe T, Suzuki J, Nakayama M, Okamura Y, Okazaki T, Koseki H, Ohara O, Ikeno M, and Masumoto H\*: Generating a transgenic mouse line stably expressing human MHC surface antigen from a HAC carrying multiple genomic BACs. *Chromosoma*, 124:107-118. (2015) doi: 10.1007/s00412-014-0488-3
11. Kononenko AV, Bansal R, Lee NC, Grimes BR, Masumoto H, Earnshaw WC, Larionov

- V, Kouprina N: A portable BRCA1-HAC (human artificial chromosome) module for analysis of BRCA1 tumor suppressor function. *Nucleic Acids Res.* 42(21). (2014) doi: 10.1093/nar/gku870.
12. Erliandri I, Fu H, Nakano M, Kim JH, Miga KH, Liskovych M, Earnshaw WC, Masumoto H, Kouprina N, Aladjem MI, Larionov V: Replication of alpha-satellite DNA arrays in endogenous human centromeric regions and in human artificial chromosome. *Nucleic Acids Res.* 42:11502-16. (2015) doi: 10.1093/nar/gku835.
  13. Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, Sharif J, Takahashi D, Atarashi K, Nakayama M, Onawa S, Fujimura Y, Takahashi M, Ikawa T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Tajima S, Masumoto H, Ohara O, Honda K, Hori S, Ohno H, Koseki H, Hase K: The epigenetic regulator Uhrfl facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells. *Nat Immunol.* 15:571-579 (2014) doi: 10.1038/ni.2886.
  14. Dai X, Otake K, You C, Cai Q, Wang Z, Masumoto H and Wang Y: Identification of Novel  $\alpha$ -N-Methylation Modification of CENP-B That Regulates Its Binding to the Centromeric DNA, *J Proteome Res.* 12:4167-75. (2013) doi: 10.1021/pr400498y
  15. Lee H-S, Lee NC, Grimes BR, Samoshkin A, Kononenko AV, Bansal R, Masumoto H, Earnshaw WC, Kouprina N, Larionov V\*: A new assay for measuring chromosome instability (CIN) and identification of drugs that elevate CIN in cancer cells. *BioMed Central Cancer.* 13:252, (2013) doi: 10.1186/1471-2407-13-252.
  16. Lee NC, Kononenko AV, Lee H-S, Tolkunova EN, Liskovych MA, Masumoto H, Earnshaw WC, Tomilin AN, Larionov V, Kouprina N: Protecting a transgene expression from the HAC-based vector by different chromatin insulators. *Cell Mol Life Sci.* 70:3723-3737. (2013) doi: 10.1007/s00018-013-1362-9
  17. Tachiwana H, Miya Y, Shono N, Ohzeki J, Osakabe A, Otake K, Larionov V, Earnshaw WC, Masumoto H\* and Kurumizaka H\*: Nap1 regulates proper CENP-B binding to nucleosomes, *Nucleic. Acid. Res.*, 41:2869-2880, (2013) \*equal correspondence, doi:10.1093/nar/gks1464
  18. Gross S, Catez F, Masumoto H and Lomonte P: Centromere Architecture Breakdown Induced by the Viral E3 Ubiquitin Ligase ICP0 Protein of Herpes Simplex Virus Type 1. *PLOS ONE*, 7:e44227, (2012) doi: 10.1371/journal.pone.0044227
  19. Kouprina N, Samoshkin A, Erliandri I, Nakano M, Lee H-S, Fu H, Iida Y, Aladjem M, Oshimura M, Masumoto H, Earnshaw WC and Larionov V: Organization of Synthetic Alphoid DNA Array in Human Artificial Chromosome (HAC) with a Conditional Centromere. *ACS Synth. Biol.* 1:590-601, (2012) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568986/
  20. Bergmann JH, Martins NM, Larionov V, Masumoto H, Earnshaw WC: HAcKING the centromere chromatin code: insights from human artificial chromosomes. *Chromosome Res.* 20:505-519, (2012) doi: 10.1007/s10577-012-9293-0.
  21. Ohzeki J, Bergmann JH, Kouprina N, Noskov V, Nakano M, Kimura H, Earnshaw WC, Larionov V and Masumoto H: Breaking the HAC Barrier: Histone H3K9 acetyl/methyl balance regulates CENP-A assembly. *EMBO J*, 31:2391-2402, (2012) doi: 10.1038/emboj.2012.82.
  22. Bergmann JH, Jakubsche J, Martins NM, Nakano M, Kimura H, Kelly DA, Turner BM, Masumoto H, Larionov V and Earnshaw WC: Epigenetic Engineering: Histone H3K9 acetylation is compatible with kinetochore structure and function, *J. Cell Science*, 125:411-421, (2012) doi: 10.1242/jcs.090639.
  23. Takada Y, Naruse C, Costa Y, Shirakawa T, Tachibana M, Sharif J, Kezuka-Shiotani F, Kakiuchi D, Masumoto H, Shinkai Y, Ohbo K, Peters AH, Turner JM, Asano M, Koseki: HP1 $\gamma$  links histone methylation marks to meiotic synapsis in mice. *Development.* 138:4207-17, (2011) doi: 10.1242/dev.064444.
  24. Kim J-H, Kononenko A, Erliandri I, Kim T, Nakano M, Iida Y, Barrett CJ, Oshimura M, Masumoto H, Earnshaw WC, Larionov V & Kouprina N: Human Artificial Chromosome (HAC) vector with a conditional centromere for correction of genetic deficiencies in human cells. *PNAS* 108:20048-53, (2011) doi: 10.1073/pnas.1114483108.
  25. Bergmann JH, Rodríguez MG, Martins NMC, Kimura H, Kelly DA, Masumoto H, Larionov V, Jansen LET and Earnshaw WC: Epigenetic engineering shows H3K4me2 is required for HJURP targeting and CENP-A assembly on a synthetic human kinetochore. *EMBO J.* 30:328-340, (2011) doi: 10.1038/emboj.2010.329.
- 〔学会発表〕(計14件)
1. 舩本寛、大関淳一郎、庄野暢晃、大竹興一郎、久郷和人、岡崎孝映: セントロメアへの CENP-A とヘテロクロマチンの集合機構、第 33 回染色体ワークショップ、松島一の坊、宮城、2016 年 1 月 13 日、(口頭)
  2. 舩本寛: セントロメアへの CENP-A クロマチンとへ

- テロクロマチンの集合機構 高等研プロジェクト第3回「クロマチン・デコーディング」研究会、国際高等研、京都 2015年12月19日(招待)
3. **Masumoto H**: "A Human Artificial Chromosome: a powerful tool for investigating the centromere/kinetochore assembly and a gene delivery vector", The Future of Biomedicine 2015 conference, 9/2-9/7, at the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia, (Invited)
  4. **舩本寛**: セントロメア・サテライトDNAへのCENP-Aとヘテロクロマチンの集合機構 高等研プロジェクト第2回「クロマチン・デコーディング」研究会、国際高等研、京都 2015年3月19日(招待)
  5. **Masumoto H**: "The centromeric acetyl/methyl histone modification balance regulates CENP-A assembly on alphoid DNA", The Gordon Research Conference on Centromere Biology, 2014, 7/27- 8/01 at Bentley University in Waltham, MA, United States. (Invited)
  6. **舩本寛**: ヒト人工染色体を用いたセントロメアとヘテロクロマチンの集合機構の解析、高等研プロジェクト第1回「クロマチン・デコーディング」研究会、国際高等研、2014年3月28日30日(招待)
  7. **舩本寛**、**大関淳一郎**、**中野めぐみ**、**Larionov V** and **Earnshaw WC**: 細胞へ導入されたDNAの運命、第84回日本遺伝学会大会、博多、2012年9月24-26日(招待)
  8. **Ohzeki J**, **Shono N**, **Otake K**, **Nakano M**, **Earnshaw WC**, **Larionov V**, **Nagase T**, **Masumoto H**: Exploring of centromere acetylating mechanism using tetO-alphoid system, 第30回染色体ワークショップ、第11回核ダイナミクス研究会、淡路夢舞台国際会議、2012年12月19-21日(口頭)
  9. **Shono N**, **Ohzeki J**, **Nakano M**, **Nagase T**, **Earnshaw WC**, **Larionov V**, **Masumoto H**: Analysis of centromere chromatin assembly using tetO/tetR synthetic DNA system, 第35回日本分子生物学会、福岡国際会議場、2012年12月11-14日(口頭)
  10. **Masumoto H**, **Ohzeki J**, **Nakano M**, **Vladimir N**, **Kouprina N**, **Earnshaw WC** and **Larionov V**: Heterochromatin assembly balance determines the fate of de novo kinetochore formation on satellite DNA, 第63回日本細胞生物学会大会、札幌、2012年6月27-29日(ミニシンポジウム主催)
  11. **舩本寛**: ヒト人工染色体を創って調べる。第84回日本生化学会大会、京都、2011年9月21-23日(シンポジウム招待)
  12. **Masumoto H**, **Ohzeki J**, **Nakano M**, **Kouprina N**, **Larionov V**, **Earnshaw WC**: Chromatin assembly balance determines the fate of de novo kinetochore formation on satellite DNA, 第34回日本分子生物学会年会、横浜 2011年12月13-16日(ワークショップ招待)
  13. **大関淳一郎**、**庄野暢晃**、**中野めぐみ**、**William C. Earnshaw**, **Vladimir Larionov**, **長瀬隆弘**、**舩本寛**: セントロメアをアセチル化する機構の探索、第29回染色体ワークショップ、仙台、2011年1月25-27日(口頭)
  14. **Masumoto H**, **Ohzeki J**, **Nakano M**, **Kouprina N**, **Larionov V** and **Earnshaw WC**: A chromatin assembly balance on satellite DNA determines the fate of de novo kinetochore and HAC formation Japanese-German JSPS and DFG-funded workshop "Centromeres and Artificial Chromosomes", Leibniz Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research (IPK), Gatersleben, Germany, 31 October - 3 November (2011) (招待)
- 〔図書〕(計2件)
1. **大関淳一郎**、**舩本寛**: ゲノムを支えるインターメアの機能、DOJIN BIOSCIENCE シリーズ「非コードDNAの機能」、小林武彦編集、化学同人、(2015)
  2. **舩本寛**: セントロメア形成を決定するクロマチン集合バランス、生体の科 62(5):458-459 (2011)
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計 1件)
- 名称: A method for positively or negatively regulating the assembly of newly synthesized CENP-A to exogenous alphoid DNA containing CENP-B boxes in mammalian cell lines.  
発明者: **Masumoto H**, **Ohzeki J**, **Larionov V**, **Earnshaw WC**:  
権利者: かずさDNA研究所  
種類: PCT/JP2012/007384  
番号: No.61/562,825  
出願年月日: Nov. 22 (2012)  
国内外の別: 国際
- 取得状況(計 1件)  
名称: Rapid generation of long synthetic centromeric tandem repeats for mammalian chromosome formation  
発明者: **Larionov V.**, **Earnshaw WC.**, **Gassman R.**, **Kandels-Lewis S.**, **Masumoto H.**, **Nakano M.**, **Noskov V.**, **Kouprina N.**, **Barrett CJ.** and **Cardinale S.**  
権利者: NIH  
種類: US Patent  
番号: 9,139,849  
取得年月日: September 22, 2015  
国内外の別: 国際

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.kazusa.or.jp/j/laboratories/lab\\_ce.html](http://www.kazusa.or.jp/j/laboratories/lab_ce.html)

[http://www.kazusa.or.jp/j/information/re\\_info/2016/0607.html](http://www.kazusa.or.jp/j/information/re_info/2016/0607.html)

[http://www.kazusa.or.jp/j/information/re\\_info/2016/0509\\_03.html](http://www.kazusa.or.jp/j/information/re_info/2016/0509_03.html)

[http://www.kazusa.or.jp/j/information/re\\_info/2015/1111.html](http://www.kazusa.or.jp/j/information/re_info/2015/1111.html)

[http://www.kazusa.or.jp/j/information/re\\_info/2015/0507\\_02.html](http://www.kazusa.or.jp/j/information/re_info/2015/0507_02.html)

[http://www.kazusa.or.jp/j/information/re\\_info/2015/0507.html](http://www.kazusa.or.jp/j/information/re_info/2015/0507.html)

[http://www.kazusa.or.jp/j/information/re\\_info/2014/1020\\_03.html](http://www.kazusa.or.jp/j/information/re_info/2014/1020_03.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

舂本 寛 (MASUMOTO Hiroshi)  
(公益財団法人)かずさ DNA 研究所・室長  
研究者番号：70229384

### (2) 研究分担者: なし

### (3) 連携研究者

中野 めぐみ (NAKANO Megumi)  
(公益財団法人)かずさ DNA 研究所・研究員  
研究者番号：50542825

大関 淳一郎 (OHZEKI Jun-ichirou)  
(公益財団法人)かずさ DNA 研究所・研究員  
研究者番号：30514088

### (4) 研究協力者

岡崎 孝映 (OKAZAKI Kouei)  
(公益財団)かずさ DNA 研究所・主任研究員  
研究者番号：70213923

久郷 和人 (KUGOU Kazuto)  
(公益財団)かずさ DNA 研究所・研究員  
研究者番号：60554425