

令和元年6月5日現在

機関番号：34506

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02283

研究課題名（和文）核酸構造の多様性に基づく新規の遺伝暗号Dimensional Codeの解析

研究課題名（英文）Analysis of Dimensional Code in Central Dogma based on Polymorphic Nucleic Acid Structures

研究代表者

杉本 直己（Sugimoto, Naoki）

甲南大学・先端生命工学研究所・教授

研究者番号：60206430

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 36,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、化学環境の効果を検討して非二重らせん構造の物理化学的な解析を行い、セントラルドグマのDimensional Codeとして想定される非二重らせん構造の機能を分子レベルで明らかにし、人工分子を用いてDimensional Codeを人為的に制御することを目的に研究を進めた。研究期間を通じて、細胞内の化学環境に応答する非二重らせん構造に関する種々の物理化学的パラメータを得た。得られた知見を基に、非二重らせん構造を誘起、安定化する人工分子、人工核酸などを設計、合成した。さらに、これらの分子を、複製、転写、翻訳などのセントラルドグマに重要な反応の制御に活用できることを細胞内外で示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、化学環境に応答する非二重らせん構造の分子挙動を物理化学的に明らかにした。これにより、核酸構造の安定性に影響する化学的な要因（水素結合、スタッキング相互作用、静電相互作用など）を考慮した合理的な設計で、特定の核酸構造に結合する人工分子の設計技術を飛躍的に発展できる。本研究で示した、非二重らせん構造を標的とした分子による遺伝情報の発現制御は、「化学」に基づいた後天的疾患の制御技術などの確立に有用であると考えられる。このような研究は学術的、社会的な価値が高く、本研究による成果は、研究分野をリードする国際的に著名な学術雑誌に掲載されるだけでなく、新聞等を通じて社会一般にも紹介された。

研究成果の概要（英文）：In this study, physicochemical analyses of non-canonical nucleic acid structures were performed in consideration of the effect of chemical environment in cells. The functions of the non-canonical nucleic acid structures, which are assumed as Dimensional Code of central dogma in this research, have been clarified at the molecular level. This study also tried artificial regulation of the Dimensional Code by rationally designing molecules that induce and stabilize the non-canonical nucleic acid structures. Throughout the study, various physicochemical parameters in different chemical environments were obtained. Based on the obtained findings, we designed and synthesized artificial small molecules and nucleic acids that specifically interact with the target non-canonical nucleic acid structure. Furthermore, the molecules were applied for controlling fundamental reactions in central dogma, such as replication, transcription, and translation, both inside and outside cells.

研究分野：核酸化学、生体関連化学

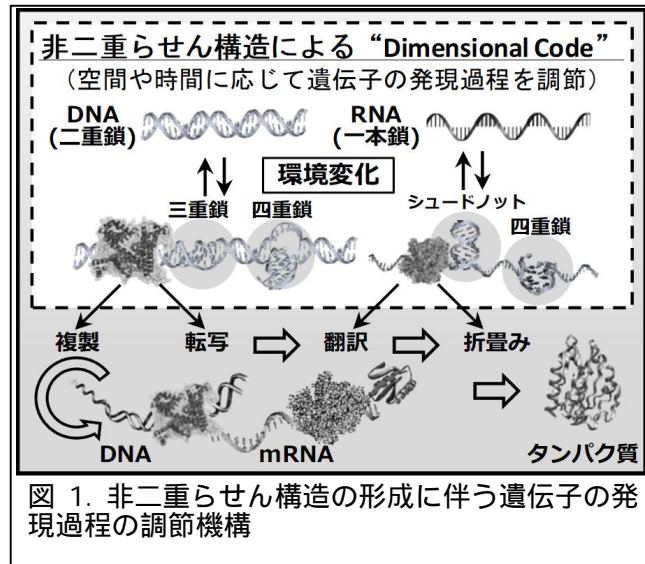
キーワード：非二重らせん構造 化学環境 エネルギーデータベース 分子クラウディング 遺伝子発現 分子間相互作用 構造変化 セントラルドグマ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞内の分子環境は、タンパク質、核酸、代謝産物など、様々な分子が高濃度で存在する分子クラウディング環境(分子が混み合った状態)として特徴づけられる。このような分子クラウディング環境においては、一般的な生化学実験が行われる希薄溶液環境と比較して、生体分子の物理化学的な特性が大きく異なってくることが知られている。

種々の生体分子の中でも、核酸分子(DNA および RNA)は、周囲の分子環境の影響を受けやすい。研究代表者らは、細胞内の「分子クラウディング環境」を考慮した実験系を構築し、核酸分子の構造や安定性を物理化学的な側面から定量的に解析してきた。その結果、分子クラウディング環境下では核酸の二重らせん構造が不安定化する一方、三重らせん構造や四重らせん構造、あるいは枝分かれ構造といった非標準的な核酸構造(非二重らせん構造)が安定化することを見出している。このような知見に呼応するように、細胞内で DNA や RNA が実際に非二重らせん構造を形成していることも明らかになりつつある。これらの知見は、細胞内環境で安定化される非二重らせん構造が、何かしらの重要な役割を担って遺伝子の発現を調節していることを想起させる。特に遺伝子の発現過程においては、複製、転写、翻訳などの反応の進行に伴い核酸の構造は形成と解離を繰り返すことになる。また、反応が進行するそれぞれの場(核、細胞質、あるいはタンパク質との複合体内部など)において、核酸分子の周囲の環境は大きく異なると考えられる。これらのことから、核酸の非二重らせん構造は、細胞内における空間や時間といった情報にตอบสนองし、セントラルドグマの反応過程を調節する役割を担っていると考えられる。これは、生命固有の塩基配列に基づいた調節機構(Sequence Code)とは異なり、高次構造の多様性に基づいた新たな調節機構(Dimensional Code)という事ができる(図1)。



2. 研究の目的

本研究では、化学環境の効果を考慮して非二重らせん構造の物理化学的な解析を行い、セントラルドグマの Dimensional Code として想定される非二重らせん構造の機能を分子レベルで明らかにする。さらに、化学環境の変化に応じて非二重らせん構造を誘起する分子を合成し、Dimensional Code を人為的に制御する。

3. 研究の方法

[1] 非二重らせん構造の安定性や形成速度を、核酸構造のエネルギーパラメータとして「得る」。

セントラルドグマに存在する各反応の場(核内環境、細胞質内環境など)を模倣した実験系を構築し、複製、転写、翻訳などの反応に影響を与える核酸の非二重らせん構造を物理化学的に解析する。細胞内の化学環境変化を考慮し、温度、pH、圧力、基質濃度、イオン強度などを变化させた際の構造安定性や構造形成速度への影響を定量的に評価する。

[2] エネルギーパラメータに基づき、非二重らせん構造の安定性を調節する分子を「生む」。

非二重らせん構造の安定化エネルギーに影響する分子間の相互作用エネルギーを考慮し、相互作用に伴って非二重らせん構造の機能を制御しうる人工分子を構築する。低分子化合物や人工核酸を中心に、特定の非二重らせん構造を認識して結合する人工分子を設計・合成する。

[3] 合成した分子を用いて、生体反応の制御が可能であることを「示す」。

「生む」研究で合成した人工分子を用いて、非二重らせん構造が関与するセントラルドグマの各反応の効率、核酸自身の機能(触媒活性など)、核酸と他の分子との相互作用などが変動することを細胞内外で示す。

4. 研究成果

[1] 非二重らせん構造の安定性や形成速度を、核酸構造のエネルギーパラメータとして「得る」。

(1-1) 非二重らせん構造のエネルギーパラメータの解析

細胞内の分子クラウディング環境を含め、種々の化学環境が及ぼす非二重らせん構造の安定性や構造そのものへの影響を系統的に解析した。代表的な非二重らせん構造であるグアニン四重らせん構造(G 四重鎖構造)に関して、異なる分子量の共存溶質による影響を構造学的観点から解析するために、スロベニア NMR センターの研究グループとの国際共同研究を行い、パ

ラレル型の G 四重鎖構造を形成する DNA を用いて NMR による構造解析を行った。その結果、水の活量低下で間接的に G 四重鎖構造を安定化する低分子量のエチレングリコールと、直接的な相互作用と排除体積効果によって G 四重鎖構造を安定化する高分子量のポリエチレングリコールによる立体構造への異なる影響を明らかにした (*Nucleic Acids Res.*, 46, 8, 4301 (2018))。分子クラウディング環境下における G 四重鎖構造の詳細な構造解析は、その構造の生物学的意義、あるいはその機能発現機構の解明に重要な知見を与えると考えられる。本研究では、非天然型の塩基対を組むことでアンチパラレル型に構造様式が固定された人工の G 四重鎖構造を設計、合成し、その安定性の定量的な解析も行った。その結果、金属イオンのサイズと、G 四重鎖構造のトポロジーに依存した水和状態が、G 四重鎖構造のトポロジーおよびその安定性を決める重要な要因となることを示した (*J. Inorg. Biochem.*, 166, 190 (2017))。これらの知見は、G 四重鎖構造以外にも、DNA が形成する非二重らせん構造として、遺伝性神経疾患の原因となり得る 3 塩基の繰り返し配列(トリプレット・リピート(d(CXG) (X = A, C, G または T)))の解析を行った。分子クラウディング環境下における熱安定性の解析を行った結果、トリプレット・リピートが形成する X-X ミスマッチを有するヘアピン構造が、ミスマッチ塩基対周囲の水和構造の違いにより、分子クラウディング環境下での不安定化の度合いが大きく異なることが示された (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 496, 601 (2018))。この成果は、トリプレット・リピート病に関わる核酸構造の形成機構を理解する上で重要であり、これらの核酸構造を標的とした人工分子を設計するための重要な知見となる。

RNA が形成する特徴的な高次構造とその機能に関しても、代謝産物にตอบสนองして構造変化を引き起こし、遺伝子の発現を調節する機能性 RNA (リボスイッチ) を対象に、代謝産物に結合する RNA 領域 (アプタマドメイン) の構造と標的代謝産物との相互作用を分子クラウディング環境で解析した。その結果、分子クラウディング環境中ではアプタマドメインの初期構造が崩れた状態にあるものの、代謝産物との結合に伴ってダイナミックな構造変化を示すことが見出された (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 23, 6868 (2018))。このような特性は、リボスイッチが遺伝子の発現をダイナミックに調節するためにも重要であると考えられ、分子クラウディングの環境でこそ現れてくる RNA 構造の新たな側面を明らかにした。さらに、RNA の構造変化に依存したエンタルピー変化 (ΔH) が、RNA の高次構造を安定化するマグネシウムイオンが存在しない条件下でも、RNA と代謝産物とが分子クラウディング環境中で相互作用できる大きな要因であることが示された。

(1-2) 非二重らせん構造によって変動する遺伝子発現過程の解析

本研究では、天然に存在する核酸配列、あるいは人工的に設計したモデル配列を用いて、非標二重らせん構造複製反応、転写反応、翻訳反応の各反応過程に及ぼす影響を、その熱安定性と構造様式 (トポロジー) の観点から解析した。

複製反応への影響に関しては、G 四重鎖構造、および i-motif 構造を中心に検討を行った。その結果、G 四重鎖構造、i-motif 構造共に、DNA ポリメラーゼによる DNA の複製反応を阻害することが明らかとなった (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 114, 9605 (2017))。G 四重鎖構造に関しては、パラレル型、アンチパラレル型、ハイブリッド型といったトポロジーの違いによって、複製反応の阻害効果が異なることを見出した。さらに、溶液環境により G 四重鎖構造のトポロジーが変化することで複製反応の阻害効果も同様に変動することが明らかとなった。これらの成果は、環境応答型の非標準核酸構造のトポロジーにより、複製反応の変動が細胞内で起こっている可能性を示唆する重要な知見である。

転写反応に関しては、転写反応の進行に伴って変化する鑄型 DNA 鎖状の非二重らせん構造を解析した。その結果、安定な G 四重鎖を形成できる鑄型 DNA は、転写反応によりその形成が促進され、鑄型 DNA と非鑄型 DNA のシトシンに富んだ配列が三重鎖構造を形成できる場合は、転写前に形成されていた G 四重鎖構造が転写反応によって解離することが示された (*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 92, 3, 572 (2019))。このことは、鑄型鎖と非鑄型鎖との間の動的な相互作用により、鑄型 DNA 上に形成される非標準構造が変動し、遺伝子発現の制御に機能している可能性を示唆している。

翻訳反応に関しては、がん遺伝子から転写される mRNA の非翻訳領域の配列をモデルに、共存する核酸分子による G 四重鎖構造の構造形成過程および遺伝子発現への影響を解析した。ここでは、がん細胞の中での存在量が増大することが知られる転移 RNA (tRNA) に着目して評価した。その結果、tRNA が共存溶質として存在している環境では、転写反応直後の G 四重鎖構造の形成が有意に減少し、その結果として mRNA からの遺伝子発現量が上昇することを明らかにした (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 14315 (2016))。本研究成果は、細胞内に普遍的に存在する tRNA が、分子間の相互作用で別の RNA の構造を変化させて遺伝子の発現を調節するという、従来の考えを越えた機能を有している可能性を示している。さらに本研究では、G 四重鎖構造などによって翻訳反応が一時的に停滞することによるタンパク質構造への影響を評価するために、翻訳反応の停滞が起こるように終始コドンを除いた mRNA を用いて翻訳反応の評価を行った。N 末端側で多量体を形成し得るタンパク質では、翻訳反応の停滞が起こることで、伸長途中にあるタンパク質の構造が定まらないうちに分子間の相互作用が起こり、機能が失われたタンパク質の凝集塊が形成される可能性があることを見出した。さらに、英国 University of Cambridge の研究グループとの国際共同研究により、大腸菌の中でも同様のタ

ンパク質の凝集体形成が起こることを明らかにした (*Nat. Struct. Mol. Biol.*, 25, 279 (2018))。様々な生物に由来するホモ多量体タンパク質に、C 末端側に複合体形成領域が存在していることも見出し、本研究成果は、ホモ多量体タンパク質の構造と機能がより複雑なものへと進化する間に、翻訳途中のタンパク質間相互作用によるミスフォールディングが起こらないように構造が淘汰されてきたと考えられる。

[2] エネルギーパラメータに基づき、非二重らせん構造の安定性を調節する分子を「生む」。

(2-1) 非二重らせん構造に相互作用する低分子化合物

中国科学院の研究グループとの国際共同研究を行い、天然には存在しない L 体のモノマーから構成される DNA (L-DNA) を用いて、ヌクレアーゼに耐性を示す非天然型 G 四重鎖構造を構築すると共に、この非天然型 G 四重鎖構造に結合する化合物の合成を行った (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 15723 (2018))。L 体のモノマーから形成される DNA の構造は、天然の DNA の鏡像体となり、これを特異的に認識できる化合物は、DNA を使った分子機械や論理デバイスなどの材料開発にとっても有用な分子となる。また、特定の条件においてのみ遺伝子発現の制御を行うための化合物として非常に有用である。

(2-2) 非二重らせん構造を誘起する人工核酸

本研究では、東京工業大学の研究グループとの共同研究により、テトラエチレングリコール (TEG) を修飾した核酸塩基を開発した。開発した人工塩基をループとなる領域に挿入した人工の G 四重鎖構造は、天然の DNA から構成される G 四重鎖構造と比較して安定化されることが明らかとなった。そこで、神戸大学の研究グループとの共同研究により TEG 修飾された塩基を有する G 四重鎖構造が安定化される化学的要因を分子動力学計算により解析した。その結果、これまで注目されていなかった新しい相互作用 (CH- π 相互作用) によって、G 四重鎖構造が安定化されることが明らかとなった (*Nucleic Acids Res.*, 45, 12, 7021 (2017))。この成果は、細胞内のほとんどの分子に存在する CH 結合が、CH- π 相互作用を通じて G 四重鎖構造の安定化に寄与する可能性を示唆する重要な知見を与えた。

RNA を標的とした人工核酸として、ペプチド骨格を有するペプチド核酸 (PNA) の構築も行った。米国 Binghamton University の研究グループとの国際共同研究により、非天然の塩基構造を有する PNA を開発した。本研究では、開発した PNA が配列特異的に RNA の二重らせん構造を認識して PNA/RNA 三重鎖構造を形成する特性を利用し、アデニンからイノシンへの RNA 編集反応 (A-to-I 編集) を高感度に検出することに成功した (*Chem. Commun.*, 52, 7935 (2016))。本研究で構築した PNA は、細胞状態の変化に伴い A-to-I 編集が起こる RNA を標的とすることで、細胞状態を感知しつつ遺伝子の発現を人為的に制御する技術への応用が可能であると考えられる。さらに本研究では、PNA/RNA 三重鎖構造の形成反応における熱力学的、速度論的な定量解析を行い、低い pH 環境で安定な三重鎖構造が形成されることを明らかにした (*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 18, 32002 (2016))。そのため、がん細胞内の pH 環境変化に応答し、遺伝子発現を制御する人工核酸分子としての活用も期待される。

[3] 合成した分子を用いて、生体反応の制御が可能であることを「示す」。

任意の配列領域に非二重らせん構造を誘起し、生体反応を制御することができる人工核酸として、標的配列に二重鎖構造を形成しつつその近傍に分子間で G 四重鎖構造を形成する人工核酸を設計した。合成した人工核酸を用いてヒト免疫不全ウイルス (HIV) 由来の RNA 上に人工 G 四重鎖構造を形成させたところ、逆転写反応を阻害することに成功した。さらに、上述の TEG 化学修飾した人工塩基を用いることで、G 四重鎖構造がさらに安定化して逆転写反応の阻害効果が増強されることが明らかとなった (*ChemBioChem.*, 17, 1399 (2016))。本研究では逆転写反応を標的として人工核酸による生体反応の制御を示したが、任意の領域に分子間での安定な G 四重鎖を誘起する技術は、転写、翻訳、テロメア伸長などの反応の抑制にも活用でき、種々の反応に関わる疾患を標的とした核酸医薬の開発にも展開できると考えられる。

細胞内環境で引き起こされる化学修飾により物性が変化した G 四重鎖構造を標的とし、人工核酸を補うことでその構造及び機能を回復させて生体反応を制御することも試みた。韓国浦項工科大学の研究グループとの国際共同研究を行い、G 四重鎖構造を安定化する効果を示すピレン分子を化学修飾した短鎖のグアニン連続配列を構築した。構築した人工核酸は、酸化損傷した G 四重鎖構造の一本の鎖と置き換わり、他の三本の鎖と安定に分子間での G 四重鎖構造を形成した。またその結果として、酸化によって失われていた G 四重鎖構造の複製反応の制御機能を回復させることに成功した (*J. Am. Chem. Soc.*, 140, 17, 5774 (2018))。鎖の置き換えを利用して分子間で G 四重鎖構造を形成させる技術は、グアニンに富んだ配列が存在するプロモーター領域などで転写反応を調節していることが知られている G 四重鎖構造が酸化損傷を受けた場合、その機能を回復させることができる汎用性の高い技術となり得る。

本研究では、人工分子による非標準核酸構造への損動とは別に、細胞内の化学環境自体に損動を与えることで、非標準核酸構造が関与する遺伝子の発現を調節することにも研究を展開した。G 四重鎖構造の熱安定性がカリウムイオンの濃度に依存して大きく変動すること、細胞が発現するカリウムチャンネルタンパク質の量ががん細胞の悪性化に伴い上昇することに着目し、細胞内のカリウム濃度という化学環境が、G 四重鎖構造を形成し得るプロモーターからのがん関連遺伝子の発現量変動を引き起こしていることを見出した。さらに、カリウムチャンネルタン

パク質の発現を人為的にノックダウンし、細胞内のカリウム濃度を上昇させることで、悪性化したがん細胞内での遺伝子の発現量を、正常細胞と同程度にまで調節することにも成功した(*J. Am. Chem. Soc.*, 140, 642 (2018))。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 33 件)

A. B. Rode, T. Endoh, and N. Sugimoto, Crowding Shifts the FMN Recognition Mechanism of Riboswitch Aptamer from Conformational Selection to Induced Fit, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 23, 6868-6872 (2018)

DOI: 10.1002/anie.201803052

S. Takahashi, K. T. Kim, P. Podbevšek, J. Plavec, B. H. Kim, and N. Sugimoto, Recovery of the formation and function of oxidized G-quadruplexes by a pyrene-modified guanine-tract, *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 17, 5774-5783 (2018) [Selected as a Supplementary Cover]

DOI: 10.1021/jacs.8b01577

M. Trajkovski, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, T. Ohyama, S. Tanaka, J. Plavec, and N. Sugimoto, Pursuing origins of (poly)ethylene glycol-induced G-quadruplex structural modulations, *Nucleic Acids Res.*, 46, 8, 4301-4315 (2018)

DOI: 10.1093/nar/gky250

E. Natan, T. Endoh, L. Haim-Vilmovsky, T. Flock, G. Chalancon, J. T. S. Hopper, B. Kintsès, P. Horvath, L. Daruka, G. Fekete, C. Pál, B. Papp, E. Oszi, Z. Magyar, J. A. Marsh, A. H. Elcock, M. N. Babu, C. V. Robinson, N. Sugimoto, and S. A. Teichmann, Cotranslational protein assembly imposes evolutionary constraints on homomeric proteins, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 25, 279-288 (2018)

DOI: 10.1038/s41594-018-0029-5

H. Tateishi-Karimata, K. Kawauchi, and N. Sugimoto, Destabilization of DNA G-quadruplexes by chemical environment changes during tumor progression facilitates transcription, *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 642-651 (2018) [Selected as a Supplementary Cover]

DOI: 10.1021/jacs.7b09449

S. Takahashi, J. A. Brazier, and N. Sugimoto, Topological impact of noncanonical DNA structures on Klenow fragment of DNA polymerase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 114, 9605-9610 (2017)

DOI: 10.1073/pnas.1704258114

H. Tateishi-Karimata, T. Ohyama, T. Muraoka, P. Podbevšek, A. M. Wawro, S. Tanaka, S. Nakano, K. Kinbara, J. Plavec, and N. Sugimoto, Newly characterized interaction stabilizes DNA structure: oligoethylene glycols, stabilize G-quadruplexes CH- π interactions, *Nucleic Acids Res.*, 45, 12, 7021-7030 (2017)

DOI: 10.1093/nar/gkx299

A. B. Rode, T. Endoh, and N. Sugimoto, tRNA shifts the G-quadruplex-hairpin conformational equilibrium in RNA towards the hairpin conformer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 14315-14319 (2016) [Selected as an Inside Back Cover]

DOI: 10.1002/anie.201605431

H. Tateishi-Karimata, T. Muraoka, K. Kinbara, and N. Sugimoto, G-quadruplexes with tetraethylene glycol-modified deoxythymidines are resistant to nucleases and inhibit HIV-1 reverse transcriptase, *ChemBioChem.*, 17, 1399-1402 (2016) [Selected as a Front Cover]

DOI: 10.1002/cbic.201600162

他、24 件

[学会発表](計 99 件)

XXIII International Roundtable of Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids (IRT2018), N. Sugimoto, "Noncanonical world of nucleic acids under molecular crowding: To B or not to B", San Diego, USA, 2018 年 8 月 (Imbach Townsend Award Lecture)

Gordon Research Conference DNA Damage, Mutation and Cancer, S. Takahashi and N. Sugimoto, Topological impact of non-canonical DNA structures on the replication, Ventura, USA, 2018 年 3 月

The 2nd International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC2017), T. Endoh, A. B. Rode, and N. Sugimoto, Understanding of intracellular multimolecular crowding from interaction between RNA and small molecule, Kyoto, 2017 年 12 月

Gordon Research Conference 2016 (Bioanalytical Sensors), H. Tateishi-Karimata and N. Sugimoto, Novel DNA sensor developed with hydrated ionic liquid of choline

dihydrogen phosphate, RI, USA, 2016 年 6 月
Euro Chemistry 2016, N. Sugimoto, Function of nucleic acids with non-canonical structures, Rome, Italy, 2016 年 6 月 (Keynote Lecture Award)
他、94 件

〔図書〕(計 1 件)

T. Yamauchi and N. Sugimoto, Development and Application of a Highly Efficient Protein Synthesis Technique Using Riboswitches in Microorganisms, Applied RNA Bioscience (Springer), Apr 11, 33-46 (2018)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

名称: RNA アプタマーのスクリーニング方法

発明者: 杉本直己、遠藤玉樹

権利者: 甲南学園

種類: 特許

番号: 特願 2018-32974

出願年: 2018 年

国内外の別: 国内

名称: 核酸合成法

発明者: 杉本直己、高橋俊太郎、大倉裕道

権利者: 甲南学園

種類: 特許

番号: 特願 2017-120802

出願年: 2017 年

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.konan-fiber.jp/index.shtml>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 遠藤 玉樹

ローマ字氏名: (ENDO, tamaki)

所属研究機関名: 甲南大学

部局名: 先端生命工学研究所

職名: 准教授

研究者番号 (8 桁): 90550236

研究分担者氏名: 高橋 俊太郎

ローマ字氏名: (TAKAHASHI, shuntaro)

所属研究機関名: 甲南大学

部局名: 先端生命工学研究所

職名: 講師

研究者番号 (8 桁): 40456257

研究分担者氏名: 建石 寿枝

ローマ字氏名: (TATEISHI, hisae)

所属研究機関名: 甲南大学

部局名: 先端生命工学研究所

職名: 講師

研究者番号 (8 桁): 20593495

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。