

平成 22 年 5 月 18 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17080005

研究課題名（和文） 染色体複製開始タンパク質の機能制御因子とその作動メカニズムの解析

研究課題名（英文） Analysis on regulatory factors and functional mechanisms for the initiator protein of the chromosomal replication

研究代表者

片山 勉 (TSUTOMU KATAYAMA)

九州大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：70264059

研究成果の概要（和文）：

染色体 DNA の複製開始反応は、細胞の増殖を制御する重要なポイントです。大腸菌の染色体複製を開始させる DnaA 蛋白質には、開始反応を起こせる活性型と起こせない不活性型とがあります。本研究で初めて、DnaA を活性型に変換する DARS 因子（染色体上の特殊な DNA 配列）とその作動機構、DnaA 結合因子 DiaA の開始反応促進機構、複製開始後に DnaA を不活性化する因子 Hda の作動機構が明らかになりました。

研究成果の概要（英文）：

Initiation of the chromosomal DNA replication is a crucial reaction that regulates the cell proliferation. The active form of *Escherichia coli* DnaA protein initiates the chromosomal replication, whereas the inactive form does not. This study revealed for the first time that specific DNA sequences (termed DARS) on the chromosome directly activate DnaA. Moreover, it revealed molecular mechanisms in stimulation for the initiation reaction by the DnaA-binding protein DiaA and in post-initiation inactivation of DnaA by Hda protein.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	9,000,000	0	9,000,000
2006 年度	22,500,000	0	22,500,000
2007 年度	18,000,000	0	18,000,000
2008 年度	18,000,000	0	18,000,000
2009 年度	13,500,000	0	13,500,000
総計	81,000,000	0	81,000,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：DNA 複製、複製開始、DnaA、DiaA、ヘリカーゼ、DARS、試験管内再構成、タンパク質複合体

1. 研究開始当初の背景

ATP 結合型 DnaA は、染色体 DNA の複製

起点 *oriC* 上で特異的な多量体（複製開始複合体）を形成して、複製開始反応（*oriC* 内の

局所的 2 重鎖 DNA 解離) を引き起こす。これにより DnaB ヘリカーゼなどの複製伸長反応に必要な酵素群が 1 本鎖化 DNA に装着して、染色体 DNA 複製を進める。DnaA による複製開始反応は、染色体複製制御の主要ポイントとなっている。また、DnaA は、真核生物の ORC(複製起点結合複合体)構成因子と同様に AAA+型 ATPase ファミリーに属する。

(1) 大腸菌細胞内では、通常、不活性型の ADP-DnaA が活性型の ATP-DnaA より高濃度で存在する。そして複製開始前特異的に ATP-DnaA 濃度が上昇し、ADP-DnaA 濃度を超える(過去の成果: EMBO J. 1999)。しかしながら、複製開始前に多量に存在する ADP-DnaA を基に ATP-DnaA を産生する DnaA 活性化因子の実体は不明であった。

(2) 複製開始複合体は、ATP-DnaA 多量体により形成されると考えられていた。しかしながら、この複合体の構成因子、形成機構、全体像、構造変化などの機能構造動態はまだ十分解明されていなかった。

(3) 複製開始後、DNA ポリメラーゼ III ホロ酵素により DNA 合成が進められる。この過程で DNA 上に装着されたクランプ因子と Hda タンパク質により、DnaA-ATP 加水分解が進められ、ADP-DnaA 濃度が高まる。この制御系は過剰開始抑制に必須であり、過去に RIDA (Regulatory Inactivation of DnaA) と命名した(Cell, 1998; EMBO J., 2001)。Hda も AAA+ファミリーである。しかしながら、DnaA と Hda との相互作用機構、および、Hda 機能制御はほとんど解明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究計画では、複製開始に関わる制御システムの分子機構とネットワークを明らかにするため、大腸菌の複製開始タンパク質 DnaA の機能制御メカニズムを解析する。そのため、(1) 適時的な複製開始のために DnaA を再活性化するシステムの探索と解析、(2) 複製開始反応を促進する新規 DnaA 結合因子 DiaA の作動機構の解析、(3) 過剰開始を抑制するために DnaA を不活性化する RIDA システムの分子機構と制御様式の解析、を主目的とした。

3. 研究の方法

変異体を用いて生細胞解析を行う分子遺伝学、蛋白質の生細胞内局在性解析や細胞周期パラメーターを解析する細胞生物学、精製蛋白質などを用いる生化学、多数の精製因子

を試験管内で組み合わせ高度な生物機能を再構成する合成生物学を用いて総合的、融合的な方法を用いた。共同研究者による構造生物学も組み入れた。

4. 研究成果

(1) 本研究で初めて、ゲノム上の DNA 因子が DnaA のヌクレオチド交換を進め、ADP-DnaA を ATP-DnaA に変換することが解明された。この DNA 因子を DARS(DnaA-Reactivating Sequence) と命名した。DARS 欠失株では、ATP-DnaA 濃度が高まらず、複製開始タイミングが遅延した。DARS は、3 つの DnaA 結合部位(DnaA box) を含む必須コア領域と制御領域からなる。DARS コア領域では、特異的な ADP-DnaA 多量体が形成させる。このとき DnaA の構造変化がもたらされヌクレオチド交換が進むと思われる。DARS 機能の制御因子の存在も明らかになっている。これらが細胞の増殖状態に応じて DARS 機能、および、複製開始反応を制御していると思われる。DARS 様配列は、病原菌を含む真正細菌種に広く保存されている。今後は、DARS 機能制御因子の同定と機能メカニズムの解明が重要な課題となる。

(2) 本研究により、新たに、複製開始複合体には、新規因子 DiaA が含まれることがわかった。DiaA はホモ四量体を形成し複数の DnaA 分子を繋ぎ止める。これによって、DnaA 多量体形成と複製開始反応を促進する。細胞周期中での適時的な複製開始には DiaA が必須である。また、DnaA 上の DiaA 結合部位と DnaB ヘリカーゼ結合部位は、構造上重複していることを解明した。さらに、DnaA から DiaA を解離させる新たな制御因子の存在も明らかにした。DiaA 解離は、oriC 2 重鎖開裂後のヘリカーゼ装着に必要となる。細胞内 DiaA 動態解析からも、これらの解析と一致する結果が得られている(仁木班との共同研究)。なお、DiaA ホモログは、病原菌を含む極めて多種の真正細菌に保存されている。今後は、開裂複合体から DnaB ヘリカーゼ装着に至る反応過程での DiaA の動態とその制御因子の同定と制御機構の解明が重要な課題となる。

(3) 本研究では、Hda と ATP-DnaA の相互作用による DnaA-ATP 加水分解メカニズムを解明した。これにより、タンパク質間相互作用に重要な AAA+特有の機能構造が新たに見いだされた。また、本研究で初めて、Hda 機能が ADP 結合により活性化されることを解明した。Hda-ADP 解離因子の存在も示さ

れており、Hda の ADP 結合の制御は、RIDA 機能制御に重要と思われる。今後は、Hda の ADP 結合/解離の動態、および、Hda の ADP 結合制御因子の同定とその機能メカニズムの解明が重要課題となる。

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 22 件)

原著論文

Nakamura, K., Katayama, T. Novel essential residues of Hda for interaction with DnaA in the regulatory inactivation of DnaA: Unique roles for Hda AAA+ Box VI and VII motifs. *Mol. Microbiol.* 76: 302-317, 2010

Fujimitsu, K., Senriuchi, T., Katayama, T. Specific genomic sequences of *E. coli* promote replicational initiation by directly reactivating ADP-DnaA, *Genes Dev.* 23: 1221-1233, 2009

Keyamura, K., Abe, Y., Higashi, M., Ueda, T., Katayama, T. DiaA dynamics are coupled with changes in initial origin complexes leading to helicase loading. *J. Biol. Chem.* 284: 25038-25050, 2009

Riber, L., Fujimitsu, K., Katayama, T., Løbner-Olesen, A. Loss of Hda activity stimulates replication initiation from I-box, but not R4 mutant origins in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 71:107-22, 2009

Ozaki, S., Kawakami, H., Nakamura, K., Fujikawa, N., Kagawa, W., Park, S.-Y., Yokoyama, S., Kurumizaka, H., Katayama, T. A common mechanism for the ATP-DnaA-dependent formation of open complexes at the replication origin. *J. Biol. Chem.* 283: 8351-8362, 2008

Su'etsugu, M., Nakamura, K., Keyamura, K., Kudo, Y., Katayama, T. Hda monomerization by ADP binding promotes replicase clamp-mediated DnaA-ATP hydrolysis. *J. Biol. Chem.* 283: 36118-36131, 2008

Fujimitsu, K., Su'etsugu, M., Yamaguchi, Y., Mazda, K., Fu, N., Kawakami, H., Katayama, T. Modes of over-initiation, *dnaA* gene expression and the inhibition of cell division in a novel cold-sensitive *hda* mutant in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 190: 5368-5381, 2008

Keyamura, K., Fujikawa, N., Ishida, T., Ozaki, S., Su'etsugu, M., Fujimitsu, K., Kagawa, W.,

Yokoyama, S., Kurumizaka, H., Katayama, T. The interaction of DiaA and DnaA regulates the replication cycle in *E. coli* by directly promoting ATP-DnaA-specific initiation complexes. *Genes Dev.* 21, 2083-2099, 2007

Abe, Y., Jo, T., Matsuda, Y., Matsunaga, C., Katayama, T., Ueda, T. Structure and function of DnaA N-terminal domains: Specific sites and mechanisms in inter-DnaA interaction and in DnaB helicase loading on *oriC*. *J. Biol. Chem.* 282: 17816-17827, 2007

Abe, Y., Watanabe, N., Yoshida, Y., Ebata, F., Katayama, T., Ueda, T. Assignment of ^1H , ^{13}C and ^{15}N resonances of N-terminal domains of DnaA protein. *Biomol. NMR Assign.* 1: 57-59, 2007

Kawakami, H., Ozaki, S., Suzuki, S., Nakamura, K., Senriuchi, T., Su'etsugu, M., Fujimitsu, K., Katayama, T. The exceptionally tight affinity of DnaA for ATP/ADP requires a unique aspartic acid residue in the AAA+ sensor 1 motif. *Mol. Microbiol.* 62: 1310-1324, 2006

Ozaki, S., Fujimitsu, K., Kurumizaka, H., Katayama, T. The DnaA homolog of the hyperthermophilic eubacterium *Thermotoga maritima* forms an open complex with a minimal 149-bp origin region in an ATP-dependent manner. *Genes Cells* 11, 425-438, 2006

Kawakami, H., Su'etsugu, M., Katayama, T. An isolated Hda-clamp complex is functional in the regulatory inactivation of DnaA and DNA replication. *J. Struct. Biol.* 156, 220-229, 2006

Ote, T., Hashimoto, M., Ikeuchi, Y., Su'etsugu, M., Suzuki, T., Katayama, T., Kato, J. Involvement of the *Escherichia coli* folate-binding protein YgfZ in RNA modification and regulation of chromosomal replication initiation. *Mol. Microbiol.* 59: 265-274, 2006

Kawakami, H., Keyamura, K., Katayama, T. Formation of an ATP-DnaA-specific initiation complex requires DnaA arginine-285, a conserved motif in the AAA+ protein family. *J. Biol. Chem.* 280: 27420-27430, 2005

Su'etsugu, M., Shimuta, T., Ishida, T., Kawakami, H., Katayama, T. Protein associations in DnaA-ATP hydrolysis mediated by the Hda-replicase clamp complex. *J. Biol. Chem.* 280: 6528-6536, 2005

Hishimoto, M., Ichimura, Y., Mizoguchi, H., Tanaka, K., Fujimitsu, K., Keyamura, K., Ote, T., Yamakawa, T., Yamazaki, Y., Mori, H., Katayama, T., Kato, J. Cell size and nucleoid organization of engineered *Escherichia coli* cells with a reduced genome. *Mol. Microbiol.* 55: 137-149, 2005

Shioi, S., Ose, T., Maenaka, K., Shiroishi, M., Abe, Y., Kohda, D., Katayama, T., Ueda, T. Crystal structure of a biologically functional form of PriB from *Escherichia coli* reveals a potential single-stranded DNA-binding site. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 326: 766-776, 2005

英文総説

Katayama, T., Ozaki, S., Keyamura, K., Fujimitsu, K. Regulation of the replication cycle: Conserved and diverse regulatory systems for DnaA and *oriC*. *Nature Rev. Microbiol.* 8:163-170, 2010

Kawakami, H., Katayama, T. DnaA, ORC, and Cdc6: Similarity beyond the domains of life and diversity. *Biochem. Cell Biol.* 88: 49-62, 2010

Ozaki, S., Katayama, T. DnaA structure, function, and dynamics in the initiation at the chromosomal origin. *Plasmid* 62: 71- 82, 2009

Katayama, T. Roles for the AAA+ motifs of DnaA in the initiation of DNA replication. *Biochem. Soc. Trans.* 36: 78-82, 2008

[学会発表] (計32件)

片山 勉 : 染色体複製開始タンパク質の機能制御因子とその作動メカニズムの解析:まとめと展望、最終回「染色体サイクル」特定領域会議、2010年3月1-3日、霧島

Katayama, T.: Functional mechanism and regulation for the *E. coli* chromosomal replication initiator DnaA. 12th Asia-Pacific International Molecular Biology Network Conference, October 27-28, 2009, Penang, Malaysia

Fujimitsu, K., Senriuchi, T., and Katayama, T. :The replication initiator DnaA is reactivated in a specific nucleoprotein complex. 8th International Conference on AAA Proteins, July 12-16, 2009, Tronto, Canada

Nakamura, K., and Katayama, T.: AAA+ domain-specific interaction of Hda with DnaA in the replicase clamp-mediated DnaA-ATP hydrolysis. 8th International Conference on AAA Proteins, July 12-16, 2009, Tronto, Canada

片山 勉 : DARS : 大腸菌DnaAを活性化する新規染色体DNA因子、第5回「染色体サイクル」特定領域会議、2009年6月15-17日、伊豆市

片山 勉 : 大腸菌の複製開始因子DnaAの構造、機能、および制御、日本遺伝学会第81回大会シンポジウム「日本のDNA複製研究の過去、現在、未来」、2009年9月16-18日、信州大学

毛谷村賢司、東 雅裕、片山 勉 : 大腸菌の複製開始複合体形成におけるDiaA-DnaA相互作用メカニズムの解析、日本遺伝学会第81回大会、2009年9月16-18日、信州大学

中村賢太、末次正幸、片山 勉 : DnaAと複製クランプに依存したDnaA不活性化因子Hdaの活性制御、第20回DNA複製・組換え・修復ワークショップ、2009年11月1-3日、彦根市

藤光和之、片山 勉 : 大腸菌染色体複製イニシエーターDnaAは特異的なDNA配列上で高次複合体を形成し活性化される、第82回日本生化学会大会シンポジウム「高次タンパク質複合体構造の変遷によるDNA複製の進行制御」、2009年10月21-24日、神戸

Fujimitsu, K., Kasho, K., Senriuchi, T., Ohyama, H., and Katayama, T.: DARS: the chromosomal locus for reactivation of the replication initiator DnaA in *E. coli*. International Symposium on Chromosomal Cycle and Genome Dynamics, November 10-12, 2009, Nasu, Tochigi, Japan

Katayama, T., Keyamura, K., Fujimitsu, K., Ozaki, S., Shinozuka, S., Hatano, T., and Niki, H. Novel fundamental mechanism regulating the replicational initiation in *E. coli*. 第32回日本分子生物学会ワークショップ「Frontier of Bacterial Cell Duplication」、2009年12月9-12日、横浜

Keyamura, K., Fujikawa, N., Ishida, T., Ozaki, S., Su'etsugu, M., Fujimitsu, K., Kagawa, W., Yokoyama, S., Kurumizaka, H., and Katayama, T.: A novel initiation-stimulator DiaA directly promotes ATP-DnaA-specific initiation complexes in *E. coli*. Keynote Symposia in Molecular and Cellular Biology: DNA Replication and Recombination, Feb 10-15, 2008, Santa Fe, NM, USA

Katayama, T., Ozaki, S., Keyamura, K., Kawakami, H., Fujikawa, N., Kagawa, W., Nakamura, K., Fujimitsu, K., Su'etsugu, M., Yokoyama, S., and Kurumizaka, H. : Analysis on Mechanisms of ATP-DnaA Assembly on *oriC* and Duplex Unwinding. EMBO Workshop on

Replication & Segregation of Chromosomes, June 16-20, 2008, Geilo, Norway

片山 勉, 毛谷村賢司, 尾崎省吾, 藤川乃り映, 香川 亘, 川上広宣, 中村賢太, 石田琢磨, 末次正幸, 藤光之和, 横山茂之, 胡桃坂仁志: 新規因子DnaA 蛋白質を含む, 複製開始複合体の構造とメカニズム, 第8回蛋白質科学会年会 ワークショップ「構造から理解するDNA結合タンパク質の機能」, 2008年6月10-12日, 東京都江戸川区

尾崎省吾, 片山 勉: DnaAによる2重鎖開裂における複製起点の最小機能構造, 第80回日本遺伝学会大会 ワークショップ「染色体機能とDNAトランスアクション」, 2008年9月3~5日, 名古屋大学

Katayama, T. Mechanisms of ATP-DnaA Assembly and Duplex DNA Unwinding for the Initiation of DNA Replication in Reconstituted Systems: The 17th RIKEN CDB Meeting "Towards Synthesis of Cells", October 14-15, 2008, Kobe, Japan

Katayama, T.: Mechanism and Regulation for ATP-DnaA Assembly and Duplex DNA Unwinding on the *E. coli* Chromosomal Origin *oriC*, 6th 3R (Replication, Recombination, Repair) Symposium, October 27-30, 2008, Kakegawa, Japan

Su'etsugu, M., Nakamura, K., Keyamura, K., and Katayama, T.: Functional regulation of Hda, a replicase clamp-binding protein that promotes the regulatory inactivation of DnaA in *E. coli*: 第31回日本分子生物学会年会/第81回日本生化学会大会合同大会シンポジウム「染色体サイクルの制御機構」, 2008年12月9~12日, 神戸

Katayama, T., Ozaki, S., Kawakami, H., Nakamura, N., Keyamura, K., Fujikawa, N., Kagawa, W., Yokoyama, S., and Kurumizaka, H.: Biochemical analysis of DnaA AAA+ domain on the ATP-dependent regulation for the initiation of chromosomal replication. 7th International Meeting on AAA Proteins, Sept 9-13, 2007, Royal Agricultural College, Cirencester, UK

Ozaki, S., Kawakami, H., Nakamura, N., Fujikawa, N., Kagawa, W., Yokoyama, S., Kurumizaka, H., and Katayama, T.: Role for specific residues of DnaA AAA+ domain in duplex DNA unwinding during the initiation of chromosomal replication. 7th International Meeting on AAA Proteins, Sept 9-13, 2007, Royal Agricultural College, Cirencester, UK

片山 勉, 毛谷村賢司, 藤川乃り映, 石田琢磨, 尾崎省吾, 末次正幸, 藤光之和, 香川 亘, 横山茂之, 胡桃坂仁志: DnaA結合因子DnaA蛋白質による複製開始の制御機構, 日本遺伝学会第79回大会, ミニシンポジウム「染色体の複製機構とゲノム安定性」, 2007年9月19~21日, 岡山大学

片山 勉, 尾崎省吾, 川上広宣, 中村賢太, 藤川乃り映, 香川 亘, 横山茂之, 胡桃坂仁志: DnaAによる複製開始複合体の形成と2重鎖開裂機構モデル, 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 ワークショップ「複製開始複合体形成のダイナミクスと分子制御」(オーガナイザー: 片山 勉, 西谷秀男), 2007年12月11~15日, 横浜

Katayama, T., Ozaki, S., Kawakami, H., and Kurumizaka, H.: Mechanism in the ATP-specific Conformational Activation of the Initiation Complex by DnaA initiator, The First International Symposium on the MEXT Priority Research Project: The Chromosome Cycle (A Satellite Meeting of 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology & 11th FAOBMB Congress), June 26-27, 2006, Sanjo Conference Hall (Tokyo University Hongo Campus)

Katayama, T., Matsuda, Y., Kawakami, H., and Su'etsugu, M.: Analysis on molecular mechanism of the clamp/Hda-dependent DnaA-ATP hydrolysis and on a novel role for the clamp EMBO Workshop: Cell Cycle and Cytoskeletal Elements in Bacteria, Aug 23-27, 2006, Copenhagen, Denmark

Su'etsugu, M., Keyamura, K., Kudo, Y., Nakamura, K., and Katayama, T.: The nucleotide-dependent activation of Hda in the replicase clamp-mediated DnaA-ATP hydrolysis in *Escherichia coli*, EMBO Workshop: Cell Cycle and Cytoskeletal Elements in Bacteria, Aug 23-27, 2006, Copenhagen, Denmark

藤光之和, 千里内啓行, 片山 勉: 特異的なDNA配列による大腸菌染色体複製イニシエーターDnaAの再活性化, 第18回DNA複製ワークショップ, 2006年10月30日~11月1日, 熱海

松田雄作, 片山 勉: 大腸菌スライディンググランプ新規相互作用因子の同定とその機能解析, 第18回DNA複製ワークショップ, 2006年10月30日~11月1日, 熱海

尾崎省吾、川上広宣、中村賢太、胡桃坂仁志、片山 勉：DnaA蛋白質の特異的AAA+領域を介した複製開始点開裂のメカニズム、日本分子生物学会2006フォーラム、シンポジウム「染色体複製開始サイクルの分子機構と制御スイッチ」(世話人：片山 勉、西谷秀男)、2006年12月6～8日、名古屋

片山 勉、川上広宣、尾崎省吾、藤光和之：毛谷村賢治 染色体複製開始におけるATP依存の高次複合体形成の分子機構、日本遺伝学会第77回大会 ミニシンポジウム「大腸菌の染色体ダイナミクス」(世話人：堀内 嵩、片山 勉)、2005年9月27日～29日、東京

Katayama, T., Kawakami, H., Ozaki, S., and Kurumizaka, H. : Analysis on Structure and Regulation of a Bacterial Initiation Complex、第28回日本分子生物学会年会、シンポジウム「複製装置の集合と維持」、2005年12月7日～10日、福岡

末次正幸、工藤由佳、毛谷村賢司、松永千佳、紫牟田透、石田琢磨、川上広宣、片山 勉：クランプ依存性DnaA不活化機構におけるHdaの機能構造とヌクレオチド依存性、第28回日本分子生物学会年会、ワークショップ「タンパク質構造から展開するDNA複製システムのダイナミクス」(世話人：石野良純、片山 勉)、2005年12月7日～10日、福岡

川上広宣、尾崎省吾、鈴木滋夫、中村賢太、千里内啓行、毛谷村賢司、末次正幸、藤光和之、片山 勉：DnaA結合性ATPの複製開始複合体形成における役割、第28回日本分子生物学会年会、ワークショップ「細胞機能のキープレイヤーAAA+タンパク質の世界」、2005年12月7日～10日、福岡

〔図書〕(計4件)

片山 勉、大腸菌の染色体複製開始制御機構 蛋白質核酸酵素 増刊号「染色体サイクル」(正井久雄、升方久夫、釣本敏樹、仁木宏典、篠原彰編集)、54巻、pp343-349、2009(共立出版)

片山 勉、イニシエーターDnaAタンパク質による大腸菌染色体複製開始機構 細胞工学 27巻、pp974-979、2008(秀潤社)

片山 勉、複製再開始抑制の分子機構 実験医学 増刊号「染色体サイクル」(正井久雄、渡邊嘉典編集)、25巻5号、pp49-55、2007(羊土社)

毛谷村賢司、尾崎省吾、片山 勉、大腸菌DnaA蛋白質の精製法 「タンパク質実験マニュアル」(胡桃坂仁志編集)、pp7-14、2006(朝倉書店)

〔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://bunsei.phar.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片山 勉 (TSUTOMU KATAYAMA)

研究者番号：70264059

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：