

平成21年 3月31日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18380198

研究課題名（和文）哺乳類の発生・分化過程における染色体構築原理の解明

研究課題名（英文） Principle of organization of chromosome structures during mammalian development and cell differentiation

研究代表者 奥村 克純 (OKUMURA KATSUZUMI)

三重大学・大学院生物資源学研究科・教授

研究者番号：30177183

研究成果の概要：哺乳類染色体の構築原理に関する知見を得ることを目的とし、セントロメア領域におけるエピジェネティクス異常の蓄積はセントロメアの機能崩壊を導き、染色体分離異常を引き起こすこと、染色体末端テロメア領域の複製タイミングおよび高次クロマチン構造による複製タイミング制御についての新たな知見、DNA複製・転写における核マトリックスの役割の提示、DNA損傷時の複製フォーク進行ダイナミクスとその制御機構について、新たなDNA損傷応答機構を解明する等の成果を上げた。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2006年度 | 5,500,000 | 0 | 5,500,000 |
| 2007年度 | 4,700,000 | 1,410,000 | 6,110,000 |
| 2008年度 | 4,500,000 | 1,350,000 | 5,850,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 14,700,000 | 2,760,000 | 17,460,000 |

研究分野：分子細胞生物学

科研費の分科・細目：境界農学・応用分子細胞生物学

キーワード：発生・分化、エピジェネティクス、染色体、クロマチン、細胞核、可視化、複製、転写

1. 研究開始当初の背景

発生過程のエピジェネティクスについての研究は、体細胞核移植によるクローン動物の応用の根幹であり、世界中で展開され、技術面の改良のみならず、リプログラミングに必要な因子の探索やインプリント遺伝子をはじめとする重要な遺伝子の解析について精力的に行われていることは、枚挙に耐えない。しかしながら、本研究は、継承されるべきゲノム本体の構造形成過程を明らかにすることを目指しており、このような視点に基づく研究は皆無である。また、エピジェネティクスと複製、転写と核内配置の関係についてはいくつかの研究があ

るものの統一した見解が得られておらず(Gilbert ら J. Cell Biol., 2003、Bergman & Cedar, Nat. Rev. Immunol., 2004)、発生過程における核の内部構造とクロマチン構造のエピジェネティクス、さらにその関係については研究の端緒についたに過ぎない。我々は核内ゲノム動態に関する研究を複製に関して開始し、転写を含む核内イベントを制御するメカニズムについて研究を展開してきた。すなわち、細胞核内に一コピーの遺伝子を可視化できる FISH 法を用いた複製タイミング解析法を開発した(EMBO J, 1992)。この方法により、インプリント遺伝子の父母間のアレルで異なるタイミング(Kitsberg ら

Nature, 1993)や、複製タイミングのドメインレベルの制御が、申請者のグループを含め明らかにされている(Kagotani ら Biosci. Biotechnol. Biochem., 2002; Hum. Mol. Genet., 2003)。さらに、我々は、インプリンティングを受ける遺伝子がクロマチンループ上にあり、核マトリックスへの結合に依存してアレル特異的に転写されること(Kagotani ら Exp Cell Res, 2002)、複製は核マトリックス上で行われること等を明らかにする一方(作成中)、インプリント遺伝子・染色体テリトリーの核内動態の解析や(Nogami ら J Cell Sci, 2000)、DNA ファイバー上の複製開始部位の可視化法の開発と複製のエピジェネティックな制御を明らかにしている(Takebayashi ら Exp Cell Res, 2001, 2005)、本研究はこれらの延長線上にあり、発生過程におけるクロマチン構築の概念を提示できる先導的研究と位置づけられる。

一方、遺伝情報を忠実に次世代に受け継ぐためには損傷に対する応答や、染色体の安定性を保証するシステムが必須で、体細胞においては、チェックポイントなど膨大な研究が世界的に進行している。これまで外的ストレスに対して応答し、染色体の完全性維持に機能すると考えられてきたいくつかの複製制御因子が通常時の染色体恒常性維持においても機能することが示されている(Shechter ら Nat. Cell Biol., 2004; Marheineke & Hyrien, J. Biol. Chem., 2004)。我々は DNA の一本差切断を認識して塩基除去修復関連因子を損傷領域にリクルートする Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)が DNA 損傷時のみならず、通常時の複製フォーク進行にも影響する結果を得ている。さらに関連因子の RNAi によるノックダウン、DNA 損傷時における複製フォークの進行と組換えの関係や分配を担うセントロメアクロマチンの修飾と複製の関係に迫る研究、DNA 一分子上で複製フォークをとらえる分子コーミングやクロマチンファイバー上で分子複合体の可視化などにもチャレンジしており、これらを発生分化の過程で調べる本研究は、最先端研究に位置づけられる。

2. 研究の目的

まず基礎面からのアプローチとして、正常な発生・分化の過程で、体細胞型のゲノムの構築(クロマチン構造と DNA 複製に基づくゲノムのまとまり:クロマチンドメイン)が、いつどのように行われ継承されるかを、ヒストン修飾やシトシンメチル化などのエピゲノム状態、複製タイミング及びレプリコン単位、転写や組換えなどの染色体機能、染色体核内配置との間に、相互にどのような調節がなされているのか、という基本原理に関して明らかにするため、培養細胞系で基礎データを得る。さらに受精卵や ES 細胞からの発生・分化過程、他から入手したノックアウトマウス由来細胞や研究協力による核移植胚からの発生過程の解析にチャレンジする。

3. 研究の方法

(1) イメージングと画像処理

Charge-coupled device (CCD) カメラ (MicroMAX-1401-RS, Princeton Instruments Inc.) を搭載した蛍光顕微鏡 (Zeiss Axioplan 2 MOT, Zeiss) を使い、MetaMorph version 6.1 software (Universal Imaging Corporation) でイメージングを行った。立体イメージは Z 軸方向に対し、0.2 μm の stack 間隔でイメージングを行った。これを Nearest-Neighbor 法により各 stack からの任意のイメージを deconvolution した後、比較したい2つの異なる蛍光チャンネルの画像に関して threshold を設け、MetaMorph ソフトウェア上のツールを用いて共局在率の算出および輝度解析を行った。カラーイメージの作製やその重ね合わせについても同ソフトを用いて行った。

(2) RNA-FISH (RNA-fluorescence *in-situ* hybridization)

dig-dUTP で標識した MaSat および MiSat のプローブをエタノールエタノール沈澱し、ホルムアミドを 1 サンプルあたり 8 μl 加えボルテックスした。次いで、80 $^{\circ}\text{C}$ で 10 分間熱変性させ、水中で 3 分冷却し、等量の hybridization buffer (20% dextran sulfate, 4 \times SSC, 2% Tween20) を加え、これを変性 DNA プローブとした。立体標本を D-PBS で 5 分間洗浄し、70% EtOH/D-H₂O にて 5 分間、90% EtOH/D-H₂O にて 5 分間、100% EtOH にて 5 分間、の順で脱水処理をした。その後風乾し、変性済みのプローブ DNA をカバーガラスの上ののせ、直ちにスライドガラスと合わせてペーパーボンドでシールした。これらを H₂O で湿らせた容器に入れて、一晩、37 $^{\circ}\text{C}$ でプローブ DNA と RNA をハイブリダイズさせた。ハイブリダイゼーション後、カバーガラスを 50% formamide/2 \times SSC にて 5 分間、43 $^{\circ}\text{C}$ で洗浄し、これを 3 回繰り返した。次いで、2 \times SSC にて 5 分間、43 $^{\circ}\text{C}$ で洗浄し、これを 3 回繰り返した。ブロッキング液 (3% ブロックエース, 0.1% Tween20, PBS) にて 30 分間、37 $^{\circ}\text{C}$ でブロッキングを行った。次いで、ディテクション液 (1% ブロックエース, 0.1% Tween20, PBS) で 100 倍希釈した Rhodamine Sheep anti-Digoxigenin にて 30 分間、37 $^{\circ}\text{C}$ で検出操作を行った。その後、4 \times SSC/0.1% Tween20 にて 5 分間、43 $^{\circ}\text{C}$ で洗浄し、これを 3 回繰り返した。次いで、DAPI 溶液に 5 分間浸し、DNA を染色した。これを PBS で 5 分間洗浄し、次いで超純水で脱塩処理を行った。最後に抗退色剤 VECTASHIELD で封入した。

(3) 定量的リアルタイム PCR 法(qPCR)

定量的リアルタイム PCR は、Power SYBR Green Master Mix (ABI)、100nM プライマーセット、40 サイクルの条件で、ABI PRISM 7000 Sequence Detection System (ABI)を用い、行った。解析は、ゲノム DNA を鋳型として得られた検量線の傾き (slope)から、それぞれの領域の増幅効率(AE)を考慮し、専用ソフトから得られた Ct 値から Q-gene software (Muller *et al.*, 2002)によってインプット DNA に対するターゲット DNA の存在量を求め、各実験で基準とした処理に対する相対値で表した。

(4) 分子コーミング(DMC)による複製フォーク解析

IdU を終濃度 100 μ M になるように培地に加え 20 分間 37 $^{\circ}$ C でラベルし、続けて、CldU を終濃度 100 μ M になるように培地に加え 20 分間 37 $^{\circ}$ C か 43 $^{\circ}$ C でラベルした。複製を瞬時に停止させるため、終濃度 2mM になるようにチミジンを加え急冷し、細胞を回収した。複製ラベルした細胞を 1,250rpm 5min 4 $^{\circ}$ C で遠心して回収し、1.5ml のエッペンドルフチューブに移して PBS で 1,250rpm 5min 4 $^{\circ}$ C で 1 回洗浄した上清を除き、ミトコンドリア DNA を取り除くために脱核バッファー(250mM sucrose, 20mM HEPES pH7.5, 10mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1mM DTT, 0.1mM PMSF)を 10⁷cells/50 μ l で加えてピペティングし、2,250rpm, 10min 4 $^{\circ}$ C で遠心するという操作を、ピペティング回数を 60 回、30 回、5 回に変えて、3 回繰り返した。PBS を 10⁷cells/500 μ l で加え、65 $^{\circ}$ C で溶かした 1.2% の低融点アガロース(Roche)を等量加えよく混ぜ、エッペンチューブ(200 μ l 容)数本に移し、4 $^{\circ}$ C で 2 時間以上ゲルを固めた。チューブの底を切り、先を切った 1ml 用のチップをつけたピペットマンを装着して押し出し、0.5M の EDTA (pH8.0) を入れた 15ml チューブに保存した。この状態で数ヶ月は 4 $^{\circ}$ C (遮光) で保存可能となる。以降は、ゲルを崩さないように溶液のみを交換した。

まず、溶液を ESP (1% N-ラウロイルサルコシン酸 ナトリウム、0.5M EDTA(pH8.0)、1mg/ml proteinase K (Roche))に交換し、50 $^{\circ}$ C で一晩タンパク質を分解した。翌日、proteinase K 失活のため 0.5M EDTA (pH8.0) で 5 分 2 回洗浄後、TE バッファーに PMSF を終濃度 40 μ g/ml になるように加えた溶液で、50 $^{\circ}$ C で 30 分 3 回洗浄後、溶液を TE バッファーに交換し、室温で 2 時間静置した。次に、T₄₀E₂ バッファー (40mM Tris, 2mM EDTA pH8.0)2ml に交換し、YOYO-1 (invitrogen)を 10⁷cells/ μ l となるように加え、室温で 1 時間静置した。TE バッファーで 1 回洗浄後、65 $^{\circ}$ C、30 分でゲルを融解させた。

続けて、融解したゲルに 1x になるように 50x β agalase バッファー (CAMBREX)を加え、40 $^{\circ}$ C で 15 分置いて拡散させた後、1 μ l/ml の β agalase (CAMBREX)を加え、40 $^{\circ}$ C で一晩分解した。翌日、この溶液を、終濃度 150mM になるようにした MES (pH5.5)にゆっくりと加えた。そして、65 $^{\circ}$ C で 2 時間以上 DNA を拡散させて、4 度で保存した。

DMC 用溶液を室温に戻し、APS コートされたスライドガラス (MATSUNAMI)を、装置にセット後、溶液に 3 分間浸漬し、200 μ m/sec で引き上げることで、DMC 標本を調製し、DNA のスライドガラスへの張り付きを蛍光顕微鏡 (AxioPlan2 imaging e, Zeiss)で確認した後、60 $^{\circ}$ C のインキュベーター内で一晩固定した。

固定した DMC 標本を、73 $^{\circ}$ C のウォーターバスに浮かべたディッシュ内で、50%FA/2xSSC で

73 $^{\circ}$ C 13 分間処理して変性させて、すぐに -20 $^{\circ}$ C の 70%EtOH で 3 分間処理した。続いて、90%EtOH、100%EtOH の順に各 2 分室温で処理した後、スライドを乾燥させた。

次に、乾燥させた標本を 1% Blocking Reagent (Roche)/0.05% Tween20/1xPBS に Rat anti-BrdU (OBT)を溶かした溶液で、室温にて 30 分間処理した。PBS+0.05% Tween20 溶液で 5 分 3 回洗浄した後、1% Blocking Reagent/0.05% Tween20 した後 /1xPBS に Mouse anti-BrdU (BD)を溶かした溶液で、室温にて 30 分間処理し、PBS+0.05%Tween20 溶液で 5 分 3 回洗浄した。さらに、1%Blocking Reagent/0.05%Tween20/1xPBS に Alexa Fluor 488 F(ab')₂ goat anti-mouse IgG および Rhodamine donkey anti-rat を溶かした溶液で、室温 30 分処理してから、PBS+0.05%Tween 20 溶液で 5 分 3 回洗浄した。最後に、超純水で洗浄し、スライドガラス上にアンチフェードで封入した。

4. 研究成果

(1) セントロメア領域の構築原理に関する知見を得るため、マウスセントロメア領域のエピジェネティクスと染色体不安定化について DNA メチル化とゲノム構築の関係を解析した。すなわち、DNMT1 阻害剤 5-aza-2'-deoxycytidine (aza-dC)処理マウス m5S 細胞の複製フォークの進行速度をゲノムワイドに解析するとともに、FISH 法を用いて高メチル化 DNA 領域の MaSat, MiSat を可視化し、この領域の複製フォークの進行速度を解析した結果、aza-dC 処理により、ゲノムワイド、MaSat, MiSat でいずれも複製フォークの進行速度が減速することを示した。その原因として MaSat, MiSat で DNA の脱メチル化と、それに伴う転写活性化が起きていることを示し、転写因子が複製フォークの進行を妨げ、この領域の複製フォークの進行速度を減速させた可能性を示した。この他 aza-dC 処理により、DNA 複製依存的に DNA 損傷が誘導されること、DNA 損傷が高頻度に誘導されるマウスセントロメア周辺領域において複製フォーク進行速度が遅延していることなどを見出した。また、5-aza-dC 処理により、染色体分離異常を起こす核の増加、および G2/M 期の細胞の増加を確認した。

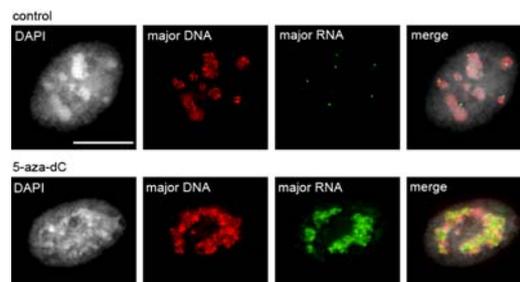


図 1. マウスメジャーサテライト領域の RNA/DNA FISH : 左から順に DAPI、メジャーサテライト DNA-FISH、RNA-FISH、これらを重ねたイメージ。5-aza-deoxycytidine 低メチル化処理により、この領域が爆発的に転写誘導される。

(2)染色体末端ドメインの構築原理についての知見を得るため、サブテロメア領域を解析した。ヒト各種培養細胞に対して、BrdU を用いて DNA を複製標識し、間期核 FISH による解析に加えて、マイクロアレイや定量的リアルタイム PCR を用いて、サブテロメア領域のマクロな領域とマイクロなゲノム領域における複製タイミングを解析した結果、サブテロメア領域の複製タイミングは細胞間で異なり、同じ細胞であっても染色体によって複製タイミングは異なっていること、多くのサブテロメア領域はテロメアの複製タイミングと一致し、複製タイミングの早い領域が多いこと、一部のサブテロメア領域についての解析から、マクロには、複製タイミングが早い領域ほど、核内部に配置し、GC 含量が高く、サブテロメア領域でも複製タイミング、核内配置、GC 含量の関係に相関があること、マイクロには、複製タイミングは遺伝子の転写活性よりもヒストン修飾と強い相関があることなどを明らかにした。すなわち、サブテロメア領域において、ヒストン修飾が複製タイミングの制御機構の上流に位置し、エピジェネティックな要因でクロマチンの構造が決定し、その高次クロマチン構造の変化によって複製タイミングが制御されることを示した。

(3) 染色体末端の構築原理についての知見を得るため、テロメア領域を解析した。テロメラーゼ陽性細胞である HeLa 細胞のテロメア DNA の複製タイミングを詳細に解析しているが、ヒトの ALT 細胞である (VA-13 細胞) を用いてテロメア DNA の複製タイミングを解析した。

まず、ALT 細胞である VA-13 細胞を細胞周期同調法によって、S 期(DNA 合成期)に分画した。細胞周期同調法として、DNA ポリメラーゼ α 阻害剤であるアフィジコリン処理により一旦 S 期に同調した細胞を通常培地でリリース培養し、S 期の各時期で細胞を回収する方法をもちいた。細胞周期同調後、ハロゲン化ヌクレシドである BrdU と BrdC を同時に複製鎖に取り込ませ標識し、回収後 BrdU、BrdC により複製標識されたゲノム DNA に対して、抗 BrdU 抗体を用いた免疫沈降を行い、複製直後の DNA のみを回収した。BrdU で標識した DNA からは G リッチ鎖と C リッチ鎖がともに回収され、この産物に特定の遺伝子領域に対するプライマーを用いて定量的リアルタイム PCR を行いテロメアの複製タイミングを定量的に解析した。コントロールを確認し、この方法に正確に特定遺伝子領域の複製タイミングが解析可能であることを確認した。次にテロメア反復配列特異的なプライマーセットを用いて解析した結果、S 期中期に特異的なピークが見られた。このことから、VA-13 細胞のテロメアは S 期中期に複製すると考えられる。既にテロメラーゼ陽性細胞の HeLa 細胞も S 期中期にテロメアが複製することを示しており、テロメラーゼ陽性細胞と

ALT 細胞でテロメア DNA の複製は共に S 期中期で行われていることが示された。

(4)DNA 損傷時の複製フォーク進行ダイナミクスとその制御機構について解析し、新たな DNA 損傷応答機構を解明した。まず、個々の DNA 分子上で複製フォークの進行を可視化解析できる解析法を確立した。これを用いて DNA 損傷時の複製フォーク進行制御に poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) が関与していることを見出すとともに、PARP-1 は DNA 損傷を与えない通常時において、複製フォーク複合体と相互作用していることを示した。さらに、各種損傷修復関連因子欠損 DT40 細胞を用いた解析により、相同組換えの比較的初期段階の実行過程が複製フォーク進行停止または遅延を引き起こす引き金になっていること、PARP-1 は非同相末端結合因子である Ku70 を poly(ADP-ribosyl)化することにより Ku70 の損傷 DNA 領域への結合を阻害し、相同組換え因子の損傷 DNA 領域への結合を保証していることを示した。

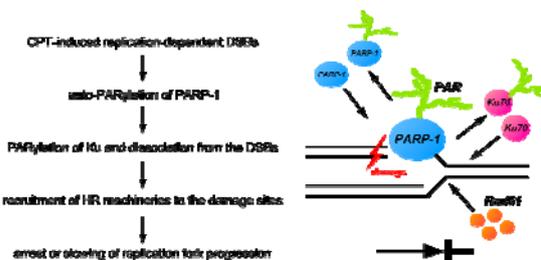


図 2. PARP-1 による複製フォーク進行制御モデル

(5) 核内における染色体上のゲノムドメインの構築における核マトリックスの役割についての知見を得ることを目的として以下の研究を行った。核内を三次元的に考慮した際の核内ネットワーク構造とされる核マトリックスは、遺伝子の転写、複製、DNA 損傷修復、アポトーシスといった様々な核内イベントにおいて重要な役割を担っていると考えられている。膨大なゲノム DNA を持つ高等真核生物は、複製開始点を多数有することで、効率的な DNA 複製を可能にしている。しかしながら、転写と複製開始との関係についてはいくつかの報告がされているものの、足場となっている核マトリックスとどう関与しているのかについては明らかにはされておらず、複製・転写依存的な核マトリックス結合に加えて、共に核マトリックス上で行われるこの二つのイベントの関係性について解析した。まず、各種ヒト培養細胞から回収した複製新生鎖 DNA に対する定量的リアルタイム PCR により、複製開始点の解析を試みて、*LAMIN B2*, *β -GLOBIN*, *CMYC* 領域内の既知複製開始点を確認し、さらに *HSP70* 遺伝子領域の一つの新たな複製開始点を見出した。次に、*HSP70* 遺伝子領域を用いて、本遺伝子が熱ストレス処理により転写活性化されること、*HSP70* 遺伝子が転写依存的に核マトリックス結合性を示すことを確認した。転写と複製開

始の関係を調べるために、G1期各時期の細胞について解析を行い、G1中期においてHSP70遺伝子の転写量が減少する一方、本領域内複製開始点の核マトリックス結合量が増加することを見出して、G1期における複製開始点の核マトリックス結合の重要性を示した。さらに、G1中期における転写を熱ストレス処理により活性化させたところ、本領域内の複製開始点としての利用効率が減少していたことから、複製と転写という二つの主要な核内イベントは、HSP70遺伝子領域において、核マトリックスへの結合を介して密接に制御されている可能性を提示した。

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 8件)

- ① Katsuno, Y., Suzuki, A., Sugimura, K., Okumura, K., Zineldeen, D. H., Shimada, M., Niida, H., Mizuno, T., Hanaoka, F., and Nakanishi, M. Cyclin A-Cdk1 regulates the origin firing program in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106(9), 3184-3189 (2009) (査読有)
 - ② Sugimura, K., Takebayashi, S., Takeda, S., Taguchi, H., and Okumura, K. PARP-1 ensures regulation fork progression by homologous recombination on damaged DNA. *J. Cell Biol.*, 183(7), 1203-1212 (2008), および表紙(査読有)
 - ③ Takemura, M., Sugimura, K., Okumura, K., Limsirichaikul, S., Suzuki, M., Yamada, Y., and Yoshida, S. Hyper-Phosphorylated Retinoblastoma Protein Suppresses Telomere Elongation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72(2), 630-635 (2008) (査読有)
 - ④ Sugimura, K., Takebayashi, S.-I., Ogata, S., Taguchi, H., and Okumura, K. Non-denaturing fluorescence in situ hybridization to find replication origins in a specific genome region on the DNA fiber. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71(2), 627-632 (2007) (査読有)
 - ⑤ Yasukawa, T., Sugimura, K., Fukuda, M., Yamazaki, K., Kitajima, S., Okumura, K., and Aso, T. Functional characterization of a mammalian transcription factor, Elongin A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 352(1), 237-243 (2007) (査読有)
 - ⑥ 奥村克純, 杉村和人, 竹林慎一郎, 齋藤辰朗 (2007) 核内クロマチン構造と複製タイミング・フォークの制御. 染色体サイクル制御の分子メカニズム, *実験医学*, 25, 739-746 (編者による査読有)
 - ⑦ 杉村和人, 奥村克純 (2006) 複製フォーク進行制御のダイナミクス. *蛋白質核酸酵素*, 51, 2123-2125 (編者による査読有)
 - ⑧ Zubair, M., Ishihara, S., Oka, S., Okumura, K., and Morohashi K. Two-step regulation of *Ad4BP/SF-1* gene transcription during fetal adrenal development; initiation by a Hox-Pbx1-Prep1 complex and maintenance via autoregulation by *Ad4BP/SF-1*. *Mol. Cell. Biol.*, 26, 4111-4121 (2006) (査読有)
- [学会発表] (計 28件)
- ① 杉村和人, 竹林慎一郎, 武田俊一, 奥村克純. 「PARP-1は相同組換え因子による複製フォーク進行調節を保証する」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 (2008.12.9-12) 神戸市
 - ② 伊藤克, 杉村和人, 奥村克純 「DNA低メチル化誘導に伴う染色体不安定化」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 (2007.12.11-15) 横浜市
 - ③ Saito, T., Ninomiya, K., Ogata, S., Taguchi, H. and Okumura, K. Replication-dependent association of Chromatin DNA and replication machinery to the nuclear Matrix. International Symposium of Functional Organization of the Nucleus, January 9-11, 2007, Awaji, Japan
 - ④ 奥村克純, 齋藤辰朗, 杉村和人, 緒方進, 田口寛. 「可視化でひもとく核内高次クロマチンダイナミクスの理解とその応用展開を目指して」日本農芸化学会 2007年度大会 (2007.3.24-27) 東京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥村 克純 (OKUMURA KATSUZUMI)
三重大学・大学院生物資源学研究科・教授
研究者番号：30177183

(2) 研究分担者

杉村 和人 (SUGIMURA KAZUTO)
三重大学・大学院生物資源学研究科・助教
研究者番号：90452226

(3) 連携研究者

佐藤 憲子 (SATO NORIKO)
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授
研究者番号：70280956