

機関番号： 12601
 研究種目： 基盤研究（A）
 研究期間： 2008～2010
 課題番号： 20247011
 研究課題名（和文） Gサイクルの時空的起動制御と作動様式に基づく細胞内小胞の選別輸送
 研究課題名（英文） Regulation of intracellular vesicle transport
 by small GTPase cycles
 研究代表者
 堅田 利明 (KATADA TOSHIAKI)
 東京大学・大学院薬学系研究科・教授
 研究者番号： 10088859

研究成果の概要（和文）：

G蛋白質は、GDP/GTP 結合型のコンホメーション転換（Gサイクル）により、細胞の様々なシグナル伝達系で分子スイッチとしての役割を果たしている。本基盤研究(A)では、細胞内小胞の選別輸送経路をモデル系として、Gサイクルが時空間的あるいは作動様式に基づいて制御される機構を解析し、特異な生化学的特性や構造を有する新奇のG蛋白質が、リソソームの形成・成熟やエンドサイトーシス・エキソサイトーシスなどといった細胞内エンドソームの動態制御に介在していることを見出した。

研究成果の概要（英文）：

G proteins, which cycle between the two different GTP- and GDP-bound conformations (G cycles), play important roles as a “molecular switch” in many intracellular signaling pathways. In the Grant-in-Aid for Scientific Research (A), we investigated how G cycles are regulated dependent on their modes of actions in intracellular vesicle transport and found that novel G proteins containing unique biochemical properties and/or structures are involved in the regulation of endosome dynamics, such as lysosome biogenesis, endocytosis, and exocytosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2009年度	11,500,000	3,450,000	14,950,000
2010年度	11,500,000	3,450,000	14,950,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	33,000,000	9,900,000	42,900,000

研究分野： 生理化学、生化学

科研費の分科・細目： 生物科学・機能生物化学

キーワード： タンパク質、遺伝子、シグナル伝達、G蛋白質、小胞輸送、リソソーム

1. 研究開始当初の背景

多彩な細胞機能の発現に、G蛋白質のコンホメーション転換を伴うGTP駆動型の“Gサイクル”が分子スイッチとして介在するという基本概念が確立して久しいが、G蛋白質に

ついで新しい知見は今なお集積している。例えば、低分子量G蛋白質同士あるいは三量体G蛋白質と低分子量G蛋白質の相互作用によるG蛋白質カスケードなど、枚挙にいとまがない。こうした背景から、Gサイクルを

めぐる研究動向も新たな局面を迎えており、個々の細胞機能に立脚したGサイクルの制御メカニズムの解明とその制御系が介在する生理的意義や合目的性についてのより深い理解が必要な段階へと進んでいる。特に、複数のGサイクルの時間・空間的起動がどのように制御されるか、また標的となるマシナリーに対するGサイクルの作動様式の点からは、初期状態で優位となるコンホメーションの型は、またGTP結合型の絶対量あるいはGTPaseサイクルの回転のどちらが重要であるかなど、未解明な部分が多く、個々のGサイクルが介在するマシナリーの特性によって大きく異なるとも考えられる。

以上のような背景と申請者らの認識から、創薬研究とも密接に関わる細胞の機能制御部位をより精密に同定するために、「Gサイクルの時間・空間的起動の制御と標的マシナリーに対するGサイクルの作動様式」という視点に立った解析が重要であると考え、細胞内小胞の選別輸送経路をそのモデルとして本基盤研究(A)を申請するに至った。

2. 研究の目的

本基盤研究(A)では、これまでの申請者らの研究対象と実績を踏まえて、Gサイクルが介在する細胞内小胞の選別輸送経路をそのモデルとして選定した。細胞膜から初期エンドソームに向けての輸送小胞によるエンドサイトーシス、後期エンドソームからのリソソーム形成、さらに、エンドソームから細胞膜へ向けたエキソサイトーシスの過程には、Rab、Arf/Sar1ファミリーを中心とする複数種の低分子量G蛋白質が介在し、選別輸送が普遍的な作動原理を保ちつつも特異性をもって巧妙に制御される機構に重要な役割を果たすものと考えられている。また、これらの選別輸送には、刺激に依存しない恒常型経路と、チロシンキナーゼ受容体や三量体G蛋白質共役型受容体(GPCR)の刺激で駆動する制御型経路の二種が存在する。したがって、小胞の選別輸送経路は、複数種のGサイクル間の始動制御と協調作用、さらに個々のGサイクルの作動様式を統合的に理解し、それらの時間・空間的制御機構を解明する研究対象として、極めて適切なモデル系であると考えられる。

我々は先にRab5に対してグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)作用をもつ三種のRIN分子群を同定している。RINは、Rabに対するGEFドメインに加えてSH2、Pro-rich配列とRas結合ドメインを有し、多量体化するユニークな構造体で、複数の異なるGサイクルを時空的に制御し得る新しいタイプのGEFアダプター蛋白質と考えられる。さらにRINは、そのタイプに依存して、Rab5の他、脊椎動物以降に保存されているRab22とRab31に

対してもGEF作用があり、これらRab5サブファミリーの示すGサイクルの生化学特性はメンバー間で大きく異なる可能性が高い。そこで、Rab5サブファミリーが介在するエンドサイトーシスの初期過程を、刺激で駆動する制御型の選別輸送モデルとして、それらの制御機構と分子基盤の解明を目指した。一方、リソソームは後期エンドソームとの融合を経て形成すると考えられているが、この過程に介在するG蛋白質については不明な部分が多い。我々が先に同定したArfファミリーのAr18はリソソームに局在し、線虫Ar18欠失変異体では、後期エンドソームとリソソームが小型化するという形態異常の表現型を認め、Ar18がリソソーム形成に必須の役割を果たす可能性を見出した。このAr18は、初期状態でGTP結合型のコンホメーションを好む生化学的特性をもつので、Ar18が介在するリソソーム形成の過程を、恒常型の選別輸送モデルとして、それらの制御機構と分子基盤の解明を目指した。さらに、ユニークなマルチドメイン構造のRab45、EFCAB4Baやヘテロ二量体型G蛋白質Ragファミリー、また小胞体からのコラーゲン分泌に介在する新規分子群についての解析も進め、Gサイクルによる細胞内小胞の選別輸送制御の解明を目指した。

3. 研究の方法

細胞レベルでのG蛋白質群の生理的役割については、主にRNAiを用いた培養細胞での発現抑制や、野生型及び部位欠失変異型G蛋白質の過剰発現から機能解析を進めた。また、G蛋白質と相互作用する分子群(活性制御因子やエフェクター等)については、酵母のTwo-hybrid系やG蛋白質への特異抗体を用いた免疫沈降法の実験から候補分子を探索し、活性制御の機構を解析した。さらに、G蛋白質のリコンビナント体を発現・精製して生化学的な解析にも供した。

個体レベルでの機能解明に向けては、モデル生物として線虫での欠失変異体の作出やFeeding RNAiライブラリーを用いたノックダウン実験から、表現型の解析を進めた(特に、高等動物細胞では複数の遺伝子が存在するG蛋白質の解析において、線虫での単一遺伝子の変異体解析は、有用な手段となった)。得られた表現型と類似する既知変異体がある場合には、それらとの遺伝学的上流・下流関係を解析し、シグナル伝達経路での位置付けを同定した。さらに、機能解析が進んだG蛋白質については、高等動物個体での役割の解明に向けて、ノックアウトマウスの作出にも着手した。

4. 研究成果

(1) グアニンヌクレオチド交換因子RINによ

る Rab5 サブファミリーG蛋白質の制御

Rab5 はエンドサイトーシスにおいて中心的な役割を果たす低分子量G蛋白質である。我々は Rab5 に対して GEF 活性をもつ分子群として RIN2, RIN3 を単離・同定し、それらが初期エンドサイトーシスの輸送過程を制御することを見出してきた。他方、Rab5 と相同性が高い新しい Rab5 メンバーとして Rab31 が近年同定されたが、Rab31 の活性化機構については不明な点が多く残されている。そこで、RIN ファミリーを含む諸種の Rab5-GEF が Rab31 に与える影響を様々な視点から解析し、以下の知見を得た。

① RIN3 が、Rab5 に加えて、Rab31 に対して GEF 活性を示すことを、精製蛋白質および細胞レベルで見出した。② RIN3 を HeLa 細胞に過剰発現させると、RIN3 は Rab31 と共局在し、さらに Rab31 陽性小胞の巨大化および束状構造の形成が RIN3 の GEF 活性に依存して観察された。③ Rab31 が担う TGN と初期エンドソーム間の輸送に対する影響を検討した結果、マンノース 6 リン酸受容体は通常主に TGN に局在しているが、RIN3 の発現によって Rab31 への GEF 活性依存的に細胞膜近辺の小胞に集積する様子が観察された。

以上の結果は RIN3 が Rab31 の活性化量を調節して、TGN から初期エンドサイトーシスへの輸送を制御していることを示唆している。現在は RIN3 ノックアウトマウスの表現型解析、および RIN3 ノックダウン細胞における各種受容体量の輸送について解析を進めている。

(2) Rab ファミリーに属する Rab45 と EFCAB4Ba

低分子量G蛋白質の Rab ファミリーには、ヒトで 60 種類以上の相同性分子が存在するが、近年のゲノムプロジェクトの進展から、Rab と相同性の高い G ドメインに加えて、N 末端側にカルシウム結合 EF-hand ドメインやコイルドコイルモチーフを有するマルチ・ドメイン型のユニークな Rab サブファミリー (Rab45, EFCAB4Ba) の存在が明らかにされた。これらマルチ・ドメイン型G蛋白質の機能について主に細胞レベルで解析を進め、以下の知見を得た。

① HeLa細胞において、Rab45 は主にリサイクリングエンドソームに局在した。Rab45 の過剰発現によってトランスフェリン受容体や Rab11 陽性小胞が核近傍へ集積することから、リサイクリングエンドソームの動態を制御する G 蛋白質と考えられた。② さらに、乳癌由来の上皮細胞 MCF-7 での内在性 Rab45 の免疫染色から、Rab45 は上皮細胞が脱極性化した時に形成される細胞内小器官の Vacuolar Apical Compartment (VAC) に局在することが明らかにされた。③ VACの形成率

は、野生型及び活性型 Rab45 の強制発現により顕著に増加したが、不活性型 Rab45 や他の Rab メンバーの発現によっては影響を受けなかった。したがって、GTP 結合型 Rab45 が特異的に VAC の形成に関与することが明らかにされた。④ Rab45 による VAC 形成の制御機構を解析するために、Rab45 の各ドメイン欠失変異体を発現させて VAC 形成率を測定した結果、Rab45 は、Rab ドメインの活性化に加え、コイルドコイルモチーフ及び EF-hand ドメインを協調的に働かせることにより、VAC 形成を促進することが見出された。⑤ ヒト T リンパ腫由来の Jurkat 細胞において、ホルボールエステル PMA と Ca^{2+} イオノフォア ionomycin の刺激は IL-2 産生を促すが、この作用は EFCAB4Ba を特異的にノックダウンすることで抑制された。⑥ Jurkat 細胞において、EFCAB4Ba はリサイクリングエンドソームに局在したが、PMA/ionomycin 刺激により核近傍に集積することが見出された。近年、核へのシグナル伝達に向けて、ある種のエンドソームが転写因子を核近傍まで輸送することが重要であると考えられている。したがって、EFCAB4Ba はエンドソームの輸送動態を制御する G 蛋白質と考えられる。

以上の知見から、Rab45 や EFCAB4Ba はその EF-hand ドメインを用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度を感知し、VAC 様構造やエンドソームの動態を制御する新規の G 蛋白質と考えられる。

(3) Arf/Arf1 ファミリーに属する Arl18 によるリソソーム機能の調節

我々が先に同定した Arf ファミリーの Arl18 はリソソームに局在したが、線虫の Arl18 欠失変異体 (以下 *arl-8* 変異体) を用いて、Arl18 がリソソームと後期エンドソームの融合過程に介在することを見出した。

① 線虫体腔部に存在するマクロファージ様細胞 coelomocyte において、Arl18 は主にリソソーム膜に局在した。② *arl-8* 変異体 coelomocyte の初期エンドソームの形態はほぼ正常であったが、後期エンドソーム及びリソソームは小型化し、それらの数が増加していた。③ 飲作用によって coelomocyte 内に取り込まれた物質は、野生型において、初期エンドソーム・後期エンドソームを経てリソソームへと輸送されたが、*arl-8* 変異体ではリソソームへは到達しなかった。④ 単離 coelomocyte の初代培養系を用いたタイムラプスイメージングの実験系を構築し、細胞内輸送を検討した結果、野生型の coelomocyte ではエンドサイトーシスされた物質を含む後期エンドソームがリソソームと融合する様子が頻繁に観察された。しかし、*arl-8* 変異体ではそのような融合がほとんど観察されなかった。⑤ ヒト mucolipin-1 ホモログである線虫 *cup-5* の欠失変異体では、後期エ

ンドソームとリソソームのハイブリッドオルガネラからリソソームの再形成能が低下しており、巨大化したハイブリッドオルガネラが形成される。これに対して *cup-5*; *arl-8* 二重変異体では、巨大ハイブリッドオルガネラの形成が抑制され、*arl-8* 単独変異体と同様に多数の小型化した後期エンドソーム及びリソソームが存在した。すなわち、*arl-8* は遺伝学的に *cup-5* より上流で機能すると考えられた。

以上の結果から、線虫 coelomocyte において Arl8 は、後期エンドソームとリソソームの融合過程を促進する機能をもつことが明らかにされた。なお、哺乳動物には a と b の 2 種の Arl8 が存在するが、既にそれらのノックアウトマウスの作出を終え、現在それらの表現型解析に着手している。

(4) 栄養シグナルを伝達するヘテロ二量体型 G 蛋白質 Rag ファミリー

近年、アミノ酸によるセリン/トレオニンキナーゼ mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) の活性化を仲介する因子として、G 蛋白質 Rag ファミリーが同定された。高等哺乳動物には 4 種の相同分子があり、RagA/B と RagC/D の会合によるヘテロ二量体が機能すると考えられている。他方、線虫には 2 種の RagA および RagC のみが存在するが、それらの欠失変異体 (以下、RagA および RagC 変異体) を用いて解析を進めた結果、以下のように、これまでには報告されていないリソソーム・後期エンドソームの形成への関与を見出した。

① 免疫沈降法により内在の RagA と RagC が、*in vivo* で相互作用することを見出した。② RagA および RagC 変異体の腸細胞において、リソソーム・後期エンドソームが巨大化していた。③ RagA 変異体での巨大化したリソソーム・後期エンドソームは、野生型及び GTP 結合型 RagA の発現によって救助された。これに対して、RagC 変異体での巨大化したリソソーム・後期エンドソームは、野生型、GTP 結合型および GDP 結合型 RagC のいずれの発現によっても救助された。④ RagC の相互作用因子として、p14 を単離し、p14 の欠失変異体も Rag 変異体と同様に、リソソーム・後期エンドソームが肥大化していることを見出した。哺乳動物では Rag ヘテロ二量体のリソソームの局在に必須であるということが知られており、Rag のリソソーム・後期エンドソームでの局在が、それらの巨大化の抑制に重要であることが示唆された。⑤ Rag の下流で機能する TORC1 複合体の機能を、RNAi 法によって阻害しても、Rag のようなリソソーム・後期エンドソームの肥大化は認められなかった。

以上より、Rag ヘテロ二量体はリソソ-

ム・後期エンドソームに局在し、TORC1 活性非依存的にリソソーム・後期エンドソームの形成に関与することが示唆された。現在、線虫の Rag を用いてさらなる相互作用因子の探索と、その相互作用因子の評価系の確立を目指し、哺乳動物の組換え Rag 蛋白質の酵素学的解析を行っている。

(5) 小胞体からのコラーゲン分泌に関与する cTAGE5/TANGO1 複合体の同定

小胞体で合成された蛋白質は、輸送小胞に積み込まれて目的の小器官へと運搬される。コラーゲン分子は巨大であるために、その分泌には特殊な輸送機構が存在すると考えられ、先に VII 型コラーゲンの分泌に介在する特異的因子として TANGO1 が同定されていた。さらに介在する因子群の探索を進めた結果、以下に示すように、腫瘍マーカーとして先に単離された cTAGE5 が、TANGO1 と複合体を形成して小胞体からのコラーゲン分泌に関与することを見出した。

① cTAGE5 は小胞体上の ER exit site に局在化した。② cTAGE5 をノックダウンした細胞は ERGIC 及びゴルジ体の構造が分散したことから、cTAGE5 が両オルガネラの構造維持に必須の因子であることが見出された。③ cTAGE5 は、同じく ER exit site に局在する TANGO1 と直接結合した。④ *in vitro* 結合実験の結果、cTAGE5 と TANGO1 の結合は、両者の細胞質側に存在するコイルドコイルドメインを介することが明らかとなった。⑤ cTAGE5 は ER exit site から出芽する COPII 被覆小胞の構成因子 Sec23/24 と、そのプロリンリッチ領域を介して結合した。⑥ cTAGE5 をノックダウンした細胞においては、ほとんどのタンパク質は正常に分泌されたが、VII 型コラーゲンの分泌は顕著に抑制された。

以上の結果から、cTAGE5/TANGO1 複合体が小胞体において VII 型コラーゲンの輸送を制御する本態であることが示された。なお cTAGE5 の新規結合因子を既に単離しており、現在結合の生理的意義を解析中である。

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] (主要なもの計 14 件)

【以下に掲載した英文論文は、すべて査読あり】

1. Kajiho H, Sakurai, K, Minoda T, Yoshikawa M, Nakagawa S, Fukushima S, Kontani K, Katada T. Characterization of RIN3 as a guanine-nucleotide exchange factor for the Rab5-subfamily GTPase Rab31. *J. Biol. Chem. in press* (2011) doi:10.1074/jbc.M110.172445

2. Saito K, Yamashiro K, Ichikawa Y, Erlmann P, Kontani K, Malhotra V, Katada T. cTAGE5 mediates collagen secretion through interaction with TANGO1 at endoplasmic reticulum exit sites. *Mol. Biol. Cell.* 2011 Apr 27. [Epub ahead of print]
 3. Takahashi S, Ebihara A, Kajiho H, Kontani K, Nishina H, Katada T. RASSF7 negatively regulates pro-apoptotic JNK signaling by inhibiting the activity of phosphorylated-MKK7. *Cell Death Differ.* **18**: 645–655 (2011)
 4. Takahashi S, Sakurai K, Ebihara A, Kajiho H, Saito K, Kontani K, Nishina H, Katada T. RhoA activation participates in rearrangement of processing bodies and release of nucleated AU-rich mRNAs. *Nucleic Acids Res.* **39**: 3446–3457 (2011)
 5. Nakae I, Fujino T, Kobayashi T, Sasaki A, Kikko Y, Fukuyama M, Gengyo-Ando K, Mitani S, Kontani K, Katada T. The Arf-like GTPase Arl8 mediates delivery of endocytosed macromolecules to lysosomes in *Caenorhabditis elegans*. *Mol. Biol. Cell* **21**: 2434–2442 (2010)
 6. Cevik S, Hori Y, Kaplan OI, Kida K, Toivenon T, Foley-Fisher C, Cottell D, Katada T, Kontani K, Blacque OE. Joubert syndrome Arl13b functions at ciliary membranes and stabilizes protein transport in *Caenorhabditis elegans*. *J. Cell Biol.* **188**: 953–969 (2010)
 7. Ruan L, Osawa M, Hosoda N, Imai S, Machiyama A, Katada T, Hoshino S, Shimada I. Quantitative characterization of Tob interactions provides the thermodynamic basis for translation termination-coupled deadenylase regulation. *J. Biol. Chem.* **285**: 27624–27631 (2010)
 8. Klassen MP, Wu YE, Maeder CI, Nakae I, Cueva JG, Lehrman EK, Tada M, Gengyo-Ando K, Wang GJ, Goodman M, Mitani S, Kontani K, Katada T, Shen K. An Arf-like small G protein, ARL-8, promotes the axonal transport of presynaptic cargoes by suppressing vesicle aggregation. *Neuron* **66**: 710–723 (2010)
 9. Kontani K, Hori Y, Katada T. Arf-like protein 13B. *Nature Molecule Pages*, Published online: doi:10.1038/mp.a003975.01 (2009)
 10. Kobayashi T, Hori Y, Ueda N, Kajiho H, Muraoka S, Shima F, Kataoka T, Kontani K, Katada T. Biochemical characterization of missense mutations in the Arf/Arl-family small GTPase Arl6 causing Bardet-Biedl syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **381** (3): 439–442 (2009)
 11. Takahashi S, Araki Y, Ohya Y, Sakuno T, Hoshino S, Kontani K, Nishina H, Katada T. Upf1 potentially serves as a RING-related E3 ubiquitin ligase via its association with Upf3 in yeast. *RNA* **14**: 1950–1958 (2008)
 12. Hori Y, Kobayashi T, Kikko Y, Kontani K, Katada T. Domain architecture of the atypical Arf-family GTPase Arl13b involved in cilia formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **373**: 119–124 (2008)
 13. Yoshikawa M, Kajiho H, Sakurai K, Minoda T, Nakagawa S, Kontani K, Katada T. Tyr-phosphorylation signals translocate RIN3, the small GTPase Rab5-GEF, to early endocytic vesicles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **372**: 168–172 (2008)
- 【以下に掲載した和文総説は、すべて査読なし】
14. 堅田 利明：Gタンパク質研究の動向；細胞 (The Cell) 42 (3): 90-91 (2010)
 15. 春日 秀文, 福山 征光, 紺谷 圏二, 堅田 利明：アミノ酸シグナル伝達に介在するGタンパク質Rag；細胞 (The Cell) 42 (3): 108-111 (2010)
- 〔学会発表〕 (主要なもの計8件)
1. 堅田 利明, 中江 郁青, 菊香 順史, 紺谷 圏二；後期エンドソームとリソソームの融合・再形成過程に介在する低分子量G蛋白質Ar18 (シンポジウム講演) [第82回日本生化学会大会；2009年10月23日／神戸]
 2. Katada T, Kontani K: The Arf-like GTPase Arl8 is required for lysosome biogenesis in *C. elegans*. [IUPS 2009: PSJ Symposium, VI-5; Recent progress on G-protein signalings] Kyoto, Japan, 2009年7月28日
 3. Nakae I, Fujino T, Kobayashi T, Kikko Y, Harada S, Fukuyama M, Gengyo-Ando K, Mitani S, Kontani K, Katada T: The Arf-like GTPase ARL-8 is required for lysosome biogenesis in *C. elegans* [17th International *C. elegans* Meeting] Los Angeles, CA, USA, 2009年6月27日
 4. Fukuyama M, Sakuma K, Astumi Y, Shimomura H, Kasuga H, Rougvie A, Katada T: Distinct control of survival, and somatic and germline development during L1 diapause by the insulin/IGF signaling and AMPK pathway [17th International *C. elegans* Meeting] Los Angeles, CA, USA, 2009年6月26日
 5. Kajiho H, Yoshikawa M, Sakurai K, Minoda T, Nakagawa S, Kontani K, Katada T: Tyr-phosphorylation signals translocate RIN3, the

small GTPase Rab5-GEF, to early endocytic vesicles. 48th ASCB Annual Meeting. 米国、サンフランシスコ/2008年12月

6. 中江 郁青、安藤 恵子、三谷 昌平、紺谷 圈二、堅田 利明；低分子量G蛋白質Ar18の神経細胞における機能解析（口頭発表）[ファーマ・バイオフィオーラム 2008；2008年11月/東京]【優秀発表賞】
7. 櫻井 京子、高橋 真也、蛭原 有沙、梶保 博昭、仁科 博史、堅田 利明；低分子量G蛋白質Rhoファミリーは新規細胞内構造体P-bodyの形成を制御する（ポスター発表）[文部科学省特定領域研究「細胞情報ネットワークを統合するG蛋白質シグナル研究の新展開」班会議；2008年9月/湯沢]【最優秀発表賞】
8. 堅田 利明；細胞のシグナル伝達系に介在するGタンパク質：三量体Gタンパク質Giの発見からGタンパク質が果たす役割の拡大に向けて（特別講演）[産業医科大学大学院イニシアティブワークショップ 2008；2008年3月/北九州]

[産業財産権]

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

[その他]

研究室ホームページ

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~seiri>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堅田 利明 (KATADA TOSHIAKI)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号：10088859

(2) 研究分担者

紺谷 圈二 (KONTANI KENJI)
東京大学・大学院薬学系研究科・准教授
研究者番号：30302615

梶保 博昭 (KAJIHO HIROAKI)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：70401221

福山 征光 (FUKUYAMA MASAMITSU)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：20422389

小林 哲夫 (KOBAYASHI TETSUO)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：80433994