

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20570121

研究課題名（和文）転写制御因子NPAS2が酸化還元または一酸化炭素を利用し転写制御を行う機構の解明

研究課題名（英文）Redox- and CO-dependent Transcription Mechanism by NPAS2

研究代表者

内田 毅 (UCHIDA TAKESHI)

北海道大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：30343742

研究成果の概要（和文）：本研究は酸化還元及び一酸化炭素依存的に遺伝子の転写を制御するNPAS2/BMAL1の遺伝子制御機構を明らかにすることである。転写制御に関係する構造変化をラマン分光法を用いて観測した結果、NPAS2/BMAL1では、多くのヘムタンパク質と異なり、疎水場に埋め込まれたヘムの側鎖周辺の弱い相互作用を通じて、情報伝達し、DNA結合能を制御するという、特異なシグナル伝達機構があることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this project is to clarify the mechanism of the redox- and CO-dependent transcription by NPAS2. By using resonance Raman technique, we found that CO can bind to heme located inside NPAS2, which leads to a small conformational change around heme peripheral groups. Such a conformational change around heme is a trigger for the protein whole structural change to modulate the affinity of NPAS2 to the target DNA.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：時計蛋白質、転写制御、DNA結合、ラマン分光法、NPAS2

## 1. 研究開始当初の背景

哺乳類の前脳にはNPAS2と呼ばれるタンパク質が発現している。このタンパク質はNAD(P)Hが存在するとBMAL1というタンパク質とヘテロ二量体を形成し、E-Boxと呼ばれる特定のDNA配列と結合し、それより下流の遺伝子の発現を促進する。しかし、発現産物によりNPAS2に結合したNAD(P)Hが酸化されNAD(P)<sup>+</sup>になるとBMAL1とのヘテロ二量体が解消し、単量体となるため、

DNAから解離してしまうというネガティブなフィードバックを受ける、と考えられている。一方、NPAS2の構造的な特徴としては、N末端側にDNAに結合するためのヘリックス-ループ-ヘリックスドメインをもち、それに引き続き、シグナル伝達タンパク質に多くみられるPASと呼ばれるドメインをタンデムに二つ有する。このPASドメインには、ヘムが結合し、そのヘムに一酸化炭素(CO)が結合することによっても、遺伝子の転写が

制御されることが *in vitro* の実験で示されている。つまり、還元状態の NPAS2 は BMAL1 とヘテロ二量体を形成し、E-Box に結合するが、CO が存在すると CO がへむに結合し、それがタンパク質の構造変化を引き起こし、その結果、ヘテロ二量体が解消し、遺伝子の発現が抑制されると考えられている。つまり、NPAS2 は NAD(P)H と CO の二つの分子をエフェクターとして利用し、遺伝子の制御を行っていると考えられている。前脳以外では NPAS2 と非常に相溶性が高い CLOCK というタンパク質が BMAL1 とヘテロダイマーを形成し、転写因子として機能している。このタンパク質の名前からわかるように生体中で日周リズムを形成するタンパク質の一つとして考えられている。そのため、NPAS2 が CO または NAD(P)H に依存し、転写レベルを制御していることを明らかにすることは生体リズムの解き明かす一つの手掛かりになると期待される。睡眠障害の患者が朝日を浴びることで、生体リズムが回復することはよく知られるが、本研究はその機構を分子レベルで解き明かすことにつながると期待される。また、本研究は脳内で産生される CO 分子が日周リズムを生み出す源になっていることを明らかにする研究であり、生体における CO の新たな役割を見出す挑戦的な研究である。

## 2. 研究の目的

本研究は体内時計タンパク質の一つと考えられている NPAS2 と呼ばれる転写因子の転写制御機構を明らかにすることを第一の目的とする。NPAS2 は CO または NAD(P)H の酸化還元依存する転写因子と考えられているが、実験上の制約のため実証されていない。そこで、分光学的に観測可能な遺伝子発現アッセイ系を作製し、これらの分子がエフェクター分子として転写の制御に利用されているかを明らかにする。NAD(P)H の酸化還元はクリプトクロムと呼ばれる脳内光受容タンパク質により制御されている可能性が指摘されていることから、本研究は、人の体内時計が光や CO によって制御されているという可能性を明らかにすることにつながると期待される。また、最終的にはこの系を細胞に応用し、光による遺伝子の発現制御が可能なシステムの構築を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) NPAS2 の立体構造を結晶構造や NMR により明らかにする。気体センサータンパク質はいくつか存在が知られているが、特定の気体分子をどのように選別し、その分子の結合をトリガーとして、DNA の結合や酵素活性に変化を起こすかという点について十分な理解が進んでいない。NPAS2 の立体構造の

解析はその理解を深めることにつながると期待される。

(2) NPAS2 の転写制御機構を独自のアッセイ系を構築し、明らかにする。NPAS2、BMAL、更に DNA、RNA ポリメラーゼ、蛍光ラベルしたヌクレオチドを加え、生成する mRNA の量を蛍光スペクトル、反応中のタンパク質の吸収スペクトルを測定することにより直接観測する。これにより、NPAS2 が CO や NAD(P)H をエフェクター分子として利用している様子を明らかにすることができる。最終的には、光受容タンパク質と組み合わせ、光照射で NAD(P)H の量を制御することにより、遺伝子の発現を制御するという光制御発現系の構築を目指す。

## 4. 研究成果

(1) ① BMAL1 の精製：初めに BMAL1 の発現、精製にも取り組んだ。大腸菌で発現するように遺伝子配列を最適化し、BMAL1 の発現を行った。この結果、十分な発現量が得られるようになったものの、可溶性が悪いため、発現蛋白質がほとんど不溶性画分に移行するため、十分な収量を得ることができないという問題点が現れた。そこで、培養温度、培養時間、培養スケール、回転数、培地組成など様々な条件を詳細に検討することにより、かろうじて分光学的手法で測定できる程度の量が精製できるようになった。

② NPAS2 の精製：NPAS2 の立体構造を明らかにするため、NMR と結晶構造解析を試みた。精製試料が多量体を形成しやすく、NMR スペクトルが著しく幅広化したため、満足な結果が得られず、結晶化にも成功しなかった。この間、NPAS2 の相同蛋白質において、多量体の形成を阻害する変異が報告されたので、NPAS2 に同様の変異を導入したが、残念ながら効果はなかった。しかし、この変異蛋白質を精製する過程において、精製した試料が、発現に用いた大腸菌に由来する DNA と結合していることがわかった。これが多量体の形成や DNA 結合能が低い原因と考えられたので、精製法の再検討を行い、この問題を解決した

(2) ラマンスペクトルの測定：ラマン分光法を用いて活性部位の局所構造の解析を行った。NPAS2 は還元状態で BMAL1 とヘテロ二量体を形成し、DNA と結合するが、CO と結合すると解離する。そこで、還元状態での NPAS2 のへむの構造について検討した。へむとその配位子であるヒスチジンの伸縮振動は、これまでは光励起数ナノ秒以内の短寿命でしか観測することができなかったが、精製度の向上により、定常的に観測する

ことができるようになった。さらに、NADHの結合による NPAS2 の構造変化を活性中心であるヘムの振動モードをラマン分光法を用いて観測することにより検討した。ヘムのビニル基及びプロピオン酸基のモードからタンパク質内部及び溶媒界面に関する情報、ヘムとタンパク質の唯一の結合である Fe-His 伸縮振動から活性中心周りに関する情報が得られると期待された。その結果、NADH が NPAS2 に結合することによりヘムのビニル基のモードがシフトするが、ヘテロ二量体を形成しても変化しないこと、ヘムとタンパク質の唯一の結合である Fe-His 結合は全く影響を受けないことがわかった。このことから、多くのヘムタンパク質では、構造変化という情報をタンパク質と活性中心の結合を通じて伝えるのに対し、NPAS2 では、疎水場に埋め込まれたヘムのビニル基周辺の弱い相互作用を通じて伝達することがわかった。

(3) NMR スペクトルの測定：ラマン分光法では、活性中心近傍の構造変化しか得られないので、全体構造の情報を得るため、NMR を測定したが、NPAS2 が多量体化し、スペクトルが広幅化したため、解析可能なスペクトルは得られなかった

(4) NPAS2/BMAL1 複合体の構造解析：BMAL1 は著しく発現量低いため、その調製に時間を要したが、かろうじて構造解析が可能な量を確保できるようになったため、結晶化及び NMR による構造解析を試みた。しかし、蛋白質の安定性などの問題により、十分に解析可能なデータは得られなかった。

(5) 時間分解ラマン測定装置の開発：複合体の形成、DNA との結合を還元雰囲気下で観測可能な観測システムの開発を行った。既存の自作のラマン測定装置に顕微鏡を導入し、さらに集光系の調整を行い、顕微ラマン測定装置を作製した。さらに、複合体の形成、DNA との結合の初期過程を観測するため、高速混合装置を作製した。顕微観測可能なマイクロ流路チップにシリンジポンプと接続し、二液を高速で混合し、観測点から任意の位置で反応液を観測することにより、異なる反応時間で測定可能な時間分解ラマン測定装置を作製した。さらに、この高速混合装置を前述の顕微ラマン測定装置に設置することで、より正確な時間分解能のラマンスペクトルの測定が可能となった。性能評価のため、ミオグロビンと過酸化水素反応を観測したところ、通常的手法では追跡できない速い反応であり、また、副反応による蛍光により測定が阻害されてしまうが、本装置を用いることにより、Compound II と呼ばれる短寿命の

反応活性種に由来するバンドを観測することができた。この時間分解ラマン測定装置により、数十ミリ秒の時間領域の反応を観測できることがわかり、今後の反応解析に向け、重要な装置開発を行えた。

#### 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 7 件)

1. Ishikawa, H., Nakagaki, M., Bamba, A., Uchida, T., Hori, H., O'Brian, M. R., Iwai, K., and Ishimori, K. "Unusual Heme Binding in the Bacterial Iron Response Regulator Protein (Irr): Spectral Characterization of Heme Binding to Heme Regulatory Motif." *Biochemistry*, 査読有, 50, 1016-1022 (2011).

2. Sakamoto, K., Kamiya, M., Uchida, T., Kawano K., and Ishimori, K. "Redox-controlled backbone dynamics of human cytochrome *c* revealed by <sup>15</sup>N NMR relaxation measurements." *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 398, 査読有, 231-236 (2010).

3. Sawai, H., Yoshioka, S., Uchida, T., Hyodo, M., Hayakawa, Y., Ishimori, K., and Aono, S. "Molecular oxygen regulates the enzymatic activity of a heme-containing diguanylate cyclase (HemDGC) for the synthesis of cyclic di-GMP" *Biochimica et Biophysica Acta*, 査読有, 1804, 166-172 (2010).

4. Kitanishi, K., 他 5 名, Uchida, T., Ishimori, K., and Shimizu, T. "Heme binding characteristics of the isolated PAS-A domain of mouse Per2, a transcriptional regulatory factor associated with circadian rhythms" *Biochemistry*, 査読有, 47, 6157-6168 (2008).

5. 内田毅「共鳴ラマン分光法を利用したヘムタンパク質の活性部位近傍の構造に関する研究」蛋白質科学会『蛋白質アーカイブ』, 査読有, 1, e034 (2008).

6. Kubo, M., Uchida, T., Nakashima, S., and Kitagawa, T. "Construction of subnanosecond time-resolved, high-resolution UV resonance Raman measurement system and its application to reveal the dynamical structures of proteins." *Appl. Spectrosc.*, 62, 査読有, 30-37 (2008).

7. Hersleth, H.-P., Uchida, T., 他 14 名, and

Andersson, K. K. "Reactive complexes in myoglobin and nitric oxide synthase." *Inorg. Chim. Acta*, 査読有, 361, 831-847 (2008).

〔学会発表〕(計 45 件)

1. 今井 瑞依、井上 郁、野本 直子、内田 毅、新澤(伊藤) 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「呼吸鎖におけるシトクロム *c* シトクロム *c* 酸化酵素電子伝達複合体の多次元 NMR を用いた相互作用解析」日本化学会第 91 春季年会、2011/3/26-29、神奈川大学
2. 関根 由可里、内田 毅、石森 浩一郎「ミトコンドリアの呼吸鎖におけるシトクロム *c* と活性酸素の反応機構の解明」日本化学会第 91 春季年会、2011/3/26-29、神奈川大学
3. 唯木 規裕、内田 毅、石森 浩一郎「FRET を用いた圧力による蛋白質構造揺らぎの解析」2010 年度日本生物物理学会北海道支部例会、2011/3/8、北海道大学理学部
4. 関根 由可里、内田 毅、石森 浩一郎「ミトコンドリア呼吸鎖でのシトクロム *c* による過酸化水素の除去」2010 年度日本生物物理学会北海道支部例会、2011/3/8、北海道大学理学部
5. 今井 瑞依、井上 郁、野本 直子、内田 毅、新澤(伊藤) 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「呼吸鎖におけるシトクロム *c* シトクロム *c* 酸化酵素電子伝達複合体の多次元 NMR を用いた相互作用解析」化学系学協会北海道支部 2011 年冬季研究発表会、2011/2/1-2、北海道大学学術交流会館
6. 竜川 泰良、泉 梢、内田 毅、石森 浩一郎「転写因子 Irr の転写制御機構における酸化修飾とヘムの役割」化学系学協会北海道支部 2011 年冬季研究発表会、2011/2/1-2、北海道大学学術交流会館
7. 唯木 規裕、内田 毅、石森 浩一郎「FRET の圧力依存性を利用したタンパク質の構造揺らぎの解析」化学系学協会北海道支部 2011 年冬季研究発表会、2011/2/1-2、北海道大学学術交流会館
8. Uchida, T., Kawamura, R., Azechi, S., and Ishimori, K., "Heme chaperone mechanism of cytochrome *c* maturation protein, CcmE", (2010/12/15-20) Pacificchem2010, Hawaii Convention Center, USA
9. 泉 梢、北辻 千展、内田 毅、石森 浩一郎「ヘム依存性転写因子 Irr の酸化修飾機構」第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、2010/12/7-10、神戸ポートアイランド
10. 奥谷 博考、武田 有紀子、内田 毅、岩井一宏、石森 浩一郎「ヘムの結合による鉄代謝制御タンパク質 IRP2 の機能制御」第 33

回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、2010/12/7-10、神戸ポートアイランド

11. 内田 毅「私の ÄKTA 使用法」ÄKTA User Day、2010/11/25、北海道大学シオノギ創薬イノベーションセンター1 階 産学コミュニティホール

12. 唯木 規裕、内田 毅、石森 浩一郎「FRET の圧力依存性を利用したタンパク質の構造的揺らぎの解析」第 33 回溶液化学シンポジウム、2010/11/16-18、京都大学百周年時計台記念館 2 階国際交流ホール

13. 内田 毅「ヘムシャペロン蛋白質のヘム輸送機構 (Heme transfer mechanism of heme chaperone protein)」第 48 回生物物理学会年会「金属タンパク質における弱い相互作用の構造と機能-タンパク質場と特異的反応-(Structure and Function of Weak Interaction in Metalloproteins - Protein Field and Highly Organized Specific Reaction-)」、2010/9/20-22、東北大学川内キャンパス

14. 竜川 泰良、泉 梢、内田 毅、石森 浩一郎「酸化修飾を利用する鉄依存性転写因子 Irr におけるヘム制御モチーフの機能」日本化学会北海道支部 2010 年夏季研究発表会、2010/7/23、函館工業高等専門学校

15. 今井 瑞依、井上 郁、野本 直子、内田 毅、新澤(伊藤) 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「呼吸鎖末端複合体における電子伝達機構の解明: 多次元 NMR を用いたシトクロム *c* の構造解

析」第 47 回日本生化学会北海道支部例会、2010/7/22、北海道大学医学部

16. 北辻 千展、泉 梢、竜川 泰良、内田 毅、岩井 一宏、Mark O'Brian、石森 浩一郎、"Functional and structural characterization of oxidative modification in heme-regulated proteins" 第 20 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、2010/6/25-26、徳島文理大学

17. 野本 直子、坂本 光一、内田 毅、新澤(伊藤) 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「シトクロム *c* シトクロム酸化酵素間の電子伝達機構に関する構造化学的検討」第 37 回生体分子科学討論会、2010/6/18-19、山口大学

18. 畦地 翔、川村 領樹、野本 直子、内田 毅、石森 浩一郎「シトクロム *c* 成熟化過程における CcmE のヘムシャペロン機構に関する構造化学的検討」第 10 回日本蛋白質科学会年会、2010/6/16-18、札幌コンベンションセンター

19. 奥谷 博考、内田 毅、岩井 一宏、石森 浩一郎「ヘムの結合による鉄代謝制御蛋白質 IRP2 の機能制御」第 10 回日本蛋白質科学会

年会、札幌コンベンションセンター、2010/6/16-18、札幌コンベンションセンター

20. 川村 領樹、内田 毅、石森 浩一郎「ヘムシャペロン蛋白質 CcmE からアポシトクロム *c* へのヘムの受け渡し反応機構」第 10 回日本蛋白質科学会年会、2010/6/16-18、札幌コンベンションセンター

21. 泉 梢、北辻 千展、内田 毅、石森 浩一郎「ヘム依存性転写因子 Irr におけるヘム及び非ヘム鉄の結合部位の検討」第 10 回日本蛋白質科学会年会、札幌コンベンションセンター、2010/6/16-18、札幌コンベンションセンター

22. 井上 郁、坂本 光一、内田 毅、伊藤・新澤 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「シトクロム *c* におけるシトクロム *c* 酸化酵素との電子伝達反応に重要なアミノ酸残基の検討」日本化学会第 90 春季年会、2010/3/26-29、近畿大学

23. 畦地 翔、川村 領樹、野本 直子、内田 毅、岩井 一宏、石森 浩一郎「シトクロム *c* 成熟化過程における CcmE ヘムシャペロン機構に関する研究：二次元 NMR を用いた構造解析」2009 年度日本生物物理学会北海道支部例会、2010/3/8、北海道大学理学部

24. 泉 梢、北辻 千展、内田 毅、石森 浩一郎「ヘム依存性転写因子 Irr におけるヘム及び非ヘム鉄の結合部位の検討」化学系学協会北海道支部 2010 年冬季研究発表会、2010/1/26-27、北海道大学学術交流会館

25. 井上 郁、坂本 光一、野本 直子、内田 毅、伊藤・新澤 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「シトクロム *c* におけるシトクロム *c* 酸化酵素との電子伝達反応に重要なアミノ酸残基の検討」化学系学協会北海道支部 2010 年冬季研究発表会、2010/1/26-27、北海道大学学術交流会館

26. 奥谷 博考、内田 毅、岩井 一宏、石森 浩一郎「鉄制御タンパク質 IRP2 において酸化修飾を引き起こすヘムの結合に関する研究」化学系学協会北海道支部 2010 年冬季研究発表会、2010/1/26-27、北海道大学学術交流会館

27. 川村 領樹、内田 毅、石森 浩一郎「シトクロム *c* のヘムシャペロン CcmE の機能の検討」化学系学協会北海道支部 2010 年冬季研究発表会、2010/1/26-27、北海道大学学術交流会館

28. 坂本 光一、野本 直子、井上 郁、内田 毅、新澤(伊藤) 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「シトクロム酸化酵素-シトクロム *c* 間電子移動反応の構造化学的解析」日本生体エネルギー研究会第 35 回討論会、2009/12/18-20、旭川医科大

29. 北辻 千展、内田 毅、岩井 一宏、Mark

O'Brian、石森 浩一郎「ヘム依存性転写因子における分子状酸素の活性化と自己酸化反応機構」第 42 回酸化反応討論会、2009/11/14-15、東北大学・片平さくらホール、仙台

30. 井上 郁、坂本 光一、野本 直子、内田 毅、伊藤・新澤 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「シトクロム *c* におけるシトクロム *c* 酸化酵素との電子伝達反応に重要なアミノ酸残基の検討」第 47 回生物物理学会年会、2009/10/29-31、徳島文理大学

31. 泉 梢、北辻 千展、内田 毅、石森 浩一郎「ヘム依存性転写因子 Irr におけるヘム及び非ヘム鉄の結合部位の検討」第 82 回日本生化学会大会、2009/10/21-24、神戸ポートアイランド

32. 奥谷 博考、内田 毅、岩井 一宏、石森 浩一郎「鉄代謝制御タンパク質 IRP2 において酸化修飾を引き起こすヘムの結合部位の同定」第 82 回日本生化学会大会、2009/10/21-24、神戸ポートアイランド

33. 小林 主弥、石川 春人、内田 毅、石森 浩一郎、水谷 泰久「リガンド脱離後のヘムのダイナミクスに対するヘム周辺アミノ酸残基の効果：時間分解共鳴ラマン分光法による研究」第 3 回分子科学討論会、2009/9/21-24、名古屋大学

34. T. Uchida, R. Kawamura, and K. Ishimori, "The role of Heme Chaperone Protein, CcmE, in maturation of cytochrome *c*", 14th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, 2009/7/25-30, Nagoya

35. 川村 領樹、内田 毅、石森 浩一郎「アポシトクロム *c* の認識によるヘムシャペロン CcmE の機能発現機構」日本化学会北海道支部 2009 年夏季研究発表会、2009/7/11、苫小牧工業高等専門学校

36. 内田 毅、川村 領樹、石森 浩一郎「シトクロム *c* の成熟化におけるヘムシャペロン蛋白質-CcmE-の役割」第 9 回日本蛋白質科学会年会、2009/5/20-22、熊本

37. 石森 浩一郎、内田 毅、北辻 千展、泉 梢「ヘム依存性転写因子 Irr のヘム結合におけるフェロキラーゼとの蛋白質間相互作用機構」日本化学会第 89 春季年会、2009/3/27-30、神奈川大学

38. 奥谷 博考、増田 誠司、内田 毅、岩井 一宏、石森 浩一郎「鉄代謝制御タンパク質 IRP2 において鉄依存性分解を引き起こすヘムの結合部位の同定」2008 年度日本生物物理学会北海道支部例会、2009/3/9、北海道大学工学部

39. 井上 郁、坂本 光一、内田 毅、伊藤・新澤 恭子、吉川 信也、石森 浩一郎「シトク

ロム *c* における呼吸鎖末端酸化酵素との電子伝達反応に重要なアミノ酸残基の検討」2008年度日本生物物理学会北海道支部例会、2009/3/9、北海道大学工学部

40. 内田 毅「気体センサーヘムタンパク質の動作機構の解明」化学系学協会北海道支部2009年冬季研究発表会、2009/2/3-4、北海道大学学術交流会館

41. 内田 毅「ヘムを輸送するタンパク質-ヘムシャペロン CcmE-のしなやかな分子構造について」第46回生物物理学会年会、シンポジウム「遷移金属の生物物理-若手研究者の挑戦」、2008/12/3-5、福岡国際会議場

42. 坂本 光一、神谷 昌克、伊藤(新澤) 恭子、内田 毅、相沢 智康、出村 誠、河野 敬一、吉川 信也、石森 浩一郎「呼吸鎖末端酸化酵素における電子伝達複合体の動的構造解析」第47回NMR討論会、2008/11/12-14、筑波大学 大学会館講堂

43. Uchida, T., and Ishimori, K., "Heme Transfer Mechanism from Heme Chaperone Protein, CcmE, to Apocytochrome *c*", 17th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis, 2008/8/26-29, Sapporo

44. 内田 毅「ラマン分光法により深まる生体分子の理解」生物無機化学夏季セミナー、2008/8/2-4、京都

45. 内田 毅「ヘムシャペロンタンパク質 CcmE によるシトクロム *c* の成熟化機構」第8回日本蛋白質科学会年会、シンポジウム「金属タンパク質の成熟化・機能化の分子機構」、2008/6/10-12、東京

[その他]

ホームページ等

<http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~stchem/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内田 毅 (UCHIDA TAKESHI)

北海道大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：30343742

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし