

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23380065

研究課題名(和文) 特異な構造を持つ複合型糖鎖の合成とその糖タンパク質合成への応用

研究課題名(英文) Synthesis of complex-type glycan containing LacdiNAc structure and its application to the glycoprotein synthesis

研究代表者

北條 裕信 (Hojo, Hironobu)

大阪大学・たんぱく質研究所・教授

研究者番号：00209214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,700,000円、(間接経費) 2,610,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ほ乳類の糖鎖としては特異な構造であるGalNAc-GlcNAc (LacdiNAc)を持つ複合型糖鎖を化学合成し、LacdiNAcを持つ糖タンパク質glycodelin A (GdA)の合成に応用する目的で行った。そのため、まずLacdiNAcを持つ複合型糖鎖の合成ルートを確立した。ついで、セグメント縮合法を利用したGdAのポリペプチド鎖の効率的な構築方法を確立し、還元末端糖であるN-アセチルグルコサミンを持つGdAの合成に成功した。ついで、化学合成したLacdiNAcを持つ複合型糖鎖を酵素的に導入し、目的とするLacdiNAcを持つGdAへと誘導した。

研究成果の概要(英文)：Glycodelin A (GdA), a glycoprotein of 162 amino acid residues, has unusual carbohydrate structures composed of GalNAc-GlcNAc (LacdiNAc), and is engaged in important biological processes, such as fertilization. To promote the functional analysis of GdA as well as LacdiNAc-containing glycan, an access to GdA having homogeneous glycan is required. In this research, the efficient synthetic route of GdA having homogeneous glycan was examined. The synthesis of LacdiNAc-containing carbohydrate was realized by our benzyl-protection strategy. The polypeptide composed of the entire GdA sequence carrying GlcNAcs was then assembled by the native chemical ligation method combined with our N-alkylcysteine-assisted thioesterification method. After folding, GdA having GlcNAcs was reacted with LacdiNAc sugar by glycosynthase to derivatize into GdA having LacdiNAc sugar.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：糖タンパク質 グライコデリン 糖ペプチドチオエステル セグメント縮合法 LacdiNAc

1. 研究開始当初の背景

ヒト glycodelin はアミノ酸 162 残基からなる、受精等の生命現象に関与している糖タンパク質である。その機能は男性と女性によって異なる。羊膜に存在する glycodeilin A (GdA) は精子と卵との結合を阻害するのに対し、精液中に存在する glycodeilin S (GdS) にはこの作用がない。いずれもポリペプチド鎖構造は同じであり、機能の違いは 28 番目と 63 番目の 2 カ所の Asn 残基に結合している糖鎖構造の違いに由来する。とりわけ GdA は還元末端側に GalNAc-GlcNAc (LacdiNAc) というほ乳類ではめずらしい糖鎖構造を持っており、受精抑制のみならず、アポトーシスの誘導、免疫抑制など多くの機能を持つ。GdA の持つ生物活性、また不妊治療法開発等への利用の可能性から、GdA の分子レベルでの詳細な機能解明が待たれている。一般に、天然の糖タンパク質糖鎖は高い不均一性を持っており、GdA も例外ではない。このため、GdA の機能に及ぼす LacdiNAc 構造の寄与を解析するのは困難なのが現状である。

2. 研究の目的

本研究は、glycodelin A (GdA) の機能解明を推進するため、LacdiNAc を持つ複合型糖鎖の合成ルートの確立、ペプチド鎖への糖鎖の導入方法、またポリペプチド鎖の構築方法の検討を通して、GdA の全合成を達成する目的で行った。

3. 研究の方法

1) ペプチド鎖の固相合成に用いるための 9 糖アミノ酸ユニットの合成

筆者らは、糖鎖水酸基をベンジル基により保護する戦略を用いた、効率的な糖タンパク質化学合成法の開発を行ってきた。そこで、この方法を拡張することにより、固相合成に適する LacdiNAc 構造を持つ糖ア

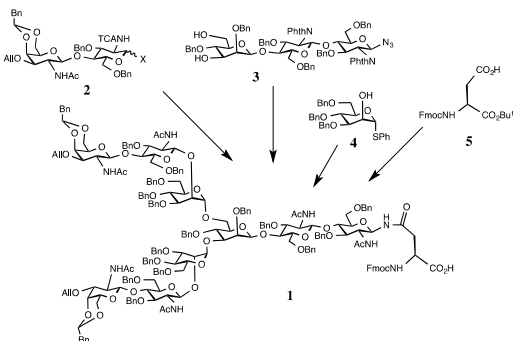


図 1. LacdiNAc を持つ糖アミノ酸の合成。

ミノ酸誘導体の合成ルートを確立することとした。まず、図 1 に示す 2~5 の合成単位を合成し、それらを縮合することにより、糖アミノ酸ユニット 1 を得ることとした。鍵となる LacdiNAc 誘導体 2 を合成する際は、アミド基の保護基として、トリクロロアセタミド(TCA)基、GalNAc と GlcNAc の縮合はイミデート法により行うこととした。また、還元末端の GalNAc 3 位にさらに糖鎖の伸長を可能とするため、3 位の保護基を Allyl 基として、後に選択的に脱保護できるように設計した。

2) 化学酵素合成用 8 糖誘導体の合成

1999 年、稲津、山本、相本らのグループにより、エンドグリコシダーゼである Endo-M の糖鎖転移活性を利用して還元末端糖を GlcNAc を持つペプチドに対して糖鎖を転移する方法が開発された[J. Am. Chem. Soc., 121, 284(1999), 図 2]。この方法は、Endo-M の持つ加水分解活性により、転移効率が低いという問題点があったが、単糖を持つペプチドに対して種々の糖鎖構造を転移させることにより、簡単に多種類の糖ペプチドを合成することができる優れた方法である。さらに、近年山本らにより糖転移活性を持たない Endo-M (Glycosynthase) が見いだされ[J. Biol. Chem., 283, 4469 (2008)]、転移収率が飛躍的に向上して高い実用性を持つ糖タンパク質合成手段となった。

そこで、化学酵素合成に有効な 8 糖ユニットの合成も行うこととした。この方法では、図 1 の 3 糖 3 の代わりに、還元末端の GlcNAc を除いた Man-GlcNAc を用いることにより達成することとした。

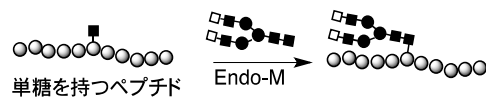


図 2. 化学-酵素法。あらかじめ単糖を持つペプチド、タンパク質を合成した後、酵素(Endo-M)により糖鎖転移を行い、糖ペプチド、タンパク質を得る。

3) GdA を構成するセグメントの調製

GdA のアミノ酸配列を図 3 に示す。図中の 3 カ所の矢印の部分でペプチド鎖を分割し、Native chemical ligation(NCL)法による縮合を行うこととした。この縮合法では、Cys 残基の N 末端側で特異的にペプチド鎖を縮合することができる(図 4)。ただし、

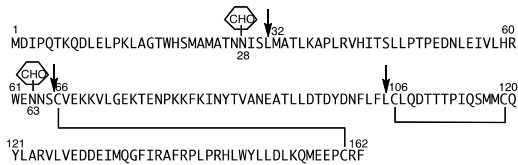


図 3. GdA のアミノ酸配列。

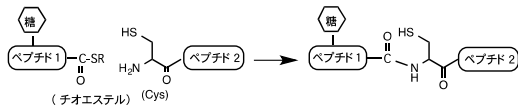


図 4. Native chemical ligation (NCL)法。

GdAのN末端側には縮合に適切な位置にCys残基が存在しないため、Met³²でのライゲーションを試みることにした。このため、固相合成時にはMet³²の代わりにホモセリンを導入した。N末端側の3つのセグメントについては、後のライゲーションのために、ペプチドのC末端をチオエステルとして合成する必要がある。そこで、これらのセグメントの調製のために、我々の開発したN-アルキルシステイン(NAC)を用いるチオエステル化法[Tetrahedron Lett., 48, 25 (2007)]の適用を行うことにした。この方法では、NACをC末端アミノ酸として固相合成を進め、脱保護後にチオエステルへと変換する(図5)。従来法に比べNAC法ではペプチドの収率が飛躍的に改善されることを実証済である。固相合成途中Asn²⁸とAsn⁶³では、合成した9糖アミノ酸、または化学酵素法による合成の場合には還元末端糖であるGlcNAcを導入することとした。

4) NCL法によるGdAの合成

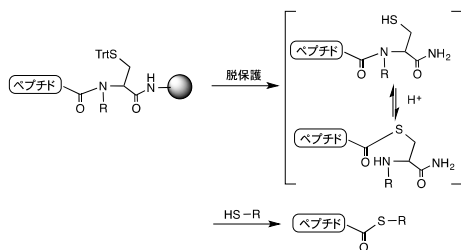


図 5. NAC を利用したチオエステル合成。

3)で合成したセグメントを用いてNCL法により4つのセグメントを縮合した。全体の合成経路を図6に示す。上で述べたように、Met³²でのライゲーションを行うため、固相合成時はMet残基をホモセリン残基として導入し、ライゲーション後にメ

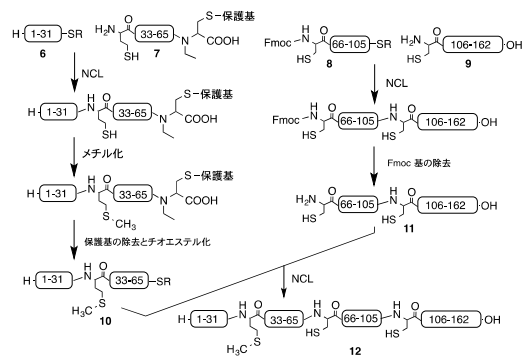


図 6. セグメント縮合ルート。

チル化してMet残基へと変換することとした。メチル化段階は、無保護のペプチド鎖、糖鎖水酸基も同様にメチル化する懸念がある。そのため、ペプチド鎖が短い段階でライゲーション、メチル化を行い、副生成物を除去する方が有利であると推定し、N末端側2つ、C末端側2つのセグメントをまず縮合することとした。N末端側の(1-65)のセグメントは、ライゲーション、メチル化により32番目をMet残基に変換した後、NAC部位を脱保護することにより、N-S転位を経て外部チオールによるチオエステル化を行った。C末端側の(66-162)のセグメントのFmoc基の除去を行った後、2つのセグメントをNCL法により縮合し、glycodelinの全配列を縮合した。

5) 脱保護、フォールディングと糖鎖転移反応

得られたポリペプチド鎖に一部残る保護基を除去した後、ジスルフィド結合の形成とフォールディングを行った後、グライコシターゼによる糖鎖転移を行い、GdAへと導くことにした。

4. 研究成果

1) 9糖アミノ酸ユニットの合成

図1による合成を達成するため、まずLacdiNAcユニットの合成を行った。GalNAcの3位の保護には、さらなる糖鎖伸長にも対応できるようにするため、他の保護基とオルソゴナルな条件で除去できるallyl基を採用した。既知物質である2位にアジド基、4,6位をベンジリデン基で保護したGalNAc誘導体にアリル基を導入した後、アジド基を還元しトリクロロアセチル基を導入した。ついでイミデート法によりGlcNAcとの縮合を行い、LacdiNAc誘

導体 2 を得ることに成功した。ついで、既知物質である化合物 3 に対してマンノース誘導体 4 を反応させることにより 5 糖誘導体を得た。化合物 2 を 5 糖誘導体と反応させ、最後に GlcNAc のフタロイル基をアセタミド基に変換することにより、9 糖誘導体を得ることができた。

9 糖とアスパラギン酸誘導体との縮合には、アジド基を *insitu* で還元しつつアスパラギン酸と縮合させる Staudinger 反応を用いた。しかし、既知の条件では GlcNAc 部位のトリクロロアセタミド基の脱塩素化による副反応が生じ、低収率でしか反応が進行しなかった。種々検討した結果、ホスフィンとしてジメチルフェニルホスフィン、また少量の水を添加する条件を用いることにより、縮合生成物が 83% という高効率で得られた。GlcNAc 部位のアセタミド基への変換、カルボン酸の脱保護を経て目的物の 1 を得ることに成功した。

固相合成の前に、この糖アミノ酸誘導体の脱保護が進行するかどうかを検証した。筆者のグループでは、ペプチド鎖をいためることなく糖鎖ベンジル基を除去する方法として、低濃度 TfOH 試薬を使用してきた。そこで、化合物 1 を同条件下で処理したところ、allyl 基の除去が不完全であることが明らかとなった。このため、脱保護する前に allyl 基を Pd(0) 触媒を用いて転位させることが必要であった。このような複雑さを避けるため、GdA のポリペプチド鎖への LacdiNAc を持つ糖鎖の導入は、化学酵素法を用いることとした。

2) 化学酵素法に用いる 8 糖誘導体の合成

図 1 の 3 糖 3 の代わりに、還元末端の GlcNAc を除いた Man-GlcNAc を用いることにより 1) と同様のルートに従い、8 糖誘導体へと導くことができた。

3) GdA を構成するセグメントの調製

図 6 に示すペプチド 6~9 を固相法により合成した。このうちペプチド 6 と 8 は、NAC 法によりチオエステル体として合成した。一方、ペプチド 7 は、アセタミドメチル基で保護した NAC を C 末端として固相合成した。これによりペプチド 6 とのライゲーション時に、ペプチド 7 の NAC 部位の反応性を抑制した。また、1) での実験結果より、糖鎖はポリペプチド鎖伸長後に構築することとし、糖鎖結合部位の Asn^{28,63} においては還元末端糖である GlcNAc のみを

導入した。いずれのセグメントも効率よく調製することができた。

4) NCL 法による GdA ポリペプチド鎖の合成とフォールディング

図 6 の合成ルートに従い、3) で得られたセグメント同士を縮合した。N-末端側のセグメント 6 と 7 の縮合は、ホモシステイン部位で行ったが、反応は効率よく進行した。そこでヨウ化メチルによりチオール基をメチル化し、Met 残基への変換を行った。その結果、懸念された他の官能基のメチル化は観測されなかった。ついで、NAC 部位の脱保護、チオエステル化を行った後、HPLC により精製し、(1-65) のセグメント 10 を得ることに成功した。一方、(66-162) のセグメント 11 は、8、9 を NCL 法により縮合した後、Fmoc 基を除去することにより、調製することができた。

(1-65) 10 と (66-162) 11 の縮合は、その長さにもかかわらず効率よく進行し、GdA の全長配列 12 を与えた。そこで Cys 残基の脱保護、およびジスルフィド結合形成反応、およびフォールディングを行った。ゲル濾過クロマトグラフィーで分析したところ、フォールディング後の GdA は 2 量体を形成していることが示唆された。最後に、糖鎖転移酵素 glycosynthase による LacdiNAc を含む糖鎖の転移反応を行い、最終目的物である LacdiNAc を持つ GdA への誘導化反応を行った。以上のように、GdA の機能研究を推進する基盤を確立することができた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

- 1 H. Katayama, Y. Nakahara, H. Hojo, N-Methyl-phenacyloxycarbamidomethyl (Pocam) group: a novel thiol protecting group for solid-phase peptide synthesis and peptide condensation reactions. *Org. Biomol. Chem.* (査読あり), **9**, 4653-4661 (2011).
- 2 M. Hagiwara, M. Dohi, Y. Nakahara, 他 6 名 7 番目, Synthesis of biantennary complex-type nonasaccharyl Asn building blocks for solid-phase glycopeptide synthesis. *J. Org. Chem.* (査読あり), **76**, 5229-5239 (2011).
- 3 H. Hojo, H. Kobayashi, R. Ubagai, 他 5 名, Efficient preparation of Fmoc-aminoacyl-N-ethylcysteine unit, a key device for the synthesis of peptide thioesters. *Org. Biomol. Chem.* (査読あり), **9**, 6807-6813 (2011).
- 4 T. Kawakami, T. Sameshima, H. Hojo, 他 7

- 名, Synthetic emmprin peptides with chitobiose substitution stimulate MMP-2 production by fibroblasts. *BMC Cancer* (査読あり), **11**, 300 (2011).
- 5 H. Katayama, Y. Asahina, H. Hojo, Chemical synthesis of the S-linked glycopeptide, *sublancin*. *J. Pept. Sci.*, **17**, 818–821 (2011).
 - 6 Y. Sohma, H. Kitamura, H. Kawashima, H. Hojo, M. Yamashita, K. Akaji, Y. Kiso, Synthesis of an O-acyl isopeptide by using native chemical ligation to efficiently construct a hydrophobic polypeptide. *Tetrahedron Lett.* (査読あり), **52**, 7146–7148 (2011).
 - 7 H. Katayama, K. Nozawa, O. Nureki, Y. Nakahara, H. Hojo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* (査読あり), **76**, 205–208 (2012).
 - 8 H. Hojo, H. Tanaka, M. Hagiwara, 他8名, *J. Org. Chem.* (査読あり), **77**, 9437–9446 (2012).
 - 9 Y. Asahina, S. Kamitori, T. Takao, N. Nishi, H. Hojo, *Angew. Chem. Int. Ed.* (査読あり), **52**, 9733–9737 (2013).
 - 10 A. Wada, P.-F. Wong, H. Hojo, 他6名, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (査読あり), **434**, 223–227 (2013).
 - 11 H. Katayama and H. Hojo, *Org. Biomol. Chem.* (査読あり), **11**, 4405–4413 (2013).
 - 12 Y. Asahina, M. Kanda, A. Suzuki, 他3名6番目, *Org. Biomol. Chem.* (査読あり), **11**, 7199–7207 (2013).
 - 13 T. Takenouchi, H. Katayama, Y. Nakahara, Y. Nakahara, H. Hojo, A novel post-ligation thioesterification device enables peptide ligation in the N to C direction: synthetic study of human glycodelin, *J. Pept. Sci.* (査読あり), **20**, 55–61 (2013).
 - 14 T. Takei, Y. Urabe, Y. Asahina, H. Hojo, T. Nomura, K. Dedachi, K. Arai, M. Iwaoka, Model Study Using Designed Selenopeptides on the Importance of the Catalytic Triad for the Antioxidative Functions of Glutathione Peroxidase, *J. Phys. Chem. B* (査読あり), **118**, 492–500 (2014).
- 〔学会発表〕(計 30 件)
- 1 Hojo, H., Tanaka, H., Asahina, Y., Tano, C., Katayama, H., Nakahara, Y., Nakahara, Y., Yoneshige, A., Matsuda, J. Chemoenzymatic synthesis of lipid-binding protein, saposin C, 48th Japanese Peptide Symposium, 札幌, 2011年9月28日。
 - 2 Katayama, H., Asahina, Y., Hojo, H. Chemical synthesis of sublancin, a bacterial S-linked glycopeptide, 48th Japanese Peptide Symposium, 札幌, 2011年9月27日。
 - 3 Asahina, Y., Kobayashi, H., Ubagai, R., Katayama, H., Nakahara, Y., Ito, Y., Nakahara, Y., Hojo, H. Efficient synthesis of Fmoc-aminoacyl-N-ethylcysteine, a key device for peptide thioester preparation, 48th Japanese Peptide Symposium, 札幌, 2011年9月27日。
 - 4 Asahina, Y., Katayama, H., Kamitori, S., Hojo, H. Synthetic study of glycosylated IgV domain of Tim-3 using segment condensation method, 48th Japanese Peptide Symposium, 札幌, 2011年9月28日。
 - 5 Katayama, H., Nakahara, Y. Yoneshige, A., Matsuda, J., Hojo, H. Synthesis of hydrophobic glycoprotein by the thioester method, 3rd Modern Solid Phase Peptide Synthesis and its Applications Symposium, Queensland, 2011年10月14日。
 - 6 Hojo, H. Synthesis of glycoprotein by ligation methods, 15th Korean Peptide-Protein Symposium, Chung Ju, 2011年12月1日。
 - 7 Asahina, Y., Katayama, H., Kamitori, S., Hojo, H. Synthetic study of glycosylated IgV domain of Tim-3 using the thioester method, 15th Korean Peptide-Protein Symposium, Chung Ju, 2011年12月1日。
 - 8 小林 甫、田中洋成、朝比奈雄也、田野千春、片山秀和、中原義昭、中原悠子、米重あずさ、松田純子、北條裕信、N-結合型糖鎖を有する Saposin C の合成、日本農芸化学会 2012 年度大会、京都 2012 年 3 月 23 日。
 - 9 片山秀和、朝比奈雄也、北條裕信、*Bacillus subtilis* 由来 S-結合型糖ペプチド sublancin の化学合成、日本農芸化学会 2012 年度大会、京都 2012 年 3 月 23 日。
 - 10 朝比奈雄也、片山秀和、神鳥成弘、北條裕信、セグメント縮合法を用いた糖タンパク質 Tim-3 IgV ドメインの合成研究、日本農芸化学会 2012 年度大会、京都 2012 年 3 月 23 日。
 - 11 田野千春、片山秀和、北條裕信、疎水性ペプチドの化学合成研究、日本化学会第 92 回春季年会、神奈川 2012 年 3 月 27 日。
 - 12 北條裕信、ペプチド、蛋白質合成の未来像、大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪 2012 年 3 月 3 日。
 - 13 朝比奈雄也、神鳥成弘、北條裕信、N-結合型糖鎖を持つ TIM-3 Immunoglobulin 様ドメインの酵素化学合成、第 31 回日本糖質学会年会、鹿児島、2012 年 9 月 20 日。
 - 14 Asahina, Y., Kamitori, S., Hojo, H. Synthesis of Tim-3 Ig domain carrying complex-type N-glycan using the sequential one-pot condensation by the thioester method, 49th Japanese Peptide Symposium, 鹿児島、2012 年 11 月 7 日。
 - 15 Katayama, H., Hojo, H. Phenacyl group is an efficient protecting group of Cys side chain on the peptide condensation reaction by the thioester method, 49th Japanese Peptide Symposium, 鹿児島、2012 年 11 月 7 日。
 - 16 Hojo, H., Haris, P.I. Synthetic study of a membrane protein using the protected O-acyl

- isopeptide as a solubility enhancing element, 49th Japanese Peptide Symposium, 鹿児島、2012年11月8日。
- 17 Asahina, Y., Tanaka, H., Hagiwara, M., Ueki, A., Katayama, H., Nakahara, Y., Yoneshige, A., Matsuda, J., Nakahara, Y., Hojo, H. Chemoenzymatic synthesis of saposin C carrying complex-type carbohydrate, The 26th International Carbohydrate Symposium (ICS2012), Madrid, 2012年7月23日。
- 18 Hojo, H., Asahina, Y., Kamitori, S. Chemical synthesis of immunoglobulin domain of TIM-3 using the ligation method, The 26th International Carbohydrate Symposium (ICS2012), Madrid, 2012年7月23日。
- 19 Yoneshige, A., Mutou, M., Watanabe, T., Tano, C., Hojo, H., Matsuda, J. The effects of chemically synthesized saposin C on glucosylceramide- β -glucosidase, The 26th International Carbohydrate Symposium (ICS2012), Madrid, 2012年7月。
- 20 朝比奈雄也、神田美華、北條裕信、糖鎖受容ペプチドの簡便な合成法の開発、日本農芸化学会、仙台、2013年3月36日。
- 21 片山秀和、窪田のぞみ、糸圭一郎、大平剛、北條裕信、クルマエビのインスリン様造雄腺因子の化学合成研究、日本農芸化学会、仙台、2013年3月36日。
- 22 Asahina, Y., Kamitori, S., Hojo, H. Synthesis of TIM-3 Ig-like domain carrying a complex-type carbohydrate, 23rd American Peptide Symposium, Hawaii, 2013年6月24日。
- 23 Asahina, Y., Kanda, M., Hojo, H. Prompt preparation of N-acetylglucosaminylated peptide for the chemoenzymatic synthesis of glycoprotein, 23rd American Peptide Symposium, Hawaii, 2013年6月23日。
- 24 朝比奈雄也、神田美華、北條裕信、酸感受性保護基を有する GlcNAc-Asn 誘導体の合成と糖タンパク質調製への応用、第32回日本糖質学会年会、大阪、2013年8月5日。
- 25 Asahina, Y., Nabeshima, K., Hojo, H. The Effect of the Alkyl Substituent on the N-Alkylcysteine-Assisted Thioesterification, 4th Modern Solid Phase Peptide Symposium and Its Application Symposium, Kobe, 2013年11月3日。
- 26 Katayama, H., Kiga, T., Hojo, H. Phenacyl group acts efficiently as a Cys protecting group on thioester condensation reaction, 4th Modern Solid Phase Peptide Symposium and Its Application Symposium, Kobe, 2013年11月3日。
- 27 Asahina, Y., Kamitori, S., Takao, T., Nishi, N., Suzuki, A., Katayama, H., Nakahara, Y., Hojo, H. Chemoenzymatic synthesis of glycoprotein, 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Osaka, 2013年11月7日。
- 28 Asahina, Y., Nabeshima, K., Hojo, H. Study of the Substituent effect on the N-alkylcysteine-assisted thioesterification, 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Osaka, 2013年11月6日。
- 29 Katayama, H., Nagata, K., Tanokura, M., Nakayama, J., Sonomoto, K., Hojo, H. Facile synthesis of gelatinase biosynthesis-activating pheromone (GBAP), a bacterial peptide lactone, 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Osaka, 2013年11月6日。
- 30 朝比奈雄也、神田美華、北條裕信、4-メチルベンジル基を保護基とする O-結合型糖アミノ酸の合成と応用、日本農芸化学会2014年度大会、東京2014年3月29日。

〔図書〕(計2件)

- 1 北條裕信: 最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用(木曾良明編集)、第2章ライゲーション法によるペプチド・糖タンパクの合成と創薬への応用 「疎水性糖タンパク質の化学・酵素合成」P93-98、メディカルドゥ、2012。
- 2 北條裕信、松田純子: ペプチド医薬の最前線(木曾良明、向井秀仁監修)、第2章ペプチド医薬の基礎 「糖タンパク質の合成とその糖鎖機能解明への応用」p95-99、シーエムシー出版、2012。

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/organics/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北條裕信 (HOJO, Hi ronobu)

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号: 00209214

(2) 連携研究者

片山秀和 (KATAYAMA, Hidekazu)

東海大学・工学部・講師

研究者番号: 30580857