

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2012～2016

課題番号：24227004

研究課題名(和文)膜輸送体の作動機構の構造基盤の解明

研究課題名(英文)Structural basis for molecular mechanisms of membrane transporters

研究代表者

濡木 理(Nureki, Osamu)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授

研究者番号：10272460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 143,400,000円

研究成果の概要(和文)：イオンチャネルに関しては、新規に同定したMg²⁺チャネルMgtE, TRICチャネル, P2Xチャネルに関して高分解能の結晶構造に基づき、基質認識機構、輸送制御機構を解明した。トランスポーターに関しては、Ca²⁺/H⁺交換輸送体CAX, Fe²⁺排出輸送体FPN, 糖の排出輸送体SWEET, ペプチド輸送体POT, アミノ酸排出輸送体YddG, 多剤排出輸送体MATE, 膜蛋白質の膜組み込みに働くYidCの高分解能構造を決定し、基質認識機構、輸送機構を解明した。また、チャネルロドプシン, 光駆動型Na⁺ポンプKR2の高分解能構造を決定し、光による輸送駆動機構を解明した。

研究成果の概要(英文)：Regarding ion channel, we solved high-resolution crystal structures of newly-identified Mg²⁺ channel MgtE, TRIC channel, P2X channel, and elucidated their substrate recognition mechanisms and gating mechanisms. For membrane transporters, we solved high-resolution crystal structures of Ca²⁺/H⁺ exchanger CAX, Fe²⁺ exporter FPN, sugar transporter SWEET, peptide transporter POT, amino acid exporter YddG, multi-drug exporter MATE, membrane protein integrator YidC to elucidate their substrate recognition mechanisms and transport mechanisms. We also solved high-resolution crystal structures of channel rhodopsin and light-driven Na⁺-pump KR2, which suggested how these rhodopsin channel/pump are gated upon light perception.

研究分野：構造生物学、生物物理学、生化学、分子生物学

キーワード：X線結晶構造解析 チャネル トランスポーター 遺伝学 電気生理学

1. 研究開始当初の背景

細胞膜は細胞の内外の境界を決め細胞質を外部環境と異なる状態で維持し、細胞の生存にとって不可欠な役割を果たす。物質を生体内外に輸送することでこの異なる環境を作り出しているのが、膜に埋め込まれた輸送体蛋白質である。しかしながら、輸送体を含む膜蛋白質は試料調製などの問題から立体構造決定は困難であり、その分子機構の理解は世界的にも限られた状況にあった。

2. 研究の目的

我々は、膜輸送体が機能する分子機構に関して、(A) その機能の本体である「輸送の機構」を中心とし、(B) 輸送する基質の識別機構、(C) 輸送の制御機構を明らかにすることを目的とした。ターゲットとしては、イオン輸送体、有機物の輸送体、物理的刺激で活性化される輸送体に焦点を当てた。

3. 研究の方法

我々は、1. X線結晶構造解析による構造的基盤の解明、2. 分子動力学(MD)シミュレーションによるダイナミクスの解明、3. *in vivo/vitro* における機能解析による実験的な検証、3つの手法を協奏的に駆使することで上記3つの膜輸送体の分子機構を解明した。特に、真核生物の膜蛋白質を動物細胞にて大量調製する技術、抗体や環状ペプチドといった”binder”を用いて動的な膜蛋白質の構造を安定化し結晶を改善する技術、脂質中にて結晶化を行うLCP法の技術等、膜蛋白質の高分解能構造解析の基盤を構築することで問題の解決を図った。

4. 研究成果

イオンの輸送機構

Mg²⁺チャネル MgtE 細胞質ドメインを切除した膜貫通ドメインと、Mg²⁺、Mn²⁺、Ca²⁺との複合体の結晶構造を2.3、2.2、3.0分解能で解析することにより、MgtEが完全水和状態のMg²⁺を認識し(図1)、また細胞外の2つの遷移金属結合部位に遷移金属が結合することでアロステリックに輸送が制御されることを、電気生理学解析を用いて明らかにした(*Nature Commun.*, 2014)。また、MgtEとATPの複合体の結晶構造を決定し(図1)、細胞質ドメイン(CBSドメイン)にATPが結合することで、MgtEが閉構造を取るための細胞内Mg²⁺濃度閾値が2mMに下がることを電気生理学解析により解明した(*Nature Commun.*, 2017)。

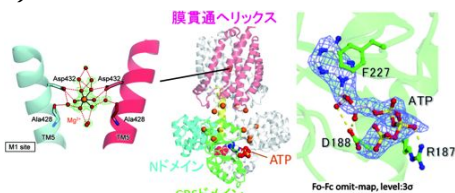


図1. MgtEのMg²⁺認識部位とATP結合部位

TRICチャネル 小胞体は細胞質にCa²⁺を放出することで、筋細胞の収縮、神経伝達物質の放出、細胞死や細胞増殖など様々な生理反応を引き起こす。新規に同定されたTRICチャネルは、小胞体や筋小胞体からのCa²⁺放出と同調してK⁺を内腔へと導くカウンターイオンチャネルとして働く。我々は、真正細菌である*Rhodobacter sphaeroides*及び古細菌である*Sulfolobus solfataricus*由来TRICチャネルの構造をそれぞれ3.3および2.6分解能で明らかにした(図2)(*Cell Res.*, 2016)。TRICチャネルは3量体を形成しており、電気生理学解析の結果、モノマーごとにチャネルが存在するが、3量体形成により安定したK⁺輸送を行なうこと、その輸送が脂質によって制御されることを示唆することに成功した。

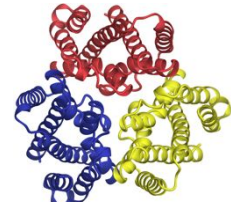


図2. TRICチャネルの結晶構造

P2Xチャネル P2X受容体は真核生物特有のカチオンチャネルで、ATPが結合することでイオン透過を誘起し細胞内シグナル伝達経路を活性化する。P2X受容体はヌクレオシド三リン酸の中でATPを強く認識するが、その一方でCTPは弱く認識しGTPやUTPは全く認識しない事が知られてきた。我々はX線結晶構造解析によりCTP結合型でP2X受容体の構造を決定した。そして、既知のATP結合型構造との比較や電気生理学解析を行うことで、P2X受容体のATPとCTPの識別に、保存性の高いThr残基に由来する水素結合の数が関与することを明らかにした(*Sci. Rep.*, 2017)。

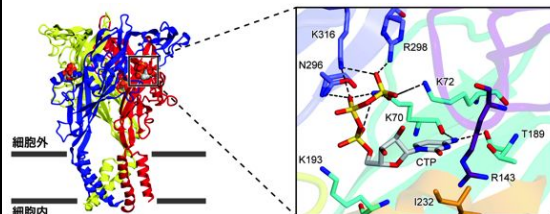


図3. P2XとCTPの複合体構造

Ca²⁺/H⁺トランスポーターCAX Ca²⁺/カチオン交換輸送体(CaCA)の機能不全は、ヒトにおいて高血圧を惹起する。我々は、Ca²⁺/H⁺交換輸送体CAXの結晶構造を2.3分解能で決定した結果、コアドメインとゲーティングバンドルから構成されることが明らかになった(図4)(*Science*, 2013)。既に発表されているCa²⁺/Na⁺交換輸送体の構造が細胞外開構造であったのに対し、本構造は細胞内開構造であった。2つの構造の比較から、CaCAは、ゲーティングバンドルがコアの上の疎水性パッチ上を滑ることにより、ゲーティングヘリックスが半回転し、その上の親水性クラスターが、細胞外側の透過孔を向いたり、細胞内の透過孔を向くことを繰り返すことで、細胞外開構造と細胞内開構造の間を構造変化することを明らかにした。さらに、ゲーティングバンドルが滑るための疎水

性パッチは、 H^+ や Ca^{2+} の結合に依存して形成されることが明らかとなり、陽イオン依存的な構造変換の機構を解明した。

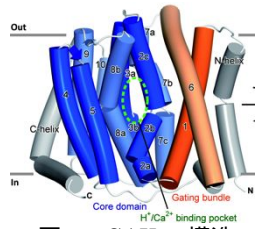


図 4 . CAX の構造

Fe²⁺ トランスポーター-FPN フェロポルチン (FPN) は細胞からの二価鉄排出を担う膜貫通型の輸送体であり、生体内の鉄恒常性制御において重要な役割を担っている。FPN はペプチドホルモンであるヘプシジンによる制御を受けており、慢性炎症によりヘプシジンの分泌が増大すると、慢性鉄欠乏生貧血を惹起する。FPN による鉄輸送の分子基盤解明のため、原核生物由来 FPN ホモログの結晶構造解析を試みた。Lipidic Cubic Phase 法による結晶化の結果、FPN ホモログの結晶構造を異なる二状態で決定することに成功した。またリポソームを用いた生化学解析の結果、輸送基質結合部位や基質選択機構を解明した。

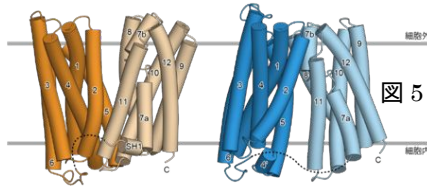


図 5 . FPN の構造

有機物の輸送機構

新規糖トランスポーター-SWEET ヒトや植物、バクテリアの細胞は、糖分子を細胞へ取り込んだり、また排出したりすることで生命活動に必要なエネルギーを得ている。近年、このような細胞への糖分子の取込みや排出を SWEET ファミリーと呼ばれるタンパク質群が担っていることが判明した。我々は、バクテリア由来の SWEET ファミリータンパク質である SemiSWEET の立体構造を、2つの異なる状態で決定することに成功し、これらの構造から、SemiSWEET は細胞膜上で内向き開口状態と外向き開口状態の2つの状態を行き来することで、糖分子を透過させることを明らかにした(図 6)(*Nat. Commun.*, 2015)。さらに、SemiSWEET では、“PQ-ループ”モチーフ中の Pro 残基が丁番の働きをすることで、「洗濯バサミ」のように動いて状態を行き来することが明らかになった。

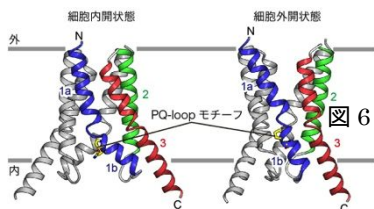


図 6 . SWEET の構造

ペプチドトランスポーター-POT POT (Proton-dependent oligopeptide transporter) はプロトンの濃度勾配を利用してオリゴペプチドを細胞内に取り込む輸送体である。ヒトのホモログ PepT1, 2 は、小腸の

絨毛細胞において、本来の基質であるペプチドの取り込み以外に、経口摂取した薬剤の血流への取り込みにも働いている。また、POT は MFS (Major Facilitator Superfamily) に属する輸送体であり、内向き開口状態、閉状態、外向き開口状態の3つの構造を繰り返して輸送を行なうことが報告されている。我々は、細菌由来 POT に関して、内向き開口状態の構造を 1.9 分解能で解明し、MD シミュレーションと組み合わせることで、アスパラギン酸残基のプロトン化に伴ってジペプチドが結合することで、内腔表面の電荷分布が変化し、内向き開口状態から閉状態に移行する機構を示唆することに成功した(図 7)(*PNAS*, 2013)。

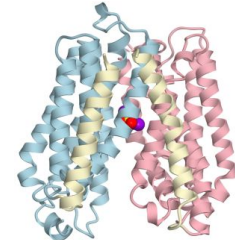


図 7 . POT とジペプチドアナログの複合体構造

多剤排出トランスポーター-MATE MATE は、腎臓や肝臓において、 H^+ や Na^+ の濃度勾配を利用して細胞にとって異物となる多様な物質を細胞外に排出する膜輸送体である。しかし、このような多剤排出輸送体は、抗生物質の効かない病原菌や抗がん剤の効かない癌細胞出現の主因となっており、近代医療への脅威となっている。我々は、 H^+ 駆動型 MATE と薬剤基質および環状ペプチドとの複合体の結晶構造を 2.1 という高分解能で決定することに成功した(図 8)(*Nature*, 2013)。MATE は外向き開口構造を取っており、外淵に存在するアスパラギン酸残基がプロトン化することで、第一膜貫通ヘリックスが折れ曲がり、これにより薬剤結合ポケットが塞がれることで、薬剤が細胞外に放出される、という新規の分子メカニズムを、世界に先駆けて解明した。さらに、東京大学の菅博士と共同研究でスクリーニングした環状ペプチドと MATE の複合体の結晶構造を解明し、本環状ペプチドが薬剤ポケットを占拠することで MATE の輸送活性を阻害することを発見し、これまで阻害剤開発が不可能であった MATE に対するペプチド創薬の道を開いた。

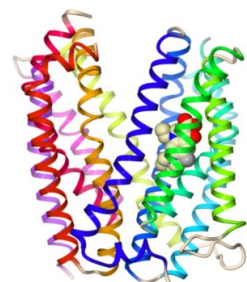


図 8 . MATE と抗生物質との複合体構造

YidC 我々はさらに、低分子だけでなく蛋白質の膜輸送を行う輸送体の構造機能研究を進展させてきた。その最後の役者として、膜タンパク質を膜に組み込む膜タンパク質 YidC の結晶構造を



図 9 . YidC の構造

2.4 分解能で決定した(図9)(*Nature*, 2014). その結果、脂質内部に開いた親水性の凹みが存在し、その中のアルギニン残基が基質膜蛋白質の細胞外ループ上の負電荷を脂質中で強く引きつける結果、膜組み込みが惹起されるモデルを提唱することに成功した。

物理刺激による輸送制御

光駆動型カチオンチャンネル・ポンプ チャンネルロドプシン (ChR) は青色光を受容するとイオン透過孔が開き、 Na^+ や Ca^{2+} といった陽イオンを通す光駆動型陽イオンチャンネルである。近年脳神経科学の分野において、生きたマウスの特定の神経細胞にChRを強制発現させ、極細の光ファイバーを用いてその神経細胞のみを選択的に脱分極・活性化させ、その神経細胞・神経回路が行動に与える影響を解析できるようになった(光遺伝学)。我々は、世界に先駆けてChRの結晶構造を2.3分解能で決定した(図10)(*Nature*, 2012)。ChRは負の電荷表面を持つイオン透過孔を持ち、その細胞質側が2つのゲートによって塞がれていた。構造に基づいて変異体を作製し、ヒト細胞上でパッチクランプ解析を行った結果、この透過孔が実際に陽イオンを輸送することを明らかにした。さらに、MDシミュレーションにより、光照射によりチャンネルが開構造(基底状態)から閉構造に変化する初期反応のダイナミクスを解明することに成功した(論文改訂中)。さらに最近、緑色光

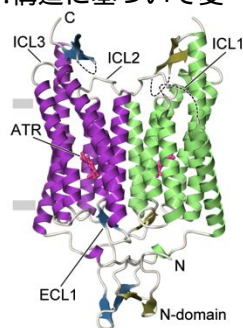


図10 .ChRの構造

で駆動される Na^+ ポンプKR2の立体構造を2.3分解能で決定し、濃度勾配に逆らって Na^+ を輸送する機構を原子分解能で解明した(図11)(*Nature*, 2015)。さらに、KR2が、これまでの光駆動型Cl⁻チャンネルやアーケロドプシンと異なり非侵襲的で、ニューロンの発火を長時間にわたって抑制することのできる極めて有用

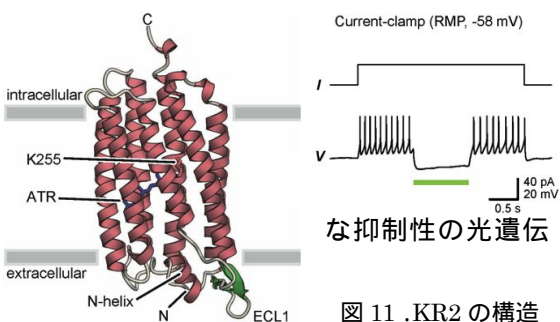


図11 .KR2の構造と神経電位の抑制

学ツールとして使える技術を確認した。

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17件)(すべて査読有)

1. W. Shihoya, T. Nishizawa, A. Okuta, K. Tani, N. Dohmae, Y. Fujiyoshi, O. Nureki* and T. Doi* (*corresponding author). "Activation Mechanism of Endothelin ET_B Receptor by Endothelin-1" *Nature* **537**, 363-368 (2016).
2. K. Kato, Y. Satouh, H. Nishimasu, A. Kurabayashi, J. Morita, Y. Fujihara, A. Oji, R. Ishitani, M. Ikawa and O. Nureki. "Structural and functional insights into IZUMO1 recognition by JUNO in mammalian fertilization" *Nat Commun.* **7**, 12198 (2016).
3. J. Morita, K. Kato, T. Nakane, Y. Kondo, H. Fukuda, H. Nishimasu, R. Ishitani and O. Nureki. "Crystal structure of the plant receptor-like kinase TDR in complex with the TDIF peptide" *Nat. Commun.* **7**, 12383 (2016).
4. H. Tsuchiya, S. Doki, M. Takemoto, T. Ikuta, T. Higuchi, K. Fukui, Y. Usuda, E. Tabuchi, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, T. Nishizawa, K. Ito, N. Dohmae, R. Ishitani and O. Nureki. "Structural basis for amino-acid export by DMT superfamily transporter YddG" *Nature* **534**, 417-420 (2016).
5. G. Kasuya, Y. Fujiwara, M. Takemoto, N. Dohmae, Y. Nakada-Nakura, R. Ishitani, M. Hattori and O. Nureki. "Structural Insights into Divalent Cation Modulations of ATP-Gated P2X Receptor Channels" *Cell Rep.* **14**, 932-944 (2016).
6. R. Taniguchi, H. E. Kato, J. Font, C. N. Deshpande, M. Wada, K. Ito, R. Ishitani, M. Jormakka and O. Nureki. "Outward- and inward-facing structures of a putative bacterial transition-metal transporter with homology to ferroportin" *Nat. Commun.* **6**, 8545 (2015).
7. H. E. Kato, M. Kamiya, S. Sugo, J. Ito, R. Taniguchi, A. Orito, K. Hirata, A. Inutsuka, A. Yamanaka, A. D. Maturana, R. Ishitani, Y. Sudo, S. Hayashi and O. Nureki. "Atomistic design of microbial opsin-based blue-shifted optogenetics tools" *Nat. Commun.* **6**, 7177 (2015).
8. M. Fukuda, H. Takeda, H. E. Kato, S. Doki, K. Ito, A. D. Maturana, R. Ishitani and O. Nureki. "Structural basis for dynamic mechanism of nitrate/nitrite antiport by NarK" *Nat. Commun.* **6**, 7097 (2015).
9. H. E. Kato, K. Inoue, R. Abe-Yoshizumi, Y. Kato, H. Ono, M. Konno, T. Ishizuka, M. R. Hoque, S. Hososhima, H. Kunitomo, J. Ito, S. Yoshizawa, K. Yamashita, M. Takemoto, T. Nishizawa, R. Taniguchi, K. Kogure, A. D. Maturana, Y. Iino, H. Yawo, R. Ishitani, H. Kandori and O. Nureki. "Structural basis for Na⁺ transport mechanism by a light-driven Na⁺ pump" *Nature* **521**, 48-53 (2015).

10. Y. Lee, T. Nishizawa, K. Yamashita, R. Ishitani and O. Nureki “Structural basis for the facilitative diffusion mechanism by SemiSWEET transporter” *Nat. Commun.* **6**, 6112 (2015).
11. H. Takeda, M. Hattori, T. Nishizawa, K. Yamashita, S. T. Shah, M. Caffrey, A. D. Maturana, R. Ishitani and O. Nureki “Structural basis for ion selectivity revealed by high-resolution crystal structure of Mg(2+) channel MgtE” *Nat. Commun.* **5**, 5374 (2014).
12. H. Suzuki, T. Nishizawa, K. Tani, Y. Yamazaki, A. Tamura, R. Ishitani, N. Dohmae, S. Tsukita, O. Nureki* and Fujiyoshi Y* (*corresponding author). “Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions” *Science* **344**, 304-307 (2014).
13. K. Kumazaki, S. Chiba, M. Takemoto, A. Furukawa, K. Nishiyama, Y. Sugano, T. Mori, N. Dohmae, K. Hirata, Y. Nakada-Nakura, A. D. Maturana, Y. Tanaka, H. Mori, Y. Sugita, F. Arisaka, K. Ito, R. Ishitani, T. Tsukazaki and O. Nureki “Structural basis for Sec-independent membrane protein insertion by YidC” *Nature* **509**, 516–520 (2014).
14. T. Nishizawa, S. Kita, A. D. Maturana, N. Furuya, K. Hirata, G. Kasuya, S. Ogasawara, N. Dohmae, T. Iwamoto, R. Ishitani, O. Nureki “Structural basis for the counter-transport mechanism of a H⁺/Ca²⁺ exchanger” *Science* **341**, 168-172 (2013).
15. S. Doki, H. E. Kato, N. Solcan, M. Iwaki, M. Koyama, N. Iwase, T. Tsukazaki, Y. Sugita, H. Kandori, S. Newstead, R. Ishitani and O. Nureki “Structural basis for dynamic mechanism of proton-coupled symport by the peptide transporter POT” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **110**, 11343-11348 (2013).
16. Y. Tanaka, C. J. Hipolito, A. D. Maturana, K. Ito, T. Kuroda, T. Higuchi, T. Katoh, H. E. Kato, M. Hattori, K. Kumazaki, T. Tsukazaki, R. Ishitani, H. Suga and O. Nureki “Structural basis for the novel mechanism of drug extrusion by a MATE multidrug transporter.” *Nature* **496**, 247–251 (2013).
17. H. E. Kato, F. Zhang, O. Yizhar, C. Ramakrishnan, T. Nishizawa, K. Hirata, J. Ito, Y. Aita, T. Tsukazaki, S. Hayashi, P. Hegemann, A. D. Maturana, R. Ishitani, K. Deisseroth and O. Nureki “Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel” *Nature* **482**, 369-374 (2012).

[学会発表(招待講演)](計16件)

1. KVA-JSPS seminar [6/6-10, 2016 (Stockholm, Sweden)] “High-resolution X-ray

Crystallography of Membrane Proteins and Molecular Mechanisms of Membrane Transporters” O. Nureki

2. 16th International Conference on the Crystallization of Biological Macromolecules [7/2-7, 2016 (Praha, Czech Republic)] “High-resolution X-ray Crystallography of Membrane Proteins and Molecular Mechanisms of Membrane Transporters” O. Nureki

3. Gordon Research Conference: Multi-Drug Efflux Systems [4/26-5/1, 2015 (Lucca, Italy)] “Dynamic Structure of MATE Drug Exporter and Its Inhibitor Design” O. Nureki

4. 第89回日本生化学会大会 [9/25-27, 2016 東北大学川内北キャンパス(宮城県・仙台市)] “Structure and function, and structure-based drug design of ATX-ENPP2 signaling axis” O. Nureki

5. EMBO Conference: 17th International Conference on Retinal Proteins [10/2-7, 2016 (Potsdam, Germany)] “Light driven dosium ion pump KR2: emerging new player in the field of rhodopsin research” O. Nureki

6. Cold Spring Harbor Conference Asia: Membrane Proteins: Structure and Function [5/11-15, 2015 (Suzhou, China)] “Molecular mechanisms of membrane channel and transporter” O. Nureki

7. Gordon Research Conference: Membrane Proteins: Structure and Function [6/28-7/3, 2015 (Lewiston, ME, USA)] “Structural Basis for Rocker Switch or TM-Bending Mechanism of Transporters” O. Nureki

8. The 39th Annual Meeting of the Australian Society for Biophysics/40th Anniversary Meeting of the Society [11/22-25, 2015 (Armidale, Australia)] “Molecular Mechanisms of Membrane Transporters” O. Nureki

9. Gordon Research Conference: Photosensory Receptors & Signal Transduction [4/6-11, 2014 (Lucca, Italy)] “Molecular Basis of Channelrhodopsin and Its Variant Design” O. Nureki

10. FASEB Conference: Genome Engineering–Cutting-Edge Research and Applications [6/22-27, 2014 (Nassau, Bahamas)] “Crystal structure of Cas9 complexed with guide RNA and target DNA” O. Nureki

11. Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography [8/5-12, 2014 (Montréal, Canada)]基調講演 “Molecular Mechanisms of Membrane Channel and Transporter” O. Nureki

12. Membrane Transport and Communication [9/29-10/1, 2014 (Frankfurt, Germany)] “Molecular Processes Underlying the Early Stages of Channel Opening in Channelrhodopsin and its Structure-based Engineering” O. Nureki

13. 16th International Conference on Retinal Proteins –ICRP2014- [10/5-10, 2014 Nagahama Royal Hotel (滋賀県・長浜市)] “Molecular

Processes Underlying the Early Stages of Channel Opening in Channelrhodopsin and its Structure-based Engineering” O. Nureki

14. Therapeutics Discovery Symposia-2013 [5/1-2, 2013 (Boston, USA)] “Structural basis for light-gated cation conductance by channelrhodopsin” O. Nureki

15. The 11th International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care [8/1-2, 2013 京王プラザホテル (北海道・札幌市)]

16. “Structure-based drug design using chemical compound and peptide” O. Nureki

15th International Conference on Retinal Proteins [9/30-10/5, 2012 (Ascona, Switzerland)] “Structural basis for light-gated cation conductance by channelrhodopsin” O. Nureki

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計3件)

1. 名称：オートタキシン阻害活性を有する8-置換イミダゾピリミジノン誘導体

発明者：長野哲雄，岡部隆義，小島宏建，川口充康，瀧木理，石谷隆一郎，西増弘志，青木淳賢，藤越千明，加藤学，大段正英，田中伸幸

権利者：東京大学，東北大学，塩野義製薬

種類：国際出願

番号：PCT/JP2014/54982

出願年月日：2014年2月27日

国内外の別：国際

2. 名称：オートタキシン阻害剤

発明者：長野哲雄；岡部隆義；小島宏建；川口充康；瀧木理；石谷隆一郎；西増弘志；青木淳賢；田中伸幸；藤越千明；館野佑介

権利者：東京大学，東北大学，塩野義製薬

種類：特願

番号：2013-41176

出願年月日：2013年3月1日

国内外の別：国内

3. 名称：MATE 活性阻害ペプチド

発明者：菅裕明；瀧木理；クリストファー・ジェイ・ヒポライト；田中良樹

権利者：東京大学

種類：特願

番号：2012-170144

出願年月日：2012年3月1日

国内外の別：国内

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：<http://www.nureki lab.net/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧木 理 (Osamu Nureki)

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号：10272460

(2) 研究分担者

伊藤 耕一 (Koichi Ito)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：10262073

(3) 連携研究者

Andrés D. Maturana

名古屋大学・生命農学研究科・准教授

研究者番号：10452004