

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24241075

研究課題名(和文)細胞増殖因子LYARをターゲットとした分子標的薬の探索

研究課題名(英文)Search for drugs targeted against the LYAR cell growth factor

研究代表者

高橋 信弘 (Takahashi, Nobuhiro)

東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80293017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,100,000円

研究成果の概要(和文)：ガン細胞が無制限かつ迅速に増殖できるのは、細胞が必要とするエネルギーと物質の6～8割も使うリボソーム生合成を効率化しているからである。ガン細胞でだけリボソーム生合成を効率化する因子を見つけ、その働きを抑えられれば、ガン細胞の増殖だけを抑えられるはずである。本研究は、LYARがそのような因子であるとの知見を基に、LYARの働きを阻害する化合物のスクリーニング法の開発を試みた。LYARがリボソーム生合成を促進する分子機構を解析した結果、当初想定していたBRD4ではなく、別のタンパク質への直接結合が必要であることが明らかになった。その結果を基に新たなガン治療薬のスクリーニング系の構築が可能になった。

研究成果の概要(英文)：The cancer cells can grow indefinitely and quickly by increasing the efficiency of ribosome biogenesis that use the 60-80% of the energy and substances for which the cells are required. By inhibiting the action of a factor that increases the efficiency of the ribosome biogenesis in cancer cells, it is expected to suppress the proliferation of cancer cells. This study, based on the finding that LYAR is a such factor, has attempted to develop methods of screening for compounds that inhibit the action of LYAR. By analyzing the molecular mechanisms by which LYAR promote ribosome biogenesis, we identified a new factor that bind to LYAR without any co-factor between them. Unexpectedly, BRD4 was not the one that bind to directly to LYAR. It has become possible to develop a screening system of a new cancer treatment drugs based on the results.

研究分野：複合新領域

キーワード：ケミカルバイオロジー プロテオミクス 医薬品探査 がん

1. 研究開始当初の背景

ガンは、国内の死因順位第1位で全死亡者の30%を超え、心疾患と脳血管疾患を合わせた死因割合よりも多い。ガン細胞の増殖や浸潤、転移に関わる分子を標的としその分子を阻害する分子標的薬の近年の進歩には目覚ましいものがある。しかし、それらの進歩にもかかわらず、現時点では、必ずしもガンによる死亡者数の上昇を抑制するまでには至らず、根本的かつより効果的な治療法の開発が急務となっている。最近、ガン細胞に特異的とされる染色体上のエピジェネティックな化学修飾を認識するプロモドメイン (BD) を持つタンパク質が分子標的薬のターゲットとして注目されている (Nature 2010, doi:10.1038/nature09504)。BD を持つタンパク質は、ゲノム上の構造的に開かれた特定のクロマチン領域に存在するヒストンのリジンのε-N アセチル基を認識して結合し、その領域にコードされる遺伝子の転写を促進する。ヒトの場合、57種類のBDを持つタンパク質が知られているが、その中でも BET ファミリーに属する4種類のタンパク質 (BRD1-4) は、ゲノム上の特定の遺伝子に結合し、その領域に様々な他の転写因子をリクルートすることで転写を促進する働きを持つ。この中の1つ、BRD4 は転写伸張因子複合体 (P-TEFb) を RNA ポリメラーゼ II による転写部位にリクルートして転写速度を速める。このBRD4をターゲットとし、BRD4のアセチル化ヒストンへの結合を阻害する低分子化合物 JQ1 が、急性白血病細胞と扁平上皮ガンに対する有効な分子標的薬になるとして脚光を浴びている (Nature 2011, doi:10.1038/nature10334)。JQ1 はエピジェネティックな化学修飾をターゲットとした最初の有効性の高い分子標的薬と言えるものとしても注目度が高い。しかし、BRD4 がターゲットとするアセチル化ヒストンは、ガン細胞に限らず様々な正常な細胞でも存在しており、これに作用する JQ1 は必ずしもガン細胞への特異性が高いとは考えられない。したがって、よりガン細胞への特異性が高い薬剤の開発が必要とされている。本研究は、JQ1 とは異なる作用機序を持ち、大腸ガン、白血病などの腫瘍細胞へのより特異性の高い効果を示す新規分子標的薬の開発が可能になることが期待される。

2. 研究の目的

ガン細胞が増殖するためには、増殖に必要なタンパク質を合成する必要があるが、そのためにはタンパク質を合成するリボソームを大量に必要とする。リボソーム合成には細胞が必要とする物質とエネルギーの6~8割を費やすために、ガン細胞が増殖するためには、リボソームを効率的に合成し続けることがガン細胞で有り続けるために必要不可欠なことである。どのようにガン細胞はリボソームを効率的に合成しているのか?これは、ガ

ン化にはガン細胞になることが先か、リボソームを効率的に合成する機構を獲得することが先かが議論の対象になるほどの極めて根本的な問題である。本研究は、大腸ガンや白血病など非常に多くの種類の腫瘍細胞で発現が向上し、その増殖を促進する LYAR タンパク質がプロモドメインタンパク質 BRD4 を rDNA 上にリクルートし rRNA の転写を加速するとの申請者らの発見に基づいて、LYAR による BRD4 の rDNA 上へのリクルート機構の解明とその機構を阻害する化合物のスクリーニング法の確立を目的とした。

3. 研究の方法

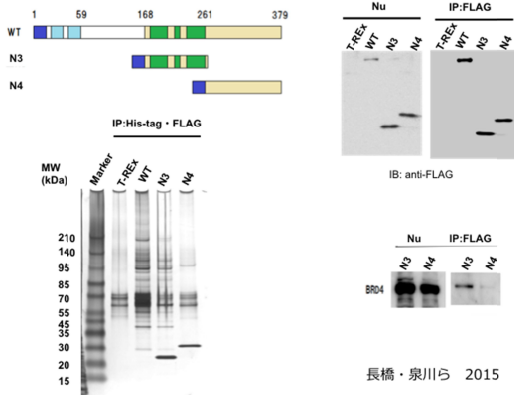
LYAR を釣り餌 (bait) にして免疫沈降されるタンパク質として BRD4 をプロテオミクスの手法を用いた結果から同定し、LYAR は BRD4 を rDNA 上にリクルートしていることを示していた。しかし、LYAR は他のタンパク質を介在して BRD4 をリクルートしている可能性を否定できていなかった。そこで、この点の検証と LYAR と BRD4 の相互作用を阻害する化合物のスクリーニング系の構築が同時に可能な酵母ツーハイブリッドの実験系の構築を行い、次に哺乳類細胞のツーハイブリッドの実験系を構築し LYAR に BRD4 が直接結合するかどうか調べるという手順をとった。また、翻訳後修飾が相互作用に必要な場合の可能性を考慮し、LYAR の翻訳後修飾を質量分析により解析し、LYAR の BRD4 結合ドメイン内の転写後修飾部位に変異を導入した変異体を作製し、結合の有無も調べた。同時に、BRD4 以外のタンパク質が LYAR と直接結合している可能性を検討するためにファウエスタン法を実施した。上記の方法で直接結合する候補タンパク質を絞り込み、それらの組換えタンパク質を作製・精製し、LYAR あるいはそのドメイン変異体の組換え精製タンパク質と混合することで直接結合の有無を検討した。そして、大腸菌で合成し単離した LYAR と直接結合を確認したタンパク質を用いた *in vitro* 相互作用実験系を構築することを試みた。さらに、LYAR との直接結合を同定した因子のお互いの最小結合領域を特定し、そのポリペプチドを用いてより単純かつ簡便なスクリーニング方法の構築も試みた。LYAR のリボソーム生合成における関わりの解析については、LYAR の過剰発現あるいはノックダウン下における rRNA へのトリチウム標識ウリジンの取り込み量の測定、パルスチェイス法及び northern blot 法による rRNA 前駆体の検出・定量、シヨ糖密度勾配超遠心分離法によるリボソーム及びその前駆体の分離と western blot 法及び northern blot 法による解析、クロマチン免疫沈降法による rDNA 上への各種タンパク質の結合解析、エピトープタグ法及び免疫沈降法による結合タンパク質の単離、細胞免疫染色法によるタンパク質の細胞局在の解析、高速液体クロマトグラフィー質量分析法-マスケット検索法によるタ

ンパク質の同定も実施した。

4. 研究成果

LYARがBRD4をrDNA上にリクルートしていることは、クロマチン免疫沈降法で、LYARをノックダウンするとBRD4のrDNAへの結合が減少し、逆にLYARを過剰発現させるとその結合を増加させるとの結果から示されている。そこで、まず、酵母ツーハイブリッド法によるLYARとBRD4の直接結合の確認とスクリーニング系の構築を試みることにした。しかし、酵母ツーハイブリッド法ではこれらの間の結合を確認できなかった。そこで、LYARとBRD4の相互作用及び機能的関連をさらに確認するために、BRD4をbaitとした実験を行った。この場合にもLYARが回収され、LYARがBRD4をrDNA上にリクルートしていることも確認した。一方で、LYARの各種ドメイン変異体を作成し相互作用を調べた結果、中央部のN3ドメインでBRD4を含む多くのタンパク質と結合することを明らかにした(図1)。

図1 LYARドメイン変異体の模式図及びタンパク質複合体結合ドメインの同定

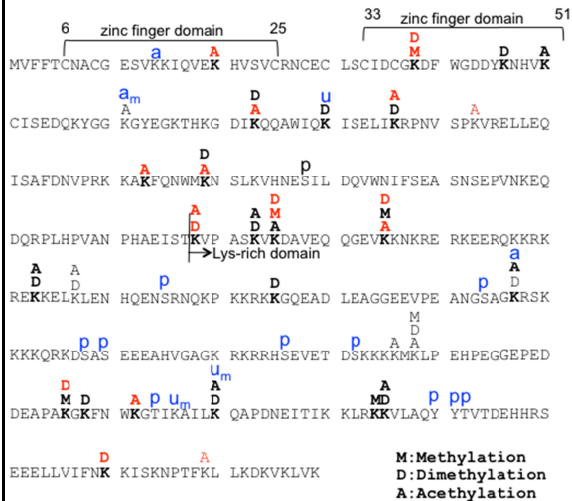


変異体を用いた実験から、BRD4を結合できるLYARのカルボキシ末端側のドメインだけではBRD4をrDNA上にリクルートできないことが示された。これらの事実は、LYARがBRD4をrDNA上にリクルートするためには、BRD4への結合の他にアミノ末端側のドメインの介在と翻訳後修飾の関与の可能性も残されていた。そこで、LYARの翻訳後修飾を液体クロマトグラフィー(LC)-タンデム質量分析法(MS/MS)法を用いたプロテオミクスの手法で詳細に解析した。その結果、アセチル化リジン、モノメチル化・ジメチル化アルギニン等を同定した(図2)。これら同定部位の内、9ヶ所は複数の異なる修飾基による修飾を受けていることが明らかとなった。同定したものに加え、Uniprotに登録されているリン酸化部位も含めた全転写後修飾を図2にまとめた。

当初予測していたよりも多くの翻訳後修飾が存在していることが明らかになったので、これらの中BRD4が結合するLYARのN3ドメインに存在するアセチル化部位にまず着目し、変異体を作製し、BRD4との結合の有無を調べる

こととした。しかし、N3ドメイン内の可能性のある全てのリシン残基を変異させても結合能に変化は起こらず、BRD4の結合に必要なアミノ酸部位を特定できなかった。これらの結果からLYARはアセチル基を介すこともなく、また酵母ツーハイブリッドの結果から直接BRD4に結合していない可能性があると考えた。そこで、BRD4とLYARの結合に他のタンパク質が介在している可能性を調べることにした。

図2 LYARの翻訳後修飾のLC-MS/MSによる同定(リン酸化部位(p)はUniprotから引用)



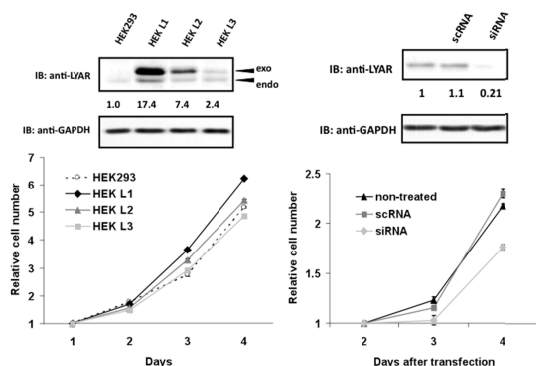
そこで同定したLYAR結合タンパク質の中から直接結合するタンパク質の候補を絞り込むために、N3をbaitとして回収した結合タンパク質を電気泳動で分離し膜転写の後、その膜上で組換えtrigger factor (TF)-LYARを結合させたファーウエスタン法で調べた。その結果、分子量約90 kDaから120 kDaの間に4つの染色バンドを検出した。次に、同定したLYARの結合タンパク質の中で、分子量がこの範囲に含まれるタンパク質について、発現プラスを作製し、大腸菌での発現及びTF及びFLAGを用いた親和性クロマトグラフィーによる二段階精製で組換えタンパク質を単離した。そして、これらの組換えタンパク質との*in vitro*でのプルダウン実験の結果、単離したタンパク質の一つLYAR結合タンパク質X (LYBR-BPX)がLYARのN3ドメインとの間で直接相互作用していることを示した。この結果は、LYARも結合するタンパク質も共に何ら翻訳後修飾無しに結合することを示している。これらを用いて、*in vitro*での相互作用阻害物質のスクリーニングが可能となった(特願2016-057432)。

LYARの細胞抽出液からのプルダウンによって細胞内でもLYARと相互作用していることを確認した。これを受け、スクリーニング系を構築する目的で、LYARとLYAR-BPXの相互作用とその阻害を検出する系としてまず酵母ツーハイブリッド法を検討した。しかしながら、この方法ではこれらの相互作用を検出することはできなかった。そこで、ほ乳類細胞のツーハイブリッド法を検討した。この方法は

GAL4及びVP16の相互作用による転写活性を利用してpG5 luc Vector上のルシフェラーゼを発現させその発光を細胞内で検出する方法である。そのために、GAL4及びVP16のそれぞれにLYARあるいはN3ドメインとLYAR-BPXを融合させ、293T細胞内で発現させ発光を検出することを試みた。その結果、N3ドメインを用いた場合にのみ有意な発光を検出でき、細胞を利用したLYARのN3ドメインとLYAR-BPXを用いた阻害物質のスクリーニングが可能となった。

LYARをターゲットとしてリボソーム生合成と細胞増殖を制御できるかどうかの確証を得るために、スクリーニング系を構築する過程でLYARのリボソーム生合成における役割の解析も進めた。そのために、まず、LYARが細胞増殖を制御できるかどうかを調べた。LYARをコードするcDNAをHEK293細胞の染色体にランダムに組み込んだ細胞株を作製し、その中からLYARの発現量の異なるクローンを選択した。そして、LYARの発現量と細胞増殖を比較したところ、LYARの発現量が増加すればするほど細胞増殖が増加した。逆にノックダウンでLYARの量を減少させると細胞増殖が抑制された(図3)(雑誌論文②)。

図3 LYARの細胞内発現量と細胞増殖の関係

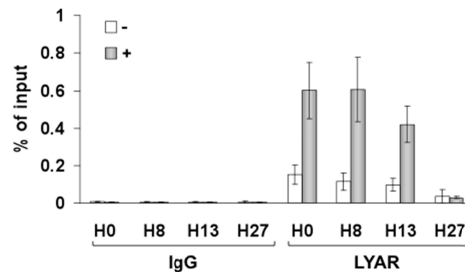


リボソーム生合成とLYARの細胞内での発現量との関係をrRNAへのトリチウム標識ウリジンの取り込みで調べると、LYARの発現量が増加すると47/45SリボソームRNAの合成量が増加し、減少するとその合成量が低下した。これはリボソーム粒子の合成量としても同様の結果が得られた(雑誌論文②)。これらの結果は、LYARの発現量でリボソームの合成量が増え、細胞増殖能が向上すること、そして逆にLYARの発現量が低下するとリボソーム合成量と細胞増殖の低下が起ることを示している。したがって、LYARによるリボソーム合成を抑制することで細胞増殖を抑えることができると言える。

次に、LYARの発現量増加とLYARのrDNA転写部位での存在量との関係をクロマチン沈降法で調べ、rDNA上へのLYARの結合量の増加とも相関していることを示した(図4)(雑誌論文準備中)。さらに、LYARはBRD4をrDNA上にリクルートし、どちらかをノックダウンするとrDNAの転写が抑えられる。これらの

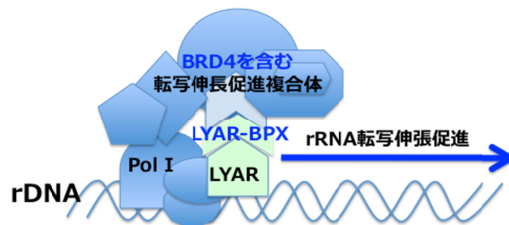
結果から、LYARの細胞内での発現量の増加によってリボソームRNAの合成量とリボソーム生合成の増加を示し、これがLYARの転写部位への結合と相関することが示された。

図4 LYAR発現量とrDNA結合量との関係



今回、LYARに直接結合するタンパク質LYAR-BPXを同定し、またrDNAの転写部位で形成されるタンパク質複合体の構成成分も明らかにした(特願2016-057432)。これらの結果から、LYARは発現量の増加に伴って、まずrDNA上にLYAR-BPXをリクルートし、それにBRD4を含む転写伸長に関わる多数の構成成分からなる複合体を集めることでrDNAの転写量を増加させていると考えられる(図5)(雑誌論文準備中)。

図5 LYARによるrDNAの転写促進



LYARに直接結合するLYAR-BPXを同定し、その結合の阻害物質のスクリーニング系を構築できたが、得られた結果からはBRD4で示されたように、LYARに結合する他のタンパク質もrDNA上にリクルートされrDNAの転写促進に関わっている可能性が高い。したがって、これらの成分とLYARとの間接的あるいは直接的相互作用を阻害することでもrDNAの転写を抑制できる可能性がある(特願2016-057432)。これらの結合の阻害物質もまた細胞増殖の抑制に効果が期待できる。

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](計 7件)

Taoka M., Nobe, Y., Hori, M., Takeuchi, A., Masaki, S., Yamauchi, Y., Nakayama, H., Takahashi N., Isobe T. A mass spectrometry-based method for comprehensive quantitative determination of post-transcriptional RNA modifications: the complete chemical

structure of Schizosaccharomyces pombe ribosomal RNAs. Nucleic Acids Research, 43(18):e115 2015 査読有り

Sato, S., Ishikawa, H., Yoshikawa, H., Izumikawa, K., Simpson, R.J. and Takahashi, N., Collaborator of alternative reading frame protein (CARF) regulates early processing of pre-ribosomal RNA by retaining XRN2 (5' -3' exoribonuclease) in the nucleoplasm. Nucleic Acids Research, 43(21):10397-10410, 2015 査読有り

Yoshikawa H., Ishikawa H., Izumikawa K., Miura Y., Hayano T., Isobe T., Simpson R.J. and Takahashi N., Human nucleolar protein Nop52 (RRP1/NNP-1) is involved in site 2 cleavage in internal transcribed spacer 1 of pre-rRNAs at early stages of ribosome biogenesis. Nucleic Acids Research 43(11):5524-36, 2015 査読有り

Taoka M., Ishikawa D., Nobe Y., Ishikawa H., Yamauchi Y., Terukina G., Nakayama H., Hirota K., Takahashi N., Isobe T. RNA cytidine acetyltransferase of small-subunit ribosomal RNA: identification of acetylation sites and the responsible acetyltransferase in fission yeast, Schizosaccharomyces pombe. PLoS One. 17;9(11):e112156. 2014 査読有り

Taoka M., Morofuji N., Yamauchi Y., Ojima H., Kubota D., Terukina G., Nobe Y., Nakayama H., Takahashi N., Kosuge T., Isobe T., Kondo T. Global PROTOMAP Profiling to Search for Biomarkers of Early-Recurrent Hepatocellular Carcinoma, J. Proteome Res., 13(11):4847-58 2014 査読有り

Miyazawa N., Yoshikawa, H., Magae S., Ishikawa H., Izumikawa K., Terukina G., Suzuki A., Nakamura-Fujiyama S., Miura Y., Hayano T., Komatsu K., Isobe T., and Takahashi N.: Human cell growth regulator Ly-1 antibody reactive homolog accelerates processing of pre-ribosomal RNA. Genes to Cells 19. 273-286 (2014), 査読有

Kaji, H., Shikanai, T., Sasaki-Sawa, A., Wen, H., Fujita, M., Suzuki, Y., Sugahara, D., Sawaki, H., Yamauchi, Y., Shinkawa, T., Taoka, M., Takahashi, N., Isobe, T., Narimatsu, H. Large-scale identification of N-glycosylated proteins of mouse tissues and construction of a glycoprotein database, GlycoProtDB. Journal of Proteome Research, 11, 4553-4566 (2012) 査読有り

[学会発表](計 17件)

Takahashi, N., Elucidation of RNP function in animal/plant cells, and

development of its regulatory methods. Global Innovation Research Organization Symposium, Green Hall Building, Tokyo University of Agriculture & Technology, Tokyo, 2015.11.19

Takahashi, N., Ishikawa, H., Izumikawa, K., Mass-spectrometry (MS)-based analysis of RNA-protein (ribonucleoproteins, RNP) complexes. Chromatin Structural Biology and Epigenetics Group Seminar, Structural Genomics Consortium (SGC), University of Toronto. Toronto (Canada) 2015 3 27-30

吉川治孝, 石川英明, 泉川桂一, 高橋信弘 プロテオミクスによるヒトのリボソーム合成過程の解析、第三回リボソームミーティング、ANA ホリデイ・イン リゾート 宮崎、2015 3.17-18

泉川桂一, 宮澤直樹, 石川英明, 吉川治孝, 長橋花織, 高橋信弘, 細胞増殖制御因子 hLYAR のリボソーム生合成経路における機能解析、第三回リボソームミーティング、ANA ホリデイ・イン リゾート 宮崎、2015 3.17-18

照喜名悟朗, 田岡万悟, 山内芳雄, 藤田千春, 高橋信弘, 近藤格, 磯辺俊明, プロトマップ解析によって発見された肝がん再発予測マーカー分子と肝がん再発メカニズム、日本プロテオーム学会 2014 (JHUP02014), つくば国際会議場、筑波、2014. 7.17-18

Masato T.; Ishikawa D.; Nobe Y.; Ishikawa H.; Nakayama H.; Yamauchi Y.; Takahashi N.; Isobe T., Comprehensive mass spectrometry-based structural determination of small subunit ribosomal RNA: Characterization of N⁴-acetylcytidine and identification of the responsible enzyme. 62nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, June 15 - 19, 2014 - Baltimore Convention Center, USA

泉川桂一, 吉川治孝, 石川英明, 高橋信弘: "ガン細胞に特異的なリボソーム合成促進因子をターゲットとした細胞増殖阻害物質探索法の開発" 東京バイオマーカー・イノベーション技術組合 TOBIRA 研究交流フォーラム. 東京 2014.2.3

Takahashi N.: "Snapshot analysis of protein complexes using proteomic technology (JHUP0 Award Lectures)" HUP0 12th Annual World Congress-JHUP0 2013 Annual Joint Congress(招待講演). (20130914-20130918). Yokohama

Izumikawa, K., Miyazawa, N., Yoshikawa, H., Ishikawa, H., Terukina, G., Miura, Y., Hayano, T., Isobe, T., Watanabe, A., Aburatani, H., Takahashi, N.: "Human cell growth regulator LYAR is highly

expressed in many tumors and accelerates ribosome biogenesis." HUP0 12th Annual World Congress-JHUP0 2013 Annual Joint Congress. (20130914-20130918).

Yokohama

Yoshikawa, H., Ishikawa, H., Izumikawa, K., Hayano, T., Miura, Y., Yamauchi, Y., Isobe, T., Takahashi, N.: "The Role of Nucleolar Protein Nop52 in the pre-rRNA Processing During Human Ribosome Biogenesis by Proteomic Approach" HUP0 12th Annual World Congress-JHUP0 2013 Annual Joint Congress.

(20130914-20130918). Yokohama

石川英明、泉川桂一、吉川治孝、磯辺俊明、高橋信弘: "ヒトリボソーム 40S サブユニット生合成における PARN タンパク質の役割" 第 2 回 RIBOSOME MEETING.

(20130328-20130329). 東京、東京農工大学農学部

佐藤慈子、石川英明、泉川桂一、高橋信弘: "癌抑制因子 Arf の相互作用タンパク質 CARF の細胞増殖における新規機能" 日本プロテオーム学会 2012 大会 (10th JHUP0 conference). (20120726-20120727). 東京、日本科学未来館

吉川治孝、川崎実由希、早野俊哉、泉川桂一、石川英明、山内芳雄、磯辺俊明、高橋信弘: "プロテオミクス的手法を用いた核小体タンパク質 Nop52 のヒトリボソーム生合成における役割の解明" 日本プロテオーム学会 2012 大会 (10th JHUP0 conference). (20120726-20120727). 東京、日本科学未来館

宮澤直樹、吉川治孝、馬替恵美、石川英明、泉川桂一、照喜名悟朗、鈴木愛、藤山-中村沙理、三浦豊、早野俊哉、磯辺俊明、渡辺亮、油谷裕幸、高橋信弘: 多種類の腫瘍細胞で高発現しているヒト細胞増殖因子 LYAR はリボソーム生合成を昂進している 日本プロテオーム学会 2012 大会 (10th JHUP0 conference). (20120726-20120727). 東京、日本科学未来館

安村大樹、吉川治孝、大嶋一史、Ben C. Valdez、高橋信弘: "胃幽門毛細血管拡張症患者の自己抗体が認識する RNA helicase H/Gua のヒトリボソーム生合成における作用機序の解析" 日本プロテオーム学会 2012 大会 (10th JHUP0 conference). (20120726-20120727). 東京、日本科学未来館

高橋信弘: プロテオミクス的手法を用いたヒト細胞におけるリボソーム生合成制御機構の解析 明治薬科大学ハイテクリサーチセンター公開セミナー(招待講演). 東京、明治薬科大学ハイテクリサーチセンター 2012 年 6 月 15 日

高橋信弘、石川英明、泉川桂一、中山洋、田岡万悟、磯辺俊明: リボヌクレオプロテオミクスによる疾患解析 第 8 回臨床プロ

テオーム研究会(招待講演). 東京、都市センターホテル 2012 年 05 月 12 日

〔図書〕(計 1 件)

吉川治孝、泉川桂一、石川英明、高橋信弘、II. リボソーム RNA の転写後修飾とアセンブリー、II-1 リボソームサブユニットの生合成の調節、生化学、85; pp, 861 -870, 2013

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 細胞増殖促進剤及び癌細胞増殖抑制剤の単離方法

発明者: 宮澤直樹、高橋信弘、泉川桂一、石川英明、吉川治孝

権利者: 国立大学法人東京農工大学

種類: 特許

番号: 特願 2 0 1 6 - 0 5 7 4 3 2

出願年月日: 2016年3月22日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 信弘 (TAKAHASHI Nobuhiro)

東京農工大学・大学院農学研究院・教授
研究者番号: 8 0 2 9 3 0 1 7

(2) 研究分担者

三浦 豊 (MIURA Yutaka)

東京農工大学・大学院農学研究院・教授
研究者番号: 1 0 2 1 9 5 9 5

泉川 桂一 (IZUMIKAWA Keiichi)

東京農工大学・大学院農学府・特任助教
研究者番号: 6 0 6 2 5 7 1 3

石川 英明 (ISHIKAWA Hideaki)

東京農工大学・大学院農学府・特任助教
研究者番号: 8 0 6 2 5 7 1 5

吉川 治孝 (YOSHIKAWA Harunori)

東京農工大学・大学院農学府・特任助教
研究者番号: 6 0 7 0 9 5 6 7
(平成 25 年度-26 年度)

磯辺 俊明 (ISOBE Toshiaki)

首都大学東京・大学院理工学研究科・特任教授
研究者番号: 7 0 1 0 6 6 0 7

(3) 連携研究者

該当者無し

(4) 協力研究者

該当者無し