

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24510071

研究課題名(和文) 酸化損傷を修復するタンパク質の同定と放射線や活性酸素に対する防御機能の解析

研究課題名(英文) Identification of the repair enzymes for oxidatively damaged bases-Analysis of the mechanism for protection of ionizing radiation and reactive oxygen species

研究代表者

秋山 秋梅(張秋梅)(Zhang-Akiyama, Qiu-Mei)

京都大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00260604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：活性酸素は正常な細胞代謝を通じて生きている細胞の中で常に作り出されている。また、外部要因としての放射線や各種化学物質によっても作り出される。放射線や活性酸素はDNAに強い酸化反応をひき起こし、鎖切断や多様な塩基酸化体を生じさせ、それらは細胞機能異常、細胞死、突然変異や発がん、老化を起す原因になる。生物は酸化ストレスへの防御システムを備えている。本研究では、DNA修復酵素の同定、その老化制御、胚・個体の発生、増殖・成長における役割や放射線応答の機構について明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Reactive oxygen species (ROS) are generated continually in living cells during normal cellular metabolism and also generated by exogenous sources such as ionizing radiation and various chemical oxidants. ROS are highly reactive and damage DNA, causing strand breaks and many types of damaged bases. If such damages are not eliminated or repaired, they lead to cellular dysfunction, cell death, mutations, cancer and aging. Cells protect themselves from ROS by preventing oxidative cellular damage, through repair of oxidative damages. In this study, we identified several DNA repair enzymes from *C. elegans*, and clarified their involvement in aging, embryo development and body growth. We also analysed the role of DNA repair enzymes against biological consequences of ionising radiation.

研究分野：放射線生物学

キーワード：酸化損傷塩基 DNA修復 活性酸素 電離放射線 突然変異 線虫

1. 研究開始当初の背景

放射線や活性酸素は DNA に強い酸化反応をひき起こし、鎖切断や多様な塩基酸化体を生じ、それらは突然変異や発がんを起こす原因になる。塩基の酸化的損傷はおもに塩基除去修復 (BER) によって修復される。BER では、損傷塩基を DNA から除去する DNA glycosylase、生じた AP 部位で DNA 鎖を切断する AP endonuclease が順序よく働く。塩基損傷の修復は、突然変異やがん化の抑制、ゲノム安定性維持に関連している。しかし、BER 研究では、新規 BER 酵素の同定とその基質や修飾、発生や老化への影響などまだ十分に解明されていない課題も多く残されている。BER がゲノム安定性の維持に重要であることは、申請者も大腸菌や酵母などを用いた研究から明らかにしてきた。しかし、BER の欠損が多細胞生物の発生や老化に及ぼす影響はまだ解明できていない。私たちは、これまでに *C. elegans* の uracil-DNA glycosylase、endonuclease III、AP endonuclease-1 の同定に成功している。また、新しく同定した 8-oxodGDP を分解する酵素 NDX-1 (Nudix-1) の RNAi 発現抑制株は酸化ストレスに高感受性であることを発見した。本研究は、主に線虫から BER 修復酵素、酸化 DNA pool を修復する浄化酵素、ミスマッチ修復酵素の同定、その老化制御、胚・個体の発生や増殖・成長における役割、細胞における BER の放射線応答の機構について明らかにすることを目的にしている。

2. 研究の目的

(1) 酸化 DNA 修復タンパク質の同定: 線虫から新規の BER 系のタンパク質を同定し、その基質特異性、構造と機能を明らかにする。

(2) 生物の胚発生や aging と塩基の酸化: 同定した BER 酵素の変異株あるいは RNAi 株を用いて産卵、孵化、胚発生および寿命への影響を明らかにする。

(3) ヌクレオチド浄化酵素の同定: 突然変異抑制・酸化ストレス感受性機能の関連。基質特異性を解析と酸化 DNA 基質を浄化する酵素を欠損する線虫あるいは RNAi 法で発現を抑制した線虫を分離して、それらの活性酸素に対する感受性を解析する。そして、自然突然変異抑制能を解析するとともに、これらの欠損 (多重欠損) の生物影響について解明する。

(4) ミスマッチを認識する酵素の同定と欠損線虫への影響: 線虫のミスマッチ修復遺伝子 MSH2, ML1 などを同定し、基質特異性とストレス応答への役割を解明する。

(5) 線虫で OXR1 という新たな酸化ストレス防御タンパク質の構造・機能の解析: OXR1 を欠損する線虫変異株の寿命短縮の分子機

構を解析する。

(6) 放射線応答における BER 酵素の関与: DNA glycosylase OGG1 タンパク質を高発現させた細胞株を樹立し、放射線・酸化ストレス感受性への影響を解析する。

3. 研究の方法

(1) 酸化的塩基損傷を挿入した oligonucleotide (oligomer) の化学合成: これまでに行ってきた方法による。得られたオリゴヌクレオチドを RI 標識し、合成した相補鎖と二重鎖の基質を調整する。

(2) 酸化 DNA・RNA pool 基質、AP サイトを含む oligonucleotide 基質の準備: 各種酸化ヌクレオチド pool 基質を購入する。また、AP site を含む oligonucleotide の合成を依頼する。

(3) 線虫の AP endonuclease、MutT、ミスマッチ修復酵素の同定: ①線虫の database を検索し、大腸菌 AP endonuclease (exonuclease, xth)、酸化ヌクレオチド修復遺伝子 mutT などのホモログを同定する。また、ヒトミスマッチ修復遺伝子のホモログの同定を行う。②候補クローンを大腸菌 *xthnfo* 株で高発現させ、 H_2O_2 や MMS などへの相補性実験を行う。③大腸菌 mutT 株へ導入して、酸化ストレス感受性試験、突然変異相補性試験を行う。④タンパク質を精製し、損傷基質認識の特異性、その性質を調べる。⑤同定した遺伝子の変異株を用いて寿命への影響も解析する。⑥変異株が得られない場合は RNAi 法を用いた遺伝子の knockdown を行う。線虫の発生の初期段階から観察を始め、胚発生、個体発生への影響を観察する。⑦欠損株又は RNAi knockdown 株の様々なストレスへの応答を解析する。

(4) 線虫 OXR1 タンパク質の構造と機能の解析: ①ホモログ検索方法で線虫 database を検索し、cDNA ライブラリーより PCR で遺伝子を増幅し、plasmid へ cloning する。各 isoform も cloning する。②大腸菌 *mutMmutY*、*mutT* 株に導入し、突然変異抑制能、各種酸化ストレス感受性試験を行う。③遺伝子発現した大腸菌からタンパク質を精製する。④精製タンパク質を用いて、損傷 DNA への修復、認識、分解活性を検討する。また、酸化ストレス消去能を測定する、過酸化水素分解、SOD 様な活性検出を測定する。⑤大腸菌スーパーオキシド抑制能を *sodA::lacZ* 遺伝子発現を指標に観察する。⑥線虫欠損株の酸化ストレス感受性と寿命への影響を解析する。⑦酸化ストレス防御遺伝子 *sod* との二重変異株を作成し、その寿命や感受性変化を検討する。

(5) 放射線応答における BER 酵素の関与: ①ヒト DNA glycosylase OGG1 を含む plasmid を HeLaS3 細胞へ導入し、抗生物質抵抗性 clone を選択し、安定した発現細胞を選ぶ。②候補

細胞 clone から RNA を抽出し、その発現量を qPCR 方法で検出する。③抗体を用いて免疫染色を行う、細胞中の発現を同定する。④高発現株を樹立し、放射線・酸化ストレス感受性を測定する。⑤8-oxoG 抗体を用いて、放射線、過酸化水素、重粒子線、紫外線の細胞内 8-oxoG の生成 foci を検出する。⑥DNA 二重鎖切断を gammaH2AX 形成量を指標として検出する。⑦細胞周期を同調して放射線照射を行う。照射後の微小核の生成量を測定する。⑧低線量率放射線への応答を京大放射線生物研究センターの設備を利用して行う。

4. 研究成果

(1) 線虫から新規の塩基除去修復タンパク質 EXO-3 を同定した。本研究では、大腸菌 Xth 型である線虫の EXO-3 酵素と遺伝子の同定に成功し、大腸菌 AP エンドヌクレアーゼ欠損株 *xthnfo* を相補すること、精製タンパク質が AP サイトを含む DNA を認識し修復することを確かめた。EXO-3 欠損変異をもつ線虫株を用いて、*exo-3* 遺伝子の欠損によって起こる塩基除去修復 *ung-1* 遺伝子依存的な線虫の寿命が短縮した。UNG-1 は線虫におけるウラシル DNA グリコシラーゼである。この結果から、UNG-1 は寿命に影響を与える AP サイト産生の主要因子であり、EXO-3 はウラシル修復を行うことで寿命に貢献していることが示された。次に、*exo-3* 遺伝子は生殖腺で多量に発現しており、生殖腺の AP サイトが効率よく修復されることを見出した。*exo-3* 遺伝子の欠損により抱卵数が顕著に減少した。この現象は NTH-1 の欠損により回復された。NTH-1 も DNA グリコシラーゼ活性をもつ酸化損傷塩基を認識する酵素である。この結果は、生殖腺における EXO-3 の主要な基質が NTH-1 によって生成される 3' block 末端であり、EXO-3 は生殖において重要な役割を担っていることを示している。本研究において、*exo-3* 変異線虫の抱卵数の減少は、MMS や NaHSO₃ 処理によりさらに増加することが認められた。この結果からも、EXO-3 の生殖への寄与が示された。本研究から、体細胞と生殖細胞における EXO-3 の役割に違いがあることが示され、線虫 EXO-3 は寿命と生殖に貢献することを明らかにした。

(2) 線虫から NDX-2 遺伝子産物の 8-oxo-dGDP を分解する活性を同定できた。本研究において、8-oxo-dGTP を加水分解して 8-oxo-dGMP に転換する活性をもつ MutF 線虫ホモログ、NDX-2 を新規に同定した。NDX-2 と NDX-4 タンパク質を精製し、NDX-2 および NDX-4 タンパク質は 8-oxo-GTP 分解または 8-oxo-GDP 分解する活性を有することも見いだした。*ndx-2* の発現抑制線虫はメチルピオロゲンやメナジオンに対し高感受性を示した。この感受性は、*chk-2* や *clk-2* の遺伝子発現の抑制により回復された。この結果から、酸化ヌクレオチドの

蓄積に応答したチェックポイント経路によって、線虫の成長が制御されていることが示された。さらに、ヌクレオチド除去修復因子である XPA-1 の発現抑制によって、*ndx-1* と *ndx-2* を二重にノックダウンされた線虫が示すメナジオンに対する感受性の回復がみられた。*chk-2* と *clk-2* の発現抑制による回復効果は *xpa-1* に変異がある場合に限られ、これは、*chk-2* と *clk-2* チェックポイント経路は XPA-1 の機能と部分的に関連していることを示していることが分かった。

(3) 線虫においてミスマッチ修復遺伝子の同定と欠損株の解析を行った。線虫の成虫時期の体細胞は非分裂であり、非分裂期における MMR 遺伝子の役割について解析した。MMR 遺伝子は線虫の発生、成長を調節していること、MMR 欠損株は分裂期の線虫において多種多様な変異原に抵抗性であること、また、非分裂期の成虫は SN-1 タイプのアルキル化剤と酸化剤に対して抵抗性であることを見出した。つまり、DNA 損傷によって引き起こされた非分裂時期の細胞死には MMR タンパク質が関与している、さらに、死細胞染色とオートファージ関連遺伝子レポート分析結果から、その細胞死がオートファージを通じて誘導されることを示唆した結果が得られた。

(4) ヒト Oxidation Resistance 1 (OXR1) タンパク質は酸化損傷を防御するが、その遺伝子は真核生物において高度に保存されている。本研究で、ヒト OXR1 の線虫ホモログ LMD-3 を同定した。LMD-3 は大腸菌 *mutMmutY* と *mutT* の欠損株の自然突然変異頻度とともに抑制した。精製 LMD-3 タンパク質において 8-oxoG 除去活性、8-oxo-dGTP を分解する活性、SOD 活性およびカタラーゼ活性は認められなかった。興味深いことに、大腸菌において、LMD-3 はメチルピオロゲンまたはメナジオンによって誘導される *soxS* または *sodA* 遺伝子の発現誘導を抑制した。*lmd-3* に変異をもつ線虫は、野生株と比較し、酸化ストレスおよび熱ストレスに対し顕著に高感受性であった。これらの結果は、LMD-3 が酸化ストレスから細胞を防御していることを示している。さらに、*lmd-3* 変異線虫は、老化の促進を原因として、明らかに短寿命になることを見いだした。さらに、ミトコンドリア SOD である *Sod-2* および *Sod-3* の欠損によって、*lmd-3* 変異線虫の寿命は延長した。これらの結果は、線虫においてミトコンドリア SOD と協調して、LMD-3 が酸化ストレスと老化の抑制に貢献していることを示している。

(5) ヒト OGG1 タンパク質過剰発現培養細胞株を樹立し、放射線への感受性が高まること、さらに、低線量率放射線に対して高感受性になることを発見した。電離放射線が直接あるいは間接的に細胞の DNA 上に多くの損傷を

作り出して、それらはクラスター損傷を生じる。クラスター損傷を修復することで DNA 上に二本鎖切断を生じさせ、細胞死の原因にもなることが分かった。本研究では、ヒト培養細胞における DNA glycosylase OGG1 を過剰発現させ、各種放射線や酸化ストレスへの感受性を比較検討した。樹立した OGG1 過剰発現細胞を用いて、紫外線、ガンマー線、重粒子線、過酸化水素に対する感受性を調べ、OGG1 過剰発現細胞はガンマー線、H₂O₂、および OH ラジカルに高感受性を示す、一方、紫外線と重粒子線には control 細胞との差が認められなかった。さらに、酸化損傷塩基 8-oxoG の生成量と DNA 二本鎖切断指標の gamma H2AX を測定した。OGG1 過剰発現細胞はガンマー線照射や H₂O₂ 処理による 8-oxoG の生成量が低いこと、代わりに二本鎖切断の生成量が高いことを確認した。これらの結果から、OGG1 によって損傷塩基 8-oxoG の修復が速やかに行なわれることで、二本鎖切断が生じやすいことを示している。また、微小核生成量からもこの結論を支持する結果が得られた。私たちは、OGG1 過剰発現細胞では、低線量率放射線に高い感受性を示すこと、微小核の生成量も増大した現象を発見した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

- ① Yoshikawa Y, A.Yamasaki, K. Takatori, M. Suzuki, J. Kobayashi, M.Takao and Q-M. Zhang-Akiyama (2015) Excess processing of oxidative damaged bases causes hypersensitivity to oxidative stress and low dose rate irradiation. Free Radical Research. 査読有. 49. 1-36.
- ② Kato Y, T. Moriwaki, M. Funakoshi and Q-M.Zhang-Akiyama (2015) *Caenorhabditis elegans* EXO-3 contributes to longevity and reproduction: Differential roles in somatic cells and germ cells. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 査読有. 772. 46-54.
doi: 10.1016/j.mrfmmm. 2015.01.001.
- ③ Moriwaki T, Y. Kato, C. Nakamura, S. Ishikawa and Q-M. Zhang-Akiyama (2015) A novel DNA damage response mediated by DNA mismatch repair in *Caenorhabditis elegans*: Induction of programmed autophagic cell death in non-dividing cells. Genes & Cancer. 査読有. 6. 341-355.
- ④ 加藤悠一, 船越昌史, 林悠一郎, 秋山(張)秋梅 (2015) 「生殖・発生・寿命における塩基除去修復の意義」放射線生物研究. 査読有. 50 (2). 195-207.
- ⑤ 森脇隆仁, 宮路将弘, 小孫一浩, 中村千紘,

秋山(張)秋梅 (2015) 「線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いた DNA 損傷応答研究の新展開」放射線生物研. 査読有. 50 (4). 321-337.

- ⑥ Sanada Y, Asai S, Ikemoto A, Moriwaki T, Nakamura N, Miyaji M, and Q-M. Zhang-Akiyama (2014) Oxidation resistance 1 is essential for protection against oxidative stress and participates in the regulation of aging in *Caenorhabditis elegans*. Free Radical Research. 査読有. 48:919-928.
doi: 10.3109/10715762.2014.927063.
 - ⑦ Sanada Y and Q-M. Zhang-Akiyama (2014) An increase of oxidised nucleotides activates DNA damage checkpoint pathway that regulates post-embryonic development in *Caenorhabditis elegans*. Mutagenesis. 査読有. 29:107-114.
doi: 10.1093/mutage/get067.
 - ⑧ 宮路将弘, 松井亜子, 山崎晃, 真田悠生, 秋山(張)秋梅 (2014) 「酸化ストレス防御タンパク質 OXR1 の突然変異、神経疾患への関わり」放射線生物研究. 査読有. 49. 111-125.
 - ⑨ Moriwaki T, S. Kato, Y. Kato, A. Hosoki, and Q-M. Zhang-Akiyama (2013) Extension of lifespan and protection against oxidative stress by an antioxidant herb mixture complex (KPG-7) in *Caenorhabditis elegans*. J Clin Biochem Nutr. 査読有. 53(2): 81- 88.
doi:10.3164/jcfn.13-11.
 - ⑩ Nakayama T, S. Yonekura, S. Yonei, and Q-M. Zhang-Akiyama (2013) Escherichia coli pyruvate:flavodoxin oxidoreductase, YdbK -regulation of expression and biological roles in protection against oxidative stress. Genes Genet Syst. 査読有. 88(3):175-188.
- 〔学会発表〕(計 7 4 件)
- ① Masahiro Miyaji and Qiu-Mei Zhang-Akiyama: Does Oxidation Resistance 1(OXR1) Repair Oxidative DNA Damage? 14th International Workshop on Radiation Damage to DNA,メルボルン(オーストラリア), 2016.3.20-24.
 - ② Yuichiro Hayashi and Qiu-Mei Zhang-Akiyama: Human dimethyltransferases, DIMT1L and TFB1M are involved in Base Excision Repair. 14th International Workshop on Radiation Damage to DNA,メルボルン(オーストラリア), 2016.3.20-24.
 - ③ 秋山(張)秋梅, 中村千紘, 森脇隆仁: 線虫 *C. elegans* の非分裂細胞における ATM を介した酸化ストレス応答 Oxidative Stress Response via ATM in non-dividing cells in *Caenorhabditis elegans*. 第 38 回日本分子生物

学会年会 / 第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 神戸ポートアイランド, 2015.12.1-4.

④ 小孫一浩, 秋山(張)秋梅: OXR1 による酸化ストレス防御と寿命制御 Oxidation resistance 1(OXR1) functions in defense against oxidative stress and lifespan regulation. 第 38 回日本分子生物学会年会 / 第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 神戸ポートアイランド(ポスター会場 2 神戸国際展示場 1 号館 2F), 2015.12.1-4.

⑤ 松井亜子, 吉川幸宏, 鈴木雅雄, 橋口一成, 小林純也, 秋山(張)秋梅: 放射線により引き起こされる細胞内損傷応答における、ストレス応答遺伝子 OXR1 が担う役割の解明をめざして, 日本放射線影響学会富山ワークショップ~未来に繋ぐ放射線研究~, 富山県富山大学五福キャンパス, 黒田講堂 2015.10.16-17.

⑥ 山崎晃, 森脇隆仁, 坂下哲哉, 秋山(張)秋梅: 線虫 *C.elegans* を用いた放射線影響の組織的イメージング, 日本宇宙生物科学会, 帝京大学医学部, 2015.9.26-27.

⑦ 山崎晃, 真田悠生, 秋山(張)秋梅: 出芽酵母における新規酸化ストレス応答遺伝子の同定, 日本遺伝学会第 87 回大会, 東北大学(川内北キャンパス), 2015.9.24-26.

⑧ 船越昌史, 五十嵐健人, 秋山(張)秋梅: カタコウレイボヤ AP サイト修復酵素が及ぼす初期発生への影響, 日本遺伝学会第 87 回大会, 東北大学(川内北キャンパス), 2015.9.24-26.

⑨ 林悠一郎, 宮路将弘, 秋山(張)秋梅: 大腸菌 DNA グリコシラーゼ KsgA のヒトホモログ DIMT1L 及び TFB1M の BER における役割, 日本遺伝学会第 87 回大会, 東北大学(川内北キャンパス), 2015.9.24-26.

⑩ Yuichiro Hayashi, Qiu-Mei Zhang-Akiyama: Analysis of human DIMT1L and TFB1M homologous to KsgA, a DNA glycosylase in *E.coli*, The 4th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Molecular Studies for Wildlife Science, Kyoto University North Campus Science Seminar House, 2015.6.9.

⑪ Masafumi Funakoshi, Qiu-Mei Zhang-Akiyama: Defence mechanism against apurinic/apyrimidinic sites in *Ciona intestinalis*. The 4th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Molecular Studies for Wildlife Science, Kyoto University North Campus Science Seminar House, 2015.6.9.

⑫ Yuichi Kato, Akira Yamasaki, Qiu-Mei

Zhang-Akiyama: FUDR extends lifespan of the AP site repair mutant in *C. elegans*. The 4th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Molecular Studies for Wildlife Science, Kyoto University North Campus Science Seminar House, 2015. 6.9.

⑬ Akira Yamasaki, Yu Sanada, Qiu-Mei Zhang-Akiyama: Identification of Oxidative Stress Response Gene correlated with DNA repair in *Saccharomyces cerevisiae*, The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015), Kyoto International Conference Center, 2015.5.25-29.

⑭ Qiu-Mei Zhang-Akiyama, Ayaka Hosoki and Yukihiro Yoshikawa: Mitochondrial SOD2 and Grx2a Prevent Radiation-induced Mitochondrial Oxidative Stress and Genomic Instability, The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015), Kyoto International Conference Center, 2015.5.25-29.

⑮ Ako Matsui, Yukihiro Yoshikawa, Masao Suzuki, Kazunari Hashiguchi, Junya Kobayashi, Qiu-Mei Zhang-Akiyama: Human oxidation resistance 1 (OXR1) is induced and contributes to G2 arrest in irradiated cells, The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015), Kyoto International Conference Center, 2015.5.25-29.

⑯ Masahiro Miyaji, Qiu-Mei Zhang-Akiyama: Oxidation Resistance 1 OXR1 gene controls life-span through DAF-16 in *Caenorhabditis elegans*, The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015), Kyoto International Conference Center, 2015.5.25-29.

⑰ Yukihiro Yoshikawa, Ako Matsui, Akira Yamasaki, Masao Suzuki, Junya Kobayashi, Qiu-Mei Zhang-Akiyama: Increased Sensitivity to Oxidative Stress and Ionizing Radiation Due to Excessive Base Excision Repair, The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR 2015), Kyoto International Conference Center, 2015.5.25-29.

⑱ 秋山(張)秋梅, 松井亜子, 吉川幸宏, 鈴木雅雄: 各種重粒子線による酸素ラジカル經由細胞損傷とその防御・修復機構, 平成 26 年度 HIMAC 共同利用成果発表会, 千葉県ホテルポートプラザ千葉, 2015.4.20-21.

⑲ 加藤悠一, 秋山(張)秋梅: FUDR は生殖を阻害することで DNA 脱塩基部位修復欠損線虫の寿命を延長する, 第 37 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 2014.11.25-27.

⑳ 秋山(張)秋梅, 吉川幸宏, 松井亜子, 山

崎晃, 高取和弘, 高尾雅: hOGG1 の過剰発現は細胞の酸化ストレス感受性を増大させる, 第 37 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 2014.11.25-27.

〔図書〕(計 1 件)

①秋山(張)秋梅 (2016 年 2 月)「活性酸素と生命現象」「光と生命の事典」(朝倉書店) pp. 48-49.

〔その他〕

ホームページ等

<http://kingyo.zool.kyoto-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

秋山(張)秋梅 (ZHANG-AKIYAMA, Qiu-Mei)

京都大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号: 00260604