

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2016

課題番号：24688011

研究課題名(和文)クオラムセンシングを誘導するペプチドフェロモンに見られる翻訳後修飾の機能解明研究

研究課題名(英文) Study on post-translational isoprenylation of a tryptophan residue in quorum sensing pheromone

研究代表者

岡田 正弘 (Okada, Masahiro)

東京大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40377792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,900,000円

研究成果の概要(和文)：枯草菌から発見した、翻訳後修飾によるトリプトファン残基のイソプレニル化の普遍性の解明を目的として、まず、修飾酵素に着目し、活性に必要なアミノ酸残基を特定した。次に、その情報を元に、門の異なる細菌からファルネシルトリプトファンを有する新規ペプチドを発見した。さらに、その修飾酵素のX線結晶構造解析を行い、その結果を元に探索した結果、翻訳後修飾によるトリプトファン残基のイソプレニル化は様々な門の細菌に広く存在することが判明した。

また、納豆菌由来の納豆のネバネバを誘導するファルネシルトリプトファンを有する新規ペプチドを発見した。さらに、この翻訳後修飾は幅広い基質許容性を示すことが判明した。

研究成果の概要(英文)： Post-translational isoprenylation of a tryptophan residue was first found in a prokaryotes *Bacillus subtilis*. In order to evaluate the diversity of post-translational isoprenylation, we focused on the modification enzymes. Based on the information of the essential amino acid residues for the isoprenylation activity, a novel Trp-farnesyltransferase and a novel Trp-farnesylated peptide were found in another phyla of bacteria. Then, X-ray crystal analysis of the Trp-farnesyltransferase was carried out, and then genome mining for proteins sharing the structural features of the enzyme revealed that post-translational isoprenylation of tryptophan was widely distributed in several phyla of bacteria.

In addition, a novel Trp-farnesylated peptide involved in the formation of sticky biofilm was found from *B. subtilis* subsp. *natto*. Then, detailed farnesylation analyses of the enzyme revealed that post-translationally isoprenylating enzyme for Trp residue exhibited broad substrate tolerance.

研究分野：天然物化学

キーワード：クオラムセンシング 翻訳後修飾 枯草菌 トリプトファン

## 1. 研究開始当初の背景

翻訳後修飾は、機能発現の動的制御において中心的な役割を果たしており、既に様々なアミノ酸上において様々な修飾様式が知られている。その一つにイソプレニル化があり、この修飾は、担子菌のペプチドフェロモンの C 末端側のシステイン残基において初めて発見された。その後、真核生物に普遍的に存在する機能発現に必須な翻訳後修飾であることが明らかとなり、例えば、ガン遺伝子産物であるヒト Ras の機能制御への関与から、抗がん剤の標的タンパク候補となるなど、様々な分野で研究が進められている。一方、申請者らは、枯草菌の DNA 形質転換を誘導するオリゴペプチド型のクオラムセンシングフェロモンである ComX フェロモンにおいて、C 末端側のトリプトファンが環化を伴うイソプレニル化されていることを解明し、原核生物にも翻訳後修飾によるイソプレニル化が存在することを初めて明らかにした (図 1)。さらに、ComX フェロモンはアミノ酸 6~10 残基からなるオリゴペプチドであり、菌株ごとに大きく異なるアミノ酸配列を有しているが、C 末端から 3 番目もしくは 4 番目に存在するトリプトファン残基が、ゲラニル化もしくはファルネシル化され、さらにプロリン様の 5 員環が形成されていること、この修飾構造が機能発現に必須であることも明らかにしたが、今のところ、枯草菌においてのみ確認されている。しかし、ComX フェロモンは不安定であるため、常法のエドマン分解法では検出不可能であり、また、分泌量が少なく難溶性であるため、枯草菌培養液から単離・構造決定を行うことは困難であり、さらに、相同性も見いだせなかったことから、他の生物に同様の修飾ペプチドが存在していても見過ごされている可能性があると考えられた。

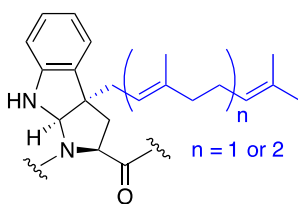


図 1. イソプレニルトリプトワンの化学構造

## 2. 研究の目的

以上のような研究開始当初の背景から、申請者は、翻訳後修飾によるイソプレニル化は全生物に普遍的に存在し、トリプトワンのイソプレニル化はプロトタイプであり、進化の過程でシステインへ変化したのではないかと考えた。

細菌はクオラムセンシングと呼ばれる細胞密度依存的な遺伝子発現を行っており、誘導

される現象は、フィルターのかまりや日和見感染の原因となるバイオフィルムの形成、抗生物質や毒素の生合成、孢子形成や形質転換など、実に様々である。特に、クオラムセンシング機構を阻害することで病原性毒素の生合成を抑制できるため、薬剤耐性菌の発生を抑えた新規抗細菌剤の研究開発が世界中で精力的に進められている。クオラムセンシングにおいては、ComX フェロモンを含めたオリゴペプチドが、センサー物質 (フェロモン) として分泌されており、同種の修飾ペプチドが他の細菌から発見された場合、生命現象を制御する未知の機能を有しているフェロモンである可能性は極めて高い。実際、枯草菌が属するバチルス属では、納豆菌では糸引きの原因物質 (ポリガンマグルタミン酸, PGA) の生合成、セレウス菌では食中毒、炭疽菌では感染症の原因となる孢子形成といった現象に *comX* 遺伝子クラスターの関与が示唆されている。そこで、翻訳後修飾によるイソプレニル化の分子レベルでの機能解明研究を行うことにした。

## 3. 研究の方法

ComX フェロモンのアミノ酸配列は菌株ごとに異なり、また、トリプトファン以外のアミノ酸残基は活性発現に必須でないため、ComX フェロモンのアミノ酸配列をクエリーにした BLAST 相同性検索を行っても優位な結果は得られない。しかし、ComX フェロモンの前駆体 ComX の N 末端側には各菌株共通のアミノ酸配列が存在することから、ComX が修飾酵素 ComQ に認識、修飾されるために必要なアミノ酸配列を解明する。すなわち、6 菌株に共通して保存されている ComX の N 末端側のアミノ酸配列のトランケート体を作製し、ComQ による *in vitro* 反応により ComX フェロモンが生合成されるかどうかを調べ、必須アミノ酸残基を特定する。得られたアミノ酸残基を有し、C 末端側にトリプトファンを有する短鎖ペプチドをコードする遺伝子を探査することで、トリプトファンイソプレニル化ペプチドを探査する。

一方で、修飾酵素 ComQ に着目した、ゲノムマイニングにより、トリプトファンイソプレニル化酵素を探査することも合わせて行う。しかしながら、ComQ は、既知のイソプレニル化酵素とは相同性はないが、テルペン類の生合成前駆体であるイソプレニルリン酸の生合成酵素 (IPPS) と相同性があるため、ComQ を指標に BLAST 相同性検索を行っても、既知の IPPS が検出されてしまう。また、未知の酵素が検出されても、それが IPPS であるかトリプトファン修飾酵素であるか区別がつかない。そこでまず、ComQ が、ComX のトリプトファン残基を認識し、イソプレニル

化するために必要なアミノ酸配列を決定する。特に、IPPase は、DDxxD のアミノ酸配列を有する 2 カ所のアスパラギン酸リッチモチーフ (FARM, SARM) を有しており、FARM はゲラニルニリン酸 (GPP) またはファルネシルニリン酸 (FPP) と、SARM はイソペンテニルピロリン酸 (IPP) と、それぞれ  $Mg^{2+}$  を介して結合し、縮合反応を触媒する。それに対し ComQ では、FARM はよく保存されているが、SARM は保存されていないため、SARM が ComX のトリプトファン結合部位である可能性が高い。そこで、SARM およびその近傍のアミノ酸残基を変異させた ComQ 変異体を *comQ* 遺伝子を導入した大腸菌を用いてそれぞれ作成し、GPP または FPP 存在下、別途、固相合成した ComX ペプチドとの *in vitro* 酵素反応によって ComQ における ComX 認識に必要なアミノ酸配列を解明する。

次に決定した ComX と ComQ のコンセンサス配列をコードする遺伝子クラスターを有する生物種をゲノム配列のデータベースから検索し、その遺伝子クラスターを有するプラスミドを候補細菌の DNA を鋳型に作成し、大腸菌に導入して過剰発現させる。作成した大腸菌の培養液からイソプレニルトリプトファン含有ペプチドを ComX フェロモン検出法を参考にした LC-MS/MS 分析を行い、MS/MS 分析を同時に行うことでアミノ酸配列を解析し、トリプトファンの分子量がイソプレニル基分増大していることを明らかにする。さらに、固相ペプチド合成法により、修飾ペプチドを化学合成し、両者を比較することで、その化学構造を証明する。

さらに、候補細菌における生理活性を調べる。化学合成より得られた修飾ペプチドを用いて、フェロモンであれば数 nM の濃度で毒素の生成や孢子形成などの生理活性を示すはずである。また、関連遺伝子のトランスクリプトーム解析を行い、イソプレニルトリプトファンを有する修飾ペプチドが、細胞密度依存的な遺伝子発現の変化を誘導するペプチドフェロモンであることを証明する。

さらに、既に IPPS に関しては X 線結晶構造解析が行われており、FPP の類縁体である FSPP との複合体結晶も報告されているが、残念ながら IPPS の結晶構造からは ComQ の立体モデルを導くことはできないため、ComQ または新規トリプトファンイソプレニル化酵素を用いて X 線結晶構造解析を行い、基質認識や反応メカニズムの詳細な解析を行う。

#### 4. 研究成果

まず、前駆体 ComX が修飾酵素 ComQ に認識、修飾されるために重要な役割を果たす ComX の N 末端側のアミノ酸配列を解明するために、我々の構築した *in vitro* 反応系を用い

て、ComX の N 末端側のアミノ酸配列のトランケート体との反応を行なった結果、前駆体 ComX の N 末端アミノ酸は ComQ の認識には重要ではないことが判明した。これは、ComQ は非常に幅広い基質受け入れ能力を有していることが明らかとなった一方、ComX の配列からは新規修飾ペプチドを探索することが困難であることが明らかとなった。

次に、ComQ の pseudo-SARM (IPPS の SARM に相当) およびその近傍のアミノ酸残基を変異させた各種変異体を作成し、我々の構築した *in vitro* 反応系を用いて、合成 ComX との反応を行った結果、ComQ の pseudo-SARM は NDxxx の配列が重要であることが判明した。特に 1 番目のアミノ酸は D ではないことが重要であり、これは IPPS の SARM が DDxxD であり、1 番目のアミノ酸が D であることが必須であることとは異なる結果となった。

そこで、ComQ を指標に BLAST 相同性検索を行って得られた候補タンパク質のうち、(pseudo-)SARM 部分が NDxxx の配列を有する枯草菌以外の細菌由来のタンパク質を選別したところ、クロロフレキサス門の細菌由来のタンパク質 SthQ が見いだされた。さらに、そのすぐ隣の遺伝子は C 末端から 2 および 3 番目にトリプトファンを有する短鎖ペプチド SthX をコードしていた。そこで、これら *sthQX* 遺伝子クラスターを有するプラスミドを候補細菌を鋳型に作製し、大腸菌に導入して過剰発現を試みたが、残念ながら発現しなかったため、SthQ のみ、および、SthX のみの過剰発現大腸菌を作製し、構築した *in vitro* 反応系を参考に反応を行った結果、SthX の C 末端 10 残基からなり、C 末端から 2 番目のトリプトファン残基がファルネシル化された修飾ペプチドを検出した。従って、SthX はトリプトファンのファルネシル化酵素であることが示された。残念ながら、得られた修飾ペプチドは非常に不安定で精製が困難であったので、次に予想される化学構造を有する修飾ペプチドを化学合成し、*in vitro* 反応生成物と比較した。その結果、修飾 SthX ペプチドは ComX フェロモンと同様に C 末端から 2 番目のトリプトファン残基が環化を伴うファルネシル化されていることが判明した (図 2)。

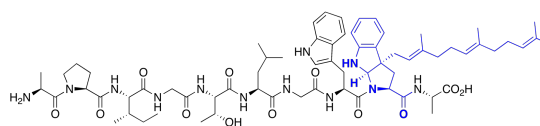


図 2. 修飾 SthX ペプチドの化学構造。

次に、生理活性を調べるために合成修飾ペプチドを加えて候補細菌を培養したところ、バイオフィームと見られる沈殿が生成した。これについては再現性に乏しいため、さらな

る条件検討が必要である。また、候補細菌の培養液中に含まれる修飾ペプチドを分析したところ、対数増殖期において修飾 SthX ペプチドの濃度が増大し、約 10 nM 程度となるが、定常期になると濃度が大幅に減少することが明らかとなり、修飾 SthX ペプチドがバイオフィルムの形成を誘導するクオラムセンシングフェロモンとして機能していることが示唆された。なお、*sthQX* 遺伝子を含む関連遺伝子のトランスクリプトーム解析を行ったがバックグラウンドの値が高かったため、さらなる条件検討が必要である。

一方で、修飾酵素 ComQ の基質認識機構やイソプレニル化の詳細を明らかにすべく、トリプトファンイソプレニル化酵素の X 線結晶構造解析を行った。残念ながら、ComQ の結晶化には現在のところ成功していないものの、SthQ について結晶化に成功し、構造を明らかにすることが出来た (図 3)。得られた SthQ の結晶構造を既知の IPPS と比較すると、確かに両酵素の構造はよく似ており、また、FPP のミミックであるファルネシルチオニリン酸 (FSPP) との複合体結晶の構造解析から、SthQ の FARM が FPP の結合部位であることが明らかとなったが、トリプトファンイソプレニル化酵素固有の特徴もいくつか見られた。まず、IPPS は基質を取り込むことでオープンフォームからクローズドフォームへと構造が変化するのだが、SthQ ではアポ体と FSPP との複合体ではそれほど大きな構造変化が起きていなかった。興味深いことに、SthQ のアポ体と FSPP の複合体は、IPPS のオープンフォームよりもクローズドフォームとより構造が近かった。さらに、IPPS のクローズドフォームは FARM と SARM の C 末端側に存在するループ構造が変化して、基質結合ポケットにフタをすることで引き起こされるのだが、SthQ では FARM と SARM の C 末端側にはループ構造が短いもしくは存在しないことが判明した。これらの特徴は IPP よりも大きな基質ペプチドを受け入れることを合理的に説明できることから、トリプトファンイソプレニル化酵素に特徴的である。

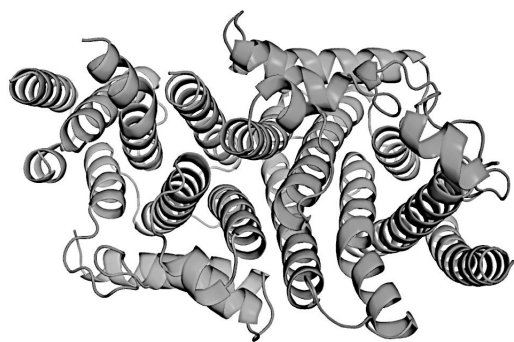


図 3. SthQ の結晶構造。

この結果を基に、ComQ を指標に BLAST 相同性検索 (e-value < 1) を行って得られた候補タンパク質約 30,000 のうち、FARM を有し (DD/ExxD)、pseudo-SARM を有し (NDxxx)、C 末端側にはループ構造が短いもしくは存在しない枯草菌以外の細菌由来のタンパク質を選別したところ、様々な細菌由来のトリプトファンイソプレニル化酵素が見いだされ、翻訳後修飾によるトリプトファン残基のイソプレニル化は様々細菌に広く見られる翻訳後修飾の一つであることが判明した。実際に、枯草菌が属する Firmicutes 門では bacilli 以外のクロストリジア綱が、それ以外の門では、クロコフレキサス門、放線菌門、シアノバクテリア門から候補が見つかりシアノバクテリア門以外の門の候補タンパク質においては、まだ予備実験ではあるものの、トリプトファンのイソプレニル化反応を触媒する酵素であることが判明している。

一方、納豆は大豆の発酵食品だが、その生産菌である納豆菌は、枯草菌の近縁種にあたる。従って、両細菌は遺伝子が非常によく似ているのだが、表現型における枯草菌と納豆菌の最も大きな違いは、バイオフィルムの形成にあり、納豆菌は納豆特有のネバネバを生み出す PGA を生合成する。この PGA 合成に *comQXnatto* 遺伝子クラスターが関与している、すなわち、納豆菌由来の ComXnatto フェロモンがポリガンマグルタミン酸の生合成を誘導するとされているが、実際に ComXnatto フェロモンが確認されていない。そこで同様に納豆菌由来の *comQXnatto* 遺伝子クラスターを発現させた大腸菌の培養液を LC-MS を用いて分析した結果、73 アミノ酸からなる ComXnatto の 53 番目から 58 番目のアミノ酸残基に相当する配列を有し、C 末端から 20 番目のトリプトファン残基がファルネシル化された ComXnatto フェロモンを見いだした (図 4)。さらに化学合成を行い、このペプチドが納豆のネバネバの原因物質であるポリガンマグルタミン酸の生合成を促進させる ComXnatto フェロモンであることを明らかにした。

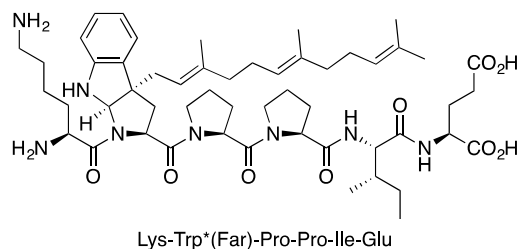


図 4. ComXnatto フェロモンの化学構造。

この結果は従来の ComX フェロモンとはいくつか異なっていた。まず、前駆体ペプチド

ComXnatto の C 末端から 2~4 番目にはトリプトファン残基が存在せず、C 末端から 20 番目にトリプトファン残基が唯一存在し、環化を伴うファルネシル化されていること、また、ComXnatto の N 末端側だけでなく、C 末端側もプロセシングされて ComXnatto フェロモンが生合成されることである。次に、ComQnatto と前駆体ペプチド ComXnatto の *in vitro* 反応を行った。その結果、C 末端から 20 番目のトリプトファン残基がファルネシル化された ComXnatto を見いだした。続いて、様々な長さのペプチドを調製し、同様に *in vitro* 反応を行った結果、驚くべきことに ComQnatto はトリプトファン単体ですら基質として認識して、ファルネシル化できることが明らかとなった。

以上の結果から、トリプトファン残基のイソプレニル化酵素は、極めて基質許容性が高く、基質のトリプトファン残基は必ずしも C 末端側にあるわけではないことが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- 1) M. Okada,\* T. Sugita, I. Abe. Posttranslational Isoprenylation of Tryptophan in Bacteria. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 338–346. DOI: 10.3762/bjoc.13.37. (査読有)
- 2) L. Zhang,\* T. Hashimoto, B. Qin, J. Hashimoto, I. Kozono, T. Kawahara, M. Okada, T. Awakawa, T. Ito, Y. Asakawa, M. Ueki, S. Takahashi, H. Osada, T. Wakimoto, H. Ikeda, K. Shin-ya, I. Abe.\* Characterization of giant modular PKSs provides insight into genetic mechanism for structural diversification of aminopolyol polyketides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, in press. DOI: 10.1002/anie.201611371. (査読有)
- 3) M. Okada,\* T. Sugita, K. Akita, T. Tian, C. Li, T. Mori, and I. Abe.\* Stereospecific prenylation of tryptophan by a cyanobacterial post-translational modification enzyme. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9639–9644. DOI: 10.1039/C6OB01759B. (査読有)
- 4) T. Mori, L. Zhang, T. Awakawa, S. Hoshino, M. Okada, H. Morita, and I. Abe.\* Manipulation of prenylation reactions by structure-based engineering of bacterial indolactam prenyltransferases. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10849. DOI: 10.1038/ncomms10849. (査読有)
- 5) Y. Matsuda, T. Mitsuhashi, S. Lee, M. Hoshino, T. Mori, M. Okada, H. Zhang, F. Hayashi, M. Fujita,\* and I. Abe.\* Astellifadiene, A Unique Tetracyclic Fungal Sesterterpene: Structure Determination by an NMR-Coupled Crystalline Sponge Method and Elucidation of its Biosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5785–5788. DOI: 10.1002/anie.201601448. (査読有)
- 6) S. Hoshino, M. Okada, H. Onaka, and I. Abe.\* Effective production of aromatic polyketides in *Streptomyces* bacteria using combined-culture method. *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 979–981. (査読有)
- 7) B. Qin, Y. Matsuda, T. Mori, M. Okada, Z. Quan, T. Mitsuhashi, T. Wakimoto, and I. Abe.\* An Unusual Chimeric Diterpene Synthase from *Emericella varicolor* and Its Functional Conversion to a Sesterterpene Synthase by Domain Swapping. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1658–1661. DOI: 10.1002/anie.201509263. (査読有)
- 8) M. Okada,\* Y. Nakamura, S. Hayashi, K. Ozaki, and S. Usami. Chemical Structure and Biological Activity of a Quorum Sensing Pheromone from *Bacillus subtilis* subsp. *natto*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4293–4296. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.07.083. (査読有)
- 9) S. Hayashi, S. Usami, Y. Nakamura, K. Ozaki, and M. Okada.\* Identification of a Quorum Sensing Pheromone Posttranslationally Farnesylated at the Internal Tryptophan Residue from *Bacillus subtilis* subsp. *natto*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2015**, *79*, 1567–1569. DOI: 10.1080/09168451.2015.1032884. (査読有)
- 10) M. Okada, A. Ishihara, R. Yamasaki, F. Tsuji, S. Hayashi, S. Usami, and Y. Sakagami.\* A region corresponding to second aspartate-rich motif in tryptophan isoprenylating enzyme, ComQ, serves as a substrate-binding site. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2014**, *78*, 550–555. DOI: 10.1080/09168451.2014.891932. (査読有)
- 11) H. Kasai,\* T. Murakami, Y. Ikuta, Y. Koseki, K. Baba, H. Oikawa, H. Nakanishi, M. Okada, M. Shoji, M. Ueda, H. Imahori, and M. Hashida. Creation of pure nanodrugs and their anticancer properties. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10315–10318. DOI: 10.1002/anie.201204596. (査読有)
- 12) F. Tsuji, A. Ishihara, A. Nakagawa, M. Okada, S. Kitamura, K. Kanamaru, Y. Masuda, K. Murakami, K. Irie, and Y. Sakagami.\* Lack of the consensus sequence necessary for tryptophan prenylation in the ComX pheromone precursor. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2012**, *76*, 1492–1496. DOI: 10.1271/bbb.120206. (査読有)

〔学会発表〕(計 11 件)

- 1) M. Okada. Post-translational prenylation of tryptophan. 日本化学会第 97 春季年会 International Symposium on Molecular Science, 2017 年 3 月 18 日, 慶應義塾大学 (神奈川県・横浜市).
- 2) 岡田 正弘. 翻訳後修飾によるトリプトファンのイソプレニル化. 高分子・ハイブリッド材料研究センター (PHyM) 若手フォーラム, 2017 年 2 月 27 日, 東北大学 (宮城県・仙台市).
- 3) 岡田 正弘. 翻訳後修飾によるトリプトファンのイソプレニル化. 第 78 回講演会 有機

化学研究会 (白鷺セミナー), 2016年12月6日, 大阪府立大学 (大阪府・堺市).

4) M. Okada. Post-translational prenylation of a tryptophan residue in quorum sensing pheromones. 1st International Conference on Advance Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (ICAPPS), October 21, **2016**, Jakarta (Indonesia).

5) 岡田 正弘. 翻訳後修飾によるトリプトファンのイソプレニル化. 日本農芸化学会関東支部 2016年度例会, 2016年6月25日, 東京農業大学 (東京都・世田谷区).

6) M. Okada. Posttranslational Isoprenylation of Tryptophan. Pacificchem 2015, December 20, **2015**, Honolulu (USA).

7) M. Okada. Post-Translational Isoprenylation of Tryptophan. The Scripps Institution of Oceanography symposium. July 31, **2015**, Scripps Institution of Oceanography, San Diego (USA).

8) 岡田 正弘. クオラムセンシングフェロモンに見られる翻訳後修飾の解明研究 ~トリプトファンのイソプレニル化~, 高磁場・高感度 NMR 利活用促進のための天然物関連シンポジウム, 2015年8月21日, 理化学研究所・横浜キャンパス (神奈川県・横浜市).

9) 岡田 正弘. トリプトファンイソプレニルトランスフェラーゼの普遍性の解明. 第9回生合成勉強会 ("生合成マシナリー"第5回若手シンポジウム), 2013年8月3日, 東京大学 (東京都・文京区).

10) 岡田 正弘. 生理活性ペプチドの翻訳後修飾によるイソプレニル化. 故坂神洋次教授追悼記念講演会, 2013年5月18日, 名古屋大学 (愛知県・名古屋市).

11) M. Okada. Peptide isoprenylation. International Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology 2012, November 23, **2012**, Zhejiang University (浙江大学), Hangzhou (杭州) (China).

〔図書〕(計1件)

1) 岡田正弘 (編集者: 南基泰, 山木昭平), 環境と生物と生理活性物質. 環境生物学序論, 風媒社, **2014**, 63-64.

〔その他〕

ホームページ

HP: <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tennen/head.htm>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

研究代表者

岡田 正弘 (Okada Masahiro)

東京大学・大学院薬学系研究科・准教授

研究者番号: 40377792