

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：32660
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2014～2016
 課題番号：26288084
 研究課題名(和文) 3本鎖核酸結合蛋白質の3本鎖核酸認識の構造的基盤と人工的遺伝子発現制御への利用

 研究課題名(英文) Structural basis for triplex nucleic acid recognition of triplex DNA binding proteins and application of triplex DNA binding proteins to artificial regulation of target gene expression

 研究代表者
 鳥越 秀峰 (Torigoe, Hidetaka)

 東京理科大学・理学部・教授

 研究者番号：80227678

 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：3本鎖核酸は、1本鎖核酸が2本鎖DNAに結合して形成され、下流の遺伝子発現を制御する。3本鎖DNA結合蛋白質は3本鎖核酸に結合することで、下流の遺伝子発現制御に関与する可能性が考えられる。本研究では、3本鎖DNA結合蛋白質が3本鎖核酸を認識する立体構造的基盤を明らかにした。また、3本鎖核酸形成は生理的条件下で通常不安定であるが、3本鎖DNA結合蛋白質が共存すると3本鎖核酸形成が促進されることを明らかにした。また、3本鎖核酸が形成されると下流の遺伝子の転写が抑制され、短い転写産物RNAが得られることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Triplex nucleic acid is formed when a single-stranded oligonucleotide binds to the target duplex DNA. Triplex nucleic acid formation is involved in the regulation of the downstream target gene expression. Triplex DNA binding proteins may be possibly involved in the regulation of the downstream target gene expression by binding to the triplex nucleic acid. In this study, we revealed the structural basis for triplex nucleic acid recognition of triplex DNA binding proteins. Also, we found that triplex DNA binding proteins promoted triplex nucleic acid formation, although triplex nucleic acid formation was usually unstable under physiological condition. Furthermore, we found that triplex nucleic acid formation repressed downstream target gene transcription to yield shorter transcript RNA.

研究分野：核酸と核酸結合蛋白質の生物化学及び分子生物学

キーワード：3本鎖核酸結合蛋白質 3本鎖核酸 3本鎖核酸認識 超遠心分析 X線小角散乱 等温滴定型熱量計 3本鎖核酸形成促進 転写制御

1. 研究開始当初の背景

(1)3本鎖核酸

3本鎖核酸は、3本鎖核酸形成用1本鎖核酸(TFO: Triplex-Forming Oligonucleotide)が2本鎖DNAに結合して形成される(①,②)。標的遺伝子の発現制御領域の2本鎖DNAに、外部から加えたTFOが結合して3本鎖核酸を形成すると、立体障害で発現調節蛋白質が当該領域に結合できず、下流の標的遺伝子の発現を人工的に制御できる(①,②)。

3本鎖核酸には、ピリミジン塩基(C,T)からなるTFOが標的2本鎖DNAに平行に結合する平行型3本鎖核酸と、プリン塩基(A,G)からなるTFOが標的2本鎖DNAに反平行に結合する反平行型3本鎖核酸がある(①,②)。平行型3本鎖核酸形成時には、プロトン化C塩基(C⁺)がG:C塩基対に結合するため、平行型3本鎖核酸は酸性で安定であるが、中性で不安定である(①,②)。このため、平行型3本鎖核酸形成を利用した、生体内での人工的遺伝子発現制御は困難である。この改善のため、TFOの塩基や糖部に化学修飾を施し、平行型3本鎖核酸形成を中性で促進する研究が、筆者を含め国内外で進められている。一方、反平行型3本鎖核酸では、TFOがプリン塩基(A,G)からなるため、K⁺が存在する生理的条件下で、TFOが4本鎖核酸など自己会合体を形成し、標的2本鎖DNAに結合しにくく、反平行型3本鎖核酸は形成されにくい(①,②)。このため、反平行型3本鎖核酸形成の研究は遅れ、反平行型3本鎖核酸形成を生理的条件下で促進する研究は殆どない。

(2)3本鎖核酸結合蛋白質

2本鎖DNAの一部がほどけて生じた1本鎖核酸が同じ2本鎖DNA上の他の領域に結合して、分子内で3本鎖核酸を形成する。出芽酵母STM1蛋白質(③)やヒトU2AF65蛋白質(④)は3本鎖核酸結合蛋白質であり、分子内で形成される反平行型3本鎖核酸に結合し、下流の遺伝子発現制御に関与する可能性が考えられる。U2AF65が大腸癌組織で3本鎖核酸に結合する活性は大腸癌の進行度や転移に伴って上昇する(④)。筆者はSTM1やU2AF65の部分欠失変異型蛋白質と反平行型3本鎖の結合能を解析し、STM1ではN末端113アミノ酸残基が、U2AF65ではN末端98アミノ酸残基が反平行型3本鎖との結合に必要な3本鎖DNA結合ドメイン(TBD)であることを解明している。また、STM1TBDやU2AF65TBDが1本鎖や2本鎖には結合せず、反平行型3本鎖のみに特異的に結合すること、STM1TBDやU2AF65TBDが反平行型3本鎖の塩基配列よりも反平行型3本鎖の形状を認識して結合することを解明している。

2. 研究の目的

(1)3本鎖DNA結合蛋白質が反平行型3本鎖DNAを認識する立体構造的基盤の解明

3本鎖DNA結合ドメイン(TBD)と反平行型3本鎖DNAの複合体の3次元構造を解析する。また、TBD側に点変異を導入して反平行型3本鎖DNAとの結合活性の変化を解析し、結合に重要なTBD側のアミノ酸残基を解明する。以上より、3本鎖DNA結合蛋白質が反平行型3本鎖DNAを認識する立体構造的基盤の解明を目的とする。

(2)3本鎖DNA結合蛋白質による反平行型3本鎖DNAの形成促進と、3本鎖DNA結合蛋白質を活用した、新規の人工的遺伝子発現制御法の開発

3本鎖DNA結合蛋白質が生理的条件下で塩基配列に関係なく反平行型3本鎖DNAに結合するならば、3本鎖DNA結合蛋白質は反平行型3本鎖DNAの形成促進に利用できると考え、検討する。また、分子内反平行型3本鎖DNAを形成し得る配列の下流にレポーター遺伝子を挿入した*in vitro*転写系を構築し、3本鎖DNA結合蛋白質存在下のほうが分子内反平行型3本鎖DNAが安定に形成され、レポーター遺伝子の発現を効率的に制御できるかを検討する。以上より、3本鎖DNA結合蛋白質を反平行型3本鎖DNA形成時に共存させることで、従来、未開拓であった、生理的条件下における反平行型3本鎖DNAの形成促進を可能とし、3本鎖DNA結合蛋白質を活用した、新規の人工的遺伝子発現制御法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1)3本鎖DNA結合蛋白質の3本鎖DNA結合ドメイン(TBD)の調製

野生型TBDをコードする遺伝子に一連の点変異を導入した、点変異型TBDの大腸菌内発現用プラスミドを構築した。これを大腸菌に導入し、一連の点変異型TBDを発現した。野生型TBDを単品に精製する方法と同様の方法で、イオン交換カラムと疎水性カラムを用いたHPLCで、可溶分画から一連の点変異型TBDを単品に精製した。

(2)TFOや標的2本鎖DNAや分子内3本鎖DNAの調製

TFOや標的2本鎖DNA用相補鎖オリゴヌクレオチドや分子内3本鎖DNA用オリゴヌクレオチドをDNA合成装置で合成し、逆相カラムを用いたHPLCで精製した。標的2本鎖DNA用相補鎖オリゴヌクレオチド同士や分子内3本鎖DNA用オリゴヌクレオチドを緩衝液に溶解し、90°Cで5分間加熱後、室温まで徐冷してアニーリングし、標的2本鎖DNAや分子内3本鎖DNAを形成した。

(3)TBD-3本鎖DNA複合体形成能のゲルシフト法による解析

一連の濃度のTBDと5'末端を³²Pで標識した3本鎖DNAを緩衝液中で混合後、室温でインキュベートした。これを未変性ポリア

クリルアミドゲルで電気泳動し、3本鎖 DNA 単独と TBD-3本鎖 DNA 複合体を分離した。50%の3本鎖 DNA が TBD-3本鎖 DNA 複合体を形成する TBD の濃度を、TBD-3本鎖 DNA 複合体形成の解離定数とした。

(4)TBD 単独や分子内 3 本鎖 DNA 単独や TBD-分子内 3本鎖 DNA 複合体の超遠心分析

TBD 単独や分子内 3 本鎖 DNA 単独や TBD-分子内 3本鎖 DNA 複合体を緩衝液に対して透析した。透析後の溶液を透析外液で希釈し、分析用超遠心システム(ベックマンコルター)による沈降速度法で測定した。得られたプロファイル解析し、沈降係数や摩擦比を求めた。法政大学の雲財 悟 准教授との共同研究で行なった。

(5)TBD 単独や分子内 3 本鎖 DNA 単独や TBD-分子内 3 本鎖 DNA 複合体の X 線小角散乱による分析

TBD 単独や分子内 3 本鎖 DNA 単独や TBD-分子内 3本鎖 DNA 複合体を緩衝液に対して透析した。透析後の溶液を透析外液で希釈し、Spring 8 の BL45-SAXS のゲル濾過カラム Superdex 200 を装着したシステムで X 線小角散乱を測定した。得られたデータを解析し、TBD 単独や分子内 3 本鎖 DNA 単独や TBD-分子内 3本鎖 DNA 複合体のビーズモデルを構築した。岐阜大学の藤澤 哲郎 教授との共同研究で行なった。

(6)TBD-分子内 3 本鎖 DNA 複合体形成の等温滴定型熱量計による解析

TBD と分子内 3 本鎖 DNA を緩衝液に対して透析した。透析後の溶液を透析外液で希釈し、等温滴定型熱量計(マルバーン)のセルに分子内 3 本鎖 DNA を充填した。シリンジ中の TBD を滴下し、発生する熱量を測定した。得られたプロファイル解析し、TBD-分子内 3 本鎖 DNA 複合体形成の結合比、結合定数、ギブス自由エネルギー変化、エンタルピー変化、エントロピー変化を求めた。

(7)3 本鎖 DNA 形成能のゲルシフト法による解析

一連の濃度の TFO と 5'末端を ^{32}P で標識した標的 2 本鎖 DNA を Mg^{2+} 含有緩衝液中で混合後、 37°C でインキュベートした。これを未変性ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、標的 2 本鎖 DNA と 3 本鎖 DNA を分離した。50%の標的 2 本鎖 DNA が 3 本鎖 DNA を形成する TFO の濃度を、3 本鎖 DNA 形成の解離定数とした。

(8)分子内 3 本鎖 DNA 形成が *in vitro* 転写系に及ぼす効果の解析

分子内 3 本鎖 DNA 形成配列を挿入したオリゴヌクレオチドを、 Mg^{2+} 含有緩衝液中で、 90°C で 5 分間加熱後、室温まで徐冷して分子内 3 本鎖 DNA を形成した。これを鋳型とし

て、T7 RNA ポリメラーゼと NTP と $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{CTP}$ を添加して 37°C で 60 分間インキュベートして、転写反応を行なった。DNaseI を添加して 37°C で 10 分間インキュベートして、鋳型 DNA を分解し、 $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ 標識された転写産物 RNA のみにした。これを変性ポリアクリルアミドゲルで電気泳動した。

4. 研究成果

(1)3 本鎖 DNA との結合に關与する TBD のアミノ酸残基の解析

3 本鎖 DNA 結合蛋白質の N 末端領域に位置する 3 本鎖 DNA 結合ドメイン(TBD)の塩基性アミノ酸残基 Lys, Arg を Ala に置換した点変異型 TBD を調製した。野生型 TBD と反平行型 3 本鎖 DNA の結合活性、および点変異型 TBD と反平行型 3 本鎖 DNA の結合活性をゲルシフト法で解析した。TBD の Lys, Arg を Ala に置換すると、反平行型 3 本鎖 DNA との結合活性が低下した。これより、TBD の Lys, Arg が、反平行型 3 本鎖 DNA との複合体形成に重要なアミノ酸残基であることが明らかとなった。

(2) TBD 単独や分子内 3 本鎖 DNA 単独や TBD-分子内 3 本鎖 DNA 複合体の超遠心分析

TBD と分子内 3 本鎖 DNA の複合体の高次構造や、分子内 3 本鎖 DNA との結合に伴う TBD の構造変化の可能性を検討するため、TBD 単独や分子内 3 本鎖 DNA 単独や TBD-分子内 3 本鎖 DNA 複合体の沈降係数や摩擦比を超遠心分析で解析した。TBD 単独の沈降係数は 1.1 S であり、摩擦比は 1.86 であり、TBD の濃度に対する依存性は無かった。分子内 3 本鎖 DNA 単独の沈降係数は 2.4 S であり、摩擦比は 1.58 であり、分子内 3 本鎖 DNA の濃度に対する依存性は無かった。TBD 単独でも分子内 3 本鎖 DNA 単独でも濃度依存性が無かったことから、TBD も分子内 3 本鎖 DNA も単量体で存在していた。また、超遠心分析から求められる、球状蛋白質の摩擦比は通常 1.1-1.3 程度である。しかし、TBD 単独でも分子内 3 本鎖 DNA 単独でも、これよりも非常に大きな値を示したことから、TBD も分子内 3 本鎖 DNA も球状から逸脱した細長い形状を有していた。TBD は天然変性状態であると考えられた。

一方、TBD-分子内 3 本鎖 DNA 複合体の沈降係数は、奇妙なことに分子内 3 本鎖 DNA 単独の沈降係数とほとんど同じ値であった。下記の(4)の等温滴定型熱量計による解析で示すように、TBD と分子内 3 本鎖 DNA の結合定数が 10^5 M^{-1} 程度であり、大きな値ではなかったことから、超遠心分析を行なう濃度では、TBD-分子内 3 本鎖 DNA 複合体がほとんど形成されていない可能性が考えられた。

(3)TBD 単独や分子内 3 本鎖 DNA 単独や TBD-分子内 3 本鎖 DNA 複合体の X 線小角散乱による分析

TBDと分子内3本鎖DNAの複合体の高次構造や、分子内3本鎖DNAとの結合に伴うTBDの構造変化の可能性を検討するため、TBD単独や分子内3本鎖DNA単独やTBD-分子内3本鎖DNA複合体をX線小角散乱で解析した。TBD単独でも分子内3本鎖DNA単独でも、これらは球状から逸脱した細長い形状を有していた。上記の(2)の超遠心分析から得られた結果と一致した。

一方、TBD-分子内3本鎖DNA複合体では、細長いTBDの末端に分子内3本鎖DNAが結合するビーズモデルが得られた。分子内3本鎖DNAとの結合に伴うTBDの大きな構造変化は見られなかった。また、TBDのN末端側が分子内3本鎖DNAとは結合せず、TBDのC末端側が分子内3本鎖DNAと結合するモデルが得られたが、TBDのN末端側とC末端側が逆になっている可能性も完全には払拭できなかった。得られたビーズモデルを検証するため、TBDのN末端側を欠損し、TBDのC末端側のみにした蛋白質を調製し、分子内3本鎖DNAとの結合を解析する予定である。

(4) TBD-分子内3本鎖DNA複合体形成の等温滴定型熱量計による解析

TBDと分子内3本鎖DNAの結合の熱力学的特性を等温滴定型熱量計で解析した。結合比はほぼ1であり、TBDと分子内3本鎖DNAは1:1で結合した。結合定数は 10^5 M^{-1} 程度であった。2本鎖DNAの塩基配列を特異的に認識して結合する2本鎖DNA結合ドメインと2本鎖DNAの結合の結合定数と比較して、TBDと分子内3本鎖DNAの結合の結合定数は小さかった。これより、TBDは分子内3本鎖DNAに塩基配列非特異的に結合すると考えられる。TBDが反平行型3本鎖DNAの塩基配列よりも反平行型3本鎖DNAの形状を認識して結合するという筆者の従来の知見と一致する結果が得られた。また、エントロピー変化が負の値であった。2本鎖DNA結合ドメインが2本鎖DNAに塩基配列特異的に結合する際には、脱水和に基づく正の値のエントロピー変化が通常観測される。TBDが分子内3本鎖DNAに結合する際には、この脱水和に基づく正の値のエントロピー変化の寄与に加えて、天然変性領域であるTBDが分子内3本鎖DNAに結合する際に折り畳まり、この構造変化に基づく負のエントロピー変化の寄与があり、全体として負の値のエントロピー変化が観測されたと考えられる。

(5) TBDの共存による反平行型3本鎖DNAの形成促進に関する解析

TBDが生理的条件下で反平行型3本鎖DNAに塩基配列に関係なく結合するならば、TBDは反平行型3本鎖DNAの形成促進に利用できると考え、検討することにした。このため、TBD非存在下と存在下で、生理的条件下における反平行型3本鎖DNAの形成能をゲルシフ

ト法で解析した。TBD存在下ではTBD非存在下に比べて、生理的条件下における反平行型3本鎖DNAの形成能が促進された。また、促進の程度に差はあるものの、反平行3本鎖DNAの塩基配列に関係なく、反平行型3本鎖DNAの形成能が促進された。これは、TBDが反平行型3本鎖DNAの塩基配列よりも反平行型3本鎖DNAの形状を認識して結合するためと考えられる。

(6) 分子内3本鎖DNA形成が *in vitro* 転写系に及ぼす効果の解析

標的遺伝子の $5'$ 上流に形成された分子内3本鎖DNAが転写活性に及ぼす影響を、T7RNAポリメラーゼによる*in vitro*転写系で解析した。T7プロモーター配列の下流に、分子内3本鎖DNA形成配列を挿入したDNAを鋳型として、T7RNAポリメラーゼによる転写反応を行ない、転写産物RNAを解析した。また、標的遺伝子の $5'$ 上流に挿入した分子内3本鎖DNAの熱安定性をUV meltingで解析し、分子内3本鎖DNAの50%が融解する融解温度 T_m を解析し、分子内3本鎖DNAの熱安定性を評価した。分子内3本鎖DNAの熱安定性が高い場合に、T7RNAポリメラーゼによる転写活性が効率的に抑制され、短い転写産物が大量に観察された。熱安定性の高い分子内3本鎖DNAのほうが転写活性を効果的に抑制すると考えられる。

<引用文献>

- ① Buske, F. A., Mattick, J. S., Bailey, T. L., Potential *in vivo* roles of nucleic acid triple-helices, *RNA Biology*, 8, 2011, 427-439.
- ② Bacolla, A., Wang, G., Vasquez, K.M., New perspectives on DNA and RNA triplexes as effectors of biological activity, *PLOS Genet.*, 11, 2015, e1005696
- ③ Nelson, L.D., Musso, M., Van Dyke, M.W., The yeast STM1 gene encodes a purine motif triple helical DNA-binding protein, *J. Biol. Chem.*, 275, 2000, 5573-5581
- ④ Nelson, L. D., Bender, C., Mannsperger, H., Buergy, D., Kambakamba, P., Mudduluru, G., Korf, U., Hughes, D., Van Dyke M.W., Allgayer, H., Triplex DNA-binding proteins are associated with clinical outcomes revealed by proteomic measurements in patients with colorectal cancer, *Molecular Cancer*, 11, 2012, 38

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

- ① Kondo, J., Nomura, Y., Kitahara, Y., Obika, S., Torigoe, H., The crystal

structure of a 2',4'-BNANC[N-Me]-modified antisense gapmer in complex with the target RNA, Chem. Commun., 査読有, 52, 2016, pp.2354-2357
DOI: 10.1039/c5cc08300a

[学会発表] (計 15 件)

- ①木内一樹、杉山航太、岸遼太郎、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰 "3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構と遺伝子発現制御機構" 第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- ②Kiuchi, K., Sugiyama, K., Kishi, R., Unzai, S., Torigoe, H. "Molecular Mechanism of the Triplex DNA-binding Protein to Recognize Triplex DNA" 第 54 回日本生物物理学会年会、2016 年 11 月 26 日、つくば国際会議場(茨城県つくば市)
- ③Sugiyama, K., Kiuchi, K., Torigoe, H. "Effect of Triplex DNA Formation and Triplex DNA Binding Proteins on Transcriptional Activity of T7 RNA Polymerase", The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, September 28, 2016, 熊本大学(熊本県熊本市)
- ④杉山航太、木内一樹、鳥越秀峰 "3 本鎖 DNA 形成および 3 本鎖 DNA 結合蛋白質が T7 RNA ポリメラーゼの転写活性に及ぼす影響" 日本化学会第 96 春期年会、2016 年 3 月 25 日、同志社大学(京都府京田辺市)
- ⑤木内一樹、佐々木澄美、杉山航太、間瀬貴久江、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰 "人工的遺伝子発現制御法であるアンチジーン法の実用化を指向した 3 本鎖 DNA 結合蛋白質 STM1 による 3 本鎖 DNA 形成促進" 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、2015 年 12 月 2 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
- ⑥木内一樹、間瀬貴久江、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰 "3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構" 第 5 回日本化学会化学フェスタ 2015、2015 年 10 月 15 日、タワーホール船堀(東京都江戸川区)
- ⑦鳥越秀峰、小比賀聡、佐々木澄美 "3 本鎖核酸形成用単鎖核酸の化学修飾が 3 本鎖核酸形成に及ぼす効果" 第 51 回熱測定討論会、2015 年 10 月 9 日、東京電機大学(埼玉県鳩山市)
- ⑧Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., Katayama, T., Torigoe, H. "Molecular Mechanism of Triplex DNA-binding Proteins to Recognize Triplex DNA" The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, September 23, 2015, イーグレ姫路(兵庫県姫路市)
- ⑨Torigoe, H., Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., Katayama, T. "Molecular Mechanism of Triplex DNA-Binding Proteins to Recognize Triplex DNA" 第 53 回日本生物物理学会年会、2015 年 9 月 13 日、金沢大学(石川県金沢市)
- ⑩Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., Katayama, T., Torigoe, H. "Mechanism of Triplex DNA-Binding Proteins to Recognize Triplex DNA" 第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 27 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- ⑪Torigoe, H., Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., Katayama, T. "Molecular Mechanism of Triplex DNA-Binding Proteins to Recognize Triplex DNA" The 41st International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014, November 6, 2014, 北九州国際会議場(福岡県北九州市)
- ⑫Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., Katayama, T., Torigoe, H. "Promotion of Antiparallel Triplex DNA Formation by Budding Yeast Triplex DNA Binding Protein Stm1" The 41st International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014, November 5, 2014, 北九州国際会議場(福岡県北九州市)
- ⑬木内一樹、間瀬貴久江、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰 "3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構の解析" 第 87 回日本生化学会大会、2014 年 10 月 16 日、京都国際会館(京都府京都市)
- ⑭木内一樹、間瀬貴久江、鳥越秀峰 "3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構" 第 8 回バイオ関連化学シンポジウム、2014 年 9 月 12 日、岡山大学(岡山県岡山市)
- ⑮木内一樹、間瀬貴久江、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰 "3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構" 第 14 回日本蛋白質科学会年会、2014 年 6 月 26 日、ワークピア横浜(神奈川県横浜市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鳥越秀峰 (TORIGOE, Hidetaka)
東京理科大学・理学部・教授
研究者番号：80227678

(2) 連携研究者

野村 祐介 (NOMURA, Yuusuke)
国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・
任期付研究員
研究者番号：10609308

(3) 研究協力者

木内 一樹 (KIUCHI, Kazuki)
杉山 航太 (SUGIYAMA, Kohta)
岸 遼太郎 (KISHI, Ryotaro)