

平成 30 年 5 月 7 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26505009

研究課題名(和文) 結晶構造解析できないタンパク質の気相および溶液における構造の比較

研究課題名(英文) Characterization of gas- and solution-phase structures of not crystallizable proteins

研究代表者

明石 知子 (AKASHI, Satoko)

横浜市立大学・生命医科学研究科・准教授

研究者番号：10280728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：結晶化できないために構造解析が困難な天然変性領域を含むタンパク質の気相および溶液における構造について、イオンモビリティ質量分析(IM-MS)とX線小角散乱(SAXS)および分子動力学シミュレーション(MD simulation)を組み合わせて解析した。200 kDaを超える巨大分子であるヌクレオソームコアのESI-MSで観測される構造について、計算科学を用いてテイル部分を含めた解析を試みた。さらに、結晶構造解析が困難なCGリッチなDNAを用いたヌクレオソームコアの特性解析を目指して試料調製した。

研究成果の概要(英文)：The gas-phase and solution structures of not crystallizable proteins with intrinsically disordered regions were characterized by ion mobility mass spectrometry (IM-MS) in combination with small angle X-ray scattering (SAXS) analysis and molecular dynamics simulation (MD simulation). To analyze the structures observed in the ESI mass spectra, computational calculations were performed for the canonical nucleosome core particle. To characterize the structure of nucleosome core particle with CG-rich DNA sequence, sample preparation was examined with 147 bp-DNA fragment.

研究分野：構造生物化学

キーワード：蛋白質 生体分子 分析科学 質量分析

1. 研究開始当初の背景

質量分析ではネイティブに近い条件で試料調製しナノエレクトロスプレー(nanoESI)でソフトにイオン化することで、ネイティブな複合体の状態と矛盾しない質量を与えることが、これまでの研究で明らかになっている。私たちも、これまでに、ヒト基本転写因子 TFIIE および TFIIF (Proteins 2005、Protein Sci. 2008) Bacillus 属の転写翻訳制御因子 TRAP - anti-TRAP 複合体(PNAS 2009, Anal Chem 2009)など巨大複合体丸ごとの質量分析に成功し、構成するタンパク質のストイキオメトリーを決定している。観測されるイオンの価数は、イオンの表面積と相関することから、複合体の質量を示すイオンが比較的小さな価数かつ狭い分布であれば、非変性のネイティブに近いフォールドした状態であると考えられる。表面積とイオンの価数の関係は、球状もしくは球状に近いタンパク質では問題なく適用できるが、フレキシブルな領域を有するタンパク質や極端に細長い構造を有するタンパク質では外れる場合が多いという問題がある。この問題を解決する方法としてイオンモビリティ質量分析(IM-MS)による衝突断面積の測定がある。球状タンパク質では、気相でも溶液構造と矛盾しない衝突断面積を示すことが IM-MS の実験から示されており、タンパク質のコンフォメーション解析に IM-MS の情報が有用であることが報告されている。

一方、柔らかい複合体の気相における構造が溶液における構造と同一かは不明である。私たちは、酵母の相同組換え補助因子 Swi5-Sfr1 複合体 (Analyst 2013) 核内に DNA を収納する最小構成単位ヒトヌクレオソームコア (Biochemistry 2013) ヒトヒストン多量体 (Anal Chem 2013)、 β B2B3-crystallin ヘテロ二量体 (FEBS J. 2011) TFIIE 等について、IM-MS による測定を行い、複合体の質量に加え、気相での構造を反映する衝突断面積の値を求めることに成功している。しかしながら、長いフレキシブルな領域を有するこれらの複合体は、結晶化しないことから原子レベルの構造は得られておらず IM-MS で得られた衝突断面積がはたしてどのような意味を持つのか、その情報だけで解釈することは容易でない。そこで、私たちはこれまでに、X 線小角散乱 (SAXS) や分子動力学シミュレーション (MD シミュレーション) 等と組み合わせ、IM-MS で得られる衝突断面積を指標に、気相における構造について考察してきた。SAXS では、溶液構造の低分解能モデルとして、一般に粗視化モデルが複数構築される。以前には、粗視化モデルから衝突断面積を計算する方法は存在しなかったため、私たちは、まずこの計算方法を確立した後、構造未知の Swi5-Sfr1 の SAXS で得られた溶液構造の粗視化モデルと、IM-MS で得られた気相における複合体イオンの衝突断面積を比較し、

フレキシブルな領域が、気相では極めて小さくなっていることを見出した (Analyst 2013)。次に、ヒストン多量体について、MD シミュレーションにより原子レベルの推定構造アンサンブルを構築し、IM-MS で得られた実験値と矛盾しない衝突断面積を有する構造を比較した結果、テイル領域が気相における構造の多様性を生み出していることが示唆された (Anal. Chem. 2013)。

しかしながら、SAXS で一般に構築される粗視化モデルは分解能が低く、また MD シミュレーションでは計算の力場や仮定が適切であることを前提に理論的に構造群が得られるため、いずれの手法も完璧とはいえないのも事実である。また、これまでの研究では、気相と溶液の構造について、様々な長さのフレキシブルな領域を有するタンパク質を用いて系統的に特徴づけるような解析は、国内のみならず、世界的にも行われていない。

また、真核生物が核の中に DNA をコンパクトに収納する最小構成単位であるヌクレオソームコア(NCP)は、100 種類以上の構造が X 線結晶構造解析で解かれている。一方、ヌクレオソームコアを構成するヒストンタンパク質の N 末端領域の 20 - 40 残基は天然変性領域であり、この部分に様々なエピジェネティックな修飾が施され、転写開始が制御されているといわれている。しかしながら、機能に重要なヒストンテイルの領域は一定の構造を有しないため結晶構造では見えない。また、結晶構造が出されている NCP を構成する DNA の配列は 3 種類のみであり、結晶化されやすい DNA を用いて再構成された NCP での構造に基づいた議論がなされているのが現状である。

2. 研究の目的

IM-MS を用いて、気相でのタンパク質イオンの振る舞いを観測し、海外共同研究者の協力の下、SAXS で得られる溶液中の構造とその衝突断面積を比較して解析する。これにより、溶液における構造と一致する衝突断面積を気相でも与えるタンパク質と、溶液構造と矛盾する衝突断面積を与えるタンパク質の構造上の特性の違いを明らかにする。特に、X 線結晶構造解析を適用することができないフレキシブルな部分を有するタンパク質の振る舞いについて精査する。また、ネイティブな状態で質量分析することにより、結晶構造解析では得られない情報を獲得すること、および気相におけるフレキシブルな領域の振る舞いを解析することを目指し、結晶構造解析が行われている 601 配列と人工的な CG リッチな配列のハイブリッド DNA で構成されるヌクレオソームコアを調製し、両者の振る舞いを解析する。また結晶構造解析が行われている NCP については、全原子モデルを構築して MD シミュレーションを行い、気相における構造を考察する。

3. 研究の方法

(I) フレキシブルな領域の長さのバラエティのある一連のタンパク質およびペプチド群の解析

(1) IM-MS の実験および衝突断面積の測定

試料の溶媒を酢酸アンモニウム水溶液に透析で交換し、タンパク質試料濃度を $10 \mu\text{M}$ となるように調製した。IM-MS の測定には、 10 mM 、 100 mM 、 500 mM 、 1 M の様々な濃度の酢酸アンモニウム水溶液を用いた。調製したタンパク質試料について、nanoESI イオン源を装着した Travelling wave 型イオンモビリティ質量分析装置 Synapt G2 HDMS を用いて、ソフトなイオン化および測定条件を精査した後、タンパク質の衝突断面積の測定を行った。

(2) SAXS の測定と構造アンサンブルの構築 (海外共同研究者: Dr. P. Bernadó)

一連のタンパク質について、そのタンパク質が安定に存在できる条件で SAXS の測定を行い、回折データを取得した。散乱曲線を算出した後、その散乱曲線を矛盾なく説明できる構造アンサンブルを Ensemble Optimization Method (EOM) で構築した。この際、一つのタンパク質について、 $10,000$ 個の構造アンサンブルを作り原子座標を取得した。この実験は共同研究者が担当した。

(3) 衝突断面積の計算

(2) で得られた構造アンサンブルについて、Mobcal (M.F. Mesleh et al., J. Phys. Chem. 1996) を用いて衝突断面積を計算した。計算する構造が多いため、原子座標を連続して入力し計算することが可能なアルゴリズムを組み合わせ、かつ並列計算を行った。

(II) 高塩基性ペプチドの解析 (海外研究者: Dr. K.M. Downard との共同研究)

(1) IM-MS の実験および衝突断面積の測定

上述(I)と同様の条件で、ヒストンの N-テイル領域の配列を含む塩基性の高いペプチド 15 種類について、ESI-IM-MS の測定を行い、ESI マススペクトルでの最大価数および衝突断面積を求めた。

(2) 計算による溶液構造の算出

アミノ酸残基数 39 残基までのペプチドについて、Web で利用可能なプログラム PEP-FOLD を用いてエネルギーレベルの低い構造モデルを 5 つ求め、その衝突断面積を計算した。衝突断面積の理論値の計算は、MOBCAL (PA 法、TM 法、EHSS 法) で行った。

(III) 天然変性領域を有するヌクレオソームコアの解析

(1) 結晶化が困難な塩基配列からなる DNA での NCP 再構成のための DNA の調製

CG の繰り返し配列を有する二重鎖 DNA は鎖間の水素結合が多いため、湾曲しにくいと考えられる。601 配列 DNA と CCG の繰り返し配列をタンデムにつなげた 147 塩基対の

DNA の調製を試みた。601 配列側と (CCG)_n 側の 73 もしくは 74 塩基対の二重鎖 DNA をアニリングして調製後、ライゲーションして 147 塩基対 DNA の調製を試みた。

(2) NCP の構造計算

カノニカルな NCP について、 50 mM NaCl 水溶液中での MD シミュレーション後、真空下での構造計算を行った。

4. 研究成果

(I) フレキシブルな領域の長さのバラエティのある一連のタンパク質およびペプチド群の解析

$5 \sim 10 \mu\text{M}$ に調製した天然変性タンパク質試料 ($3 \text{ k} \sim 26 \text{ k Da}$) について、ネイティブ条件でのマススペクトルの測定を行うとともに、衝突断面積を求めた。一方、同じ一連のタンパク質群について、X 線小角散乱 (SAXS) の測定を行い、得られる散乱曲線を矛盾なく説明できる構造アンサンブル (一つのタンパク質当たり $10,000$ 個の構造モデル) を作成した。この構造アンサンブルについて、横浜市大の汎用クラスター計算機を用いて、Mobcal プログラムで衝突断面積を計算した。その結果、 10 kDa 程度までは、気相と溶液構造のサイズの分布に大差はないものの、 26 kDa の天然変性タンパク質では、気相における衝突断面積の分布が溶液に比べて幅広く、極めて大きいサイズ (5850 \AA^2) のものが最も多く存在するという結果が得られた。この理由として、arrival time から衝突断面積のキャリブレーションのための天然変性タンパク質の標準物質として、 8 kDa 程度のものしか適用できるものがないことが一因と考えられた。そこで、文献調査の結果、 β -casein をキャリブレーションの標準物質として加えることにした。しかしながら、上述の実験結果から天然変性タンパク質に共通する構造特性について言及するには至らなかった。

(II) 高塩基性ペプチドの解析

ヒストンのテイルペプチドを含む 15 個の高塩基性ペプチドについて、IM-MS の測定を行った結果、ESI-MS で観測された最大価数と衝突断面積は図 1 に示すような比例関係にあることがわかった。

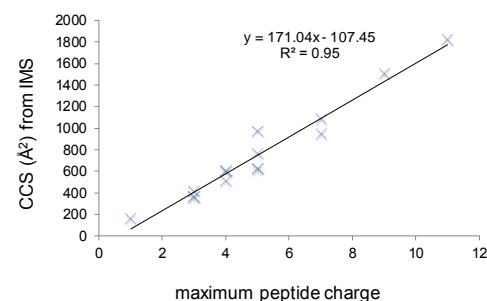


図 1 高塩基性ペプチドの最大価数と衝突断面積 (実測) の関係

また、IM-MS で得られた衝突断面積と PEP-FOLD で求められた 10 個の高塩基性ペプチド構造の衝突断面積の相関について解析した。その結果、図 2 に示すように、実測の衝突断面積は、計算で出された構造について Mobcal TM 法で産出される衝突断面積とよく一致することが分かった。このことから、塩基性の高いペプチドは、かなりの高い精度で、アミノ酸配列から衝突断面積を予測できることが分かった。

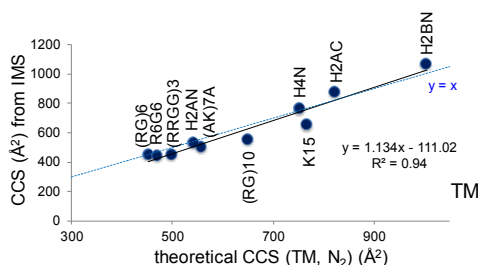


図 2 高塩基性ペプチドの衝突断面積（実測）と PEP-FOLD で予測された構造の衝突断面積の関係

(III) 天然変性領域を有するヌクレオソームコアの解析

(1) 結晶化が困難な塩基配列からなる DNA をもつ NCP 再構成のための DNA の調製
5'側半分を 601 配列に、3'側半分を (CCG)_n 配列の DNA としてヌクレオソームコアの再構成を試みるべく、147 塩基対 DNA の調製を行った。147 塩基対の中央部分に相当する 50 塩基対 DNA ではアニーリング、ライゲーションの手順で問題なく調製することができたが、147 塩基対では 3'側の CG リッチな配列部分が原因でライゲーションがうまくできないことが分かった。

(2) NCP の構造計算

ESI IM-MS で観測されるイオンの構造を算出することを目的として、50 mM NaCl 水溶液中での NCP の全原子 MD シミュレーションを 10 ns 行った後、真空下での MD シミュレーションもしくは脱溶媒過程を模したエネルギー最小化の計算を行った。その結果、真空中での MD シミュレーションで得られた構造は、実験値よりも 1 - 2 割小さな衝突断面積を示し、ヌクレオソームコアの構造もつぶれていることが分かった。一方、真空中でのエネルギー最小化計算で得られた構造ではコア部分の構造は保たれ、テイル部分で構造の多様性を生じさせていることが示唆された。

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 11 件)

原著論文

1. Sugiyama, K., Iyori, M., Sawaguchi, A., Akashi, S., Tame, J.R.H., Park, S.-Y., Yoshida, S. "The crystal structure of

the active domain of Anopheles anti-platelet protein, a powerful anti-coagulant, in complex with an antibody." *J. Biol. Chem.*, 289, 16303-16312 (2014). doi: 10.1074/jbc.M114.564526.

2. Tsuchida, D., Yamazaki, K., Akashi, S. "Characterization of stress-exposed Granulocyte Colony Stimulating Factor characterized using ELISA and hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry." *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 25, 1747-1754 (2014). doi: 10.1007/s13361-014-0959-z
3. Akashi, S., Maleknia, S., Saikusa, K., Downard, K.M. "Stability of the 8B2B3 Crystallin Heterodimer to Increased Oxidation by Radical Probe and Ion Mobility Mass Spectrometry." *J. Struct. Biol.* 189, 20-27 (2015). doi:10.1016/j.jsb.2014.11.006. doi: 10.1107/S0907444910051711.
4. Saikusa, K., Nagadoi, A., Hara, K., Fuchigami, S., Kurumizaka, H., Nishimura, Y., Akashi, S. "Mass spectrometric approach for characterizing the disordered tail regions of the histone H2A/H2B dimer." *Anal. Chem.*, 87, 2220-2227 (2015). doi: 10.1021/ac503689w. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08309.x.
5. Saikusa, K., Shimoyama, S., Asano, Y., Nagadoi, A., Sato, M., Kurumizaka, H., Nishimura, Y., Akashi, S. "Charge-neutralization effect of the tail regions on the histone H2A/H2B dimer structure." *Protein Sci.*, 24(8), 1224-1231 (2015). doi: 10.1002/pro.2673. doi: 10.1074/jbc.M111.303339.
6. Tsuchida, D., Yamazaki, K., Akashi, S. "Comprehensive Characterization of Relationship Between Higher-Order Structure and FcRn Binding Affinity of Stress-Exposed Monoclonal Antibodies." *Pharm. Res.*, 33, 994-1002 (2016). doi: 10.1007/s11095-015-1845-5.
7. Ohtomo, H., Akashi, S., Moriwaki, Y., Okuwaki, M., Osakabe, A., Nagata, K., Kurumizaka, H., Nishimura, Y. "The C-terminal acidic domain of histone chaperone human NAP1 is an efficient binding-assistant for histone H2A-H2B but not H3-H4." *Genes Cells*, 21, 252-263 (2016). doi: 10.1111/gtc.12339.
8. Lee, S.J.C., Choi, T.S. Lee, J.W., Lee, H.J., Mun D.-G., Akashi, S., Lee, S.-W., Lim, M.H., Kim, H.I. "Structure and

assembly mechanisms of toxic human islet amyloid polypeptide oligomers associated with copper.” *Chem. Sci.*, 7, 5398-5406 (2016). DOI: 10.1039/C6SC00153J.

9. Akashi, S., Downard, K.M. “Effect of Charge on the Conformation of Highly Basic Peptides including the Tail Regions of Histone Proteins by Ion Mobility Mass Spectrometry.” *Anal. Bioanal. Chem.*, 408, 6637-6648 (2016). Selected for cover page. doi:10.1007/s00216-016-9777-4.
10. Nagae, M., Mishra, S.K., Neyazaki, M., Oi, R., Ikeda, A., Matsugaki, N., Akashi, S., Manya, H., Mizuno, M., Yagi, H., Kato, K., Senda, T., Endo, T., Nogi, T., Yamaguchi, Y. “3D structural analysis of Protein O-Mannosyl Kinase POMK, a causative gene product of dystroglycanopathy.” *Genes Cells*, 22, 348-359 (2017). doi: 10.1111/gtc.12480
11. Amino, Y., Wakabayashi, H., Akashi, S., Ishiwatari, Y. “Structural Analysis, CaSR Activity Determination, and Taste Evaluation of γ -Glutamyl Peptides Comprising Sulfur-Containing Amino Acids.” *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 82(3), 383-394 (2018). doi: 10.1080/09168451.2018.1436433.

〔学会発表〕(計 27 件)

1. 七種和美、長土居有隆、原佳那、淵上壮太郎、胡桃坂仁志、西村善文、明石知子、ヒストン H2A/H2B 二量体の気相中における構造多様性の要因、第 62 回質量分析総合討論会、吹田 (2014.5.14-16)
2. 明石知子、ネイティブ質量分析 -タンパク質複合体のストイキオメトリーの確実な決定手法-、第 14 回日本蛋白質科学会年会、横浜 (2014.6.25-27) .
3. Saikusa, K., Nagadoi, A., Hara, K., Fuchigami, S., Kurumizaka, H., Nishimura, Y., and Akashi, S. Behavior of the disordered tail regions of the histone H2A/H2B dimer, 20th International Conference on Mass Spectrometry, Geneva (Aug 24-28, 2014).
4. Akashi, S., Azegami, N., Saikusa, K., Todokoro, Y., Nagadoi, A., Kurumizaka, H., Nishimura, Y. Native Mass Spectrometry of Reconstituted Human Nucleosome Core Particle, 20th International Conference on Mass Spectrometry, Geneva (Aug 24-28, 2014)
5. Downard, K.M., Akashi, S., Maleknia,

S.D., Saikusa, K. Stability of the B2B3-beta crystallin heterodimer to increased oxidation by radical probe and ion mobility mass spectrometry, 20th International Conference on Mass Spectrometry, Geneva (Aug 24-28, 2014)

6. 前澤拓也、七種和美、長土居有隆、胡桃坂仁志、西村善文、明石知子、テイル欠損したヌクレオソームの調製と修飾による構造変化の解析、第 87 回日本生化学会大会、京都 (2014.10.15-18)
7. 足立風水也、越阪部晃永、有村泰宏、加藤大貴、七種和美、明石知子、西村善文、杉山正明、胡桃坂仁志、Overlapping di-nucleosome の再構成および生化学・構造生物学的解析、第 37 回日本分子生化学会年会、横浜 (2014.11.25-27)
8. 土田大介、山崎勝由、明石知子、水素/重水素交換 - 質量分析を用いたバイオ医薬品の構造活性相関の解析、第 63 回質量分析総合討論会、つくば (2015.6.17-19)
9. 七種和美、足立風水也、越阪部晃永、前澤拓也、西村善文、胡桃坂仁志、明石知子、タンパク質複合体中の天然変性領域の振る舞い、第 63 回質量分析総合討論会、つくば (2015.6.17-19)
10. Akashi, S., Behavior of histone H2A/H2B dimers in the gas phase, The 3rd Global Mass Spectrometry Trends and Ion Chemistry, invited, ASM POSTECH, Pohang (2015.8.17-18)
11. Akashi, S. Native Mass Spectrometry of Protein Complexes with Intrinsically Disordered Regions, 2015 Korean Society for Mass Spectrometry Annual Meeting, invited, keynote speaker, Busan (2015.8.19-21)
12. Downard, K.M., Akashi, S., Maleknia, S.D., Saikusa, K. Ion mobility mass spectrometry to investigate the stability of β -crystallin dimers to increased oxidation and its significance to RP-MS/protein footprinting applications, 36th British Mass Spectrometry Society Annual Meeting, Birmingham (2015.9.15-17)
13. Tsuchida, T., Yamazaki, K., Akashi, S. Comprehensive Characterization of Relationship between Higher-Order Structure and Biological Function of Stress-Exposed Monoclonal Antibodies, Mass Spec 2015, Brooklyn, (2015.9.22-25)
14. 足立風水也、越阪部晃永、堀越直樹、有村泰宏、七種和美、明石知子、西村善文、杉山正明、河野秀俊、胡桃坂仁志、Overlapping dinucleosome の構造生物

- 学のおよび物理化学的解析、第 38 回日本分子生物学会年会、神戸(2015.12.1-4)
15. 明石知子、高塩基性ペプチドのイオンモビリティ質量分析、第 6 回イオン移動度研究会、八王子(2016.4.16)
 16. 明石知子、Kevin Downard、高塩基性ペプチドのコンフォメーションと電荷の関係の解析、第 64 回質量分析総合討論会、吹田(2016.5.18-20)
 17. 加藤大貴、越阪部晃永、明石知子、胡桃坂仁志、新生ヒストンの貯蔵に関わるヒストンシャペロン・ヒストン複合体(NASP-Asf1-H3-H4 複合体)の機能解析、第 10 回エピジェネティクス研究会年会、豊中(2016.5.19-20)
 18. 明石知子、タンパク質複合体の天然変性領域の構造への影響、第 16 回日本蛋白質科学会年会(依頼講演)、福岡(2016.6.7-9)
 19. Saikusa, K., Osakabe, A., Kawata, Y., Kurumizaka, H., and Akashi, S. Behavior of Intrinsically Disordered Regions in Protein Complexes, 21st International Conference on Mass Spectrometry (invited), Toronto (Aug 25, 2016) (Aug 21-26)
 20. 加藤大貴、越阪部晃永、足立風水也、水上優夏、有村泰宏、七種和美、明石知子、西村善文、朴三用、松本淳、河野秀俊、井上倫太郎、杉山正明、胡桃坂仁志、特殊なヌクレオソームの立体構造解析、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜(2016.11.30-12.2)
 21. 七種和美、新屋大貴、加藤大貴、畔上奈々子、長土居有隆、泉俊輔、西村善文、胡桃坂仁志、明石知子、アセチル化に伴うヌクレオソームの構造変化の解析、日本化学会第 97 春季年会(2017)、横浜(2017.3.16-19)
 22. 七種和美、加藤大貴、長土居有隆、胡桃坂仁志、明石知子、不揮発性緩衝液で調製したタンパク質複合体の Native 質量分析、第 65 回質量分析総合討論会、つくば(2017.5.17-19)
 23. 前川怜奈、大橋和音、長土居有隆、明石知子、ヌクレオソームコア粒子の ESI-MS における電荷分布の解析、第 65 回質量分析総合討論会、つくば(2017.5.17-19)
 24. 明石知子、再構成したヌクレオソームのネイティブ質量分析、第 17 回日本蛋白質科学会年会(依頼講演)、仙台(2017.6.7-9)
 25. Kobayashi, W., Aihara, M., Kato, D., Koyama, M., Saikusa, K., Akashi, S., Inoue, R., Sugiyama, M., Kurumizaka, H., Structural and biochemical analysis of overlapping dinucleosome containing histone variants and histone modifications, EMBO

- Conference “The Nucleosome: From Atoms to Genomes”, Heidelberg (2017. 8.31-9.1)
26. 明石知子、ネイティブな状態を捕える質量分析の構造生物学での展開、2017 年度生命科学系合同年次大会(依頼講演)、神戸(2017.12.6-9)
 27. 明石知子、ネイティブ質量分析 -ヌクレオソームから生命現象をつかさどる金属の解析まで、日本化学会第 98 春季年会(依頼講演)、千葉(2018.3.20-23)

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/stbiol/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

明石 知子 (AKASHI SATOKO)
横浜市立大学・大学院生命医科学研究科・
准教授
研究者番号：10280728

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし