

ヒストンシャペロン CIA- ヒストン H3-H4 複合体の結晶構造解析

夏目亮¹, 栄徳勝光², 赤井祐介¹, 佐野徳彦², 堀越正美^{2,3}, 千田俊哉⁴

¹JBIC・生物情報解析研究センター, ²東大・分生研, ³JST・ERATO・堀越ジーンセレクタープロジェクト,

⁴産総研・生物情報解析研究センター

Structure of Histone Chaperone CIA in Complexed with Histones H3 and H4

Ryo NATSUME¹, Masamitsu EITOKU², Yusuke AKAI¹, Norihiko SANOE²,
Masami HORIKOSHI^{2,3} & Toshiya SENDA⁴

¹Japan Biological Information Research Center, Japan Biological Informatics Consortium (JBIC), ²Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo, ³Horikoshi Gene Selector Project, Exploratory Research for Advanced Technology (ERATO), Japan Science and Technology Agency (JST), ⁴Biological Information Research Center (BIRC), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

1. はじめに

真核生物の DNA は、タンパク質と複合体を作ることによって小さく折りたたまれて核の中に納められている。このタンパク質-DNA 複合体の基本構造は 4 種類のヒストンタンパク質 H2A, H2B, H3, H4 各々 2 分子ずつからなるヒストン八量体に DNA が巻きついたものであるというモデルが 1974 年に R. Kornberg によって提唱された [1]。この構造はヌクレオソームと呼ばれ、その詳細な立体構造は 1997 年の K. Luger と T. Richmond らによる高分解能の結晶構造解析によって明らかになった [2]。ヌクレオソームは、ヒストン (H3-H4)₂ 四量体がコアとなりその両側を挟むように 2 つのヒストン H2A-H2B 二量体が結合して中心部のヒストン八量体が形成され、その周りに 146 塩基対の DNA が 1.65 周巻き付いた構造をとっている。核内の限られた空間に DNA が納められるにはヌクレオソームの形成が必要であるが、生体の維持・制御に必須な、転写、複製、修復などの DNA に係る核内反応が進行するにはヌクレオソームが破壊される必要がある。したがって真核生物の細胞には、ヌクレオソームの形成と破壊という構造変換を用いて核内反応の進行を制御する共通した仕組みがあると考えられている。

ヌクレオソームの構造変換因子として初めて同定されたのは、1978 年に R. Laskey らによって発見された Nucleoplasmin というタンパク質である [3]。Nucleoplasmin はヒストンと結合してヌクレオソームの形成を促進する。その後、同様な作用を示す種々のタンパク質が同定されてきた。この中には、ヌクレオソームの形成だけでなく破壊を促進する因子や、ヒストンの輸送に関わる因子もあることが明らかになってきた。この一群のタンパク質は、ヒストンシャペロンと呼ばれ、ヌクレオソームの構造変換の素過程において最も重要な役割を担っている。ヌクレオソームの形成は、DNA 上にまずコアとなるヒストン (H3-H4)₂ 四量体が結合し、続いて二つのヒストン H2A-H2B 二量体を取り込まれる順序で起きる [4]。ヌクレオソームの破壊はこの逆の順序で起きると考えられている。ヒストンシャペロンには、それぞれ優先的に結合するヒストンの分子種があり、Nucleoplasmin, NAP1 などは

ヒストン H2A-H2B 二量体に対して、CIA/ASF1, CAF-1, HIRA, N1/N2, SET/TAF-1β/INHAT, FKBP などはヒストン (H3-H4)₂ 四量体に対して優先的に結合する。したがってヌクレオソームの構造変換は、いくつかのヒストンシャペロンの協調的な作用によって、多段階で起きていると考えられる。だが、この構造変換の素過程はヒストンと結合したヒストンシャペロンの構造解析が一例もないことから明らかになっておらず、ヒストンシャペロンによるヌクレオソームの構造変換の分子機構の解明が大きな課題として残されていた。

我々は、酵母からヒトまであらゆる真核生物が持つヒストンシャペロン CIA に注目して研究を進めてきた。CIA のアミノ酸配列はヒストンシャペロンの中で最も高度に保存されている。CIA は抗サイレンシング機能を持つ因子 (anti-silencing function 1) として ASF1 の名で知られていた [5]。しかし後に、堀越らにより転写基本因子 TFIID の最大サブユニット CCG1 の相互作用因子 (CCG1-interacting factor A) として独立に単離され、初めてヒストンシャペロンであることが示された因子である [6-8]。CIA は、CCG1 だけではなく他のヒストンシャペロン CAF-1 [9] や HIRA [10] とともに直接相互作用すること、ヌクレオソーム構造のコアとなるヒストン (H3-H4)₂ 四量体の形成に必須なヒストン H3 の領域に結合することが知られている [6, 11]。また、転写 [7, 12-14]、複製 [5, 15]、修復 [5, 15-17] のいずれの反応にも関与する。このような性質とその高度な保存性から、生物学的に最も中心的な役割を持つヒストンシャペロンであると考えられる。そこで CIA とヒストンの複合体構造を決定すれば、真核生物に共通なヌクレオソームの構造変換の分子機構を解明する手がかりになると考えた。本稿では、ヒストンシャペロン CIA-ヒストン H3-H4 複合体の結晶構造解析と、今回明らかになった CIA の持つ重要な機能の一端を紹介する [18]。

2. ヒストンシャペロン CIA はヒストン (H3-H4)₂ 四量体を分割する

2-1. CIA とヒストン H3-H4 の共結晶構造解析

173 番目以降のアミノ酸残基を欠損した C 末端欠損型

CIA と全長タンパク質を用いて再構成したヒストン (H3-H4)₂ 四量体を用意し、CIA に対して各ヒストンのモル数が等しくなるように混合し結晶化を行った。得られた結晶は約 0.075 × 0.075 × 0.03 mm³ の小さなものであったが、KEK の PF-AR のビームライン NW12A を利用して測定ができたため、構造解析に十分な質の回折データを収集することに成功した。国際的な研究競争が激化した状況下で、このような高性能ビームラインを利用できる機会があることは本当に心強い。得られた回折データの位相決定は分子置換法により行った。CIA の C 末端領域 (155-172 番目のアミノ酸残基)、H3 の N 末端領域 (1-59 番目のアミノ酸残基)、H4 の N 末端および C 末端領域 (1-23, 101, 102 番目のアミノ酸残基) を除く、複合体のコア領域の結晶構造を 2.7 Å 分解能で決定した ($R_{\text{work}}=0.238$, $R_{\text{free}}=0.293$)。その結果、CIA はヒストン H3-H4 二量体と 2 ヶ所で相互作用し、三量体をとることが明らかになった (Fig. 1a, b)。ヒストン H3-H4 二量体との間の相互作用に用いられる CIA の領域は、ヒストン H3 のヘリックス $\alpha 2$ と $\alpha 3$ に相互作用している紙面手前側の β シート上のくぼんだ領域と (Fig. 1a, c)、ヒストン H4 の C 末端 β ストランドと相互作用して逆平行 β シートを形成している $\beta 10$ の領域である (Fig. 1b, d)。

この構造が明らかになるまで、ヒストン (H3-H4)₂ 四量体に 1 分ないし 2 分子の CIA が結合した複合体構造が有力視されていた。ヒストン (H3-H4)₂ 四量体を不安定化する

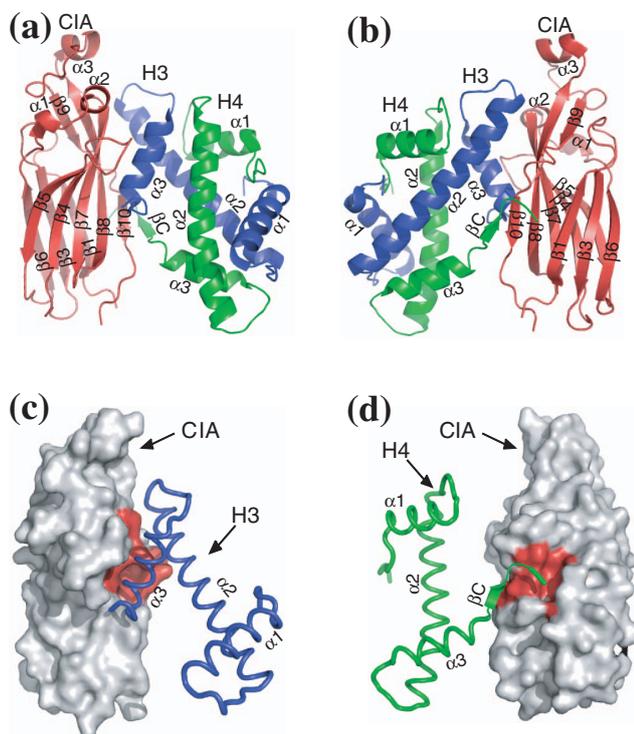


Figure 1 Structure of the CIA-histone-H3-H4 complex. (a) Front view and (b) back view. CIA, histones H3, and H4 are shown in red, blue, green, respectively. Interactions (c) between CIA and histone H3, and (d) between CIA and histone H4. CIA and histones are shown in a surface and a ribbon representation, respectively. Histone-interacting regions are colored in red. The figures 1a, 2, 3, 4 and 5 were reproduced with modifications from the original article [18].

る因子の存在は完全に否定されていたわけではなかったが、R. Kornberg のモデル [1] の根拠となった解析 [19] およびヌクレオソームの構造 [2] などから、一度形成されたヒストン (H3-H4)₂ 四量体は安定であるということが定説となっていたためである。結晶化に用いたヒストン (H3-H4)₂ 四量体が何故ヒストン H3-H4 二量体に分かれて CIA と三量体を形成したのかが問題となった。結晶化条件下でヒストン (H3-H4)₂ 四量体がヒストン H3-H4 二量体に分かれてしまいそこに CIA が結合したのか、それとも CIA にヒストン (H3-H4)₂ 四量体を分割する作用があるためにこの三量体が形成されたのか、そのどちらかである。そこで、ゲルろ過カラムと静的光散乱を組み合わせた方法で溶液中での各分子の分子量を分析し、CIA にヒストン (H3-H4)₂ 四量体を分割する作用があるのか否かを確認した。

2-2. 静的光散乱による複合体の分子量分析

溶液中のタンパク質の分子量は、分子の濃度が分かれば静的光散乱の散乱強度から見積もることが可能である。屈折率はタンパク質の重量濃度 [mg ml^{-1}] に比例するため、ここではゲルろ過カラムを利用して分子を分離し、溶出した分子の示す静的光散乱の散乱強度 (LS) と屈折率 (RI) を測定した。こうして測定した LS と RI は、分子量 (M.W.) との間で次式の関係が成り立つ [20]。

$$M.W. = k(LS RI^{-1})$$

k は測定環境に応じて決まる装置定数で、分子量が既知の標準タンパク質を用いて求めることができる。この方法は、ゲルろ過の溶出体積から分子量を見積もる方法よりもはるかに信頼性が高い。

この方法で分析した結果、CIA は単量体、ヒストン H3 と H4 の複合体は安定に四量体を形成していた。しかしヒストン (H3-H4)₂ 四量体に CIA を加えるとヒストン (H3-H4)₂ 四量体は消失し、CIA-ヒストン H3-H4 の三量体が形成された (Fig. 2)。この結果は、CIA にヒストン (H3-H4)₂ 四量体を分割する作用があることを示している。このことを今回の結晶構造解析などから半ば予想していたとはいえ、データを解析した時には非常に興奮した。ヒストン (H3-H4)₂ 四量体が何かの因子によって分割されるということを実際に示したのはこれが初めての例であり、30 年来の定説を覆すことになった。後述するが、これは生物学的にも非常に大きな意義を持つ発見である。

3. CIA によるヒストン (H3-H4)₂ 四量体の分割機構

3-1. CIA とヒストン H3 の相互作用によるヒストン (H3-H4)₂ 四量体の分割

CIA の結合によってヒストン (H3-H4)₂ 四量体が分割されることは (Fig. 2)、今回の構造とヌクレオソーム中のヒストン (H3-H4)₂ 四量体の構造を比べることで構造的に説明することができる (Fig. 3a, b)。ヒストン H3 のヘリックス $\alpha 2$ と $\alpha 3$ はヒストン (H3-H4)₂ 四量体の形成に必須な領域で、ヌクレオソーム中では H3 同士の相互作用に使われている (Fig. 3a)。ところが CIA-ヒストン H3-H4 複合体

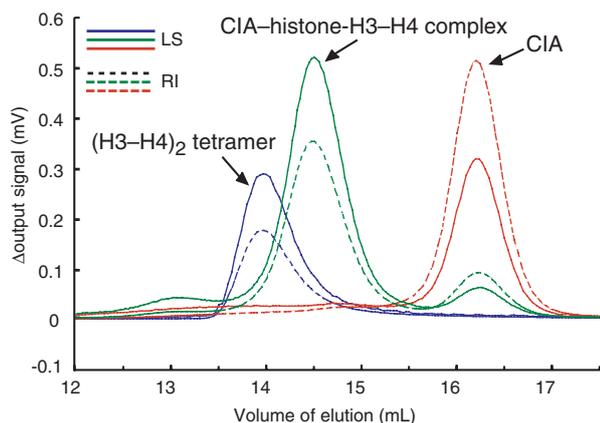


Figure 2 Stoichiometry determination of the CIA-histone-H3-H4 complex. Chromatograms of histone (H3-H4)₂ tetramer, CIA, and the CIA-histone-H3-H4 complex are shown in blue, red and green, respectively. The solid line is the output of the light scattering photometer (LS). The dashed line is that of the differential refractometer (RI). From the ratio of LS to RI at the peak top, the molecular weights of histone (H3-H4)₂ tetramer, CIA and the CIA-histone-H3-H4 complex were estimated as $53,910 \pm 1,050$ Da (theoretical value = 53,012 Da), $20,170 \pm 30$ Da (theoretical value = 19,812 Da) and $47,940 \pm 70$ Da (theoretical value = 46,318 Da), respectively.

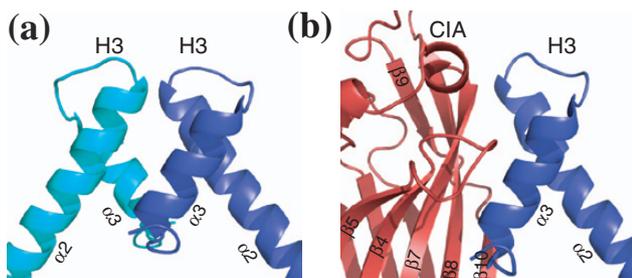


Figure 3 Mutually exclusive interaction of histone H3-H4 dimer with another histone H3-H4 dimer and CIA. (a) The histone H3-H3 interaction in the nucleosome core. (b) CIA-histone-H3 interaction in the CIA-histone-H3-H4 complex.

中では、この部分は CIA との相互作用に使われている (Fig. 3b)。したがって、CIA が一つのヒストン H3-H4 二量体と競合してもう一つのヒストン H3-H4 二量体に相互作用し、その結果ヒストン (H3-H4)₂ 四量体が分割されたと考えられる。

ヒストン H3 との相互作用領域に分布する CIA のアミノ酸残基が CIA-ヒストン H3-H4 複合体形成に重要であることは、点変異体を用いた実験からも確かめられた。この領域における相互作用の生物学的重要性は、CIA の分子表面全体の 90 個のアミノ酸残基をそれぞれアラニンに置換した出芽酵母の 90 種類の点変異株を用いた遺伝学的解析から示された。これらの結果から、CIA-ヒストン H3-H4 複合体形成に主に寄与する領域は、CIA とヒストン H3 の間の相互作用領域であると示唆された。では、CIA-ヒストン H3-H4 複合体形成において、CIA とヒストン H4 の β ストランドの相互作用にはどのような機能的な意味があるのだろうか。

3-2. CIA とヒストン H4 の相互作用から導かれたヒストン (H3-H4)₂ 四量体の分割機構「Yawara split」モデル

ヒストン H4 の β ストランドはヌクレオソーム中ではヒストン H2A の C 末端側の β ストランドと平行 β シートを形成している (Fig. 4a)。ところが CIA-ヒストン H3-H4 複合体中ではヒストン H4 の C 末端 β ストランドの向きがヌクレオソーム中の構造から約 90° 変わり、CIA の β ストランド β_{10} と逆平行 β シートを形成していた (Fig. 4b)。ヒストン H2A とヒストン H4 の 2 つの β ストランドによる平行 β シートの形成は、ヒストン (H3-H4)₂ 四量体とヒストン H2A-H2B 二量体が会合してヒストン八量体を形成するのに重要な相互作用となっている [2]。ヌクレオソームが破壊されヒストン八量体が解離する際、ヒストン (H3-H4)₂ 四量体からヒストン H2A-H2B 二量体が他のヒストンシャペロンの作用によって解離すれば、ヒストン H4 の β ストランドが露出すると考えられる。そうすると露出したヒストン H4 の β ストランドに CIA が相互作用した後にヒストン (H3-H4)₂ 四量体を分割し、ヌクレオソームの破壊が完了するというモデルが考えられる。このモデルは大きな相手を小さな力でうまく投げ倒す柔道の心得「柔よく剛を制す」を連想させるため、ヒストン (H3-H4)₂ 四量体の分割における CIA の作用の仕方を「Yawara split」モデルと名付けた。これで CIA によるヒストン (H3-H4)₂ 四量体の分割機構モデルのイメージはできた。では CIA の作用によってヒストン (H3-H4)₂ 四量体が分割されるということは生物学的にどのような意義があるのだろうか。

4. ヌクレオソームの半保存的複製モデルによるエピジェネティック情報の伝達機構

ヒストンの多くのアミノ酸残基は環境の変化や細胞の発生・分化状態に応じてアセチル化やメチル化など様々な化学修飾を受けている。近年、ヒストンの化学修飾パターンが染色体の各領域における遺伝子の発現パターンを決定する情報となっていることが明らかになってきた。細胞が増殖する際、ヒストンの化学修飾パターンも細胞の世代

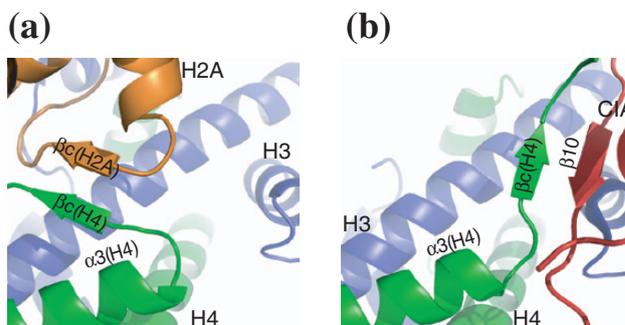


Figure 4 Large conformational change of the carboxy-terminal β -strand of histone H4. (a) The C-terminal β -strand of histone H4 (green) forms a parallel β -sheet with a β -strand of histone H2A (orange) in the nucleosome core [2]. (b) The C-terminal β -strand of histone H4 undergoes a large conformational change on the anti-parallel β -sheet formation with the β -strand of CIA (red).

を超えて伝達することが示唆されている。塩基配列情報以外に親細胞から娘細胞に伝えられるこのような遺伝情報は、塩基配列による遺伝情報であるジェネティクスに対し、エピジェネティクスと呼ばれる。親細胞と同じエピジェネティック情報を持つ2つの娘細胞を作るには、DNA複製に伴って親DNA鎖が持つヌクレオソーム（親ヌクレオソーム）中のヒストンの化学修飾パターンを維持しながら、2本の娘DNA鎖上それぞれに新たなヌクレオソーム（娘ヌクレオソーム）を形成するようなヌクレオソームの複製機構が必要である。娘ヌクレオソームに取り込まれる新しいヒストンの化学修飾パターンが親ヌクレオソーム由来のヒストン化学修飾パターンに依存して決定され、エピジェネティック情報が複製されると考えられている。問題となるのは、親ヌクレオソーム由来のヒストンを娘ヌクレオソームに分配する仕組みである。最も単純な仕組みとして考えられるのは、親ヌクレオソームからヒストン H2A, H2B, H3, H4 各々 1 分子ずつを2つの娘ヌクレオソームに分配するモデルである。しかし、ヒストン H3 と H4 は安定な (H3-H4)₂ 四量体を形成していると考えられていたため、ヒストン (H3-H4)₂ 四量体の分割を前提としたこのモデルには無理があった。また、親ヌクレオソームのヒストンの化学修飾パターンを娘ヌクレオソームへと伝えるには、ヒストン化学修飾に影響を受けずに独立に、ヌクレオソーム構造の形成と破壊を行うことが可能なヌクレオソームの複製機構であることも必要だと考えられる。どの様にすればこのような複製機構が成り立つかということは、エピジェネティクスの重大な問題であった。しかし、CIA によってヒストン (H3-H4)₂ 四量体が分割されるという今回の発見により状況が変わった。

化学修飾をうけるアミノ酸残基に注目して CIA-ヒストン H3-H4 複合体の構造を観察すると、上記の複製機構を成り立たせる性質が CIA にあると考えられる。CIA-ヒストン H3-H4 複合体中では、ヒストンのコアドメイン領域において化学修飾を受けるアミノ酸残基は、複合体構造の分子表面にほぼ全て露出していたからである (Fig. 5)。化学修飾を受けることがよく知られているヒストンの N 末端領域のアミノ酸残基と CIA の関係は電子密度が観察できなかったため不明であるが、今回の構造からは、基本的に CIA はヒストンの化学修飾に影響を受けずにヒストン H3-H4 と結合すること、つまり CIA は化学修飾パターンを維持したままヒストン (H3-H4)₂ 四量体を分割できる性質を持つということが示唆される。

CIA が DNA の複製に伴う娘ヌクレオソームの形成に関与していることや [15]、細胞質で新たに合成されたヒストン H3-H4 がヌクレオソームに取り込まれる前の状態は二量体として CIA や他のクロマチン関連因子とともに複合体を形成していること [21] が知られている。これらのことに、CIA はヒストン (H3-H4)₂ 四量体を分割すること、しかもヒストンの化学修飾パターンを維持したままヒストン (H3-H4)₂ 四量体を分割できる性質を持つらしいということを考え合わせると、以下の様なヌクレオソームの

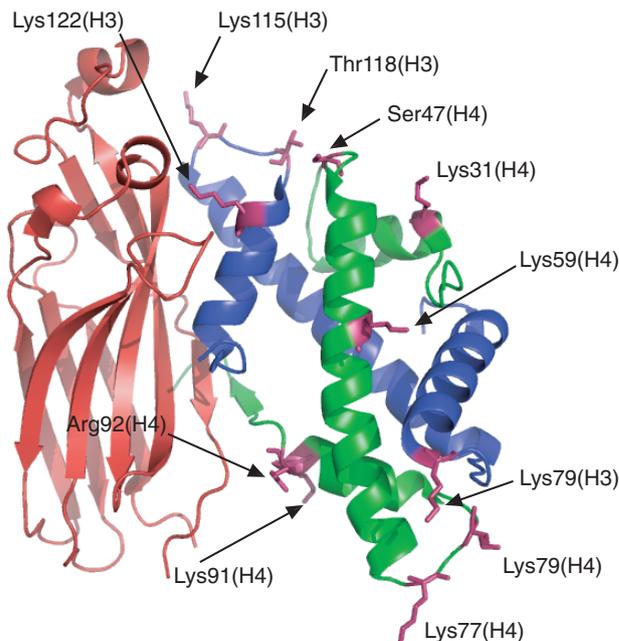


Figure 5 Chemical modifications of histones H3 and H4 do not inhibit the CIA-histone-H3-H4 complex formation. Possible chemical modification residues of histones H3 and H4 in the CIA-histone-H3-H4 complex are shown in the stick model (pink).

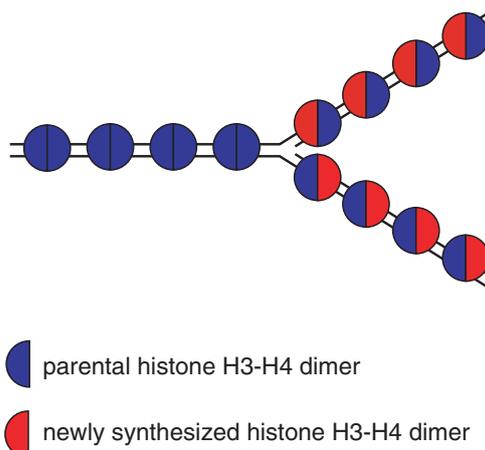


Figure 6 Nucleosome semi-conservative replication model. During DNA replication, the parental (H3-H4)₂ tetramer is split into two H3-H4 dimers and each daughter nucleosome is assembled with one parental H3-H4 dimer and one newly synthesized H3-H4 dimer. If this model is correct, it provides a possible solution to the problem of epigenetic inheritance.

複製モデルが導かれる。DNA の複製フォークでは、親ヌクレオソームの破壊に伴ってヒストン (H3-H4)₂ 四量体が2つに分かれ、細胞質側から取り込まれた新しいヒストン H3-H4 二量体とともにリーディング鎖上およびラギング鎖上に形成される娘ヌクレオソームにそれぞれ取り込まれるというものである (Fig. 6)。このモデルは、娘ヌクレオソームが親ヌクレオソーム由来のヒストンと新規に合成されたヒストンの半分ずつからなることから、DNA の半保存的複製メカニズムに対応してヌクレオソームの半保存的複製モデルと呼ぶことができる。複製の際にヌクレオ

ソームが半保存的複製モデルの様式で複製されれば、ヒストンの化学修飾パターンというエピジェネティック情報を維持しながら娘細胞を作る仕組みが成立することになる。

5. まとめ

1974年のR. Kornbergによる真核生物のDNAが形成する基本構造モデルの提唱[1], 1997年のK. Luger, T. Richmondらによるヌクレオソームの立体構造解明[2]以来, 全く明らかになっていなかったヌクレオソーム構造変換の中間状態を, 今回初めてとらえることができた。また, CIAがヒストン(H3-H4)₂四量体を分割するという発見からヒストン(H3-H4)₂四量体は安定であるというこれまでの定説を覆し, 1953年のJ. WatsonとF. CrickのDNAの半保存的複製モデル[22]に対応する, ヌクレオソームの半保存的複製モデルを提唱することができた。今回の成果は, ヒストンの化学修飾パターンというエピジェネティック情報が細胞の世代を超えて遺伝する仕組みの捉え方を急転換させることになるだろう。

引用文献

- [1] Kornberg, R. D. *Science* **184**, 868 (1974).
- [2] Luger, K., Mäder, A. W., Richmond, R. K., Sargent, D. F. & Richmond, T. J. *Nature* **389**, 6648 (1997).
- [3] Laskey, R. A., Honda, B. M., Mills, A. D. & Finch, J. T. *Nature* **275**, 416 (1978).
- [4] Worcel, A., Hans, S. & Wong, M. L. *Cell* **15**, 969 (1978).
- [5] Le, S., Davis, C., Konopka, J. B. & Sternglanz, R. *Yeast* **13**, 1029 (1997).
- [6] Munakata, T., Adachi, N., Yokoyama, N., Kuzuhara, T. & Horikoshi, M. *Genes Cells* **5**, 221 (2000).
- [7] Chimura, T., Kuzuhara, T. & Horikoshi, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 9334 (2002).
- [8] Umehara, T. & Horikoshi, M. *J. Biol. Chem.* **278**, 35660 (2003).
- [9] Tyler, J. K. et al. *Mol. Cell Biol.* **21**, 6574 (2001).
- [10] Daganzo, S. M. et al. *Curr. Biol.* **13**, 2148 (2003).
- [11] Mousson, F. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 5975 (2005).
- [12] Sharp, J. A., Fouts, E. T., Krawitz, D. C. & Kaufman, P. D. *Curr. Biol.* **11**, 463 (2001).
- [13] Adkins, M. W., Howar, S. R. & Tyler, J. K. *Mol. Cell* **14**, 657 (2004).
- [14] Schwabish, M. A. & Struhl, K. *Mol. Cell* **22**, 415 (2006).
- [15] Tyler, J. K. et al. *Nature* **402**, 555 (1999).
- [16] Emili, A., Schieltz, D. M., Yates, J. R. 3rd & Hartwell, L. H. *Mol. Cell* **7**, 13 (2001).
- [17] Hu, F., Alcasabas, A. & Elledge, A. J. *Genes Dev.* **15**, 1061 (2001).
- [18] Natsume, R. et al. *Nature* **446**, 338 (2007).
- [19] Kornberg, R. D. & Thomas, J. O. *Science* **184**, 685 (1974).
- [20] Wen, J., Arakawa, T. & Philo, J. S. *Anal. Biochem.* **240**,

155 (1996).

- [21] Tagami, H., Ray-Gallet, D., Almouzni, G. & Nakatani, Y. *Cell* **116**, 51 (2004).
- [22] Watson, J. D. & Crick, F. H. C. *Nature* **171**, 737 (1953).

(原稿受付: 2007年6月28日)

著者紹介

夏目 亮 Ryo NATSUME
 (社) バイオ産業情報化コンソーシアム・生物情報解析研究センター 特別研究職員
 〒 135-0064 東京都江東区青海 2-42
 TEL: 03-3599-8110
 FAX: 03-3599-8111
 e-mail: rnatsume@jbirc.aist.go.jp
 略歴: 2003年東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了。同年より現職。博士(農学)。

栄徳勝光 Masamitsu EITOKU
 東京大学大学院・理学系研究科生物化学専攻 博士後期課程3年

赤井祐介 Yusuke AKAI
 (社) バイオ産業情報化コンソーシアム・生物情報解析研究センター 非常勤職員
 東京大学大学院・農学生命科学研究科応用生命化学専攻 博士後期課程2年

佐野徳彦 Norihiko SANO
 東京大学大学院・理学系研究科生物化学専攻 博士前期課程2年

堀越正美 Masami HORIKOSHI
 東京大学・分子細胞生物学研究所 准教授
 〒 113-0032 東京都文京区弥生 1-1-1
 TEL: 03-5841-8469
 FAX: 03-5841-8468
 e-mail: horikosh@iam.u-tokyo.ac.jp

千田俊哉 Toshiya SENDA
 (独) 産業技術総合研究所・生物情報解析研究センター 主任研究員
 〒 135-0064 東京都江東区青海 2-42
 TEL: 03-3599-8110
 FAX: 03-3599-8111
 e-mail: tsenda@jbirc.aist.go.jp