

不凍タンパク質

産業技術総合研究所生物機能工学研究部門

田中正太郎, 小橋川敬博, 三浦和紀, 西宮佳志, 三浦 愛, 津田 栄

In 1969, the first antifreeze protein (AFP) was discovered from the blood plasma of Antarctic Nototheniids. In the past thirty years, different types of AFP have been found in many life forms that exhibit freezing tolerance, such as bacteria, fungi, plants, insects, and vertebrates. These discoveries have evoked us many questions regarding to the antifreeze mechanism and its biological significance for preventing their tissues from freezing damage. At present, ice physicist, biologist, chemist, biochemist, molecular biologist, physiologist, and NMR and X-ray structural biologists are subjecting AFP, which greatly improves our understandings about AFP and accelerates its applicability to various cryo-industries. In the present review we will describe an updated biophysical aspects of AFP to highlight the interests of this research field.

antifreeze protein / thermal hysteresis / ice-binding / crystal growth inhibition

1. はじめに

「ある種の魚類は、なぜ水温 - 1.7 °C の冬の北極海に生息できるのか？」この疑問は今から 45 年ほど前に北米の Scholander らによって初めて学会に投げかけられた¹⁾。それから約 10 年を経た 1969 年に、凍結温度域において細胞内に生成する氷結晶の表面に特異的に結合してその成長を食い止め、組織の凍結から身を守る生体防御物質、すなわち「不凍タンパク質 (antifreeze protein; AFP)」が南極海に生息するノトセニア科の魚類から初めて発見された²⁾。このときから現在まで、AFP に関する研究は、生物学、物理学、化学、遺伝子工学、構造生物学などの広範な分野にまたがる多くの研究者によって行われてきた³⁾。その一方で、AFP を医療や産業に応用する試みもさまざまに行われてきた⁴⁾。北極や南極の魚だけがもっていると考えられがちな AFP であるが、実はワカサギなど日本の食卓に並ぶさまざまな魚にも豊富に含まれていることが我々の研究により明らかになってきた。本稿では、生物物理学的な知見に重点をおいて AFP 研究の最新状況を紹介する。

2. 不凍タンパク質の定義

ここでは「水の凍結」にかかわるいくつかの基本事項と不凍タンパク質という物質の定義を既報にしたがって述べることにする。ある気圧の下での水溶液の凍結温度、すなわち凝固点は、液相と固相が等しい Gibbs 自由エネルギーをもつときの温度である。この系の凝固点と融点は熱平衡状態では同一となり、その 0 °C からの差は「モル凝固点降下」として知られる熱力学的現象によって生じる⁵⁾。AFP はモル凝固点降下に比べて 300-500 倍以上も強く、かつ非直線的な凝固点降下を引き起こす (モル濃度換算) (Fig.1)。また、AFP 水溶液の凝固点と融点は同一にならず (熱ヒステリシス)、これは時間に依存する動力学的現象の結果として生じると考えられている⁶⁾。0 °C 以下においては、水溶液中には氷核とよばれる氷の単結晶が生成される (Fig.2a 参照)。この氷核に対して動力学的に結合する能力を有し、ゼロではない熱ヒステリシスを示す物質はすべて「氷結晶成長抑制物質 (IGIC, ice growth inhibition compound)」とよばれ、この物質のなかでも特に氷結晶形状を変化

Antifreeze Protein

Shotaro TANAKA, Yoshihiro KOBASHIGAWA, Kazunori MIURA, Yoshiyuki NISHIMIYA,
Ai MIURA and Sakae TSUDA

Institute for Biological Resources and Functions (IBRF), National Institute of Advanced Industrial
Science and Technology (AIST)

させる性質をもつ物質は“氷結晶成長変化物質 (IGM, ice growth modifier)”とよばれている⁷⁾⁸⁾。AFPが起こす熱ヒステリシスは、AFPがIGICとして働くことが原因とされる⁹⁾。これらのことから、「動力学的な機構により氷結晶表面に結合してその成長を抑制し、熱ヒステリシスを示すタンパク質」がAFPの厳密な定義と言える。注目する物質がIGICであるか否かは、わずか1 μ lの検体試料があれば、たとえ多量に不純物が混在していても顕微鏡により瞬時に調べることができる。

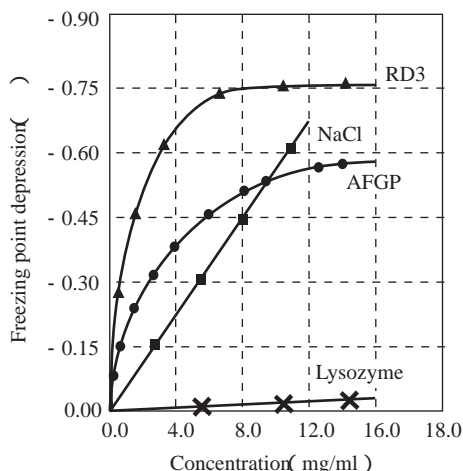


Fig.1 Concentration-dependence of the freezing point depression of the solutions of an AFP (RD3) (○), NaCl (□), AFGP (△), and chicken hen-egg white lysozyme (×).

3. 不凍タンパク質の氷結晶成長抑制メカニズム

現在発見されているAFPにはアミノ酸組成や3次元構造が異なるさまざまなバリエーションがあるが(後述)、その氷結晶成長抑制メカニズムはおおよそFig.2の模式図で説明される。通常、1気圧下のマイナス温度域で形成される氷の単結晶はFig.2aに示す8枚の面からなる六方晶型 (I_h) である¹⁰⁾。ここで、 I_h の単位格子は a_1, a_2, a_3 (a_1 軸のとり方は任意)および c の4つの軸で規定され、たとえば正六角形の上面(基底面)は(0001)という丸括弧で表す。また、たとえば12枚の等しい六方両錐面の方向は $\langle 1102 \rangle$ などと表し、特定の方向は $[2\bar{1}\bar{1}0]$ のように表す。このような氷結晶面は、さまざまな“特定の距離を隔てた酸素原子の組”に対してAFPが方向を揃えて結合することにより形成されると考えられる³⁾。

ゼロ 以下の温度域においてAFPが氷結晶のプリズム面(10 $\bar{1}0$)に結合しているときの模式図をFig.2bに示す。1気圧下でのプリズム面の結晶成長速度は c 軸方向の成長速度に比べて100倍以上速い^{10), 11)}。氷結晶表面への水分子の結合は突状面(Fig.2b下図)の隆起・伸長を起こすと考えられ(Kelvin効果)、突状面の高さはその底面積と体積で規定される¹²⁾。Fig.2bの場合、AFPが結合していない“空きスペース”にのみ突状面の伸長が許され、すぐに停止する。もしもAFPが存在しないときにはプリズム面全体からの突状面の隆起と伸長が起こり円盤状の氷の粒を生成する。プリズム面の

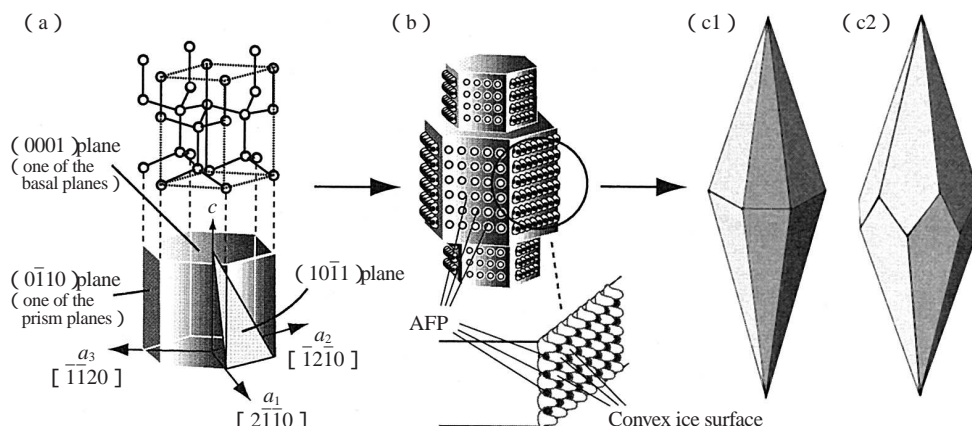


Fig.2 The model of binding of AFPs to a seed ice crystal under subzero temperature. (a) Hexagonal ice crystal created at 1 atomic pressure. Ice planes are defined by the Miller-Bravais indices. The direction indices are the translations parallel to each of the four axes. (b) Schematic view of the accumulations of AFPs at the prism planes. Growth of the convex ice surfaces is limitedly allowed and terminated between the bound AFPs. (c1) Hexagonal bipyramidal ice crystal. (c2) Hexagonal trapezohedron ice crystal.

成長が抑制されても、遅い c 軸方向の結晶成長は起こる。上下に新しくできる氷結晶のプリズム面にも先程と同様にAFPが結合する。この繰り返しによりFig.2c1で表される六方両錐体あるいはFig.2c2で表される六方偏四角面体の氷結晶ができ上がると考えられている¹³⁾。

4. 不凍タンパク質の活性測定

英語の antifreeze およびその日本語訳である“不凍”という言葉は、ともにAFPが「その水溶液をゼツタイに凍結させないモノ」という印象を与えるために不適当ではないか?という指摘をされることが多い⁸⁾。ここでは、不凍活性測定の実際と温度降下に伴うAFP水溶液のふるまいを紹介する。不凍活性測定のためには専用の市販品(Nanolitre Osmometer, Clifton Technical Physics, Hartford, N.Y.)もあるが、低温顕微鏡と浸透圧計だけでも十分な実験ができる。

低温顕微鏡の模式図をFig.3に示す。の部分は採光窓と観察窓が上下についた小箱になっている。小箱のフタをあげ、光軸上に直径15 mm程度の2枚のガラス板にはさんだAFPを含む液(検体, 1 μ l程度)を静置してフタを閉じる。とを用いて検体の温度を降下させていくと過冷却状態となり、無数の氷結晶(Fig.2のc1またはc2)の集合体の形成(全面結氷)が観察される。つまりAFPの水溶液も凍結する。次に、この状態の検体の温度をゼロ 付近まで上昇させ、全面結氷から解離してくる氷の粒と溶媒の混合状態をつくる。この

瞬間に温度を少しだけ降下させると、六方両錐型などの氷の単結晶を観察できる。熱ヒステリシスの温度域では氷結晶成長の抑制が続くため結晶形状は変化しない。温度下降が熱ヒステリシス温度域を超えると、氷結晶の任意の部分から爆発的に結晶成長が起こり(種類によっては針状(c 軸方向)に伸長)まもなくそれらの集合体の形成(全面結氷)が観察される。AFPが機能しない場合には円盤状の氷結晶成長が観察され、プリズム面が弱い成長抑制を受けている場合には六角平面状の氷結晶が観察されることがある(Fig.3a)成長抑制を受けてはいるが六方両錐型などにならない氷結晶形状の例をFig.3bおよびFig.3cに示す。氷結晶形状はAFPの種類、濃度、実験条件により多様に変化する。

浸透圧計は溶液の凝固点を浸透圧値に換算するものである。凝固点測定装置として利用できる。同装置には過冷却現象が起こらないようにプローブに氷核を発生させた状態で検体の凝固点を測定できるような工夫が施されている。このため降温が熱ヒステリシス温度域を超えたときに起こる氷結晶成長抑制の破綻現象を検体の凝固点として測定することができる。

5. 不凍タンパク質の種類

現在明らかにされているAFPの特徴についてまとめたものをFig.4に示す。以下に、各々についての説明を試みる。

AFGP

AFPの研究は南極海に生息するショウワギスなどノトセニア科の魚類について開始された²⁾。この魚が体内に発現するAFPは主として-Ala-Ala-Thr-の繰り返しから構成され、Thrの側鎖は氷結晶結合にかかわる二糖で修飾されているため、特に不凍糖タンパク質(AFGP)とよばれている¹⁴⁾。注目するAFPがAFGPであるか否かはシッフ試薬などにより容易に調べることができる。近年になってAFGPおよびその類似体を化学合成する手法が確立され^{15) 16)}、その3次元分子構造はポリプロリンが形成するタイプII型のらせん構造と予測されているが、3次元分子構造は解かれていない⁶⁾。

I型AFP

連続したAla残基から構成され一本鎖 α -らせん型構造を特徴とするI型AFPは、1974年に北極海からラブラドル海に生息するカレイ科の pseudopleuronectes 属のアメリカマスから見出されたが、近年ではカジカ科のミオクソケファルススコルピウスなどからも組成と残基数の異なるものが精製されている⁸⁾。同じI型でも前者は{20 $\bar{2}$ 1}面に結合し、後者は{2 $\bar{1}$ 10}面に結合する。3次元構造と氷結晶結合機能解析のほとんどは前者

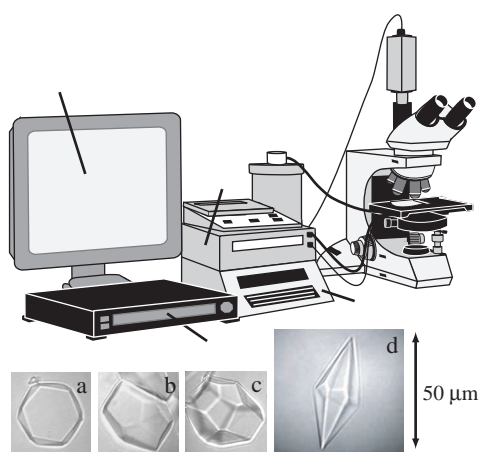


Fig.3 An example of photomicroscope system to observe the ice crystal morphology. Photomicroscope. Cryo-stage. LN₂ Dewar. Temperature controller. Temperature programmer. CRT. Video recorder. The photographs a-d are examples of the morphology change of an ice crystal induced by AFP-binding.

不凍タンパク質

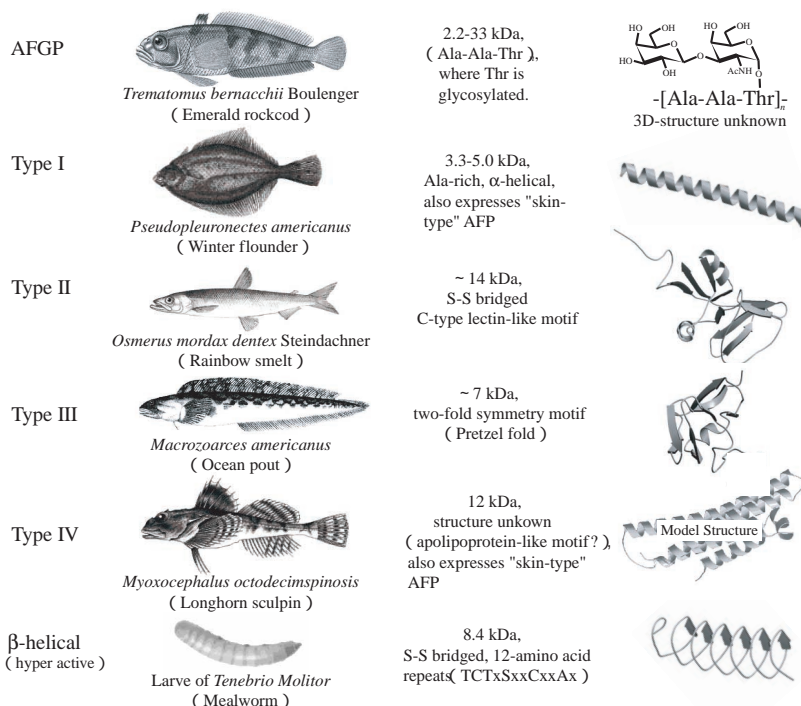


Fig.4 Five types of AFP with their representative sources and structures (fish illustrations are copied with permission from "ILLUSTRATED FISHES OF THE WORLD IN COLOUR", (1987) HOKURYUKAN Co. Ltd.).

が発現する37残基の一本鎖 α -らせん型AFP (HPLC6) に対して行われ¹⁷⁾, 疎水性側鎖であるAlaおよびThrのメチル基がI型AFPの氷結晶結合に必須と考えられている³⁾. またI型AFPのN末端側を4残基短くしても熱ヒステリシスを維持すること, I型AFPのAsp²³-Arg³⁷に相当する15残基ペプチドは完全に活性を失うが, その一部に塩橋を導入すると熱ヒステリシスを示さないIGICになること, などが示されている⁸⁾.

II型AFP

既知のAFPの中で最も分子量が大きく(~ 14 kDa), S-S結合を有し, カルシウム依存型 (C-type) レクチンの糖認識領域と高い相同性を有するII型AFPは, キュウリウオ, タイセイヨウニシン, ヘミトリブテルスアメリカヌスから精製されている³⁾. このうち前者二者由来のII型AFPは不凍活性の発現に1個のカルシウムイオンの結合 ($K_d \sim 9 \mu\text{M}$) を必要とする¹⁸⁾. 一方, 後者由来のII型AFPではカルシウム結合に必要なアミノ酸が置換されており, その活性は前二者よりも高くカルシウム濃度に依存しない. 遺伝子発現, 3次元構造モデリング, NMR構造決定がなされているが, 氷結晶結合部位, 構造機能相関に関して未知のことが多い^{3) 19)}.

III型AFP

III型AFPは, X線法とNMR法により高分解能の3次元構造情報が多く得られている分子量6-7 kDaの球状タンパク質で, 1980年代後半にラブラドル海に生息するマクロゾアルケルスアメリカヌスなどから精製された. ヒトのシアル酸合成酵素のC末端側との配列相同性が高いため, 同酵素がIII型AFPの起源と指摘されている²⁰⁾. III型AFPは陰イオン交換樹脂 (QAE-sephadex) に結合するものと陽イオン交換樹脂 (SP-Sephadex) に結合するものに分類され, 冬季における血液中の発現量は20 mg/ml以上にも上る. 構造解析はQAEタイプの分子種について多く行われ, その構造は相同な2層のコイル構造モチーフで特徴づけられ, 一方のコイル面は分子表面側に露出することが示された²¹⁾. このコイル面内に配置している極性アミノ酸残基の位置は氷結晶プリズム面の酸素原子の位置と符合する. Fig.5に我々が最近決定したIII型AFPの分子内2量体型 (RD3) の構造を示す^{22) 24)}. RD3はIII型AFPの2倍の能力を示すと予測されたが, 低濃度域では6倍もの凝固点降下度を示した.

IV型AFP

108残基からなる分子量12 kDaのIV型AFPは, 北大

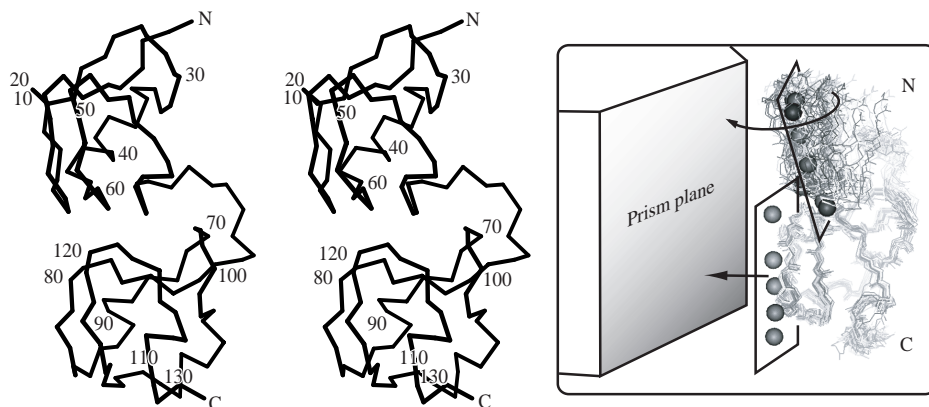


Fig.5 Left: Stereo view of the NMR-based solution structure of a type III AFP intramolecular dimer (RD3). Right: Ice-binding model of RD3. The flat ice-binding surface of the C-domain binds first to the prism plane, and the successive binding occurs for the N-domain surface. A linker connecting the two domains controls the relative orientations of the two ice-binding surfaces.

西洋に生息するカジカ科のミオクソケファルスオコトデケンスピノススからのみ1997年に単離された²⁵⁾。このLS-12と名づけられたGluおよびGlnに富む(26%) IV型AFPについては、1) アポリポプロテインE3と高い配列相同性が見られること、2) 高い α ヘリックス含量が見積もられること、3) 特徴的な六方偏四角面体型氷結晶が観測されることなどが報告された。これらをもとに、束ねられた5本の α ヘリックスからなるバンドル構造が1998年に予測された²⁶⁾が、それから現在(2002.9)まで、IV型AFPに関する新しい知見は発表されていない。

ヘリックス型AFP

近年最も急速に構造と機能の解明が進められた分子量約9 kDaの β ヘリックス型AFPは、ペットショップなどで小鳥の餌として売られているチャイロコメノゴミシダマシの幼虫(yellow mealworm)や穀物害虫など(例: spruce budworm)の幼虫から単離された。これらは-Thr-xxx-Thr-とCysを特定の位置に含む12-13残基の繰り返しアミノ酸配列から構成され、魚類AFPに比べて10-100倍もの高い熱ヒステリシスを示すためhyper active AFPともよばれる²⁷⁾。この繰り返し配列が右回りの平行 β ヘリックス構造をもたらし、分子表面に表れるThr側鎖の配置が氷結晶基底面とプリズム面のどちらの酸素原子の配置にも適合することなどから、このAFPは基底面とプリズム面のどちらにも強く結合すると考えられている^{28) 29)}。

上記以外にも、キノコ類やニンジン、コムギ、モモなどの植物からAFPまたはIGICが見つかっており^{30) 33)}、今

後もその種類は増えていくことが確実視される。また、特定の魚種についてはI-IV型とは異なるタイプのAFP(例: skin-type AFP)を部位特異的に発現することも明らかになっている³⁴⁾。一連の魚類由来AFPの研究は北極海と南極海およびその周辺に生息する特定の魚種について行われてきたが、そのほとんどは日本では捕れない。我々は最近、ワカサギなどを含む40種類以上の日本産食用魚種がAFPを発現することを明らかにした。また廃棄魚のすり身などから短時間のうちにグラム単位でAFPを精製する手法も開発した。AFPにはアミノ酸組成、鎖長、3次元構造に多様性があることを述べたが、これはAFPの標的物質である氷結晶面とその酸素原子の配置に多様性があることに関係すると考えられている。AFPを発現する動植物は、体内にある何らかのタンパク質を素材にして、これに氷結晶結合能をもたせ、細胞凍結に対する生体防御機能を獲得した種類なのではないかという推察がなされている³⁵⁾。

6. AFPの冷凍技術への応用

AFPはわずか0.05%程度の濃度で強く氷の結晶化を抑え、細胞、組織、加工食品、食肉、穀物、野菜などの内部構造を凍結による損傷から守り、凍結前の生理活性や品質を維持することができる。AFPはまた冷熱輸送(氷懸濁液)や動植物の品種改良にも有効とされる^{4) 36) 37)}。我々の研究により廃棄魚のすり身などからAFPを大量に精製する手法が開発されたことで、これらの応用技術は飛躍的に発展すると期待される。

文 献

- 1) Scholander, P. F., VanDam, L., Kanwisher, J. W., Hammel, H. T. and Gordon, M. S. (1957) *J. Cell. Comp. Physiol.* **49**, 5-24.
- 2) DeVries, A. L. and Wohlschlag, D. E. (1969) *Science* **163**, 1074-1075.
- 3) Fletcher, G. L., Hew, C. L. and Davies, P. L. (2001) *Annu. Rev. Physiol.* **63**, 359-390.
- 4) Feeney, R. E. and Yeh, Y. (1998) *Trends Food Sci. Technol.* **9**, 102-106.
- 5) Eggers, D. F., Jr., Gregory, N. W., Hasley, G. D., Jr. and Rabinovitch, B. S. (1964) *Physical Chemistry*, 249-258, John Wiley & Sons, New York.
- 6) Yeh, Y. and Feeney, R. E. (1996) *Chemical Reviews* **96**, 601-617.
- 7) Hew, C. L. and Yang, D. S. C. (1992) *Eur. J. Biochem.* **203**, 33-42.
- 8) Harding, M. M., Ward, L. G. and Haymet, A. D. J. (1999) *Eur. J. Biochem.* **264**, 653-665.
- 9) Houston, M. E., Jr., Chao, H., Hodges, R. S., Sykes, B. D., Kay, C. M., Sönnichsen, F. D., Loewen, M. C. and Davies, P. L. (1998) *J. Biol. Chem.* **273**, 11714-11718.
- 10) Hobbs, P. V. (1974) *Ice Physics*, Clarendon Press, Oxford.
- 11) Kallungal, J. P. (1975) in Ph.D. dissertation, Syracuse University.
- 12) Wilson, P. W. (1993) *Cryo-Letters* **14**, 31-36.
- 13) 久保亮五ほか, 岩波理化学辞典 (1987) 付録XVIII “32結晶群”, p.1449, 岩波書店, 東京.
- 14) Cheng, C. C. and Chen, L. (1999) *Nature* **401**, 443-444.
- 15) Nishimura, S. I. and Tsuda, T. (1996) *Chem. Commun.* 2779-2780.
- 16) Ben, R. N. (2001) *Chembiochem* **2**, 161-166.
- 17) Haymet, A. D. J., Ward, K. G. and Harding, M. M. (2001) *FEBS Lett.* **491**, 285-288.
- 18) Ewart, K. V., Yang, D. S. C., Ananthanarayanan, V. S., Fletcher, G. L. and Hew, C. L. (1996) *J. Biol. Chem.* **271**, 16627-16632.
- 19) Gronward, W., Loewen, M. C., Lix, B., Daugulis, A. J., Sönnichsen, F. D., Davies, P. L. and Sykes, B. D. (1998) *Biochemistry* **37**, 4712-4721.
- 20) Baardsnes, J. and Davies, P. L. (2001) *Trends Biochem. Sci.* **26**, 468-469.
- 21) Jia, Z., DeLuca, C. I., Chao, H. and Davies, P. L. (1996) *Nature* **384**, 285-288.
- 22) Miura, K., Ohgiya, S., Hoshino, T., Nemoto, N., Nitta, K. and Tsuda, S. (2000) *J. Biomol. NMR* **16**, 273-274.
- 23) Miura, K., Ohgiya, S., Hoshino, T., Nemoto, N., Odaira, M., Nitta, K. and Tsuda, S. (1999) *J. Biochem. (Tokyo)* **126**, 387-394.
- 24) Miura, K., Ohgiya, S., Hoshino, T., Nemoto, N., Suetake, T., Miura, A., Spyropoulos, L., Kondo, H. and Tsuda, S. (2001) *J. Biol. Chem.* **276**, 1304-1310.
- 25) Deng, G., Andrews, D. W. and Laursen, R. A. (1997) *FEBS Lett.* **402**, 17-20.
- 26) Deng, G. and Laursen, R. A. (1998) *Biochim. Biophys. Acta* **1388**, 305-314.
- 27) Graham, L. A., Liou, Y.-C., Walker, V. K. and Davies, P. L. (1997) *Nature* **388**, 727-728.
- 28) Liou, Y.-C., Tocilj, A., Davies, P. L. and Jia, Z. (2000) *Nature* **406**, 322-324.
- 29) Graether, S. P., Kuiper, M. J., Gagné, S. M., Walker, V. K., Jia, Z., Sykes, B. D. and Davies, P. L. (2000) *Nature* **406**, 325-328.
- 30) Newsted, W. J., Saleem, M., Koch, M., Hussain, A., Culter, A. J. and Georges, F. (1994) *Biochem. Cell Biol.* **72**, 152-156.
- 31) Worrall, D., Elias, L., Ashford, D., Smallwood, M., Sidebottom, C., Lillford, P., Telford, J., Holt, C. and Bowles, D. (1998) *Science* **282**, 115-117.
- 32) Sidebottom, C., Buckley, S., Pudney, P., Twigg, S., Jarman, C., Holt, C., Telford, J., McArthur, A., Worrall, D., Hubbard, R. and Lillford, P. (2000) *Nature* **406**, 256.
- 33) Wisniewski, M., Webb, R., Balsamo, R., Close, T. J., Yu, X.-M. and Griffith, M. (1999) *Physiol. Plant.* **105**, 600-608.
- 34) Low, W.-K., Lin, Q., Stathakis, C., Miao, M., Fletcher, G. L. and Hew, C. L. (2001) *J. Biol. Chem.* **276**, 11582-11589.
- 35) Jia, Z. and Davies, P. L. (2002) *Trends Biochem. Sci.* **27**, 101-106.
- 36) Muldrew, K., Rewcastle, J., Donnelly, B. J., Saliken, J. C., Liang, S., Goldie, S., Olsen, M., Baissalov, R. and Sandison, G. (2001) *Cryobiology* **42**, 182-189.
- 37) Inada, T., Yabe, A., Grandum, S. and Saito, T. (2000) *Materials Sci. Engineer.* **A292**, 149-154.



津田 栄

津田 栄(つだ さかえ)

産業技術総合研究所生物機能工学研究部門 主任研究員, 北海道大学大学院理学研究科 教授

1988年北海道大学大学院理学研究科博士課程中退, 88年北海道大学理学部高分解能核磁気共鳴研究室教務職員, 92年理学博士, 93-94年カナダアルバータ州立大学医学部博士研究員, 94年日本電子技術顧問, 95年より工業技術院北海道工業技術研究所(現産業技術総合研究所)主任研究員, 03年北海道大学大学院理学研究科教授を併任, 現在に至る.

研究内容: 不凍/氷核タンパク質の探索・NMRによる3次元構造解析・人工設計.

連絡先: 〒062-8517 札幌市豊平区月寒東2条17丁目2-1

E-mail: sakae.tsuda@aist.go.jp

URL: <http://staff.aist.go.jp/sakae.tsuda/>

田中正太郎(たなか しょうたろう)

産業技術総合研究所生物機能工学研究部門 博士研究員

連絡先: 〒062-8517 札幌市豊平区月寒東2条17丁目2-1

E-mail: tanaka.shotaro@aist.go.jp

小橋川敬博(こばしがわ よしひろ)

北海道大学大学院理学研究科生物科学専攻 学振特別研究員

連絡先: 〒060-0810 札幌市北区北10条西8丁目

E-mail: kob@sci.hokudai.ac.jp

三浦和紀(みうら かずのり)

産業技術総合研究所生物機能工学研究部門 研究員

連絡先: 〒062-8517 札幌市豊平区月寒東2条17丁目2-1

E-mail: kazu-miura@aist.go.jp

西宮佳志(にしみや よしゆき)

産業技術総合研究所生物機能工学研究部門 研究員

連絡先: 〒062-8517 札幌市豊平区月寒東2条17丁目2-1

E-mail: y.nishimiya@aist.go.jp

三浦 愛(みうら あい)

産業技術総合研究所生物機能工学研究部門 非常勤職員

連絡先: 〒062-8517 札幌市豊平区月寒東2条17丁目2-1

E-mail: ai.miura@aist.go.jp