

業績紹介：基質結合に伴う蛋白質の体積揺らぎの変化を高圧力NMRで観測

北原亮

(立命館大学薬学部・A01 公募研究代表者)

論文題目："Pressure-Dependent Structure Changes in Barnase on Ligand Binding Reveal Intermediate Rate Fluctuations"

著者：David J. Wilton, Ryo Kitahara, Kazuyuki Akasaka, Maya J. Pandya and Mike P. Williamson

雑誌巻号：Biophys. J. **97**, 1482-1490 (2009)

高圧力NMR法は、3500気圧程度までの圧力下で水溶液NMR測定を可能にする。この手法を蛋白質の構造揺らぎ研究に適用することにより、蛋白質の力学的圧縮や熱力学的な状態転移を観測することができる。その理由は、圧力下では部分モル体積の小さな状態・コンフォメーションが安定化されるためである。一般に、蛋白質の構造が壊れるほど分子内キャビティーが消失し部分モル体積は小さくなるため、加圧とともに局所変性構造、完全変性構造が順に安定化される。

蛋白質に圧力をかけると、まず化学シフトの線形的な応答が得られ、その後非線形的な応答が得られる。前者は、蛋白質の線形的な応答に対応し、部分モル体積差に応じて基底状態内で構造分布の変化が生じたものと考えられる(力学的応答)。後者は、非線形的な応答であり、準安定状態への転移を表している(熱力学的応答)。

この研究では、高圧力NMR測定により、Barnaseと塩基結合型 Barnase の加圧に伴う化学シフト変化を測定した。これまでに、Prof. Williamson (Univ. Sheffield) により、化学シフト変化から蛋白質の立体構造変化を算出する理論の構築がなされている[1]。主鎖と側鎖の¹H化学シフトの圧力応答が線形的である圧力範囲(2000気圧)で、化学シフト変化に基づいて加圧下の原子座標の決定を行った。Barnaseの力学的な圧力応答を見ると、塩基との結合部位で大きな構造変化(圧縮)が観測された。同様な局所的な構造変化は、BPTI や Lysozyme、Protein G[1]でも観測されており、球状蛋白質の一般的な性質と考えて良い。統計熱力学的には、巨視的な圧縮率と体積揺らぎの2乗は比例関係にあるので、圧縮率が大きな蛋白質は体積揺らぎが大きいと

いえる。Barnaseで観測された局所的な圧縮は、局所的な体積揺らぎを予測させる。興味深いことに、塩基結合により、もともと圧力応答が大きな塩基結合部位では応答が小さくなり、全く異なる部分で大きな応答が観測された(図1)。2分子間の相互作用では、結合に伴うエントロピーの損失が結合を不安定化させる要因となるが、Barnaseの場合は、塩基結合に伴い他の部位の構造揺らぎが増加することにより、エントロピーの損失が回避されているようである。化学シフト解析により観測された構造揺らぎは、常圧下における¹⁵N-R₂緩和分散法では観測されないマイクロ秒領域の揺らぎであり、本手法により明らかになった構造揺らぎである。

この手法は、¹Hや¹³Cの化学シフト変化量から原子座標の変化を算出可能とするが、線形的な変化を仮定しており、準安定状態への転移など非線形的な現象を扱うことができない。準安定状態の立体構造解析は、圧力下のNOESY測定が必要となる[2]。

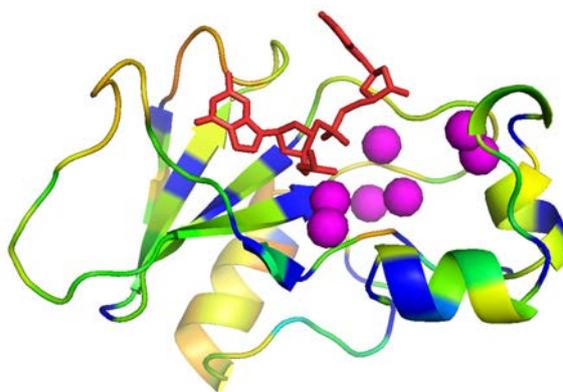


図1：2000気圧の加圧による立体構造変化(d(CGAC)結合型 Barnase-未結合型 Barnase)。正→負を赤→橙→黄→緑→青で表記。赤、青はそれぞれ結合型または未結合型で大きな圧力応答を示す部位。キャビティー(紫球)。PDB: 2kf3 (30 bar), 2kf4 (2000 bar)。

参考文献

- [1] D. J. Wilton, R. Kitahara, K. Akasaka, and M. P. Williamson, *J. Biomol. NMR* **44**, 25-33 (2009).
- [2] R. Kitahara, S. Yokoyama, and K. Akasaka, *J. Mol. Biol.* **347**, 277-285 (2005).

「揺らぎと生体機能」第1回合同班会議報告

上岡龍一

(崇城大学大学院工学研究科・A03 班班長)

平成21年9月11日～13日、新学術領域研究「揺らぎが機能を決める生命分子の科学（略称：揺らぎと生体機能）」第1回合同班会議（世話人：上岡 龍一教授）が、グリーンピア南阿蘇で行われた。従来の計画班8名、今年度採択が決定した公募班34名、そして班友3名が加わり、計45名が一堂に会する最初の会議となった。会場には、約30名の若手研究者・大学院生と、新聞記者の参加もあった。冒頭に領域代表の寺嶋 正秀教授は、①領域内でのさらなる共同研究の推進、②「揺らぎ」というキーワードの普及を目指したい、などの方針を明確にされ、3日間にわたる会議がスタートした。



領域代表・A01班班長の寺嶋 正秀教授挨拶

A01「揺らぎ検出」班は、3名の計画班員と13名の公募班員から講演が行われた。寺嶋 正秀教授（A01班班長）の「エネルギー・構造揺らぎの時間分解検出法開発と反応機構」や、岡本 祐幸教授の「構造揺らぎを促進する分子シミュレーション手法の開発と自由エネルギー計算」、加藤 晃一教授の「NMRを利用したタンパク質・複合糖質の揺らぎの検出とその機能関連の探査」をはじめ、タンパク質の揺らぎを対象としたこれまでの実験・理論研究の成果発表と研究提案が次々で行われた。タンパク質の揺らぎの検出手段として、高圧下 FRET 測定（石森 浩一郎教授）、AFMを用いた機械的伸張法（川上 勝講師）、トリプトファン三重項状態緩和測定（山口 真理子助教）、高圧 NMR 法（北原 亮講師）、高温高圧密度測定（神山 匡講師）、NMR緩和分散法（菅瀬 謙治グループ長）、無標識蛍光相関分光法（石井 邦彦研究員）、一分子観

察法（高橋 聡教授）などの多岐にわたる実験的アプローチ、また、積分方程式理論の応用（佐藤 啓文准教授）、大振幅構造ゆらぎ（クラッキング）の解析（高田 彰二准教授）、線形応答理論の適用（木寺 詔紀教授）などの独自の理論的アプローチが紹介され、本領域における“揺らぎ”の物理的・化学的本質の解明が大いに期待された。また、アミロイド繊維成長の全反射蛍光顕微鏡リアルタイム画像（後藤 祐児教授）は、タンパク質の構造揺らぎが引き起こす例として印象的なものであった。一方、タンパク質以外の生体分子の揺らぎとして、脂質二分子膜の揺らぎの検出（山村 泰久講師）は、A03「揺らぎと機能」班の生体膜の研究課題に関連した研究になると考えられる。



本会議では班員全員が一堂に会した



A02班班長の片岡 幹雄教授

A02「揺らぎ制御」班は、2名の計画班員と、6名の公募班員から講演が行われた。片岡 幹雄教授（A02班班長）の「天然変性蛋白質のモデル系開発と揺らぎと構造形成関連の解析」と、芳坂 貴弘教授の「非天然アミノ酸導入技術を用いたタンパク質の揺らぎ解析」をはじめ、タンパク質のアミノ酸配列に数々の変

異を導入することで、揺らぎを制御し、構造の揺らぎと機能との関連を探ろうとする一連の研究が発表された。対象としては、DNA との結合時間を制御できる人工ジンクフィンガータンパク質（今西 未来助教）、熱安定性を制御できる仔牛膵臓トリプシン阻害タンパク質変異体（黒田 裕准教授）、光受容タンパク質の揺らぎ検出を可能にする円偏光発光を利用した新規プローブの開発（湯浅 順平助教）、反応速度を大幅に制御できるジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）のループ変異（楯 真一教授）、DHFR の網羅的アミノ基置換データベースの構築と揺らぎ制御（新井 宗仁研究グループ長）など、意欲的な研究が発表された。また、天然変性蛋白質の中で、標的分子との結合が起こっても変性状態を維持していると考えられる精神遅滞の原因遺伝子産物 PQBP-1（水口 峰之教授）の発表は、揺らぎの重要性を示す例と考えられる。



A03班班長の上岡 龍一教授

A03「揺らぎと機能」班では、3名の計画班員と、15名の公募班員から講演が行われた。上岡 龍一教授（A03班班長）の「細胞膜及び人工膜の揺らぎが関与する制がん機能メカニズム」や、桑島 邦博教授の「 β_2 ミクログロブリンの天然状態のマイナー成分と透析アミロイド症」、そして平田 文男教授の「生体分子および溶媒の構造揺らぎと共役した機能発現過程の理論的解明」をはじめ、揺らぎと生体機能が結びつく具体的な事例や、その理論的解析に関する最先端の研究が紹介された。タンパク質の揺らぎに関しては、キラリティー測定システムによるアミロイドタンパク質の分子ダイナミクスの解明（黒田 玲子教授）、チャネル蛋白質の構造揺らぎと機能揺らぎの相関（老木 成稔教授）、1分子計測法によるチャネルタンパクの構造変化と機能変化の同時測定（井出 徹准教授）、一分子蛍光計測を用いたモデル膜貫通ヘリックスの構造揺らぎ解析（矢野 義明助教）、モータータンパク質の揺らぎ計測が可能な超高速光学顕微鏡の開発（飯野 亮太助教）、

生体内と同様な人工的揺らぎ酵素反応場の構築に関する研究（戸谷 希一郎准教授）など、先端的の研究が発表された。脂質や細胞膜の揺らぎに関しては、オレイン酸分子による螺旋構造体の自発的ダイナミクス（鈴木 健太郎助教）、脂質膜の相分離過程における分子挙動の追跡（手老 龍吾助教）、ポリアミン脂質と DNA 複合体による遺伝子導入（出羽 毅久准教授）、造血システムにおける細胞膜の揺らぎの影響（岡田 誠治教授）、薬物の輸送機構に与える生体膜の揺らぎの影響（岡本 恵美子教授）など、分子レベルから臨床レベルまで、興味深い研究が紹介された。DNA に関連する研究としては、遺伝的揺らぎと癌発症との関連解明のための研究（鈴木 元講師）、テロメアDNAの四重らせん構造形成に与えるイオンの影響（松下 琢教授）、理論的解析に関しては、タンパク質によるDNA塩基配列の認識メカニズム（米谷 佳晃研究員）、DNAの電気伝導性と構造揺らぎ（吉田 紀生助教）などの最新の話題が提供された。



A03班の黒田 玲子教授



総合司会 松本 陽子教授と座長 桑島 邦博教授

また、班友として、濱田 大三助教の「免疫グロブリン軽鎖可変ドメインの毒性オリゴマー形成と細胞膜への影響」、真嶋 哲朗教授の「DNA内電荷移動」、矢野



多くの研究者によって活発な討論が展開

陽子教授の「界面の構造揺らぎ検出法の開発と界面とタンパク質の相互作用の研究」の講演があった。

3日間の会議を通して、「揺らぎと生体機能」の目指す方向が垣間見れたように思われた。今後は、班員のそれぞれの研究が進化するとともに、班員同士の共同研究により新しい学問分野として発展することが期待される。なお、本会議は、熊本日日新聞の9月12日朝刊にて報道され（別紙ニュースレター参照）、注目された。

今回、多くの参加者の方々から、サイエンス面ばかりでなく、阿蘇の雄大な風景と安らぎの温泉、そして熊本の美味しい料理を堪能したとの評価をいただきました。参加していただいた先生方をはじめ、事務局の日笠様、崇城大学上岡研究室のスタッフ、ホテルグリーンピア南阿蘇の皆様にご感謝申し上げます。



大いに盛り上がった懇親会



ラウンジでのくつろぎのひととき



雄大な南阿蘇の大自然をバックに集合写真(9月11日)



川上勝

(北陸先端大 マテリアルサイエンス研究科
A01 公募研究代表者)

平成 21 年 9 月 11 日から 13 日までの 3 日間、熊本県のグリーンピア南阿蘇にて本特定領域研究の第 1 回合同班会議が開催された。実質 2 日半で 45 件もの発表をこなすハードスケジュールであったが、自然豊かな環境、常に会場から見える雄大な阿蘇の姿に癒され、ホテルの豪華な食事と温泉でリフレッシュしながら、活発な議論が全日程を通して行われた。

最初に研究総括である寺島先生からのご挨拶があり、本新学術領域では、広く物理、化学、薬学そして医科学の分野からの研究者が集い、これまでの「初めに構造ありき」であった従来の（構造）生物学のイメージを超え、新たに生体分子の「揺らぎ」の研究を中心とした生体分子の機能、そして生命現象を理解するという新しい生命分子科学の融合分野の創出、そして将来、生物学の教科書には、生命現象の説明として当たり前のように生体分子の揺らぎの概念が取り入れられているようになることを目指すという、本領域創設の主旨と目的が述べられた。

今回の班会議は公募班は採択直後ということもあり、発表内容は自己紹介と、研究内容の概要紹介が主であった。特徴的であった点は、本特定領域の重要なキーワードである「揺らぎ」に対し、各研究者が、どのような「系」を対象にして、どういった手法、概念によって「揺らぎ」というものを捉えているのか、すなわち、この領域研究開始に際し、まずはそれぞれの研究者で扱う「揺らぎ」のイメージを他の研究者に伝えるという点を意識した発表が多くなされた。揺らぎといっても、対象となるのは生体分子を取り巻く水分子から、タンパク質や核酸、細胞膜（脂質）まで幅広く、また揺らぎの時間、空間スケールもそれぞれ大きく異なり、平衡か非平衡か、可逆か不可逆かでその概念も大きく異なる。私の所属する A01 班は理論と実験の両面から生体分子（水分子、タンパク質と脂質）の揺らぎをいかに検出するかについて、新しい理論や方法論の発表がなされた。揺らぎとしては分子論的なレベルでの話が主であり、私には馴染み深い内容であったが、A02, A03 班からの発表では、細胞や遺伝子レベルの揺らぎを取り扱う研究もあり、バラエティに富んだ揺ら

ぎの研究分野が揃ったという感がある。また今回の領域研究では、従来のタンパク質に対してのイメージを大きく逸脱したダイナミックな姿、例えばアミロイド形成や、普段は構造（従来の分光法で定義可能な）を取らないタンパク質の特性に対しての研究も多く採択されており、より広い意味でのタンパク質ダイナミクスの研究が展開しているという印象を受けた。また、生体膜の揺らぎがこれほどまでに生体活動に重要な役割を果たしているという事はこの領域に参加して初めて知った筆者にとって驚き的事实であり、今後どう研究が発展して行くのかが期待される。

会議では、普段あまり話す機会のなかった研究者の方との議論を通して良い刺激を受けることができ、有意義な 3 日間を過ごすことができた。最後に、今回のすばらしい合同班会議を取りまとめたいただいた上岡先生と研究室の皆様へ感謝いたします。

今西未来

(京大化研・A02 公募研究代表者)

平成 21 年 9 月 11 日（金）—13 日（日）、公募研究代表者を含めた初めての合同班会議がグリーンピア南阿蘇にて開催された。本稿では、特に 11 日（金）夜の部と 12 日（土）午前に行われた A02 班（揺らぎ制御）の発表を中心に報告したい。

片岡幹雄 A02 班班長（奈良先端大）は、「蛋白質の構造は機能に必須か？」という問題に取り組むため、SNase の種々の変異体を作製された。例えば、揺らぎの大きいループ領域に関して、ループ欠失体（揺らぎなし）や異なるコンフォメーションをとる置換体などを作製され、活性との関連を示された。また、Coupled folding and binding の過程で、結合先行機構と機能先行機構の 2 つの機構が存在することも示された。

芳坂貴弘氏（北陸先端大）は、非天然アミノ酸導入技術を利用した蛋白質の揺らぎ解析の一例として、2 種類の蛍光標識非天然アミノ酸を導入したカルモジュリンの構造変化の FRET 計測に関して発表された。4 塩基コドンを用いた方法に加え、アンバーコドンの利用による 2 種類の非天然アミノ酸の同時導入など、導入技術自体も進化を続け、様々なタンパク質への幅広い共同研究の可能性が感じられた。

筆者（今西・京大）は、ジंकフィンガーモチーフ



の連結によって作製された長鎖 DNA 結合型マルチジンクフィンガーが、DNA 結合過程においてフィンガー数に依存した遅延を生じることを報告した。FRAP を用いて、細胞内におけるジンクフィンガーの揺らぎと転写機能への関わりを明らかにする予定である。また、同時に DNA 側の揺らぎについても検討していく予定である。

水口峰之氏（富山大）は、伸張したポリグルタミンリピートと結合する蛋白質 PQBP-1 が天然変性蛋白質であることを発表された。多くの天然変性蛋白質とは異なり、非常に興味深いことに、PQBP-1 にターゲット分子が結合しても、PQBP-1 の構造はほとんど変化せず、変性領域を含んだままであることを NMR によって示された。

黒田裕氏（東京農工大）は、仔牛膀胱トリプシン阻害蛋白質 BPTI を一塩基置換しただけで、その熱安定性が 13 度向上する変異体を報告された。さらに、詳細な結晶構造解析を行い、全体構造への影響は小さい一方で、主鎖構造が局所的に揺らいでいるという興味深い例であることを報告された。

湯浅順平氏（奈良先端大）は、蛋白質の分析法としてはまだめずらしい「円偏光発光(CPL)」を用い、蛋白質の超分子キラリティーの揺らぎに対して敏感に応答する g 値の経時変化の測定から蛋白質の揺らぎの緩和過程を追跡するという、チャレンジングな提案をされた。装置開発からプローブの導入・測定まで、進展が楽しみである。

楯真一氏（広島大）は、ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) の活性ループから離れた遠隔位ループ中の変異が、基質結合能は保持したまま酵素反応速度を低下させることを報告された。遠隔位における系統的な変異と活性ループの揺らぎ変調との相関が NMR によって明らかになることが期待される。

新井宗仁氏（産総研）も、同じく DHFR をモデルとし、点変異置換体を用いておられた。159 アミノ酸残基全てに関して、各 19 アミノ酸置換体を作製し、揺らぎの指標を測定するという驚くべき網羅度であった。構造多形性、蛋白質変異ロバストネスなどが網羅的解析によって明らかになっているのは興味深く聞いた。

以上 A02 班 8 名のご発表に関して、簡単に紹介した。他の班からは、様々な NMR 測定に加え、新しい計測法や計算科学による理論的考察などに関するご発表も多く、ぜひ共同研究へ発展させたいと感じた。また、

「揺らぎ」というものが、各研究者において様々な観点から捉えられていることが面白く、しかしながら、共通して、極めて自然な状態であるということを実感した。

最後に、阿蘇でのすばらしい班会議をまとめていただきました上岡先生と研究室の皆様に深く感謝申し上げます。

手老龍吾

(分子科学研究所・A03 公募研究代表者)

2009 年 9 月 11 日～13 日の 3 日間にわたり、「揺らぎが機能を決める生命の分子科学」平成 21 年度合同班会議が阿蘇カルデラ内のホテルグリーンピア南阿蘇で行われた。今回は公募班が決まって最初の班会議であり、34 名の全公募班メンバーの発表と、研究計画班と班友の先生方の発表がそれぞれ 8 件と 3 件、計 45 件の発表が行われた。質疑応答も活発に行われ、講演時間を超過して議論が続くこともしばしばであった。

初日の朝は寺島先生の領域の概要・目標から幕を開け A01 班の計画班・公募班の発表から始まった。いくつか入れ替えはあったものの初日の夕方～2 日目の午前中に A02 班、3 日目の午前中までに A03 班の発表が行われた。研究の対象はタンパク質の立体構造・水和構造や分子認識機構、DNA・脂質膜・膜タンパク質の構造と機能、生細胞や医学応用など非常に多岐に渡っており、「揺らぎ」というキーワードの懐の広さと奥深さを感じさせる物であった。初めて耳にする研究も多く中にはなかなか付いて行くのが難しい内容もあったが、未知の領域について最新の研究成果に触れることができる良い機会だった。本号のニュースレターでは各班から 1 人ずつ報告を執筆するようなので、ここでは私の所属する A03 班に絞って報告を行いたい。

黒田先生のご発表は初日の午前中に繰り上げて行われたが、他の A03 班の発表は 2 日目から行われた。まず班長の上岡先生から A03 班の概要についてご説明いただいた後に制癌作用を持つリポソームについてのご講演があった。細胞膜の揺らぎが物質認識能を決めているというメカニズムが非常に興味深かった。また、岡田先生、鈴木元先生の研究にも共通することだが、「揺らぎ」の基礎研究の出口として既に臨床段階を見据えた研究がなされている点が非常に印象深かった。続いて計画班の桑島先生、平田先生からは特定領域研

究「水と生体分子」の成果とさらなる発展としてタンパク質のフォールディングおよび水和構造について、実験と理論の洗練された研究成果が発表された。水とイオンを介した DNA-生体分子間相互作用について公募班からは米谷先生、松下先生がご講演され、実験・理論両面からのアプローチによって吸着状態の DNA の詳細な構造が明らかになりつつあることが示された。出羽先生は DNA や RNA と自己集合体を形成するポリアミン脂質について発表され、こちらも臨床応用に向けた動きが始まっていることが印象的だった。班友の真嶋先生からは DNA 内の電荷移動についてのご講演があり、塩基配列と電気伝導度の関係について詳細な研究成果を紹介していただいた。吉田先生からは DNA 中の電解移動における水の役割について理論研究的なアプローチが示された。

公募班には膜タンパク質や脂質膜の構造・機能を対象とした研究も多く、私自身が脂質二重膜を研究対象としていることもあり興味深く聴かせていただいた。特に老木先生、井出先生、飯野先生のご講演はそれぞれに非常にユニークかつ洗練された手法を用いて膜タンパク質の構造と機能を結び付ける実験結果を明快に示していてとても印象的だった。また、リボソームを用いた脂質二重膜内の分子挙動についての研究として、岡村先生(薬物輸送)、矢野先生(膜貫通ペプチドの会合)からそれぞれ NMR と FRET を使った研究成果が発表された。戸谷先生は、細胞内はタンパク質が数 100 mg/ml で存在する高濃度溶液であること、それを再現した環境化で糖脂質改質酵素の活性が大きく違う場合があることを発表されており、その内容は衝撃的だっ

た。鈴木(健)先生が示されたオレイン酸螺旋自己集合体の形状変化をその場観察した動画は魅力的で、そのメカニズムやドライビングフォースについて多くの質問が集まっていた。

今回の公募班の発表の多くで、これまでの成果報告に加えて今後は「揺らぎ」を軸にどのように研究を展開するかが述べられており、寺島先生がおっしゃっていたように生体分子を対象とした多様な分野において「揺らぎ」が大きな役割を果たしているであろうことが確信できた。

さて、最初に公募メンバーの一覧を最初に見たときには、長年ラボを率いて来られた著名な先生方に混じって自分の名前があることにプレッシャーを感じていたのですが、集まってみると若手研究者も多く、同年代の方々の独創的な研究成果を直に聴くことができたことは大きな刺激になりました。特に同室になった戸谷先生、矢野先生からは糖脂質の改質酵素や膜包含型のペプチドについて詳しく話を聞くことができ、inspiring な時間を過ごすことができました。また、食事の時間や夜中のロビーで多くの先生方と様々な話題について踏み込んだ話をするのができ、合宿形式の良さを満喫させていただきました。素晴らしい先生方と交流できる機会を与えていただきましたので、共同研究を通して「揺らぎと生体機能」領域の発展に貢献できるよう成果を上げていきたいと思います。

最後になりましたが最高の会議運営とホスピタリティを提供していただいた崇城大学の上岡先生と研究室の皆様にあらためて感謝申し上げます。



会議 2 日目の集合写真。昨日とは打って変わってあいにくの天気だった。

合同班会議の様子が新聞に掲載される。

上岡龍一先生（崇城大学、A03 班班長）のお世話で、グリーンピア南阿蘇で開催された合同班会議について熊本日日新聞の記者から取材を受け、寺嶋正秀領域代表と上岡龍一世話人が対応しました。その取材結果が同新聞に9月12日付けで掲載されました。

3 総合

平成21年(2009年)9月12日 土曜日

熊 本 日 日 新 聞

生体分子の揺らぎ研究者ら集い講演
南阿蘇で初の会議
生物細胞内の分子の揺らぎをテーマに、全国から異分野の先端研究者らが集まって講演する初めての会議が11日、南阿蘇村久石のグリーンピア南阿蘇で始まった。13日まで。

生命科学など、多彩な分野の第一線の研究者や臨床医ら42人が講演する。初日は揺らぎの検出や制御について、16人が自分の研究内容を解説した。

会議の世話人を務める崇城大生物生命学部の上岡龍一教授は「研究が進めば、新しい制がん剤やアルツハイマーの治療薬などを開発できるかもしれない。日本独自の研究分野を開拓し、成果につなげたい」と話した。

(宮崎あずさ)

期間中、物理化学やコンピューター科学、

2009年(平成21年)
9月12日
土曜日

スザンヌ特急
運行スタート

社会

県とJRなどがタイアップした大型観光キャンペーンのPRラッピング列車が、タレントのスザンヌさんらに見送られて運行を始めた。

発行所
熊本日日新聞社
〒860-8506
熊本市世安町172
代表(096)361-3111
© 熊本日日新聞社 2009