

令和元年5月21日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08222

研究課題名(和文)細胞老化誘導因子p14ARFによる新規発がん抑制機構の解明

研究課題名(英文)Identification of novel functions of the p14ARF tumor suppressor protein

研究代表者

中川 宏治 (Nakagawa, Koji)

北海道大学・薬学研究院・講師

研究者番号：80360949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細胞老化促進作用を有するがん抑制遺伝子産物p14ARFの新規機能について解析を行った。その結果、p14ARFは、細胞老化の抑制因子として機能する脱アセチル化酵素SIRT1と結合し、その酵素活性を抑制すること、さらに、SIRT1依存的な脱アセチル化により制御される酸化ストレス応答性転写因子FOXO3aおよび低酸素応答性転写因子HIF-1に対して、その転写活性を負に制御することを見出した。また、p14ARFは、酸化ストレス応答性転写因子Nrf2と転写コファクターPIAS1の結合を増強し、Nrf2依存的な遺伝子発現を正に制御することを新規に発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、がん抑制遺伝子産物であるp14ARFは、脱アセチル化酵素SIRT1および酸化ストレス応答性転写因子Nrf2の活性制御因子として機能することが明らかとなった。SIRT1およびNrf2は、いずれも細胞のがん化に関与することから、今回得られた新規の知見は、p14ARFを介した発がん抑制機構を理解する上で重要であると考えられる。本研究の成果を基として、p14ARFによる発がん抑制の分子機構の解明がさらに進めば、p14ARF経路を標的とした新規のがん治療法や抗がん剤開発の開発につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this project, we studied novel functions of the p14ARF tumor suppressor protein. It was revealed that p14ARF physically interacts with SIRT1 deacetylase that exhibits anti-senescence activity and inhibits its deacetylase activity. In addition, we found that p14ARF negatively regulates gene transcription mediated by transcription factors FOXO3a and HIF-1, both of which are substrates of deacetylation by SIRT1. Furthermore, it was also found that p14ARF stabilizes complex formation between the oxidative stress-responsive transcription factor Nrf2 and the transcriptional cofactor PIAS1 and potentiates Nrf2-mediated gene expression.

研究分野：分子生物学

キーワード：p14ARF SIRT1 Nrf2 PIAS1 細胞老化 がん抑制遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん抑制遺伝子 p14^{ARF} は、種々のがんにおいて高頻度に変異・欠失が見られる染色体 9p21 領域に位置し、遺伝子配列の一部が、CDK インヒビター p16^{Ink4a} とオーバーラップした状態で存在している。p14^{ARF} mRNA は、p14^{ARF} に特異的なエクソン 1 部位および p16^{Ink4a} と共通のエクソン 2、3 部位から読み取られた RNA が、スプライシングにより連結することにより形成されるが、p16^{Ink4a} とは異なる読み枠 (Alternative Reading Frame) を用いて翻訳されるため、部分的に p16^{Ink4a} と共通の遺伝子配列を利用しているのにも関わらず、p14^{ARF} と p16^{Ink4a} にはアミノ酸配列上相同性がなく、異なるタンパク質構造を有している。機能面においても、p16^{Ink4a} が CDK4,6 のキナーゼ活性を阻害して細胞周期を G1 期で停止させるのに対し、p14^{ARF} は、癌抑制遺伝子産物 p53 の負の制御因子である MDM2 と結合して、MDM2 を核小体に隔離することにより、p53 経路を活性化させることで、細胞老化 (senescence) を誘導して細胞増殖を停止させる。

p14^{ARF} の発現は、Ras や Myc などのがん遺伝子の活性化に伴う過剰な増殖シグナルにより誘導されることから、p14^{ARF} タンパク質は、発がんストレスに対する内因性のがん予防機構として機能していると考えられる (Ozenne et al. *Int J Cancer*, 2010)。しかし近年、p53 欠損細胞においても p14^{ARF} は増殖抑制効果を示すことから、p14^{ARF} は p53 経路に依存しないがん抑制機能を有していると考えられている (Maggi et al. *Biochim Biophys Acta*, 2014)。p53 経路以外の p14^{ARF} の機能としては、これまでに、ヒストン修飾制御や mRNA の翻訳調節、SUMO 化修飾の促進など、多数の報告があるが (Maggi et al. *Biochim Biophys Acta*, 2014)、p14^{ARF} による細胞老化依存的発がん抑制において、それぞれの機能がどのような役割を果たしているのかについては未だ多くの点が不明である。

NAD⁺依存性脱アセチル化酵素 SIRT1 は、酵母の長寿遺伝子 Sir2 の哺乳類ホモログであり、低栄養下における NAD⁺の増加に伴い酵素活性が上昇することから、細胞のエネルギーセンサーとして機能すること考えられている (Houtkooper et al., *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012)。これまでの報告から、SIRT1 は、細胞老化の制御に関わる p53、FoxO3、HIF-1 α などの転写因子の脱アセチル化を触媒することが知られており、これらの転写因子の機能調節を介して、SIRT1 は細胞老化を抑制していると考えられる。がんにおける SIRT1 の役割に関しては、がんの進展に促進的に作用するという報告と、抑制的に作用するという報告の両方があり、がん細胞の種類や悪性のステージにおいて異なる挙動を示すと考えられるが、その全体像は現在明らかになっていない。

このように、p14^{ARF} は細胞老化の促進因子として機能するのに対し、SIRT1 は細胞老化の抑制因子として機能することから、両者の間に何らかの機能的相互作用が存在することが考えられたが、p14^{ARF} と SIRT1 のクロストークに関する報告はなく、その実態は不明であった。そして、予備的な検討の結果、p14^{ARF} が SIRT1 の酵素活性を負に制御する可能性が示唆されたことから、「がん遺伝子の活性化が起こった細胞では、細胞老化誘導因子 p14^{ARF} が、細胞老化抑制因子 SIRT1 の酵素活性を負に制御することで、SIRT1 の基質である転写因子の活性調節を介して細胞老化を誘導し、発がんの抑制に寄与しているのではないかと着想し、その仮説を証明したいと考え、本研究課題を申請した。

2. 研究の目的

本研究では、細胞老化誘導因子 p14^{ARF} と細胞老化抑制因子 SIRT1 の負のクロストークの存在を証明し、その細胞老化依存的な発がん抑制機構における役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) p14^{ARF} が SIRT1 の脱アセチル化酵素活性および細胞老化関連転写因子による遺伝子発現に及ぼす影響の解析

まず、p14^{ARF} が SIRT1 と物理的に相互作用するか否か、また、p14^{ARF} が SIRT1 の脱アセチル化酵素活性にどのような影響を及ぼすのかについて、以下の ~ の解析を行った。また、p14^{ARF} による SIRT1 の脱アセチル化酵素活性の制御が、SIRT1 の基質であり、細胞老化関連転写因子である Forkhead Transcription Factor O Subfamily Member 3a (FOXO3a) および Hypoxia-inducible factor (HIF) を介した遺伝子発現に及ぼす影響について、以下の ~ の解析を行った。

293T 細胞に、FLAG-tag を付加した p14^{ARF} と S-tag を付加した SIRT1 の発現ベクターを導入し、細胞溶解液を調製した後、抗 FLAG 抗体で免疫沈降を行い、western blotting により、p14^{ARF} と SIRT1 の結合性を検討した。次に、SIRT1 における p14^{ARF} 結合領域を同定するために、3 種類の SIRT1 欠失変異体 (1-215 aa、216-500 aa および 501-747 aa) の発現ベクターを構築し、同様に、免疫沈降および western blotting により解析した。さらに p14^{ARF} の SIRT1 結合領域を同定するために、p14^{ARF} の 2 種類の欠失変異体 (1-64 aa および 65-132 aa) の発現ベクターを構築し、293T 細胞を用いた過剰発現系において免疫沈降および western blotting を行い、結合性の検討を行った。

p14^{ARF} が、SIRT1の脱アセチル化酵素活性に直接影響を及ぼすか否かを検討するために、大腸菌で発現・精製した p14^{ARF} 組み換えタンパク質と、蛍光ペプチドを用いた SIRT1 脱アセチル化酵素活性測定キット(SIRT1/Sir2 Deacetylase Fluorometric Assay Kit、Cyclex 社)を用いて、*in vitro*における SIRT1 の脱アセチル化酵素活性に対する p14^{ARF} の効果を検討した。

細胞内において、SIRT1 の基質であるがん抑制遺伝子産物 p53 のアセチル化状態に対する p14^{ARF} の効果を調べるために、293T 細胞に p14^{ARF} を過剰発現させ、細胞抽出液を調製後、抗アセチル化 p53(Lys392)特異的抗体を用いて western blotting を行った。また、SIRT1 の基質であり、酸化ストレス応答性転写因子 FOXO3a のアセチル化状態については、293 細胞に FLAG-p14^{ARF} と HA- FOXO3a を過剰発現させ、抗 HA 抗体で免疫沈降をおよび抗アセチル化リジン抗体を用いた western blotting を行うことにより解析した。

FOXO 結合配列である Forkhead response element (FHRE)を有するレポーター遺伝子 FHRE-Luc を、FOXO3a および p14^{ARF} の発現ベクターとともに 293 細胞に導入し、ルシフェラーゼアッセイにより FOXO3a の転写活性を測定した。

293 細胞に p14^{ARF} に対する siRNA を導入して培養した後、total RNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法により FOXO3a の標的遺伝子の発現に対する影響を解析した。

HIF 結合配列である Hypoxia response element (HRE)を有するレポーター遺伝子 pGL4.42 [luc2P/HRE/Hygro] (Promega 社)を、HIF の サブユニット (HIF-1 もしくは HIF-2) および p14^{ARF} の発現ベクターとともに 293 細胞に導入し、ルシフェラーゼアッセイにより HIF の転写活性を測定した。

293 細胞に p14^{ARF} に対する siRNA を導入して 2 日間培養した後、低酸素下 (1%O₂) でさらに 16 時間培養してから total RNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法により HIF の標的遺伝子の発現を解析した。

p14^{ARF} による SIRT1 の活性制御機構および SIRT1 依存的な遺伝子発現制御機構をさらに解析を進める目的で、p14^{ARF} 遺伝子を欠損する 293T 細胞の構築を Crispr-Cas 9 システムを用いて行った。p14^{ARF} 遺伝子のエクソン 18 中の配列を標的とする gRNA と Cas9 ヌクレアーゼを発現する発現ベクターを構築し、この発現ベクターを 293T 細胞に導入した。その後、細胞のクローン化を行い、各クローンにおける p14^{ARF} タンパク質の発現を western blotting によりを解析した。

(2) p14^{ARF} および PIAS1 が酸化ストレス応答性転写因子 Nrf2 を介した遺伝子発現に及ぼす影響の解析

NF-E2-related factor 2 (Nrf2)は、活性酸素や親電子性物質への暴露に応答して活性化される転写因子であり、細胞の酸化ストレス応答の中心的な制御因子である (Suzuki & Yamamoto *J. Biol. Chem.*, 2017)。がんにおいては、Nrf2 の役割は二面的であり、正常細胞では、Nrf2 の活性化が、がんの化学予防において重要な役割を果たしている一方、がん細胞では、Nrf2 が恒常的に活性化することにより、細胞を酸化ストレスや化学療法、放射線療法から保護し、悪性化に関与することが知られている (Menegon et al. *Trends Mol. Med.*, 2016)。これまでに、Nrf2 の転写活性が SIRT1 依存的脱アセチル化により抑制されることを示した報告 (Kawai et al. *J. Biol. Chem.*, 2011) はあったが、Nrf2 を介した遺伝子発現調節において、p14^{ARF} が関与するか否かは不明であったことから、そのことを検証するために以下の解析を行った。

293 細胞および H1299 細胞に、p14^{ARF} に対する siRNA を導入して 48 時間培養した後、Nrf2 活性化剤である tertiary butylhydroquinone (t-BHQ) を 100 μM で添加して、さらに 6 時間培養してから total RNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法により Nrf2 標的遺伝子の発現を解析した。

293 細胞および H1299 細胞に、p14^{ARF} に対する siRNA を、Nrf2 結合配列である antioxidant response element (ARE)を有するレポーター遺伝子 pGL4.37[luc2P/ARE/Hygro] (Promega 社)と共に導入して培養後、t-BHQ で 100 μM、6 時間培処理した場合の ARE レポーター活性をルシフェラーゼアッセイにより測定した。

293T 細胞に、FLAG-p14^{ARF} と T7-Nrf2 を過剰発現させ、細胞溶解液を調製した後、抗 FLAG 抗体で免疫沈降を行い、western blotting により、p14^{ARF} と Nrf2 の結合性を検討した。次に、Nrf2 における p14^{ARF} 結合領域を同定するために、7 種類の Nrf2 欠変異体 (101-605 aa、151-605 aa、300-605 aa、1-299 aa、1-100 aa、101-299 aa、1-150 aa および 151-299 aa) の発現ベクターを構築し、同様に、免疫沈降および western blotting を行い、結合性を解析した。

p14^{ARF} は、SUMO 化修飾の E3 リガーゼであり転写コファクターとして機能する Protein inhibitor activated STAT1 (PIAS1)と結合することが報告されていることから (Alagu et al. *J. Immunol.* 2018)、p14^{ARF} が、PIAS1 と Nrf2 の結合性に影響を及ぼすか否かの解析を行った。FLAG-Nrf2、Myc-PIAS1 および HA-p14^{ARF} の発現ベクターを 293T 細胞に導入し、免疫沈降および western blotting を行い、Nrf2 と PIAS1 の結合性の変化を検討した。

293 細胞に PIAS1 に対する siRNA を導入して 48 時間培養した後、t-BHQ を 100 μM で添

加して、さらに6時間培養してから total RNA を抽出し、定量的 RT-PCR 法により Nrf2 標的遺伝子の発現に対する影響を解析した。

293 細胞に、PIAS1 の発現ベクターもしくは PIAS1 に対する siRNA を、ARE レポーター遺伝子 pGL4.37[luc2P/ARE/Hygro] と共に導入し、培養した後、t-BHQ で 100 μ M、6 時間処理した場合の ARE レポーター活性をルシフェラーゼアッセイにより測定した。

4. 研究成果

(1) p14^{ARF} が SIRT1 の脱アセチル化酵素活性および細胞老化関連転写因子による遺伝子発現に及ぼす影響の解析

共免疫沈降実験の結果から、p14^{ARF} は、SIRT1 と複合体を形成することが判明した。また、SIRT1 欠失変異体を用いた解析から、p14^{ARF} は、SIRT1 中央部の脱アセチル化酵素ドメインを含む 216-500aa 領域に結合することが示唆された。また、p14^{ARF} の欠失変異体を用いた解析から、SIRT1 は、p14^{ARF} 遺伝子のエクソン 1 にコードされる N 末端側の 1-64 aa 領域に結合することが示された。

p14^{ARF} 組み換えタンパク質と蛍光基質ペプチドを用いた SIRT1 脱アセチル化酵素活性測定系による解析の結果、p14^{ARF} は、*in vitro* で用量依存的に SIRT1 の脱アセチル化酵素活性を抑制することが判明した。

Western blot 解析の結果から、293T 細胞における p14^{ARF} 過剰発現により、内在性 p53 の Lys382 (SIRT1 により脱アセチル化部位) のアセチル化が増大することが分かった。また、293 細胞を用いた免疫沈降および Western blot 解析の結果から、p14^{ARF} の共発現により FOXO3a のアセチル化が亢進することが分かった。

FHRE レポーター遺伝子を用いたルシフェラーゼアッセイの結果、293 細胞において、p14^{ARF} の共発現により、FOXO3a の転写活性を減弱が見られた。

293 細胞において、siRNA を用いた p14^{ARF} の knockdown により、FOXO3a の標的遺伝子 (MnSOD および catalase) の発現が若干上昇する傾向が観察された。

HRE レポーター遺伝子を用いたルシフェラーゼアッセイの結果、293 細胞において、p14^{ARF} の共発現により、HIF-1 および HIF-2 の転写活性が減弱することが分かった。

293 細胞において、siRNA を用いた p14^{ARF} の knockdown により、低酸素下における HIF の標的遺伝子の発現は、その一部 (CA9 など) において発現の上昇が観察された。

Crisp/Cas9 システムを用いたゲノム編集により、p14^{ARF} の発現が欠損した 293T 細胞のクローンが得られた。

以上、～ の結果から、p14^{ARF} は、細胞内において SIRT1 と複合体を形成し、その脱アセチル化酵素活性を直接阻害することが明らかとなった。このことは、p14^{ARF} が脱アセチル化酵素である SIRT1 の負の制御因子であることを示唆しており、p14^{ARF} の新規機能として重要な発見であると考えられる。

また、～ の結果から、p14^{ARF} は、SIRT1 によりアセチル化が制御されている老化関連転写因子の活性に影響を及ぼすことが示唆された。FOXO3a に関しては、p14^{ARF} によりその転写活性が負に制御されている可能性が示されたが、過去の報告から FOXO3a の転写活性は SIRT1 による脱アセチル化により促進されることが知られており (Nemoto et al. *Science*, 2004)、また、本研究の結果(1)- から p14^{ARF} は FOXO3a の脱アセチル化を促進する結果が得られていることから、p14^{ARF} による SIRT1 の脱アセチル化酵素活性の抑制が、FOXO3a のアセチル化の促進させることで、FOXO3a の転写活性を抑制している可能性が高いと考えられる。しかしながら、非ストレス下において、siRNA による p14^{ARF} の knockdown が FOXO3a の標的遺伝子 (MnSOD 及び catalase) の発現に及ぼす影響は僅かであったことから、p14^{ARF} が FOXO3a を介した遺伝子発現に及ぼす影響を明確するためには、細胞を酸化ストレスなどに暴露することにより、標的遺伝子の発現が強く誘導される条件下で解析する必要があると考えられる。一方、HIF に関しては、p14^{ARF} が HIF-1 の転写活性を負に制御することは既に報告されており (Fatyol & Szalay *J. Biol. Chem.*, 2001)、本研究におけるレポーター遺伝子解析の結果もそれと合致するものとなったが、SIRT1 が HIF-1 の転写活性に及ぼす影響については、促進的に作用するという報告と (Laemmle et al. *PLoS ONE*, 2012)、逆に抑制的に作用するという報告 (Lim et al., *Mol. Cell* 2010) の両者が存在し、統一的な見解は得られていない。定量的 RT-PCR の結果から、低酸素下で誘導される HIF-1 の標的遺伝子のうち、p14^{ARF} の knockdown によりその発現が促進するのはごく一部であり、逆に発現が亢進する遺伝子も見られることから、p14^{ARF} および SIRT1 が低酸素誘導性遺伝子の発現に及ぼす影響は、遺伝子毎に異なる可能性も考えられ、今後どのような低酸素誘導性遺伝子が p14^{ARF}-SIRT1 経路により正または負に制御されているのかを網羅的に解析する必要がある。

今回の研究の結果から、細胞老化の促進因子である p14^{ARF} が、細胞老化の抑制因子である SIRT1 の脱アセチル化酵素活性を直接的に阻害すること、そして、その結果、p14^{ARF} は、SIRT1 の下流で機能する老化関連転写因子を介した遺伝子発現を制御することにより生理機能を発揮する可能性が示唆された (現在、投稿準備中)。今回得られた知見は、国内外においても報告がなく、本研究独自の成果であり、p14^{ARF} を介した細胞老化促進機構の全容を明らかにする上で非常に重要であると考えられる。今後、p14^{ARF} による SIRT1 の脱アセチル化酵素活性阻害

の分子機構を生化学的に更に詳細に解析するとともに、細胞のがん化過程において、p14^{ARF}による SIRT1 の活性調節がどのように変化し、下流の遺伝子発現がどのような影響を受けるのかを明らかにしていく必要である。

(2) p14^{ARF} および PIAS1 が酸化ストレス応答性転写因子 Nrf2 を介した遺伝子発現に及ぼす影響の解析

293 細胞および H1299 細胞において、siRNA による p14^{ARF} の knockdown は、t-BHQ で誘導される Nrf2 の標的遺伝子 (HO-1、GCLM) の発現を有意に減少させた。

293 細胞および H1299 細胞において、siRNA による p14^{ARF} の knockdown は、t-BHQ で誘導される ARE レポーター活性を有意に減弱させた。

293T 細胞を用いた共免疫沈降実験の結果から、Nrf2 と p14^{ARF} は、複合体を形成することが判明した。また、欠変異体による共免疫沈降実験の結果から、p14^{ARF} は、Nrf2 の転写活性化に必要な Neh4 および Neh5 ドメインを含む N 末端側 101-299 aa 領域に結合することが分かった。

293T 細胞を用いた共免疫沈降実験の結果から、p14^{ARF} の共発現は、Nrf2 と PIAS1 の結合を用量依存的に増強することが分かった。

293 細胞において、siRNA による PIAS1 の knockdown は、t-BHQ で誘導される Nrf2 の標的遺伝子 (HO-1、GCLM) の発現を有意に減少させた。

293 細胞において、PIAS1 の過剰発現は、t-BHQ で誘導される ARE レポーター活性を有意に増強したのに対し、siRNA による PIAS1 の knockdown は、t-BHQ で誘導される ARE レポーター活性を有意に減弱させた。

以上の結果から、p14^{ARF} は、Nrf2 の転写活性化ドメインに結合し、その転写活性を増強させることにより、Nrf2 を介した遺伝子発現の正の制御することが明らかとなった(結果 ~)。また、転写コファクターである PIAS1 は、Nrf2 依存的な遺伝子発現を促進することが分かった(結果 ~)。さらに、p14^{ARF} 依存的な Nrf2 の転写活性の増強には、p14^{ARF} による Nrf2 と PIAS1 の複合体形成の安定化が関与していることが示唆された(結果)。しかしながら、本研究の実施中、海外のグループから p14^{ARF} が Nrf2 と複合体を形成しその転写活性を抑制するという報告がなされた(Chen et al. *Mol. Cell*, 2017)。この報告では、p14^{ARF} が Nrf2 を介した遺伝子発現の負の制御因子であることを示しており、本研究の結果とは対照的である。結果にこのような差異が生じた理由は現在明確ではないが、実験条件の違いなどが影響している可能性も考えられることから、今後より厳密に検証する必要がある。また、この報告では、Nrf2 の転写活性制御における PIAS1 の関与については解析されておらず、PIAS1 が Nrf2 を介した遺伝子発現の正の制御因子であるという結果は、本研究独自の成果である。今後は、PIAS1 と SIRT1 の物理的および機能的相互作用の可能性の検討することや、p14^{ARF} 依存的な Nrf2 の転写活性制御において、PIAS1 がどのようなメカニズムで転写活性化能を発揮するのかを分子レベルで更に詳細に解析する共に、それらの分子間相互作用が、細胞のがん化やがんの悪性化に対しどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることが重要な課題であると考えている。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

1. 加島 裕基, 大久保 直登, 中川 宏治, 武田 宏司, 北川 善政 フォークヘッド転写因子 FOXO3a によるインターフェロン-β 遺伝子の発現制御機構の検討 **北海道歯学雑誌** **2018**, 38(2), 158-168 査読有り <http://hdl.handle.net/2115/68801>
2. Ibata M., Iwasaki J., Fujioka Y., Nakagawa K., Darmanin S., Onozawa M., Hashimoto D., Ohba Y., Hatakeyama S., Teshima T., Kondo T. Leukemogenic kinase FIP1L1-PDGFRα and a small ubiquitin-like modifier E3 ligase, PIAS1, form a positive cross-talk through their enzymatic activities. **Cancer Sci.** **2017**, 108(2), 200-207 査読有り doi: [10.1111/cas.13129](https://doi.org/10.1111/cas.13129)

[学会発表](計 2 件)

1. 中川 宏治, 三浦 真奈, 武田 宏司 核内タンパク質 PIAS1 による Nrf2 の転写活性増強とその分子機構 第 91 回日本生化学会大会、2018 年 9 月 国立京都国際会館(京都府京都市)
2. 中川 宏治, 三浦 真奈, 武田 宏司 RING finger タンパク質 PIAS1 による Nrf2 の転写活性制御 2017 年度生命科学系学会合同年次大会(第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回

日本生化学会大会) 2017 年 12 月神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕なし
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2)研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。