

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02616

研究課題名(和文)新規リビトールリン酸糖鎖の修飾機序の解明と生理活性の治療応用

研究課題名(英文) Understanding of the mechanism of ribitol-phosphate modification and application of its physiological function to therapy

研究代表者

金川 基 (Kanagawa, Motoi)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00448044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：リビトールリン酸は申請者らが発見した翻訳後修飾体で、その異常は筋ジストロフィーや精神発達遅滞などの疾患に直結する。しかし、リビトールリン酸糖鎖の機能不全がどのように細胞障害や疾患を引き起こすか、その機序は不明であった。本研究では、リビトールリン酸不全マウスを作出し、リビトールリン酸修飾の程度が脳病変の重篤度に関与すること、リビトールリン酸が心筋細胞の生理機能と細胞骨格の維持に関与すること、などを明らかにし、病態機序にもとづく治療戦略を提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リビトールリン酸修飾異常症の病態分子機構に不明な点は多く、有効な治療法も存在しない。本研究では、作出したリビトールリン酸不全マウスの病態解析をすすめ、リビトールリン酸修飾の不全から病的表現型に至る発症メカニズムを解明できた。更に、発症メカニズムに基づいた治療戦略の提唱にも至った。これらの成果は、疾患機序の解明や治療法の開発につながり、学術的・社会的にも大きな貢献を果たした。

研究成果の概要(英文)：Ribitol-phosphate is a novel post-translational moiety that we identified and its abnormal modification results in muscular dystrophy and mental retardation. However, it was unknown how defects in ribitol-phosphate modification lead to tissue dysfunction and human diseases. In this study, using ribitol-phosphate-deficient mice we showed that the degree of ribitol-phosphate modification during fetal stage is related to pathological severity in brain and that ribitol-phosphate modification plays important roles in function of cardiac muscle cells and the maintenance of cytoskeletons. Based on these findings, we proposed therapeutic strategies to muscular dystrophy.

研究分野：医化学

キーワード：糖鎖 筋ジストロフィー 疾患モデル

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

核酸、タンパク質に次いで、第3の生命鎖とよばれる糖鎖は、脂質やタンパク質に修飾された形で存在し、多様な生理的役割を担っている。また、先天性糖鎖不全症をはじめ、ガン、免疫・感染症など、糖鎖が関与する疾患も多く存在する。一方で、ゲノムやタンパク質に比べ、複雑な構造と修飾機序がネックになり、研究の進展が相対的に遅れている感は否めない。しかし、逆にいえば、糖鎖がコードする生物学的情報を読み解くことで、今まで明らかにされなかった生命現象や病態機序が解明できると考えられ、その可能性に期待がもたれている。

我々は糖鎖修飾の異常が筋ジストロフィーの原因になることを見出し、糖鎖と疾患の関係を明確にしてきた (Nature 2002-引用文献1)。糖鎖異常は、ジストログリカン (DG) という基底膜ラミニンの受容体に生じるが、その後、同様な糖鎖異常を認める疾患が続々と報告され、ジストログリカン異常症 (DG 異常症) という疾患概念が樹立されていった。DG 異常症は重度の先天性筋ジストロフィーに加え、滑脳症や精神発達遅滞などの中枢神経障害、心筋症を伴う。発症に直結する糖鎖の構造や修飾酵素は長年の間論争の中心であったが、我々は世界に先駆けて糖鎖構造の全容解明に成功し、哺乳類ではそれまで存在が知られていなかった、リピトールリン酸という新しい翻訳後修飾体が存在することを発見した (Cell Rep 2016-引用文献2)。リピトールリン酸は、ラミニン結合性の糖鎖 (GlcA-Xyl 繰り返し構造: GXn) の足場となり、その欠損はラミニン結合能の消失につながる。本計画ではリピトールリン酸と GXn から成る生理活性糖鎖をリピトールリン酸糖鎖と呼ぶ。

我々は更に、機能未知だった DG 異常症の原因遺伝子のうち、フクチン、FKRP、TMEM5、ISPD の4つの遺伝子機能を明らかにし、これらが、リピトールリン酸糖鎖修飾に関わる酵素であることを報告し、DG 異常症の大半はリピトールリン酸糖鎖不全によることが明らかになった (Cell Rep 2016-引用文献2; J Biol Chem 2016-引用文献3)。ISPD は CDP-リピトール合成酵素で、フクチン (FKTN) と FKRP はリピトールリン酸転移酵素、TMEM5 は GXn とリピトールリン酸を結ぶ糖転移酵素である。一方で、リピトールリン酸糖鎖の異常がどのような分子病態機序を経て細胞障害、ひいては発症に至るかは不明であった。更に、DG 異常症に対する有効な治療法は未だに存在せず、画期的な治療法の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

本計画ではまず、リピトールリン酸糖鎖修飾の全容を解明する。次に、独自に樹立した DG 異常症モデルを用い、リピトールリン酸糖鎖の生理的意義、DG 異常症の分子病態機序を明らかにし、発症機序にもとづく治療戦略を提唱することを目的とした。

### 3. 研究の方法

リピトールリン酸修飾のメカニズムの解明。リピトールリン酸修飾に関与する既知の遺伝子産物の作動機序を生化学、構造生物学的に明らかにする。また、未知のリピトールリン酸修飾に関与する分子を探索し、どのようにリピトールリン酸修飾に関わるか明らかにする。

中枢神経選択的なリピトールリン酸欠損マウスを用いた脳奇形発症メカニズムの解明。神経幹細胞選択的なフクチン (リピトール転移酵素) 欠損マウスを作出し、胎仔期の脳形成過程にお

けるリピトールリン酸修飾の病態生理的意義の解明と治療法について検討する。

心筋選択的なリピトールリン酸欠損マウスを用いた心筋症メカニズムの解明。心筋的なたクチン（リピトール転移酵素）欠損マウスを作出し、心臓（心筋）機能、生理応答、細胞構造、シグナルを解析し、リピトールリン酸修飾の病態生理的意義の解明と治療法について検討する。

#### 4. 研究成果

リピトールリン酸修飾酵素である Fukutin-related protein (FKRP) の酵素反応論的解析、構造生物学的解析を行い、リピトールリン酸修飾が特異的に進行するために O-マンノシルリン酸化が必要であることを示した (Nature Commun 2020)。リピトールリン酸修飾は我々のグループが世界に先駆けて見出した新規の翻訳後修飾であるが、この成果はリピトールリン酸修飾のメカニズムを更に詳細に解明し、引き続き世界をリードする実績につながっている。また、リピトールリン酸修飾に関わると予想される新たな遺伝子を見出し、欠損細胞や変異マウスの作出を進め、その機能解析に着手しており、今後、リピトールリン酸修飾の更なる理解につながると期待できる。

神経幹細胞選択的な Nestin-フクチン-cK0 マウス、および Emx1-フクチン-cK0 マウスを作出した。Nestin-フクチン-cK0 マウス脳において DG 糖鎖異常と基底膜結合活性の消失を認めた。病理学的には、大脳縦裂の融合や大脳皮質第 1 層への異所性の細胞浸潤などの局所的な脳の形成異常を認めたが、DG 異常症の患者で典型的に観察される脳病変と比較すると軽症であった。一方、発生期の脳では、基底膜の破綻部位に一致して大脳では放射状グリア、小脳ではバークマングリアのくも膜下腔への迷入を認め、神経細胞移動の足場になる細胞の機能・局在の破綻が病態形成に関与している可能性が示された。

Nestin-fukutin-cK0 マウスの脳病変が軽症であった原因として、発生初期に残存している DG 糖鎖が脳病変の軽症化に寄与しているという仮説を立てた。そこで、Nestin-Cre よりも早期に Cre recombination が起こる Emx1-Cre マウスを用いて Emx1-フクチン-cK0 マウスを作出した。これらのフクチン-cK0 マウスに加え、FCMD 挿入変異ノックインマウス、Large 自然変異マウスの計 4 種の DG 糖鎖修飾状況が異なるモデルマウスを用いて、糖鎖と脳病変重篤度に注目して解析を行った。胎齢 18.5 日において、Emx1-fukutin-cK0 マウスと Large 自然変異マウスは、Nestin-fukutin-cK0 マウスや FCMD 挿入変異ノックインマウスよりも瀰漫的で重篤な病態を示した。局所的かつ軽症であった Nestin-fukutin-cK0 マウスと FCMD 挿入変異ノックインマウスでは、脳の形成異常がまだ明らかではない胎齢 13.5 日のグリア境界膜-基底膜複合体に DG 糖鎖が残存していたのに対し、重篤な病態を示した Emx1-fukutin-cK0 マウスと Large 自然変異マウスでは糖鎖は検出されなかったことが原因と考えた。さらに、胎齢 12.5 日の Emx1-fukutin-cK0 マウスや Large 自然変異マウスの脳に、それぞれフクチン遺伝子や Large 遺伝子を in utero electroporation により導入することで、重篤な大脳皮質形成異常の発症を防ぐことに成功した (Hum Mol Genet 2018)。

心筋選択的 MCK-fukutin-cK0 マウスでは、DG 糖鎖修飾の著しい低下とジストロフィン-糖タンパク複合体の筋形質膜での発現減少が若齢期から観察された。老齢の cK0 マウスでは、心肥大は認められないものの、心室拡大や収縮率低下といった心機能の低下にくわえ線維化も認められ、FCMD 患者でみられる心病態を再現しているといえる。また、心筋細胞においても収縮能が低下

しており、興奮収縮連関に依存した細胞内カルシウムハンドリングにも乱れが生じていた。一方で、若齢の cKO マウスでは、このような異常は認められなかった。しかし、血行動態負荷を与えると、正常心筋で見られるような適応的肥大応答は観察されず、心機能の低下や線維化が生じ、心不全を発症した。以上から、フクチンは血行動態変化に応じた心筋細胞の肥大応答に重要な役割を果たしていることが示唆されたものの、生理条件下では心機能・形態維持における寄与は小さいと考えられた。出生時点からフクチンを欠損させたことに対する代償機構が働いた可能性が考えられたため、タモキシフェン誘導型の時期選択的 MCM-fukutin-cKO を作出することにした。

タモキシフェンを投与した MCM-fukutin-cKO マウスは心室の拡張や心機能低下といった心不全症状を呈し、cKO 誘導から 1 週間ほどで多数の個体が死亡した。フクチン欠損によりゴルジ体の断片化と微小管の収縮軸に沿った過重合が生じたため、微小管の過重合が収縮力低下の原因であると考えられた。微小管重合阻害薬の投与により、単離心筋細胞の収縮力や心機能が改善され生存率も向上したことから、微小管阻害薬は、筋ジストロフィー患者で見られる心病態の治療薬候補として有効であることが示唆された (Nature Commun 2019)。

#### < 引用文献 >

1. Nature 2002, 418:417-422.
2. Cell Rep. 2016, 14:2209-2223.
3. J. Biol. Chem. 2016, 291:24618-24627.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Morioka Shigefumi, Sakaguchi Hirofumi, Mohri Hiroaki, Taniguchi-Ikeda Mariko, Kanagawa Motoi, Suzuki Toshiaki, Miyagoe-Suzuki Yuko, Toda Tatsushi, Saito Naoaki, Ueyama Takehiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Congenital hearing impairment associated with peripheral cochlear nerve dysmyelination in glycosylation-deficient muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1008826
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pgen.1008826	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Furukawa Jun-ichi, Hanamatsu Hisatoshi, Nishikaze Takashi, Manya Hiroshi, Miura Nobuaki, Yagi Hirokazu, Yokota Ikuko, Akasaka-Manya Keiko, Endo Tamao, Kanagawa Motoi, Iwasaki Norimasa, Tanaka Koichi	4. 巻 92
2. 論文標題 Lactone-Driven Ester-to-Amide Derivatization for Sialic Acid Linkage-Specific Alkylamidation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 14383 ~ 14392
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.analchem.0c02209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kuwabara Naoyuki, Imae Rieko, Manya Hiroshi, Tanaka Tomohiro, Mizuno Mamoru, Tsumoto Hiroki, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Senda Toshiya, Endo Tamao, Kato Ryuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Crystal structures of fukutin-related protein (FKRP), a ribitol-phosphate transferase related to muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-14220-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ujihara Yoshihiro, Kanagawa Motoi, Mohri Satoshi, Takatsu Satomi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Naruse Keiji, Katanosaka Yuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Elimination of fukutin reveals cellular and molecular pathomechanisms in muscular dystrophy-associated heart failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5754
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-13623-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara Yumika, Hamada Keisuke, Yamada Yuji, Kumai Jun, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Negishi Yoichi, Katagiri Fumihiko, Hozumi Kentaro, Nomizu Motoyoshi, Kikkawa Yamato	4. 巻 9
2. 論文標題 Characterization of dystroglycan binding in adhesion of human induced pluripotent stem cells to laminin-511 E8 fragment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49669-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanagawa Motoi	4. 巻 -
2. 論文標題 Myo-Glyco disease Biology: Genetic Myopathies Caused by Abnormal Glycan Synthesis and Degradation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuromuscular Diseases	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JND-180369	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sekiya Hiroaki, Kowa Hisatomo, Koga Hinako, Takata Mariko, Satake Wataru, Futamura Naonobu, Funakawa Itaru, Jinnai Kenji, Takahashi Motonori, Kondo Takeshi, Ueno Yasuhiro, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi	4. 巻 137
2. 論文標題 Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 455~466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-019-01961-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Orlandi Cesare, Omori Yoshihiro, Wang Yuchen, Cao Yan, Ueno Akiko, Roux Michel J., Condomitti Giuseppe, de Wit Joris, Kanagawa Motoi, Furukawa Takahisa, Martemyanov Kirill A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Transsynaptic Binding of Orphan Receptor GPR179 to Dystroglycan-Pikachurin Complex Is Essential for the Synaptic Organization of Photoreceptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 130~145.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.08.068	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Uenaka Takeshi, Satake Wataru, Cha Pei-Chieng, Hayakawa Hideki, Baba Kousuke, Jiang Shiyong, Kobayashi Kazuhiro, Kanagawa Motoi, Okada Yukinori, Mochizuki Hideki, Toda Tatsushi	4. 巻 27
2. 論文標題 In silico drug screening by using genome-wide association study data repurposed dabrafenib, an anti-melanoma drug, for Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 3974 ~ 3985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imae Rieko, Manya Hiroshi, Tsumoto Hiroki, Osumi Kenji, Tanaka Tomohiro, Mizuno Mamoru, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Endo Tamao	4. 巻 293
2. 論文標題 CDP-glycerol inhibits the synthesis of the functional O-mannosyl glycan of $\alpha$ -dystroglycan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12186 ~ 12198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.003197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya Masaki, Hara Yuji, Okuda Masaki, Itoh Karin, Nishioka Ryotaro, Shiomi Akifumi, Nagao Kohjiro, Mori Masayuki, Mori Yasuo, Ikenouchi Junichi, Suzuki Ryo, Tanaka Motomu, Ohwada Tomohiko, Aoki Junken, Kanagawa Motoi, Toda Tatsushi, Nagata Yosuke, Matsuda Ryoichi, Takayama Yasunori, Tominaga Makoto, Umeda Masato	4. 巻 9
2. 論文標題 Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04436-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanagawa Motoi, Toda Tatsushi	4. 巻 163
2. 論文標題 Ribitol-phosphate -a newly identified posttranslational glycosylation unit in mammals: structure, modification enzymes and relationship to human diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 359 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sudo Atsushi, Kanagawa Motoi, Kondo Mai, Ito Chiyomi, Kobayashi Kazuhiro, Endo Mitsuharu, Minami Yasuhiro, Aiba Atsu, Toda Tatsushi	4. 巻 27
2. 論文標題 Temporal requirement of dystroglycan glycosylation during brain development and rescue of severe cortical dysplasia via gene delivery in the fetal stage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1174 ~ 1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計10件(うち招待講演 9件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 金川基, 戸田達史
2. 発表標題 福山型筋ジストロフィーのモデルマウスを用いた病態解明と治療戦略の開発
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金川基
2. 発表標題 ジストログリカンが担う基底膜 細胞膜連携の破綻と筋ジストロフィー
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金川基, 氏原嘉洋, 片野坂友紀
2. 発表標題 ジストログリカン糖鎖異常を原因とする心筋症の病態機序
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 金川基
2. 発表標題 新規翻訳後修飾体リピートルリン酸の修飾機序と筋組織における生理的役割
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金川基
2. 発表標題 ジストログリカンの機能発現に必要なリピートルリン酸修飾ゾーンの探索と意義
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金川基
2. 発表標題 機械負荷に対する防御装置としての糖鎖と機械生物学的な意義
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金川 基
2. 発表標題 ジストログリカンがつくる基底膜ジャンクションと病態
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金川 基
2. 発表標題 ジストログリカンから見出された新規リピートルリン酸修飾の分子機構と生理機能
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanagawa M, Toda T
2. 発表標題 Temporal requirement of dystroglycan glycosylation during brain development and rescue of severe cortical dysplasia via gene delivery in the fetal stage.
3. 学会等名 The 6th International Workshop for Glycosylation Defects in Muscular Dystrophies（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanagawa M, Fukada SI, Okada T, Takeda SI, Toda T
2. 発表標題 Pathological analysis of model mice for Fukuyama congenital muscular dystrophy and exploration of therapeutic strategy.
3. 学会等名 11th Japanese-French Workshop New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: from basic to applied myology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 新規CDP - リピートル誘導体	発明者 金川基、徳岡秀紀、 戸田達史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-67017	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 筋ジストロフィー関連心筋症の治療又は予防剤	発明者 片野坂友紀, 成瀬恵 治, 氏原嘉洋, 戸田 達史, 金川基	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-044752	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究成果のプレスリリース  
[https://www.kobe-u.ac.jp/research\\_at\\_kobe/NEWS/news/2019\\_12\\_17\\_01.html](https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2019_12_17_01.html)  
 研究室ホームページ  
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/index.html>  
 神戸大学医学研究科分子脳科学  
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/index.html>  
 愛媛大学医学系研究科医化学・細胞生物学  
<https://www.m.ehime-u.ac.jp/school/biochem1/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	萬谷 博 (Manya Hiroshi) (20321870)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長  (82674)	
研究分担者	田村 純一 (Tamura Junichi) (30221401)	鳥取大学・農学部・教授  (15101)	
研究分担者	片野坂 友紀 (Katanosaka Yuki) (60432639)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師  (15301)	
研究分担者	山口 芳樹 (Yamaguchi Yoshiki) (90323451)	東北医科薬科大学・薬学部・教授  (31305)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------