

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06921

研究課題名(和文) 膜受容体PGRMC1の構造的知見を基盤とした生理機能の解明と制御化合物の解析

研究課題名(英文) Analyses of physiological function of PGRMC1 based on the structural regulation

研究代表者

加部 泰明 (Kabe, Yasuaki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：20397037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：これまで明らかとした膜タンパク質PGRMC1の構造的機能制御に知見を基に、PGRMC1を標的とする薬剤の選定を行った。これら候補化合物はPGRMC1と結合してEGFRとの会合を阻害することにより、PGRMC1を介したがん増殖を抑制することを見出した。さらに、PGRMC1 cKOマウスによる解析から、高脂肪食による肥満モデルにおいてPGRMC1が脂肪細胞の脂質蓄積を亢進して肥満増強機能を示すことを明らかとした(Commun Biol, 2020)。標的薬剤はこれらの脂質蓄積効果を抑制することから、癌やメタボリックシンドロームに対する新たな治療薬の開発に繋がることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヘムの細胞内標的分子の網羅的同定というケミカルバイオロジー的な解析を出発点として、分子生物学、構造生物学、細胞生物学、生理学など様々な研究手法を融合させた極めて学際性の高い独創的な研究であるといえる。これらの解析により、未知であったPGRMC1の癌や肝炎などの炎症に対する作用の解明が期待できる。さらにPGRMC1に結合する薬剤も見出ししており、この結合様式や制御機構を解明することにより、PGRMC1が関わる疾患に対する予防法や創薬開発の基盤となると考えられ、社会的な意義も非常に大きく成果の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Based on our analyses on the structural regulation of the membrane protein PGRMC1, we have performed chemical screening targeting PGRMC1. We found that these candidate compounds suppress PGRMC1-mediated cancer development in the cancer cells and mouse tumor transplantation model, via inhibition of the binding between PGRMC1 and EGFR. Furthermore, analyses using PGRMC1 cKO mice revealed that PGRMC1 promotes adipocyte lipid accumulation and exhibits an obesity-enhancing function in an obesity model on a high-fat diet (Commun Biol, 2020). Since the candidate drugs suppress the PGRMC1-mediated lipid accumulation, optimization of candidate drugs will lead to the development of new therapeutic treatment for cancer and metabolic syndrome.

研究分野：生化学、薬学

キーワード：ヘム 癌 脂質代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまでにナノスケールの担体を用いた独自のアフィニティ精製技術の開発を行い、薬剤やホルモンなどの低分子化合物に選択的に結合するタンパク質の精製システムを確立してきた([Chemical Biology /Chemical Genetics] Wiley press, 2009)。この精製技術を応用して、ヘムに選択的に結合するタンパク質群の網羅的な探索を行っており、多くの新規ヘム標的タンパク質を介した未知の生理作用の解明に成功してきた(J.Biol.Chem. 2006, PLoS ONE. 2009)。これらの解析の一環として、膜結合性のヘムタンパク質 PGRMC1 (progesterone receptor membrane associated component)を同定している。PGRMC1 は、progesterone が結合する膜タンパク質として同定され、N 末端側に一回膜貫通領域、中央部の細胞質領域に cytochrome b5 に相同性のあるヘム結合モチーフが存在する(図1上)。PGRMC1 の分子構造や機能的制御については全く明らかとなっていない。申請者は、X 線結晶構造解析によるヘム結合型 PGRMC1 の分子構造の解明に成功している。PGRMC1 は Tyr113 残基を介した5配位構造によりヘムを認識し、さらにタンパク質中の突出したヘム分子同士が会合する特異な heme-stacking 構造を形成することを見出した。さらに生化学的な解析から、ヘムの結合しない apo-PGRMC1 は monomer で存在するが、heme-stacking による dimer 構造を形成した PGRMC1 は EGFR や cytochrome P450 (CYP51)などと相互作用して活性化し、癌細胞の増殖を促進することを見出している(図1下、Nature Commun, 2016)。

このように PGRMC1 は新たな創薬標的となる事が期待されるが、癌以外の生理機能についてはほとんど明らかとなっていない事が課題となっている。本申請では以下に示す PGRMC1 を標的とした創薬シーズ化合物の検証と、動物モデルを用いた PGRMC1 の未知の生理機能の解明を目的とする。

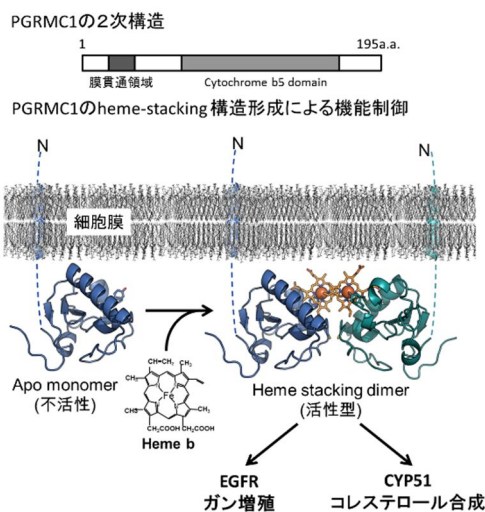


図1 PGRMC1の分子構造と機能制御

2. 研究の目的

申請者は上記の解析と並行して、肝炎などの炎症作用に改善効果を示すことが知られる生薬由来の有効成分に対する分子標的のアフィニティスクリーニングを行っており、活性型薬剤特異的に結合する因子として PGRMC1 が同定された(図2)。NMR による構造解析から、この薬剤が heme-stacking 構造の PGRMC1 に選択的に結合することを明らかとし、これにより EGFR との相互作用を阻害して癌細胞の増殖を抑制することを新たに見出している。また、イタリア Bari 大学の Abate 博士との共同研究により、Sigma Ligand と呼ばれる疎水の芳香環を有する化合物のいくつかの化合物(PB28, DTG など)が heme dimer 体の PGRMC1 に結合することを見出している(図3、Pharmacol. Res, 2017)。これらの化合物は、PGRMC1 の heme-stacking によって生じる特異なポケット構造に選択的に結合することを見出しており、これらの結合情報を基により高アフィニティに結合する薬剤を選定し、PGRMC1 を標的とした新たな創薬シーズの創出を目指す。

また、これらの候補化合物は、PGRMC1 に結合することにより、PGRMC1 と EGFR との相互作用を阻害し、細胞レベルおよびマウス癌移植モデルにおいて顕著な抗がん作用を示すことを見出している。このように本研究では、PGRMC1 の新規な構造的機能制御の知見を基盤として、分子レベル・個体レベルにおける癌および炎症作用に対する PGRMC1 の機能を解析するとともに、これに結合する薬剤との構造情報の解析を進めることにより、未知の PGRMC1 の制御機構の解明を目指す。

また、PGRMC1 の生理機能については解析が進んでいな

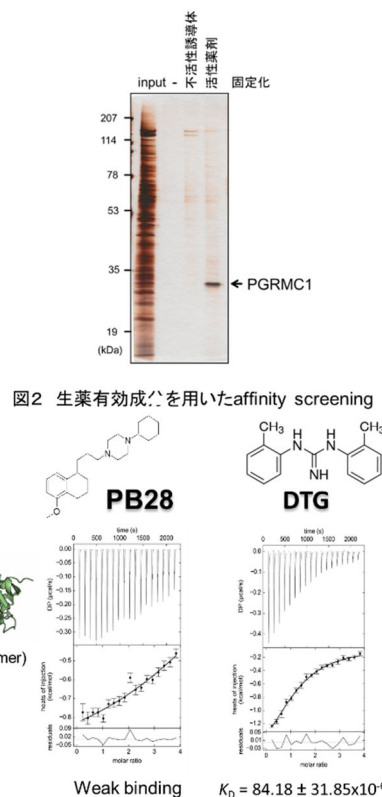


図2 生薬有効成分を用いたaffinity screening

図3 ITCによるPGRMC1 dimerと薬剤の結合活性の解析

かったが、我々は PGRMC1 の発現を部位特異的または一過的な誘導性に制御出来る conditional knockout (cKO) マウスを作製しており、肝炎や肥満モデルなどにおける *in vivo* の機能の解析を進めている。これらの解析から、薬剤が効果の検証を行っている。さらに、高脂肪食を与えた肥満モデルにおいても PGRMC1 KO により脂肪沈着や脂肪肝形成の抑制効果を示すことを見出している。これらの結果は PGRMC1 の機能阻害により、肝炎やメタボリックシンドロームに対する治療法の開発に繋がると考えられ、我々が得ている PGRMC1 を機能制御できる候補化合物の効果を検証することにより、これら新たな疾患適用への応用展開を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、以下に示した大きく3つの研究方法による解析を行い、PGRMC1 の制御機構の分子メカニズムとその生理作用について解明する。1) PGRMC1 と薬剤の結合様式の解析を行い、薬剤による PGRMC1 の機能制御について明らかとする。2) 細胞膜上で PGRMC1 に相互作用する因子の包括的解析を行い、これを介した未知の生理機能を解明する。3) 癌および肝炎などの炎症作用に対する PGRMC1 の機能についてマウス個体レベルで検証を行う。このように、PGRMC1 の構造情報を基盤とした分子レベルの解析を行い、細胞レベル・個体レベルまで網羅した包括的な解析を行うことにより、PGRMC1 の機能的な制御の重要性について実証する。

1) PGRMC1 と薬剤の結合様式と制御機構の解明

PGRMC1 と薬剤との結合様式については、現在 NMR 構造解析を進めており、PGRMC1 の heme-stacking 構造の介面に結合することが分かっている。この薬剤結合に関して、連携研究者である大阪大学工学部・内山進准教授との共同研究により、等温滴定型カロリメーター(ITC)を用いた結合強度の解析や重水素置換法を用いた PGRMC1 タンパク質の薬剤結合による conformation 変換について解析を行う。これらの薬剤結合情報を基に、PGRMC1 の構造的機能変換を検証し、より効果の強い薬剤の最適化を進める。

2) PGRMC1 に相互作用する因子の包括的解析と分子機能の解析

PGRMC1 はこれまでに EGFR や cytochrome P450 と結合する事が報告されているが、これ以外の因子についてはほとんど知見が得られていない。このため、PGRMC1 の生理機能を解明するため、癌や炎症に関わる新たな結合因子の探索が不可欠である。現在、PGRMC1 を bait とした membrane-based yeast two-hybrid システムにより、細胞膜上で PGRMC1 と相互作用する因子群のスクリーニングを行っており、すでに40種以上の候補タンパク質を得ている。このスクリーニングで得られた因子群の中で、レドックス制御や脂質代謝・輸送に関わる因子がいくつか同定されている。これらの相互作用を介した機能を解析した所、PGRMC1 が脂肪酸やコレステロール LDL など脂質の細胞内輸送に効果を示す事が分かった。このような知見をマウスにおける機能解析に適用し、癌増殖や脂質代謝制御に関わる疾患発症メカニズムについて PGRMC1 を介した新たな機能の解明に繋げる。また、PGRMC1 に結合する候補薬剤に関して、PGRMC1 結合因子との相互作用に対する効果を検証し、薬剤の新たな作用を明らかとする。

3) *in vivo* における PGRMC1 の癌モデル・肝炎モデルに対する作用の解明

癌への効果に関しては、免疫担当 T, B, NK 細胞が欠失したスーパー免疫不全マウス (NOG mice) を用いたヒト大腸癌細胞の肝臓転移モデルにおける PGRMC1 の効果を解析する。現在、PGRMC1-KD 細胞株の移植で顕著な癌増殖の抑制効果が見られており(図4)、このような効果についてその制御機構や薬剤の作用について解析を行う。

さらに、PGRMC1 の *in vivo* の生理機能を検証するため、PGRMC1 cKO マウスについて、Albumin-Cre を用いた肝特異的 KO モデル、Adiponectin-Cre を用いた脂肪組織特異的 KO モデルを構築しており、薬剤の改善効果がある事が知られる肝炎モデルや、高脂肪食を

与えた肥満モデルにおいて、PGRMC1 KO により顕著な改善効果を示すことを見出しており、2) の相互作用因子を介した未知の制御機構について解析を進めるとともに、PGRMC1 に結合する候補薬剤の作用の検証を行い、薬剤の新たな疾患適用への開発の基盤とする。

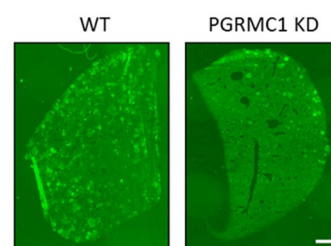


図4 マウス癌転移モデルにおけるPGRMC1の効果

4. 研究成果

本研究の成果として、肝炎などの炎症作用に改善効果を示すことが知られる生薬由来の有効成分に対する分子標的のアフィニティスクリーニングを行っており、驚いた事に活性型薬剤特異的に結合する因子として PGRMC1 が同定することに成功した。独自の PGRMC1 の構造情報を基にグリチルリチンの結合様式について NMR 構造解析を進めており、薬剤が PGRMC1 の特異なヘム重合状態で生じるポケット部位に選択的に結合することを見出している。さらにこの薬剤結合情報を基盤として、この類縁化合物を入手して構造の異なるいくつかの誘

導体を検証し、シード化合物より数十倍以上高いPGRMC1 との結合活性を示し、より強い抗癌効果を示すことを見出している。これらの結合情報を基により高アフィニティに結合する薬剤を選定し、PGRMC1 を標的とした新たな創薬シーズに繋がる可能性が考えられる。

また、これらの候補化合物は、PGRMC1 に結合することにより、PGRMC1 と EGFR との相互作用を阻害し、細胞レベルおよびマウス癌移植モデルにおいて顕著な抗がん作用を示すことを見出している。このように本研究では、PGRMC1 の新規な構造的機能制御の知見を基盤として、分子レベル・個体レベルにおける癌および炎症作用に対する PGRMC1 の機能を解析するとともに、これに結合する薬剤との構造情報の解析を進めることにより、未知の PGRMC1 の制御機構の解析を進めた。

さらに、PGRMC1 KO マウスを用いた生理機能の解析から、当初の研究目標である PGRMC1 のがん増殖に及ぼす機能に加え、PGRMC1 KO マウスに高脂肪食を与えた肥満モデルにおいて、PGRMC1 が脂肪細胞の脂質蓄積に寄与することにより肥満を引き起こすことを見出している(Commun Biol, 2020) (図 5)。脂肪前駆細胞 3T3L1 細胞を用いた解析から、PGRMC1 の抑制は脂肪細胞の分化および脂質の蓄積が阻害されることが分かった。面白い事に、PGRMC1 は脂肪分化に応じて発現誘導されることを見出しており、この発現誘導は転写因子 PPAR の活性化やインスリン刺激による CREB/ATF の活性化により顕著に誘導されることが分かった。PGRMC1 の脂肪細胞の分化に関わる機序としては、PGRMC1 が LDL 受容体 LDL-R やグルコーストランスポーター GLUT4 と膜小胞で会合し、これらの細胞外膜上への移行を促進する。これにより、LDL-R を介した VLDL や LDL などの脂質の取り込み、および GLUT4 を介したグルコース取り込みによる脂肪酸類の de novo の合成を促進して脂肪細胞の分化に応じた脂質の蓄積に寄与することを明らかとした (図 6)。本研究で見出した標的薬剤はこのような PGRMC1 の脂肪細胞の活性化機能を抑制し、肥満や糖尿病などのメタボリックシンドロームの誘発に対する新たな適用への展開が期待できる。

このように本研究は、ヘムの細胞内標的分子の網羅的同定というケミカルバイオロジー的な解析を出発点として、分子生物学、構造生物学、細胞生物学、生理学など様々な研究手法を融合させた極めて学際性の高い独創的な研究であるといえる。これらの解析により、未知であった PGRMC1 の癌や肝炎などの炎症に対する作用の解明が期待できる。さらに PGRMC1 に結合する薬剤も見出しており、この結合様式や制御機構を解明することにより、PGRMC1 が関わる疾患に対する予防法や創薬開発の基盤となると考えられ、社会的な意義も非常に大きく成果の発展が期待される。

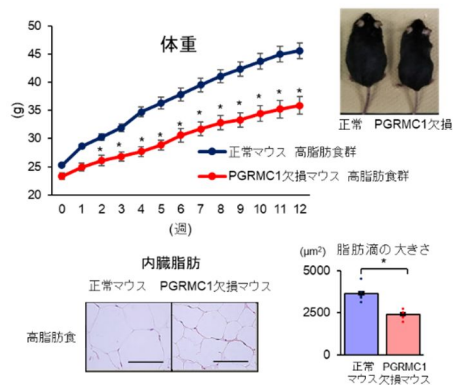


図5 PGRMC1による肥満亢進機能

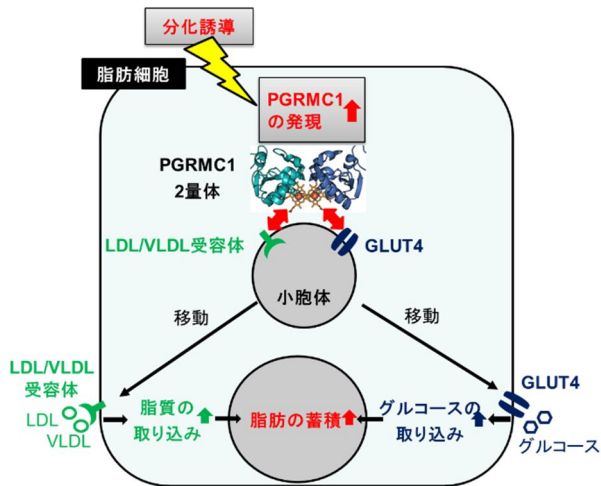


図6 PGRMC1を介した脂肪細胞の脂質蓄積作用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Kabe Y, Takemoto D, Kanai A, Hirai M, Ono Y, Akazawa S, Horikawa M, Kitagawa Y, Handa H, Rogi T, Shibata H, Suematsu M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Annexin A1 accounts for an anti-inflammatory binding target of sesamin metabolites.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 npj Science of Food	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41538-020-0064-6	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 Fujii K, Kubo A, Miyashita K, Sato M, Hagiwara A, Inoue H, Ryuzaki M, Tamaki M, Hishiki T, Hayakawa N, Kabe Y, Itoh H, Suematsu M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Xanthine oxidase inhibitor ameliorates postischemic renal injury in mice by promoting resynthesis of adenine nucleotides.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI insight	6. 最初と最後の頁 124816
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.124816	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 Kobayashi H, Morikawa T, Okinaga A, Hamano F, Hashidate-Yoshida T, Watanuki S, Hishikawa D, Shindou H, Arai F, Kabe Y, Suematsu M, Shimizu T, Takubo K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Environmental Optimization Enables Maintenance of Quiescent Hematopoietic Stem Cells Ex Vivo.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 145-158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2019.06.008	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 Kabe Y, Sakamoto S, Hatakeyama M, Yamaguchi Y, Suematsu M, Itonaga M, Handa H.	4. 巻 411
2. 論文標題 Application of high-performance magnetic nanobeads to biological sensing devices.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anal Bioanal Chem.	6. 最初と最後の頁 1825-1837
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00216-018-1548-y	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 Kabe Y, Sakamoto S, Hatakeyama M, Yamaguchi Y, Suematsu M, Itonaga M, Handa H.	4. 巻 411
2. 論文標題 Application of high-performance magnetic nanobeads to biological sensing devices.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anal Bioanal Chem	6. 最初と最後の頁 1825-1837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00216-018-1548-y	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 Kabe Y, Handa H, Suematsu M.	4. 巻 63
2. 論文標題 Function and structural regulation of the carbon monoxide (CO)-responsive membrane protein PGRMC1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	6. 最初と最後の頁 12-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.17-132.	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 Kabe Y, Suematsu M, Sakamoto S, Hirai M, Koike I, Hishiki T, Matsuda A, Hasegawa Y, Tsujita K, Ono M, Minegishi N, Hozawa A, Murakami Y, Kubo M, Itonaga M, Handa H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Development of a Highly Sensitive Device for Counting the Number of Disease-Specific Exosomes in Human Sera.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chem	6. 最初と最後の頁 1463-1473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1373/clinchem.2018.291963	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 Wu R, Murali R, Kabe Y, French SW, Chiang YM, Liu S, Sher L, Wang CC, Louie S, Tsukamoto H.	4. 巻 68
2. 論文標題 Baicalein Targets GTPase-Mediated Autophagy to Eliminate Liver Tumor-Initiating Stem Cell-Like Cells Resistant to mTORC1 Inhibition.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1726-1740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.30071	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 該当する

1. 著者名 Shiota M, Naya M, Yamamoto T, Hishiki T, Tani T, Takahashi H, Kubo A, Koike D, Itoh M, Ohmura M, Kabe Y, Sugiura Y, Hiraoka N, Morikawa T, Takubo K, Suina K, Nagashima H, Sampetean O, Nagano O, Saya H, Yamazoe S, Watanabe H, Suematsu M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Gold-nano surface-enhanced Raman spectroscopy visualizes hypotaurine as a robust anti-oxidant consumed in cancer survival.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03899-1	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 Honda Kazufumi, Hishiki Takako, Nagashima Kengo, Hashimoto Yoshinori, Sakuma Tomohiro, Matsubara Osamu, Huang Wilber, Ida Tomoaki, Akaike Takaaki, Masugi Yohei, Sakamoto Michiie, Kato Tomoyasu, Ino Yoshinori, Yoshida Hiroshi, Tsuda Hitoshi, Hiraoka Nobuyoshi, Kabe Yasuaki, Suematsu Makoto	4. 巻 41
2. 論文標題 On-tissue polysulfide visualization by surface-enhanced Raman spectroscopy benefits patients with ovarian cancer to predict post-operative chemosensitivity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 101926 ~ 101926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2021.101926	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 Tsugawa Hitoshi, Kabe Yasuaki, Kanai Ayaka, Sugiura Yuki, Hida Shigeaki, Taniguchi Shun 'ichiro, Takahashi Toshio, Matsui Hidenori, Yasukawa Zenta, Itou Hiroyuki, Takubo Keiyo, Suzuki Hidekazu, Honda Kenya, Handa Hiroshi, Suematsu Makoto	4. 巻 18
2. 論文標題 Short-chain fatty acids bind to apoptosis-associated speck-like protein to activate inflammasome complex to prevent Salmonella infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 3000813 ~ 3000813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3000813	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 Furuhata Ryogo, Kabe Yasuaki, Kanai Ayaka, Sugiura Yuki, Tsugawa Hitoshi, Sugiyama Eiji, Hirai Miwa, Yamamoto Takehiro, Koike Ikko, Yoshikawa Noritada, Tanaka Hirotohi, Koseki Masahiro, Nakae Jun, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Suematsu Makoto	4. 巻 3
2. 論文標題 Progesterone receptor membrane associated component 1 enhances obesity progression in mice by facilitating lipid accumulation in adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01202-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 Yokose Takahiro, Kabe Yasuaki, Shinoda Masahiro, Sakamoto Michiie, Suematsu Makoto, Kitagawa Yuko	4. 巻 12
2. 論文標題 O-Glycan-Altered Extracellular Vesicles: A Specific Serum Marker Elevated in Pancreatic Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2469 ~ 2469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092469	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 Matsuda Atsushi, Kuno Atsushi, Yoshida Maki, Wagatsuma Takanori, Sato Takashi, Miyagishi Makoto, Zhao Jing, Suematsu Makoto, Kabe Yasuaki, Narimatsu Hisashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Comparative Glycomic Analysis of Exosome Subpopulations Derived from Pancreatic Cancer Cell Lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Proteome Research	6. 最初と最後の頁 2516 ~ 2524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jproteome.0c00200	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1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yasuaki Kabe
2. 発表標題 Development of a medical application using nano-beads technology
3. 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------