

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06956

研究課題名(和文) 膵がんにおけるArl4cとIQGAP1の相互作用を介した細胞増殖制御機構の解析

研究課題名(英文) Regulation of cell proliferation through interaction between Arl4c and IQGAP1 in pancreatic cancer.

研究代表者

松本 真司 (Matsumoto, Shinji)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20572324

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)：膵がん細胞株においてArl4cの発現を抑制したところ、がん細胞の浸潤能が強く抑制された。Arl4cはミリスチン酸修飾を介して浸潤仮足の先端部に局在し、細胞外基質の分解を誘導することで浸潤能を亢進させた。Arl4cの新規結合タンパク質としてIQGAP1を同定し、その下流のエフェクター分子としてMMP14 (MT1-MMP)を見出した。Arl4cは浸潤仮足先端部分のPIP3領域に特異的に局在し、そこへIQGAP1やMMP14をリクルートすることで浸潤能を亢進させた。Arl4cに対する修飾型アンチセンス核酸 (ASO)投与は、同所移植モデルにおいて、膵がん細胞のリンパ節への転移を強く抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵がんは9割以上の症例でKRasの変異を有する極めて予後不良な難治性がんであり、多くの症例で発見時にはすでに転移が認められ手術適応がない。転移の機構の解明と制御は、膵がんの予後改善のために極めて重要である。

本研究成果から、Arl4cによる浸潤仮足の形成を介した、膵がんの新たな浸潤機構が解明された。Arl4cに対するアンチセンス核酸の投与が膵がんの転移を抑制したことから、Arl4cが有望な治療標的である可能性が示唆された。Arl4cが膵がんの主要なドライバーである変異型KRasの下流エフェクターとして同定されたことで、今後、膵がんの病態解明と治療法開発の進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Suppression of Arl4c expression in pancreatic cancer cells strongly suppressed the invasive ability of cancer cells. Arl4c localized to the tip of the invasive pseudopod via myristic acid modification and enhanced invasive ability by inducing degradation of the extracellular matrix. IQGAP1 was identified as a novel binding protein for Arl4c, and MMP14 (MT1-MMP) was identified as an effector molecule downstream of IQGAP1. Arl4c specifically localized to the PIP3 region at the tip of the invasive pseudopod and enhanced invasive ability by recruiting IQGAP1 and MMP14 to the region. Subcutaneous administration of a modified antisense oligonucleotide (ASO) against Arl4c strongly inhibited metastasis of pancreatic cancer cells to lymph nodes in an orthotopic transplantation model.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：Arl4c IQGAP1 膵がん 転移 KRas

1. 研究開始当初の背景

胎生期の発生過程において、肺や腎臓、消化管、乳腺などの管腔臓器を構成する上皮細胞は突起構造を形成しながら活発に増殖し、周囲間質方向へと進展する(管腔形成)。この管腔形成過程には多くの増殖因子シグナルが関与しており、上皮細胞には時期および領域特異的に形態形成を促進する様々な標的遺伝子(上皮管腔形成因子)が発現する。一方で、がん化した上皮細胞もまた高い運動能と増殖能を獲得することで活発に形態を変えて周囲間質組織へと進展する。すなわち、管腔形成と腫瘍形成の過程は多くの類似性を有していることから、両プロセスに共通の制御因子の存在が示唆されているが、異なる研究分野で解析されてきた背景からその共通の分子基盤は明らかではない。

私共はこれまでに、Wnt や EGF シグナルの下流で発現する P2Y2R (プリン受容体) が新規の管腔形成因子として働くこと、また Wnt シグナルによって発現する Myb (転写因子) が、外分泌腺の管腔形成と組織分化の調整に重要であることを明らかにしてきた(Ibuka, S., J. Cell Sci. 2015, Matsumoto, S., Development 2016)。さらに、管腔形成と腫瘍形成の共通性に着目して、Wnt と EGF/Ras シグナルの同時活性化によって発現し、上皮管腔構造の形成を誘導する新たな管腔形成制御因子 Arl4c を同定した(Matsumoto, S., EMBO J. 2014)。Arl4c は胎生期の腎臓尿管上皮で高発現し、細胞の形態変化と増殖制御を介して尿管の分岐形成に関与する。一方で、Arl4c がヒト大腸がんや肺がんにおいて高頻度の高発現すること、Arl4c の発現抑制が *in vivo* での腫瘍形成を抑制することから、管腔形成因子 Arl4c が新規のがん分子標的となることを明らかにしてきた(Matsumoto, S., J Biochem 2017, Fujii, S., Oncotarget 2016, Fujii, S., Oncogene 2015)。このように、Arl4c は多様ながん種において Wnt または EGF/Ras シグナルの下流標的遺伝子として発現するが、9 割以上の症例で Ras の変異を有する予後不良な難治性の悪性腫瘍である膵がんにおける Arl4c の発現、または腫瘍形成への関わりについては不明である。膵がんでは遺伝子変異にもとづく Ras シグナルの異常活性化が発がんががんの悪性化に必須であるが、Ras を直接の標的とした創薬は現状困難であり、また腫瘍特異的で膵がんの増殖に重要な下流分子標的も未だ同定されていない。

私共は先行研究データとして、免疫組織学的解析から、ヒト膵がんの 79.4 % (27 症例/34 症例)で Arl4c が腫瘍特異的に高発現すること、ならびに Arl4c の発現が予後不良と関連することを見出していた。また、膵がん細胞において Arl4c は Ras-MAP キナーゼシグナル依存的に発現することを見出した。

2. 研究の目的

本研究では、Arl4c による IQGAP1 との相互作用を介した新規の膵がん細胞の増殖制御機構を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1. Arl4c と IQGAP1 の細胞内局在の相互依存性の解析

Arl4c と IQGAP1 の細胞内局在の相互依存性を明らかにするために、膵がん細胞での Arl4c の発現抑制が IQGAP1 の細胞膜局在に与える影響、または IQGAP1 の発現抑制が Arl4c の細胞膜局在に与える影響を免疫染色にて明らかにする。

2. Arl4c と IQGAP1 による ERK 活性化を介する細胞増殖制御機構の解析

IQGAP1 は MAP キナーゼファミリーの MEK ならびに ERK と結合し、Ras/MAP キナーゼ経路活性化のスカフォールドとして機能し、ERK の活性化を制御することが知られている。そこで Ras 活性化型変異を有する膵がん細胞において、IQGAP1 および Arl4c の発現抑制が Ras/MAP キナーゼ経路の活性化に与える影響を ERK のリン酸化を指標に検討する。

3. IQGAP1 の Arl4c 結合ドメインの同定と Arl4c-IQGAP1 相互作用の機能的意義の解析

IQGAP1 は、CHD、IR、WW、IQ、GRD、RGCT の 6 つのドメイン構造を有している。各ドメイン毎の変異体 IQGAP1 を用いて Arl4c 結合ドメインを免疫沈降アッセイにて同定する。同定した Arl4c 結合ドメインを欠失した IQGAP1 変異体を作製し、IQGAP1 発現抑制 S2CP8 細胞に導入することで、ERK のリン酸化や細胞増殖抑制の表現型が回復するか否かを検討することにより、Arl4c-IQGAP1 相互作用の機能的意義を明らかにする。

4. *in vivo* 膵がん細胞ゼノグラフトモデルにおける Arl4c-IQGAP1 相互作用の意義の解析

Arl4c、IQGAP1 またはその両者を CRISPR/Cas9 システムを用いてノックアウトした S2CP8 株を樹立し、ヌードマウス皮下に移植することで *in vivo* ゼノグラフト形成への影響（大きさ・重量）を検討する。

4. 研究成果

1. Arl4c と IQGAP1 の細胞内局在の相互依存性の解析

Arl4c 膵がん細胞株 S2CP8 において、Arl4c を発現抑制したところ、免疫染色にて浸潤仮足上に局在する IQGAP1 が減少した。この結果から、IQGAP1 は Arl4c 依存的に細胞膜に局在することが明らかになった。Arl4c が IQGAP1 の浸潤仮足への局在を制御する機構を解析した。IQGAP1 の細胞膜への局在制御には、Arl4c の細胞膜への局在に加えて、Arl4c の C 末端の塩基性アミノ酸配列と細胞膜の PIP3 (phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate) が必要であった (図 1)。

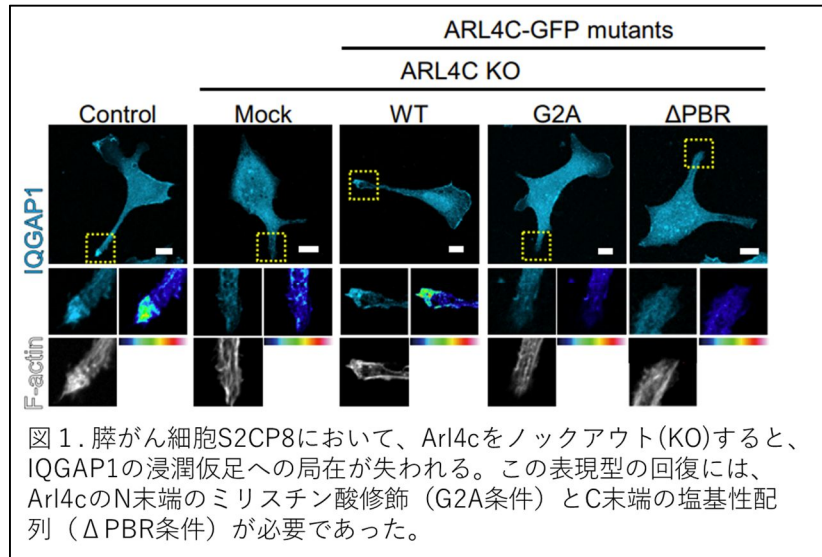


図 1. 膵がん細胞 S2CP8 において、Arl4c をノックアウト (KO) すると、IQGAP1 の浸潤仮足への局在が失われる。この表現型の回復には、Arl4c の N 末端のミリスチン酸修飾 (G2A 条件) と C 末端の塩基性配列 (ΔPBR 条件) が必要であった。

2. Arl4c と IQGAP1 による ERK 活性化を介する細胞増殖制御機構の解析

IQGAP1 がスカフォールドとして制御することが報告されている Ras/MAP キナーゼ経路活性化を膵がん細胞において評価した。S2CP8 細胞において TR-FRET (HTRF 法) を用いて ERK のリン酸化を定量的に評価したところ、Arl4c と IQGAP1 の発現抑制でいずれも 10% 程度の ERK リン酸化の減弱が認められた。これらの結果から、Ras に変異を有する膵がん細胞において、Arl4c お

よび IQGAP1 は ERK の活性化に一部関与するものの、寄与の程度は小さいことが明らかになった。これらの結果と一致して、複数の Arl4c アンチセンス核酸 (ASO) で、S2CP8 の Arl4c を発現抑制したところ、スフェア形成に対しての有意な抑制作用は認められないことが明らかになった。

一方で、S2CP8 において Arl4c および IQGAP1 を発現抑制し、細胞運動と細胞浸潤を評価したところ、細胞の運動能と比較して、浸潤能がより強く抑制された (図 2)。細胞外基質を含んだ 3 次元環境下での

浸潤能を観察したところ、Arl4c と IQGAP1 は浸潤突起の先端部に局在し、突起の先端部分で細胞外基質の分解を誘導することで浸潤能を亢進させていた。これらの結果をもとに、膵がんにおける IQGAP1 との相互作用を介した Arl4c の主たる機能は、細胞増殖制御ではなく、細胞浸潤制御であると考え、その制御機構の解析を進めることにした。

IQGAP1 は、細胞骨格制御因子の Rac や Cdc42 の活性化を介して細胞運動に関与するが、S2CP8 細胞において Arl4c の発現抑制は Rac と Cdc42 の活性化に影響しなかった。IQGAP1 は細胞膜貫通型のメタロプロテアーゼである MT1-MMP (MMP14) の細胞膜へのリクルートを促進し、浸潤能を制御することが知られている。そこで、Arl4c を発現抑制したところ、IQGAP1 に加えて MT1-MMP の細胞膜への局在が有意に抑制された (図 3)。野生型および C 末端を欠失させた細胞膜局在増強型 MT1-MMP (MT1-MMP C) を Arl4c 発現抑制細胞に発現させたところ、MT1-MMP C 発現で特異的に細胞浸潤能の抑制が回復した。この結果から、Arl4c は IQGAP1 による MT1-MMP の局在制御を介して、膵がん細胞の浸潤能を制御することが明らかになった。

ヒト膵がん検体における Arl4c、IQGAP1 の発現と予後の相関について検討した。Arl4c は膵がん症例の約 80% で過剰発現し、予後不良と相関した。また、Arl4c と IQGAP1 を共に発現する症例は、それぞれ単独を発現する症例よりも予後が悪い傾向を認めた。また、データベースを用いた解析から、IQGAP1 および MMP14 の遺伝子発現は、Arl4c 同様に膵がんの予後不良と相関した。

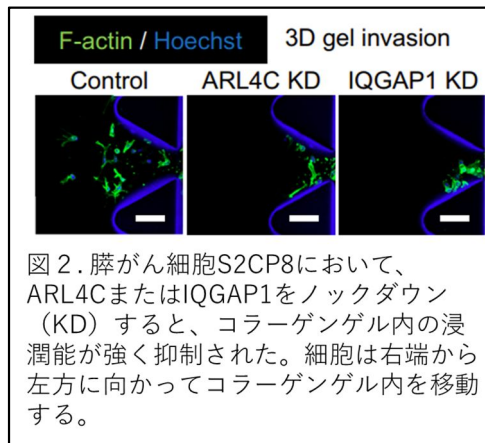


図 2. 膵がん細胞 S2CP8 において、ARL4C または IQGAP1 をノックダウン (KD) すると、コラーゲンゲル内の浸潤能が強く抑制された。細胞は右端から左方に向かってコラーゲンゲル内を移動する。

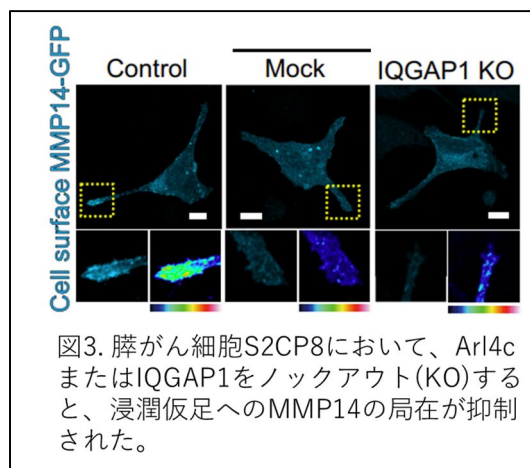


図 3. 膵がん細胞 S2CP8 において、Arl4c または IQGAP1 をノックアウト (KO) すると、浸潤仮足への MMP14 の局在が抑制された。

3. IQGAP1 の Arl4c 結合ドメインの同定と Arl4c-IQGAP1 相互作用の機能的意義の解析

IQGAP1 は、CHD、IR、WW、IQ、GRD、RGCT の 6 つのドメイン構造を有している。各ドメイン毎の変異体 IQGAP1 を作製し、Arl4c 結合ドメインを免疫沈降アッセイにて検討したところ、Arl4c は IQGAP1 の CHD および RGCT ドメインの 2 つの領域と相互作用することが明らかになった。CHD および RGCT を単独で欠失した IQGAP1 変異体を作製したところ、それはいずれも Arl4c との結合能を有することが明らかになった。これらの結果から、IQGAP1 側の Arl4c との結合に必要な十分な領域を決定することは出来なかった。一方で、Arl4c 側では、細胞膜への局在に必要な N 末端のミスチン酸化配列 (Gly2) に加えて、C 末端の 9 つの Lys または Arg 残基からなる多塩基性領域 (PBR) が IQGAP1 との結合に必要であることが明らかになった (図 4)。上述した IQGAP1 の細胞膜への局在制御と IQGAP1 との結合に必要な Arl4c の PBR 領域は、Arl4c による膵がん細

胞の浸潤制御に必要であった。

4. *in vivo* 膵がん細胞ゼノグラフトモデルにおける Arl4c-IQGAP1 相互作用の意義の解析

膵がん細胞株 S2CP8 のヌードマウス膵移植モデルに対して、Arl4c-ASO を皮下投与したところ、膵臓原発腫瘍形成の有意な抑制は認められなかったが、腸間膜リンパ節への転移が有意に強く抑制された(図5)。この時腫瘍組織では、IQGAP1 の細胞膜部への集積が抑制されていた。Arl4c ASO の投与は、膵がん細胞を同所移植したマウスの生存期間を延長さ

せる傾向を認めた。蛍光標識した Arl4c に対する ASO を同所移植した膵がんマウスモデルに皮下投与したところ、ASO は膵臓に集積し、特に腫瘍病変に高度に蓄積していた。組織切片を作製したところ、ASO は全身投与後に膵臓の腫瘍細胞内に取り込まれており、一方で近傍の正常膵組織には蓄積を認めなかった。腫瘍組織から RNA およびタンパクを抽出したところ、Arl4c ASO は、タンパクおよび mRNA レベルで Arl4c の発現を減少させた。原発膵臓腫瘍から抽出した RNA を用いて RNA-seq 解析を行った。階層的クラスタリングによって、Arl4c ASO によって腫瘍部における遺伝子発現の有意な変化が認められた。Ingenuity Pathway Analysis (IPA) による発現変動遺伝子群のパスウェイ解析を行ったところ、細胞運動や浸潤への関与が予測された。これらの結果から、Arl4c ASO は Arl4c そのものの発現抑制にともなって、腫瘍組織の遺伝子発現プロファイルにも強く影響を与え、抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

本研究により、Arl4c を軸とした膵癌の新たな浸潤機構が解明され、また Arl4c が膵癌の有望な治療標的である可能性が示唆された。Arl4c は膵癌の重要なドライバーである Kras の下流のエフェクターとして機能し、かつ膵癌の最大の死亡原因である転移の新たな分子基盤を形成することから、膵癌の病態解明、治療法開発の進展が期待される。

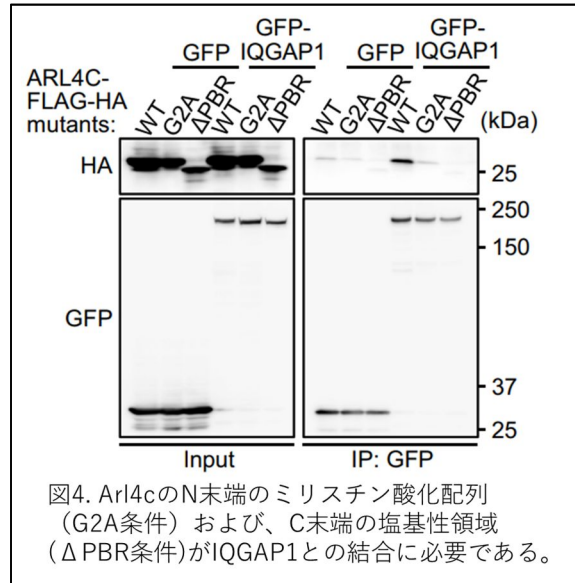


図4. Arl4cのN末端のミリスチン酸化配列(G2A条件)および、C末端の塩基性領域(ΔPBR条件)がIQGAP1との結合に必要である。

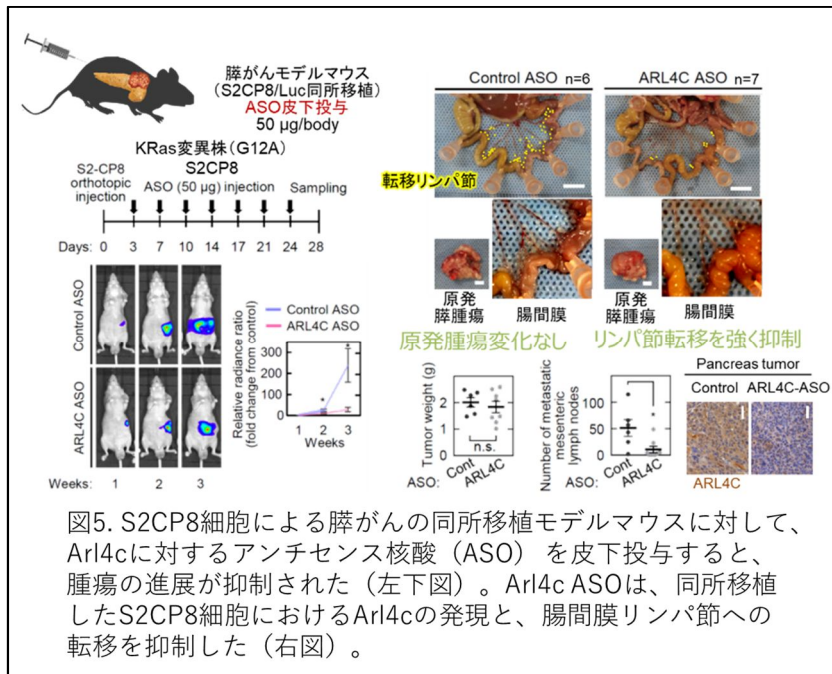


図5. S2CP8細胞による膵がんの同所移植モデルマウスに対して、Arl4cに対するアンチセンス核酸(ASO)を皮下投与すると、腫瘍の進展が抑制された(左下図)。Arl4c ASOは、同所移植したS2CP8細胞におけるArl4cの発現と、腸間膜リンパ節への転移を抑制した(右図)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujii S, Ishibashi T, Kokura M, Fujimoto T, Matsumoto S, Shidara S, Kurppa KJ, Pape J, Caton J, Morgan PR, Heikinheimo K, Kikuchi A, Jimi E, Kiyoshima T.	4. 巻 256(1)
2. 論文標題 RAF1-MEK/ERK pathway-dependent ARL4C expression promotes ameloblastoma cell proliferation and osteoclast formation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pathol.	6. 最初と最後の頁 119-133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/path.5814.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Harada A, Matsumoto S, Yasumizu Y, Shojima K, Akama T, Eguchi H, Kikuchi A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Localization of KRAS downstream target ARL4C to invasive pseudopods accelerates pancreatic cancer cell invasion.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Elife.	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） 10.7554/eLife.66721.	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 Miyachi Y, Nishio M, Otani J, Matsumoto S, Kikuchi A, Mak TW, Maehama T, Suzuki A.	4. 巻 26(9)
2. 論文標題 TAZ inhibits acinar cell differentiation but promotes immature ductal cell proliferation in adult mouse salivary glands.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 714-726
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12879.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Harada Takeshi, Sada Ryota, Osugi Yoshito, Matsumoto Shinji, Matsuda Tomoki, Hayashi-Nishino Mitsuko, Nagai Takeharu, Harada Akihiro, Kikuchi Akira	4. 巻 133
2. 論文標題 Palmitoylated CKAP4 regulates mitochondrial functions through an interaction with VDAC2 at ER?mitochondria contact sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs249045
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/jcs.249045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura K, Matsumoto S, Harada T, Morii E, Nagatomo I, Shintani Y, Kikuchi A.	4. 巻 111
2. 論文標題 ARL4C is associated with initiation and progression of lung adenocarcinoma and represents a therapeutic target.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 951-961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14303	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 Matsumoto S, Yamamichi T, Shinzawa K, Kasahara Y, Nojima S, Kodama T, Obika S, Takehara T, Morii E, Okuyama H, Kikuchi A.	4. 巻 28
2. 論文標題 GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGF signaling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11533-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 Harada Takeshi, Matsumoto Shinji, Hirota Suguru, Kimura Hirokazu, Fujii Shinsuke, Kasahara Yuuya, Gon Hidetoshi, Yoshida Toshihiko, Itoh Tomoo, Haraguchi Naotsugu, Mizushima Tsunekazu, Noda Takehiro, Eguchi Hidetoshi, Nojima Satoshi, Morii Eiichi, Fukumoto Takumi, Obika Satoshi, Kikuchi Akira	4. 巻 18
2. 論文標題 Chemically Modified Antisense Oligonucleotide Against ARL4C Inhibits Primary and Metastatic Liver Tumor Growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 602 ~ 612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-18-0824	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Shinsuke, Nagata Kengo, Matsumoto Shinji, Kohashi Ken-ichi, Kikuchi Akira, Oda Yoshinao, Kiyoshima Tamotsu, Wada Naohisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Wnt/ -catenin signaling, which is activated in odontomas, reduces Sema3A expression to regulate odontogenic epithelial cell proliferation and tooth germ development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39686-1	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本真司
2. 発表標題 Wnt標的遺伝子GREB1の組織特異的発現制御と肝細胞がんの増殖制御機構
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬田 みなみ, 松本 真司, 福本 巧, 菊池 章
2. 発表標題 肝細胞がんにおけるWnt標的遺伝子GREB1の発現と細胞増殖制御
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新沢 康英, 松本 真司, 種村 篤, 藤本 学, 菊池 章
2. 発表標題 悪性黒色腫におけるGREB1 isoform 4の発現機構解析と治療への応用
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田 武志, 佐田 遼太, 大杉 祥仁, 松本 真司, 菊池 章
2. 発表標題 パルミトイル化CKAP4はVDAC2を介してミトコンドリア機能を制御する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本 真司, 山道 拓, 新沢 康英, 奥山 宏臣, 菊池 章
2. 発表標題 Wntシグナル標的遺伝子GREB1によるTGFシグナルの抑制を介した肝芽腫形成の制御
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akikazu Harada, Shinji Matsumoto, Akira Kikuchi
2. 発表標題 Recruitment of KRAS downstream target ARL4C to membrane protrusions accelerates pancreatic cancer cell invasion
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosuke Iguchi, Hidetoshi Gon, Hirokazu Kimura, Shinji Matsumoto, Takumi Fukumoto, Akira Kikuchi
2. 発表標題 DKK1-CKAP4 signaling is associated with poor prognosis of HCC and CKAP4 might represent a novel therapeutic target
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田武志
2. 発表標題 肝腫瘍に対するARL4Cを標的としたアンチセンス核酸を用いた新規がん治療法の開発
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村 賢二
2. 発表標題 Arl4cを標的とした新規肺腺癌治療薬の開発
3. 学会等名 第72回日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤間 俊之
2. 発表標題 Arl4cとIQGAP1の相互作用による膵がん細胞の増殖制御機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大阪大学大学院 医学系研究科 分子病態生化学 ホームページ http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/index.html</p>

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