

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07011

研究課題名(和文) 構造情報を基とした抗リウマチ薬MTXの炎症性シグナル伝達系における作用機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms of action of the anti-rheumatic drug MTX in the inflammatory signaling pathway based on its target protein structure information

研究代表者

松村 洋寿 (Matsumura, Hirotochi)

秋田大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：60741824

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：メトトレキサート(MTX)は、関節リウマチ治療の第一選択薬として広く用いられているが、その作用機序については不明な点が多い。本研究では、MTXの標的タンパク質としてマクロファージ遊走阻止因子(MIF)に着目し、MIFの機能に及ぼすMTXの阻害効果を解析することを目的とした。中性子結晶構造解析とX線結晶構造解析を相補的に用いて、MTXとMIFの複合体形成に重要な水素結合状態を明らかにした。MTX-MIF複合体のX線結晶構造と既報のNMRを用いた受容体CD74の立体構造を用いた計算科学により、MTXのMIFへの結合がMIF-CD74複合体の安定性を低下させることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチ治療におけるMTXの作用機序の一つとして、MTXがMIF-CD74複合体の形成を阻害し、その結果、炎症作用を発揮する可能性を示すことができた。今後更に研究を発展させ、MTXの作用機序の理解が進めば、MTXの改良と治療効果の早期評価系の確立に貢献できると考えられる。また、中性子結晶構造解析により、水素原子を含む原子レベルでMIFの立体構造を明らかにすることができた。MIFは多くの炎症性疾患に関与することから、潜在的な治療標的となっている。本研究で得られたMIFの精緻な構造情報に基づき、MIFを標的とする新規薬剤開発が可能となることから、国民の健康維持への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Methotrexate (MTX) is currently used as the anchor drug in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). However, the mechanisms of action of MTX in the RA therapy are not fully understood. We have previously identified macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a novel MTX-binding protein. MIF is a widely expressed pro-inflammatory cytokine that plays crucial roles in the regulation of inflammation. MIF signal transduction is initiated by binding to CD74 and stimulates ERK1/2 MAPK cascade, resulting in the production of various inflammatory cytokines such as TNF- α . In this study, we report effects of MTX on the formation of MIF-CD74 complex. MD simulations and MM-GBSA calculations with the MTX-MIF complex and the extracellular domain of CD74 structures showed the MTX binding decreased the stability of the MIF-CD74 complex. Neutron structure of MIF reveals two hydrogen bonding networks for the MTX binding in the MIF structure.

研究分野：構造生物学

キーワード：メトトレキサート 抗リウマチ薬 炎症性疾患 マクロファージ遊走阻止因子 中性子結晶構造解析 X線結晶構造解析 分子動力学シミュレーション

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。

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは慢性炎症性疾患であり、関節破壊による身体機能障害により Quality of Life の著しい低下をもたらすため、その早期治療は重要である。現在、メトトレキサート (MTX) が関節リウマチ治療の第一選択薬、アンカードラッグとして広く用いられている。しかし、MTX はもともと、悪性腫瘍の治療薬としてジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) を阻害することで、DNA 合成を抑制する葉酸代謝拮抗薬として開発された。そのため、MTX の関節リウマチ治療における臨床効果は、DHFR に対する葉酸拮抗作用では説明することが難しく、免疫抑制及び調節効果の結果と考えられている。また、MTX を用いた関節リウマチ治療では、~7%の症例で間質性肺炎の合併が起こり、その死亡率は 13%にもなるとの報告があるが、その発生機序の詳しい解析も進んでいない。そのため、より効果的な治療を行うには、MTX の関節リウマチに対する作用機序、副作用の発生機序を解明することが重要である。そこで、我々は MTX 固定化樹脂を用いたアフィニティクロマトグラフィーによって、MTX の新規標的タンパク質候補の探索を行い、複数の標的タンパク質候補を同定することに成功した。本研究では、それらのタンパク質候補の中の一つであるマクロファージ遊走阻止因子 (MIF) に着目した。

MIF は、免疫調節タンパク質であり、レドナーパクロムに対する トートメラーゼ反応を触媒するとともに、マクロファージのランダムな遊走を阻害し、炎症性サイトカインとしても機能する多機能分子として知られている。MIF は炎症の初期反応に関与しており、MIF と受容体 CD74 (MHC クラス II 関連不変鎖) の結合によって、下流の ERK1/2 MAPK カスケードが活性化することで、腫瘍壊死因子や IL-1 β 等の炎症性サイトカインの産生が誘導され、炎症反応が増悪する。MIF-CD74 系の炎症反応は、関節リウマチ、乾癬や全身性エリテマトーデス等の多くの自己免疫疾患に関与することが知られていることから、MIF は潜在的な治療標的となっている。これまでに、我々は大腸菌を用いた MIF のリコンビナント体を作製し、MTX が MIF トートメラーゼ活性に阻害効果を示すことを見出し、等温滴定型カロリメトリー測定と X 線結晶構造解析により、MTX と MIF 間の相互作用様式について明らかにした。しかしながら、MTX が MIF と CD74 の結合にどのような影響を与えるか、また MTX が MIF-CD74 のシグナル伝達系を抑制するのかは明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

関節リウマチ患者では MIF 発現の亢進がみられること、MIF 遺伝子上流プロモータ領域の遺伝子多型が関節リウマチの重篤性と密接に関連することが報告されていることから、免疫抑制及び免疫調節効果における MTX の作用機序は、CD74 を介した MIF 刺激によるシグナル伝達に対する阻害作用に基づく予想し、MIF-CD74 複合体形成に及ぼす MTX の阻害作用をタンパク質間相互作用解析によって明らかにすること、ヒト免疫細胞株において、MTX が MIF 刺激によって誘導される炎症性サイトカインの産生を抑制する働きを示すのか明らかにすることを目的とした。さらに、MTX の改良と抗リウマチ治療薬の開発を目指し、MIF 構造における MTX との結合部位、CD74 との相互作用部位についての精密な構造データを得ることを目的として、中性子結晶構造解析を行った。

3. 研究の方法

(1) CD74 リコンビナント体の作製

大腸菌またはメタノール資化性酵母 *Pichia pastoris* を用いて、ヒト由来 CD74 リコンビナント体の発現系構築を行った。また、CD74 は膜タンパク質であることから、可溶性細胞外ドメインのみ (sCD74) のタンパク質発現系の構築も行った。最も高いタンパク質発現が見られた sCD74 の大腸菌発現系を用いて、sCD74 の単一精製を行った。

(2) MTX による MIF-CD74 複合体形成の阻害効果の評価

プルダウンアッセイにより、MIF と CD74 または sCD74 間のタンパク質間相互作用について解析した。また、MTX の存在下でも同様にプルダウンアッセイを行い、MIF と CD74 間のタンパク質間相互作用に及ぼす MTX の影響を解析した。MTX-MIF 複合体の X 線結晶構造と既報の sCD74 の NMR 構造 (PDB entry: 1IIE) を用いた計算科学的手法により、MTX が MIF-CD74 複合体形成に及ぼす影響について解析した。

(3) MIF の中性子結晶構造解析

MIF の中性子結晶構造解析のために、大型結晶の作成条件をスクリーニングした。スクリーニングで得られた結晶化条件で、重水で調製した結晶化リザーバーを用いて、シッティングドロップ法により MIF の大型結晶を作成した。iBIX BL-03 (J-PARC) にて、作成した結晶に中性子を室温で 7.5 日間照射し、中性子回折データを得た。その後、Photon Factory BL-5A (KEK) にて、同じ結晶に室温で X 線を照射して X 線回折データを得た。中性子回折データと X 線回折データを用いて複合解析し、MIF の精密構造を得た。

(4) 免疫細胞を用いた MIF-CD74 シグナル伝達系に対する MTX の阻害効果の評価

ヒト単球系細胞株 THP-1 細胞の培養系を用いて、MIF 刺激によって活性化される ERK1/2 MAPK カスケードのリン酸化を Western blotting により解析した。ERK1/2 のリン酸化状態に対する MTX の濃度依存性について解析した。

4. 研究成果

(1) CD74 リコンビナント体の作製

大腸菌またはメタノール資化性酵母を用いて、CD74 または sCD74 リコンビナント体のタンパク質発現系を構築し、SDS-PAGE と抗 CD74 抗体を用いた Western blotting により、タンパク質発現確認を行った。その結果、sCD74 に関しては可溶性画分へのタンパク質発現が確認されてものの、発現量は極少量であった。そこで、sCD74 に可溶性タグであるマルトース結合タンパク質 (MBP) を付加し、タンパク質発現を行った。SDS-PAGE の結果、可溶性画分に MBP-sCD74 の分子量に一致する濃いバンドが得られた。また、Western blotting により、そのバンドが sCD74 であることが示された。そこで、MBP 結合アフィニティークロマトグラフィーと弱陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて、MBP-sCD74 の単一精製を行った。MBP タグをプロテアーゼで処理することで取り除き、sCD74 を精製した (図 1)。精製した sCD74 を用いて円偏光二色性スペクトル測定を行った結果、 α -ヘリックスリッチのスペクトルが得られた。このことから、sCD74 リコンビナント体の二次構造は保持されていることが示された。また、サイズ排除クロマトグラフィー-静的光散乱法を用いて、高次構造について検討した結果、sCD74 は溶液中で三量体を形成していることが明らかになった。

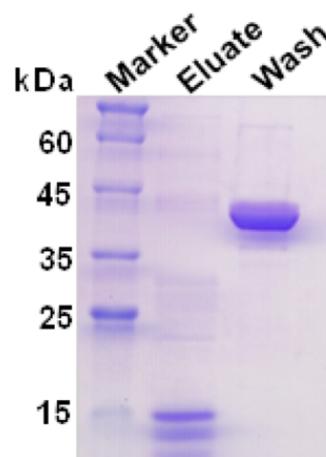


図 1. MBP 切断後に精製した sCD74 リコンビナント体の SDS-PAGE. sCD74 の分子量: 15 kDa、MBP の分子量: 43 kDa.

(2) MTX による MIF-CD74 複合体形成の阻害効果の評価

MTX の MIF-CD74 複合体形成に対する阻害効果を評価するために、マルトース結合樹脂を用いて MBP-sCD74 を固定化し、MIF のプルダウンアッセイを行った。その結果、MIF と sCD74 間に特異的なタンパク質間相互作用はみられなかった。この理由として、MBP と融合させた sCD74 を用いたため、CD74 構造内における MIF との結合部位が、MBP によって立体的に障害されている可能性が考えられる。

次に、以前得られた MTX-MIF 複合体の X 線結晶構造と既報の sCD74 の NMR による立体構造を用いた MD シミュレーションと MM-GBSA 計算により、MTX の結合が MIF-CD74 複合体形成に及ぼす影響について検討した。その結果、MTX の MIF への結合により、MIF-CD74 複合体の安定性が低下することが示された。

(3) MIF の中性子結晶構造解析

創薬において、標的タンパク質と強い相互作用する薬剤を設計するためには、標的タンパク質の水素原子及びプロトンの位置情報を含む精緻な構造情報を取得し、詳細な結合様式を解析することは重要である。中性子結晶構造解析により、MIF 構造内の MTX との結合部位、CD74 との相互作用部位についての構造データを得るために、MIF の大型結晶の作成を行った。20°C で約 1 ヶ月間結晶を成長させたところ、2.0 mm³ の結晶が得られた。この結晶に中性子を照射したところ、分解能 ~2.0 Å の回折データが得られた。また、同じ結晶に X 線を照射したところ、分解能 ~1.60 Å の回折データが得られた。中性子線と X 線の回折データを用いて複合解析し、MIF の構造を決定した (図 2)。その結果、MIF 構造内の MTX 結合部位近傍である Pro1 付近において、Pro1、HOH176、Ile64、Met101 の水素結合ネットワーク (Network 1) の存在が観測された。ま

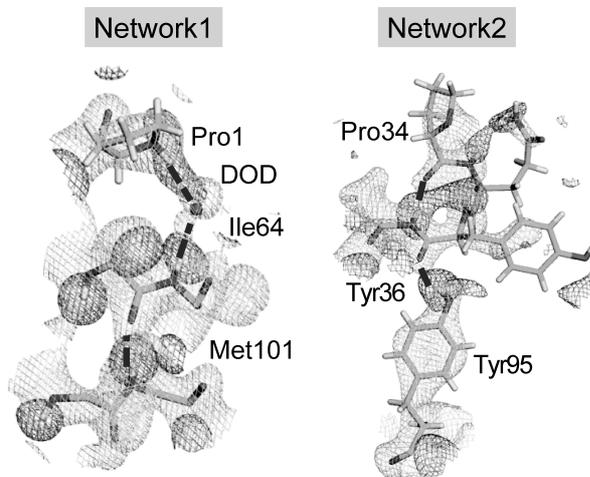


図 2. MIF 単体の中性子構造解析による精密構造。観測された MIF 構造内結合ネットワークの拡大図。濃い色が観測された水素原子/プロトンの中性子散乱長密度。

た、Tyr95、Tyr36、Pro34 からなる水素結合ネットワーク (Network 2) の存在も観測された。これらの水素結合ネットワークは、MTX の MIF への結合ならびに MTX による MIF のサイトカイン活性の阻害機構において重要であると予想される。

(4) 免疫細胞を用いた MIF-CD74 シグナル伝達系に対する MTX の阻害効果の評価

マクロファージ様に分化誘導させたヒト単球系細胞株 THP-1 細胞の培養系を用いて、MIF によって活性化される ERK1/2 MAPK カスケードのリン酸化に与える MTX の影響を Western blotting により解析した。その結果、MTX の添加量が増加するにしたがって、ERK1/2 MAPK カスケードのリン酸化は減少した。このことから、細胞レベルにおいて、MTX が MIF-CD74 シグナル伝達系を阻害することが示された。

本研究により、MTX が MIF に結合することで、MIF-CD74 複合体形成の不安定化が起こり、その結果、MIF-CD74 シグナル伝達系の活性化が阻害されることが示唆された。さらに、MTX による MIF のサイトカイン活性の阻害機構の詳細を明らかにするために、現在、MTX-MIF 複合体の中性子結晶構造解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsumura, H., Faponle, AS., Hagedoorn, P-L., Toshi, T., de Visser, SP., Moenne-Loccoz, P.	4. 巻 231
2. 論文標題 Mechanism of substrate inhibition in cytochrome-c dependent NO reductases from denitrifying bacteria (cNORs)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Inorganic Biochemistry	6. 最初と最後の頁 111781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinorgbio.2022.111781	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 該当する
1. 著者名 松村 洋寿	4. 巻 24
2. 論文標題 若手研究者からのメッセージ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本化学会バイオテクノロジー部会Newsletter	6. 最初と最後の頁 11-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 松村 洋寿	4. 巻 35
2. 論文標題 抗リウマチ薬メトトレキサートとマクロファージ遊走阻害因子の相互作用解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本化学会生体機能関連化学部会Newsletter	6. 最初と最後の頁 16-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Matsumura, H., Furukawa, Y., Nakagaki, T., Furutani, C., Osanai, S., Noguchi, K., Odaka, M., Yohda, M., Ohtani, H., Michishita, Y., Kawabata, Y., Kitabayashi, A., Ikeda, S., Nara, M., Komatsuda, A., Takahashi, N., Wakui, H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Multiple Myeloma-Associated Ig Light Chain Crystalline Cast Nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1595-1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.06.026	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 Miyakawa, R., Sato, A., Matsuda, Y., Saito, A., Abe, F., Matsumura, H., Odaka, M., Suzuki, T., Dohmae, N., Komatsuda, A., Takahashi, N., Wakui, H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Comparative proteomic analysis of renal proteins from IgA nephropathy model mice and control mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 666-679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01898-5	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 江澤 理徳, 石田 卓也, 山田 貢, 玉田 太郎, 涌井 秀樹, 尾高 雅文, 松村 洋寿
2. 発表標題 Neutron crystallography of macrophage migration inhibitory factor for antiinflammatory drug design
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太島 奈々, 江澤 理徳, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 Expression and purification of the extracellular domain of HLA class II histocompatibility antigen gamma chain, CD74
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大友 理久, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 Biophysical and structural characterization of Bence Jones protein associated with multiple myeloma patients
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮部 真美, 野口 恵一, 養王田 正文, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 Cysteine modification in macrophage migration inhibitory factor enhances local structure flexibility
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太島 奈々, 江澤 理徳, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 HLAクラスII組織適合性抗原 鎖細胞外部位組換え体の発現系構築及び精製
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今野 雅大, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 ヒトCutAとヒドロキシクロロキンの相互作用解析
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江澤 理徳, 石田 卓也, 山田 貢, 玉田 太郎, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 中性子回折を用いた精密構造解析による抗リウマチ薬とマクロファージ遊走阻止因子との相互作用解析
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮部 真美, 野口 恵一, 養王田 正文, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 システインへの酸化修飾によるマクロファージ遊走阻害因子の構造変化
3. 学会等名 第47回生体分子科学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江澤 理徳, 石田 卓也, 山田 貢, 玉田 太郎, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 中性子回折を用いたマクロファージ遊走阻害因子の精密構造解析
3. 学会等名 第47回生体分子科学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 壮平, 松村 洋寿, 尾高 雅文, 涌井 秀樹
2. 発表標題 自己免疫疾患薬との相互作用解析のためのHMGB1ドメイン構造の発現及び精製
3. 学会等名 生物工学若手研究者の集い 第二回オンラインセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江澤 理徳, 石田 卓也, 山田 貢, 玉田 太郎, 涌井 秀樹, 尾高 雅文, 松村 洋寿
2. 発表標題 中性子線回折によるマクロファージ遊走阻害因子の構造解析
3. 学会等名 生物工学若手研究者の集い 第二回オンラインセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ito, S., Matsumura, H., Odaka, M., Wakui, H.
2. 発表標題 Expression and purification of HMGB1 domains for interaction analysis with antirheumatic drugs
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ezawa, T., Ishida, T., Yamada, M., Tamada, T., Wakui, H., Odaka, M., Matsumura, H.
2. 発表標題 Structural analysis of macrophage migration inhibitory factor by neutron diffraction
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Konno, M., Matsumura, H., Odaka, M., Wakui, H.
2. 発表標題 Heterologous expression of the human CutA in the methylotrophic yeast <i>Pichia pastoris</i>
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakagaki, T., Matsumura, H., Odaka, M., Wakui, H.
2. 発表標題 Interaction analysis of anti-rheumatic drugs with MIF cytokine family d-Dopachrome tautomerase
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsumura, H., Ezawa, T., Nakagaki, T., Sugishima, K., Omokawa, A., Nagatoishi, S., Tsumoto, K., Tamada, T., Kusaka, K., Shigeta, Y., Odaka, M., Hirokawa, M., Wakui, H.
2. 発表標題 Interaction analysis of anti-rheumatic drug methotrexate with macrophage migration inhibitory factor
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江澤 理徳, 石田 卓也, 山田 貢, 玉田 太郎, 涌井 秀樹, 尾高 雅文, 松村 洋寿
2. 発表標題 中性子線回析によるマクロファージ遊走阻害因子の詳細構造の解明
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 壮平, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 自己免疫疾患薬との相互作用解析のためのHMGB1ドメイン構造の発現及び精製
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中垣 尊, 尾高 雅文, 涌井 秀樹, 松村 洋寿
2. 発表標題 抗リウマチ薬とMIFサイトカインファミリーD-Dopachrome tautomeraseの相互作用解析
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村 洋寿, 杉島 小雪, 面川 歩, 長門石 暁, 津本 浩平, 重田 育照, 尾高 雅文, 廣川 誠, 涌井 秀樹
2. 発表標題 抗リウマチ薬メトトレキサートとマクロファージ遊走阻害因子の相互作用解析
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中垣 尊, 出茂 鮎美, 杉島 小雪, 面川 歩, 松村 洋寿, 尾高 雅文, 涌井 秀樹
2. 発表標題 マクロファージ遊走阻害因子(MIF-1)とD-Dopachrome tautomerase(MIF-2)に対する関節リウマチ治療薬メトトレキサートの相互作用
3. 学会等名 第46 回生体分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中垣 尊, 出茂 鮎美, 杉島 小雪, 面川 歩, 松村 洋寿, 尾高 雅文, 涌井 秀樹
2. 発表標題 MIFスーパーファミリータンパク質に対する抗リウマチ薬メトトレキサートの構造・機能解析
3. 学会等名 第71回生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江澤 理徳, 杉島 小雪, 松村 洋寿, 面川 歩, 尾高 雅文, 廣川 誠, 山田 貢, 石田 卓也, 玉田 太郎, 涌井 秀樹
2. 発表標題 抗リウマチ薬メトトレキサート標的タンパク質マクロファージ遊走阻害因子の中性子結晶構造解析
3. 学会等名 日本生物工学会北日本支部2019札幌シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 糸山 裕輝, 吉田 進大, 松村 洋寿, 尾高 雅文, 涌井 秀樹
2. 発表標題 ミエロイド細胞に発現する誘発性受容体 TREM-1 の全長及び細胞外ドメインの発現系構築
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

秋田大学 大学院理工学研究科 生命科学専攻 生物分子科学研究室
<https://www.gipc.akita-u.ac.jp/~biomolsci/index.html>

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	刈屋 佑美 (Kariya Yumi) (10779002)	秋田大学・産学連携推進機構・講師 (11401)	
研究分担者	面川 歩 (Omokawa Ayumi) (80722066)	秋田大学・医学部附属病院・助教 (11401)	

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