

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21643

研究課題名(和文)膀胱がんにおける脂肪酸の質の意義の解明：脂肪酸伸長酵素ELOVL6に着目して

研究課題名(英文)Elucidation of the significance of the quality of fatty acids in the bladder cancer

研究代表者

松坂 賢(Matsuzaka, Takashi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：70400679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、膀胱がんにおける脂肪酸伸長酵素ELOVL6の役割を明らかにし、膀胱がんの新規治療戦略の開発に繋げることを目的とした。非癌部に比べて膀胱癌部ではELOVL6の発現は有意に増加した。膀胱癌では変異や融合によるFGFR3の恒常的活性化が知られているが、活性化FGFR3遺伝子変異を有するヒト膀胱癌細胞株RT112およびJ82におけるELOVL6のノックダウンは細胞増殖を抑制した。RNA-seq解析および脂質メタボローム解析から、ELOVL6の阻害は細胞外微小環境を変化させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くのがんでは脂肪酸の新規合成が盛んであることから、この代謝経路ががん治療の新たな標的分子となる可能性が期待されている。本研究により、膀胱癌ではELOVL6の発現が亢進し、特に活性化FGFR3遺伝子変異を有する膀胱癌において細胞増殖能や腫瘍形成能に重要な役割を果たすこと、その分子機序として細胞外微小環境の変化が関与している可能性が示された。今後、さらに膀胱癌の増殖や悪性進展を促進する脂質分子種およびその作用機序を解明することにより、膀胱がんの病態の解明や新規治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Bladder cancer is a common malignancy in men and a significant cause of death worldwide. This study aimed to investigate the role of fatty acid elongase ELOVL6 in bladder cancer. We observed that 1) ELOVL6 expression is highly upregulated in human bladder cancer; 2) knockdown of ELOVL6 markedly reduced cell proliferation in RT112 and J82 cells, which have aberrant activation of FGFR3 signaling; 3) ELOVL6 inhibition changes extracellular matrix components and membrane lipid composition. Together, our findings provided evidence supporting the potential role of ELOVL6 as a therapeutic target for FGFR3-driven bladder cancer.

研究分野：代謝学

キーワード：脂肪酸

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 膀胱癌は膀胱の尿路上皮粘膜より発生する悪性腫瘍であり、筋層非浸潤膀胱癌 (NMIBC)、筋層浸潤癌 (MIBC)、転移性癌に大別される。尿路上皮癌の中では、膀胱癌は最も死亡率が高く、日本でも前立腺癌に次いで増加している。膀胱癌の最も重要な危険因子は喫煙であるが、その発がん機序は十分に解明されておらず、有効なスクリーニングマーカーが無い。また、再発率の高い癌である。したがって、膀胱癌の有効な診断、治療およびスクリーニング法の確立が求められている。

(2) 多くのがんでは脂肪酸の新規合成が盛んであることから、この代謝経路ががん治療の新たな標的分子となる可能性が期待されている。我々は、脂質合成系を広範に制御する転写因子 SREBP-1 の標的遺伝子として脂肪酸伸長酵素 Elovl6 をクローニングし、Elovl6 が炭素数 (C) 12-16 の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とし、C18 の長鎖脂肪酸を合成することを明らかにした。また、Elovl6 欠損マウスの解析から、本酵素の阻害が細胞・臓器の脂肪酸組成の変化を引き起こし、生活習慣病を中心とした様々な疾患を改善することを示してきた。また、共同研究により、RB がん抑制因子の不活化が Elovl6 を活性化し、脂肪酸鎖長を変化させることを明らかにした。

### 2. 研究の目的

(1) さらに、筑波大学腎泌尿器外科の西山 博之 教授、小島 崇宏 准教授らとの共同研究により、ヒトの筋層非浸潤膀胱癌および筋層浸潤性膀胱癌において、非がん部に比べてがん部で ELOVL6 の発現が有意に上昇することを確認した。したがって、ELOVL6 による脂肪酸の質的制御が膀胱癌の発がんや悪性進展に関与する可能性を示唆される。

(2) 本研究では、ELOVL6 が膀胱癌でどのように高発現し、脂肪酸代謝や細胞の増殖・転移能獲得においてどのような役割を果たしているか、その分子基盤を解明し、膀胱癌の新規治療法の開発に資する知見を得ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 膀胱癌における ELOVL6 の発現制御因子の解析

膀胱癌臨床検体において、非癌部に比べて癌部では ELOVL6 の発現増加が認められたことから、膀胱癌における ELOVL6 の発現制御因子の探索を行った。特に、ELOVL6 の転写を支配的に制御する SREBP に着目して解析を行った。

(2) ELOVL6 の阻害がヒト膀胱癌細胞の表現型におよぼす影響の解析

ヒト NMIBC 細胞株 (RT112, RT4) および MIBC 細胞株 (253J, T24, J82) において、shRNA 発現レンチウイルスを用いて ELOVL6 のノックダウンを行い、細胞増殖能 (細胞数計測、足場依存的・非依存的増殖能)、細胞周期、細胞死、浸潤能への影響を解析した。また、免疫不全マウスに ELOVL6 ノックダウン細胞を移植する xenograft モデルにより、生体内環境における ELOVL6 阻害の腫瘍抑制効果を解析した。

(3) ELOVL6 の阻害がヒト膀胱癌細胞の遺伝子発現プロファイルにおよぼす影響の解析

ELOVL6 のノックダウンによる細胞の機能変化と脂肪酸組成の変化が顕著な細胞株について、ELOVL6 の阻害がヒト膀胱癌細胞の遺伝子発現におよぼす影響を RNA-seq にて網羅的に解析し、癌細胞の代謝やオルガネラ機能、シグナル伝達等に与える影響を解析した。

(4) ELOVL6 の阻害がヒト膀胱癌細胞の脂質プロファイルにおよぼす影響の解析

上記解析で ELOVL6 阻害による機能変化が認められた細胞株について、LC-MS/MS による脂質メタボローム解析を行い、膀胱癌の脂質多様性におよぼす ELOVL6 の影響を解析した。

### 4. 研究成果

(1) 膀胱癌では ELOVL6 および SCD1 の遺伝子発現が増加する

同時期、同様の手法で得られた膀胱癌の癌部・非癌部組織における脂肪酸伸長酵素および脂肪酸不飽和化酵素の遺伝子発現を解析した。非癌部には、膀胱癌の癌部とともに切除された非癌部膀胱組織を用いた。筋層非浸潤癌では、非癌部に比べて癌部では ELOVL1, ELOVL6, SCD1 の発現が増加し、ELOVL2, ELOVL3, ELOVL4, ELOVL5, ELOVL7 の発現は減少した。筋層浸潤癌では、非癌部に比べて癌部では ELOVL1, ELOVL6, SCD1 の発現が増加し、ELOVL5, ELOVL7 の発現は減少した。筋層非浸潤癌および筋層浸潤癌の検体数を増やし、また転移性尿路上皮癌検体も加えた遺伝子発現解析においても、膀胱癌では ELOVL6 および SCD1 の発現が有意に増加した。したがって、膀胱癌では ELOVL6 および SCD1 による C18 脂肪酸の合成が活性化していることが示唆された。

(2) FGFR3 は SREBP-1 を介して ELOVL6 の発現を増加させる

膀胱癌で最も多くみられる癌種である筋層非浸潤癌では、その約 70% に FGFR3 遺伝子変異が認められる。変異型 FGFR3 タンパクは下流のシグナルを恒常的に活性化し、癌細胞の増殖を促進する。そこで、FGFR3 融合変異を有するヒト筋層非浸潤性膀胱癌細胞株 RT112 を用いて、FGFR3 と ELOVL6 の関連を検討した FGFR3 のノックダウンにより、SCD1 および ELOVL6 発現の有意な減少

が認められた。一方、ELOVL6 および SCD1 の転写を制御する SREBP1 の発現は、FGFR3 ノックダウンの影響を受けなかった。FGFR3 は PI3K-mTORC1 経路依存的に、SREBP-1 の切断と活性化を促進することが報告されている。Western blot 解析から、FGFR3 ノックダウンにより前駆体 (膜型)SREBP-1 は変化しないが、活性化型 (核型)SREBP-1 は減少することが明らかとなった。すなわち、FGFR3 のシグナルは SREBP-1 の前駆体から核型への切断活性や、核型タンパクの安定性を制御する可能性が示唆される。以上の結果から、FGFR3 の恒常的活性化は ELOVL6 の発現を増加させること、またその少なくとも一部に SREBP-1 の活性化が関与すると考えられる。

(3) ELOVL6 のノックダウンは活性化 FGFR3 遺伝子変異を有する膀胱癌の細胞増殖を抑制する

膀胱癌における ELOVL6 の役割を検討するため、筋層非浸潤性膀胱癌細胞株 RT112 に ELOVL6 shRNA 発現レンチウイルスを感染させ、ELOVL6 ノックダウン細胞を作製した。ELOVL6 ノックダウンが細胞増殖能におよぼす影響を検討するため、経時的な細胞数のカウントによる細胞増殖の評価を行ったところ、ELOVL6 ノックダウンにより細胞増殖の抑制が認められた。

FGFR3 活性化変異や膀胱癌のタイプとの関連を検討確認するため、各種ヒト膀胱癌細胞株において ELOVL6 ノックダウン細胞を作製した。筋層浸潤性膀胱癌細胞株 J82、253J、T24 において、ELOVL6 shRNA 発現により ELOVL6 の発現は 60%以上減少した。細胞増殖を評価したところ、RT112 細胞と同様に FGFR3 活性化変異を持つ J82 細胞では、ELOVL6 ノックダウンにより細胞増殖の抑制が認められた。一方、FGFR3 遺伝子変異を持たない T24 細胞および 253J 細胞では、ELOVL6 のノックダウンによる細胞増殖の抑制効果は認められなかった。

RT112 細胞において colony formation assay および sphere formation assay を行い、足場依存性および足場非依存性増殖能を評価した。Colony formation assay の結果、コントロール細胞に対して、ELOVL6 ノックダウン細胞ではいずれも足場依存性増殖能が顕著に低下した。Sphere formation assay の結果、コントロール細胞に対して、ELOVL6 ノックダウン細胞では個々のスフェアのサイズが有意に減少し、スフェア総面積も有意に減少した。したがって、ELOVL6 は FGFR3 遺伝子変異を有する膀胱癌の細胞増殖能に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

(4) ELOVL6 のノックダウンは RT112 細胞において細胞周期の遅延を誘導する

ELOVL6 の阻害が活性化 FGFR3 遺伝子変異を有する膀胱癌の細胞増殖を抑制するメカニズムを明らかにするため、フローサイトメーターを用いて細胞周期の評価を行った。Double thymidine block により細胞周期を同期させた後からの経時的变化を、PI 染色により定量的に評価した。その結果、コントロール細胞の約半数は double thymidine block からのリリース 6 時間後に G2/M 期に入り、その後 12 時間で再び G0/G1 期に移行した。対照的に、ELOVL6 ノックダウン細胞の約 6 割は 12 時間で G2/M 期から抜け出せず、18 時間後に再び G0/G1 期に移行した。したがって、ELOVL6 のノックダウンは G2/M チェックポイントでの細胞周期の遅延停止を引き起こすことが明らかとなった。ELOVL6 のノックダウンは細胞死には影響を及ぼさなかった。

(5) ELOVL6 のノックダウンは生体内環境においてヒト膀胱癌細胞の腫瘍形成を抑制する

*in vitro* における評価では、活性化 FGFR3 遺伝子変異を有するヒト膀胱癌細胞株では ELOVL6 のノックダウンによる細胞増殖抑制効果が認められた。そこで、*in vivo* においても ELOVL6 のノックダウンが細胞増殖能および造腫瘍能を低下させるかを検討するため、control shRNA を発現する RT112 細胞または ELOVL6 shRNA を発現する RT112 細胞を免疫不全マウスへ皮下注射し、腫瘍形成を評価した。コントロール細胞を移植したマウスでは腫瘍のサイズが経時的に増加したのに対し、ELOVL6 ノックダウン細胞を移植したマウスでは腫瘍重量に顕著な低下が認められた。したがって、RT112 細胞における ELOVL6 のノックダウンは、生体内環境において膀胱癌細胞の生着能、増殖能および造腫瘍能を低下させる可能性が示唆された。

(6) ELOVL6 のノックダウンは細胞外微小環境因子を変化させる

ELOVL6 の阻害が膀胱癌細胞の増殖を抑制する分子メカニズムを明らかにするために、shcontrol または shELOVL6 を発現する RT112 細胞の RNA-seq 解析およびリピドミクス解析を行った。RNA-seq 解析から、ELOVL6 の阻害は matrisome と呼ばれる細胞外微小環境に関わる遺伝子の発現を変化させることが明らかとなった。さらに、ELOVL6 をノックダウンした RT112 細胞の脂質メタボローム解析から、ELOVL6 の阻害は特にリン脂質やスフィンゴ脂質の脂肪酸プロファイルに大きな影響を及ぼし、細胞膜の物性や機能を変化させる可能性が示唆された。これらの結果から、膀胱癌では ELOVL6 の発現が亢進し、特に活性化 FGFR3 遺伝子変異を有する膀胱癌において細胞増殖能や腫瘍形成能に重要な役割を果たすこと、その分子機序として細胞外微小環境の変化が関与している可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 Feb 5
2. 論文標題 CREBH regulation of lipid metabolism through multifaceted functions that improve arteriosclerosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	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) 10.1111/jdi.13766.	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 Okajima Y, Matsuzaka T, Miyazaki S, Motomura K, Ohno H, Sharma R, Shimura T, Istiqamah N, Han SI, Mizunoe Y, Osaki Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Miyamoto T, Aita Y, Takeuchi Y, Sekiya M, Yahagi N, Nakagawa Y, Tomita T, Shimano H.	4. 巻 1868(4)
2. 論文標題 Morphological and functional adaptation of pancreatic islet blood vessels to insulin resistance is impaired in diabetic db/db mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.	6. 最初と最後の頁 166339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2022.166339.	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 Nagatake T, Kishino S, Urano E, Murakami H, Kitamura N, Konishi K, Ohno H, Tiwari P, Morimoto S, Node E, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Sawane K, Honda T, Inoue A, Matsuzaka T, Shimano H, Arita M, Aoki J, Oka M, Matsutani A, Tomonaga T, Kabashima K, Miyachi M, Yasutomi Y, Ogawa J, Kunisawa J, et al.	4. 巻 15(2)
2. 論文標題 Intestinal microbe-dependent 3 lipid metabolite KetoA prevents inflammatory diseases in mice and cynomolgus macaques.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mucosal Immunol.	6. 最初と最後の頁 289-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-021-00477-5.	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 Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Mehrazad-Saber Z, Ho MH, Huyen Y, Murayama Y, Shikama A, Masuda Y, Izumida Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Kawakami Y, Shimano H.	4. 巻 24(12)
2. 論文標題 FoxO-KLF15 pathway switches the flow of macronutrients under the control of insulin.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience.	6. 最初と最後の頁 103446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103446.	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 Tanaka K, Kandori S, Sakka S, Nitta S, Tanuma K, Shiga M, Nagumo Y, Negoro H, Kojima T, Mathis BJ, Shimazui T, Watanabe M, Sato TA, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H, Nishiyama H.	4. 巻 47(2)
2. 論文標題 ELOVL2 promotes cancer progression by inhibiting cell apoptosis in renal cell carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.8234.	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 M, Kainoh K, Sugasawa T, Yoshino R, Hirokawa T, Tokiwa H, Nakano S, Nagatoishi S, Tsumoto K, Takeuchi Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 The transcriptional corepressor CtBP2 serves as a metabolite sensor orchestrating hepatic glucose and lipid homeostasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 6315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26638-5.	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 Kurita K, Ohta H, Shirakawa I, Tanaka M, Kitaura Y, Iwasaki Y, Matsuzaka T, Shimano H, Aoe S, Arima H, Ogawa Y, Ito A, Suganami T.	4. 巻 11137
2. 論文標題 Macrophages rely on extracellular serine to suppress aberrant cytokine production.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90086-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 Nakagawa Y, Kumagai K, Han SI, Mizunoe Y, Araki M, Mizuno S, Ohno H, Matsuo K, Yamada Y, Kim JD, Miyamoto T, Sekiya M, Konishi M, Itoh N, Matsuzaka T, Takahashi S, Sone H, Shimano H.	4. 巻 35(6)
2. 論文標題 Starvation-induced transcription factor CREBH negatively governs body growth by controlling GH signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 e21663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002784RR.	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 Matsuzaka T.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Role of fatty acid elongase Elovl6 in the regulation of energy metabolism and pathophysiological significance in diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 68-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00481-3.	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 Nakagawa Y, Wang Y, Han SI, Okuda K, Oishi A, Yagishita Y, Kumagai K, Ohno H, Osaki Y, Mizunoe Y, Araki M, Murayama Y, Iwasaki H, Konishi M, Itoh N, Matsuzaka T, Sone H, Yamada N, Shimano H.	4. 巻 11(4)
2. 論文標題 Enterohepatic Transcription Factor CREB3L3 Protects Atherosclerosis via SREBP Competitive Inhibition.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 949-971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2020.11.004.	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 Shimizu Y, Tamura T, Kemmochi A, Owada Y, Ozawa Y, Hisakura K, Matsuzaka T, Shimano H, Nakano N, Sakashita S, Oda T, Ohkohchi N.	4. 巻 36(3)
2. 論文標題 Oxidative stress and Liver X Receptor agonist induce hepatocellular carcinoma in Non-alcoholic steatohepatitis model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 800-810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15239.	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 Imafuku T, Watanabe H, Satoh T, Matsuzaka T, Inazumi T, Kato H, Tanaka S, Nakamura Y, Nakano T, Tokumaru K, Maeda H, Mukunoki A, Takeo T, Nakagata N, Tanaka M, Matsushita K, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Shimano H, Fukagawa M, Maruyama T.	4. 巻 1(8)
2. 論文標題 Advanced Oxidation Protein Products Contribute to Renal Tubulopathy via Perturbation of Renal Fatty Acids.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 781-796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0000772019.	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 Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 11(3)
2. 論文標題 New perspective on type 2 diabetes, dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 532-534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13258.	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4件(うち招待講演 4件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松坂賢
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素 Elovl6による脂質の質の制御とメタボリックシンドローム
3. 学会等名 第94回日本生化学大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松坂 賢、島野 仁
2. 発表標題 セラミドの脂肪酸鎖長によるインスリン感受性制御機構と血中脂質
3. 学会等名 第62回日本脂質生化学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松坂 賢、島野 仁
2. 発表標題 セラミドの脂肪酸分子種によるプロテインホスファターゼ2Aの活性制御機構: 脂肪酸伸長酵素 Elovl6の重要性とインスリン感受性における意義
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 松坂 賢
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素ELOVL6による脂肪酸の質の制御と生活習慣病
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学医学医療系松坂研究室  
<https://sites.google.com/view/matsuzakalab-tsukuba/home>

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	小島 崇宏  (Kojima Takahiro)  (40626892)	愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍制御学分野・研究員    (83901)	

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