

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02773

研究課題名（和文）エピゲノム合成致死創薬の開発：個別サイレンシングと構造異常の両面から

研究課題名（英文）Synthetic lethality with gene silencing

研究代表者

牛島 俊和 (Ushijima, Toshikazu)

星薬科大学・薬学部・学長

研究者番号：90232818

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：メチル化合成致死の新規組み合わせの探索を行い、新規組み合わせとしてSMARCA1メチル化とピリミジン合成経路の阻害の組み合わせを同定した。SMARCA1がメチル化されているがん細胞に対するピリミジン合成経路阻害の有効性を *in vitro*において検証し、SMARCA1メチル化がピリミジン合成経路阻害感受性をもたらす原因であることも明らかにした。
また、合成致死の全く新しい起点となるエピゲノム異常として、エンハンサー領域のメチル化を起点とした新規メチル化合成致死の組み合わせ候補を胃がんにおいて4個、肺がんにおいて57個同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、DNAメチル化異常は突然変異と同様に合成致死に活用することができることが示された。また、SMARCA1は様々ながん種においてDNAメチル化のみならず突然変異においても不活化されているため、がん種横断的な治療開発につながると期待される。
また、従来のプロモーターメチル化以外にもエンハンサーのメチル化も合成致死の起点となり得る可能性が明らかになった。このことから、今までは注目されていなかったゲノム領域の異常でも合成致死に応用できる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：We searched for novel combinations of methylation synthetic lethality, and identified SMARCA1 methylation and inhibition of pyrimidine synthesis pathway. The usefulness of this combination was experimentally validated *in vitro*. In addition, the causal role of SMARCA1 methylation in the sensitivity to an inhibition of pyrimidine synthesis pathway was also shown. In addition, as novel target epigenomic alterations other than gene silencing, we identified aberrant methylation of four and 57 enhancers in gastric and lung cancers, respectively, as targets of synthetic lethality.

研究分野：エピジェネティクス

キーワード：エピゲノム 合成致死 DNAメチル化

1. 研究開始当初の背景

(1) 合成致死創薬への期待と課題

BRCA1 の変異陽性の卵巣がん・乳がんが poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) 阻害剤に高感受性を示すことが臨床的に確認され、がん抑制遺伝子の突然変異を創薬に活用する方策として、合成致死が一気に注目を集めた。一方で、臨床的に有用な合成致死の組み合わせは、その後ほとんど同定されていない。合成致死の起点となる突然変異の種類が限られていることに加え、スクリーニングで解析するがん細胞株の不足や偏り（特定の突然変異をもつ細胞が少ない）の問題が指摘されている [Huang, Nat Rev Drug Discov, 19:23, 2020]。また、生体では特定の突然変異が一部のがん細胞にしか存在しないために、生体では細胞株ほどの効果を発揮できない場合があることも重要である。

(2) DNA メチル化異常を起点とした合成致死の重要性

がん細胞には、突然変異と比べて圧倒的に多くの DNA メチル化異常が存在する。その多くはパッセンジャーと考えられるが、遺伝子プロモーター領域 CpG アイランドの DNA メチル化異常は下流の遺伝子を完全に不活化する。申請者は、PARP1 阻害剤を投与した乳がん患者において、BRCA1/2 遺伝子の突然変異に BRCA1 の DNA メチル化異常を重ねると予後との相関が強くなり、特定遺伝子の DNA メチル化異常も合成致死を誘発することを示した。重要なことに、がん組織のがん細胞全体での DNA メチル化異常の存在を反映する高レベルの場合は相関が強くなるが、軽度のもので含めると相関は消失した。これらは、適切な DNA メチル化解析の重要性を示す。

(3) FAT4 メチル化と β -catenin 合成致死の発見

そこで、これまでに胃がん組織のがん細胞のほぼ全てで DNA メチル化されうることを見いだしていた FAT4 遺伝子に着目した。細胞株の 18,000 遺伝子への依存性のデータベース (Project Achilles) を用いて、胃がん細胞株 14 個での高 DNA メチル化とノックアウトの致死性の相関が高い遺伝子を探索、CTNNB1 (β -catenin) 遺伝子を候補として得た。そこで、FAT4 遺伝子が高メチル化 (AGS)、中メチル化 (MKN45) 及び低メチル化 (MKN7) の胃がん細胞株について β -catenin 阻害剤 PRI-724 への感受性を検討したところ、高メチル化の AGS のみが高い感受性を示した。現在、細胞株の数を増やして有用性を確認中である。

(4) DNA メチル化の更なる可能性

DNA メチル化状態は、様々なエピゲノム状態を反映することが近年明らかになっている。例えば、CTCF 結合部位の DNA メチル化は核内高次構造変化、エンハンサーの活性化・不活化と DNA メチル化、DNA 脱メチル化による新規転写開始点の形成、非コード RNA や内在性ウイルスの DNA メチル化による転写制御など、多くのエピゲノム変化が DNA メチル化の変化とカップルしている。そして、これらエピゲノム変化のなかには特定遺伝子の抑制と合成致死となるものが存在する可能性が十分にある。もし同定できれば、全く新しい合成致死の起点を示すことが可能で、その価値は高い。

2. 研究の目的

ゲノム網羅的に DNA メチル化レベルと遺伝子ノックアウトによる細胞生存との相関を検索することで、

- 遺伝子サイレンシングを介した新たな DNA メチル化合成致死を着実に得る。
- 核内高次構造変化・エンハンサー改変・新規転写物・非コード RNA・内在性ウイルス活性化などの合成致死の全く新しい起点エピゲノム変化を解明する。

3. 研究の方法

(1) 起点 DNA メチル化と標的遺伝子の同定

既に、50 個の胃がん手術検体及び 14 個の胃がん細胞株について、ゲノム内 482,421 個の CpG 部位の DNA メチル化状態を DNA メチル化アレイにより、がん関連遺伝子 55 個の突然変異を次世代シーケンスにより解析した。胃がん手術検体で低メチル化から高メチル化までの分布を示す CpG 部位を選別、これら CpG 部位の胃がん細胞株での DNA メチル化レベルと 18,000 遺伝子のノックアウトによる細胞の生存率 (データベース Project Achilles を用いる) との相関係数を求める。これまでに、自動的に相関係数を求める R でのスクリプトを完成した。既に、エネルギー代謝酵素 (遺伝子 X)、E3 リガーゼ (遺伝子 Y) など、有望な標的遺伝子の候補が多数得られ

ている。さらにより有望なものを得るため、標的遺伝子の選別基準（相関係数、生存や致死への影響の程度等）の最適化を行う。

（2）遺伝子サイレンシングを介するメチル化合成致死の標的遺伝子の探索

特定遺伝子のサイレンシングを介して合成致死となるメチル化を同定するために、プロモーター領域 CpG アイランドについて、以下の条件を満たすものをスクリーニングする。i) 50 個の胃がん手術検体のうち一定割合（例えば 10%以上）でメチル化が存在する、ii) メチル化されている場合、がん細胞の含有率に近い割合でメチル化されている、iii) 胃で使用されるプロモーターに重なる CpG アイランドである、iv) 非メチル化の場合には一定量の発現が認められる（パッセンジャーメチル化を除外）。これらの基準を調節することにより、起点となる DNA メチル化異常を 100-200 個程度同定する。胃がん組織中のがん細胞含有率は、これまでに確立した DNA メチル化マーカーにより測定できる。

（3）遺伝子サイレンシングと標的遺伝子の合成致死の確認

同定した起点サイレンシング遺伝子がメチル化された胃がん細胞株とされていない胃がん細胞株を用いて、候補標的遺伝子の阻害を行い、合成致死の確認を行う。候補標的遺伝子に阻害剤が既に存在する場合は阻害剤を入手、使用する。存在しない場合には、siRNA による一過性ノックダウン、または、レンチウイルス shRNA の導入による安定ノックダウンを行い、起点遺伝子がメチル化された細胞株では標的遺伝子ノックダウンへの感受性が高いか否かを検討する。

メチル化合成致死の可能性が認められた場合、起点遺伝子・標的遺伝子とも正常な胃がん細胞株を用いて起点遺伝子を CRISPR/Cas9 システムによりノックアウトする。起点遺伝子のノックアウトクローンと非ノックアウトの対照クローンを用いて、標的遺伝子ノックダウンの効果が異なることで、最終的に合成致死の確認ができる。

（4）阻害剤スクリーニング及び奏効性マーカー開発

未だ臨床開発がなされていない標的遺伝子については、i) その軽度阻害による全身での毒性がないことを KO マウス等のデータから検討、ii) 酵素や膜タンパクなど創薬標的に適する遺伝子かを検討する。創薬に適するものが同定された場合、その阻害剤のスクリーニング系を構築する。

臨床開発中の阻害剤が存在する標的遺伝子で合成致死が確認できた場合、その阻害剤による治療に起点遺伝子のメチル化は奏効性予測マーカーとして有用である可能性が高い。そこで、メチル化状態が異なる移植腫瘍を用いて奏効性との関連を確認する。

（5）遺伝子サイレンシングとは異なる機序でのメチル化合成致死の解明

プロモーター領域 CpG アイランド以外の DNA メチル化は、基本的には遺伝子サイレンシングには影響しない。それにも関わらず特定 CpG 部位のメチル化状態と標的遺伝子ノックアウト時の細胞生存率の低下が相関する場合、何らかの新規メカニズムの存在が示唆される。これまで、染色体 22q13 の特定 CpG 部位のメチル化は、ある転写因子 (Gene Z) の抑制による生存率低下と強く相関すること、この CpG 部位近辺は広汎に強く H3K27 アセチル化され、スーパーエンハンサーである可能性が高いことを認めた。この CpG 部位同様にそのメチル化レベルが細胞生存率と強く負または正に相関する有望な候補を複数認めている。

候補について、偽陽性を除外するために、大腸がん・食道がんなど他のがん種においても同一部位のメチル化が同じ効果をもたらすものを自ら及び Cancer Cell Line Encyclopedia のデータを用いて選別する。検証された DNA メチル化については、転写因子の結合モチーフ（核内高次構造変化）、エンハンサー特異的なヒストン修飾（エンハンサー改変）、RNA-seq データ（新規転写物、非コード RNA への影響）、細胞内免疫応答（内在性ウイルス活性化）等との関連から、関与するエピゲノム変化を推測する。必要な 3C 解析、H3K4me1 及び H3K27ac の ChIP-seq 解析、RNA-seq 等は既に実施経験を有する[Nakamura, Cancer Lett, 402:100, 2017; Takeshima, Clin Epigenet, 12:142, 2020; Yasukawa, Carcinogenesis, 42:180, 2021]。最終的には、起点と推測されるエピゲノム変化をゲノム編集・エピゲノム編集により誘発・抑制し、標的遺伝子のノックダウン・ノックアウトとの合成致死を確認する。エピゲノム編集に関しても CDH1 遺伝子について実施経験を有する[Kunii, CRISPR J, 1:337, 2018]。

4. 研究成果

1 年目は、メチル化合成致死の起点 DNA メチル化と標的遺伝子の選別基準（相関係数、生存や致死への影響の程度等）の最適化を行い、メチル化合成致死の新規組み合わせの探索を行った。プロモーター CpG アイランドを持つ 8,101 遺伝子から、i) 50 症例の胃がん手術検体のうち 20%以上でメチル化が認められ、ii) 検体に含まれるほとんどのがん細胞にメチル化が存在（が

ん細胞含有率補正後のメチル化レベルが90%以上)し、iii) 正常な胃で発現が認められるものとして、137 遺伝子を単離した。これらのうちメチル化されている細胞株では発現が全く認められず、非メチル化の細胞株では発現が認められるものとして10 遺伝子を同定した。これらの候補遺伝子に対して、メチル化されている場合に特異的に致死性を発揮する標的遺伝子の探索を depmap (the Cancer Dependency Map) データベースを用いて行った。その結果、起点遺伝子 PRKACB と標的遺伝子 CDK6 の組み合わせを同定した。同様に、大腸がんにおいても探索を行ない、起点遺伝子 FERMT2 と標的遺伝子 FERMT1 の組み合わせを同定した。

2 年目は、メチル化合成致死の新規組み合わせとして SMARCA1 メチル化とピリミジン合成経路の阻害の組み合わせを同定した。この組み合わせの有用性を実験的に検証するために、SMARCA1 がメチル化されている細胞株 (44As3、AGS、GC2、KatoIII、RKO)、及び、メチル化されていない細胞株 (MKN7、MKN45、N87、TMK1、HT29、T84) をピリミジン合成経路阻害剤 BAY 2402234 で処理した。その結果、メチル化細胞株においては増殖抑制が認められたのに対して、非メチル化細胞株では認められなかった。このことから、SMARCA1 がメチル化されているがん細胞はピリミジン合成経路の阻害に対して高感受性であることが示された。また、遺伝子サイレンシングとは異なる機序でのメチル化合成致死を解明するために、エンハンサー領域のメチル化を起点とした新規メチル化合成致死の組み合わせ候補を探索した。その結果、胃がんにおいて4 個、肺がんにおいて57 個の組み合わせを同定した。

3 年目は、メチル化合成致死の新規組み合わせとしてこれまでに同定していた SMARCA1 メチル化とピリミジン合成経路の阻害の組み合わせについて、SMARCA1 メチル化がピリミジン合成経路阻害感受性をもたらす原因であるかどうかを解析した。SMARCA1 がメチル化されている細胞株である RKO において外来性の SMARCA1 を高発現させピリミジン合成経路阻害剤で処理した。その結果、SMARCA1 を高発現することでピリミジン合成経路阻害剤に対する感受性が低下することが分かった。一方で、SMARCA1 を発現している細胞株である MKN45 において SMARCA1 をノックアウトすることにより、ピリミジン合成経路阻害剤に対する感受性が増加することが分かった。以上のことから、SMARCA1 メチル化がピリミジン合成経路阻害感受性をもたらす原因であることが示された。現在、本組み合わせの有効性を調べるために in vivo 実験を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ueda Sho, Yamashita Satoshi, Nakajima Miho, Kumamoto Tadashi, Ogawa Chitose, Liu Yu-yu, Yamada Harumi, Kubo Emi, Hattori Naoko, Takeshima Hideyuki, Wakabayashi Mika, Iida Naoko, Shiraishi Yuichi, Noguchi Masayuki, Sato Yukio, Ushijima Toshikazu	4. 巻 119
2. 論文標題 A quantification method of somatic mutations in normal tissues and their accumulation in pediatric patients with chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2123241119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2123241119	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 Ebata Takahiro, Yamashita Satoshi, Takeshima Hideyuki, Yoshida Hiroshi, Kawata Yoshiko, Kino Nao, Yasugi Toshiharu, Terao Yasuhisa, Yonemori Kan, Kato Tomoyasu, Ushijima Toshikazu	4. 巻 167
2. 論文標題 DNA methylation of the immediate upstream region of BRCA1 major transcription start sites is an independent favorable prognostic factor in patients with high-grade serous ovarian cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 513～518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2022.10.008	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 Ebata Takahiro, Yamashita Satoshi, Takeshima Hideyuki, Yoshida Hiroshi, Kawata Yoshiko, Kino Nao, Yasugi Toshiharu, Terao Yasuhisa, Yonemori Kan, Kato Tomoyasu, Ushijima Toshikazu	4. 巻 39
2. 論文標題 DNA methylation marker to estimate ovarian cancer cell fraction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12032-022-01679-y	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 Ueda Sho, Yamashita Satoshi, Watanabe Shun-ichi, Wakabayashi Mika, Motoi Noriko, Noguchi Masayuki, Sekine Shigeaki, Sato Yukio, Ushijima Toshikazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Influence of degree of DNA degradation in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples on accuracy of genome-wide DNA methylation analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epigenomics	6. 最初と最後の頁 565～576
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2217/epi-2020-0431	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 Hattori Naoko, Asada Kiyoshi, Miyajima Nozomu, Mori Akiko, Nakanishi Yoko, Kimura Kana, Wakabayashi Mika, Takeshima Hideyuki, Nitani Chika, Hara Junichi, Ushijima Toshikazu	4. 巻 125
2. 論文標題 Combination of a synthetic retinoid and a DNA demethylating agent induced differentiation of neuroblastoma through retinoic acid signal reprogramming	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1647 ~ 1656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-021-01571-y	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22件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ushijima Toshikazu
2. 発表標題 Epigenetic field for precision cancer risk diagnosis and exploitation of its carry-over as a synthetic lethal target
3. 学会等名 Annual Symposium on '60 Years Anniversary of SNUCRI: Past, Present and Future' (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ushijima Toshikazu
2. 発表標題 Epigenetic field for precision cancer risk diagnosis and exploitation of its carry-over as a synthetic lethal target
3. 学会等名 Singapore Gastric Cancer Consortium 14th Annual Scientific Meeting in 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeshima Hideyuki, Ebata Takahiro, Furuichi Yumi, Yamashita Satoshi, Ushijima Toshikazu
2. 発表標題 Methylation synthetic lethality: CHFR methylation and KRAS inhibition in gastric cancers
3. 学会等名 Annual Meeting of AACR (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Furuichi Yumi、Takeshima Hideyuki、Ebata Takahiro、Okano Keiichi、Ushijima Toshikazu
2. 発表標題 Screening of methylation synthetic lethality in gastric and colon cancers
3. 学会等名 Singapore Gastric Cancer Consortium 14th Annual Scientific Meeting in 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹島秀幸、江畑貴大、古市ゆみ、山下聡、牛島俊和
2. 発表標題 メチル化合成致死：胃がんにおけるCHFRメチル化とKRAS阻害
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江畑貴大、竹島秀幸、古市ゆみ、牛島俊和
2. 発表標題 DNAメチル化を利用したパラログによる合成致死
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古市ゆみ、竹島秀幸、江畑貴大、岡野圭一、牛島俊和
2. 発表標題 胃がん、大腸がんにおけるメチル化合成致死スクリーニング
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹島秀幸、江畑貴大、古市ゆみ、大橋由依、奥輝明、山下聡、牛島俊和
2. 発表標題 メチル化合成致死：胃がんにおけるCHFRメチル化とKRAS阻害
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江畑貴大、竹島秀幸、古市ゆみ、牛島俊和
2. 発表標題 DNAメチル化を利用したパラログ合成致死
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古市ゆみ、竹島秀幸、江畑貴大、大橋由依、岡野圭一、牛島俊和
2. 発表標題 G0S2メチル化胃がん、大腸がんにおける合成致死スクリーニング
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大橋由依、竹島秀幸、江畑貴大、古市ゆみ、益子諒真、奥輝明、牛島俊和
2. 発表標題 CHFRメチル化がん細胞を標的とした合成致死
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江畑貴大、竹島秀幸、古市ゆみ、牛島俊和
2. 発表標題 DNAメチル化サイレンシングに着目したパラログ合成致死の同定
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古市ゆみ、竹島秀幸、江畑貴大、岡野圭一、牛島俊和
2. 発表標題 消化器がんにおいて遺伝子Aのメチル化は遺伝子B阻害と合成致死を示す
3. 学会等名 第33回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ushijima Toshikazu, Yamashita Satoshi, Takeshima Hideyuki, Ebata Takahiro, Furuichi Yumi
2. 発表標題 Methylation synthetic lethality: methylation-silenced genes as a rich source of combination partners for synthetic lethality
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ushijima Toshikazu
2. 発表標題 Methylation synthetic lethality: methylation-silenced genes as a rich source of combination partners for synthetic lethality
3. 学会等名 6th Asian Cancer Epigenome Meeting on Tackling Cholangiocarcinoma in ASEAN Countries (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牛島俊和、服部奈緒子
2. 発表標題 エピゲノム毒性の評価
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牛島俊和
2. 発表標題 Cancer epigenetics: mechanisms to clinical applications, and beyond
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下聡、竹島秀幸、牛島俊和
2. 発表標題 Methylation synthetic lethality: large scale isolation of candidate combinationse
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井信晃、服部奈緒子、山下聡、向井博文、牛島俊和
2. 発表標題 HSD17B4遺伝子のDNAメチル化は乳がん細胞の代謝的表現型を変化させる
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西山和宏、竹島秀幸、山下聡、小濱和貴、牛島俊和
2. 発表標題 ESCC cells with Gene A methylation show synthetic lethality with Gene B inhibition
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Furuichi Yumi、Takeshima Hideyuki、Nishiyama Kazuhiro、Yamashita Satoshi、Okano Keiichi、Ushijima Toshikazu
2. 発表標題 ESCC cells with Gene C methylation show synthetic lethality with Gene D knockdown
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下聡、竹島秀幸、牛島俊和
2. 発表標題 Methylation synthetic lethality: large-scale isolation of candidate combinations
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021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
研究分担者	竹島 秀幸 (Takeshima Hideyuki) (40432497)	星薬科大学・先端生命科学研究所・特任准教授 (32676)	R4-R5

6. 研究組織（つづき）

	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	山下 聡 (Yamashita Satoshi) (80321876)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・ユニット 長 (82606)	R3

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