

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23689074

研究課題名(和文) ユビキチン分解異常による細胞周期制御の破綻がもたらす癌化機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of carcinogenesis by dysregulation of cell cycle via abnormal ubiquitin-mediated proteolysis

研究代表者

工藤 保誠 (KUDO, Yasusei)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：50314753

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 21,200,000円、(間接経費) 6,360,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細胞分裂に関わるタンパクの分解に関与するAPC/Cユビキチンリガーゼ複合体に着目しており、APC/Cの基質タンパクの分解スピードが、分解ドメインの認識配列の違いによることを見いだした。さらに、基質タンパクであるGemininが分裂期でリン酸化されることによりAPC/Cによる分解から免れ、DNAの複製を円滑に導くことを明らかにした。また、APC/Cの活性を阻害するEmi1の発現を抑制することが、抗がん剤の感受性を高めることも見いだした。これらの研究成果は、APC/Cによるユビキチン分解が細胞周期調節に重要であることを示すとともに、その異常が癌化に関与することを示唆するものである。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we focused on the APC/C ubiquitin ligase complex that is involved in the degradation of cell division-related proteins. We found that the speed of ubiquitylation process is dependent on the sequence of degradation domain. Moreover, we found that one of the APC/C substrate, geminin is phosphorylated at mitosis, and this phosphorylation leads to DNA synthesis by preventing from APC/C-mediated proteolysis at mitosis. We also found that knockdown of Emi1 which is an APC/C inhibitor enhances the sensitivity of anti-cancer drug. These findings indicate that ubiquitin-mediated proteolysis via APC/C ubiquitin ligase is essential to cell cycle regulation and suggest that abnormal regulation of APC/C-mediated proteolysis may be involved in carcinogenesis.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：形態系基礎歯科学

キーワード：細胞周期 ユビキチン分解 癌

## 1. 研究開始当初の背景

癌の発生に細胞周期の異常は必須であると考えられている。細胞周期とは、細胞分裂で生じた娘細胞が再び母細胞となって細胞分裂を行い、新しい娘細胞になるまでの過程をいい、Cyclin/cyclin dependent kinase (Cdk) 複合体の活性化を含めた多くの細胞周期調節因子により制御されることが知られている。細胞周期調節因子の多くは、ユビキチン化を介したタンパク分解によって量的・質的制御を受け、細胞周期の円滑な進行を制御することが明らかになりつつある。ユビキチン-プロテアソーム経路によるタンパク分解は生命活動の場で広範な役割を担っており、細胞周期調節因子のユビキチン分解には、複合体型のユビキチンリガーゼである SCF (Skp1-Cullin-F-box) と anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C) が関与することが知られている。特に、APC/C 複合体は cyclin A や cyclin B、Aurora A などの細胞分裂に関わるタンパクの分解に関与し、M 期の紡錘体チェックポイント制御や M 期から G1 期への進行に重要な働きをしている。APC/C は、数十個のサブユニットから成る大きな複合体で、時期特異的なユビキチン化に関わる co-activator である Cdc20 や Cdh1 の可逆的な結合や構成サブユニットのリン酸化によってその活性が調節されている。APC/C<sup>Cdc20</sup> は、分裂前期から前中期にかけて活性化し、分裂後期から終期になると APC/C<sup>Cdh1</sup> が活性化する。また、Cdc20 は APC/C<sup>Cdh1</sup> に分解されることにより APC/C<sup>Cdc20</sup> の活性が低下する。APC/C<sup>Cdh1</sup> の活性は G1/S 期の移行期まで続き、その後は、APC/C inhibitor である Emi1 によりその活性が阻害される。APC/C の活性は M 期の途中から G1 期の終わりまで続くのにもかかわらず、APC/C の基質タンパクの分解はその活性に依存して同時に分解されるのではなく、分解は適時に生じ、その開始は厳密に制御されている。基質タンパクの分解開始の制御はこれまで明らかにされていなかったが、最近、一部の基質タンパクにおいて 3 つの機構 (①ポリユビキチン化過程の時間の違いによる制御、②リン酸化・アセチル化による制御、③ユビキチン分解を促進するタンパクの結合による制御) により調節されることが報告された。しかしながら、他の多くの基質タンパクの分解機構に関しては、未だ明らかにされていない。申請者らは、以前に Emi1 が βTrep1 によりユビキチン化されることをノックアウトマウスの解析から明らかにするとともに (Dev Cell 4, 799-812, 2003)、癌で高頻度に認められる Aurora-A の過剰発現に恒常的なリン酸化を介した分解抑制が関与することを明らかにしてきた (PLoS ONE 2, e944, 2007)。これまでに、癌における細胞周期調節因子の異常

に関して様々な研究がなされてきたが、多くの細胞周期調節因子がユビキチン分解によりタンパクの質的・量的制御を受けているにも関わらず、ユビキチン分解に着目した研究は少ない。癌において細胞周期チェックポイントの異常や細胞分裂の異常は、分化や細胞増殖の異常の引き金になると考えられている。なかでも APC/C の基質タンパクは癌細胞でしばしば過剰発現していることから、APC/C による分解制御異常がその過剰発現に関与する可能性が考えられる。そこで、本研究では、細胞分裂制御のキー分子として機能しているタンパクの多くが APC/C 複合体によりユビキチン分解されることに着目し、APC/C による基質タンパクの分解機構の詳細を明らかにし、APC/C による基質タンパクの分解異常がもたらす細胞周期制御の破綻とその癌化への関与について詳細に検討する。

## 2. 研究の目的

癌の発生には、細胞周期の異常は必須であると考えられている。本研究は、細胞周期調節の異常が癌化に必須のイベントであることに着目し、癌でみられる細胞周期調節異常のメカニズムを明らかにすることを目的とする。細胞周期調節因子の多くは、ユビキチン分解によりタンパクの質的・量的制御を受け、細胞周期の円滑な進行を制御することが明らかにされつつある。これまでに、細胞周期調節因子の発現異常に関する多くの研究がなされてきたが、細胞周期調節因子の異常が生じるメカニズムについては未だ不明な点が多い。本研究では、細胞分裂制御のキー分子として機能しているタンパクの多くが、APC/C ユビキチンリガーゼ複合体によりユビキチン分解されることに着目し、APC/C による基質タンパクの分解機構の詳細を明らかにし、APC/C による基質タンパクの分解異常がもたらす細胞周期制御の破綻とその癌化への関与について詳細に検討する。

## 3. 研究の方法

本研究では、まず、APC/C による基質タンパクの分解がどのように調節されているかを明らかにするため、ポリユビキチン化過程の時間の違いによる制御、リン酸化・アセチル化による制御、ユビキチン分解を促進・抑制するタンパクの結合による制御について、これまでにその制御が報告されていない基質タンパクを用いて検討する。次に、癌における APC/C によるユビキチン分解異常について、癌細胞株あるいは癌組織を用いて APC/C 複合体そのものの異常、APC/C の制御異常、APC/C によって分解される基質タンパクの異常について詳細に検討した。さらに、これらの異常がもたらす細胞分裂制御の破綻について、in

in vitro で検証し、癌化への影響を検討した。本研究では、次のような手順で研究を進めた。(1) APC/C による基質タンパクの分解がどのように調節されているかを明らかにするため、次の3つの可能性について検討した。

- ① ポリユビキチン化過程の時間の違いによる制御 Securin や Geminin では、ポリユビキチン化が速やかにおこるのに対して、Cyclin A や UbcH10 では時間を要する (Rape et al., Cell, 2006)
- ② リン酸化・アセチル化による制御 Aurora-A、Skp2、Cdc6 はリン酸化によりユビキチン分解が制御されており (Kitajima et al., PLoS ONE, 2007; Lin et al., Nat Cell Biol, 2009; Mailand et al., Cell, 2005)、BubR1 はアセチル化によりユビキチン分解が制御されている (Choi et al., EMBO J, 2009)
- ③ ユビキチン分解を促進・抑制するタンパクの結合による制御 Cks タンパクの結合が、Cyclin A のユビキチン分解を促進する (Wolthuis et al., Mol Cell, 2008)。

これまでにその制御が報告されていない基質タンパクについて、その制御機構を詳細に検討した。

(2) 癌における APC/C によるユビキチン分解異常がみられるかを癌細胞株を用いて検討する。

- ① APC/C 複合体そのものの異常 (APC/C を構成する 12 のサブユニットの変異および発現異常)
- ② APC/C の制御異常 (APC/C の活性を阻害する因子である Emi1、BubR1、Mad2 の発現異常や APC/C の co-activator である Cdh1 および Cdc20 の異常)、
- ③ APC/C によって分解される基質タンパクの異常 (上記研究 1 で明らかにした基質タンパクの制御の異常)

について詳細に検討した。さらに、APC/C によるユビキチン分解異常の癌化への影響を明らかにするため、癌細胞を用いたこれらの異常がもたらす細胞周期制御の破綻について、in vitro で解析した。

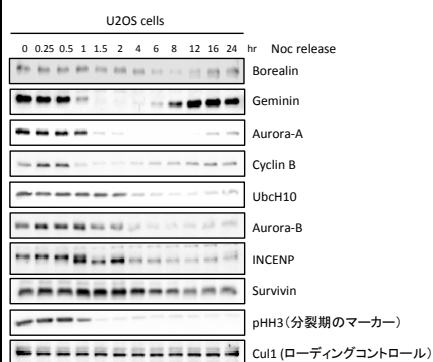
#### 4. 研究成果

本研究では、細胞分裂制御のキー分子として機能しているタンパクの多くが、APC/C ユビキチンリガーゼ複合体によりユビキチン分解されることに着目し、APC/C による基質タンパクの分解機構の詳細を明らかにし、APC/C による基質タンパクの分解異常がもたらす細

胞周期制御の破綻とその癌化への関与について検討した。

まず、APC/C による基質タンパクの分解がどのように調節されているかに関して、①ポリユビキチン化過程の時間の違いによる制御、②リン酸化・アセチル化による制御、③ユビキチン分解を促進・抑制するタンパクの結合による制御について、これまでにその制御が報告されていない基質タンパクを用いて検討した。

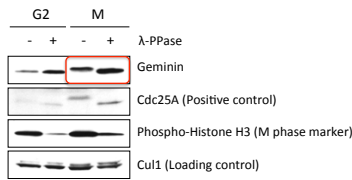
その結果、ポリユビキチン化過程の時間の違いによる制御に関しては、APC/C が認識する分解ドメインである RXXL や KEN といった配列による違いが考えられた。実際に、我々は新しい基質タンパクの候補として、Borealin を同定したが、Borealin の分解ドメインは、これまでに報告されている RXXL や KEN といった配列を認識するものではなかった (未発表データ)。Borealin は、細胞分裂に重要な因子である染色体パッセンジャータンパク (Survivin/INCENP/Aurora-B/Borealin による複合体) の構成因子であり、分解のタイミングが他の基質タンパクに比べて、遅い。下図に、分裂初期 (prometaphase) で同調し、リリースした細胞の APC/C 基質タンパクと染色体パッセンジャータンパクの発現を検討している。Borealin の分解は、ノコダゾールによる同調からリリースした 6 時間で分解が起



間で分解が始まっている。Borealin 以外の基質タンパクは、いずれも類似の

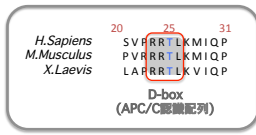
分解ドメインを有していることから、分解ドメインの配列が分解のスピードや認識易さに関係しているのではないかと推測される。

Borealin の分解ドメインは全くこれまでに報告されていない新規の配列であり、今後、詳細なユビキチン分解機構を検討する予定である。さらに、癌において、Borealin の高発現が報告されていることから、分解異常と癌化との関連についても、分解ドメインを欠失させた変異体を用いた解析により検討したい。



λ-PPase: lamda protein phosphatase  
G2: Adhesion after mitotic shake-off (Nocodazole処理)  
M: Mitotic arrested cells (Nocodazole処理)

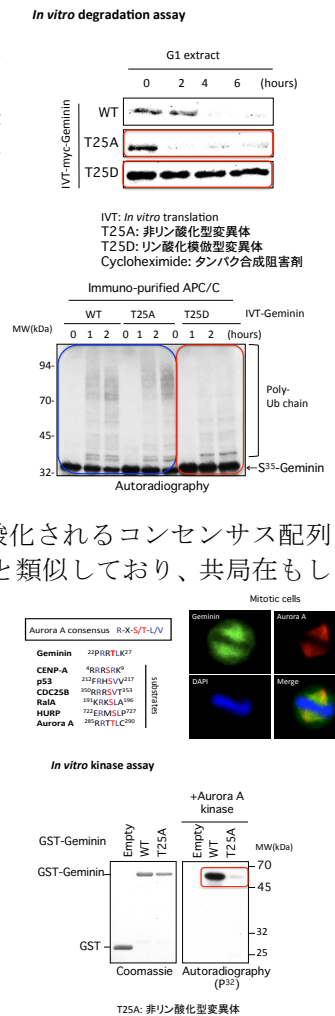
また、リン酸化・アセチル化による制御に関して、いくつかの APC/C の基質タンパクに関して検討を行った結果、Geminin が分裂期に特異的にリン酸化されていることを見いだした（下図に示すとおり、Geminin タンパクは、分裂期でバンドが上にシフトしており、脱リン酸化酵素であるλ-PPaseを投与することによりバンドが下にシフトすることから、リン酸化されていることを見いだした）。詳細な解析から、Geminin タンパクは、Thr25 がリン酸化されていることがわかり、興味深いことに Thr25 は、分解ドメインの中にあるアミノ酸であった。



実際に Thr25 のリン酸化模倣型変異体である T25D は、野生型や非リン酸化型変異体である T25A に比べて、安定化し、ユビキチン分解を受けないことを見いだした（下図参照）。

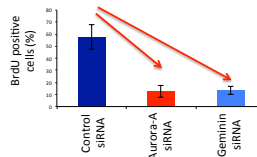
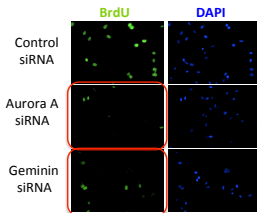
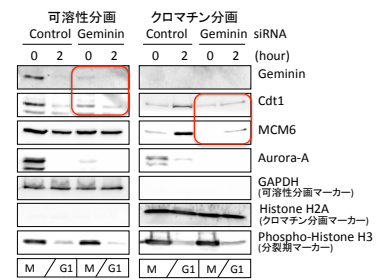
Thr25 のリン酸がユビキチン分解を阻害するメカニズムは、APC/C の co-activator である Cdh1 との結合を阻害するために、APC/C によるユビキチン分解を阻害することを明らかにした。さらに、Thr25 の周囲の配列は、Aurora-A キナーゼによりリン酸化されるコンセンサス配列

(R-X-S/T-L/V) と類似しており、共局在もしていることから、Aurora-A によるリン酸化が関与するのではないかと考え、in vitro kinase assay をしたところ、Auroar-A が Geminin の Thr25 をリン酸化することを発見した（右図参照）。



また、リン酸化・アセチル化による制御に関して、いくつかの APC/C の基質タンパク

さらに、Geminin が分裂期でリン酸化されずに分解されてしまうと、DNA 複製に必要な複製前複合体 (Pre-RC) の形成がおこらず、分裂後の S 期でおこる DNA 複製がおこらないことも明らかにした。下に示す図では、コントロールの siRNA を処理した細胞では、正常にノコダズールリリース後 2 時間 (G1 期) で、Cdt1 の可溶性分画での発現減少とクロマチン分画での発現増加がみられ、これは MCM6 タンパクのクロマチン分画での発現増加でみられるように、クロマチン上に pre-RC が形成されていることを意味している。一方、Geminin を siRNA によりノックダウンした細胞では、分裂期 (ノコダズールリリース後 0 時間) で Cdt1 の発現低下がみられ、ノコダズールリリース後 2 時間 (G1 期) で、クロマチン分画での Cdt1 や MCM6 の発現増加が認められなかった。よって、分裂期に Geminin が安定化されていないと、Cdt1 タンパクの発現が不安定となり、pre-RC 形成が阻害されることを見いだした。さらに、我々が期待したとおり、Geminin をノックダウンした細胞では、次の S 期での DNA 合成が阻害されていることが明らかとなった。さらに、Geminin が分裂期に不安定になると、Cdt1 タンパクの発現が低下する理由が、Geminin が Cdt1 と分裂期において結合することにより、SCF<sup>Skp2</sup> ユビキチンリガーゼ複合体による分解を阻害することによることも見いだした。つまり、我々は、APC/C の基質タンパクのひとつである Geminin が Aurora-A による Thr25 のリン酸化によって、ユビキチン分解から免れることで安定化し、Cdt1 の安定化を介して、pre-RC 形成に関与することを見いだした。これらの結果は、Nat Commun 4: Article number: 1885, 2013 に掲載された。また、Geminin タンパクは、癌細胞で高発現することが報告されていることから、Geminin の Thr25 のリン酸化と高発現との関連を検討している。さらに、G0 期に pre-RC の形成に重要な Cdt1

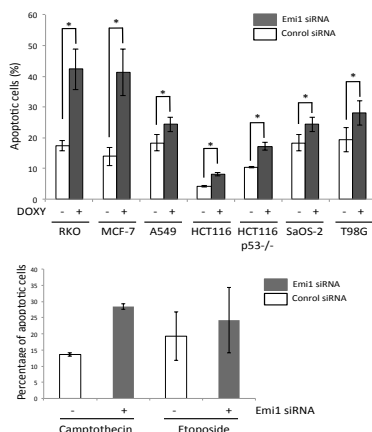


さらに、G0 期に pre-RC の形成に重要な Cdt1

がリン酸化され、リン酸化されない Cdt1 はユビキチン分解されていることを見だし、G0 期から G1 期へ進行すると、Cdt1 は脱リン酸化され、タンパクが蓄積していくことも見いだしたことから、その詳細なメカニズムを解析中である。

ユビキチン分解を促進・抑制するタンパクの結合による制御がみられるかどうかに関しては、APC/C の活性を抑制する Emi1 タンパクに着目し、検討した。Emi1 は、APC/C の機能を抑制する因子として同定された。我々は、Emi1 が S 期から発現し、M 期の初期で APC が活性化する際に、SCF<sup>8Trep</sup> ユビキチンリガーゼ複合体により分解されることを報告している (Guardavaccaro, Kudo et al., Dev Cell 4: 799-812, 2003)。最近、がん細胞に、Emi1 の発現を siRNA で抑制すると、DNA の複製を終えるのに必要な Geminin が、APC が活性化することによりユビキチン分解され、細胞は複製を終えることができず、細胞分裂期へ進行できないため、増殖を停止することが報告された (Machida and Dutta, Genes Dev 21: 184-194, 2007; Di Fiore and Pines, J Cell Biol 177: 425-437, 2007)。我々も、がん細胞に Emi1 の発現を siRNA で抑制すると、DNA の複製を終えるのに必要な Geminin の発現低下が起こることにより、細胞は複製を終えることができず細胞分裂期へ進行できないことを確認している。興味深いことに、我々が検討した種々のがん細胞株で、核の腫大と DNA 量の増加による多倍体が見られたが、正常細胞では、Emi1 siRNA の効果は認められなかった。そこで、多くの抗がん剤の作用機序が、DNA 合成阻害であることから、Emi1 の機能を抑制することで、がん細胞を DNA 合成期に停止させることにより、抗がん剤感受性を増強させることができるのではないかと考えた。我々は、Emi1 siRNA を処理したがん細胞に、抗がん剤

(アドリマイシン、カンプトテシン、エトポシド) を処理したところ、コントロールに比べて、顕著なアポトーシスの誘導がみられた (右図参照)。さら



種々の癌細胞に、Emi1 siRNAあるいはControl siRNAを導入し、アドリマイシン(DOXY)を投与すると、Emi1 siRNAを導入した細胞では、コントロールに比べて、多くの細胞がアポトーシスを示していることをAnnexin V染色によるフローサイトメトリー解析で明らかにした。さらに、CamptothecinやEtoposideなどのDNA合成を阻害する抗増殖剤の投与でも同様の結果が得られた。

に興味深いことに、正常線維芽細胞では、Emi1 siRNA による抗がん剤のアポトーシス誘導効果の増強はみられなかった。これは、Emi1 siRNA の効果が正常細胞ではみられなかったことによると考えられる。実際に、正常細胞では Emi1 siRNA により APC の基質タンパクである Cyclin A の発現低下は起こっておらず、Cyclin A が正常細胞での複製終了に関与したと考えられる。

これらの結果は、J Biol Chem 288:17238-17252, 2013 に掲載された。今後は、臨床応用を想定し、Emi1 の機能を抑制するペプチド阻害薬の開発を試みたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Tsunematsu, T., Takihara, Y., Ishimaru, N., Pagano, M., Takata, T., Kudo, Y\*. Aurora-A controls pre-replicative complex formation and DNA replication by promoting the stabilization of geminin and Cdt1 in mitosis. Nat Commun 4: 1885, 2013. doi: 10.1038/ncomms2859 \*責任著者、査読あり
2. Shimizu, N., Nakajima, N. I., Tsunematsu, T., Ogawa, I., Kawai, H., Hirayama, R., Fujimori, A., Okayasu, R., Ishimaru, N., Takata, T., Kudo, Y\*. Selective enhancing effect of Early mitotic inhibitor 1 depletion on the sensitivity of doxorubicin or X-ray treatment in human cancer cells. J Biol Chem 288:17238-17252, 2013. \*責任著者、査読あり
3. D'Angiolella, V., Donate, V., Forrester, F. M., Jeong, Y. T., Pellacani, C., Kudo, Y., Saraf, A., Florens, L., Washburn, M. P., Pagano, M. The Cyclin F-Ribonucleotide Reductase M2 axis controls genome integrity and DNA repair. Cell 149: 1023-1034, 2012. 査読あり
4. Hatano, H., Shigeishi, H., Kudo, Y., Higashikawa, K., Tobiume, K., Takata, T., Kamata, N. Overexpression of Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility (RHAMM) in MC3T3-E1 induces the proliferation and differentiation through phosphorylation of ERK1/2. J Bone Miner Metabol 30(3):293-303, 2012. 査読あり
5. Deraz, E. M., Kudo, Y.\*, Yoshida, M., Tani, H., Tsunematsu, T., Siriwardena, B. S. M. S., Kiekhäe, M. R., Qi, G., Iizuka, S., Ogawa, I., Campisi, G., Lo Muzio, L., Abiko, Y., Kikuchi, A., Takata, T. MMP-10/stromelysin-2 promotes invasion of head and neck cancer. PLoS ONE 6(10): e25438, 2011.\*責任著者、査読あり
6. Uchida, S., Watanabe, N., Kudo, Y., Yoshioka, K., Matsunaga, T., Ishizuka, Y., Nakagama, H., Poon, R. Y. C., Yamashita, K. SCF<sup>8Trep</sup> mediates stress-induced Cdc25B ubiquitylation through

cooperation of an atypical consensus sequence and PEST. J Cell Sci 124: 2816-25, 2011. 査読あり

7. Xu, D., Takeshita, F., Hino, Y., Fukunaga, S., Kudo, Y., Tamaki, A., Takata, T., Shimamoto, A., Ochiya, T., Tahara, H. miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. J Cell Biol 193(2):409-24, 2011. 査読あり

[学会発表] (計 11 件)

1. Kudo Y, Tsunematsu T, Ishimaru N. Aurora-A controls pre-replicative complex formation and DNA replication by promoting the stabilization of geminin and Cdt1 in mitosis. 第 36 回日本分子生物学会年会, 平成 25 年 12 月 3-6 日, 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)
2. Tsunematsu T, Kudo Y. Chromosome passenger complex protein Borealin is regulated by APC/C<sup>dh1</sup> ubiquitin ligase complex. 第 35 回内藤カンファレンス, 平成 25 年 7 月 9-12 日, シャトレーザガトーキングダム札幌 (北海道札幌市)
3. Kudo Y, Tsunematsu T, Ishimaru N. Aurora-A controls pre-replicative complex formation and DNA replication by promoting the stabilization of geminin and Cdt1 in mitosis. 第 35 回内藤カンファレンス, 平成 25 年 7 月 9-12 日, シャトレーザガトーキングダム札幌 (北海道札幌市)
4. 常松貴明, 工藤保誠, 高田 隆. 分裂期において Geminin は Aurora-A によるリン酸化によってユビキチン分解を免れる. 第 71 回日本癌学会学術総会, 平成 24 年 9 月 19-21 日, ホテルロイトン札幌 (北海道札幌市)
5. 工藤保誠, 常松貴明, 近藤智之, 石丸直澄, 高田 隆. 分裂期において染色体パッセンジャータンパクである Borealin は, APC/C<sup>dh1</sup> ユビキチンリガーゼ複合体により制御される. 第 71 回日本癌学会学術総会, 平成 24 年 9 月 19-21 日, ホテルロイトン札幌 (北海道札幌市)
6. 常松貴明, 工藤保誠, 高田 隆. 分裂期キナーゼ Aurora-A による DNA ライセンス化抑制因子 Geminin の安定化機構, 第 23 回日本臨床口腔病理学会・学術大会, 平成 24 年 8 月 30 日, 東京医科歯科大学 (東京都)
7. 常松貴明, 工藤保誠, 高田 隆. 細胞分裂期キナーゼ Aurora-A による DNA 複製調節機構, 第 101 回日本病理学会, 平成 24 年 4 月 28 日, 京王プラザホテル (東京都)
8. Kudo Y, Tsunematsu T, Takata T. Aurora-A controls pre-replicative complex formation and DNA replication by promoting the stabilization of geminin and Cdt1 in mitosis. Cold Spring Harbor Meeting, "The Cell Cycle", 平成 24 年 5 月 16 日, コールドスプリングハーバー研究所 (ニューヨーク, USA)
9. 工藤保誠. Identification of novel invasion related molecules in oral cancer. 第 5 回アジア口腔病理学会・第 22 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会 (招待講演), 平成 23 年 8 月 24 日, 九州大学医学部 (福岡県福岡市)
10. Tsunematsu T, Kudo Y, Takata T. Geminin

stabilization by Aurora kinase-mediated phosphorylation during mitosis. Cold spring harbor Meeting "The ubiquitin family", 平成 23 年 5 月 17-21 日, コールドスプリングハーバー研究所 (ニューヨーク, USA)

11. Kudo Y, Tsunematsu T, Takata T. Chromosome passenger complex protein, Borealin is regulated by APC/C<sup>dh1</sup> ubiquitin ligase complex. Cold spring harbor Meeting "The ubiquitin family", 平成 23 年 5 月 17-21 日, コールドスプリングハーバー研究所 (ニューヨーク, USA)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 保誠 (KUDO Yasusei)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号: 50314753

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: