

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460369

研究課題名(和文) 糖尿病やがんの発症・進行におけるNedd4-IRS複合体の乖離/形成の意義

研究課題名(英文) Roles of Nedd4-IRS complexes in the development of diabetes and cancer

研究代表者

福島 俊明 (Fukushima, Toshiaki)

東京工業大学・科学技術創成研究院・助教

研究者番号：70543552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：代謝調節ホルモンであるインスリンへの体の応答性が低下すると糖尿病が起こる。一方、インスリンと構造の似たインスリン様成長因子(IGF)には成長促進作用があり、IGFへの応答性が過度に高まるとがんを発症しやすくなる。これらの応答性が変わるしくみには不明点が多い。今回、インスリン/IGFが細胞膜受容体に結合した後で起こる細胞内シグナル伝達を調べた。その結果、シグナル伝達を担うIRS2が別のタンパク質Nedd4と複合体を形成しており、この複合体が不足するとインスリン応答性が低下し糖尿病につながる、一方、この複合体が過剰に存在するとIGF応答性が過度に高まりがん細胞の過増殖の一因になることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Insulin plays central roles in the regulation of glucose metabolism. Upon overnutrition, insulin target cells become resistant to insulin, and excessive resistance causes diabetes. Insulin-like growth factor (IGF) is a peptide similar in structure to insulin, and promotes body growth. Excessive sensitivity of cells to IGF contributes to hyper-proliferation and oncogenic transformation of cells. The mechanisms by which the responsiveness of cells to insulin/IGF is altered are not fully understood. In this study, we investigated intracellular signaling that is activated just after insulin/IGF binds to their membrane receptors. We found that IRS2, one of major insulin/IGF signal transducer proteins, associates with a protein called Nedd4. Our study indicated that the excessive disassembly of this Nedd4-IRS2 complex leads to insulin resistance and diabetes, whereas the excessive assembly contributes to hyper-proliferation of cancer cells.

研究分野：分子細胞生物学、分子内分泌学

キーワード：インスリン インスリン様成長因子 インスリン受容体基質 ユビキチン がん 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

インスリンは筋肉・脂肪組織の糖取り込みを促進、肝臓の糖放出を抑制し、個体の糖恒常性維持に中心的な役割を果たすホルモンである。肥満などに応じて標的組織がインスリン抵抗性を発症すると、これは2型糖尿病の主因になる。一方、インスリン様成長因子(IGF)は、種々の細胞の増殖・分化・運動を促進、細胞死を抑制し、組織発達・個体成長に重要な役割を果たしている。IGFの生理活性が過剰に増強するとがんや過成長の原因になる(引用文献1)。

インスリン/IGFシグナル(以下、インスリン様シグナル)は以下の機構で伝達される。まず、これらのリガンドがインスリン/IGF受容体に結合すると、受容体内蔵型キナーゼが活性化される。活性化した受容体キナーゼは、自己リン酸化するとともにインスリン受容体基質(IRS)をチロシンリン酸化する。次に、チロシンリン酸化したIRSにPI-3kinaseなどの下流シグナル分子が結合して活性化される。これに応じてPI-3kinase経路やMAPK経路などの下流シグナル伝達系が活性化し、生理活性の発現を誘導する。

申請者らは、これまでに、種々のホルモン・サイトカイン・栄養因子の刺激に応じたインスリン様シグナルの変動機構の研究を進めてきた。その過程で、IRSが巨大な分子複合体に含まれていることを発見した。さらに、細胞外因子の刺激に応じてこの複合体の構成分子が入れ替わり、これを介してインスリン/IGF受容体によるIRSのチロシンリン酸化が抑制/増強することを明らかにした(引用文献2)。続く解析によりIRSに結合するタンパク質を網羅的に同定し、約40種について機能解析を進めている(引用文献3,4)。

中でも、ユビキチンリガーゼNedd4の解析では、Nedd4がIRS2と複合体を形成してIRS2に単量体のユビキチンを付加(モノユビキチン化)することを見出した。さらに、モノユビキチン化されたIRS2は何らかの機構で細胞膜画分に移行してインスリン/IGF受容体によるチロシンリン酸化を受けやすくなり、インスリン様シグナルが増強することを明らかとしてきた(引用文献5)。

一方、前立腺がんを含む種々のがん細胞ではNedd4が過剰発現していることが報告されている。また、肥満によりインスリン抵抗性状態となったインスリン標的組織では、インスリン刺激に応じたIRS2のチロシンリン酸化が抑制されることが知られている。他の結果も併せ、我々は、『Nedd4-IRS2複合体の過剰な乖離/形成が、インスリン様シグナルの過剰な抑制/増強を引き起こし、これが糖尿病やがんの発症・進行に寄与

する』と着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「Nedd4-IRS2複合体の過剰な乖離/形成が、糖尿病やがんの発症・進行に寄与するか」を明らかにすることである。

3. 研究の方法

用いた抗体・siRNA・プラスミド・細胞などの材料の情報、細胞培養や細胞への遺伝子導入・質量分析・免疫沈降・イムノプロット・DNA合成測定などの方法の詳細は、発表論文4,16に記載した通りである。

4. 研究成果

(1)多くの前立腺がん細胞でNedd4が過剰に発現していることが報告されている。そこで、前立腺がん細胞におけるNedd4-IRS2複合体の存在量とその役割を明らかにすることとした。

まず、前立腺がん細胞DU-145とPC-3を用いて、Nedd4とIRS2の結合を共免疫沈降-イムノプロット法で解析した。その結果、両者が複合体を形成していることを確認した。続いて、siRNA法を用いてNedd4を発現抑制したPC-3細胞をIGF-Iで刺激し、IGFシグナルを調べた。その結果、Nedd4の発現抑制によってIGF-I刺激に応答したIGF-I受容体の自己リン酸化は変化せず、IRS2のチロシンリン酸化およびIRS2とPI-3-kinaseの結合は抑制された。さらに、IGF-I刺激に応答した細胞増殖をDNAへのチミジン取り込みを指標に調べたところ、Nedd4の発現抑制によって細胞増殖が抑制されることがわかった。

「背景」で記したように、Nedd4がIRS2に結合すると、IRS2がNedd4によってモノユビキチン化を受ける。モノユビキチン化したIRS2には、ユビキチン結合タンパク質Epsin1が結合することを最近明らかとしていた(発表論文16)。Epsin1は細胞膜のクラスリン被覆小胞形成部位に存在していることがわかっているので、モノユビキチン化したIRS2はEpsin1との結合を介して細胞膜上のIGF-I受容体の近傍にリクルートされると予想した。そして、これによりIGF-I刺激に応じてIGF-I受容体キナーゼによってIRS2が効率的にチロシンリン酸化されるようになることを予想した。そこで、前立腺がん細胞でこのしくみが働いているか調べるため、Epsin1を発現抑制した。その結果、IGF-I刺激に応答したIRS2のチロシンリン酸化が抑制され、細胞増殖も抑制された。

以上から、前立腺がん細胞ではNedd4-IRS2複合体が過剰に形成されており、これによりEpsin1を含むメカニズムを介してIGFシグナルが増強し、これが細胞の過増殖の一因にな

っていると考えられた (図 1)。

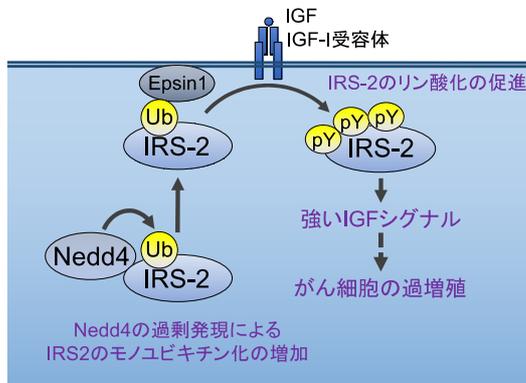


図1 Nedd4が過剰発現している前立腺がん細胞で過増殖が起こるメカニズム (作業仮説)

(2) 代表的なインスリン標的細胞である肝細胞に着目し、Nedd4-IRS2 複合体とインスリン抵抗性の関係を調べた。まず、肝細胞 H4IIE や Hc3716-hTERT を用い、種々の培養条件での Nedd4-IRS2 複合体の量を検討した。その結果、培地中のグルコースを取り除くと、複合体の形成が促進することが明らかとなった。

そこで、グルコースの除去が IRS2 に及ぼす影響を調べたところ、グルコース除去により IRS2 のユビキチン化量が増加し、インスリン刺激に反応した IRS2 のチロシンリン酸化も増強した。この IRS2 のチロシンリン酸化の増強は、Nedd4 の発現抑制により見られなくなった。また、グルコース除去により IRS2 の下流シグナル分子である Akt や FOXO のリン酸化も増強した。

グルコースの除去により細胞内の AMP 依存性キナーゼ (AMPK) が活性化していたので、通常のグルコース濃度の条件で AMPK 活性化剤 AICAR の影響を解析したところ、AICAR の添加により Nedd4-IRS2 複合体の形成が促進し、インスリン刺激に反応した IRS2 のリン酸化が促進した。

以上から、肝細胞ではグルコースの不足による AMPK の活性化に応じて Nedd4-IRS2 複合体の形成が促進し、これにより IRS2 がモノユビキチン化を受け、インスリンシグナルが増強すると結論した。一方、グルコースが過剰の状態では、AMPK 活性が低下して Nedd4-IRS2 複合体が減少し、これにより IRS2 のモノユビキチン化が減少してインスリンシグナルが減弱することにより、インスリン抵抗性が惹起され糖尿病の原因となると考えられた (図 2)。

インスリン抵抗性を引き起こす因子はグルコースだけではない。遊離脂肪酸や炎症性サイトカインがインスリン標的組織に作用すると、細胞内で PKC・JNK などのキナーゼ

の活性化や小胞体ストレス (ER ストレス) が惹起され、これらを介してインスリン抵抗性が起こることが知られている。細胞に PKC 活性化剤 PMA、JNK 活性化剤アノニマイシン、ER ストレス誘導剤ツニカマイシンを添加し、Nedd4-IRS2 複合体の形成量を検討した。その結果、これらの処理では Nedd4-IRS2 複合体への影響は見出されなかった。従って、Nedd4-IRS2 複合体はグルコースのシグナルを特異的にモニターしてインスリン感受性を制御する役割を果たしていると考えられた。

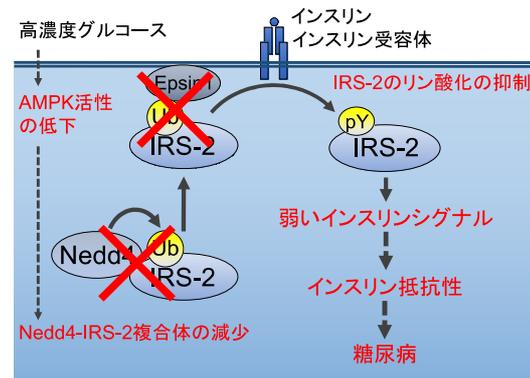


図2 過栄養状態に置かれた肝細胞でインスリン抵抗性が起こるメカニズム (作業仮説)

(3) タンパク質のユビキチン化反応は可逆的な反応で、標的タンパク質にユビキチン分子を付加するユビキチンリガーゼと、付加されたユビキチン分子を取り除く脱ユビキチン化酵素のバランスによって制御されている。Nedd4 が IRS2 に付加したユビキチンを取り除く脱ユビキチン化酵素は不明であったため、これを同定することとした。

IRS2 の C 末端にユビキチンを融合させたキメラタンパク質を HEK293T 細胞に発現し、これと共免疫沈降するタンパク質をトリプシンで消化後、質量分析装置を用いて解析した。その結果、同定されたタンパク質の中に Ubiquitin-specific protease 15 (USP5) が含まれていた。USP5 は USP ファミリーに属する脱ユビキチン化酵素の 1 つである。続く解析から、USP15 は通常の IRS2 にはほとんど結合せず、IRS2-ユビキチン融合タンパク質に多く結合することがわかった。

HEK293 細胞や前立腺がん細胞 PC-3 を用いて解析した結果、USP15 を過剰発現すると、Nedd4 によって誘導される IRS2 のユビキチン化が抑制され、IGF-I 刺激に反応した IRS2 のチロシンリン酸化も低下した。一方、USP15 の発現を抑制すると、Nedd4 によって誘導される IRS2 のユビキチン化が促進、IGF-I 刺激に反応した IRS2 のチロシンリン酸化が増強し、IRS2 の下流でリン酸化を受けて活性化されるセリンスレオニンキナーゼである Akt や

Erk のリン酸化も増強した。

以上の結果から、USP15 は Nedd4 が IRS2 に付加したユビキチンを除去し、インスリン/IGF に応答した IRS2 のチロシンリン酸化を抑制、インスリン/IGF の生理活性を減弱させる役割を果たすと考えられた(図3)。今後、がん細胞の過増殖や肝細胞のインスリン抵抗性の発症に USP15 が果たす役割を解明することは、非常に重要な課題である。

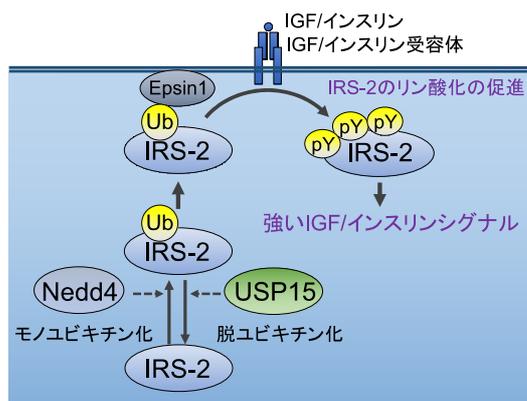


図3 Nedd4とUSP15がIRS-2に拮抗的に作用する(作業仮説)

(4) まとめると、本研究から以下が示された。

ユビキチン化酵素 Nedd4 と脱ユビキチン化酵素 USP15 のバランスにより、IRS2 のモノユビキチン化量が調節されている。このバランスが崩れ IRS2 が過剰にモノユビキチン化されると、IGF シグナルが過剰に増強されてがん細胞の過増殖の一因になる。一方、モノユビキチン化が不足すると、インスリンシグナルが低下して糖尿病の一因となる。

<引用文献>

高橋伸一郎、伯野史彦、亀井宏泰、Leonard Girmata、Ignacio Torres-Aleman、東祐輔、福嶋俊明、柴野卓志、尾添淳文、山中大介 インスリン様活性と高齢化社会で克服すべき疾病 化学と生物 2013. 51(6):389-99.

Fukushima T, Arai T, Ariga-Nedachi M, Okajima H, Ooi Y, Iijima Y, Sone M, Cho Y, Ando Y, Kasahara K, Ozoe A, Yoshihara H, Chida K, Okada S, Kopchick JJ, Asano T, Hakuno F, Takahashi S. Insulin receptor substrates form high-molecular-mass complexes that modulate their availability to insulin/insulin-like growth factor-I receptor tyrosine kinases. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2011. 404(3):767-73.

Yoshihara H, Fukushima T, Hakuno F, Saeki Y, Tanaka K, Ito A, Yoshida M, Iemura S, Natsume T, Asano T, Chida K, Girmata L, Takahashi S. Insulin/insulin-like growth

factor (IGF) stimulation abrogates an association between a deubiquitinating enzyme USP7 and insulinreceptor substrates (IRSs) followed by proteasomal degradation of IRSs. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2012. 423(1):122-7.

Fukushima T, Okajima H, Yamanaka D, Ariga M, Nagata S, Ito A, Yoshida M, Asano T, Chida K, Hakuno F, Takahashi S. HSP90 interacting with IRS-2 is involved in cAMP-dependent potentiation of IGF-I signals in FRTL-5 cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. 344(1-2):81-9

Fukushima T, Yoshihara H, Hakuno F, Saeki Y, Tanaka K, Ito A, Yoshida M, Chida K, Sakoda H, Asano T, Takahashi S. Ubiquitin ligase Nedd4 interacts with Insulin Receptor Substrate (IRS)-2 in response to humoral/nutritional stimuli, thereby enhancing IRS-2-mediated IGF/insulin signals through a novel mechanism. *Growth Hormone and IGF Res.* 2012. 22S1: S71

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16件)

Xie, X., Matsumoto, S., Endo, A., Fukushima T, Kawahara, H., Saeki, Y., and Komada, M. (2018). Deubiquitinases USP5 and USP13 are recruited to and regulate heat-induced stress granules by deubiquitinating activities. *J Cell Sci*, 10.1242/jcs.210856. 査読あり

Kawaguchi, K., Endo, A., Fukushima, T., Madoka, Y., Tanaka, T., and Komada, M. (2018). Ubiquitin-specific protease 8 deubiquitinates Sec31A and decreases large COPII carriers and collagen IV secretion. *Biochemical and biophysical research communications* 499, 635-641, 10.1016/j.bbrc.2018.03.202. 査読あり

Yamamotoya, T., Nakatsu, Y., Matsunaga, Y., Fukushima, T., Yamazaki, H., Kaneko, S., Fujishiro, M., Kikuchi, T., Kushiya, A., Tokunaga, F., Asano, T., and Sakoda, H. (2017). Reduced SHARPIN and LUBAC Formation May Contribute to CCl(4)- or Acetaminophen-Induced Liver Cirrhosis in Mice. *Int J Mol Sci* 18, 10.3390/ijms18020326. 査読あり

Fukushima, T., Yoshihara, H., Furuta, H., Hakuno, F., Iemura, S.I., Natsume, T., Nakatsu, Y., Kamata, H., Asano, T., Komada, M., and Takahashi, S.I. (2017). USP15 attenuates IGF-I signaling by antagonizing Nedd4-induced IRS-2 ubiquitination. *Biochemical and biophysical research communications* 484, 522-528, 10.1016/j.bbrc.2017.01.101. 査読あり

Ariga, M., Yoneyama, Y., Fukushima, T., Ishiuchi, Y., Ishii, T., Sato, H., Hakuno, F., Nedachi, T., and Takahashi, S.I. (2017). Glucose deprivation attenuates sortilin levels in skeletal muscle cells. *Endocr J* 64, 255-268, 10.1507/endocrj.EJ16-0319. 査読あり

Yanagawa, T., Denda, K., Inatani, T., Fukushima, T., Tanaka, T., Kumaki, N., Inagaki, Y., and Komada, M. (2016). Deficiency of X-Linked Protein Kinase Nrk during Pregnancy Triggers Breast Tumor in Mice. *Am J Pathol* 186, 2751-2760, 10.1016/j.ajpath.2016.06.005. 査読あり

Okubo, H., Kushiyama, A., Sakoda, H., Nakatsu, Y., Iizuka, M., Taki, N., Fujishiro, M., Fukushima, T., Kamata, H., Nagamachi, A., Inaba, T., Nishimura, F., Katagiri, H., Asahara, T., Yoshida, Y., Chonan, O., Encinas, J., and Asano, T. (2016). Involvement of resistin-like molecule beta in the development of methionine-choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Sci Rep* 6, 20157, 10.1038/srep20157. 査読あり

Girnit, L., Takahashi, S.I., Crudden, C., Fukushima, T., Worrall, C., Furuta, H., Yoshihara, H., Hakuno, F., and Girnit, A. (2016). Chapter Seven - When Phosphorylation Encounters Ubiquitination: A Balanced Perspective on IGF-1R Signaling. *Prog Mol Biol Transl Sci* 141, 277-311, 10.1016/bs.pmbts.2016.04.001. 査読あり

Shinjo, T., Nakatsu, Y., Iwashita, M., Sano, T., Sakoda, H., Ishihara, H., Kushiyama, A., Fujishiro, M., Fukushima, T., Tsuchiya, Y., Kamata, H., Nishimura, F., and Asano, T. (2015). DPP-IV inhibitor anagliptin exerts anti-inflammatory effects on macrophages, adipocytes, and mouse livers by suppressing NF-kappaB activation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 309, E214-223, 10.1152/ajpendo.00553.2014. 査読あり

Okubo, H., Nakatsu, Y., Sakoda, H., Kushiyama, A., Fujishiro, M., Fukushima, T., Matsunaga, Y., Ohno, H., Yoneda, M., Kamata, H., Shinjo, T., Iwashita, M., Nishimura, F., and Asano, T. (2015). Mosapride citrate improves nonalcoholic steatohepatitis with increased fecal lactic acid bacteria and plasma glucagon-like peptide-1 level in a rodent model. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 308, G151-158, 10.1152/ajpgi.00198.2014. 査読あり

Nakatsu, Y., Seno, Y., Kushiyama, A., Sakoda, H., Fujishiro, M., Katasako, A., Mori, K., Matsunaga, Y., Fukushima, T., Kanaoka, R., Yamamotoya, T., Kamata, H., and Asano, T. (2015). The xanthine oxidase inhibitor

febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 309, G42-51, 10.1152/ajpgi.00443.2014. 査読あり

Nakatsu, Y., Iwashita, M., Sakoda, H., Ono, H., Nagata, K., Matsunaga, Y., Fukushima, T., Fujishiro, M., Kushiyama, A., Kamata, H., Takahashi, S., Katagiri, H., Honda, H., Kiyonari, H., Uchida, T., and Asano, T. (2015). Prolyl isomerase Pin1 negatively regulates AMP-activated protein kinase (AMPK) by associating with the CBS domain in the gamma subunit. *The Journal of biological chemistry* 290, 24255-24266, 10.1074/jbc.M115.658559. 査読あり

Matsunaga, Y., Nakatsu, Y., Fukushima, T., Okubo, H., Iwashita, M., Sakoda, H., Fujishiro, M., Yamamotoya, T., Kushiyama, A., Takahashi, S., Tsuchiya, Y., Kamata, H., Tokunaga, F., Iwai, K., and Asano, T. (2015). LUBAC Formation Is Impaired in the Livers of Mice with MCD-Dependent Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm* 2015, 125380, 10.1155/2015/125380. 査読あり

Kanaoka, R., Kushiyama, A., Seno, Y., Nakatsu, Y., Matsunaga, Y., Fukushima, T., Tsuchiya, Y., Sakoda, H., Fujishiro, M., Yamamotoya, T., Kamata, H., Matsubara, A., and Asano, T. (2015). Pin1 Inhibitor Juglone Exerts Anti-Oncogenic Effects on LNCaP and DU145 Cells despite the Patterns of Gene Regulation by Pin1 Differing between These Cell Lines. *PLoS One* 10, e0127467, 10.1371/journal.pone.0127467. 査読あり

Hakuno, F., Fukushima, T., Yoneyama, Y., Kamei, H., Ozoe, A., Yoshihara, H., Yamanaka, D., Shibano, T., Sone-Yonezawa, M., Yu, B.C., Chida, K., and Takahashi, S. (2015). The Novel Functions of High-Molecular-Mass Complexes Containing Insulin Receptor Substrates in Mediation and Modulation of Insulin-Like Activities: Emerging Concept of Diverse Functions by IRS-Associated Proteins. *Frontiers in endocrinology* 6, 73, 10.3389/fendo.2015.00073. 査読あり

Fukushima, T., Yoshihara, H., Furuta, H., Kamei, H., Hakuno, F., Luan, J., Duan, C., Saeki, Y., Tanaka, K., Iemura, S., Natsume, T., Chida, K., Nakatsu, Y., Kamata, H., Asano, T., and Takahashi, S. (2015). Nedd4-induced monoubiquitination of IRS-2 enhances IGF signalling and mitogenic activity. *Nat Commun* 6, 6780, 10.1038/ncomms7780. 査読あり

[学会発表](計21件)

Toshiaki Fukushima, Kohei Kawaguchi,

Akinori Endo, Masayuki Komada, Gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease cause the stabilization of vasopressin receptor V1b that promotes ACTH secretion. Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Yokohama, 2016.11.30-12.2

Toshiaki Fukushima, Gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease cause the stabilization of vasopressin receptor V1b that promotes ACTH secretion. Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Research in a proposed research area), New Aspect of the Ubiquitin System, The Second Meeting, Minamiboso, 2015.12.16-18

Toshiaki Fukushima, Nedd4-induced monoubiquitination of IRS-2 enhances IGF signaling and mitogenic activity, Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Research in a proposed research area), New aspect of the ubiquitin system, Young Scientist Workshop, Kyoto, 2015.7.1-2

Toshiaki Fukushima, Hidehito Yoshihara, Haruka Furuta, Fumihiko Hakuno, Yasushi Saeki, Yusuke Nakatsu, Hideaki Kamata, Shin-Ichiro Takahashi, Tomoichiro Asano, Molecular mechanisms by which ubiquitin ligase Nedd4 enhances IRS-2-mediated IGF signaling, Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Kobe, 2014.11.25-27

Toshiaki Fukushima, Hidehito Yoshihara, Haruka Furuta, Fumihiko Hakuno, Yasushi Saeki, Yusuke Nakatsu, Hideaki Kamata, Tomoichiro Asano, and Shin-Ichiro Takahashi, Novel Mechanisms by which Nedd4-IRS-2 Complexes Enhance IGF-I signals, and their Roles in IGF-I Action in Prostate Cancer Cell Proliferation, The International Congress of the GRS and the IGF Society, Singapore, 2014.10.15-18

〔その他〕

ホームページ等

動物の成長や細胞の増殖の新しい調節機構を発見 (東京大学、UTokyo Research)*

<http://www.u-tokyo.ac.jp/en/utokyo-research/research-news/novel-regulatory-mechanisms-of-animal-growth-and-cell-proliferation.html>
東京大学 大学院農学生命科学研究科
動物細胞制御学研究室
<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/shingroup/index.html>

広島大学 医歯薬保健学研究院 医化学研究室
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/ikagaku/>

東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 駒田研究室
<https://komada-lab.jimdo.com/>

*と同じ内容は東京大学農学生命科学研究科HP (<http://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/2015/20150420-1.html>)、および、広島大学HP (<http://www.horpsshima-u.ac.jp/news/show/id/22883>) からも発信された。

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

福嶋 俊明 (FUKUSHIMA, Toshiaki)
東京工業大学・科学技術創成研究院・助教
研究者番号：70543552

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

佐伯 泰 (SAEKI, Yasushi)
東京都医学総合研究所・
蛋白質代謝研究室・副参事研究員
研究者番号：80462779

伊藤 昭博 (ITO, Akihiro)
東京薬科大学・生命科学部・教授
研究者番号：40391859

(4) 研究協力者

なし