

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01409

研究課題名(和文)あらゆる遺伝性疾患を再現可能にするゲノム編集プラットフォームの開発

研究課題名(英文)Development of genome editing platform technology for various disease models

研究代表者

山本 卓 (YAMAMOTO, TAKASHI)

広島大学・統合生命科学研究科(理)・教授

研究者番号：90244102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ゲノム編集を用いた疾患モデルの細胞および動物を作製するプラットフォーム技術の開発を目的としている。これまで開発してきた効率的に遺伝子を挿入するMMEJ修復を利用したPITCh法を発展させ、ノックインを促進するためのDNA修復因子の集積技術(LoAD法)を開発した。この方法によるノックインの正確性を検証するNGSデータ解析プログラム(マキアート)を開発し、ヒトの40遺伝子座についてヒト培養細胞においてPITCh法による正確なノックイン効率およびNHEJによる変異導入効率を算出することに成功した。さらにArsB遺伝子のムコ多糖症疾患の原因SNPをノックインしたマウスを作製を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、様々な生物において正確に遺伝子を改変することができるゲノム編集技術について複数の新しい技術と解析法を開発し、正確な遺伝子組換えや疾患モデルを作製することに成功した。これらの技術によって、様々な疾患のモデルを作製することが可能となり、疾患の発症メカニズムの解明、疾患の治療法の開発、再生医療における新しい技術の提供が可能になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop platform technology for generating disease model cultured cells and animals. Based on the PITCh (Precise integration of target chromosome) method for insertion of exogenous DNA into multiple target loci that we have reported, I developed LoAD (Local accumulation of DSB molecules) system for enhancing accumulation of DSB molecules. I also developed a program of NGS data analysis (Machiato) for evaluating knock-in accuracy and calculated the efficiency of accurate knock-in and NHEJ indel mutations on human 40 gene loci. Furthermore, I made knock-in cells and mice harboring disease SNPs of mucopolysaccharidosis.

研究分野：ゲノム生物学

キーワード：ゲノム編集 疾患モデル

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

ゲノム編集は、TALEN や CRISPR-Cas9 などの人工 DNA 切断酵素を用いて、ゲノム上の特定の領域に DNA 二本鎖切断 (DSB) を誘導し、内在性の修復機構を利用してゲノム情報を書き換える画期的な新技術である。ゲノム編集技術の登場により、これまで遺伝子改変が不可能であった動物種や培養細胞でも、遺伝子のノックアウトやノックインが容易に実行可能となり、もはやゲノム編集は遺伝子の機能解析に必須の技術となっている。原理上全ての生物に適用できる技術であることから、ゲノム編集は基礎研究だけでなく、遺伝子治療や創薬スクリーニングなど多岐にわたる分野での応用が見込まれている。

従来、ヒトの遺伝性疾患のモデル細胞としては、当該の遺伝病患者から単離・樹立した初代培養細胞が利用されてきた。しかしながらこの方法では、得られる細胞サンプルが限られることや、初代培養細胞の扱いの難しさが問題となり得る。更に、由来する患者によって遺伝的背景が異なることから、表現型のばらつきを避けることができず、また同一の遺伝的背景を有するコントロール細胞が存在しないなど、多くの問題点が存在する。一方で、ゲノム編集技術を用いれば、患者から樹立した細胞の疾患変異を修復することが可能であり、また予め確立された培養細胞株に疾患変異を導入することもできる。特に後者の手法を用いれば、同一の遺伝的背景を有するコントロール細胞から、あらゆる遺伝性疾患のモデル細胞を作製できるため、再現性の高い創薬スクリーニングならびに病態解析が可能となる。

一方、ヒトの遺伝性疾患には、たった一箇所の塩基多型 (SNP) によって引き起こされるものから、染色体の広域欠失や逆位、重複、転座など様々な染色体異常によって引き起こされるものまで、多種多様な成因が存在している。現状のゲノム編集技術では、遺伝子の単純破壊や薬剤選抜マーカーを含む遺伝子断片の挿入は十分に実現可能だが、これらのピンポイントな改変、あるいは複雑な染色体編集は決して容易ではない。申請者は、ゲノム編集が開発途上にあった 2000 年代半ばより技術導入を進め、独自の人工ヌクレアーゼ作製システムや高活性型 Platinum TALEN、オールインワン CRISPR-Cas9 ベクターシステム (7 つの sgRNA の同時発現が可能; Sakuma et al., 2014) を開発してきた。さらに、相同組換え (HR) とは異なる DSB 修復機構であるマイクロホモロジー媒介末端結合 (MMEJ) を利用したノックイン法 [PITCh (Precise Integration into Target Chromosome) 法] を考案し、従来法より簡便かつ効率的な世界初の遺伝子ノックイン法として報告してきた。

ゲノム編集の多岐にわたる応用展開の内の幾つかは、現状の技術でも十分に実用可能な状況にある。しかしながら、単一遺伝子病や多因子遺伝疾患、染色体異常など、様々な成因が存在する遺伝性疾患の厳密なモデル細胞・動物の作製には、塩基レベルの精緻な改変から大規模な染色体編集操作まで、緻密かつ高度な編集技術を必要とするため、その技術基盤は未だ十分に整備されていない。

2. 研究の目的

ゲノム編集による正確な遺伝子改変には、これまで相同組換え (HR) に依存した方法が主に用いられてきた。この方法では、挿入したい配列の外側に長鎖 (500 bp 以上) のホモロジーアームを付加したドナーベクターを、人工 DNA 切断酵素と共に導入することで、HR によるドナーの組込みを促進する。しかし HR の効率は細胞種や動物種に大きく依存し、十分な挿入効率が得られないことも多かった。また、最近利用が広がっているオリゴヌクレオチド (ssODN) を用いたゲノム編集法は、培養細胞では効率が低く実用レベルには至っていない。一方、申請者らの開発したマイクロホモロジー配列 (~40bp) を用いる PITCh 法によってレポーター遺伝子等のノックインの効率は大きく改善され、精密なノックインを必要とする疾患モデル作製への適用が可能な段階となってきた。そこで本研究では、1) PITCh 法を用いた ssODN を用いない SNP 改変細胞作製法の確立、2) MMEJ 関連因子群の過剰発現および集積による培養細胞での多重遺伝子改変の効率化、3) PITCh 法によるノックイン遺伝子座での NGS 解析法の確立、4) ムコ多糖症のモデル細胞およびモデル動物の作製、を実施する。MMEJ 関連因子の集積には、改変型 sgRNA を介して種々の因子を sgRNA-Cas9 複合体に結合させる SAM システム (Koner mann et al., 2015) を利用する。これらの研究開発によって、あらゆる遺伝性疾患を再現可能にするゲノム編集プラットフォームを確立する。

本研究の独創性は、申請者らが開発した遺伝子ノックイン法 (PITCh 法) とオールインワン CRISPR-Cas9 ベクターを組み合わせた新技術を開発することによって、細胞種を選ばない精密かつ効率的な遺伝子改変を実現することにある。ゲノム編集技術を利用した遺伝子ノックアウトは様々な細胞株や生物種で成功しているものの、導入される変異が主に数塩基程度の欠失であるため正確な改変が困難なのが現状である。この問題を解決するためには、効率的な遺伝子ノックインを駆使し、正確に改変することが必要であるが、これまでのノックイン法は HR に依存しており細胞種や生物種によって成否が分かっていた。本研究は、すべての細胞で活性のみられる MMEJ を介した簡便な PITCh 法によって、正確に塩基レベルから染色体レベルの改変を可能にしようとする技術開発である。さらに、ゲノム編集によって作製された細胞の質的評価

法を確立する。これらの方法が確立すれば、様々な病態モデルの作製が可能となり、遺伝性疾患の発症メカニズムの理解や創薬スクリーニングに必要なモデル細胞作製のための強力なツールとなると考えられる。

3. 研究の方法

1) 培養細胞での SNP ノックイン技術の開発

ゲノム編集を利用した遺伝子ノックイン技術は、ゲノム編集ツールとドナーベクターや一本鎖オリゴヌクレオチド(ssODN)との共導入によって行われるが、効率的な改変技術はこれまで開発されていない。本研究では、PITCh 法を基盤技術として、単一遺伝子座で SNP のみを改変するシステムを確立する。具体的には、HPRT-1 遺伝子の疾患原因 SNP を標的として、SNP の近傍を切断し、PITCh 法を用いて薬剤耐性遺伝子を挿入した細胞株を作製し、クローン化する。この時、PITCh ドナーベクターのマイクロホモロジー(MH)配列中に SNP が含まれるように設計し、ノックインによって SNP を改変しておく。さらに、薬剤耐性遺伝子の両側を CRISPR-Cas9 によって切断することによって切り出す。切断末端が MMEJ で元の配列に戻るようベクターを設計しておくことによって、SNP の改変によってもフットプリントが残らない細胞の取得が可能となる。薬剤耐性遺伝子が除外できない細胞が多い場合は、あらかじめ薬剤耐性遺伝子と同時にノックインしておいたネガティブ選別マーカーを利用し、SNP のみの変異を有する細胞を選別する。

2) MMEJ 関連因子群の過剰発現および集積による培養細胞での改変の効率化

本研究の基盤となる PITCh 法およびレポーター遺伝子の正確な切り出し修復法は、MMEJ 経路を利用した技術である。そのため、利用する細胞における MMEJ 活性が、SNP 改変や広域欠失の成否を分けると予想される。そこで、MMEJ 経路に関わる因子群 (LIG3, RARP1, NBS1, EXO1, CtIP) の過剰発現およびこれらの因子を標的配列へ集積することによって、PITCh 法の効率上昇(MMEJ の効率を上昇)を図る。MMEJ 関連因子の集積には、改変型 sgRNA(MS2 配列を付加)と MS2 結合タンパク質に MMEJ 関連因子を融合した複合体を用いたシステム(SAM システム)を導入する。改変型 sgRNA-Cas9-MMEJ 因子複合体によって、SNP および変異導入を実用的なレベルまで引き上げる。

3) PITCh 法によるノックイン遺伝子座での NGS 解析法の確立

PITCh 法および集積技術による効率化によってノックインあるいは indel 変異がどのように入るかをヒト細胞において 40 遺伝子座について調べる。ノックインアレルを PCR によって増幅し、PCR 産物を NGS によってアンプリコンシーケンスを行う。このデータを既存の変異タイプ解析プログラム CRISpresso によって解析し、さらに新しいプログラムを開発することによって正確にノックインされたアレル、変異導入されたアレルに分類する。これらのデータを用いて sgRNA によるノックインの指向性などを調べる。

4) ムコ多糖症のモデル細胞およびモデル動物の作製

ムコ多糖症 型のモデル細胞を作製する目的で、既存の ArsB 遺伝子変異タンパク質の発現によるスルファターゼ活性の測定を行った。さらに、この変異タイプの cDNA を内在 ArsB 遺伝子座へ挿入する目的で効率的な大規模欠失導入細胞の作製法を検討した。また、ムコ多糖症モデルマウスを作製するため、CRISPR-Cas9 と ssODN を利用してヒト変異を有するモデルマウスの作製を試みた。

4. 研究成果

1) 培養細胞での SNP ノックイン技術の開発

iPS 細胞において HPRT 遺伝子座へ薬剤耐性遺伝子をノックインした細胞株を樹立し、この細胞から薬剤耐性遺伝子を切り出すことによって SNP を導入する方法を京都大学のウォルツェン博士らと開発することに成功した。この方法はゲノム編集によって SNP を導入した細胞とコントロール細胞を同時に作製することができる技術として評価された。これらの成果をまとめ論文として発表した。

2) MMEJ 関連因子群の過剰発現および集積による培養細胞での改変の効率化

MMEJ での遺伝子ノックインを促進する因子をスクリーニングし、DNA 修復に関する因子として Exo1 および CtIP を同定した。これらの因子を集積する技術 LoAD 法を開発し、LoAD 法によって CtIP を集積することによって、3つの標的遺伝子座へ同時に異なる蛍光遺伝子を導入した。遺伝子産物特異的な蛍光の局在を観察することに成功した。導入された蛍光遺伝子が1種類、2種類および3種類ノックインされた様々なタイプの細胞株を同時に樹立できることが示された。この結果から、MMEJ を介した方法によって複数の遺伝子座を同時に改変出来る可能性が示唆された。

3) PITCh 法によるノックイン遺伝子座での NGS 解析法の確立

MMEJ を介した遺伝子ノックイン (PITCh 法)の NGS データを解析するコンピュータプログラム (マキアート)を開発した。ヒトの 40 遺伝子座について Hek293 細胞において PITCh 法による遺伝子ノックイン実験を行い、ノックイン細胞のゲノム DNA を用いて NGS データを取得した。得られた NGS データを用いたマキアートを用いて解析することによって、正確なノックイン効率および NHEJ による変異導入効率を算出することに成功した。また、正確なノックイン効率の影響を与える複数の因子について明らかにした。

4) ムコ多糖症のモデル細胞およびモデル動物の作製

疾患モデル細胞作出のための PITCh 法を介した方法の確立を試みた。ムコ多糖症 6 型に見られる疾患変異 (ArsB 遺伝子での SNP) を再現する一塩基多型を絞り込み、ヒト培養細胞での導入研究を行った。複数の疾患変異を導入した遺伝子を導入するシステムを確立するため、ムコ多糖症の原因遺伝子である内在性遺伝子を破壊するとともに変異遺伝子のノックインを試みた。対象とするムコ多糖症 6 型の原因遺伝子 ArsB 遺伝子のコード領域のエキソンにおいて複数のガイド RNA を設計し、CRISPR-Cas システムでの ArsB 遺伝子の断片化とマイクロホモロジー媒介末端結合 (MMEJ) による PITCh 法および相同組換え (HR) での遺伝子ノックインを試みた。PCR による連結部分の増幅長と塩基配列の解析から、欠失長の異なるアレルと正確な大規模欠失と遺伝子挿入の起こったアレルをもつ細胞をクローン化することに成功した。さらに他のムコ多糖症の原因遺伝子について、同様の遺伝子置換が可能であることを確認した。また、ArsB 遺伝子のムコ多糖症疾患の原因 SNP をノックインしたマウスを作製するため、CRISPR-Cas9 と ssODN を利用したマウス胚での遺伝子改変を試みた。その結果、インデル変異を有する個体と目的の SNP を有する個体が作製された。しかしながらモザイク胚であったため、さらに効率的な変異体作製を継続して実施している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Li J, Hsu A, Hua Y, Wang G, Cheng L, Ochiai H, Yamamoto T, Pertsinidis A	4. 巻 27
2. 論文標題 Single-gene imaging links genome topology, promoter-enhancer communication and transcription control	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1032-1040
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41594-020-0493-6	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 Miyamoto T, Hosoba K, Itabashi T, Iwane AH, Akutsu SN, Ochiai H, Saito Y, Yamamoto T, Matsuura S	4. 巻 39
2. 論文標題 Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e103499
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.2019103499	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 Ochiai H, Hayashi T, Umeda M, Yoshimura M, Harada A, Shimizu Y, Nakano K, Saitoh N, Liu Z, Yamamoto T, Okamura T, Ohkawa Y, Kimura H, Nikaido I	4. 巻 6
2. 論文標題 Genome-wide kinetic properties of transcriptional bursting in mouse embryonic stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaaz6699
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.aaz6699	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 Watanabe M, Nakano K, Uchikura A, Matsunari H, Yashima S, Umeyama K, Takayanagi S, Sakuma T, Yamamoto T, Morita S, Horii T, Hatada I, Nishinakamura R, Nakauchi H, Nagashima H	4. 巻 9
2. 論文標題 Anephrogenic phenotype induced by SALL1 gene knockout in pigs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-44387-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 Li J, Dong A, Saydaminova K, Chang HZ, Wang G, Ochiai H, YamamotoT, Pertsinidis A	4. 巻 178
2. 論文標題 Single-molecule nanoscopy elucidates RNA Polymerase II transcription at single genes in live cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 491-506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2019.05.029	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 Tanigawa S, Naganuma H, Kaku T, Era T, Sakuma T, Yamamoto, Taguchi A, Nishinakamura R	4. 巻 13
2. 論文標題 Activin Is Superior to BMP7 for Efficient Maintenance of Human iPSC-Derived Nephron Progenitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 322-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.07.003	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 Morisaka H, Yoshimi K, Okuzaki Y, Gee P, Kunihiro Y, Sonpho E, Xu H, Sasakawa N, Naito Y, Nakada S, Yamamoto T, Sano S, Hotta A, Takeda J, Mashimo T	4. 巻 10
2. 論文標題 CRISPR-Cas3 induces broad and unidirectional genome editing in human cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 5302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13226-x	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 Nakade S, Mochida K, Kunii A, Nakamae K, Aida T, Tanaka K, Sakamoto N, Sakuma T, Yamamoto T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Biased genome editing using the local accumulation of DSB repair molecules system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05773-6	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 Kunii A, Hara Y, Takenaga M, Hattori N, Fukazawa T, Ushijima T, Yamamoto T, Sakuma T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Three-Component Repurposed Technology for Enhanced Expression: Highly Accumulable Transcriptional Activators via Branched Tag Arrays	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CRISPR Journal	6. 最初と最後の頁 337-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/crispr.2018.0009	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 Kim SI, Matsumoto T, Kagawa H, Nakamura M, Hirohata R, Ueno A, Ohishi M, Sakuma T, Soga T, Yamamoto T and Woltjen K	4. 巻 9
2. 論文標題 Microhomology-assisted scarless genome editing in human iPSCs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03044-y	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 Nakamae K, Nishimura Y, Takenaga M, Nakade S, Sakamoto N, Ide H, Sakuma T and Yamamoto T	4. 巻 8
2. 論文標題 Establishment of expanded and streamlined pipeline of PITCh knock-in - a web-based design tool for MMEJ-mediated gene knock-in, PITCh designer, and the variations of PITCh, PITCh-TG and PITCh-KIKO	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioengineered	6. 最初と最後の頁 302-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21655979.2017.1313645	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8件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山本 卓
2. 発表標題 ゲノム編集に関する最近の研究動向
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 卓
2. 発表標題 ゲノム編集医療の可能性
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術講演会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 卓
2. 発表標題 ゲノム編集技術の最前線
3. 学会等名 第7回京都大学-稲盛財団合同「京都賞シンポジウム」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto T
2. 発表標題 Applications of Genome Editing Technology for Various Life Science Research
3. 学会等名 GWG 2019 Genome Engineering Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakuma T et al.
2. 発表標題 Concurrent MMEJ-assisted fusional knock-in of long gene cassette in human cells and mouse embryos
3. 学会等名 Keystone Symposia Conference _ Genome Engineering（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto T
2. 発表標題 Basics of genome editing and biased genome editing using the LoAD system in cultured cells and organisms
3. 学会等名 Functional Genomics and Structural Biology (FGSB) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Yamamoto
2. 発表標題 Advances in genome editing technology and its applications in biomedical fields
3. 学会等名 The 23rd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 卓
2. 発表標題 CRISPR-Cas9の再生医療での可能性
3. 学会等名 第2回再生医療産学官連携シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 山本 卓	4. 発行年 2020年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 240
3. 書名 ゲノム編集とはなにか	

1. 著者名 山本 卓、佐久間哲史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 386
3. 書名 完全版 ゲノム編集実験スタンダード	

1. 著者名 山本 卓	4. 発行年 2018年
2. 出版社 裳華房	5. 総ページ数 176
3. 書名 ゲノム編集の基本原理と応用	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 標的遺伝子にエフェクタータンパク質を集積するための組成物、およびその利用	発明者 山本卓、佐久間哲史、國井厚志	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-041322	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

分子遺伝学研究室 http://www.mls.sci.hiroshima-u.ac.jp/msg/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	佐久間 哲史 (Sakuma Tetsushi) (90711143)	広島大学・統合生命科学研究科(理)・准教授 (15401)	
研究分担者	細羽 康介 (Hosoba Kousuke) (20781264)	広島大学・統合生命科学研究科(理)・助教 (15401)	

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