

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03575

研究課題名(和文) Wntシグナルの新規標的制御異常による大腸腫瘍の発生機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of mechanisms underlying colorectal tumorigenesis associated with deregulation of new Wnt targets

研究代表者

古川 洋一 (Furukawa, Yoichi)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：20272560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：古典的Wntシグナルによって正に制御される新規分子FRMD5と、負に制御される新規分子IFIT2を同定した。大腸がんにおけるFRMD5の発現増加は浸潤との関連を認め、FRMD5発現が高い腫瘍は予後不良であることが判明した。一方、IFIT2発現が低い細胞は増殖やアポトーシス抵抗性と関連することを見出した。さらにIFIT2の発現を制御する転写因子としてIRF1を同定し、Wnt活性化によるIFIT2発現低下がIRF1タンパク質の不安定化によるものであること、Wntシグナルにより抑制されるUAF1に結合する脱ユビキチン化酵素USP1がIRF1タンパク質の不安定化に関与することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は大腸がん発生・進展メカニズムの理解に役立つのみならず、新たなバイオマーカーや治療薬開発などに応用できるかもしれない。学術面では、Wnt活性化により特定のタンパク質分解が誘導されるという発見は、これまで知られていない新たなWntシグナル制御機構で、他にも制御される分子が存在する可能性が考えられる。社会的意義ではFRMD5の発現と臨床情報の詳細な検討により、FRMD5が新規予後マーカーとして利用できる可能性が示された。またWnt阻害によって発現が増加するIFIT2やIRF1は、Wntを阻害する化合物、抗体等の探索プローブとしての応用が可能であり、今後の治療薬開発に役立つかもしれない。

研究成果の概要(英文)：In this study, we identified new target genes regulated by the canonical Wnt signaling. Among the genes, FRMD5 was positively regulated, and IFIT2 was negatively regulated by the signaling. Elevated expression of FRMD5 is associated with invasion of colorectal cancer (CRC) cells, and high FRMD5 expression in CRC tissues is linked to poor prognosis. On the other hand, reduced IFIT2 expression is associated with cell proliferation and resistance to apoptosis. Furthermore, we identified IRF1 as a transcriptional regulator of IFIT2. Importantly, we revealed that activation of the Wnt signaling downregulates IRF1 through its destabilization, and that a deubiquitinating enzyme USP1 plays an important role in the stabilization of IRF1. We also found that UAF1, a USP-interacting protein, is reduced by the activated Wnt signaling. These data suggest that activation of the signaling reduces the stability of IRF1 through its ubiquitination by suppression of USP1-UAF1 activity.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：がん シグナル伝達 Wnt

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 腫瘍細胞の発生・進展には複数の遺伝子異常が蓄積しており、大腸がんや肝がんでは APC 遺伝子や β -catenin 遺伝子、AXIN1 遺伝子などの遺伝子異常による Wnt シグナルの活性化が、腫瘍発生早期に重要な役割を演じている。これらの遺伝子異常により β -catenin タンパク質の分解が障害され、蓄積した β -catenin タンパク質が核内で TCF ファミリー転写因子に結合してその転写活性を増加させる。その結果、 β -catenin/TCF 複合体の下流遺伝子である *c-Myc* や *CyclinD1*、*LGR5*、*RNF43*、*AXIN2*、*SP5* などの遺伝子発現が増加する。これまで多くの下流遺伝子が同定され、Wnt シグナルが細胞増殖や細胞周期、幹細胞性の維持などに重要な役割を演じていることが明らかにされてきた。しかし、腫瘍細胞における Wnt シグナルの役割について全て解明されたわけではない。他の研究グループにより新たな下流遺伝子の同定によって、Wnt シグナルが関与する新たな機能が明らかとなることが示されている。

(2) Wnt シグナル活性化により転写因子 TCF7L2 を介して発現増加する下流遺伝子群については多くの研究が行われている。しかしながら、Wnt シグナル活性化により発現抑制される遺伝子やその抑制メカニズムに関してはほとんど解明されていない。

(3) Wnt シグナル阻害剤が、Wnt シグナルの活性化が関与する腫瘍の治療戦略として有望であることが示されているが、実際に治療薬として上市されたものはない。したがって詳細な Wnt シグナル伝達機構の解明により、新たな Wnt シグナル制御機構が明らかとなれば、Wnt シグナル阻害剤の開発が一層推進されることが期待される。

2. 研究の目的

(1) 大腸がんにおいて、APC 遺伝子や β -catenin 遺伝子の変異により活性化した Wnt シグナルが制御する遺伝子群を網羅的に解析することで、Wnt シグナルにより制御される新規遺伝子群を同定するとともに、それら下流遺伝子の機能解析によって Wnt シグナルが関わる新たな機能の解明と、詳細ながん化のメカニズムを明らかにすることを主目的とした。

(2) 活性化した Wnt シグナルにより発現誘導される新規分子群の解析から、新たなバイオマーカーや新規治療戦略開発のための基盤情報を得ることも目的とした。

3. 研究の方法

(1) 我々は本研究の予備的実験で 3 種類の大腸がん細胞株を用いて Wnt シグナルを抑制した際の網羅的遺伝子発現を行った。また、TCF7L2 抗体を用いた ChIP-seq 解析を行い、TCF7L2 結合候補領域を同定した。これらのデータを基に、Wnt シグナルにより直接発現が正に制御される 3 種類の既知下流遺伝子と、11 種類の新規下流遺伝子候補を同定した (図 1)。新規候補遺伝子に関して、 β -catenin や TCF により制御されるかどうかを Real-time PCR により検証するとともに、大腸がん組織での発現を検討した。さらにレポーターアッセイや TCF7L2 の ChIP-seq データを用いて、発現調節領域の同定を行った。

(2) Wnt シグナルによる制御が確認された遺伝子について、大腸がん組織における発現と、臨床病理学的情報や予後との相関を解析した。またそれら分子のバイオマーカーとしての有用性を評価した。

(3) Wnt シグナルにより発現誘導される遺伝子をノックダウンもしくはノックアウトした場合に、腫瘍細胞にどのような表現型が現れるか、細胞周期、細胞増殖、アポトーシス、細胞運動や浸潤能などの観点から、WST-8 アッセイ、PI 染色、sub-G1 解析、マトリゲルアッセイなどにより検討した。また各遺伝子の発現を抑制した際に、どのような遺伝子群やパスウェイに変化が起こっているのかを網羅的遺伝子発現と Gene Set Enrichment Analysis などにより解析し、腫瘍の特性にどのように影響するのかを推定した。

(4) Wnt シグナルにより発現が抑制される遺伝子の機能解析では、同定された発現調節領域に結合する転写因子候補を転写因子結合配列や ChIP-seq のデータから探索し、レポーターアッセイ等により確認をした。その転写因子の発現に関わる分子について、制御メカニズムの観点から絞り込みを行い、siRNA によるノックダウンや阻害化合物を用いた解析により検討した。

4. 研究成果

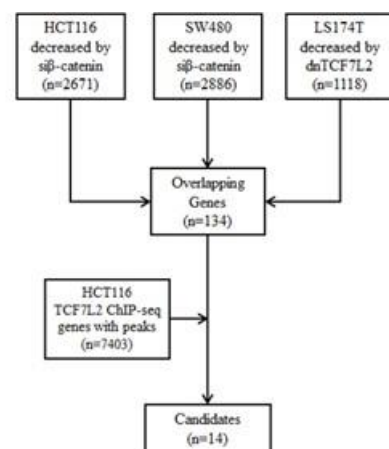


図1 Wnt下流遺伝子同定のストラテジー

(1) Wnt シグナルにより発現誘導される遺伝子として 11 種類の新規下流遺伝子候補を同定した。これらについて、Real-time PCR を行い 4 種類の新規遺伝子が発現誘導されること確認した。これらの遺伝子の中で、*FRMD5* (FERM domain-containing protein 5) について機能解析を行った。*FRMD5* をノックダウンした細胞を用いた機能解析の結果、細胞周期や細胞増殖、細胞運動への一致した影響は認められなかった。そこで *FRMD5* のノックダウンによる網羅的な遺伝子発現解析とパスウェイ解析を行ったところ、細胞外マトリクスとの関連で有意な相関を認めた。大腸がん組織での *FRMD5* の発現と臨床情報との相関では、*FRMD5* の発現が高い腫瘍ほど予後不良であることが判明した (図 2)。この結果は、*FRMD5* が新たな大腸がん予後マーカーとして有望であることを示唆していた (文献①)。

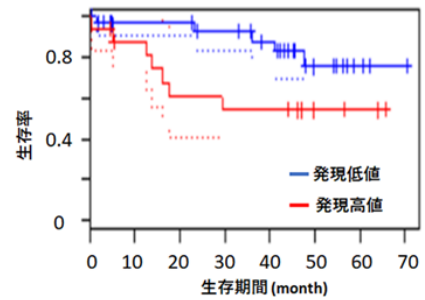


図 2 *FRMD5* 発現と予後との関係

(2) β -catenin/TCF7 により転写が抑制される候補遺伝子群の中に、複数の interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats ファミリー遺伝子 (*IFIT1*, *IFIT2*, *IFIT3*) が含まれることから、これらの遺伝子に着目した。大腸がん組織での発現を調べたところ、*IFIT1*, *IFIT2* の発現が低下していた。さらに大腸がん細胞に *IFIT2* を発現させると、細胞増殖の抑制 (図 3) やアポトーシス細胞の増加を認めた。これらの結果から、大腸がんにおける *IFIT2* の発現低下は、細胞増殖とアポトーシス抵抗性に関与することが示唆された (文献②)。

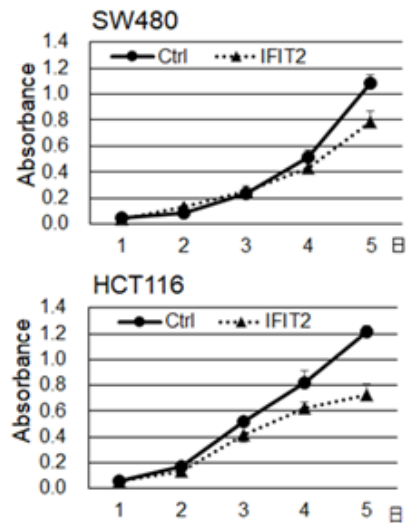


図 3 *IFIT3* の発現と細胞増殖

(3) 次に *IFIT2* の発現調節機序の解析を行った。5' flanking 領域のレポーターアッセイにより、*IFIT2* の転写開始点のすぐ上流の -20 ~ +20 に、Wnt シグナルで調節される転写調節領域があることを発見した。さらにその領域に結合する候補分子の解析から、interferon regulatory factor 1 (IRF1) が *IFIT2* の転写に関わっていること、また IRF1 が Wnt シグナルによって負に制御されることを発見した (文献③)。これらの結果から、Wnt シグナルの活性化による *IFIT2* の発現低下に、IRF1 の発現低下が関与することが示唆された。

(4) Wnt シグナル活性化により発現が負に制御される転写因子 IRF1 について、その発現抑制機序の解明を試みた。 β -catenin を siRNA でノックダウンした際に、RNA の有意な増加はないにもかかわらず IRF1 タンパク質が増加すること、プロテオソーム阻害剤である MG132 によっても IRF1 が増加すること、 β -catenin のノックダウンにより IRF1 のユビキチン化が減少することから、Wnt の活性化により IRF1 タンパク質のユビキチン化が誘導され、タンパク質がプロテオソームで分解されて減少することが明らかになった。

(5) そこで IRF1 タンパク質のユビキチン化に関係する E3 リガーゼや脱ユビキチン化酵素に着目して検討を行った。脱ユビキチン化阻害剤である PR-619 や HBX41.108 を処理して IRF1 蓄積の有無を調べたところ、Wnt シグナル抑制による IRF1 の蓄積が有意に低下することから、脱ユビキチン化が重要な役割を演じていることが判明した。Wnt シグナルを抑制して IRF1 を誘導した細胞に、候補となる 21 種類の脱ユビキチン化酵素をコードする遺伝子を siRNA でノックダウンしたところ、5 種類の遺伝子の siRNA で IRF1 が低下し、これら 5 種類の脱ユビキチン化酵素が候補として絞られた。これらの候補タンパク質の発現は Wnt シグナルを抑制しても変化がなかった。しかし Wnt シグナル抑制により USP1 と結合する UAF1 の発現が増加した。そこで siRNA により UAF1 をノックダウンしたところ IRF1 の蓄積が減少した。また USP1 のノックダウンや USP1 特異的阻害剤である ML323、Pimozide 処理でも IRF1 の増加が阻害された (図 4)。

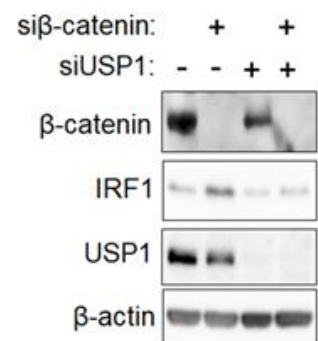


図 4 USP1 抑制による IRF1 不安定化

これらの結果から、Wnt の活性化が UAF1 を抑制し、UAF1 に結合する USP1 の機能抑制を通じ

て IRF1 タンパク質の脱ユビキチン化を抑制し、分解を促進することで発現を抑制することが示唆された(図5)。

本発見は、古典的 Wnt シグナルが β -catenin/TCF 転写複合体の活性誘導を通じて下流遺伝子の発現を増加させるとともに、脱ユビキチン化酵素を通じてタンパク質を不安定化し調節することを示した初めての報告である(文献③)。

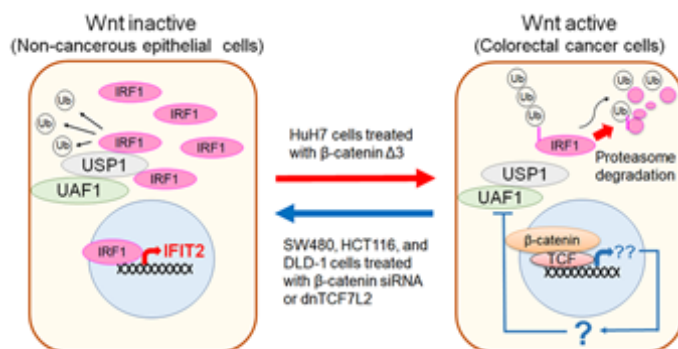


図5 Wnt活性化によるUAF1/USP1阻害

<引用文献>

- ① Zhu C, et al. Identification of FERM domain-containing protein 5 (FRMD5) as a novel target of β -catenin/TCF7L2 complex. *Cancer Science* 108(4): 612-619, 2017.
- ② Ohsugi T, et al. Decreased expression of Interferon-induced protein 2 (IFIT2) by Wnt/ β -catenin signaling confers anti-apoptotic properties to colorectal cancer cells. *Oncotarget* 8(59):100176-100186, 2017.
- ③ Ohsugi T, et al. Anti-apoptotic effect by the suppression of IRF1 as a downstream of Wnt/ β -catenin signaling in colorectal cancer cells. *Oncogene* 38(32):6051-6064, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ohsugi Tomoyuki, Yamaguchi Kiyoshi, Zhu Chi, Ikenoue Tsuneo, Takane Kiyoko, Shinozaki Masaru, Tsurita Giichiro, Yano Hideaki, Furukawa Yoichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Anti-apoptotic effect by the suppression of IRF1 as a downstream of Wnt/ β -catenin signaling in colorectal cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6051 ~ 6064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0856-9	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 Yamaguchi Kiyoshi, Shimizu Eigo, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Komura Mitsuhiro, Hatakeyama Seira, Noguchi Rei, Takane Kiyoko, Ikenoue Tsuneo, Gohda Yoshimasa, Yano Hideaki, Miyano Satoru, Furukawa Yoichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Development of an MSI-positive colon tumor with aberrant DNA methylation in a PPAP patient	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 729 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0611-7	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 Matsuura Motoki, Yamaguchi Kiyoshi, Tamate Masato, Satohisa Seiro, Teramoto Mizue, Iwasaki Masahiro, Sugita Shintaro, Hasegawa Tadashi, Koubo Rika, Takane Kiyoko, Ikenoue Tsuneo, Furukawa Yoichi, Saito Tsuyoshi	4. 巻 109
2. 論文標題 Efficacy of liquid based genetic diagnosis of endometrial cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4025 ~ 4032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13819	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 Johmura Yoshikazu, Maeda Ichiro, Suzuki Narumi, Wu Wenwen, Goda Atsushi, Morita Mariko, Yamaguchi Kiyoshi, Yamamoto Mizuki, Nagasawa Sato, Kojima Yasuyuki, Tsugawa Koichiro, Inoue Natsuko, Miyoshi Yasuo, Osako Tomo, Akiyama Futoshi, Maruyama Reo, Inoue Jun-ichiro, Furukawa Yoichi, Ohta Tomohiko, Nakanishi Makoto	4. 巻 128
2. 論文標題 Fbxo22-mediated KDM4B degradation determines selective estrogen receptor modulator activity in breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 5603 ~ 5619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI121679	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 Innocenti F, Jiang C, Sibley AB, Etheridge AS, Hatch AJ, Denning S, Niedzwiecki D, Shterev ID, Lin J, Furukawa Y, Kubo M, Kindler HL, Auman JT, Venook AP, Hurwitz HI, McLeod HL, Ratain MJ, Gordan R, Nixon AB, Owzar K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Genetic variation determines VEGF-A plasma levels in cancer patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34506-4	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 該当する

1. 著者名 Ingle JN, Kalari KR, Wickerham DL, von Minckwitz G, Fasching PA, Furukawa Y, Mushiroda T, Goetz MP, Barman P, Carlson EE, Rastogi P, Costantino JP, Cairns J, Paik S, Bear HD, Kubo M, Wang L, Wolmark N, Weinshilboum RM.	4. 巻 28
2. 論文標題 Germline genome-wide association studies in women receiving neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacogenet Genomics	6. 最初と最後の頁 147-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FPC.0000000000000337	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 Zhu C, Yamaguchi K, Osugi T, Terakado Y, Noguchi R, Ikenoue T, Furukawa Y.	4. 巻 108
2. 論文標題 Identification of FERM domain-containing protein 5 (FRMD5) as a novel target of β -catenin/TCF7L2 complex.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 612-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13174	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 Ohsugi T, Yamaguchi K, Zhu C, Ikenoue T, Furukawa Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Decreased expression of Interferon-induced protein 2 (IFIT2) by Wnt/ β -catenin signaling confers anti-apoptotic properties to colorectal cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 00176-100186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22122	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 Yamaguchi K, Zhu C, Ohsugi T, Yamaguchi Y, Ikenoue T, Furukawa Y	4. 巻 114
2. 論文標題 Bidirectional reporter assay using HAL promoter and TOPFLASH improves specificity in high-throughput screening of Wnt inhibitors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering.	6. 最初と最後の頁 2868-2882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.26394	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 Sato R, Shibata T, Tanaka Yu, Kato C, Yamaguchi K, Furukawa Y, Shimizu E, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Miyake K	4. 巻 29
2. 論文標題 Requirement of glycosylation machinery in Toll-like receptor responses revealed by CRISPR/Cas9 screening	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 347-355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx044	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12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 山口 貴世志, 笠島 理加, 清水 英悟, 高根 希世子, 池上 恒雄, 山口 類, 井元 清哉, 宮野 悟, 古川 洋一
2. 発表標題 ロングリードシーケンスによるリンチ症候群患者のミスマッチ修復遺伝子の構造異常の解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大杉友之, 山口貴世志, 池上恒雄, 高根希世子, 篠崎大, 矢野秀朗, 釣田義一郎, 古川洋一
2. 発表標題 大腸癌においてWnt /b-カテニンシグナルはインターフェロン制御因子1 (IRF1) を制御する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Mizuki Yamamoto, Kiyoshi Yamaguchi, Yoichi Furukawa, Jun-ichiro Inoue
2 . 発表標題 The CRISPR/Cas9-mediated gene knockout screening to analyze EMT-MET plasticity in triple-negative breast cancer.
3 . 学会等名 Cell Symposia (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Masaki Suzuki, Rika Kasajima, Tomoyuki Yokose, Rui Yamaguchi, Seiya Imoto, Yoichi Furukawa, Satoru Miyano, Emi Yoshioka, Kota Washimi, Yoichiro Okubo, Kae Kawachi, Yohei Miyagi
2 . 発表標題 Whole-exome sequencing of high-grade fetal lung adenocarcinomas
3 . 学会等名 The 16th Korean-Japanese Conjoint Slide Conference of International Academy of Pathology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Furukawa Y
2 . 発表標題 Genetic analysis of pseudomyxoma peritonei
3 . 学会等名 The 9th Asian Pacific Topic Conference (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yamaguchi K, Shimizu E, Hatakeyama S, Noguchi R, Ikenoue T, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Furukawa Y
2 . 発表標題 Molecular features of colorectal cancer in patient with polymerase proofreading-associated polyposis (PPAP)
3 . 学会等名 The Joint Symposium of the 13th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences and the 28th Hot Spring Harbor International Symposium 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaguchi K, Ohsugi T, Takane K, Ikenoue T, Furukawa Y
2. 発表標題 Wnt/ β -catenin signaling controls interferon regulatory factor 1 (IRF1) in colorectal cancer cells.
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Furukawa Y, Zhu C, Ohsugi T, Terakado Y, Noguchi R, Ikenoue T, Yamaguchi K
2. 発表標題 Identification of FERM Domain-Containing Protein 5 (FRMD5) as a Novel Target of β -Catenin/TCF7L2 Complex
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ohsugi T, Zhu C, Ohsugi T, Terakado Y, Noguchi R, Ikenoue T, Yamaguchi K, Furukawa Y
2. 発表標題 Wnt Signaling Induces Anti-Apoptotic Effect in Colorectal Cancer Cells Through the Suppression of IFIT
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川洋一
2. 発表標題 人工知能を用いた臨床シーケンスの取り組み
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川洋一
2. 発表標題 ゲノム情報を用いた治療薬開発・治療法選択
3. 学会等名 第26回日本癌病態治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川洋一
2. 発表標題 臨床シーケンスにおける人工知能を用いた精密医療開発
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野古川洋一研究室 http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/furukawa/research/</p>

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	山口 貴世志 (Yamaguchi Kiyoshi) (50466843)	東京大学・医科学研究所・特任講師 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	池上 恒雄 (Ikenoue Tsuneo) (80396712)	東京大学・医科学研究所・准教授 (12601)	