

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02918

研究課題名（和文）強力な軟骨細胞分化能を示すペプチドW9の作用機序解明とそれに基づく新規薬剤の創製

研究課題名（英文）Analysis on the pharmacological mechanism of W9 peptide and development for the novel drug based on the strong potential for chondrocyte differentiation

研究代表者

池淵 祐樹（Ikebuchi, Yuki）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20645725

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：軟骨細胞分化を強く促進するW9ペプチドの薬理機序の解明を目的とし、その結合標的分子の探索を行なった。同定された複数の候補分子に関して、shRNAを用いた遺伝子抑制や、CRISPR-Cas9を用いたゲノム編集法によりその関与を検証し、また、その下流でどのような細胞内シグナル経路の変動が起こっているかを検証した。一連の解析で得られた知見に基づき、それらを架橋することでW9と同様な軟骨細胞分化活性を発揮する抗体様分子の開発を試みた。モデル細胞での薬理効果が一定程度は認められたことから、今後はマウスを用いたin vivoでの薬理評価を行うことを計画している。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
変形性関節症などの軟骨関連疾患は、健康寿命を縮める主な要因の一つであり、超高齢化社会へと進展している現在では克服すべき課題となっている。ビオチン修飾を施したW9ペプチドは、軟骨細胞分化に関わる他の分子と比較しても強い活性を有しており、これを選択的に入力できる抗体医薬の開発に成功すれば、臨床的に非常に大きな意義を持つ。また、得られた抗体分子の構造最適化に関する知見は、他の疾患治療薬の開発にも活かせることが期待され、今後の研究活動の基盤になるものと考えている。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to elucidate the pharmacological target of W9 peptide, which shows the potential of chondrogenesis. At first, we searched binding target of W9 peptide using avidin-streptavidin pulldown method, and a couple of cell surface proteins were identified. Therefore, we performed knockdown and knockout experiment in ATDC5, a chondrocyte like cell derived from mice, to examine the involvement of these proteins. Furthermore, downstream signaling pathways in W9-stimulated ATDC5 cells were confirmed by phosphorylated proteomics analysis. Based on these analyses, we designed bispecific antibodies to crosslink W9 target proteins, which may mimic biotin-labelled W9 peptide, and evaluate pharmacological effects.

研究分野：骨・軟骨代謝

キーワード：軟骨代謝 Wペプチド 細胞内シグナル 抗体創薬

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会の進展に伴い、認知症やメタボリックシンドローム等の代謝性疾患と並んで、健康寿命に影響する大きな要因の一つとして、ロコモティブ症候群が挙げられる。骨組織及び筋組織、また神経性の運動器機能不全をまとめた総称で、特に、軟骨組織の器質的な磨耗・喪失に起因する変形性関節症の患者数は、現在では一千万人以上に上ると推定されており、臨床のみならず社会的にも対策が強く求められている。

軟骨細胞は、成人の軟骨組織中においては多くが静止期にあり、代謝回転は非常に緩やかに行われている。変形性関節症等の病態初期においては、運動負荷や事故等の物理刺激によって失われた軟骨組織を回復するように静止期から増殖期へと軟骨細胞が遷移し、II型コラーゲンやアグリカンといった軟骨基質が産生されるが、病態の進行とともに軟骨細胞がさらに成熟・肥大すると、軟骨基質の石灰化に寄与するX型コラーゲンへと主な発現パターンが変化し、関節内で異所性に石灰化が進行して棘状の骨棘が形成され、持続的な疼痛を生じる。さらに、軟骨細胞が終末分化へと至ると、MMP13などの軟骨基質分解酵素が活発に分泌されるようになり、軟骨組織が破壊される。変形性関節症を含む軟骨組織異常の治療に向けては、患者本人の正常軟骨細胞、あるいはiPS細胞を利用して体外で増殖させた軟骨細胞を患部へと移植する外科的な方法に加えて、一連の軟骨細胞分化バランスを生体内で調節し、磨耗した軟骨組織の再生に繋げる新たな治療薬の開発が試みられている。例えば、軟骨細胞の初期分化へと関与するBMP-7、FGF-18などの成長因子、あるいは肥大期軟骨細胞への分化を抑制する副甲状腺ホルモンPTHなどは、変形性関節症の治療標的として検証が進められている。また、MMP13に対する選択的な阻害剤に関しても動物レベルでその治療・予防効果が確認され、臨床試験が実施されている。外科的な処置が不要で侵襲性が低く、治療満足度の大幅な改善が期待されているが、一方で、いずれも生体内で広範な組織に作用し得る因子であることから、軟骨組織以外への予期しない副作用の出現も懸念されている。

本研究で着目した9個のアミノ酸からなる環状ペプチド(以下、W9と表記)は、炎症性サイトカインTNFの阻害作用を期待して開発されたペプチド試薬であるが、同時に、骨芽細胞および軟骨細胞の分化を促進する活性を持つことが明らかとなっている。変形性関節症のモデルマウスに対してW9を関節腔内に投与すると、関節軟骨の回復効果が認められる一方で、軟骨細胞の過剰な分化促進による骨棘形成等は現れず、再生過程において軟骨細胞が適切な分化状態に保たれていることが推測される(Aoki K, J Pharmacol Sci. 2017)。また、骨芽細胞に対するW9の作用はTNF super-familyに属するRANKLを介していることを明らかにしている(Sugamori Y, Bioessays. 2017)が、軟骨細胞においてはRANKLの影響は限定的で、異なる複数の分子を標的としていることが示唆されている。加えて、ビオチン修飾されたW9は通常の10倍以上の非常に強い活性を示すことを見出しているが、これが何れの分子を結合標的とし、細胞内シグナルの活性化状態をどの様に変動させることで薬効を発揮しているのかに関しては未解明であった。

## 2. 研究の目的

本研究では、軟骨細胞の強い分化促進能を示すペプチドW9、とりわけビオチン修飾を施したW9の作用機序の解明を目的とした。ビオチン修飾されたW9は $\mu\text{m}$ オーダーの巨大な凝集体を形成し、細胞内には取り込まれないことを予検討から確認している。ビオチン修飾によって活性が著しく増強されることから、細胞膜表面の受容体等の何らかの分子を凝集させ、空間的近傍に架橋することが細胞内へのシグナル入力の起点になっているものと想定され、ビオチン修飾W9を用いたプルダウン法により、結合標的分子候補として、BiglycanやSerpina1/PEDFを見出している。他の候補遺伝子も含めて、複数の標的分子を介した複合的なシグナル制御の結果として、軟骨細胞の分化を強力に促進している可能性が考えられ、標的分子間を架橋するような抗体様分子を作出することでW9と同様の薬効を再現できれば、物性の不安定さから直接の医薬応用が難しいW9の代わりとなる、新たな軟骨再生薬剤の創製に繋がるものと期待して、本研究を立案・遂行した。

## 3. 研究の方法

### (1) ビオチン修飾W9の結合標的分子の探索

ビオチン修飾を施したW9にさらに蛍光標識を行い、マウス軟骨細胞様ATDC5細胞に加えてその挙動を観察したところ、巨大な凝集体を形成して細胞内にはほとんど取り込まれないことが分かっている。そのため、細胞膜上に発現する受容体などがW9の結合標的分子として想定されるが、分泌された抑制性の分子をW9がトラップすることでも分化促進に繋がり得るなど、さらに異なる分子が介在している可能性も考えられる。そのため、光反応性のSulfo-SBED-ビオチン化試薬を利用したビオチン転移反応を用いて、W9結合分子の網羅的な探索を行なった。

具体的には、Sulfo-SBED-ビオチンで修飾した W9 を用いて各分化段階の ATDC5 細胞を刺激し、一定時間 UV を照射すると、W9 と空間的近傍に存在する標的分子にビオチン基が転移する。この転移反応で標的分子とビオチン分子間に強固な共有結合が形成されるため、W9 と標的分子間の相互作用が弱く解離しやすい場合にも、ストレプトアビジンとの親和性を用いて効率的なタンパク質の沈降・同定が可能となる。アミノ酸組成を揃えたランダムペプチドを対照群におき、ショットガン・プロテオーム解析に供することで、標的タンパク質の同定を試みた。

得られた候補分子に関しては、shRNA を用いた一過性の遺伝子抑制、また CRISPR-Cas9 を利用したゲノム編集によって ATDC5 をホストにノックアウト細胞を樹立し、修飾 W9 ペプチドによる分化促進作用が完全に消失すること、また当該遺伝子を再導入し、その活性が回復するか否かを検証した。

#### (2) W9 による軟骨細胞内シグナルの解析

軟骨細胞の分化制御に関わることが明らかになっている TGF $\beta$  1 に関して、予検討から、(a) ビオチン修飾 W9 と TGF $\beta$  1 は相加的に軟骨細胞分化を誘導し、受容体 TGF $\beta$  R1、2 の遺伝子抑制によって効果が消失するが、(b) 共刺激の際には TGF $\beta$  1 刺激で通常起こる Smad・非 Smad 経路のリン酸化が認められなくなる。さらに、(c) TGF $\beta$  1 と受容体 TGF $\beta$  R1、2 の三者複合体の形成に対して W9 は直接的な阻害作用を示さないことを確認していることから、軟骨細胞の初期分化への寄与が知られる TGF $\beta$  1 経路の下流に対して、Biglycan や SerpinF1、あるいは他の因子を介して W9 が通常とは異なるバランスにシグナル経路を変容させ、その結果として非常に強く軟骨細胞分化が促進されている可能性が想定される。早期の応答であるシグナル経路の活性化状態の変化をリン酸化プロテオーム解析で、またその後続く細胞応答を RNA シーケンシングに基づいたトランスクリプトーム解析で包括的に情報を得る。両解析から推測される作用機序に関して、さらに関連遺伝子の発現抑制や選択的な阻害剤を組み合わせることで、ビオチン修飾 W9 による細胞内シグナル制御の詳細を解明する。

#### (3) W9 の活性をミミックした抗体様分子の創製

上述の解析から得られた知見に基づき、軟骨細胞表面に発現する W9 結合標的分子を空間的近傍に架橋し、シグナル入力可能な抗体様分子の創製を試みた。抗体を取得する事前の検討として、候補分子の細胞外領域にヒト IgG1 の Fc 領域を付与したキメラ体を発現させ、さらに Fc 領域を認識する IgM を用いてそれらを架橋することで、軟骨細胞分化が促進されるか否かを検証した。また、より複数分子の架橋を可能とするため、試薬存在下で多量体を形成可能な Dmr タグ配列を利用し、同様の検証を行なった。一連の検証で W9 と同様の軟骨細胞分化活性が示唆された細胞膜表面の標的分子に関して、ファージディスプレイ手法を用いて細胞外領域を認識可能な抗体短鎖可変領域(scFv)を取得し、それらを組み合わせることで異なる分子を同時に認識可能なバイスペシフィック型抗体等を作成して、その薬理活性を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) ビオチン修飾 W9 の結合標的分子の探索

光反応性の Sulfo-SBED-ビオチンで修飾した W9 に関して、ATDC5 細胞の分化促進活性を強く保持していることが確認されたため、これを用いて結合標的分子の探索を行なった。この際に、W9 と同程度の分子量となるように配列をランダムに設計したペプチド 2 種類も同様に修飾し、対照群として比較することで、W9 選択的に結合する分子の同定を試みた。刺激後の ATDC5 細胞可溶性、また粗膜画分、培養上清などの各サンプルにおいてショットガンプロテオーム解析を実施した結果、上述の Biglycan や SerpinF1 に加えて、いくつかの細胞膜タンパク質が再現性を持って確認された。また、ATDC5 細胞の各分化段階において、これらの遺伝子の発現プロファイルを確認したところ、特に増殖期において発現量の高い分子が同定され、W9 が増殖期軟骨細胞へと強く働きかけることを踏まえて、これらの分子が結合標的候補と考えられた。

続いて、挙げられた候補分子に関して、shRNA を発現するアデノウィルスを用いた一過性の発現抑制、さらに、CRISPR-Cas9 システムでのゲノム編集手法によりノックアウト細胞株を作成し、ビオチン修飾 W9 の活性が消失することを確認した。当初想定していた様に、単独の遺伝子の発現抑制だけでも W9 の活性が減弱する様子が認められた一方で、複数の遺伝子で同様の結果が得られ、単独の標的分子だけに同定することは困難であった。W9 の物性から、ある程度、広範なスペクトルの分子との結合性を有していることも示唆されていたため、それらの複合的な作用・クロストークが重要である可能性が考えられ、後述する抗体様分子の創製を試みた。

#### (2) W9 による軟骨細胞内シグナルの解析

最初に、種々の細胞内シグナルに対する阻害剤を用いてビオチン修飾 W9 の活性に与える影響を評価したところ、ALK5 阻害など TGF $\beta$  1 経路、また p38 等の MAP 経路に対する阻害剤で抑制がかかることが確認された。一方で、これらのシグナル経路を単独で活性化させた場合には、ビオチン修飾 W9 ほどの強い軟骨細胞分化活性は認められず、複数の経路のバランス変化などクロストークの重要性が示唆された。そのため、より包括的なプロファイル情報を取得するため、質量分析計を用いたリン酸化プロテオミクス評価系を構築し、W9 による細胞内シグナルの

変化を検証した。すると、阻害剤での一連の検討と一致し、ERK/MAPK を始めとした複数のシグナル経路が活性化されることが観察された。一方で、一般的に軟骨細胞の分化を正に制御することが知られる TGF- $\beta$ 1 刺激との共刺激においては、Smad・非 Smad 経路のリン酸化状態が W9 の存在下では影響を受けており、これらの複合的なシグナル変動が強い分化促進作用に関わっていることが示唆されている。生理的な軟骨細胞分化の過程において、これらのシグナル経路が関わっているかは明らかではないが、今後、これらのクロストークの詳細を解明することで、軟骨細胞の分化・再生等を制御可能にするための知見が得られることが期待される。

### (3) W9 の活性をミミックした抗体様分子の創製

(1) の検討から選抜された候補分子に関して、細胞外領域にヒト IgG1 の Fc 領域を付与したキメラ体を ATDC5 細胞に発現させ、さらに Fc 領域を認識する IgM を用いてそれらを架橋した。これにより W9 と同様の活性を発揮することを期待していたが、想定とは異なり、非常に微弱な影響しか認められなかった。単独の遺伝子のみでは活性を誘導するには不十分、あるいは IgM による架橋度が不足している可能性が考えられたため、薬剤存在下で複合体を形成可能な Dmr タグ (iDimerize Heterodimer System) を用いて、同様の検証を行なった。すると、IgM 添加による刺激と比較して、より強い軟骨細胞分化活性を示す組み合わせが複数確認され、仮説通り、複数分子の架橋がシグナル入力の前駆点となることが示唆された。

この結果に基づき、ファージディスプレイ手法で取得された各分子の細胞外領域に対する scFv を組み合わせた二重特異性抗体分子の作出を進めた。上述のように、薬効の発現強度には分子間の架橋度が重要となることが想定されるため、IgG1 型の様に 2 価の結合サイトを持つものだけでなく、複数の scFv を Fc 領域で繋げてより多価の結合特性を有する抗体様分子や、あるいは IgG4 型の様に単一の抗体分子で異なるタンパク質を認識可能な二重特異性を持つ抗体の作出を試みた。この検討過程においては、H 鎖・L 鎖の配向性やそれらを繋げるリンカー配列の種類、長さ等含めて、細胞膜表面に発現する分子を架橋することでシグナル入力が可能で、アゴニスト型抗体に関する知見も多数得られ、今後の研究活動においても重要な基盤になるものと期待される。一連の検討から得られた W9 結合標的分子の架橋抗体は、ビオチン修飾 W9 ほどの強い活性を得るまでには至っていないものの、ATDC5 細胞の分化促進、および軟骨基質の産生を促進する活性を示した。今後、変形性関節症のモデルとして、モノヨード酢酸投与によって軟骨組織を破壊したマウスに対してこれらの抗体薬剤を投与し、その薬理効果の検証を進めることを計画している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 本間雅、池淵祐樹、鈴木洋史	4. 巻 91
2. 論文標題 RANKL逆シグナルによる骨代謝制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 529-532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 本間雅、池淵祐樹、鈴木洋史	4. 巻 33
2. 論文標題 カップリング・シグナル受容分子としてのRANKL	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 THE BONE	6. 最初と最後の頁 57-61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 本間雅、池淵祐樹、鈴木洋史	4. 巻 71
2. 論文標題 骨吸収と骨形成のカップリングにおけるRANKL逆シグナルの関与	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 608-614
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 池淵祐樹、本間雅、鈴木洋史	4. 巻 79
2. 論文標題 骨形成・吸収におけるRANKリガンドシグナルの新たな役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 100-105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 本間雅、池淵祐樹、鈴木洋史	4. 巻 34
2. 論文標題 RANKL逆シグナル経路を標的とした新たな創薬の可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 773-777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ikebuchi Yuki, Aoki Shigeki, Honma Masashi, Hayashi Madoka, Sugamori Yasutaka, Khan Masud, Kariya Yoshiaki, Kato Genki, Tabata Yasuhiko, Penninger Josef M., Udagawa Nobuyuki, Aoki Kazuhiro, Suzuki Hiroshi	4. 巻 561
2. 論文標題 Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 195 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-018-0482-7	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 Sone Eri, Noshiro Daisuke, Ikebuchi Yuki, Nakagawa Mami, Khan Masud, Tamura Yukihiro, Ikeda Masaomi, Oki Meiko, Murali Ramachandran, Fujimori Toshihiko, Yoda Tetsuya, Honma Masashi, Suzuki Hiroshi, Ando Toshio, Aoki Kazuhiro	4. 巻 509
2. 論文標題 The induction of RANKL molecule clustering could stimulate early osteoblast differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 435 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.12.093	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 曽根絵梨、Masud Khan、能代大輔、池淵祐樹、本間雅、田村幸彦、菅森泰隆、鈴木洋史、宇田川信之、青木和宏	4. 巻 28
2. 論文標題 RANKL結合ペプチドによる骨形成促進メカニズムの検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本骨形態計測学会雑誌	6. 最初と最後の頁 S158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 本間雅、池淵祐樹	4. 巻 -
2. 論文標題 RANKL逆シグナルによる骨吸収と骨形成の共役	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ライフサイエンス新着論文レビュー First Author's	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7875/first.author.2018.095	査読の有無 無
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11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Honma M., Kurata R., Ikebuchi Y., Kariya Y., Suzuki H.
2. 発表標題 Development of a novel biologic agent for treating RA
3. 学会等名 European Calcified Tissue Society Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池淵祐樹
2. 発表標題 骨吸収と骨形成のカップリングにおけるRANKL逆シグナルの寄与
3. 学会等名 第5回日本骨免疫学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池淵祐樹
2. 発表標題 RANK-RANKLを介したカップリング制御機構と新たな創薬の可能性
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池淵祐樹
2. 発表標題 RANK-RANKLによる骨代謝制御機構の解析と新たな骨粗鬆症治療薬の可能性
3. 学会等名 埼玉医科大学 卒後教育委員会後援学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藏田玲美、本間雅、池淵祐樹、苅谷嘉明、鈴木洋史
2. 発表標題 関節リウマチに関する新規バイオロジクスの創製検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sone, E., Noshiro, D., Ikebuchi, Y., Khan, M., Sugamori, Y., Tamura, Y., Yoda, T., Honma, M., Aoki, K.
2. 発表標題 A stimulatory mechanism of RANKL-binding peptide on osteoblast differentiation
3. 学会等名 32nd IADR Southeast Asian Division Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池淵祐樹、本間雅、苅谷嘉明、鈴木洋史
2. 発表標題 骨芽細胞に発現するRANKLはカップリング・シグナルを受容する
3. 学会等名 第40回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Honma, M., Ikebuchi, Y., Suzuki, H.
2. 発表標題 Osteoblastic RANKL acts as an osteogenic signal acceptor recognizing vesicular RANK secreted from osteoclasts
3. 学会等名 ASEMV 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Honma, M., Ikebuchi, Y., Kariya, Y., Suzuki, H.
2. 発表標題 Osteoblastic RANKL acts as an osteogenic signal acceptor for vesicular RANK derived from maturing osteoclasts.
3. 学会等名 AAPS PharmSci 360 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurata, R., Honma, M., Ikebuchi, Y., Kariya, Y., Suzuki, H.
2. 発表標題 Development of a novel chimeric protein construct aiming to improve therapeutic efficacy against rheumatoid arthritis
3. 学会等名 AAPS PharmSci 360 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池淵祐樹
2. 発表標題 RANKL逆シグナルによる骨吸収と骨形成のカップリング
3. 学会等名 第21回 骨代謝研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部附属病院薬剤部試験研究室 / 臨床薬物動態学教室  
<https://plaza.umin.ac.jp/~todayak/>

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	本間 雅  (Honma Masashi)  (60401072)	東京大学・医学部附属病院・講師    (12601)	

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
---------	---------