

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03378

研究課題名(和文) ATRによるDNA複製ストレス抵抗性を介した発がん制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism underlying tumor initiation via DNA replication stress regulated by ATR

研究代表者

塩谷 文章 (Shiotani, Bunsyo)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・ユニット長

研究者番号：10627665

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)：本研究は、ATRがDNA複製ストレス耐性と変異型KRASG12Vによる肺上皮細胞のがん悪性化形質獲得に重要な役割を担うことを明らかにした。ATRの発現が増加している場合、変異型KRASG12V誘発急性・慢性DNA複製ストレス下で遅くなった複製フォーク進行は、複製フォークの調節モジュールとして機能するDNA複製ストレス耐性候補因子のATRキナーゼ依存的制御により抑制されず、複製を完了する。これらのメカニズムは、細胞の生存を維持するが、同時に細胞の悪性化につながるゲノムの不安定性を促進する。これらの知見から、変異KRAS肺がん患者に対するATR阻害剤を用いた新規治療法の開発が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって得られた、ATR制御する変異型KRASG12VによるDNA複製ストレス耐性による細胞生存とゲノム不安定性を伴う肺上皮細胞のがん悪性化形質獲得機構は、非遺伝性がんにおけるDNA修復因子の変異によらない高頻度なゲノム不安定性が、ATR依存的なDNA複製ストレス抵抗性によってもたらされることを示し、ATRの腫瘍促進因子としての学術的意義を明らかとした。またこの成果は変異型KRAS肺がん患者におけるATRシグナル経路を標的とする新規抗がん治療の開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we revealed that ATR plays an important role in DNA replication stress tolerance and the acquisition of malignant phenotype by mutant KRASG12V in lung epithelial cells. In the presence of increased ATR expression, the slowed replication fork progression under KRASG12V-induced acute and chronic RS is unrestrained by an ATR kinase-dependent regulation of DNA replication stress tolerance candidate factors, which function as regulatory modules in the replication fork and complete replication. These mechanisms support cell survival but at the same time promote genomic instability leading to cell malignancy. These findings hold promise for the development of novel therapies using ATR inhibitors for patients with mutant KRAS lung cancer.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：ATR DNA replication stress genome instability KRAS Lung cancer

1. 研究開始当初の背景

ゲノム不安定性は正常細胞が発がん過程において遺伝子の変異・欠失・増幅・転座を獲得する上で必要な性質であり、ほぼすべてのがん細胞で認められるがんの特徴の一つである。遺伝性癌症候群においては DNA 修復因子 (BRCA1 等) 変異に起因する高変異形質によりゲノム不安定性及びがんの発生を促進する。一方、非遺伝性がんにおいては DNA 修復因子の変異はむしろ稀であり、高頻度にかかるがんゲノム不安定性を説明できない。がんの要因として放射線・環境変異原物質やウイルス感染、さらに最近がんの第 3 要因として DNA 複製に伴うエラー (Bad luck) が提唱された (Vogelstein et al. Science 2015, 2017)。これは、ヒトが成長し生き続ける限り避けることができない。しかし個々の変異ががん発生を促進するわけではない (パッセンジャー変異)。また異常な細胞周期制御に関連する特定の遺伝子変異 (ドライバー変異) でさえそれ自身の One Hit では細胞のがん化に十分では無く、高度な DNA 複製ストレスがさらなる複製エラーを促進することによりゲノムが不安定化し、がんの発生を加速するメカニズムが示唆されている (Halazonetis et al. Ann Rev Pathol 2015)。このことは DNA 複製ストレスが 1 細胞内において細胞のがん化につながるゲノム進化 (ゲノム不安定化) を促進することを強く示唆している。

DNA 複製ストレスは一本鎖 DNA (ssDNA) を誘発する事に起因する。本研究者はこれまで ssDNA の露出が ATR キナーゼを活性化する機構を明らかにしてきた (Shiotani et al. Mol cell, 2009, Mol Cell 2011, Cell Rep. 2013)。ATR は様々な基質をリン酸化する事により細胞老化や細胞死を誘導し発がんを抑制すると考えられている。逆に、ATR の発現を抑制したマウスモデルでは、変異型 KRAS の誘発する発がんが抑制されることが報告され、ATR 活性が発がん過程に要求されることが強く示唆されている。そこで本研究では DNA 複製ストレスに曝されたどの細胞が選択され、発がん抑制機構を無効化し形質転換するか、さらにこの過程を ATR はどのように促進するかという問いについて取り組む。本研究は、DNA 複製ストレス抵抗性をもたらす ATR の腫瘍促進因子の概念を創出し、その ATR シグナル経路を標的とする新規抗がん治療標的の開発に貢献することが期待される。

2. 研究の目的

従来の DNA 損傷応答研究では致死的な外的 DNA 損傷 (放射線、UV、Cisplatin など) が用いられ、ATR 機能障害は DNA 損傷感受性を亢進することから、ATR はゲノム安定性維持に必須、すなわち腫瘍抑制因子と考えられてきた。しかし、がんゲノム解析では ATR 遺伝子の突然変異は極めて少なく、腫瘍抑制因子としての概念と一致しない。そこで本研究では ATR が腫瘍促進因子として働くという独自のアイデアを、変異型 KRAS 発現肺線がんモデルにおいて検証した。これにより ATR が変異型 KRAS による DNA 複製ストレスに応答し致死的な DNA 損傷を修復・細胞の生存を優先することにより、むしろ突然変異を含むゲノム異常を促進し、ゲノムの不安定性獲得・発がんを促進する機能を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 足場非依存的コロニー形成試験

ヒト正常肺上皮細胞 (SAEC) に ATR 高発現系を導入し、これらの細胞において変異型 ER-KRAS^{G12V} (40HT により誘導) を導入し、肺腺がん発生モデルを作成した。これらの細胞において細胞増殖試験を行った。また、生存細胞の軟寒天コロニー形成アッセイにより足場非依存的増殖を評価し形質転換促進能を解析した。

(2) DNA 複製ストレス検証試験

コントロールおよび ATR 高発現細胞における変異型 KRAS 発現による DNA 複製に及ぼす影響を、DNA ファイバー法を用いて DNA 複製フォークの進行速度を解析した。DNA 複製ストレス耐性応答における ATR キナーゼ経路の関与を調べるため ATR 阻害剤 (VE822) または Chk1 阻害剤 (Rabusertib) 存在下の DNA 複製フォークの進行速度を解析した。また DNA 複製ストレス耐性に関連する候補因子を発現抑制することにより DNA 複製フォークの進行速度に及ぼす影響を解析した。

(3) DNA 複製ストレス応答性 ATR 依存的リン酸化基質の同定

myc-DNA 複製ストレス耐性候補因子をドキシサイクリン添加により過剰発現する SAEC を作成し、変異型 KRAS 発現によって DNA 複製ストレスを誘導後、細胞抽出液を調整し、myc 抗体を用いて DNA 複製ストレス耐性候補因子免疫沈降した。得られた精製後の DNA 複製ストレス耐性候補因子のリン酸化状態をリン酸化質量分析によって解析した。

(4) DNA 複製ストレス応答性 ATR 依存的リン酸化基質の機能解析

DNA 複製ストレス耐性候補因子のリン酸化部位を、S-to-A (リン酸化不可) に置換した変異体、および S-to-D (擬似リン酸化) 変異体を作成後、ドキシサイクリン添加により過剰発現させる細胞を作成した。これらの細胞において、内因性の DNA 複製ストレス耐性候補因子を 3' UTR-siRNA を用いて発現抑制する系を用いて、DNA 複製ストレス耐性候補因子変異体が DNA 複製フォークの進行速度に及ぼす影響を解析した。

(5) ゲノム不安定性試験

DNA 複製ストレスがどのようなゲノム異常 (がんゲノムへの進化) を誘導するかを検討するため染色体異常の指標として小核試験を用いて解析した。コントロールや ATR 高発現細胞における変異型 KRAS 発現による DNA 複製ストレス誘導による発生頻度、さらには ATR 阻害剤存在下における発生頻度を比較解析した。

4. 研究成果

(1) ATR 高発現は変異型 KRAS 発現による足場非依存的増殖能獲得を促進する。

変異型 KRAS^{G12V} を発現する SAEC は、がん細胞悪性化や形質転換細胞の特徴である足場非依存的増殖を非常に限定的ではあるが顕著に示した。これらのクローンを複製ストレス耐性細胞 (RSTC) と名付けた。興味深いことに、軟寒天培地から採取したすべてのクローンは、対照細胞と比較して ATR タンパク質の発現が増加した。RSTC では、ATR mRNA が 2 倍以上発現し、半減期の長い ATR タンパク質が発現しており ATR タンパク質の安定化が認められた。これらの結果より、RSTC における ATR レベルの増加は、転写および転写後の両方で維持されていることが示唆された。次に、正常な SAEC における ATR の強制発現が、変異型 KRAS^{G12V} によって誘導される細胞形質転換を促進するかどうかを調べるために、ATR (ATR-1 と ATR-2) を恒常的に発現する SAEC 細胞を作成した。コントロール SAEC における変異型 KRAS^{G12V} の発現は、マクロピノサイトシスを誘導し、その後細胞死を引き起こした。一方、ATR-1 および ATR-2 細胞は、変異型 KRAS^{G12V} による細胞死を防ぎ、細胞増殖が回復した。また、変異型 KRAS^{G12V} を発現する ATR-1 および ATR-2 は、対照 SAEC よりも多くの数の足場非依存的コロニーを形成した。これらの結果は、SAEC における ATR の発現上昇が、発癌性変異型 KRAS^{G12V} の致死作用に耐え、RSTCs の発生を促進するのに必要かつ十分であることが示された。

(2) ATR 高発現は変異型 KRAS^{G12V} によって誘導される DNA 複製フォーク進行遅延を回復する。

ATR が変異型 KRAS^{G12V} 誘発の DNA 複製ストレスに対して細胞の生存をどのように保証するかを明らかにするため、DNA ファイバーアッセイを使用して DNA 複製フォーク進行をモニターした。変異型 KRAS^{G12V} の発現は、コントロール細胞において DNA ファイバー長を著しく短縮させ DNA 複製ストレスを誘導することが示された。一方、ATR を高発現した細胞では、変異型 KRAS^{G12V} 発現下では DNA 複製フォーク進行遅延を回復した。また、ATR 阻害剤 (ATRi: Berzosertib) を 24 時間処理すると、変異型 KRAS^{G12V} 発現下における DNA 複製フォーク進行遅延の回復が阻害され、ATR-1 細胞における変異型 KRAS^{G12V} 発現下の DNA 複製フォーク進行遅延を回復するには ATR キナーゼ活性が必要であることが示唆された。これらの結果から、ATR タンパク質の発現量増加とそのキナーゼ活性は、変異型 KRAS^{G12V} 誘発 DNA 複製ストレスに対する細胞生存率を維持に關与する複製フォーク進行速度の維持に必要であることが示唆された。最近、細胞は DNA 複製ストレス耐性機構により DNA 複製の際に障害を克服することが示されている。本研究者はこの中で DNA 複製ストレス耐性候補因子に注目した。KRAS^{G12V} 誘発 ATR-1 細胞で DNA 複製ストレス耐性候補因子を枯渇させると、DNA ファイバーの長さがコントロール細胞と同程度まで短くなったことから、当因子がフォーク速度維持に必要であることが示された。次に、変異型 KRAS^{G12V} による慢性的な DNA 複製ストレスに適応した RSTC における複製フォークの進行を解析したところ、当因子を枯渇させると RSTC のフォーク速度が低下した。これらの結果は、ATR が DNA 複製ストレス耐性候補因子依存的にフォークスピードを維持し、細胞の生存を確保すると同時に、細胞形質転換を促進することが強く示唆された。

(3) DNA 複製ストレス耐性候補因子のリン酸化部位の同定

ATR キナーゼカスケードが DNA 複製ストレス耐性候補因子の制御に關与している可能性を検証するために、Chk1 阻害剤 (Chk1i: Rabusertib) 存在下で解析したところ、変異型 KRAS^{G12V} を発現する ATR 高発現細胞において、ATRi 処理と同程度に複製フォーク進行の遅延抑制した。次に、DNA 複製ストレス耐性候補因子が活性化中にリン酸化されるかどうかを調べるために、変異型 KRAS^{G12V} を発現する ATR 高発現細胞から精製した myc- DNA 複製ストレス耐性候補因子を質量分析で解析したところ、変異型 KRAS^{G12V} 誘発 DNA 複製ストレスに伴い、複数のリン酸化部位の上昇を同定した。この中から High through put mass spectrum analysis (PhoshoSitePlus®: <https://www.phosphosite.org>) を用いて報告のあるリン酸化部位に注

目した。

(4) DNA 複製ストレス耐性候補因子の機能解析

DNA 複製ストレス耐性候補因子 S-to-A(SA)変異体およびリン酸化模倣 S-to-D(SD)変異体を作製し、当リン酸化が DNA 複製ストレス耐性候補因子の活性化に関与しているかどうかを検討した。DNA 複製ストレス耐性候補因子-WT と異なり、SA 変異体は変異型 KRAS^{G12V} 誘発 DNA 複製ストレス下におけるフォーク速度低下を回復できなかったが、SD 変異体は効率的に回復した。さらに、リン酸化を模倣した SD 変異体によるフォーク進行遅延の回復は、もはや ATRi の影響を受けないことから、DNA 複製ストレス耐性候補因子のリン酸化は、その複製ストレス耐性活性に重要であることが示唆された。このように、変異型 KRAS^{G12V} によって誘導された DNA 複製ストレスは、ATR/Chk1 依存的に DNA 複製ストレス耐性候補因子のリン酸化介して、複製フォークの進行を維持することが明らかになった。

(5) DNA 複製ストレス耐性下におけるゲノム不安定性の検証

変異型 KRAS^{G12V} 誘発 DNA 複製ストレス下での ATR 発現増加がゲノム不安定性に及ぼす影響を検討するために、ゲノム不安定性マーカーとして小核 (micronuclei : MN) 陽性細胞を解析した。コントロール SAEC の約 5% が MN 陽性であり、変異型 KRAS^{G12V} 発現によりその頻度は約 10% まで増加する傾向を認めた。驚くべきことに、変異型 KRAS^{G12V} を発現する ATR 高発現細胞は、コントロール SAEC と比較して MN 形成を有意に促進した。さらに、コントロール SAEC に由来する RSTC もまた、MN 形成の増加を示した。重要なことに、変異型 KRAS^{G12V} を発現する ATR 高発現細胞における増加した MN 形成および細胞生存は、ATRi の存在下で減少したことから、ATR キナーゼ活性が、変異型 KRAS^{G12V} 誘導 DNA 複製ストレス下において生存すること、およびその細胞における強度のゲノム不安定性への耐性に必要であることが示唆された。

本研究は、ATR が DNA 複製ストレス耐性と変異型 KRAS^{G12V} による肺上皮細胞のがん悪性化形質の獲得に重要な役割を担っていることを明らかにした。ATR の発現が増加している場合、変異型 KRAS^{G12V} 誘発急性 DNA 複製ストレス下で遅くなった複製フォーク進行は、ATR キナーゼ依存的に DNA 複製ストレス耐性候補因子を介する耐性機構によって維持される。重要なことは、RSTC は ATR 発現を上昇し、DNA 複製ストレス耐性候補因子依存的に複製し、慢性的な DNA 複製ストレスに適応することである。これらの結果から、ATR 依存的に制御される DNA 複製ストレス耐性候補因子は複製フォークにおける制御モジュールとして機能し、DNA 複製を維持することで複製を完了させ、変異型 KRAS^{G12V} による DNA 複製ストレスに対して細胞を生存させるが、ゲノム不安定性を獲得した状態でがん悪性化形質の獲得を促進することが示された。これらの知見から、変異 KRAS 肺がん患者に対する ATR 阻害剤を用いた新規治療法の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kurashima Kiminori, Kashiwagi Hideto, Shimomura Iwao, Suzuki Ayako, Takeshita Fumitaka, Mazevet Marianne, Harata Masahiko, Yamashita Takayuki, Yamamoto Yusuke, Kohno Takashi, Shiotani Bunsyo	4. 巻 2
2. 論文標題 SMARCA4 deficiency-associated heterochromatin induces intrinsic DNA replication stress and susceptibility to ATR inhibition in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NAR Cancer	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/narcan/zcaa005	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 Yasuhara Takaaki, Kato Reona, Hagiwara Yoshihiko, Shiotani Bunsyo, Yamauchi Motohiro, Nakada Shinichiro, Shibata Atsushi, Miyagawa Kiyoshi	4. 巻 175
2. 論文標題 Human Rad52 Promotes XPG-Mediated R-loop Processing to Initiate Transcription-Associated Homologous Recombination Repair	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 558 ~ 570.e11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2018.08.056	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 Yano Kimiyoshi, Takahashi Ryou-u, Shiotani Bunsyo, Abe Junko, Shidooka Tomoki, Sudo Yuki, Yamamoto Yusuke, Kan Shisei, Sakagami Hiroki, Tahara Hidetoshi	4. 巻 297
2. 論文標題 PRPF19 regulates p53-dependent cellular senescence by modulating alternative splicing of MDM4 mRNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100882 ~ 100882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100882	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22件（うち招待講演 6件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 ATRを介した複製ストレス寛容機構による細胞形質転換の促進
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 SMARCA4欠損によって誘導されるDNA複製ストレスを標的としたATR阻害治療
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 ATR依存的DNA複製ストレス寛容による細胞形質転換機構
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 がんとDNA複製ストレス応答機構 -前立腺癌について
3. 学会等名 Urologist Premium Research Conference 4th（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 がんとDNA複製ストレス応答機構 -乳がんについて-
3. 学会等名 第11回信濃町乳腺カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bunsyo Shiotani
2. 発表標題 SMARCA4 defects-associated heterochromatin induces intrinsic DNA replication stress and vulnerability to ATR inhibition in lung adenocarcinoma
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Bunsyo Shiotani
2. 発表標題 A new therapeutic strategy for lung cancer with tumor suppressor gene mutations
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 肺腺がんにおけるSMARCA4欠損関連性ヘテロクロマチンによる内在性DNA複製ストレスとATR阻害感受性の誘導
3. 学会等名 日本放射線影響学会第63回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Bunsyo Shiotani
2. 発表標題 DNA replication stress Cause and consequence of cancer
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会オンライン年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 倉島公憲 塩谷文章
2. 発表標題 SWI/SNFクロマチン再構成異常を標的としたATR阻害剤によるがん治療基盤確立
3. 学会等名 第8回DNA損傷応答ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 肺腺がん細胞における内在性DNA複製ストレスを標的とするATR阻害療法
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩谷文章 倉島 公憲 河野 隆志
2. 発表標題 SMARCA4 deficiency Confers Sensitivity to ATR Inhibitor in Lung Adenocarcinoma Cells
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 倉島公憲河野 隆志 塩谷文章
2. 発表標題 SMARCA4欠損はDNA複製ストレスの上昇と複製フォークの不安定化によりATR阻害剤感受性を高める
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 塩谷 文章
2. 発表標題 発がん過程におけるDNA複製ストレスに対するATR応答機構
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉島 公憲 柏木 秀人 山下 孝之 河野 隆志 塩谷 文章
2. 発表標題 SMARCA4欠損は内在性DNA複製ストレスの増加とreversed forkの不安定化を誘導しATR阻害剤感受性を高める
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田 千晴 丹伊田 浩行 塩谷 文章 北川 雅敏
2. 発表標題 p130RB2はDNA複製ストレスにおけるATR活性化に正に関わる
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bunsyo Shiotani
2. 発表標題 がん遺伝子誘導性DNA複製ストレスに対するATR応答機構
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉島公憲、柏木秀人、河野隆志、塩谷文章
2. 発表標題 Intrinsic DNA Replication Stress Provides an Indication of Sensitivity to ATR inhibitor in Lung Adenocarcinoma Cell
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kininori Kurasima, Takashi Kohno, and Bunsyo Shiotani
2. 発表標題 Intrinsic DNA Replication Stress Confers Sensitivity to ATR Inhibitor in Lung Adenocarcinoma Cell
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Bunsyo Shiotani
2. 発表標題 Intrinsic DNA Replication Stress Confers Sensitivity to ATR Inhibitor in Lung Adenocarcinoma Cell.
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 内在性DNA複製ストレスを標的とした肺線がん細胞におけるATR阻害療法
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩谷文章
2. 発表標題 DNA replication stress response regulated by ATR in cancer cells
3. 学会等名 DNA損傷ワークショップ
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	足立 淳 (Adachi Jun) (20437255)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研 究所 創薬デザイン研究センター・プロジェクトリーダー (84420)	

	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
連携 研究者	清野 透 (Kiyono Tohru) (10186356)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長 (82606)	
連携 研究者	河野 隆志 (Kohno Takashi) (80280783)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長 (82606)	

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

米国	Harvard Medical School			
----	------------------------	--	--	--