

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09168

研究課題名(和文) 前立腺癌の骨転移分子メカニズム解明に基づく革新的治療/予防法の探索

研究課題名(英文) exploring innovative therapeutic target for bone metastatic prostate cancer based on analysis of molecular mechanism.

研究代表者

雑賀 隆史 (SAIKA, TAKASHI)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10314676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌特異的な骨転移の成立機構を解明し治療基盤の構築を目的として、候補遺伝子PCBM1の増殖能、浸潤能、遊走能、細胞接着能への影響についてin vitroで評価を行い、細胞増殖への関与を認めた。さらにxenograftモデルで、KO細胞で皮下移植での腫瘍形成能の低下、骨転移成立の低下を認めた。RNA-seqによるトランスクリプトーム解析でCell Cycle1に関連する遺伝子群の発現パターンの破綻を認め、細胞内シグナル伝達を担うPKAを介したCREBのリン酸化の異常によることを発見した。さらに多数例のヒト臨床組織検体における、原発巣でのPCBM1発現強度と骨転移や悪性度に有意な相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の成果により、前立腺癌進展の病態の解明と新規治療方法および骨転移の予防や骨転移発生の予測の治療基盤の構築が進むと期待できる。

研究成果の概要(英文)：The prognosis of patients with progressive prostate cancers that are hormone refractory and/or have bone metastasis is poor. we identified G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member A (GPC5A) as a candidate therapeutic molecule using integrative gene expression analyses of registered data sets for prostate cancer cell lines. Kaplan Meier analysis of TCGA data sets revealed that patients who have high GPC5A expression had significantly shorter overall survival. PC3 prostate cancer cells with CRISPR/Cas9-mediated GPC5A knockout exhibited significantly reduced cell proliferation both in vitro and in vivo. RNA-seq revealed that GPC5A KO PC3 cells had dysregulated expression of cell cycle-related genes, leading to cell cycle arrest at the G2/M phase. Furthermore, GPC5A KO PC3 cells failed to establish bone metastasis in xenograft mice models. Our findings indicate that GPC5A can be a possible therapeutic target and prognostic marker molecule for progressive prostate cancer.

研究分野：腎泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 骨転移

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は早期診断、早期治療により高い確率で根治が見込める癌腫であるが、治療抵抗性前立腺癌や進行性前立腺癌はリンパ節転移や内臓転移のみならず骨転移を高頻度で起こし、予後の悪化(5年生存率:数% Nørgaard *et al.* The Journal of Urology, 2010)や、疼痛や骨折、麻痺などによる患者QOLの低下を招くこととなる。骨転移治療薬として破骨細胞分化制御因子RANKLに対する抗体であるデノスマブやラジウム 223などの放射性同位元素が臨床応用され、多大な効果を発揮している。しかしながら、ビスホスホネート製剤または抗RANKL抗体は顎骨壊死などの副作用が起きやすく、放射性同位元素は実施施設の制約や薬価が非常に高価であるなど、安全面や医療経済面で解決すべき問題は多い。

現在、がんの骨転移の分子メカニズム解明の研究対象となっているのは骨髄腫または乳がんが多く、治療法も確立されている。一方、前立腺癌の骨転移については、臨床的側面の研究報告が中心であり、前立腺癌特異的な骨転移のメカニズム解明についての詳細な研究成果は、これまでのところほとんど報告されておらず、前立腺癌に特異的な予防/治療法は確立されていない。このことから、本研究課題の学術的「問い」である「前立腺癌はいかにして骨転移するのか?」を解明できれば革新的予防/治療法の開発につながると考えられる。これまでの我々のビッグデータ解析を駆使した予備的検討から、前立腺癌特異的な骨転移機構を担う候補分子を同定し、PCBM1と命名した。本研究は、PCBM1を中心とした骨転移の分子メカニズムを解明し、愛媛大学の持つコムギ無細胞タンパク質合成技術の応用により、前立腺癌特異的な骨転移の予防、治療のための創薬の基盤の構築に挑むものである。

2. 研究の目的

本研究は、前立腺癌特異的な骨転移の成立機構を解明し、前立腺癌独自の骨転移の予防及び治療の基盤の構築を目的としている。前立腺癌特異的な骨転移の分子機構の解明のために、既存のビッグデータを活用しているという点で極めて独創的である。また、がん転移の分子機構の概念の一つであるseed and soil説をふまえ、タンパク質間結合による骨転移を想定し、膜分子または細胞外基質に着目していることから、愛媛大学が独自に開発しているコムギ無細胞タンパク質合成技術の応用が可能である。これにより、本研究は前立腺癌における骨転移の成立機構の解明に留まらず、骨転移予防/治療のための、タンパク質結合を阻害する低分子化合物の探索の基盤となりうる。

3. 研究の方法

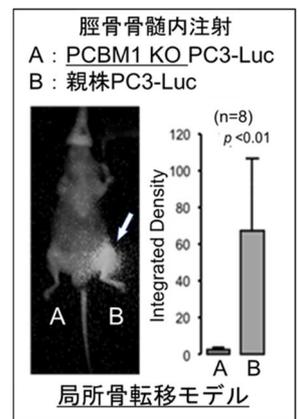
A) 前立腺癌骨転移制御に関わる候補遺伝子PCBM1の機能解析

これまでマウスを用いた骨転移モデルにおいて、骨転移しやすいアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株(PC-3及びDU-145)と骨転移しにくいアンドロゲン依存性前立腺癌細胞株(LNCaP)が報告されている。我々はまず、バイオインフォマティクス的手法を用いて骨転移しやすい細胞株(PC-3およびDU-145)で発現が高く、骨転移しにくい細胞株(LNCaP)で発現が低い、101の膜分子または細胞外基質関連遺伝子を抽出した(詳細は2-(1)本研究の着想に至った経緯で後述)。

次に、ヒトサンプルから得られる癌細胞遺伝子発現データベースより骨転移を認める前立腺癌患者の原発巣で発現上昇を認める185遺伝子を抽出した。

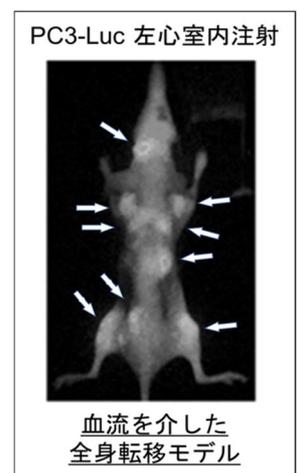
右上図星印部分に該当する細胞株から得られた遺伝子群と患者サンプルから得られた遺伝子群で各々発現頻度が4倍以上の重複する7遺伝子を骨転移に関連する候補遺伝子として同定し、発現が最も高い(16倍)因子を Prostate Cancer Bone Metastasis 1 (PCBM1)と命名した。

PCBM1の機能解析のため、CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集によりPCBM1をノックアウトしたPC3-Luc細胞を作出した。まずPCBM1 KO PC3-Lucをヌードマウス脛骨近位への骨髄内注射により直接播種させ、腫瘍細胞の生着・増大を*in vivo*発光イメージング装置にて経時的に解析したところ、親株細胞に比し骨転移が著明に抑制された(右図、未発表データ、矢印:局所骨転移成立による発光, n=8)。なお、PCBM1のノックアウトは、PC3-Lucの細胞増殖能に影響しないことが、MTTアッセイにより確認できている(各 n=3 未発表データ)。今後は、その他のアッセイ系を用いた増殖能のさらなる詳細な検討に加え、浸潤能、遊走能、細胞接着能についても解析し、*in vitro*における評価系の構築を図る。



一方で、実際の骨転移は血流を介し、成立すると考えられている。そこで、本研究課題では以下の実験を実施することとした。

PC3-Lucをヌードマウスの左室心腔内注射で播種し、経時的に*in vivo*イメージング装置にて観察したところ、骨転移、リンパ節転移、副腎などの内臓転移の成立を確認し、各転移巣は経時的に増大を認めた(右図 矢印:転移巣 n=6)。このように、我々は、技術的には極めて難易度が高い左室心腔内投与による前立腺癌骨転移モデルマウスの系を確立している。本研究では、PCBM1 KO PC3-Luc および親株細胞を左室内注射し、経時的な骨転移の成立を定量的に解析する。骨転移の評価は、1) 軟X線撮影、2) マイクロCTによるX線学的定量評価、3) 骨形態計測法による組織学的定量解析、4) RNAseqによるトランスクリプトーム解析を実施する。



B) 臨床サンプルと候補遺伝子との相関の解析

ヒト前立腺癌サンプルにおける当該分子の発生頻度を組織免疫染色法を用いて検討し、骨転移の有無及び予後との相関の解析を行う。これらの解析については、すでに生体試料支援プラットフォームの分担者である神奈川県立がんセンター臨床研究所技幹の宮城洋平先生と共同で研究を開始しており、新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」コホート・生体試料支援プラットフォームに支援を申請する基盤は整っている。本申請が採択された場合、当該プラットフォームによるヒト生体試料による支援を申請する予定である。

4. 研究成果

まず、これまでマウスを用いた骨転移モデルにおいて、骨転移しやすい細胞株と骨転移しにくい細胞株の遺伝子データをGEOから収集し、発現に差のある遺伝子を抽出した。さらに、前立腺癌患者サンプルから得られる前立腺癌細胞遺伝子発現データからも、骨転移の有無で患者サンプルをグループ分けし、同様に発現に差のある遺伝子を抽出した。上記のような細胞株と患者サンプルという異なるサンプルデータでのオーバーラップする遺伝子群を、骨転移に関連する遺伝子候補として抽出した。その結果、骨転移に関連する候補因子として7つの遺伝子を同定し、そのなかで最も発現の変動が大きい遺伝子としてGPRC5Aを同定した(図1)。

次に、前立腺癌細胞株においてGPRC5Aをゲノム編集技術によりノックアウト(KO)したところ、培養皿上及びマウス生体内ともに癌細胞の増殖が有意に抑制された(図2)。GPRC5AをKOすることによる他の遺伝子発現の変動をRNAシークエンスという手法を用いて解析した結果、GPRC5AのKOにより細胞周期に関連する遺伝子の発現が有意な変動を呈し、細胞周期はG2/M期という細胞分裂をするフ

エーズで停滞していることが分かった。また、GPRC5A KO により CREB という転写因子のリン酸化が亢進していることが分かった。これらの結果から、GPRC5A は前立腺癌において、CREB のリン酸化を制御していること、CREB のリン酸化の制御により細胞周期に関連する遺伝子の発現を制御し、細胞増殖に関わっていることが分かった。これらの現象は GPRC5A の KO 細胞に対する GPRC5A 過剰発現でいずれも救済されており、GPRC5A 特異的に起きている現象であることも確認された。また、GPRC5A の発現が低い前立腺癌細胞株に対する GPRC5A 過剰発現においても、細胞増殖が有意に上昇した。

次に、マウスの骨に前立腺癌細胞を接種する骨転移成立実験において、GPRC5A を KO した前立腺癌細胞株は骨転移の成立が顕著に抑制された(図3)。

さらに、ヒト前立腺癌生検組織 (n=255)を用いた解析の結果、GPRC5A の免疫染色性は、Gleason Score という前立腺癌の悪性度および骨転移の有無と有意な正の相関を示すことが分かった(図4)。これらの結果から、GPRC5A は前立腺癌の細胞増殖および骨転移の成立に必要な分子であることが示唆された。また、ピックデータ解析において GPRC5A の発現が高い前立腺癌は発現が低い前立腺癌に比べて優位に予後が悪いことも分かった。

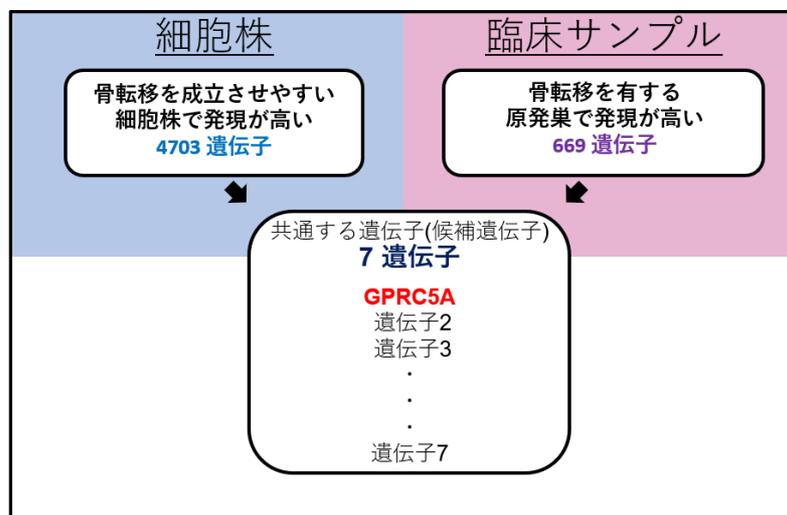


図1 ピックデータ解析による前立腺癌骨転移制御因子の探索

前立腺癌の細胞株において骨転移を成立しやすい細胞株で発現が高い遺伝子(左)と、骨転移を有するヒト前立腺癌原発巣で発現が高い遺伝子(右)で共通する7遺伝子を抽出し、GPRC5A を同定した。



図2 GPRC5A ノックアウト細胞による増殖実験

GPRC5A ノックアウト(KO)により、細胞増殖は著明に抑制された(上段は親株細胞、中段および下段は GPRC5A ノックアウト細胞)。

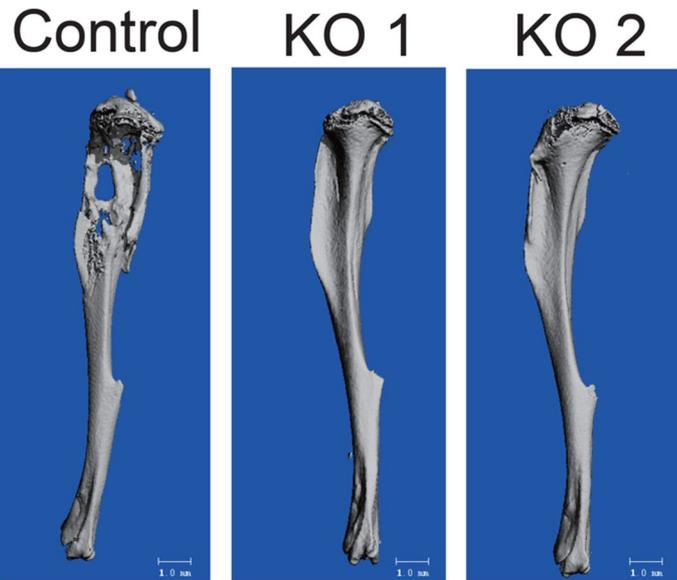


図3 GPRC5A ノックアウト細胞による骨転移成立実験
GPRC5A ノックアウト(KO)により、骨転移による骨破壊像は著明に抑制された。

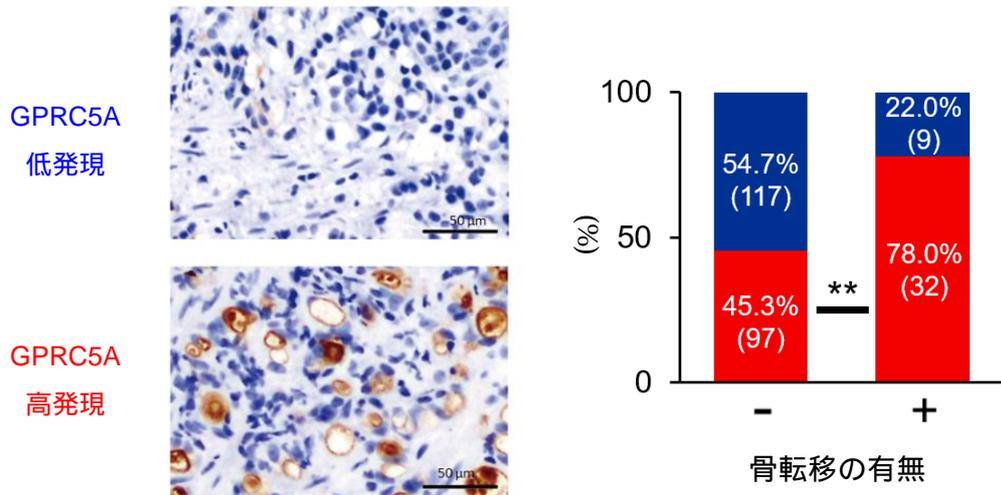


図4 ヒト前立腺癌の GPRC5A 免疫染色および骨転移との相関
ヒト前立腺癌において GPRC5A の発現が低い群(左上段)と発現が高い群(左下段)があり、GPRC5A の発現が高い群は、低い群に比べ有意に骨転移を合併している割合が高かった(右グラフ)。このことから、GPRC5A は骨転移を制御している分子であることが示唆された。

GPRC5A が骨転移症例の前立腺癌原発組織において高発現し、予後との相関も認められることから、骨転移の発生や予後の予測マーカーとして期待できる分子であると考えられる。この分子を利用した骨転移発生の予測の実用化に向けて特許を出願した(特願 2018 - 198404)。さらに、先に述べた骨転移に関連する他の 6 つの候補因子との関連を解析することで、さらに詳細な前立腺癌特異的な骨転移のメカニズムの解明が期待される。また、GPRC5A はホルモン療法とは異なる経路での細胞増殖の抑制効果を認めることから、ホルモン療法に抵抗する前立腺癌に対する治療標的ともなりうる可能性も秘めており、今後さらなる解析と創薬の基盤の構築を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sawada Y, Kikugawa T, Iio H, Sakakibara I, Yoshida S, Ikedo A, Yanagihara Y, Saeki N, Gyorffy B, Kishida T, Okubo Y, Nakamura Y, Miyagi Y, Saika T, Imai Y.	4. 巻 146
2. 論文標題 GPRC5A facilitates cell proliferation through cell cycle regulation and correlates with bone metastasis in prostate cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1369-1382
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.32554	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 Sakakibara Iori, Yanagihara Yuta, Himori Koichi, Yamada Takashi, Sakai Hiroshi, Sawada Yuichiro, Takahashi Hirotaka, Saeki Noritaka, Hirakawa Hiroyuki, Yokoyama Atsushi, Fukada So-ichiro, Sawasaki Tatsuya, Imai Yuuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Myofiber androgen receptor increases muscle strength mediated by a skeletal muscle splicing variant of Mylk4	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102303 ~ 102303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.102303	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 Ueyama Hideki, Ohta Yoichi, Imai Yuuki, Suzuki Akinobu, Sugama Ryo, Minoda Yukihide, Takaoka Kunio, Nakamura Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Topical co administration of zoledronate with recombinant human bone morphogenetic protein-2 can induce and maintain bone formation in the bone marrow environment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 94-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12891-021-03971-w	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 Iio Hiroyuki, Kikugawa Tadahiko, Sawada Yuichiro, Sakai Hiroshi, Yoshida Shuhei, Yanagihara Yuta, Ikedo Aoi, Saeki Noritaka, Fukada So-ichiro, Saika Takashi, Imai Yuuki	4. 巻 534
2. 論文標題 DNA maintenance methylation enzyme Dnmt1 in satellite cells is essential for muscle regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 79 ~ 85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.11.116	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 Saeki Noritaka, Imai Yuuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Reprogramming of synovial macrophage metabolism by synovial fibroblasts under inflammatory conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-020-00678-8	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 Kanou Masanobu, Nakamura Katsuyuki, Horie Kyohei, Sakai Hiroshi, Yanagihara Yuta, Sakakibara Iori, Yamana Kei, Imai Yuuki	4. 巻 4
2. 論文標題 Polyamine pathway is associated with muscle anabolic effects by androgen receptor ligand	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCSM Rapid Communications	6. 最初と最後の頁 57 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rco2.28	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 Kiel Douglas P, Kemp John P, Rivadeneira Fernando, Westendorf Jennifer J, Karasik David, Duncan Emma L, Imai Yuuki, Miller Ralph, Flannick Jason, Bonewald Lynda, Burr T No?!	4. 巻 35
2. 論文標題 The Musculoskeletal Knowledge Portal: Making Omics Data Useful to the Broader Scientific Community	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1626 ~ 1633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4147	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 Seko Daiki, Fujita Ryo, Kitajima Yuriko, Nakamura Kodai, Imai Yuuki, Ono Yusuke	4. 巻 15
2. 論文標題 Estrogen Receptor Controls Muscle Growth and Regeneration in Young Female Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 577 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.07.017	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 Kohara Yukihiro, Haraguchi Ryuma, Kitazawa Riko, Imai Yuuki, Kitazawa Sohei	4. 巻 21
2. 論文標題 Hedgehog Inhibitors Suppress Osteoclastogenesis in In Vitro Cultures, and Deletion of Smo in Macrophage/Osteoclast Lineage Prevents Age-Related Bone Loss	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2745 ~ 2745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21082745	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 Sakai Hiroshi, Sato Takahiko, Kanagawa Motoi, Fukada So-ichiro, Imai Yuuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Androgen receptor in satellite cells is not essential for muscle regenerations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Results	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/exp.2020.14	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 Nishihara Eriko, Okada Masahiro, Kiyoi Takeshi, Shudou Masachika, Imai Yuuki, Hato Naohito	4. 巻 47
2. 論文標題 Evaluation of the structure of the otoconial layer using micro-computed tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 734 ~ 739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.02.013	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 Sawada Yuichiro, Kikugawa Tadahiko, Iio Hiroyuki, Sakakibara Iori, Yoshida Shuhei, Ikedo Aoi, Yanagihara Yuta, Saeki Noritaka, Gy?rffy Bal?zs, Kishida Takeshi, Okubo Yoichiro, Nakamura Yoshiyasu, Miyagi Yohei, Saika Takashi, Imai Yuuki	4. 巻 146
2. 論文標題 GPRC5A facilitates cell proliferation through cell cycle regulation and correlates with bone metastasis in prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1369 ~ 1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32554	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6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 沢田雄一郎 菊川忠彦 飯尾浩之 榊原伊織 吉田周平 池戸葵 柳原裕太 佐伯法学 Balaz Gyorffy 岸田健 大久保陽一郎 中村圭 靖 宮城洋平 雑賀隆史 今井祐記
2. 発表標題 GPRC5A facilitates cell proliferation and bone metastasis of prostate cancer
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沢田雄一郎 菊川忠彦 飯尾浩之 榊原伊織 吉田周平 池戸葵 柳原裕太 佐伯法学 Balazs Gyorffy 岸田健 大久保陽一郎 中村圭 靖 宮城洋平 雑賀隆史 今井祐記
2. 発表標題 GPRC5A facilitates cell proliferation and bone metastasis of prostate cancer
3. 学会等名 第71回西日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沢田雄一郎 菊川忠彦 飯尾浩之 榊原伊織 吉田周平 池戸葵 柳原裕太 佐伯法学 Balazs Gyorffy 岸田健 大久保陽一郎 中村圭 靖 宮城洋平
2. 発表標題 前立腺がん骨転移制御分子の解析
3. 学会等名 第9回Orthopedic Research Club
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 沢田雄一郎 菊川忠彦 飯尾浩之 榊原伊織 吉田周平 池戸葵 柳原裕太 佐伯法学 Balazs Gyorffy 岸田健 大久保陽一郎 中村圭 靖 宮城洋平
2. 発表標題 前立腺癌骨転移の新規治療標的分子PCBM1の同定
3. 学会等名 第27回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 沢田雄一郎 菊川忠彦 飯尾浩之 榊原伊織 吉田周平 池戸葵 柳原裕太 佐伯法学 Balazs Gyorfy 岸田健 大久保陽一郎 中村圭靖 宮城洋平
2. 発表標題 GPRC5Aは前立腺癌の細胞増殖および骨転移を制御する
3. 学会等名 第28回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沢田雄一郎 菊川忠彦 飯尾浩之 榊原伊織 吉田周平 池戸葵 柳原裕太 佐伯法学 Balazs Gyorfy 岸田健 大久保陽一郎 中村圭靖 宮城洋平
2. 発表標題 GPRC5A facilitates cell proliferation and bone metastasis of prostate cancer
3. 学会等名 The 34th Annual European Association of Urology Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 前立腺癌の骨転移判定方法	発明者 今井祐記、雑賀隆史、菊川忠彦、沢田雄一郎	権利者 株式会社プラスパブレインズ、今井祐記
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018 - 198404	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	今井 祐記 (IMAI YUKI) (10423873)	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・教授 (16301)	
研究分担者	菊川 忠彦 (KIKUGAWA TADAHIKO) (70444734)	愛媛大学・医学系研究科・准教授 (16301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	三浦 徳宣 (MIURA NORIYOSHI) (80554427)	愛媛大学・医学部附属病院・講師 (16301)	

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