

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16344

研究課題名（和文）液-液相分離によって生じるオートファゴソーム形成場の高速AFMによる観察

研究課題名（英文）High-speed AFM observation of autophagosome formation sites formed by liquid-liquid phase separation

研究代表者

能代 大輔（Noshiro, Daisuke）

北海道大学・遺伝子病制御研究所・特任助教

研究者番号：90751107

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：オートファジーは、細胞内のタンパク質や細胞内小器官、異物を分解する仕組みの一つである。オートファジーが開始されると隔離膜が出現し、膜が伸長して分解対象物を取り囲み、オートファゴソームを形成する。本研究では、オートファゴソーム形成に働く個々のタンパク質とともに、これらが液-液相分離して形成する液滴の構造を高速原子間力顕微鏡（AFM）によって観察した。また、アミノ酸残基の変異や液滴構成因子の有無によって、特定の液滴の性質や形状が変化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

本研究では、酵母または哺乳類由来のオートファジーに関連する複数のタンパク質について、結晶構造解析や電子顕微鏡では画像化が困難な天然変性領域を含め、高速AFMによりイメージングを行った。また、性質や形状の異なる液滴について、その表面構造の違いを高速AFMによりイメージングした。細胞内の液-液相分離に伴う液滴の形成と機能に関しては、広く生化学、分子生物学、生物物理学的に重要なテーマであると同時に、液の性質が保たれた「液滴」から「凝集状態」や「線維」状態への変性は神経変性疾患とも関連することから、本研究を通じて得られた成果は、医薬上重要な知見を提供するものであると考える。

研究成果の概要（英文）：Autophagy is one of the mechanisms by which proteins, organelles, and foreign substances are degraded in cells. When autophagy is initiated, an isolation membrane appears, which elongates and surrounds the target for degradation to form autophagosomes. In this study, I used high-speed atomic force microscopy (AFM) to observe the individual proteins involved in autophagosome formation as well as the structure of the droplet resulting from liquid-liquid phase separation of these proteins. I also found that the properties and shape of the specific droplets changed depending on the mutation of amino acid residues and the presence or absence of specific droplet components.

研究分野：生物物理

キーワード：オートファジー 高速原子間力顕微鏡 液-液相分離 液滴 天然変性タンパク質

## 1. 研究開始当初の背景

オートファジーは、細胞内のタンパク質やミトコンドリアなどの細胞内小器官、異物を分解する仕組みの一つであり、酵母からヒトに至るまでの真核生物に見られる機構である。異常タンパク質・オルガネラの蓄積の阻止、栄養飢餓時のタンパク質のリサイクル、細胞内に侵入した病原微生物の排除など、生体の恒常性維持のために重要な役割を果たしている。オートファジーが開始されると隔離膜が出現し、膜が伸長してタンパク質などの分解対象物を取り囲み、オートファゴソームを形成する。オートファゴソームはその後リソソーム/液胞と融合して内包物が分解される。オートファジーには多数の Atg タンパク質が必須であることが明らかにされてきたが、それらは飢餓条件下、液胞近傍の前オートファゴソーム構造体 (pre-autophagosomal structure, PAS) に局在し、隔離膜の形成に働く。

これまでに、PAS の足場は Atg1-Atg13-Atg17-Atg29-Atg31 の 5 者タンパク質複合体が Atg13 を介して架橋された高次多量体構造より形成されることが示されたが[1]、さらに、足場タンパク質複合体は液-液相分離 (Liquid-Liquid Phase Separation; LLPS) (以下、相分離) して、球状の「液滴」を形成することが見出された。相分離に伴う液滴の形成に関しては、近年急速に研究が進んでおり、多価の結合部位や、特定の折りたたみ構造をとらないフレキシブルな天然変性領域を持つタンパク質で報告が相次いでいる。液滴は膜で覆われていないにもかかわらず内部に高濃度のタンパク質が保持されており、外部との分子の出入りがある。液滴の老化やアミノ酸残基の変異により液らしい性質が失われ、タンパク質蓄積現象に至ってその機能を失うことが報告されている。

一方で、当初オートファジーは非選択的な分解システムであると考えられていたが、タンパク質凝集体や、ミトコンドリアなど特定のオルガネラを分解する選択的な経路(選択的オートファジー)の存在が知られるようになってきた。相分離に伴う液滴形成は、選択的オートファジーの積み荷の選別プロセスにおいても重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。出芽酵母では液胞酵素アミノペプチダーゼ I (Ape1) が選択的オートファジーと同様のメカニズムである Cvt (cytoplasm-to-vacuole targeting) 経路で液胞へと輸送されることが知られていたが、Ape1 複合体も相分離して液滴を形成すること、そして隔離膜に適切に包み込まれるためには適切な程度に「液らしい性質」を有していることが必要であることが分かってきた。また、哺乳類の p62/SQSTM1 (以降 p62) は、ユビキチン化されたタンパク質凝集体を分解へと導く選択的オートファジーのレセプタータンパク質であるが、p62 はユビキチン化されたタンパク質凝集体との多価相互作用によって相分離して液滴を形成する。その後隔離膜に包みこまれ、最終的にリソソーム内に取り込まれて分解される。

オートファジーと液滴形成の関わりが明らかにされつつある中、関連する液滴の構造の詳細を解析することは、隔離膜がオートファゴソーム形成場から形成されるメカニズムや、分解対象物を包み込む過程を理解するために必要不可欠であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は、ナノメートルレベルでリアルタイムな観察が可能な高速原子間力顕微鏡 (AFM) を用いることにより、酵母および哺乳類由来のオートファゴソーム形成に関わる分子の構造解析を行うとともに、それらが相分離して形成する液滴の高速 AFM 観察を行う。特定のアミノ酸残基の変異等により液滴の性質や形状が変化した液滴を観察し、表面構造にどのような違いがあるかを探る。また、特定のアミノ酸残基の変異や特定の液滴構成因子の存在による液滴の性質の変化、隔離膜を模した人工膜との相互作用に関して蛍光顕微鏡を用いて調べ、オートファゴソームの形成過程を分子レベルで理解するための知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) タンパク質および液滴の高速 AFM 観察

オートファゴソーム形成に関連するタンパク質の構造をナノレベルで明らかにするため、サンプルスキャン型高速 AFM (生体分子計測研究所製 MS-NEX) を用いた。高速 AFM は、天然変性領域のような定まった構造をとらない領域のイメージングも可能であり、水溶液中において 1 画像約 50 ミリ秒で画像を取得することができる。また、PAS 液滴や Ape1 液滴の観察には、蛍光顕微鏡と一体型のプローブスキャン型高速 AFM (生体分子計測研究所製 PS-NEX) を用い、蛍光顕微鏡により蛍光標識したタンパク質複合体の液滴の位置を確認しながら高速 AFM 観察を行った。

### (2) p62 液滴の in vitro 再構成と蛍光顕微鏡観察

p62 液滴の in vitro 再構成実験は、BSA (bovine serum albumin) コートしたガラス基板 (35 mm glass bottom dishes, No. 1.5 Coverslip, 14 mm Glass Diameter (MatTek)) 上でを行い、蛍光顕微鏡観察には共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV3000RS (Olympus) を用いた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 液滴を形成するタンパク質および液滴の高速 AFM 観察

##### PAS 構成天然変性タンパク質 Atg1, Atg13 の高速 AFM 観察

PAS の構成因子である天然変性タンパク質 Atg1 および Atg13 の高速 AFM 観察を行った (図 1)。別プロジェクトの天然変性タンパク質の高速 AFM 観察結果と合わせ、イメージングされたひも状領域の長さから天然変性領域を構成するアミノ酸残基のおよその数を求められることを見出し、Nature Nanotechnology 誌に報告した。安定した秩序構造をとる従来型のタンパク質に比べ、研究手法が限られることから天然変性タンパク質の理解は遅れているが、本研究は高速 AFM の天然変性タンパク質の解析手法としての有用さを改めて示すものである。

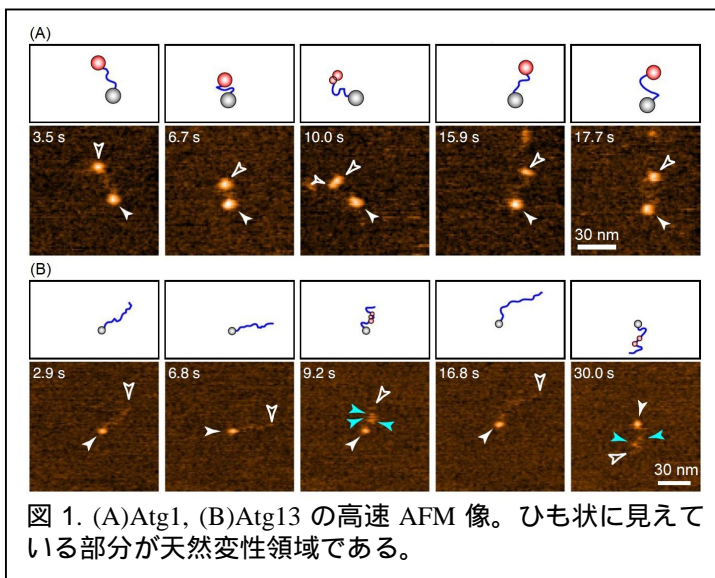


図 1. (A)Atg1, (B)Atg13 の高速 AFM 像。ひも状に見える部分が天然変性領域である。

##### 足場タンパク質 Atg17, Atg11 および哺乳類の機能ホモログ FIP200 の高速 AFM 観察

次に Atg17-Atg29-Atg31 複合体および Atg17 単体の高速 AFM 測定を行った。Atg17 は Atg29 および Atg31 と 2:2:2 で結合し、S 字状構造を形成することが X 線結晶構造解析により示されている (図 2)。また、Atg17 単体では伸びきった構造や片側のみ伸びた非対称構造など、S 字以外の構造も形成することが電子顕微鏡を用いた研究により示されている [2]。高速 AFM 観察の結果、確かに Atg17 単体では S 字構造を安定的にとることができないが、Atg17-Atg29-Atg31 複合体ではほとんど S 字構造を形成することが確認され、高速 AFM によるイメージングが、結晶構造や電子顕微鏡による観察結果と一致することが示された。

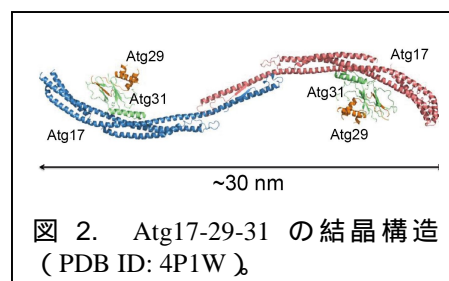


図 2. Atg17-29-31 の結晶構造 (PDB ID: 4P1W)。

そこで、高速 AFM による構造解析を、選択的オートファジーにおいて足場タンパク質としてはたらく Atg11、および哺乳類の機能ホモログ FIP200 へと展開した。その結果、両タンパク質とも、N 末端の線状構造、C 末端の球状構造がひも状領域によって連結した独特な二量体構造を形成していることが示され、類似した機能をもつタンパク質が類似の構造をとっているという興味深い事実が明らかとなった (論文投稿準備中)。

##### PAS 足場タンパク質複合体 Atg13-Atg17-Atg29-Atg31 液滴の高速 AFM 観察

Atg17 を含む足場タンパク質四者複合体 Atg13-Atg17-Atg29-Atg31 の液滴について、蛍光顕微鏡一体型の高速 AFM を用いて観察を行った (図 3)。通常のガラス基板上に固定した液滴上では Atg17 がランダムに配置されている様子が捉えられたのに対し、アミノシラン (3-

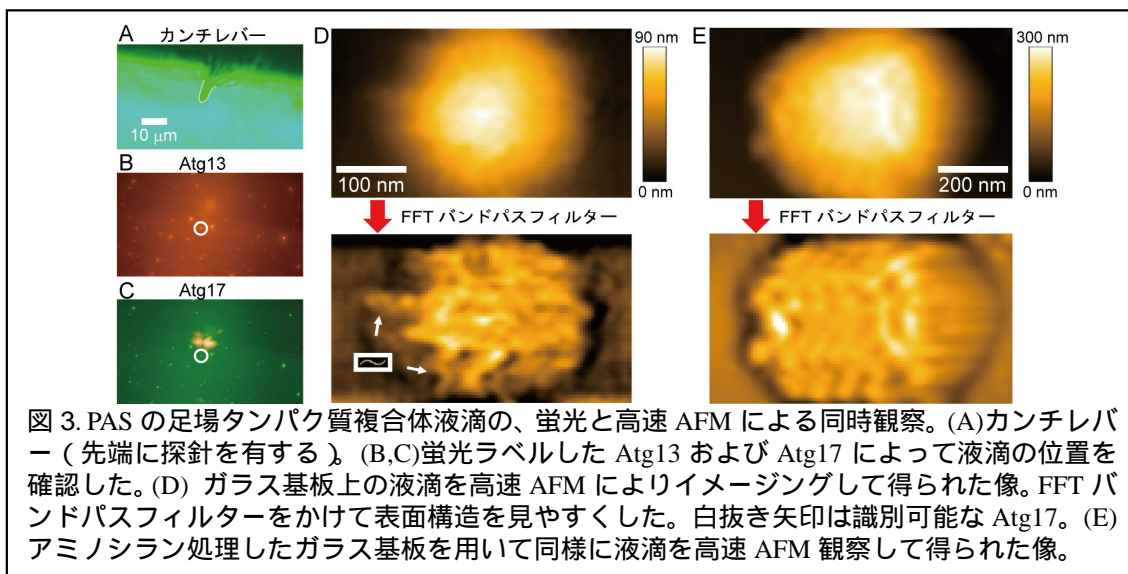


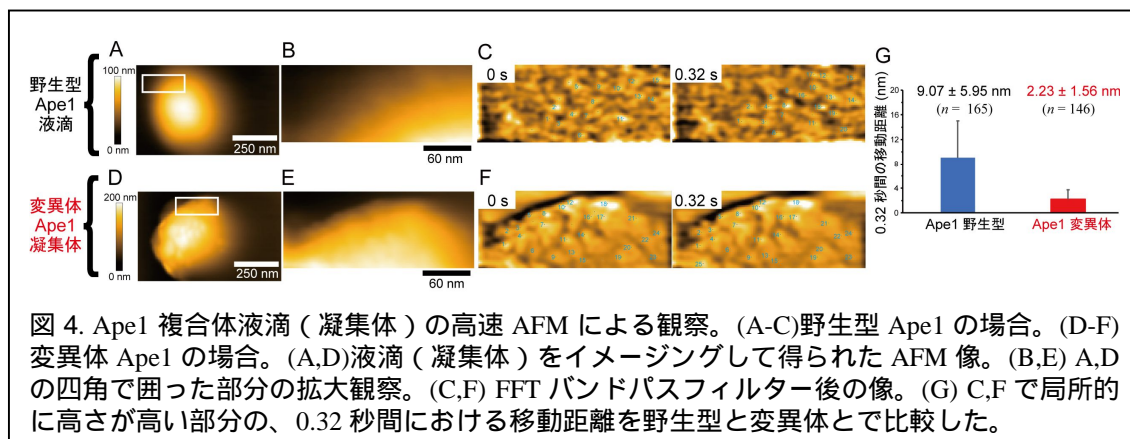
図 3. PAS の足場タンパク質複合体液滴の、蛍光と高速 AFM による同時観察。(A)カンチレバー (先端に探針を有する)、(B,C)蛍光ラベルした Atg13 および Atg17 によって液滴の位置を確認した。(D) ガラス基板上の液滴を高速 AFM によりイメージングして得られた像。FFT バンドパスフィルターをかけて表面構造を見やすくした。白抜き矢印は識別可能な Atg17。(E) アミノシラン処理したガラス基板を用いて同様に液滴を高速 AFM 観察して得られた像。



aminopropyltriethoxysilane)処理したガラス基板上で同様に観察を行った場合、Atg17 の配置は規則的であった。これは、ゲル化が進行し液滴の性質を失った構造体の姿を捉えたものと考えられる。本成果は Nature 誌に掲載された。

#### 選択的オートファジー積み荷タンパク質 Ape1 液滴の高速 AFM 観察

出芽酵母において、選択的オートファジーの基質である Ape1 複合体は相分離により液滴を形成するが、P22L 変異は液滴の凝集体化を引き起こし、オートファゴソームへの Ape1 の取り込み効率を大幅に低下させる。この野生型と P22L 変異体の液滴（凝集体）について高速 AFM によって観察を行い、表面構造を比較したところ、変異体の液滴（凝集体）表面における分子の運動性は、野生型の場合と比較して著しく低下していることを明らかにした（図 4）。本成果は Molecular Cell 誌に掲載された。



(2) 哺乳類由来オートファジー関連タンパク質液滴の in vitro 再構成および高速 AFM を用いた液滴構成因子の相互作用観察

#### 選択的オートファジー-p62 液滴の in vitro 再構成とリポソーム膜への結合実験

相分離が関与するオートファゴソーム形成について、酵母だけでなく、哺乳動物にも研究を展開するため、ヒトのオートファジー関連タンパク質 p62 の液滴形成について、順天堂大学大学院医学系研究科小松雅明教授の研究グループと共同研究を行った。p62 は、ポリユビキチン化されたタンパク質凝集体をリソソームでの分解へと導く選択的オートファジーのレセプタータンパク質である。p62 は隔離膜（オートファゴソーム膜）に局在する LC3 (Atg8 ホモログ) と結合するための LIR (LC3-interacting region) を持つ（図 5）。p62 は UBA でポリユビキチン鎖と結合し、相分離して液滴を形成する。本研究では、隔離膜を模倣した Atg8 結合 GU (巨大リポソーム) を用いた in vitro 再構成実験により、p62 液滴は Atg8 を介して GU 膜に結合すること、さらに p62 LIR 変異導入体を用いて、p62 液滴と GU 膜との結合が LIR 依存的に生じることを蛍光顕微鏡観察によって示した（図 6）。これは共同研究の成果の一部であり、Nature Communications 誌に掲載された。

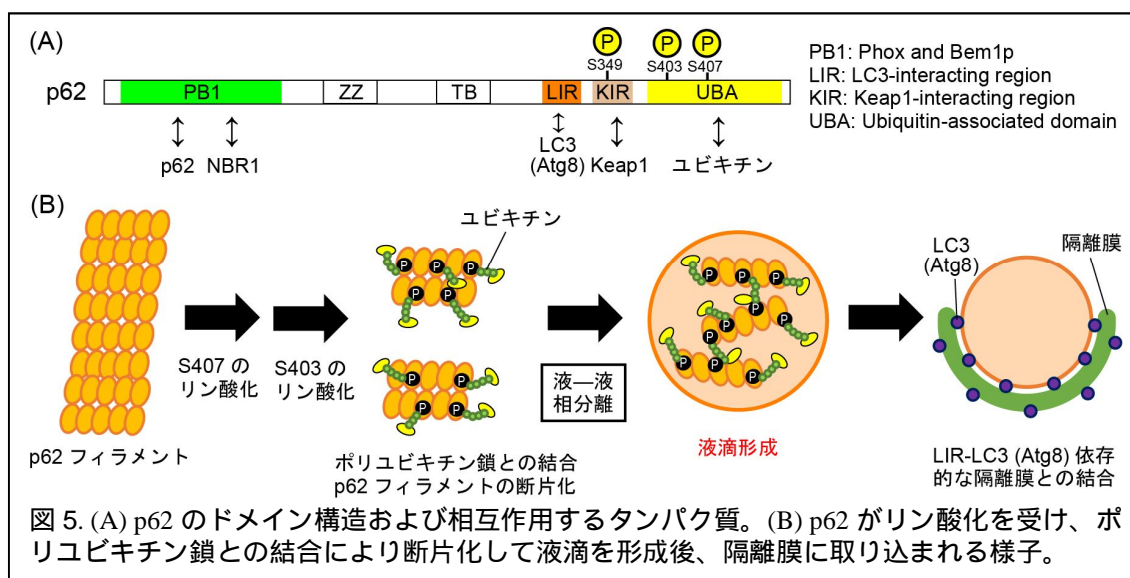
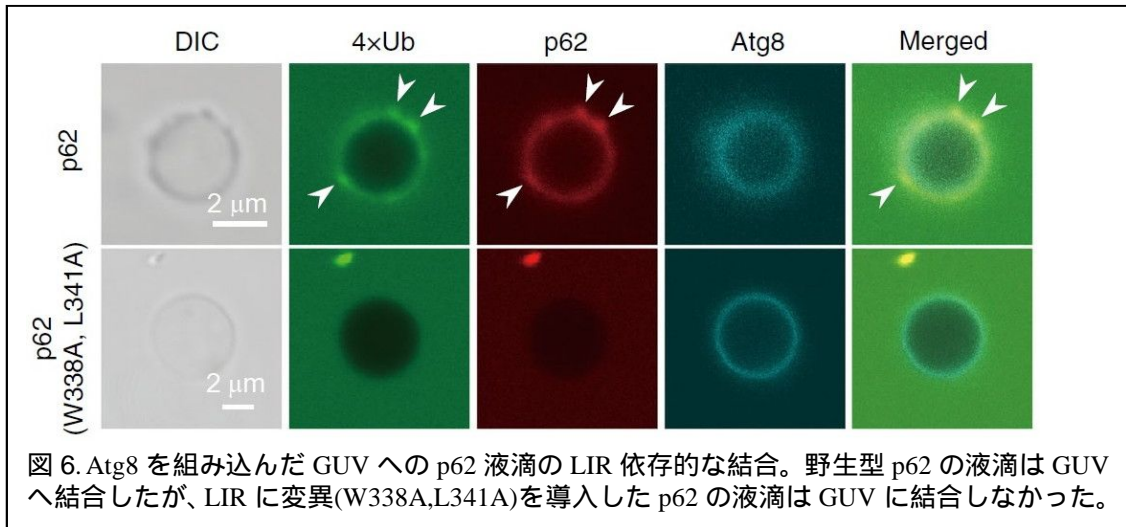
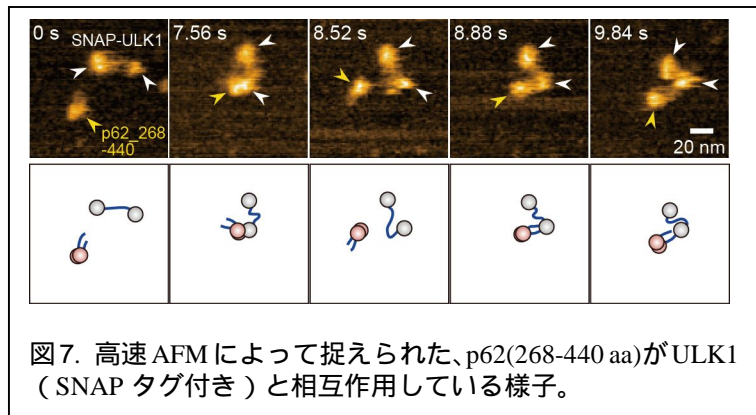


図 5. (A) p62 のドメイン構造および相互作用するタンパク質。 (B) p62 がリン酸化を受け、ポリユビキチン鎖との結合により断片化して液滴を形成後、隔離膜に取り込まれる様子。



ULK1 と p62 の相互作用の観察および Keap1 結合による p62 液滴の性質の変化に関する実験  
 p62 の UBA の 403, 407 番目のセリン残基のリン酸化はユビキチンとの結合を増強させるが、ULK1 が p62 の 403 番目のセリン残基のリン酸化および KEAP1 との結合を増強させる 349 番目のセリン残基のリン酸化に参与することが明らかとなった。本研究では、p62 UBA のリン酸化ミミック体がポリユビキチン鎖と結合すると、野生型 p62 液滴よりサイズの大きい、より球形に近い液滴を形成することを蛍光顕微鏡によって確認した。また、p62 液滴内に ULK1 が濃縮されることを示し、p62 (268-440 aa) と ULK1 が直接相互作用する様子を高速 AFM によって捉えた (図 7)。また、Keap1 が p62 液滴内に濃縮されること、349 番目のセリン残基のリン酸化ミミック変異体の p62 の液滴は、Keap1 の存在によって凝集体様の構造体へと変化するを見出した。これは共同研究の成果の一部であり、The Embo Journal に掲載された。



< 参考文献 >

- [1] Yamamoto H., et al. (2016) *Dev. Cell.* 38:86-99.
- [2] Chew L.H., et al. (2013) *Autophagy* 9:1467-74.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanigawa Mirai, Yamamoto Katsuyoshi, Nagatoishi Satoru, Nagata Koji, Noshiro Daisuke, Noda Nobuo N., Tsumoto Kouhei, Maeda Tatsuya	4. 巻 4
2. 論文標題 A glutamine sensor that directly activates TORC1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1093
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-021-02625-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 Kageyama S, Gudmundsson SR, Sou YS, Ichimura Y, Tamura N, Kazuno S, Ueno T, Miura Y, Noshiro D, Abe M, Mizushima T, Miura N, Okuda S, Motohashi H, Lee JA, Sakimura K, Ohe T, Noda NN, Waguri S, Eskelinen EL, Komatsu M	4. 巻 12
2. 論文標題 p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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） 10.1038/s41467-020-20185-1	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 Kodera Noriyuki, Noshiro Daisuke, Dora Sujit K., Mori Tetsuya, Habchi Johnny, Blocquel David, Gruet Antoine, Dosnon Marion, Salladini Edoardo, Bignon Christophe, Fujioka Yuko, Oda Takashi, Noda Nobuo N., Sato Mamoru, Lotti Marina, Mizuguchi Mineyuki, Longhi Sonia, Ando Toshio	4. 巻 16
2. 論文標題 Structural and dynamics analysis of intrinsically disordered proteins by high-speed atomic force microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Nanotechnology	6. 最初と最後の頁 181 ~ 189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41565-020-00798-9	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 該当する
1. 著者名 Matoba Kazuaki, Kotani Tetsuya, Tsutsumi Akihisa, Tsuji Takuma, Mori Takaharu, Noshiro Daisuke, Sugita Yuji, Nomura Norimichi, Iwata So, Ohsumi Yoshinori, Fujimoto Toyoshi, Nakatogawa Hitoshi, Kikkawa Masahide, Noda Nobuo N.	4. 巻 27
2. 論文標題 Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1185 ~ 1193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41594-020-00518-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 Yamasaki Akinori, Alam Jahangir Md., Noshiro Daisuke, Hirata Eri, Fujioka Yuko, Suzuki Kuninori, Ohsumi Yoshinori, Noda Nobuo N.	4. 巻 77
2. 論文標題 LiquiditY Is a Critical Determinant for Selective Autophagy of Protein Condensates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 1163 ~ 1175.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2019.12.026	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 Fujioka Yuko, Alam Jahangir Md., Noshiro Daisuke, Mouri Kazunari, Ando Toshio, Okada Yasushi, May Alexander I., Knorr Roland L., Suzuki Kuninori, Ohsumi Yoshinori, Noda Nobuo N.	4. 巻 578
2. 論文標題 Phase separation organizes the site of autophagosome formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 301 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-1977-6	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 -

1. 著者名 Reo Kurusu, Yuki Fujimoto, Hideaki Morishita, Daisuke Noshiro, Shuhei Takada, Koji Yamano, Hideaki Tanaka, Ritsuko Arai, Shun Kageyama, Tomoko Funakoshi, Satoko Komatsu-Hitrota, Hikari Taka, Saiko Kazuno, Yoshiki Miura, Masato Koike, Toshifumi Wakai, Satoshi Waguri, Nobuo N Noda, Masaaki Komatsu	4. 巻
2. 論文標題 Integrated proteomics identifies p62-dependent selective autophagy of the supramolecular vault complex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Developmental Cell	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) 10.1016/j.devcel.2023.04.015	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 Ryo Ikeda, Daisuke Noshiro, Hideaki Morishita, Shuhei Takada, Shun Kageyama, Yuko Fujioka, Tomoko Funakoshi, Satoko Komatsu-Hirota, Ritsuko Arai, Elena Ryzhii, Manabu Abe, Tomoaki Koga, Hozumi Motohashi, Mitsuyoshi Nakao, Kenji Sakimura, Arata Horii, Satoshi Waguri, Yoshinobu Ichimura, Nobuo N Noda, Masaaki Komatsu	4. 巻
2. 論文標題 Phosphorylation of phase-separated p62 bodies by ULK1 activates a redox-independent stress response	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	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) 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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 能代大輔
2. 発表標題 高速原子間力顕微鏡によるオートファジー関連タンパク質の動態観察
3. 学会等名 日本顕微鏡学会学際的顕微研究領域若手研究部会2021年度WEBシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎章徳、Jahangir MD. Alam、能代大輔、平田恵理、藤岡優子、Alexander I. May、鈴木邦律、大隅良典、野田展生
2. 発表標題 カーゴの流動性が選択的オートファジーでの分解を左右する
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蔭山俊、Sigurdur Gudmundsson、曾友深、一村義信、田村直輝、數野彩子、上野隆、三浦芳樹、能代大輔、阿部学、水島恒裕、三浦信明、奥田修二郎、本橋ほづみ、Jin-A Lee、崎村建司、大江知之、野田展生、和栗聡、Eeva-Liisa Eskelinen、小松雅明
2. 発表標題 p62顆粒はオートファゴソーム形成とストレス応答の足場として働く機能的液滴である
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 能代大輔、藤岡優子、鈴木浩典、安藤敏夫、野田展生
2. 発表標題 高速原子間力顕微鏡を用いたオートファジー関連タンパク質のイメージング
3. 学会等名 第13回オートファジー研究会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Daisuke Noshiro, Hironori Suzuki, Yuko Fujioka, Nobuo N. Noda
2. 発表標題 Dual observation of autophagy-related proteins by combined high-speed AFM and fluorescence microscope
3. 学会等名 第3回オートファジー討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 能代大輔、鈴木浩典、藤岡優子、野田展生
2. 発表標題 高速AFMを用いた選択的オートファジー関連タンパク質Atg11の観察
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Ikeda, Yoshinobu Ichimura, Daisuke Noshiro, Hideaki Morishita, Shuhei Takada, Tomoko Funakoshi, Satoko Komatsu-Hirota, Shun Kageyama, Ritsuko Arai, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Arata Horii, Satoshi Waguri
2. 発表標題 ULK1/2-mediated p62-phosphorylation at Ser349 is physiologically important for NRF2 activation
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Autophagy (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石村亮輔、能代大輔、植村武文、和栗聡、野田展生、小松雅明
2. 発表標題 UFM1システム:AlphaFold2構造予測からわかったUFM1システムの作動原理
3. 学会等名 第30回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田良、一村義信、森下英晃、能代大輔、船越智子、小松聡子、蔭山俊、野田展生、小松雅明
2. 発表標題 ULK1キナーゼによるp62の液-液相分離制御
3. 学会等名 第30回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 能代大輔、野田展生	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学 2021年8月号 Vol.39 No.13	

1. 著者名 能代大輔、野田展生	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学増刊 Vol.38 No.5	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>北海道大学遺伝子病制御研究所生命分子機構分野ホームページ  <a href="https://mechanism.igm.hokudai.ac.jp/">https://mechanism.igm.hokudai.ac.jp/</a>          Researchmap研究者プロフィール  <a href="https://researchmap.jp/noshirodaisuke">https://researchmap.jp/noshirodaisuke</a>          ORCID  <a href="https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7024-2054">https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7024-2054</a></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
--	---------------------------	-----------------------	----

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