

令和 3 年 8 月 24 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16615

研究課題名（和文）新規のシグナル伝達経路による乳癌および婦人科癌の悪性形質制御機構

研究課題名（英文）Molecular mechanisms of CLDN-ER axis regulating the breast and endometrial cancer progression

研究代表者

杉本 幸太郎（Sugimoto, Kotaro）

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：40791009

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：細胞間接着分子クローディン-6から核内受容体に至る新規のシグナル経路を発見し、これが幹細胞の上皮分化トリガーとなることを示した。続いてクローディン-6が子宮体癌の予後不良因子であることを明らかにした。さらにそのメカニズムは、クローディン-6から核内受容体のひとつであるエストロゲン受容体に至るシグナルが異常活性化していることに起因することを解明した。また乳癌ではクローディン-6と近縁名クローディン-4から別の核内受容体である肝X受容体へのシグナルが異常活性化しているという示唆的結果を得ている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核内受容体は天然の脂質リガンドによって活性化されるが、リン酸化などの翻訳後修飾によっても制御されている。前者は比較的によく研究されていたが、後者はあまりよく解っていない。本研究では核内受容体の異常リン酸化が腫瘍の悪性形質制御に影響することを明らかにし、これが新規診断マーカーであると共に潜在的な治療標的である可能性が示唆された。本研究は新規創薬など個別化がん治療戦略の発展に寄与するものである。

研究成果の概要（英文）：We discovered a novel signaling pathway from the tight junction protein claudin-6 and ending to nuclear receptors, which triggers the epithelial differentiation of stem cells. We subsequently showed that claudin-6 is a poor prognostic factor for uterine cancer. In addition, we found that the mechanism is due to the abnormal activation of a signaling pathway between claudin-6 and estrogen receptor-alpha, one of the nuclear receptors. On the other hand, in breast cancer, abnormal activation and its involvement in cancer progression of the signal from claudin-4 to another nuclear receptor, the liver X receptor, has also been suggested.

研究分野：実験病理学

キーワード：がん 細胞間接着 核内受容体 乳癌 子宮体癌

1. 研究開始当初の背景

個体の発生、恒常性維持、および病的状態に対する応答には、細胞が置かれた外的環境を感知しそれに応じて遺伝子の転写を調節することが必要である。これは主に細胞膜に存在する様々な分子(受容体など)に端を発するシグナル伝達が、最終的に転写因子の状態を変化させることによって達成される。シグナルの起点としてホルモンやサイトカインなどの液性因子、細胞間接着、および細胞基質間接着があり、そのうち液性因子によるシグナル伝達は比較的よく解明されているが、細胞間接着や細胞基質間接着による転写調節機構の解明は相対的に立ち遅れている。以前我々は細胞間接着分子クローディン-6 (CLDN6)が幹細胞の上皮分化トリガーとして機能することを報告した(Sugimoto et al., *PLoS ONE*, 2013)。CLDN6 による幹細胞の上皮分化誘導過程で誘導される分子群は転写因子レチノイン酸受容体(RARs)による上皮分化誘導で発現する分子群と類似しており、CLDN6 シグナルが RARs に帰結あるいはレチノイン酸シグナルとクロストークする可能性が考えられた。また同時に CLDN6 が子宮体がんの悪性形質を増強すること、およびその作用がエストロゲン受容体(ER α)依存性であることを発見した。以上より CLDN6 シグナルが ER α の活性化を介して子宮体がんの進展に寄与する可能性も示唆されていた。

2. 研究の目的

そこで本研究では、細胞間接着から核内受容体に至るシグナル伝達経路を明らかにすると共に、エストロゲン受容体が進展に関わっている子宮体癌と乳癌について、同経路の関与を解明することを目指した。

3. 研究の方法

以下研究成果に示すように、マウス F9 幹細胞、ヒト乳癌細胞株 MCF-7、T47D、および MDA-MB-231、ヒト子宮内膜癌細胞株 ECC-1 および Ishikawa などを用い、CLDN6 や ER α などの野生型および変異型を過剰発現させて親株と比較することによって研究を進めた。

4. 研究成果

(1) CLDN6 は対合依存的に SFK/PI3K/AKT を活性化する

私は以前 CLDN6 がマウス F9 幹細胞およびマウス ES 細胞の上皮分化トリガーとしてはたらくことを報告した(Sugimoto et al., *PLoS ONE*, 2013)。その際に誘導される遺伝子群や上皮の形態がレチノイン酸による RAR γ 依存性の分化誘導と酷似していた(Kubota et al., *Exp Cell Res*, 2001)ことから、CLDN6 による分化誘導はレチノイン酸シグナルとクロストーク、あるいは RAR γ に帰結するのではないかと考えた。

CLDN6 による上皮分化シグナルを明らかにするため、まず CLDN6 の様々なドメインを欠損させた変異体および細胞内ドメインのチロシン残基をアラニンに置換した変異体を作製して F9 幹細胞に導入して検討した。その結果上皮分化には CLDN6 の対合に必要な第二細胞外ループ、および C 末端にある第 196 番と第 200 番のチロシン残基が必須であることが解った。続いて免疫沈降法や各種阻害剤を用いた実験により、CLDN6 は第 196 番および第 200 番チロシン残基依存性に Src ファミリーキナーゼ(SFK)と共役することが明らかとなった。また既に報告されている E-カドヘリンによる SFK 活性化と同様に PI3K と AKT を順次リン酸化することも解った。

(2) AKT による RAR γ の第 379 セリンをリン酸化はリガンドに対する感受性を変化させる

次に AKT が RAR γ を活性化するかどうか検討した。GPS3.0 ソフトウェアで予測したところ RAR γ には AKT によってリン酸化されるセリン残基の候補が 10 箇所が存在した。それぞれについてセリンをアラニンに置換したリン酸化不応体を作製し、以前樹立した上皮分化能を欠くノックアウト細胞 F9:*Rara*^{-/-}:*Rarg*^{-/-} (Chiba et al., *J Cell Biol*, 1997)に対して CLDN6 と共にレスキュー導入したところ、第 360 番セリンと第 379 番セリンのアラニン置換体のみが上皮分化を誘導できず、これら 2 つのセリン残基が上皮分化に必要であることが示唆された。続いてこれらのセリン残基をグルタミン酸残基に置換した常時リン酸化体を作製して同様にレスキュー導入すると、第 379 番のグルタミン酸置換体のみが上皮分化誘導を惹起した。また Phos-tag SDS PAGE によるウエスタンブロットで CLDN6 は RAR γ の第 379 番セリン残基を

リン酸化することが示された。さらに脂溶性リガンド除去培地ではこの上皮分化誘導能が失われた一方で、これに全トランスレチノイン酸(ATRA)を加えると、通常 F9 の上皮分化誘導には 200-1,000 nM の ATRA が必要であるが、RAR γ の第 379 番セリンがリン酸化されている場合には 1 nM でも顕著な上皮化を認めた。以上より同セリンリン酸化は RAR γ の ATRA に対する感受性を亢進させることで下流遺伝子群の発現を変化させ、F9 幹細胞を上皮分化させていることが明らかとなった。

AR	LTKLLDSVQPTARELHQFT	PPARa	LLQKMADLRQLVTEHAQLV
CAR	LLGLLAEELRSINEAYGYQI	PPARd	LLQKMADLRQLVTEHAQNM
● COUPTFa	LLLRLPSLRTVSSSVIEQL	PPARg	LLQKMTDLRQIVTEHVQLL
● COUPTFb	LLLRLPSLRTVSSSVIEQL	PR	LTKLLDNLHDLVKQLHLYC
COUPTFg	LLLRLPALRAVPASLISQL	PXR	IMAMLTSLRSINAQHTQRL
DAX1	LNSTLFLRRFINANVIAEL	● RARa	MLMKITDLRSISAKGAERV
● ERa	LLLILSHIRHMSNKGMEHL	● RARb	ILMKITDLRSISAKGAERV
● ERb	LLMLLSHVRHASNKGMEHL	● RARg	MLMKITDLRGISAKGAERA
ERRa	LLLTPLLRQTAKVLAHF	REVERBa	LLLKLPLDLRTLNNMHSEKL
ERRb	LLLTPLLRQTAAKAVQHF	REVERBb	LLLKLPLDLRSLNMMHSEEL
● ERRg	MLMTLPLLRQTSKAVQHF	RORa	LICKVSTLRALCGRHTEKL
FXR	LLGRLTELRTFNHHAAML	RORb	LIAKIPITAVCNLHGEKL
GFNF	LMMCLPEIRYIAGKMVNP	RORg	KLPPKGLRSLCSQHVERL
GR	LTKLLDSMHEVVENLLNYC	RXRa	LLLRLPALRSIGLKCLEHL
HNF4a	LLLLPTLQSIWQMIQEI	RXRb	LLLRLPALRSIGLKCLEHL
HNF4g	LLLLPTLQSIWQMIQEI	RXRg	LLLRLPALRSIGLKCLEHL
● LRHI	LLLRLPEIRAIMQAEEYL	● SF1	LLLCLVEVRALSMQAKEYL
● LXRa	MLMKLVSLRSLSSVHSEQV	SHP	VLLTASTLKSIPSTLLGDL
● LXRb	MLMKLVSLRSLSSVHSEQV	● TLX	LLLLLPAALRSISPSTIEEV
MR	LTKLLDSMHDLVSDLLLEFC	TR2	LLLRLPALRLMNAITTEEL
NGF1B	LLGKLPPELRLCTQGLQRI	● TR4	ILVRLPALRLMSSNITEEL
NOR1	VLGALVELRKICTLGLQRI	TRa	LLMKVTDLRMIGACHASRF
NURR1	LLGKLPPELRLCTQGLQRI	TRb	LLMKVTDLRMIGACHASRF
PNR	LLLRLPSLRFITAERIELL	VDR	MIQKLADLRSLNEEHSKQY

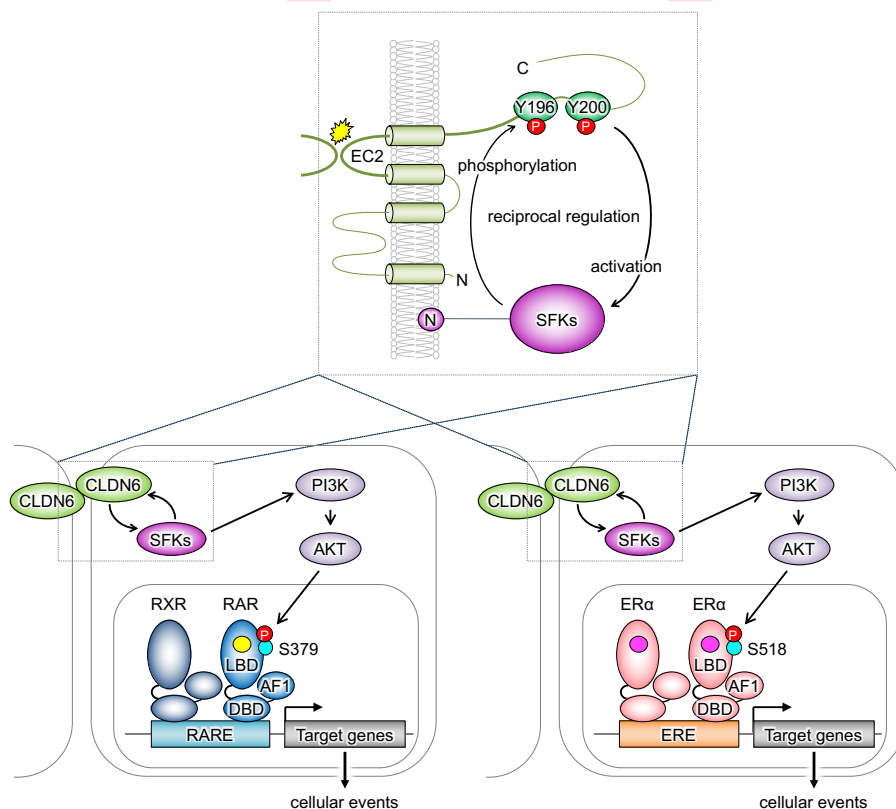


図 1. CLDN6 シグナルは核内受容体のセリンリン酸化に帰結する

上) 48 種類ある核内受容体スーパーファミリーのうち 14 種類で、CLDN6 シグナルの標的となりうる AKT 依存性セリンリン酸化コンセンサス配列残基が保存されている。

下) CLDN6 は EC2 による対合に依存して SFK と共役し、PI3K/AKT を順にリン酸化して、マウス幹細胞では RAR γ を、ヒト乳がん細胞では ER α をセリンリン酸化する。セリンリン酸化によって RAR γ や ER α はリガンドに対する感受性が上昇し、標的遺伝子の転写を活性化する。

(3) CLDN6 シグナルは ER α も標的とする

第 379 番セリンを含む AKT 依存性リン酸化コンセンサス配列は RAR γ のみならず、ヒトで 48 種類ある核内受容体スーパーファミリーのうち 14 種類で保存されていた(図 1 上)。またマウスからゼブラフィッシュに至るまで脊椎動物の RAR ファミリー(典型的には RAR α , RAR β , RAR γ の 3 種)でも保存されており、さらに無脊椎動物のホモログやアナログにも分布していた。よってこのシグナル経路は RAR γ による上皮分化のみならず、他の核内受容体の活性化を介して多様な生命現象を制御する可能性が示唆された。そこで次にヒト乳がん細胞株 MCF-7 細胞を用いて同経路が ER α のセリンリン酸化を惹起するかどうか検証した。マウス RAR γ の第 379 番セリンに相当するヒト ER α のアミノ酸は第 518 番セリンである。RAR γ の場合と同様にアラニン置換体やグルタミン酸置換体を作製して検証したところ、MCF-7 においても CLDN6 シグナルは SFK と共役して AKT 依存性に ER α 第 518 番セリンをリン酸化し、ER 標的遺伝子の転写を活性化することが解った。よって少なくとも 2 つの動物種と核内受容体において CLDN6-核内受容体経路が存在することが確認された(図 1 下)。

(4) CLDN6-ER α 経路は子宮体がんの悪性形質を増強する

次に私は CLDN6-核内受容体経路による細胞制御が他の生命現象においてもみられるか検証しようと試みた。The Cancer Genome Atlas データベース(<https://portal.gdc.cancer.gov>)によると、mRNA レベルでの CLDN6 高発現は子宮体がんの予後不良因子であることが示唆された。そこでホルマリン固定パラフィン包埋手術標本を免疫組織化学法により染色可能な CLDN6 モノクローナル抗体を開発し、子宮体がん手術症例約 160 例について CLDN6 と生命予後や各種臨床病理学的因子との関連性を統計解析したところ、CLDN6 高発現群の 5 年生存率は 30.0%と、低発現群 89.5%と比較して明らかに低く、また多変量解析でも CLDN6 高発現の相対危険度は 3.5 (95%信頼区間 2.42-9.43; $p=0.014$)と予後不良因子であることが示された(Kojima et al., *Cancers*, 2020)。

続いて培養細胞を用いて子宮体がんにおける CLDN6 の分子機能を解析した。子宮体がん細胞株 ECC-1 および HEC-1A において、CLDN6 過剰発現は細胞増殖能と遊走能を増強させ、ER α コンセンサス標的遺伝子群の発現を亢進させた(図 2 左)。また TALEN を用いたゲノム編集により ER α ノックアウト細胞を樹立して検討したところ、CLDN6 過剰発現による悪性形質増強作用は ER α ノックアウト細胞では観察されなかった。また第 518 番セリンのアラニン置換体はレスキュー効果を示さなかった(図 2 右)。以上より子宮体がん細胞株においても CLDN6 シグナルは MCF-7 と同様に ER α の第 518 番セリンリン酸化に帰結し、このシグナル経路が子宮体がんでは悪性形質増強に作用していることが解明された(Kojima et al., *Mol Cancer Res*, 2021)。

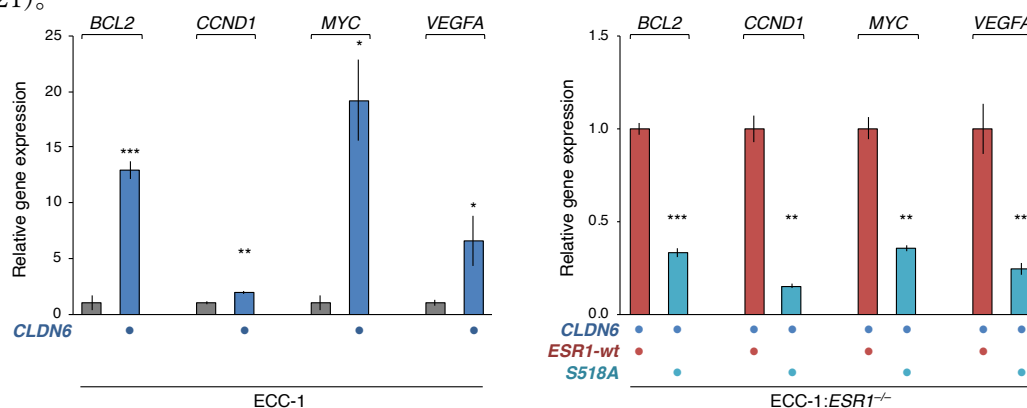


図 2. CLDN6 シグナルは ER α の第 518 セリンリン酸化を介して ER α 下流標的がん関連遺伝子の発現を亢進させる

qRT-PCR の結果を示す。左) ECC-1 細胞に CLDN6 を過剰発現させると、ER α 下流コンセンサスがん関連遺伝子である BCL2, CCND1, MYC, VEGFA48 の発現が亢進する。右) CLDN6 によるこれら遺伝子の発現亢進は、第 518 番セリンのアラニン置換体では消失する。N=3-4, * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。エラーバーは標準偏差を示す。

(5) CLDN4-LXR β 経路は乳がんの悪性形質を増強する可能性がある

子宮体がんのみならず乳がんにおいても ER α が腫瘍の進展に関与する。そこで CLDN6-ER α シグナルが乳がんの悪性形質制御に関わるかどうか検討した。子宮体がんの場合と同様に、乳がん手術検体約 200 例における CLDN6 発現を免疫組織化学で評価したところ、CLDN6 陽性症例は 1 症例のみであった。なお乳がんの 25% で CLDN6 が発現するという先行研究(Xu et al., *Diagn Pathol*, 2012)があるが、我々が検証した結果 CLDN6 抗体は CLDN4 と交差反応を示すことが確認された。そこで乳がんの約 40% で発現し、CLDN6 と進化的に近縁で SFK との共役に必要な細胞内ドメインのチロシン残基が保存されている CLDN4 に着目した。乳がん細胞株のうち高分化でホルモン受容体陽性の MCF-7 と T47D は CLDN4 陽性であり、低分化でトリプルネガティブ乳がんの形質を有する MDA-MB-231 は CLDN4 陰性であった。そこで前 2 者の CLDN4 陽性細胞株では CRISPR 法による CLDN4 ノックアウトを、後者では CLDN4 過剰発現株をそれぞれ樹立して悪性形質を解析した。その結果 CLDN4 は細胞増殖、遊走、および浸潤をそれぞれ正に制御することが解った。続いてこれらの細胞株におけるトランスクリプトームを RNA シークエンスで比較した。その結果 ER α 下流遺伝子群は変化に乏しく、その一方で別の核内受容体である LXR β の下流遺伝子群で発現亢進が認められた。よって乳がんでは CLDN4-LXR β 経路が悪性形質を制御している可能性が示された(投稿準備中)。

(6) まとめ

本研究によって CLDN による細胞間接着シグナルが SFK/PI3K/AKT を介して核内受容体の新規セリンリン酸化に至る新たなシグナル伝達経路が解明された。このシグナル経路は、第一に CLDN6-RAR γ 経路が幹細胞の上皮分化を、第二に CLDN6-ER α 経路が子宮体がんの悪性形質増強を、第三に CLDN4-LXR β 経路が乳がんの進展をそれぞれ制御することが示された。本研究で明らかとなった AKT 標的となるセリン残基はヒトで 14 種類の核内受容体に保存されていることに加え、様々な動物種ホモログやアナログにも広く分布していることから、本シグナル経路が発生、恒常性維持、炎症、および腫瘍の進展など様々な生命現象に関与している可能性が考えられると共に、疾患の創薬標的としての有用性も期待される(Sugimoto et al., *Tissue Barriers*, 2021)。

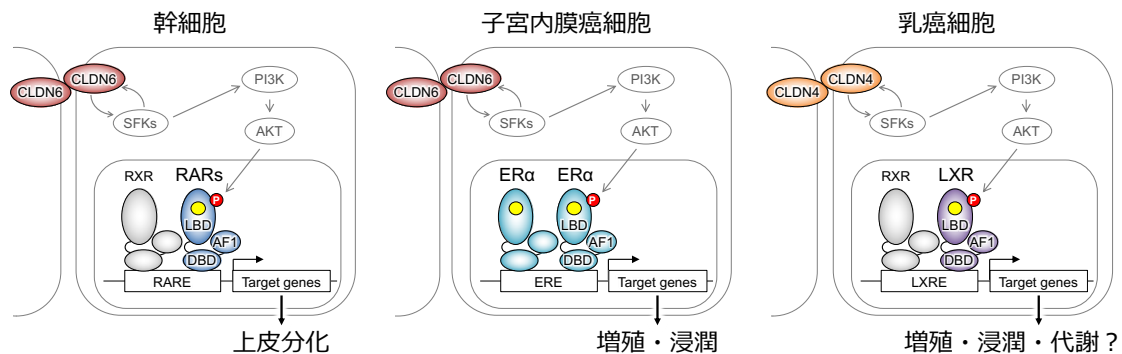


図 3. CLDN-核内受容体経路による細胞制御

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 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Rahman Abidur, Kobayashi Makoto, Sugimoto Kotaro, Endo Yuta, Kojima Manabu, Furukawa Shigenori, Watanabe Takafumi, Soeda Shu, Hashimoto Yuko, Fujimori Keiya, Chiba Hideki	4. 巻 22
2. 論文標題 Reduced Claudin-12 Expression Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3774 ~ 3774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073774	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 Sugimoto Kotaro, Chiba Hideki	4. 巻 in press
2. 論文標題 The claudin?transcription factor signaling pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue Barriers	6. 最初と最後の頁 1908109 ~ 1908109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21688370.2021.1908109	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 Ogawa Masahito, Geng Fan-Suo, Humphreys David T., Kristianto Esther, Sheng Delicia Z., Hui Subhra P., Zhang Yuxi, Sugimoto Kotaro, Nakayama Maki, Zheng Dawei, Hesselson Daniel, Hodson Mark P., Bogdanovic Ozren, Kikuchi Kazu	4. 巻 372
2. 論文標題 Kruppel-like factor 1 is a core cardiomyogenic trigger in zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 201 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abe2762	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 Yamazaki Morio, Sugimoto Kotaro, Mabuchi Yo, Yamashita Rina, Ichikawa-Tomikawa Naoki, Kaneko Tetsuharu, Akazawa Chihiro, Hasegawa Hiroshi, Imura Tetsuya, Chiba Hideki	4. 巻 9
2. 論文標題 Soluble JAM-C Ectodomain Serves as the Niche for Adipose-Derived Stromal/Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 278 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9030278	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 Kojima Manabu, Sugimoto Kotaro, Kobayashi Makoto, Ichikawa-Tomikawa Naoki, Kashiwagi Korehito, Watanabe Takafumi, Soeda Shu, Fujimori Keiya, Chiba Hideki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Aberrant Claudin-6?Adhesion Signaling Promotes Endometrial Cancer Progression via Estrogen Receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0835	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 Chiba Hideki, Ichikawa Tomikawa Naoki, Imura Tetsuya, Sugimoto Kotaro	4. 巻 in press
2. 論文標題 The region selective regulation of endothelial claudin 5 expression and signaling in brain health and disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30357	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 Sugimoto Kotaro, Ichikawa-Tomikawa Naoki, Nishiura Keisuke, Kunii Yasuto, Sano Yasuteru, Shimizu Fumitaka, Kakita Akiyoshi, Kanda Takashi, Imura Tetsuya, Chiba Hideki	4. 巻 22
2. 論文標題 Serotonin/5-HT1A Signaling in the Neurovascular Unit Regulates Endothelial CLDN5 Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 254 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010254	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 Kojima Manabu, Sugimoto Kotaro, Tanaka Mizuko, Endo Yuta, Kato Hitomi, Honda Tsuyoshi, Furukawa Shigenori, Nishiyama Hiroshi, Watanabe Takafumi, Soeda Shu, Fujimori Keiya, Chiba Hideki	4. 巻 12
2. 論文標題 Prognostic Significance of Aberrant Claudin-6 Expression in Endometrial Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2748 ~ 2748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12102748	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 Suzuki Takato, Nishiyama Kyoko, Kawata Koji, Sugimoto Kotaro, Isome Masato, Suzuki Shigeo, Nozawa Ruriko, Ichikawa Yoko, Watanabe Yoshihisa, Suzutani Tatsuo	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of the Lactococcus Lactis 11/19-B1 Strain on Atopic Dermatitis in a Clinical Test and Mouse Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 763 ~ 763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12030763	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 Sugimoto Kotaro, Ichikawa-Tomikawa Naoki, Kashiwagi Korehito, Endo Chihiro, Tanaka Satoshi, Sawada Norimasa, Watabe Tetsuya, Higashi Tomohito, Chiba Hideki	4. 巻 116
2. 論文標題 Cell adhesion signals regulate the nuclear receptor activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 24600 ~ 24609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1913346116	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 杉本 幸太郎
2. 発表標題 クローニン-6による子宮体癌の悪性形質増強機構
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉本 幸太郎
2. 発表標題 組織再生の最前線 - ゼブラフィッシュ
3. 学会等名 日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本 幸太郎
2. 発表標題 タイト結合分子クローディングに対するモノクローナル抗体の樹立とその応用
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 女性ホルモン依存性がんの悪性度及び予後の判定のためのバイオマーカー	発明者 杉本 幸太郎、千葉 英樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-182020	出願年 2020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

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