

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2017～2021

課題番号：17KT0049

研究課題名(和文) 深層学習による疾患の超早期発見を可能にする病態発症前モデルの大規模スクリーニング

研究課題名(英文) Large scale screening of pre-pathological models that enable early detection of diseases by deep learning

研究代表者

道上 達男 (Michiue, Tatsuo)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：10282724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年の研究から、腫瘍形成頻度は複数の遺伝子変異の蓄積により上昇することが分かっていたが、明らかになっている具体的な遺伝子セットはまだ少ない。本研究では、ネッタイツメガエルを用い、CRISPR-Cas9系による複数遺伝子同時ノックダウン、更には腫瘍形成個体における遺伝子発現プロファイルを解析することで、新規癌ドライバー遺伝子セットを網羅的に見出すことを目指した。その結果、腫瘍形成アッセイ系が確立され、腫瘍個体腫瘍特異的に発現の減少が見られる新規遺伝子群が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

まだまだ理解が進んでいない癌ドライバー遺伝子セットを多数同定することができれば、癌の未発症状態が把握でき、疾病予測にもつながることが期待できる。また、実際に遺伝子セットの腫瘍形成能を調べる上で、飼育が容易で安価であるネッタイツメガエルを用いたアッセイ系が確立できれば、他の多くの腫瘍形成メカニズム解析にも貢献できると期待できる。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have shown that the frequency of tumorigenesis is increased by multiple gene mutations, but the gene sets have not been fully identified. In this study, we aimed to comprehensively find a novel set of cancer driver genes by multiple gene knocking down by using CRISPR-Cas9 and *Xenopus* as a model animal. We also aimed to analyze the gene expression profile in tumor tissues. As a result, the assay system using *Xenopus* was established, and a novel gene set showing a tumor-specific decrease was found.

研究分野：発生生物学・分子生物学・幹細胞生物学

キーワード：癌ドライバー遺伝子 CRISPR-Cas9システム ネッタイツメガエル 腫瘍形成

1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノム配列の大量解析が可能になった近年、疾患に関連する遺伝子の研究については飛躍的に進展したが、遺伝子と疾患の発症や病態の進行を直接的に説明できるものは少なく、統計的な相関関係のみが示されている事例が多い。癌化や腫瘍化リスクに関連するとみられる遺伝子についても数多く報告されているが、実際の癌の病理組織のゲノム解析からは、それらと相関があると言われている複数の遺伝子に変異がみられることが知られており（いわゆるマルチヒット仮説）。こういった遺伝子の変異の組み合わせが、直接的に腫瘍化を誘導するのか未だによく分かっていない。例えば、抗腫瘍遺伝子 TP53 は腫瘍化と密接に関係していることが知られているが、TP53 単独の変異では腫瘍化の進行は早くなく、実際には他の遺伝子の変異に合わさることにより癌化リスクが増加する。人は生活する中で確率論的に遺伝子の変異が蓄積することが知られており、その癌化リスクは加齢とともに上昇する。先天的な遺伝子変異とは異なり遺伝子変異の蓄積による腫瘍化は、変異遺伝子の配列を調べるだけでは将来の発症を予想することは現状では困難である。しかしながら、もし変異が蓄積しつつある発症前状態から、将来の病態を予想できれば、我が国の国民が安心・安全に生活する上で究極的な予防医学となり得る。これを目指すには、真に腫瘍化を誘導する様々な遺伝子変異セットを知る必要がある。がん発症のリスク遺伝子は、これまで主に家系解析によって行われてきた（例えば乳がんなど）。しかし、家系の分離解析は多大な時間と費用と人的労力がかかる。また、患者数が多い場合は解析が可能だが、患者数が少ない場合や、複数の遺伝的要因が重なることで症状が顕れる疾病については、分離解析は非常に困難である。そのため、様々な癌化に直接関わる遺伝子を大量にスクリーニングするためには、実験による同定法が重要な手段の一つとなる。実験的に大量スクリーニングをする場合、培養細胞を用いたトランスフォーメーションアッセイが有用な手段の一つとなる。しかし、癌形成は多段階の過程を経て進行するうえ、腫瘍には様々な種類が存在することから、スクリーニングの過程で、腫瘍の有無や大きさのみならず、腫瘍の種類を区別しながら網羅的に分類するためには *in vivo* アッセイ、すなわち実際に個体に腫瘍を形成させる必要がある。しかしこれまでに報告されている癌関連遺伝子は数百を超えており、これら関連遺伝子の無数の組み合わせ変異をマウスに導入して検証するにはコスト的に極めて困難である。

次に取り組むべき課題は、腫瘍化を誘導する遺伝子変異セットの全てに変異が入る一歩手前の発症前状態の細胞の発現測定から、将来の病態予測へと繋げることである。これについては、人工知能に用いられる深層学習を適応することが有効である。深層学習は、既に医療画像診断の分野で実用化されつつあるが、癌など発症に至るプロセスの生体データの測定が困難な疾患については、発症前状態の測定データと発症後の病態の関連付けが十分でなく、その適応はあまり進んでいない。発症前の患者データは日本各地で推進されているコホート研究により蓄積されつつあるが、腫瘍化に至るまでの長い年月の追跡が必要な上に、数万人単位の大規模な追跡調査においても深層学習で求められる十分な関連付けデータを得られる症例数に達するのは極めて難しい。またそれらコホートで蓄積される疾患発症前の生体材料は血液であることが多く、癌の発症前の原発組織が残されていることは極めてまれである。ある腫瘍の発症前状態から将来を予想するには、発症前状態の原発組織ならびに発症に至るまでの各組織の遺伝子発現プロファイルが必要であるが、患者の時間を巻き戻す事が不可能であるため、コホート研究のみではパラメータ学習に必要な発症前の生体データを入手することは困難である。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本課題では、大規模に人工的な発症前状態を創出し、発症前状態と発症後病態のペアを多数同定することにより、発症前状態から将来の病態予測を可能とさせる先進的な予防医療のストラテジーの提供を目的とした。具体的には、簡便な飼育ができるモデル生物であるネッタイツメガエルを用い、癌関連遺伝子を破壊するための CRISPR/gRNA カクテルを胚に導入し腫瘍化の有無を調べることにより、癌発症の遺伝子セットを同定する。ここで見出した腫瘍化遺伝子のセットから 1 つ減らしたセットで癌化がおこるかどうかを調べるとともに、その個体の細胞の全遺伝子発現プロファイルを取得することを通し、発症前状態を多次元データとして蓄積することを目的とする。先行研究から、ネッタイツメガエル初期胚における背側・腹側割球、動物・植物割球に gRNA の打ち分けをすることで、腫瘍の形成頻度、及び腫瘍の種類に差が出ることが示されている。なかでも家族性大腸腺腫症 (FAP) の原因遺伝子である APC の遺伝子破壊では、gRNA の微量注入約二週間後に、観察が容易な幼生期の腸で腫瘍が見られる事が報告されている。そこで、本課題でも、このアッセイ系を利用し、がんクリニカルシーケンスの対象とされている癌関連遺伝子をターゲットに、どの組み合わせ変異が腫瘍化を誘導するのかについて検討する。また、自然発生的に生じた腫瘍化個体を足がかりに、腫瘍組織・非腫瘍組織由来の RNA を用いた RNAseq 解析を行うことによって、癌ドライバー遺伝子の候補を探ることも行うこととした。

3. 研究の方法

1) 癌ドライバー遺伝子に対する gRNA カクテルのインジェクションによる腫瘍形成個体のスクリーニング

キャンサーリストの中から典型的な癌ドライバーと思われる 20 遺伝子について、gRNA を設計した。そのうち、すでにドライバー遺伝子のセットとして知られる APC, TP53, SMAD4.1 の gRNA について、混合したカクテルをインジェクションした。またこのとき、色素形成に関わるチロシナーゼ遺伝子に対する gRNA を加え、注入・遺伝子改変実験に対するコントロールとした。設計した gRNA は受託により人工合成したものを使用した (integrated DNA technology (IDT) 社)。また、gRNA と同時に注入する Cas9 タンパク質についても、同様に IDT 社から販売されているものを使用した。gRNA-Cas9 混合液は、ネッタイツメガエルの受精卵にマイクロインジェクターを用いて注入し、培養液中で培養し、おおむね 2 週間経過後の幼生について、腫瘍形成の有無を実体顕微鏡下で観察することによってスクリーニングした。変異導入の確認については、変異挿入部分を含むゲノム領域を PCR によって増幅し、そのままダイレクトシーケンシングを行う。上記と同様の方法で PCR 増幅した断片を熱変性、アニーリング後電気泳動し、増幅バンドの不明瞭化を確認する (いわゆる heteroduplex mobility assay) によって確認した。

2) 大量飼育個体群から見出された腫瘍形成個体における腫瘍部分特異的発現遺伝子の同定と新規癌ドライバー候補遺伝子の推定

腫瘍形成個体・非腫瘍形成個体から切除して得られた腫瘍部分については、組織切片については HE 染色を行い、光学顕微鏡下で観察を行った。また、切除した腫瘍部分・非腫瘍部分については、ISOGEN を用いて totalRNA を回収した。一部については、SuperscriptIII を用いて cDNA 合成を行い、リアルタイム PCR 装置 (StepOnePlus (thermofisher)) によって発現量を解析した。残りの RNA については、2100 バイオアナライザー (agilent) によって品質チェックを行った後、フィルジェンの受託解析により RNA-seq 解析の raw data を取得した。これについて、quality check, refseq を用いたマッピング、遺伝子アノテーションを行った後リードカウント情報を得て TPM を算出した。この情報を用いて成果に示すような様々な解析を行った。

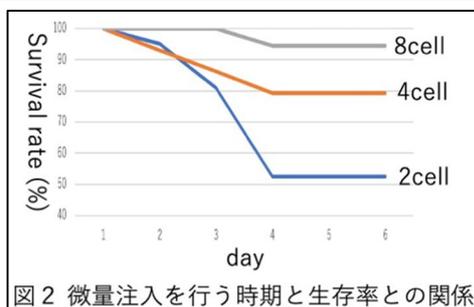
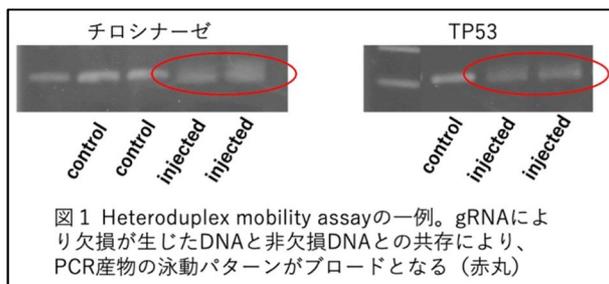
4. 研究成果

1) 癌ドライバー遺伝子に対する gRNA カクテルのインジェクションによる腫瘍形成個体のスクリーニング

まず、カクテルインジェクションの前提として、複数遺伝子を同時にノックダウンするためには gRNA も同時に注入する必要がある。経験的に、gRNA の注入量が多いほど変異効率が上がるが、その一方で核酸自体の細胞毒性のため注入する gRNA の総量には限界がある。そこで、加える gRNA の種類を増やした際の変異導入効率をチロシナーゼ遺伝子を指標にして測定したところ、予想通り加える gRNA の種類の増加に依存して変異効率が減少したが、5 種類混合時でも約 15 パーセントの変異効率が認められた。その後はインジェクション技術そのものの向上により、概ね 6 割程度の変異効率を得ることができ、カクテルインジェクションにおける根本的な課題はないと結論づけた。

次に、APC, TP53, SMAD4.1 の 3 種の gRNA を混合したカクテルをインジェクションし、当該領域のゲノムシーケンスによる変異導入効率を調べるとともに、腫瘍形成個体のスクリーニングを行った。まず各遺伝子の変異導入効率については、ゲノム DNA を鋳型にした PCR 産物のダイレクトシーケンス、あるいは heretoduplex mobility assay (図 1) を行い、一部変異導入効率の低い遺伝子については gRNA を再設計するなどし、最終的にはいずれの遺伝子も十分な変異導入が見られることを確認した。また、注入個体の致死率を調べたところ、1-2 細胞期でのインジェクションに比べ 8 細胞期での注入致死率が高いことを見出したことから、注入時期は少し遅めに設定した方が良いことも見出した (図 2)。

続いて、カクテルインジェクションを行った個体について、幼生期まで飼育した後、腫瘍形成が見られるかどうかを観察したところ、幼生において、眼の異常形成を引き起こすような個体が複数観察された (図 3)。また、別の文脈で腫瘍形成に関わることが示唆されている新規遺伝子 (geneA とする) について gRNA の微量注入による表現型を観察したところ、やはり頭部形成、あるいは目の形成に異常をきたす個体が多く得られた。ただ、これまで数千個体に及ぶスクリーニングを続けてきたが、上記の通りスクリーニングに足りる程度の変異導入がされているにもかかわらず、先行研究に見られるような明確な腫瘍個体は得ることができていない。この理由の一つはカクテルの微量注入領域の違い、あるいは注入量の違い



などが考えられるが、注入量については上記の通り致死性も考えられるため、簡単には解決できなかったというのが現状である。そのため、当初は予定していなかった、自発的に腫瘍が形成された成体から組織を採取し、遺伝子の発現状況を調べることを通して新規癌ドライバー遺伝子セットの同定を目指した。

2) 大量飼育個体群から見出された腫瘍形成個体における腫瘍部分特異的発現遺伝子の同定と新規癌ドライバー候補遺伝子の推定

広島大学附属両生類研究センターでは、ナチュラルバイオリソース事業の一環で、各機関に分与するためのネットイヅメガエルが維持管理されている。その中で、自然誘発的に腫瘍を形成する個体が一定頻度で見出される。これら腫瘍化形成個体について、どのコロニーから腫瘍化個体が出現するかについて調べたところ、いくつかのコロニーについては同一コロニーから複数の腫瘍化個体が見出され、特に NH-VIII-7 については、19 個体のうち 4 個体というかなり高頻度での腫瘍形成率が確認された。また、腫瘍形成個体の腫瘍部を組織学的に検討したところ、黒石状の結節状構造、あるいは嚢胞様構造が観察された(図4)。

次に、腫瘍化個体 5 個体 (NH-VIII-7a, NH-VIII-7b, NH-III-4, IC-III-10a, IC-III-10b) から

腫瘍部分 非腫瘍部分について組織を抽出し、total RNA を抽出した。同様に、腫瘍化個体と比較的類縁の非腫瘍化個体 2 個体 (NH-X-4, IC-3) から、腫瘍化個体の腫瘍形成部に相当する領域 非腫瘍部分に相当する部分からそれぞれ同様に組織を抽出して total RNA を抽出した。

(a) これらを用い、これまで着目した TP53, APC, kras, Smad4.1 の発現変動があるかどうかを RT-qPCR 解析によって確かめた(図5)。NH 系統 3 個体では、TP53 の腫瘍組織における発現量が非腫瘍組織に比べ 3~10 倍程度高かった。また kras も発現の増加が 3 腫瘍組織共通に見られたが、APC の発現はまちまちだった。なお、非腫瘍個体 (NH-X-4) における遺伝子発現を同様に調べたところ、腫瘍部分における TP53 の発現上昇は非腫瘍領域とほぼ同じであったことから、やはり TP53 の発現は腫瘍組織特異的に見られることが明らかとなった。一方、IC 系統においては、APC, TP43, kras, Smad4.1 の発現がいずれの個体でも増加しており、特に Smad4.1 は 10~20 倍の増加、APC は 5 倍程度の増加が見られた。これは NH 系統の腫瘍形成個体とは傾向が異なっており、興味深い。

(b) 次に、NH-VIII-7a NH-X-4, IC-III-10a, IC-V-3 の各腫瘍部(腫瘍相当部)、非腫瘍部から抽出した RNA、計 8 サンプルを用いて RNA-seq 解析を用い、各サンプルにおける遺伝子発現の状況を網羅的に調べた。次に、腫瘍組織のみで特異的に発現が「少ない」遺伝子を同定すべく解析を進めた。実際には腫瘍組織のみで発現量が多い遺伝子も多数見出されるが、ここでは新規候補セットについてノックダウン実験を行うことを想定して特異的に発現が下がるもののみをまずは同定することとした。

まず、上記 8 サンプルについて TPM 値を算出した。次に、これらの発現量、あるいは遺伝子発現量のランクをサンプル間で比較することによりクラスタリング解析を行った。その結果、個体間



図3 カクテルインジェクションにより眼が異常肥大した個体の一例

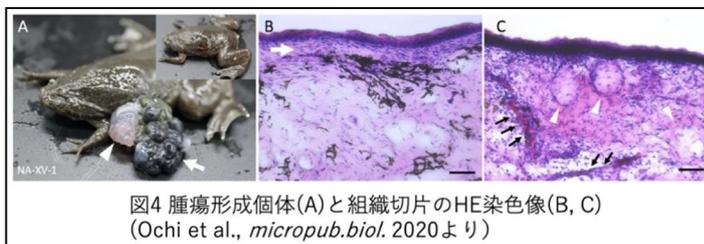


図4 腫瘍形成個体(A)と組織切片のHE染色像(B, C) (Ochi et al., micropub.biol. 2020より)

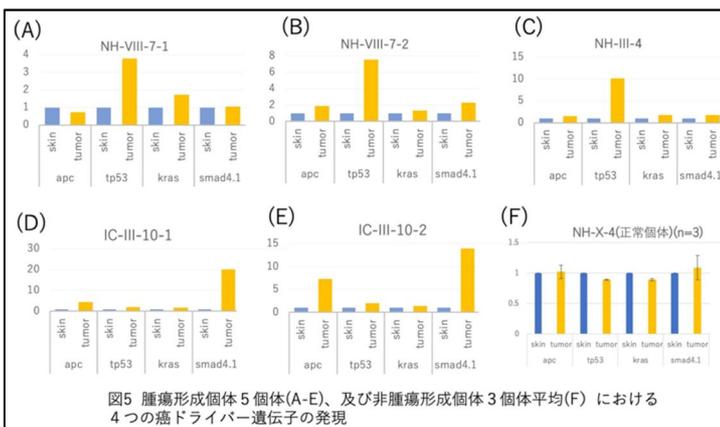


図5 腫瘍形成個体 5 個体(A-E)、及び非腫瘍形成個体 3 個体平均(F) における 4 つの癌ドライバー遺伝子の発現

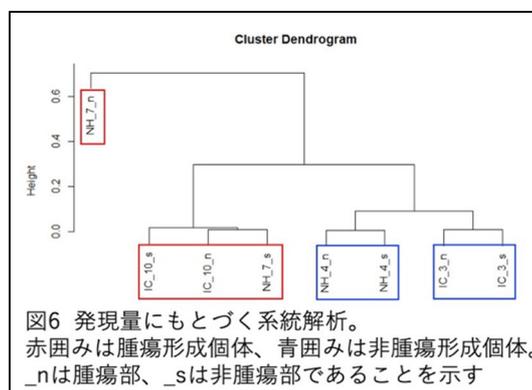


図6 発現量にもとづく系統解析。赤囲みは腫瘍形成個体、青囲みは非腫瘍形成個体。_nは腫瘍部、_sは非腫瘍部であることを示す

の類似性の方が腫瘍間の類似性よりも高いが、発現量によるクラスタリングでは NH 系統の腫瘍組織のみ特徴的であるという結果を得た(図6)。次に、この腫瘍組織において特徴的に発現量が低い遺伝子を選出する目的で、各サンプル間での発現量の変動プロファイルから全遺伝子を 13 のクラスターに分類すると、その中に実際に腫瘍形成個体・腫瘍部のみで特徴的に遺伝子発現が低い、約 1000 遺伝子から構成されるクラスターが見出された(図7)。更に候補遺伝子を絞るため、改めて発現量を横軸、非腫瘍部分との比を縦軸に示した MA プロット(図8)から、より変動率の大きく発現量も多いものを 68 遺伝子選んだ上で、カクテル gRNA 選定の際に用いたキャンサーパネルのリスト、またヒト基底細胞癌(皮膚癌)における発現データベースにおいて同様に発現量が低下する遺伝子のリストに含まれるかどうかを調べることにより(図9)、候補遺伝子を FoxA1, FoxI1, CA8, PPP1R1B の 4 つに絞り込むことができた。興味深いことに、これらの遺伝子はいずれも(1)で検討した 4 つの遺伝子は含まれておらず、全て新しく同定された遺伝子である。

更に、新たな腫瘍形成個体 2 個体、NH-III-4、NH-V-1、また非腫瘍形成個体(NH-X-5、2 個体)について、2 回目の RNA-seq 解析を行った。クラスタリング解析では、2 回目の実験でもやはり個体間の違いの方が組織間の違いよりも小さかったが、腫瘍化個体と非腫瘍化個体は系統的に近い場所に位置した。このことは、腫瘍形成個体に遺伝子の発現量を特徴づけるなんらかの要因があることを示唆する。ただ現在のところ、その理由ははっきりしていない。次に、1 回目の RNA-seq 解析で腫瘍組織において発現量が低下したと判断した 1050 遺伝子について、同じ発現挙動を示すかどうかを調べたところ、1 回目と 2 回目で異なる発現プロファイルを示す遺伝子が多く見出された。このことは、1 回目と 2 回目に解析した腫瘍組織の性状そのものに違いが存在することを示唆している。次に、改めて 2 回目の RNA-seq 解析のデータのみを用い発現変動プロファイリングを行った。まず、MA プロットから、非腫瘍部に比べて腫瘍組織で特異的に発現が低下する遺伝子が 149 遺伝子選択され、更にクラスタリング解析により、複数の腫瘍組織で共通して発現が変化する遺伝子が 49 遺伝子選択された。ただ、1 回目の解析同様キャンサーパネルのリストに入っているかどうかを調べたが、49 遺伝子の中に該当するものはなかった。この点も、1 回目の腫瘍組織と 2 回目の腫瘍組織の違いを示唆している。とはいえ、いくつかの新たな癌ドライバーセットに含めることができる候補遺伝子(creb1, sp1, pax7, znf490)を見出した。以上の結果については、投稿論文を現在作成している。現在は、一回目の RNA-seq 解析において見出された候補遺伝子である FoxA1, FoxI1, CA8, PPP1R1B について、gRNA を作り、単独、もしくは APC/TP53 に対する gRNA と共注入することにより、腫瘍形成効率が上昇するかどうかを調べている。現在のところは特筆すべき変化は見出せていないが、課題終了後もこの点については継続してスクリーニングを進めていく。

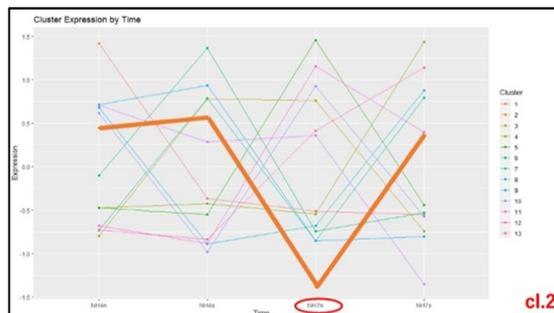


図7 クラスタ解析。クラスター数を13に設定すると、NH7n(腫瘍形成個体・腫瘍部)のみで発現が減少する遺伝子群(約1000遺伝子)が分類される

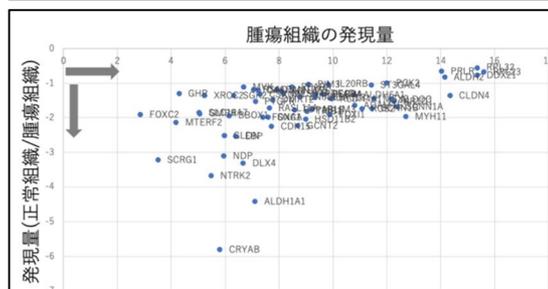


図8 クラスタ解析により選ばれた遺伝子の MAプロット

gene_symbol	panel	BCC	SCC	tra_factor
CRYAB	-	○	○	○
ALDH1A1	-	○	○	-
NTRK2	-	○	○	-
SNCA	-	-	○	○
GCNT2	-	-	○	-
HSD11B2	-	-	○	-
CDK15	-	-	-	○
DLX4	-	-	-	○
MTRF2	-	-	-	○
SCRG1	-	○	○	-
NDP	-	-	-	○
EBP	-	○	-	-
GLDN	-	○	-	-

図9 候補遺伝子の絞り込み(一部のみ示す)。キャンサーパネル遺伝子(panel)、ヒト基底細胞癌(BCC)、ヒト扁平上皮癌(SCC)、転写因子(tra-factor)であるかどうかを考慮する

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 1件）

1. 著者名 Tsukano K, Yamamoto T, Watanabe T, Michiue T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Xenopus Dusp6 modulates FGF signaling precisely to pattern pre-placodal ectoderm.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Developmental Biology	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.ydbio.2022.05.009.	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 Suzuki M, Igawa T, Suzuki N, Ogino H, Ochi H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Spontaneous neoplasia in the western clawed frog <i>Xenopus tropicalis</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MicroPubl Biol.	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） 10.17912/micropub.biology.000294.	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 Yokote N, Suzuki-Kosaka MY, Michiue T, Hara T, Tanegashima K.	4. 巻 63
2. 論文標題 Latrophilin2 is involved in neural crest cell migration and placode patterning in <i>Xenopus laevis</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 29-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1387/ijdb.180184kt.	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8件（うち招待講演 2件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北村和輝
2. 発表標題 CRISPR-Cas9法を用いた、ツメガエル胚におけるがん形成に必要な遺伝子の組み合わせの探索
3. 学会等名 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻・卓越コロキウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北村和輝、道上達男
2. 発表標題 CRISPR/Cas9法を用いた、ツメガエル胚におけるガン形成に必要な遺伝子の組み合わせの探索
3. 学会等名 日本ツメガエル研究集会首都圏支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北村和輝、山元孝佳、越智陽城、道上達男
2. 発表標題 CRISPR/Cas9法を用いた、ツメガエル胚におけるがん形成に必要な遺伝子の組み合わせの探索
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上達男
2. 発表標題 ツメガエル胚の領域規定における細胞張力・細胞形状の関与
3. 学会等名 第五回幹細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上達男、金島 時、中桐悠一郎、山元 孝佳
2. 発表標題 ツメガエル初期発生の外胚葉パターンニングにおける物理的な力の関与
3. 学会等名 第90回日本動物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上達男
2. 発表標題 ツメガエル外胚葉パターンングにおける物理的な力の関与
3. 学会等名 第13回日本ツメガエル研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上 達男, 渡邊 朋子
2. 発表標題 胚パターンングにおけるFam46aのBMPシグナリング調節機構
3. 学会等名 日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平野咲雪、山元孝佳、道上達男
2. 発表標題 アクチン結合タンパク質Lima1を用いたFRET張力センサーの開発
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 道上達男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 裳華房	5. 総ページ数 180ページ
3. 書名 基礎からスタート 大学の生物学	

1. 著者名 嶋田正和、上村慎治、増田建、道上達男（編）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 298
3. 書名 生物学入門 第三版	

〔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	越智 陽城 (Haruki Ochi) (00505787)	山形大学・医学部・准教授 (11501)	

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