

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05357

研究課題名(和文) 癌転移の鍵酵素・CaMKPを分子標的とする低毒性癌転移阻害薬創製のための基礎研究

研究課題名(英文) Basic research for the development of low-toxicity cancer metastasis inhibitors targeting CaMKP, a key enzyme in cancer metastasis

研究代表者

石田 敦彦 (ISHIDA, Atsuhiko)

広島大学・統合生命科学研究所(総)・教授

研究者番号：90212886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らが発見したCaMキナーゼホスファターゼ(CaMKP、別名 PPM1F/POPX2)は、最近の研究により、がん細胞の浸潤・遊走を制御する鍵酵素であることが明らかになってきた。本酵素の特異的阻害剤の探索研究の一環として、最近、ユニークな阻害様式を示す化合物群を同定した。これらの特異的阻害剤は細胞毒性も低いので、副作用の少ないがん転移阻害剤、あるいはその開発のためのリーディング化合物になることが期待できる。本研究計画では、これらの有用性を示すことにより、がん細胞の完全撲滅ではなく、がんの転移・浸潤を効果的に抑制して、がんと共存するという新しい概念に基づく“制がん剤”の可能性を提示する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会にあっては、がんの完全撲滅よりも、がんの病態を制御しつつ、「生活の質」を損なわずに有意義な人生を送るような治療戦略が重要である。その際に必要なのは、がん細胞を殺さないが、がんの転移・浸潤を効果的に抑制するような薬剤である。そのような制がん戦略のための基礎研究として、新たなCaMKP阻害剤として見いだしたgallic acid及びその誘導体に関して、そのユニークな阻害機構を解明するとともに、これらが乳がん細胞の遊走に及ぼす効果、並びにこれらの細胞毒性について検証した。また、以前報告したCaMKP阻害剤についても、乳がん細胞の遊走阻害効果と細胞毒性に関する詳細な検討を行った。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have revealed that CaM kinase phosphatase (CaMKP, also known as PPM1F/POPX2), discovered by our research group, is a key enzyme that regulates invasion and migration of cancer cells. As part of our search for specific inhibitors of this enzyme, we have recently identified a group of compounds that exhibit a unique mode of inhibition. Since these specific inhibitors have low cytotoxicity, they are expected to become leading compounds for the development of cancer metastasis inhibitors with low side effects. By demonstrating the usefulness of these compounds, this research plan presents the possibility of novel "anticancer agents" based on the new concept of coexistence with cancer by effectively inhibiting metastasis and invasion of cancer cells, rather than their complete eradication.

研究分野：生化学

キーワード：ホスファターゼ 阻害剤 遊走 乳がん細胞 細胞毒性 CaMキナーゼ カルボニル化 細胞極性

1. 研究開始当初の背景

CaMKP (POPX2/PPM1F)は1998年にラット脳より、CaM キナーゼ の自己リン酸化部位を脱リン酸化する酵素として、申請者らによって発見・精製された PPM ファミリーに属するセリン/スレオニンプロテインホスファターゼである[JBC 273 (1998) 1904, ABB 640 (2018) 83]。近年、CaMKP とがん細胞の遊走・浸潤との関連が相次いで報告されるようになった。Susila らは乳がん細胞の転移浸潤能が CaMKP をノックダウンすることによって顕著に抑制され、過剰発現によって遊走能が亢進することを明らかにした[Cell Cycle 9 (2010) 179]。一方、Jurmeister らはがんの悪性度とよく相関することが知られている microRNA である miR-200c のターゲット分子を探索し、新たなターゲットとして、FHOD1 と CaMKP を同定した。それらの発現レベルは各種乳がん細胞株や乳がん患者の生検サンプルにおいて miR-200c の発現レベルと逆相関していること、これらが細胞の形態やストレスファイバーの形成、遊走・浸潤能の制御に密接に関わる事などが示された[MCB 32 (2012) 633]。Luo らはがん抑制性の micro RNA である miR-149 のターゲット分子が CaMKP であることを明らかにし、さらに miR-149 による CaMKP の発現阻害が、肝がん細胞の遊走・浸潤を抑制することを示した[Oncotarget 6 (2015) 37808]。またニコチンによる発がんにも CaMKP が深く関わっていることが報告されている[Oncotarget 7 (2016) 77516]。

このように CaMKP が、がんを含む各種疾患の発症に関わりの深いことを示す報告が近年急速に増加してきており、本酵素は新たなドラッグターゲットとして注目されつつある。しかしながら、本酵素を含む PPM ファミリーホスファターゼの特異的阻害剤の報告例は極めて少ない。申請者らは以前より CaMKP 特異的阻害剤の開発を目指した探索的研究を進めており、CaMKP を阻害するが類縁酵素である PPM1A を殆ど阻害しない化合物として、1-amino-8-naphthol-4-sulfonic acid (ANS) 及び1-amino-8-naphthol-2,4-disulfonic acid (ANDS)を同定した [BBRC 363 (2007) 715]。しかしながら、これらの化合物の特異性はまだ十分ではなく、より特異性の高い阻害剤の創製を目指して、東大創薬機構より提供された化合物ライブラリーの更なるスクリーニングを続けていたところ、最近、同様の阻害活性を持つ化合物として、上記ANS/ANDS と全く構造の異なる gallic acid 及びその誘導体を同定した。また、その阻害機構として、通常酵素阻害剤とは異なり、酵素タンパク質のカルボニル化を引き起こすことが明らかとなった。

2. 研究の目的

進行がんの有効な治療法の開発は喫緊の課題であるが、特に今後の高齢化社会にあっては、がんの完全撲滅よりも、がんの病態をうまくコントロールし、「生活の質」を損なわずに意義のある人生を送るような治療戦略がより重要性を増すものと考えられる。その際に必要になってくるのは、がん細胞を殺すことを目的とするのではなく、細胞毒性は弱い、がんの転移・浸潤を効果的に抑制するような薬剤である。副作用の少ない=細胞毒性の低い“制がん剤”開発の社会的意義はまさにこの点にある。そのような新たな制がん戦略のための基礎研究として、本研究計画においては、今般新たに見いだした CaMKP 阻害剤である gallic acid 及びその誘導体に関して、カルボニル化を介するユニークな阻害機構を解明するとともに、これらが乳がん細胞の遊走に及ぼす効果、並びにこれらの細胞毒性について検証した。また、既報の CaMKP 阻害剤である ANS, ANDS についても、乳がん細胞の遊走阻害効果と細胞毒性に関する報告はない。そこで、これらの阻害剤についても、乳がん細胞の遊走阻害効果と細胞毒性に関して、論文発表に耐え得る定量的なデータを取得するとともに、CaMKP 活性との相関についても詳細な検討を行った。併せて遊走阻害の分子機構を検討するため、細胞極性との関係を調べ、また CaMKP の細胞内基質の一つであると考えられる CaMKI に着目した研究も行った。

3. 研究の方法

CaMKP 活性の測定には、リン酸化ペプチド pp10 を基質としたマラカイトグリーンアッセイ法による吸光光度法を用いた。細胞抽出液中の CaMKP 活性の評価には、超音波破碎によって得られた細胞抽出液から、CaMKP を抗 CaMKP 抗体を用いて免疫沈降し、その免疫沈降物中の CaMKP 活性を上記、マラカイトグリーン法によって測定した。同時に免疫沈降物中の CaMKP 量をウェスタン

プロットングによって評価した。タンパク質カルボニル化の検出にはビオチンヒドラジドを使用したウェスタンプロットングを用いた。阻害剤の乳がん細胞遊走阻害活性は、ボイデンチャンバーを用いた Transwell migration assay により、阻害剤処理 22 時間後に遊走した細胞をカウントして遊走率を求めた。細胞毒性は Cell Counting Kit-8 (同仁 CCK-8)を用いた方法、及びトリパンブルー染色を用いた方法により評価した。細胞極性への影響は、乳がん細胞を阻害剤で 22 時間処理した後、F-アクチンを免疫蛍光染色によって可視化し、その染色画像から ImageJ で細胞の長径/短径を定量することにより評価した。

4. 研究成果

1) gallic acid 及びそのアルキルエステルによる CaMKP の特異的阻害について

東大創薬機構から提供された化合物ライブラリーの大規模スクリーニングの結果、ピロガロール骨格を持つ gallic acid が、近縁の PPM1A を殆ど阻害せず、CaMKP を強く阻害することが判明した。そこで細胞膜透過性がより高いと考えられる methyl gallate, ethyl gallate, propyl gallate などのアルキルエステルも併せて検討したところ、これらも同様に CaMKP を特異的に阻害することが分かった。次にこれらの化合物を CaMKP と時間を変えてプレインキュベートし、酵素活性を測定したところ、時間依存的に強く活性を阻害した。この時、ビオチンヒドラジドを用いウェスタンプロットングで酵素タンパク質のカルボニル化を調べたところ、時間依存的に CaMKP が顕著にカルボニル化されていたが、PPM1A のカルボニル化は殆ど認められなかった。SH 基を有するシステナミンや 2-メルカプトエタノールは、このカルボニル化を強く阻害したが、この時、カルボニル化の阻害に伴って CaMKP 活性の阻害も強く抑制された。ピロガロール骨格の 4 位の水酸基をメチル化した化合物では、CaMKP のカルボニル化、酵素活性阻害が共に見られず、CaMKP の阻害には、ピロガロール骨格の 4 位の水酸基が必須であることが示された。これらの結果から、gallic acid 及びそのアルキルエステルによる CaMKP の阻害は、CaMKP タンパク質のカルボニル化反応を介するものであり、このカルボニル化には、何らかのラジカル反応が関与していることが示唆された。

アスコルビン酸 + Fe^{2+} によってタンパク質がカルボニル化されることはよく知られているので、この化学的カルボニル化と ethyl gallate によるカルボニル化を比較してみたところ、カルボニル化の程度は同程度であるにも関わらず、前者では 30%程度の CaMKP 活性の低下が認められたに過ぎなかったのに対し、後者では CaMKP 活性がほぼ完全に消失していた。従って、ethyl gallate によるカルボニル化は、アスコルビン酸 + Fe^{2+} による非特異的なカルボニル化とは異なり、特定の部位、恐らくは活性中心またはその近傍で起こっているであろうと推察された。酵素活性を失った変異酵素では全くカルボニル化が起こらないこと、基質リン酸化ペプチド存在下ではカルボニル化が顕著に亢進すること、このカルボニル化反応には Mn^{2+} や Fe^{2+} , Co^{2+} などの 2 価の金属イオンが必須であったことなどから、CaMKP の活性中心の金属結合部位、基質ペプチド結合部位などの活性中心、またはその近傍に gallic acid 及びそのアルキルエステルが結合し、何らかのラジカル反応を介して近傍のアミノ酸側鎖をカルボニル化する結果、CaMKP 活性が不可逆的に阻害される機構が考えられた。老化などによってタンパク質がカルボニル化され、生理機能に影響を及ぼす例はよく知られているが、阻害剤が酵素をカルボニル化する結果、特異的阻害をもたらす例は、我々の知る限りこれまでに報告例はない。今後、化合物の合成展開をおこない、このような新奇な阻害機構を利用した、より阻害特異性・阻害活性の高い阻害剤をデザインすることができるかも知れない。(以上、第 59 回日本生化学会中四国支部例会・第 91 回日本生化学会大会発表、国際誌論文投稿予定)

更に興味深い点は、これらの化合物のうち、ethyl gallate, propyl gallate は既に酸化防止剤として広く食品添加物に利用されており、その細胞毒性が極めて低いことが確立されているという点である。実際、これらの化合物を用いて、乳がん細胞 MDA-MB-231 細胞の細胞遊走活性に対する影響を評価したところ、細胞毒性を全く示さない濃度範囲で、乳がん細胞の遊走を強く阻害する効果を認めている。従って、今後、これらの化合物の構造を元に、様々な化合物をデザインすることで改良を加え、より効果的な“低毒性がん転移抑制剤”を創製することができるかも知れない。

2) アミノナフトール系 CaMKP 阻害剤 (ANS/ANDS) による乳がん細胞遊走阻害効果について

申請者らが CaMKP 特異的阻害剤として既に報告した ANS/ANDS について、乳がん細胞の遊走に及ぼす効果を検証した。まず細胞遊走と CaMKP の関係を調べるため、遊走活性が異なる 3 種のヒ

ト乳がん細胞株、MDA-MB-231, T47D, MCF-7 について、CaMKP の発現量をウェスタンブロッティングで、活性を免疫沈降/CaMKP アッセイによって調べた。その結果、CaMKP 発現量・CaMKP 活性が高い細胞株ほど、細胞遊走活性も高いことが分かった。次に遊走活性の高い MDA-MB-231 細胞を用い、CaMKP 阻害剤 ANS 及び ANDS と、その構造類似体で CaMKP 阻害活性のないナフチオン酸の細胞遊走に及ぼす効果を調べたところ、ANS 及び ANDS は細胞遊走を顕著に阻害したのに対し ($IC_{50} = 10-20 \mu M$) ナフチオン酸では殆ど阻害が認められなかった。また、この時、2種の異なる手法で細胞毒性を調べたところ、細胞遊走を阻害する濃度範囲では、いずれも全く細胞毒性は認められなかった。またこの時、CaMKP の細胞内基質の一つと考えられる CaMKI のリン酸化状態をリン酸化特異的抗体によるウェスタンブロッティングによって調べたところ、ナフチオン酸処理では、未処理の細胞と CaMKI のリン酸化状態は変化がなかったのに対し、ANS/ANDS 処理の細胞では CaMKI のリン酸化状態が顕著に亢進していた。従って、ANS/ANDS は確かに細胞内の CaMKP 活性を阻害していたものと考えられる。

一方、CaMKP 発現を RNAi により抑制すると、細胞遊走が阻害されるとともに、細胞が極性を失って丸い形のものが多くなることが報告されている。そこで、これら阻害剤の処理によっても同等の変化が見られるかどうかを検証した。細胞の長径/短径比を画像解析によって算出し、比較したところ、CaMKP 阻害活性のないナフチオン酸では未処理細胞と全く変化がなかったのに対し、細胞遊走を顕著に阻害した $10 \mu M$ ANS では長径/短径比が有意に低下していた。CaMKP が細胞のアクチン細胞骨格制御や中心体の位置制御に関わることが報告されているので、これらの CaMKP 阻害剤は CaMKP を阻害することで、細胞遊走に必要な細胞の突起/極性の形成を阻害し、それによって細胞遊走を阻害している可能性が考えられる。

このようにアミノナフトール系 CaMKP 阻害剤も、有意な毒性なくヒト乳がん細胞の遊走を顕著に阻害することから、副作用の少ない“低毒性がん転移抑制剤”の候補化合物、或いはその創製に繋がるリーディング化合物として有望であることが期待される。

(以上、第 43 回日本分子生物学会年会オンライン発表、国際誌論文投稿予定)

3) その他

細胞分化や神経突起伸長などの様々な生命現象に関与する Ca^{2+} /カルモジュリン (CaM) 依存性プロテインキナーゼ I (CaMKI) は、 Ca^{2+} シグナリングの下流で働く Ser/Thr キナーゼであり、細胞内における CaMKP の基質の一つであると考えられる。最近の研究ではアイソフォームの一つである CaMKI と乳がん細胞の転移浸潤との関わりも示唆されている [*Mol. Oncol.* 2 (2008) 327]。そこで CaMKP 阻害剤の乳がん細胞遊走阻害の分子機構を解明するという観点から CaMKI に関する検討も行っていたところ、S296 の自己リン酸化を介して活性化するという、これまで知られている活性化ループのリン酸化部位の CaMK キナーゼによるリン酸化とは異なるユニークな活性化機構を見いだした [*ABB* 688 (2019) 29]。また、CaMKI には 4 種の異なるアイソフォームが存在することを偶々見だし、それらの生化学的性質の違いを明らかにした [*JB* 169 (2021) 445]。

この他、CaMKP と同じ PPM ファミリーに属する PPM1H も膵臓がん細胞の転移浸潤の抑制、乳がんにおける抗がん剤耐性の抑制に関わることが報告されているが [*Cancer Discov.* 1 (2011) 326]、この PPM1H が PKA と CaMKI による二重のリン酸化制御を受けて、Smad1 による転写制御を調節している可能性を示した [*BBRC* 530 (2020) 513]。これらの知見は、今のところ乳がん細胞の遊走浸潤との直接的関与は不明であるが、将来何らかの機能的意義が示唆される可能性もある。

以上、記したような基礎研究の成果を元に、より毒性が低く、且つ効果的にがんの転移・浸潤を抑制する薬剤をデザインすることが出来れば、がん細胞の完全撲滅ではなく、がんの転移・浸潤を効果的に抑制して、がんと共存するという新しいコンセプトに基づくがん治療が可能となる。新奇酵素の発見という申請者ら自身の手になる最も基礎的な研究が端緒となって、社会的にも意義のある新しい臨床応用が誕生するならば、本邦発の基礎科学の底力を世界に発信することが出来る。これこそが本研究計画の究極の目標でもある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tetsuo Hirano, Tomomi Tsuruda, Yuka Tanaka, Hironori Harada, Takeshi Yamazaki, Atsuhiko Ishida	4. 巻 1868
2. 論文標題 Long noncoding RNA CCDC26 as a modulator of transcriptional switching between fetal and embryonic globins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BBA-Molecular Cell Research	6. 最初と最後の頁 118931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2020.118931	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 Ami Oguro, Yasuhiro Ishihara, Ferbian Milas Siswanto, Takeshi Yamazaki, Atsuhiko Ishida, Hiromasa Imaishi, Susumu Imaoka	4. 巻 1866
2. 論文標題 Contribution of DHA diols (19,20-DHDP) produced by cytochrome P450s and soluble epoxide hydrolase to the beneficial effects of DHA supplementation in the brains of rotenone-induced rat models of Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2020.158858	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 Kazutoshi Akizuki, Ayaka Ono, Houcheng Xue, Isamu Kameshita, Atsuhiko Ishida, and Noriyuki Sueyoshi	4. 巻 169
2. 論文標題 Biochemical characterization of four splice variants of mouse Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase I	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 445-458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa117	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 Jin Osawa, Kazutoshi Akizuki, Akari Kashimura, Saki Ueta, Misato Nakatani, Yuiko Inui, Yasushi Shigeri, Atsuhiko Ishida, Isamu Kameshita, Noriyuki Sueyoshi	4. 巻 530
2. 論文標題 Dual phosphorylation of protein phosphatase PPM1H promotes dephosphorylation of Smad1 in cellulo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 513-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.082.	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 Kazutoshi Akizuki, Tomoya Kinumi, Ayaka Ono, Yukako Senga, Jin Osawa, Yasushi Shigeri, Atsuhiko Ishida, Isamu Kameshita, Noriyuki Sueyoshi	4. 巻 688
2. 論文標題 Autoactivation of C-terminally truncated Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) I via CaMK kinase-independent autophosphorylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 29-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2019.05.004.	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 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 秋月一駿、小野彩夏、薛厚丞、亀下勇、末吉紀行、石田敦彦
2. 発表標題 マウスCa ²⁺ /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼI 各種スプライスバリエーションの比較解析
3. 学会等名 第61回日本生化学会中国四国支部例会(誌上及びウェブ開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下田夏緒, 秋月一駿, 平野哲男, 山崎岳, 石原康宏, 谷口隆信, 末吉紀行, 亀下勇, 村井稔幸, 石田敦彦
2. 発表標題 ヒト乳がん細胞の遊走におけるCaMキナーゼホスファターゼの機能的役割
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (オンライン)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大澤仁、仲谷美里、植田早紀、櫻村明理、乾優依子、秋月一駿、茂里康、石田敦彦、亀下勇、末吉紀行
2. 発表標題 Mg ²⁺ /Mn ²⁺ 依存性プロテインホスファターゼ1H (PPM1H)のリン酸化による機能制御
3. 学会等名 第60回日本生化学会中国四国支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大澤仁、仲谷美里、植田早紀、樫村明理、乾優依子、秋月一駿、茂里康、石田敦彦、亀下勇、末吉紀行
2. 発表標題 Hierarchical phosphorylationを介したプロテインホスファターゼ1H (PPM1H)の活性制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋月一駿、小野彩夏、亀下勇、石田敦彦、末吉紀行
2. 発表標題 Ca ²⁺ /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼI (CaMKI) の CaMKII によるリン酸化を介した自己リン酸化の亢進
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 小野彩夏、秋月一駿、薛厚丞、亀下勇、石田敦彦、末吉紀行
2. 発表標題 マウスCaMKIdeltaの各種スプライシングアイソフォームの比較解析
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 石川峻、尾崎華、大畠理加、下田夏緒、茂里康、亀下勇、末吉紀行、根平達夫、山崎岳、石田敦彦
2. 発表標題 ピロガロール誘導体によるCaMキナーゼホスファターゼ(CaMKP)のカルボニル化と特異的阻害について
3. 学会等名 第59回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川峻, 大島理加, 尾崎華, 下田夏緒, 根平達夫, 山崎岳, 絹見朋也, 亀下勇, 末吉紀行, 茂里康, 石田敦彦
2. 発表標題 CaMキナーゼホスファターゼ(CaMKP)の新奇な阻害メカニズム : ピロガロール誘導体による特異的カルボニル化
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kameshita, I., Sueyoshi, N. and Ishida, A. (Chapter 20, In-gel protein phosphatase assay using fluorogenic substrates pp.165-172)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Humana Press, New York	5. 総ページ数 289
3. 書名 Protein Gel Detection and Imaging (Biji T. Kurien, R. Hal Scofield ed.)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>広島大学研究者総覧 http://seeds.office.hiroshima-u.ac.jp/profile/ja.2ee080ff39c4e712520e17560c007669.html 広島大学大学院総合科学研究科分子脳科学研究室 https://home.hiroshima-u.ac.jp/ishiyasu/index.html</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
研究分担者	根平 達夫 (Nehira Tatsuo) (60321692)	広島大学・統合生命科学研究所(総)・准教授 (15401)	

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	平野 哲男 (Hirano Tetsuo) (50228805)	広島大学・統合生命科学研究科（総）・助教 (15401)	

	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
研究協力者	末吉 紀行 (Sueyoshi Noriyuki)		
研究協力者	村井 稔幸 (Murai Toshiyuki)		
研究協力者	秋月 一駿 (Akizuki Kazutoshi)		

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