

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：18K06555
研究課題名（和文）中性脂質蓄積制御からの脂肪肝/脂肪肝炎の予防治療薬の開拓

研究課題名（英文）Discovery of microbial inhibitors of lipid metabolism for the treatment of NAFLD/NASH

研究代表者
大城 太一（Ohshiro, Taichi）
名古屋大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：30458765
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）：肝臓で中性脂質（コレステリルエステル（CE）とトリグリセリド（TG））が異常蓄積した脂肪肝状態は、炎症と線維化を惹起し、脂肪肝炎へと進展することから、その予防・治療法が求められている。本研究では、1) 微生物資源を対象に、脂肪滴として中性脂質生成を阻害する機能分子と、脂肪滴を除去する（分解する）機能分子を探索し、2) 既に研究代表者の研究グループが発見した脂質代謝を制御する機能分子もしくはその誘導体の動物レベルでの有効性を検証し、3) 項目1)で発見した新しい機能分子の構造やその標的分子を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、未だに治療薬のない脂肪肝/脂肪肝炎に対して、独自の細胞評価系を構築し、その評価系を用いて、微生物資源から中性脂質代謝を制御する新規機能分子を発見し、その標的分子を明らかにしたことは、学術的意義が非常に高い。また、研究代表者の研究グループが発見した独自の機能分子について、動物レベルで有効性を確認したことは、創薬への展開が期待でき、国民の健康を維持するために、社会的意義も非常に高い。

研究成果の概要（英文）：Accumulation of neutral lipids (cholesteryl ester (CE) and triglyceride (TG) as lipid droplet triggers inflammation and fibrosis, and finally progresses NASH. Therefore it is very important to discover drugs for the treatment of NAFLD/NASH. In this study, 1) Screening for microbial lipid droplet accumulation inhibitors or lipid degradation promoter, 2) In vivo experiments of microbial lipid metabolism inhibitors using mouse models and 3) Search for the mode of action of microbial lipid metabolism inhibitors (from 1)) were investigated.

研究分野：天然物化学

キーワード：微生物資源 脂肪肝 脂肪肝炎 脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

生活習慣と深く関与した脂質異常症では、スタチン系医薬品が第一選択薬として、広く使われてきた。しかし、本研究で焦点をあてる脂肪肝や脂肪肝には、スタチンはまったく治療効果がなく、脂肪肝の治療方法は運動療法と食事療法が主であり、脂肪肝の予防治療薬はない。これまで、数多くの標的分子(ACC(acetyl-CoA carboxylase)、FXR(frenosoid X receptor)、PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor)など)から脂肪肝/脂肪肝の予防治療薬の開発が進められているが、ゴールドスタンダードなる標的分子はまだない。また、留学先の Dr. Rudel (Wake Forest Univ., USA) らは、脂肪肝は肝臓でトリグリセリド(TG)蓄積だけでなく、コレステリルエステル(CE)の蓄積も深く関与していることを示唆している (Alger HM *et al*, *J Biol Chem*, 285, 14267 (2010))。このことから、肝臓での中性脂質蓄積(CE と TG の蓄積)を制御する観点から脂肪肝や脂肪肝の予防治療薬の開拓やその創薬標的分子の解明は重要な研究課題と考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肝臓の脂質異常蓄積(CE と TG の蓄積)から進展する炎症や線維化を制御する化合物の提供や、その制御化合物を投与した脂肪肝発症モデルマウスの解析や標的分子の解明を通して、メカニズム(分子機構)を明らかにすることを目的とする。すなわち、1) 微生物資源を対象に、脂肪滴(CE と TG から構成される)の生成を阻害する機能分子だけでなく、細胞内に中性脂質 CE と TG を脂肪滴として蓄積させ、形成した脂肪滴を除去する(分解する)機能分子を探索すること、2) 既に研究代表者の研究グループが発見した脂質代謝を制御する機能分子もしくはその誘導体(SOAT2(sterol O-acyltransferase 2)選択的阻害剤ピリピロペン(PRD 誘導体)とマクロファージ内脂肪滴蓄積阻害剤ボーベリオライド(BVD 誘導体)など)の動物レベルでの有効性を検証すること、3) 項目 1)で発見した新しい微生物由来の細胞内脂肪滴生成阻害機能分子もしくはは除去(分解)機能分子の構造やその標的分子を解明することを目的として進めている。

3. 研究の方法

本研究では、微生物資源から、CHO 細胞内で CE や TG 生成を観察する細胞評価系と CHO 細胞内で蓄積した CE や TG の分解(除去)を観察する細胞評価系を用いて、脂肪滴生成を制御する機能分子もしくは蓄積させた脂肪滴を分解(除去)する機能分子を検索した。また、脂肪肝/脂肪肝の標的分子として期待される SOAT2 を制御する機能分子(PRD 誘導体や BVD 誘導体など)については、疾患モデル動物を用いて、脂肪肝に対する薬理効果を解析することで、標的分子としての有用性の証明を試みた。さらに、本研究期間内に得られた新しい機能分子については、その作用メカニズム解析を進め、その標的分子を特定した。

(1) 微生物資源からの脂肪滴生成阻害機能分子もしくは脂肪滴分解(除去)機能分子の探索

スクリーニングサンプルは、研究代表者の研究グループが分離、培養した微生物資源ライブラリーを用いた(3年間で約 6,000 サンプル評価した)。CHO 細胞内の CE や TG 生成を観察する細胞評価系としては、 $[^{14}\text{C}]$ オレイン酸から生合成させた細胞内の CE と TG の変動を定量し、その生成阻害剤を探索した。また、CHO 細胞内で蓄積した CE や TG の分解(除去)を観察する細胞評価系では、まず $[^{14}\text{C}]$ オレイン酸を含んだオレイン酸添加により脂肪滴を蓄積させ、その後、サンプルを添加し、細胞内の CE と TG の変動を定量することで、CE や TG の分解(除去)活性を評価し、脂肪滴分解(除去)機能分子を探索した。

選択された培養液は、UFLC(超高速液体クロマトグラフィー)を用いて既知化合物が含まれている可能性を調査し、研究代表者の研究グループが行なっている他のアッセイ評価系の結果と比較することで、効率よく新しい機能分子を探索した。選択されたサンプルは、三角フラスコなどを用いた大量培養を行ない、この培養液から、抽出操作(溶媒、各種吸着剤)、各種クロマトグラフィー(液々分配、吸着カラム、イオン交換、順相、逆相)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などを駆使し、機能分子を単離精製した。単離した機能分子は、各種分析機器(質量分析、赤外吸収スペクトル、紫外外部吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル NMR など)の測定及び解析を行ない、立体構造含めた化学構造を明らかにするとともに、その新規性を化合物検索システムにより調査した。

(2) 微生物由来脂質代謝制御分子のモデル動物での検証

我々の研究グループが発見したピリピロペン A (PPPA)は、唯一の SOAT2 高選択的阻害剤であり、PPPA やその半合成誘導体(PRD 誘導体)が動脈硬化発症モデルマウスや遺伝性脂肪肝疾患ウォルマン病モデルマウスにおいて、有用性を証明してきた(Ohshiro T *et al*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 31, 1108 (2011)、Ohshiro T *et al*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 355, 299 (2015)、Lopez AM *et al*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 355, 159 (2015))。その過程で、脂質低下作用や抗動脈硬化作用だけでなく、脂肪肝に対する効果も確認できた。そこで、脂肪肝/脂肪肝発症モデルマウスを用いて、SOAT2 選択的阻害剤の有用性を評価した。

真菌由来ボーベリオライド III はマクロファージ内脂肪滴蓄積阻害剤として、我々の研究グループが発見し(Namatame I *et al*, *J Antibiot.*, 52, 1 (1999))、動脈硬化発症モデルマウスにおいて、有用性を証明された(Namatame I *et al*, *PNAS*, 101, 737 (2004))。さらに、コンビケムの手法により誘

導体合成が展開された(Nagai K *et al.*, *J Comb Chem*, 8, 103 (2006)). その過程で、脂肪肝/脂肪肝炎への創薬が期待される SOAT2 を選択的に阻害する BVD 誘導体を見出した(Ohshiro T *et al.*, *Chem Pharm Bull*, 57, 377 (2009)). そこで、BVD 誘導体について、apolipoprotein E 欠損マウス(apoE 欠損マウス)を用いて、肝臓に異常蓄積した脂質と動脈硬化病巣について、動物レベルでの有用性を評価した。

(3) 項目(1)にて発見した機能分子の作用メカニズム解析

項目(1)で得られた制御分子については、SOAT アイソザイムに焦点をあてた target-based assay システムを用いて、細胞レベル及び酵素レベル SOAT1 と SOAT2 に対する評価を行った(Ohshiro T. *et al.*, *J Antibiot.*, 60, 43 (2007)).

4. 研究成果

(1) 微生物資源からの脂肪滴生成阻害機能分子もしくは脂肪滴分解(除去)機能分子の探索

我々の研究グループが分離した土壌および海洋由来放線菌や真菌などの微生物や海洋生物などの生物資源、さらに合成誘導体ライブラリーを用いて評価した。

本研究期間で、微生物資源から新規化合物として発見・報告した機能分子を図1、微生物資源から新規生物活性として発見・報告した機能分子を図2、海綿や生薬成分から新規生物活性として発見・報告した機能分子(半合成誘導体も含まれる)を図3に示した。すなわち、土壌真菌 *Voluella citronella* BF-0440 から新規化合物 voluhemin 類2成分と terpendole 類3成分既知化合物6成分、土壌真菌 *Talaromyces cellulolyticus* BF-0307 から新規化合物 celludinone 類3成分、インドネシア産海綿から既知化合物 avarol 類14成分、白朮 *Atractylodes rhizome* から既知化合物4成分を発見・報告した。いずれの化合物も毒性を示すことなく(>20 μM)、動物細胞の CE もしくは TG 生成を阻害した。

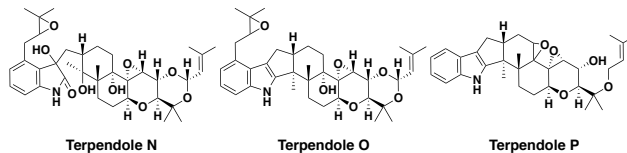
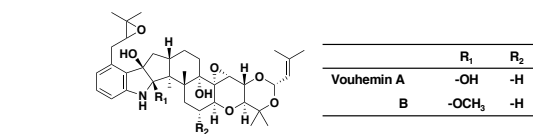
また、CHO 細胞内に蓄積した CE や TG の分解(除去)を観察する細胞評価系より選択された微生物培養液は、現在、精製を進めている。

(2) 微生物由来脂質代謝制御分子のモデル動物での検証

SOAT2 選択的阻害剤ピリピロペン誘導体(PRD 誘導体)について、高脂肪食を与えた脂肪肝/脂肪肝炎発症モデルマラットを用いて、検討を進めた。現在、血清脂質や肝臓の生化学的解析や病理学的解析を進めている。

SOAT2 選択的阻害剤ボーベリオライド誘導体 BVD327 について、高コレステロール食を与えた apoE 欠損マウスを用いて、検討を進めた。12 週間高コレステロール食(0.2%コレステロール)を与えた apoE 欠損マウスに BVD327(50 mg/kg/day)を12週間連続経口投与した。その結果、肝臓に蓄積した中性脂質の中で CE 蓄積を有意に抑制した。その他の中性脂質(遊離コレステロール(FC)、TG、リン脂質(PL))については有意な差はなかった(図4)。肝

・真菌 *Voluella citronella* BF-0440



・真菌 *Talaromyces cellulolyticus* BF-0307

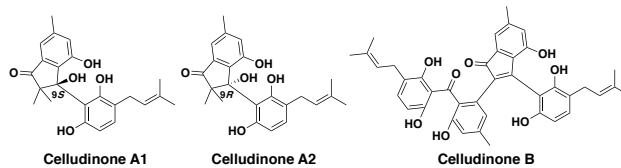


図1 本研究で発見・報告した微生物由来新規化合物の構造

・真菌 *Voluella citronella* BF-0440

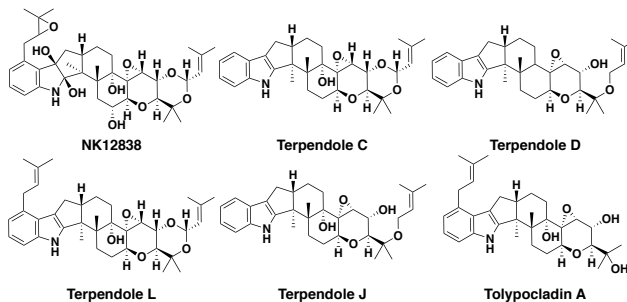
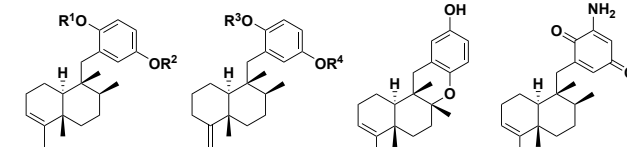


図2 本研究で発見・報告した微生物由来既知化合物(新規生物活性)の構造

・インドネシア産海綿



- | | |
|--|--|
| 1 R ¹ = H R ² = H | 4 R ³ = H R ⁴ = H |
| 2 R ¹ = Ac R ² = H | 5 R ³ = Ac R ⁴ = H |
| 3 R ¹ = H R ² = Ac | 6 R ³ = H R ⁴ = Ac |
| 9 R ¹ = R ² = Ac | 12 R ³ = R ⁴ = Ac |
| 10 R ¹ = H R ² = CH ₃ | 13 R ³ = H R ⁴ = CH ₃ |
| 11 R ¹ = R ² = Propinoyl | 14 R ³ = R ⁴ = Propinoyl |

・白朮 *Atractylodes rhizome*

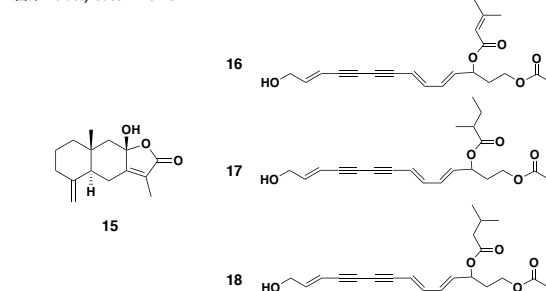


図3 本研究で発見・報告した天然物由来既知化合物と半合成誘導体(新規生物活性)の構造

臓中の CE 蓄積阻害が観察されたので、肝臓中の SOAT 酵素活性と肝臓に特異的に発現している SOAT2 のタンパク質の発現レベルを評価した。その結果(図 5)、肝臓中の SOAT2 タンパク質の発現レベルは、薬剤未投与群と有意な差がなかったのに対して、肝臓の SOAT 酵素活性は有意に低下していた。この結果は、SOAT2 タンパク質の発現レベルには影響を与えず、生体内(in vivo レベル)で、BVD327 が肝臓に到達し、SOAT 酵素活性を阻害したと推定された。また、動脈硬化病巣に対し

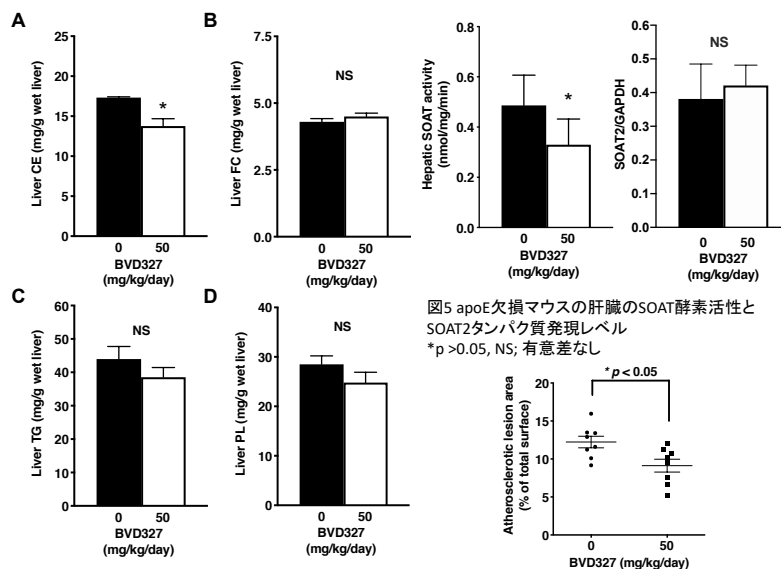


図5 apoE欠損マウスの肝臓のSOAT酵素活性とSOAT2タンパク質発現レベル
*p >0.05, NS; 有意差なし

図4 apoE欠損マウスの肝臓中の中性脂質蓄積量 (A) CE, (B) FC, (C) TG, (D) PL
*p >0.05, NS; 有意差なし

図6 apoE欠損マウスの動脈硬化病巣に対する影響
*p >0.05

ては、薬剤未投与群の動脈硬化病巣より約 25.4 ± 6.9%減少していた(図 6)。なお、この投与期間(12 週間)、肝毒性、腎毒性、急激な体重変化などの副作用症状は観察されなかった。以上の結果から、SOAT2 選択的阻害剤 BVD327 は、肝臓中の中性脂質蓄積阻害作用と抗動脈硬化作用を示すことを明らかにした。

(3) 項目(1)にて発見した機能分子の作用メカニズム解析

項目(1)にて発見した新規化合物 voluhemin 類 2 成分と terpendole 類 3 成分、既知化合物 6 成分、新規化合物 celludinone 類 3 成分は、毒性を示すことなく、細胞内の CE を選択的に阻害し、その標的分子は SOAT であった。特に、voluhemin B と celludinone B は SOAT2 を選択的に阻害した(表 1)。また、avarol 類 14 成分については、毒性を示すことなく、細胞内の CE と TG 生成を阻害し(表 2)、その標的分子は、CE 生成阻害は SOAT、TG 生成阻害は diacylglycerol acyltransferase (DGAT) であることを明らかにした。さらに、Atractylodes rhizome から既知化合物 4 成分は、毒性を示すことなく、細胞内の CE 生成を阻害し(表 3)、その標的分子は SOAT であった。

表1 本研究期間で発見・報告した化合物の生物活性 (1)

Compound	IC ₅₀ for CE synthesis (μM)		SI
	SOAT1-CHO cells	SOAT2-CHO cells	
新規化合物			
Voluhemin A	0.67	0.24	+ 0.45
Voluhemin B	6.12	0.073	+ 1.92
Terpendole N	>14	>14	-
Terpendole O	2.8	2.4	+0.06
Terpendole P	5.9	6.9	-0.06
Celludinone A1	8.8	4.8	+ 0.26
Celludinone A2	15	6.1	+ 0.49
Celludinone B	2.8	0.15	+ 1.27
既知化合物			
NK12838	6.74	3.55	+0.27
Terpendole C	2.0	2.2	-0.04
Terpendole D	0.8	2.1	-0.42
Terpendole L	6.8	1.8	+0.57
Tolypocladin A	>18	>18	-
Terpendole J	18.6	10.7	+0.24

1) SI (selectivity index) = log (IC₅₀ for SOAT1)/(IC₅₀ for SOAT2)
2) +1.0 ≤ SI means SOAT2-selective inhibition, -1.0 < SI < +1.0 means dual-type inhibition and SI ≤ -1.0 means SOAT1-selective inhibition.

表2 本研究期間で発見・報告した化合物の生物活性 (2)

Compound	IC ₅₀ (μM)	
	CE	TG
1	5.74	6.80
2	13.7	>27.3
3	23.1	>27.3
4	11.0	14.2
5	11.9	>27.3
6	16.0	>27.3
7	13.9	>31.1
8	13.2	27.5
9	16.5	23.5
10	11.4	>29.6
11	16.7	13.5
12	10.8	>24.4
13	10.4	>29.6
14	11.0	>22.8

表3 本研究期間で発見・報告した化合物の生物活性 (3)

Compound	IC ₅₀ (μM) for synthesis	
	CE	TG
15	5.74	6.80
16	13.7	>27.3
17/18	23.1	>27.3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Elyza Aiman Azizah Nur, Keisuke Kobayashi, Ai Amagai, Taichi Ohshiro, Hiroshi Tomoda	4. 巻 25
2. 論文標題 New Terpendole Congeners, Inhibitors of Sterol O-Acyltransferase, Produced by <i>Volutella citrinella</i> BF-0440	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25133079.	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 Taichi Ohshiro, Satoshi Imuta, Ichiro Hijikuro, Hiroaki Yagyū, Takashi Takahashi, Takayuki Doi, Shun Ishibashi, Hiroshi Tomoda	4. 巻 43
2. 論文標題 The Anti-atherogenic Activity of Beauveriolide Derivative BVD327, a Sterol O-Acyltransferase 2-Selective Inhibitor, in Apolipoprotein E Knockout Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bio. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 951-958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00913.	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 Taichi Ohshiro, Haruka Morita, Elyza Aiman Azizah Nur, Kanji Hosoda, Ryuji Uchida, Hiroshi Tomoda	4. 巻 73
2. 論文標題 Voluhemins, new inhibitors of sterol O-acyltransferase, produced by <i>Volutella citrinella</i> BF-0440	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 748-755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-020-0327-0.	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 Elyza Aiman Azizah Nur, Taichi Ohshiro, Keisuke Kobayashi, Jing Wu, Elly Wahyudin, Huiping Zhang, Fumiaki Hayashi, Hirokazu Kawagishi, Hiroshi Tomoda	4. 巻 30
2. 論文標題 Inhibition of cholesteryl ester synthesis by polyacetylenes from <i>Atractylodes rhizome</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Boorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 126997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.126997.	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 Taichi Ohshiro, Keisuke Kobayashi, Aika Suzuki, Hiroyuki Yamazaki, Ryuji Uchida, Michio Namikoshi, Hiroshi Tomoda	4. 巻 29
2. 論文標題 Inhibition of neutral lipid synthesis by avarols from a marine sponge	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Boorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 2283-2285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.06.026.	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 Taichi Ohshiro, Reiko Seki, Takashi Fukuda, Ryuji Uchida, Hiroshi Tomoda	4. 巻 71
2. 論文標題 Celludinones, new inhibitors of sterol O-acyltransferase, produced by Talaromyces cellulolyticus BF-0307	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Antibiot.	6. 最初と最後の頁 1000-1007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-018-0097-0.	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 Keisuke Kobayashi, Satoshi Ohte, Taichi Ohshiro, Narihiro Ugaki, Hiroshi Tomoda	4. 巻 8
2. 論文標題 A Mixture of Atropisomers Enhances Neutral Lipid Degradation in Mammalian Cells with Autophagy Induction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30679-0.	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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 佐藤友香、大城太一、供田洋、長光亨
2. 発表標題 Celludinone A およびBの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林啓介、大城太一、Elyza Nur、森田遥、内田龍児、供田洋
2. 発表標題 真菌 <i>Volutella citrinella</i> BF-0440 株が生産する sterol O-acyltransferase 阻害剤とその構造活性相関
3. 学会等名 第62回 天然有機化合物討論会 (オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nur EAA, 天海愛、小林啓介、大城太一、供田洋
2. 発表標題 真菌 <i>Volutella citrinella</i> BF-0440株が生産する新規SOAT阻害剤に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 (京都)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大城太一、供田洋
2. 発表標題 SOAT2選択的阻害剤ピリピロペンAの新戦略
3. 学会等名 Bio-tech 2018 アカデミックフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taichi Ohshiro, Janet K. Sawyer, Matthew A. Davis, Masaki Ohtawa, Tohru Nagamitsu, Lawrence L. Rudel & Hiroshi Tomoda
2. 発表標題 Regression Study of PRD125, a SOAT2-Selective Inhibitor, in Atherogenic Mouse Model.
3. 学会等名 AHA Scientific Session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大城太一、小林啓介、大多和正樹、長光亨、供田洋
2. 発表標題 SOAT アインザイム選択的阻害剤の展望
3. 学会等名 第 60 回日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森田遙、Elyza NUR、大城太一、細田莞爾、供田洋
2. 発表標題 真菌 BF-0440 株が生産する新規 SOAT2 選択的阻害剤に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子紗也、大城 太一、関怜子、細田莞爾、供田洋
2. 発表標題 温泉土壌由来真菌 BF-0026 株が生産する新規 SOAT 阻害剤に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ステロール0-アシルトランスフェラーゼ2 (SOAT2) 阻害活性を有する新規化合物及びその製造方法	発明者 供田洋、大城太一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-231046	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

北里大学薬学部微生物薬品製造学教室
<https://www.pharm-kitasato-u-microchem.com>
 名古屋大学大学院医学系研究科
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/industrial-collabo/itochu-collaborative-research-molecular-targeted-cancer-treatment-for-next-generation/

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		
インドネシア	ハサヌディン大学 (UNHAS)		