

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03497

研究課題名(和文) DNA相同組換え修復機能を標的とした乳がんの新規合成致死療法の開発

研究課題名(英文) Development of a Novel Synthetic Lethal Therapy for Breast Cancer by Targeting DNA Homologous Recombination Repair.

研究代表者

三木 義男 (Miki, Yoshio)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：10281594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：BRCA変異陽性乳がんのPARP阻害剤による合成致死療法では、PARP阻害剤耐性獲得が問題である。そこで、DNA 2本鎖切断の相同組み換え(HR)修復機能を抑制し、PARP阻害剤感受性を回復させる耐性克服療法の開発を目的とする。ここで、重要な課題は、HR修復能の阻害法開発である。本研究では、BRCA2はKPNA7との相互作用により核へ移行し、また、KPNA7の阻害により、BRCA2の核移行及び核内のHR修復を阻止することを見出した。さらに、機能既知化合物ライブラリーを用いたKPNA7阻害化合物のスクリーニングにより、KPNA7阻害薬剤としてMG-1とMG-2(仮称)を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BRCA変異陽性乳がんのPARP阻害剤による合成致死療法が開始されたが、PARP阻害剤耐性獲得が問題となっている。そこで、この耐性克服療法の開発を目的に、BRCA2の輸送経路情報を基盤にした戦略による阻害候補分子、及び化合物ライブラリースクリーニングによる阻害化合物の同定は、遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)患者に対する有効な治療法開発に繋がり、医学的意義は大きい。また、最初からHR機能が維持されPARP阻害剤のみでは無効な多くの乳がんにも有効である可能性があり、本研究成果は新規乳がん治療法の開発に繋がり、がん医療に大きく貢献することが期待され、医学的・社会的貢献度も高い。

研究成果の概要(英文)：Acquisition of PARP inhibitor resistance is a problem in synthetic lethal therapy with PARP inhibitors for BRCA mutation-positive breast cancer. Therefore, the aim of this project is to develop a therapy to overcome resistance by inhibiting the homologous recombination (HR) repair function of DNA double-strand breaks to restore PARP inhibitor sensitivity. Here, the key issue is the development of a method to inhibit HR repair capacity. In this study, we found that BRCA2 migrates to the nucleus through interaction with KPNA7, and that inhibition of KPNA7 prevents BRCA2 nuclear transport and HR repair in the nucleus. Furthermore, we found MG-1 and MG-2 (tentative name) as KPNA7 inhibitors by screening KPNA7 inhibitor compounds using a library of compounds with known functions.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：合成致死療法 BRCA1, BRCA2 相同組み換え修復 PARP阻害剤 耐性克服療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳がん発症の危険因子として、まず、遺伝的因子が挙げられ、古くから常染色体優性遺伝性の乳がん家系が知られている。遺伝性乳がん原因遺伝子 *BRCA1*・*BRCA2* は、caretaker 型がん抑制遺伝子で、DNA 損傷修復、特に相同組換えによる DNA 2 本鎖切断の修復 (Homologous Recombination: HR) に機能し、ゲノムの安定性を維持している。ゲノム安定性は、効率的な DNA 損傷修復系により維持されているが、DNA 損傷応答 (DNA damage response: DDR) の異常により、DNA 損傷と修復能のバランスが崩れるとゲノム上に損傷が蓄積、分裂・増殖制御が破綻して発がんに至る。従来の DNA 障害型の抗がん剤や放射線によるがん治療は、がん細胞 DNA を損傷し、それらの蓄積による細胞死誘導に基づくもので、DNA 損傷修復能が低い細胞では細胞死 (合成致死: synthetic lethality) が誘導されやすい (治療感受性)。そこで、DNA 損傷修復機能を標的とした (修復関連遺伝子を抑制する) 新規治療法開発が進んでいる。具体的には、BRCA 変異陽性腫瘍は、DNA 2 本鎖切断に対する相同組換え修復機能が低下している。そのような腫瘍に対し、塩基除去修復に機能する PARP1 の阻害剤投与による相乗的な DNA 修復機能抑制が、細胞死 (合成致死) を誘導し、本邦でも BRCA 変異陽性の進行性乳がん・卵巣がんに対し PARP 阻害剤 (オラパリブ、ニラパリブ) による治療が行われている。しかし、PARP 阻害剤の非感受性症例や治療途中の耐性獲得症例が報告され、この耐性を克服する治療法の開発が喫緊の課題である。そこで、申請者がこれまでに集積した BRCA 機能や合成致死に関する知見を、PARP 阻害剤の耐性克服に応用することが可能と判断し、研究計画を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、BRCA 機能障害と PARP 阻害剤による合成致死療法における PARP 阻害剤の耐性に対し、BRCA のゲノム安定性維持に関わる種々分子の生理活性情報など我々の先行研究で得られた情報を基盤に、PARP 阻害剤耐性の克服療法の開発を目的とする。

PARP 阻害剤の頻度の高い耐性獲得機序に、BRCA 変異陽性乳がんにおける DNA 2 本鎖切断の相同組換え修復機能 (Homologous Recombination: HR) の回復がある。BRCA 変異により低下した HR 機能 (HR deficient) が、BRCA 遺伝子の変異部に 2 次変異が生じアミノ酸フレームが変化したり、HR を抑制する分子が同時に障害されたりすると、HR 機能が回復 (HR proficient) し、PARP 阻害剤に耐性になる。このような症例に対し、HR 経路で機能する分子を抑制し、再度、HR 機能を低下させ (HR deficient)、PARP 阻害剤感受性を回復しようとする考え方である。この研究計画の特筆すべき点は、この理論に立脚した治療法が構築されれば、治療途中で PARP 阻害剤に対する耐性を獲得した症例のみならず、最初から HR 機能が正常に維持され、PARP 阻害剤単独では無効と推測されるがんに対しても有効な治療法となりうる可能性である。

3. 研究の方法

DNA 2 本鎖切断に対する相同組み換え修復機構 (HR) に関連して、BRCA2 の DNA 損傷修復機能を中心に、機能や細胞内局在・輸送機構等を解析し多くの情報を得ている。それらの情報から DNA 損傷修復機能の抑制分子、抑制法を検討する。また、臨床への早期応用を考慮し、機能既知化合物ライブラリー (約 1,600 種低分子化合物) を用いて、BRCA 機能正常細胞に対し PARP 阻害剤との併用で合成致死を示す化合物を探索する。

(1) 相同組み換え修復機構 (HR) に関連する BRCA2 機能や細胞内局在・輸送機構等の情報から、HR 機能抑制分子・抑制法を検討

BRCA2 は、核局在シグナル (Nuclear Localization Signal: NLS)、核外移行シグナル (Nuclear Export Signal: NEL) を有していることを報告したが、DNA 損傷修復に機能するためには、細胞質で生成された BRCA2 蛋白が、核内に移行する必要がある。申請者は、BRCA2 の核内移行メカニズムを解析し、その移行を規定する分子を同定した。その分子を介した BRCA2 の核内移行メカニズムをさらに詳細に解析し、その siRNA 等による抑制により BRCA2 蛋白の核内移行を阻害し、DNA 損傷修復機能を抑制することを計画した。

(2) 化合物ライブラリーを用いて、HR 機能阻害化合物候補を探索 (研究分担者: 砂田が担当)

機能既知化合物ライブラリー (約 1,600 種低分子化合物) を用いて、BRCA2 核内移行関連分子の抑制 (核内局在阻害) を指標に、PARP 阻害剤との併用で合成致死を示す化合物を探索する。これまでも、本学医療機能分子開発室の機能既知低分子化合物ライブラリーの使用経験があり、すでに、PARP 阻害剤との併用において合成致死誘導を解析するアッセイ系は構築済みである。得られた化合物については HR 機能阻害を検証し、in vitro で BRCA 機能正常細胞に PARP 阻害剤との併用で合成致死が誘導されるかを検証する。

4. 研究成果

本研究開発では、BRCA 機能不全を伴う PARP 阻害剤感受性例において、HR 機能回復により耐性を獲得したがん細胞を、HR 経路上で機能する分子を阻害して再度、HR 機能不全に変換、感受性を回復させた後、PARP 阻害剤で治療するという耐性克服戦略を目指す。ここで、鍵となる課題

は、HR 経路上で機能する分子を阻害する方法の開発である。これに対し、BRCA2 の核局在シグナル (Nuclear Localization Signal: NLS)・核外移行シグナル (Nuclear Export Signal: NEL) に関するこれまでの我々の研究成果として、E2 添加時に BRCA2 と相互作用するタンパク質を質量分析法で解析、核内輸送体 KPNA7 (karyopherin or Importin) が BRCA2 と相互作用することを見いだしていた (図 1)。

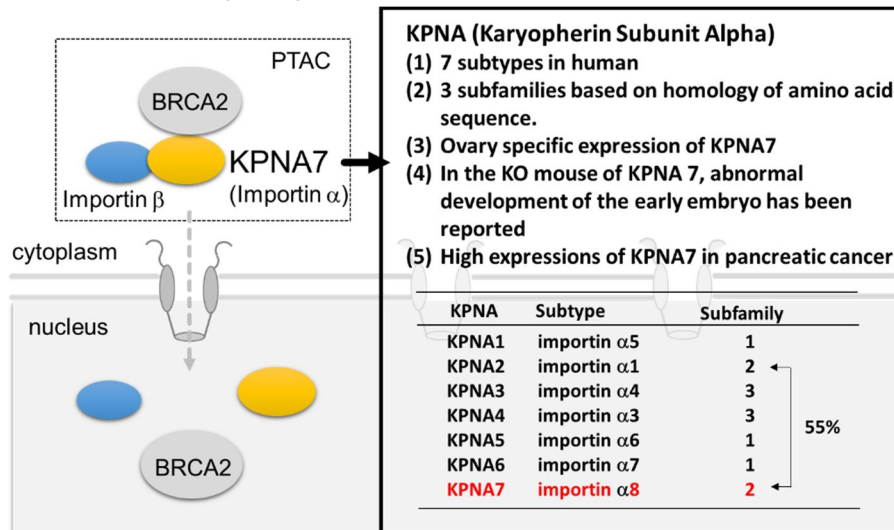


図 1. KPNA7とBRCA2核内移行メカニズム

KPNA には 7 つのサブタイプ (KPNA1-7) があり、いくつかの核内タンパク質は KPNA と Importin の複合体により核内に輸送される。そこで、本研究では、BRCA2 は核輸送蛋白である KPNA7 によって核移行することを明らかにし、KPNA7 の阻害により BRCA2 の核移行を阻止することで、核内の BRCA2 修復能を阻む全く新しいアプローチを考案した。KPNA7 の発現は、正常ヒト成人組織では極めて低く、すい臓がんや乳がん、卵巣がん等のがん細胞では中-高度発現が報告されている。これは、KPNA7 阻害は正常組織への影響が少なく、副作用も軽微である可能性を示している。

(1) BRCA2 核内輸送メカニズムの解明とその阻害による合成致死効果の誘導

KPNA7 と BRCA2 の相互作用のさらなる確認のため、BRCA2 の KPNA7 への結合部位を解析、BRCA2 が KPNA7 のアルマジロリピート領域に結合することを明らかにした。さらに、BRCA2 と KPNA7 以外のサブタイプとの関連を明らかにするため、U2OS 細胞において KPNA1-7 を small interfering RNA (siRNA) で連続的にノックダウンし、BRCA2 の核局在を解析した。その結果、KPNA7 をノックダウンすると BRCA2 の核内輸送が阻害され (図 2)、他の KPNA をノックダウンしてもほとんど影響しないことを明らかにした。さらに、KPNA7 を発現していない HeLaS3 細胞の解析により、KPNA5 が BRCA2 の核内移行を阻害することも見出した。

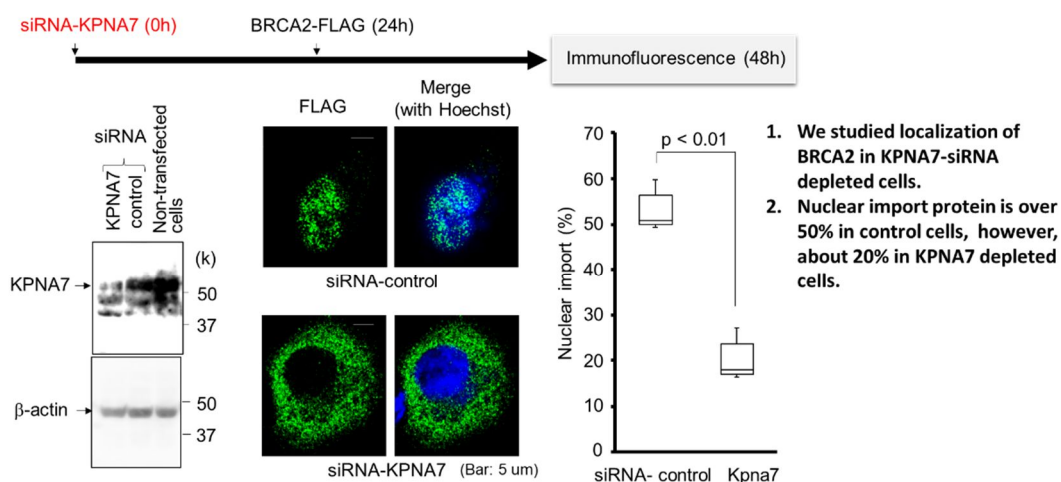


図 2. KPNA7-siRNAによるBRCA2-FLAGの核内局在の阻害

次いで、siRNA により KPNA7 をノックダウンさせた BRCA 正常乳がん細胞株に対して、PARP 阻害剤による合成致死性効果の誘導を解析した結果、KPNA7 阻害と PARP 阻害剤による合成致死性効果の誘導を確認した (図 3)。

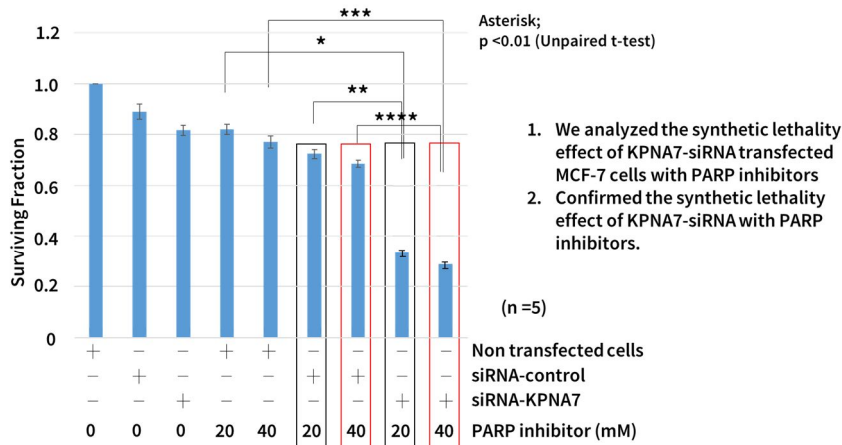


図3. KPNA7-siRNAとPARP阻害剤による合成致死性効果の誘導

(2) 低分子化合物ライブラリーを用いた HR 機能 (KPNA7) 阻害化合物候補の探索・同定
 課題(1)の研究成果を受け、KPNA7を阻害する低分子化合物を探索するため、低分子化合物(機能既知)ライブラリーのスクリーニング系を構築しスクリーニングを実施した結果、BRCA 機能正常細胞に対し KPNA7の核内局在を阻害する化合物として、2種の低分子化合物(候補化合物 A、候補化合物 B)を検出した(図4)

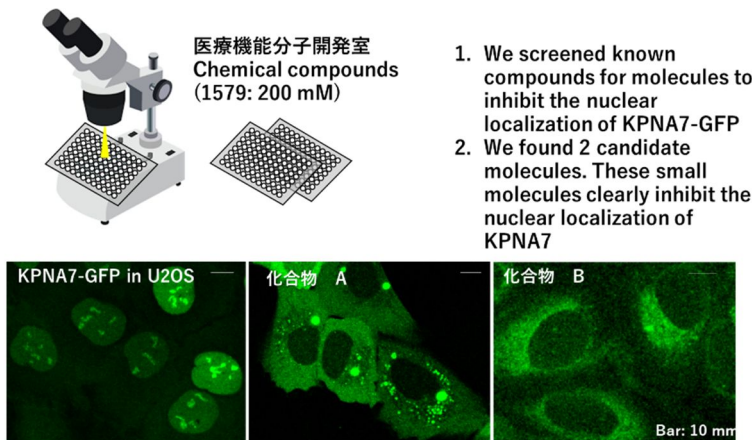


図4. 化合物スクリーニングによるKPNA7-GFPの核局在阻害分子の探索・同定

そこで、BRCA 機能正常細胞に対するこれらの低分子化合物と PARP 阻害剤併用による合成致死誘導効果を確認するため、in vitro 実験でこれら2種の化合物と PARP 阻害剤の併用による誘導効果を解析したところ、両化合物とも合成致死性効果を誘導することを確認した(図5: 候補化合物 B)

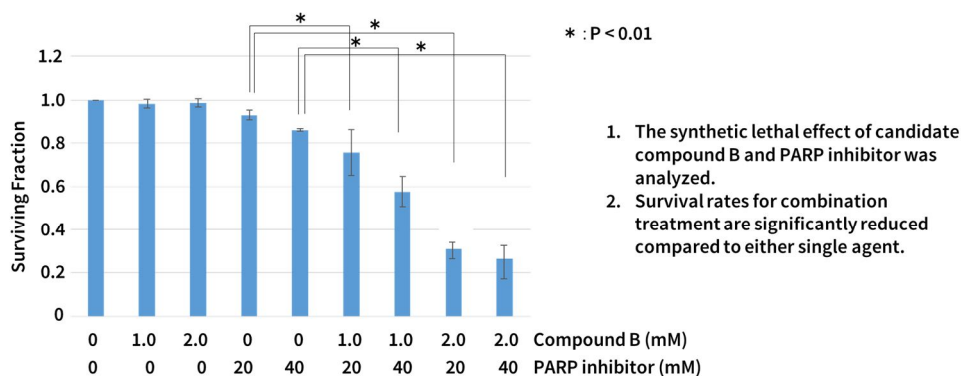


図5. 候補化合物Bの合成致死効果の検証

これらの結果、ヒット化合物の化合物データベース情報や実験で収集した機能情報を統合し、BRCA2の核内輸送機構及びその阻害作用機序を詳細に理解して、最も効率的で精度の高いBRCA2核内輸送の阻害法を開発、それを応用した PARP 阻害剤耐性の克服療法創製に向けた研究が可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Nihira NT, Miki Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Regulation of Intrinsic Functions of PD-L1 by Post-Translational Modification in Tumors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Oncol.	6. 最初と最後の頁 825284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2022.825284	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 Enkhbat G, Nakanishi A, Miki Y.	4. 巻 590
2. 論文標題 The BRCA2 missense mutation K2497R suppressed self-degradation and increased ATP production and cell proliferation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 27-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.073	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 Fukuda M, Tojo Y, Sato A, Saito H, Nakanishi A, Miki Y.	4. 巻 588
2. 論文標題 BRCA2 represses the transcriptional activity of p52 by E2-ER .	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 75-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.054	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 Inazawa J, Miki Y, Nakamura Y.	4. 巻 66
2. 論文標題 Integrative cancer genomics in the era of precision cancer medicine.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00970-6	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 Sunada S, Saito H, Zhang D, Xu Z, Miki Y.	4. 巻 550
2. 論文標題 CDK1 inhibitor controls G2/M phase transition and reverses DNA damage sensitivity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 56-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.02.117	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 Gharahkhani P, Jorgenson E, Hysi P, et al.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun .	6. 最初と最後の頁 1258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20851-4	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 Yoshida R, Hagio T, Kaneyasu T, Gotoh O, Osako T, Tanaka N, Amino S, Yaguchi N, Nakashima E, Kitagawa D, Ueno T, Ohno S, Nakajima T, Nakamura S, Miki Y, Hirota T, Takahashi S, Matsuura M, Noda T, Mori S.	4. 巻 112(3)
2. 論文標題 Pathogenicity assessment of variants for breast cancer susceptibility genes based on BRCAness of tumor sample	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1310-1319.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14803	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 Chin YM, Takahashi Y, Chan HT, Otaki M, Fujishima M, Shibayama T, Miki Y, Ueno T, Nakamura Y, Low SK.	4. 巻 112(1)
2. 論文標題 Ultradeep targeted sequencing of circulating tumor DNA in plasma of early and advanced breast cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 454-464.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14697	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 Gao Y, Nihira NT, Bu X, Chu C, Zhang J, Kolodziejczyk A, Fan Y, Chan NT, Ma L, Liu J, Wang D, Dai X, Liu H, Ono M, Nakanishi A, Inuzuka H, North BJ, Huang YH, Sharma S, Geng Y, Xu W, Liu XS, Li L, Miki Y, Sicinski P, Freeman GJ, Wei W.	4. 巻 22(9)
2. 論文標題 Acetylation-dependent regulation of PD-L1 nuclear translocation dictates the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 1064-1075.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-020-0562-4	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 Kaneyasu T, Mori S, Yamauchi H, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Prevalence of disease-causing genes in Japanese patients with BRCA1/2-wildtype hereditary breast and ovarian cancer syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NPJ Breast Cancer.	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41523-020-0163-1	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 -
1. 著者名 Deng Y, Miki Y, Nakanishi A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Estradiol/GPER affects the integrity of mammary duct-like structures in vitro.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57819-9.	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 Low SK, Chin YM, Ito H, Matsuo K, Tanikawa C, Matsuda K, Saito H, Sakurai-Yageta M, Nakaya N, Shimizu A, Nishizuka SS, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Tsugane S, Takezaki T, Suzuki S, Naito M, Wakai K, Kamatani Y, Momozawa Y, Murakami Y, Inazawa J, Nakamura Y, Kubo M, Katagiri T, Miki Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of two novel breast cancer loci through large-scale genome-wide association study in the Japanese population.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 17332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53654-9.	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 Osumi H, Shinozaki E, Wakatsuki T, Suenaga M, Ichimura T, Ogura M, Takahari D, Ooki A, Suzuki T, Ota Y, Nakayama I, Chin K, Miki Y, Yamaguchi K.	4. 巻 145
2. 論文標題 Non-V600E BRAF mutations and EGFR signaling pathway in colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 2488-2495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32320.	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 三木義男	4. 巻 別冊
2. 論文標題 総論 遺伝性腫瘍総論	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 遺伝子医学【遺伝性腫瘍学入門 遺伝性腫瘍の基礎知識	6. 最初と最後の頁 22-30
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 -

1. 著者名 三木義男	4. 巻 24
2. 論文標題 遺伝性腫瘍 遺伝子バリエーション解釈の問題点	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 370-377
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11件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 平山 菜, 佐藤 亜美, トウ・ウ, 中西 啓, 三木 義男
2. 発表標題 遺伝性乳がん原因遺伝子BRCA2タンパク質の核輸送システムの解明
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 郭 倩倩, 徐 澤宇, 齊藤 広子, 砂田 成章, 三木 義男
2. 発表標題 臨床的意義不明なBRCA2バリエーションの相同組換え活性
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東條 陽, 中西 啓, 三木 義男
2. 発表標題 S期における中心体隣接の生理的役割
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁平 直江, 三木 義男, Wei Wenyi
2. 発表標題 PD-L1の核内移行制御に対する分子標的薬は抗PD抗体による癌免疫治療の効果を向上させる
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術総会 (招待講演) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三木 義男, 砂田 成章, 中西 啓
2. 発表標題 遺伝子修復を標的とする新しい治療法の開発
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木義男、中西 啓
2. 発表標題 遺伝性乳がんの分子標的治療 - 現状と将来展望 -
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshio Miki
2. 発表標題 Familial Cancer - Molecular Basis and its Implications for Clinical Practice -
3. 学会等名 the 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三木義男
2. 発表標題 BRCA VUSに対する機能的評価の取り組み
3. 学会等名 第 27 回 日本乳癌学会学術総会、（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三木義男
2. 発表標題 ゲノム情報を基盤としたこれからの乳がん治療
3. 学会等名 第 27 回 日本乳癌学会学術総会、（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshio Miki
2. 発表標題 BRCA1 and BRCA2 responsible for HBOC: molecular mechanisms and clinical impact in cancer therapy
3. 学会等名 Academic Session, National Institute of Genomic Medicine, Mexico (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshio Miki
2. 発表標題 BRCA1 and BRCA2 responsible for HBOC: molecular mechanisms and clinical impact in cancer therapy
3. 学会等名 6th Annual Meeting, DEL COLEGIO MEXICANO PARA, LA INVESTIGACION DEL CANCER (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子遺伝分野 http://www.tmd.ac.jp/mri/mgen/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	砂田 成章 (Sunada Shigeaki) (70807677)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教 (12602)	

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