

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03523

研究課題名（和文）タンキラーゼ特異的ポリADPリボシル化を標的としたがん治療戦略の最適化

研究課題名（英文）Optimization of cancer therapeutic strategies that target tankyrase-specific PARylation

研究代表者

清宮 啓之（SEIMIYA, Hiroyuki）

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター 分子生物治療研究部・部長

研究者番号：50280623

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）：タンキラーゼと呼ばれるポリ(ADP-リボシル)化酵素の特異的阻害剤は、大腸がんなどで活性化したWnt細胞増殖シグナルを遮断し、制がん治療効果を示す。本研究は、我々が開発したタンキラーゼ阻害剤の用途最適化を目指し、治療効果を予測するバイオマーカー、再発の原因となるがん幹細胞に対する効果、治療効果を増強させる合成致死因子、細胞傷害性抗がん剤との併用効果を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では、高齢化・欧米食・肥満などの危険因子が蔓延し、年間5万人以上が大腸がん死亡している。特に、治療切除不能な再発・転移がんの根治的薬物療法は未確立であり、新薬の開発・提供が切望されている。今回得られた研究成果は、これまでに難攻不落とされてきたがん増殖シグナルを特異的に攻略する、革新的がん創薬の成功確率を向上させるとともに、がん個別化医療の発展につながるものである。

研究成果の概要（英文）：Specific inhibitors for tankyrase poly(ADP-ribose) polymerases block the oncogenic Wnt signaling, which is often upregulated in colorectal and other cancers, and exert anticancer therapeutic effects. In this study, we aimed to optimize the therapeutic strategies with our newly developed tankyrase inhibitors, and revealed the predictive biomarkers, effects on cancer stem cells, synthetic lethal factors, and combination effects with cytotoxic anticancer drugs.

研究分野：腫瘍治療学

キーワード：タンキラーゼ ポリ(ADP-リボシル)化 がん 分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

(1) がんゲノム医療の社会実装と今後の課題

クリニカルシーケンス技術の進歩に伴い、がんゲノム医療の社会実装が本格化しつつある。米国ではすでに、MSK-IMPACT や FoundationOne といった遺伝子パネル検査が診療方針の決定に活用されている。例として、MSK-IMPACT のパネル検査を受けた患者のうち、40%の患者は何らかの適切な既存の治療薬を選択することができ、10%の患者は進行中の新薬治験に入る機会を得ている。しかしこのことは、残りの約 50%の患者には依然として、根拠をもって推奨できる治療薬もしくは治験薬が存在しないことを意味しており、新たな作用点を持つ抗悪性腫瘍薬の開発が切望されている。

(2) タンキラーゼと呼ばれるポリ(ADP-リボシル)化酵素

研究代表者らは、がん治療の新たな標的分子としてタンキラーゼ (tankyrase-1/2) と呼ばれるポリ(ADP-リボシル)化酵素 (PARP) に着目してきた。ポリ(ADP-リボシル)化 (PAR 化) とは、タンパク質に ADP-リボースを連鎖付加する翻訳後修飾であり、核酸からのタンパク質の遊離、タンパク質高次複合体の足場形成、PAR 化タンパク質のユビキチン分解などの生物学的機能を発揮する。タンキラーゼは、この酵素反応を司る PARP ファミリーの 5・6 番目のメンバーである。研究代表者らは、本酵素が様々なタンパク質との相互作用を介してテロメアの伸長、細胞分裂、細胞運動・浸潤といったがん細胞の悪性形質を促進することを報告してきた (Seimiya et al. *Cancer Cell*, 2005; Ohishi et al. *Cancer Res*, 2010; Ohishi et al. *Cancer Res*, 2017 他)。

(3) タンキラーゼによる Wnt/β-カテニンシグナルの制御

2009 年、タンキラーゼは Wnt/β-カテニン増殖シグナル経路の負の制御因子アキシンを PAR 化し、これをユビキチン依存的プロテアソーム分解に導くことで、細胞内に β-カテニンを蓄積させ、同シグナルの正の制御因子として働くことが米国で発見された (Huang et al. *Nature*, 2009)。Wnt/β-カテニン経路は、がん抑制遺伝子 APC の機能喪失型変異などで大腸がんの 90%以上で活性化しており、これらのがんを対象とした分子標的治療の有望な作用点である。しかし、その経路上には受容体型チロシンキナーゼのような明確かつドラッグブル (druggable) な標的分子が特定されておらず、難攻不落の経路とされてきた。

(4) タンキラーゼ阻害剤による制がん

研究代表者らは、タンキラーゼ特異的 PARP 阻害剤 (以下、タンキラーゼ阻害剤) RK-287107 を創製し、これが APC 変異陽性大腸がん細胞の Wnt/β-カテニンシグナルを遮断し、同ゼノグラフト腫瘍の増殖を抑制することを報告した (Mizutani et al. *Cancer Sci*, 2018)。さらに、RK-287107 の物性を改善し、開発候補品クラスのタンキラーゼ阻害剤を創製した。これらの阻害剤は、忍容用量でマウスの体重減少も誘導せずに抗腫瘍効果を発揮する。しかし、研究代表者らは Wnt/β-カテニン経路が働いている腸管などへの影響も考慮する必要があると推測している。タンキラーゼ阻害剤の治療指数を向上させるためには、同剤に超感受性 (hyper-sensitivity) を示すがんのプロファイルや、同剤と相乗的制がん効果を発揮する併用剤の設定が有効であると推定される。しかし、その具体像は未だ十分には明らかになっていない。

2. 研究の目的

(1) 研究の全体構想および本研究の達成目標

研究の全体構想として、研究代表者らはタンキラーゼ阻害剤を新たな抗悪性腫瘍薬として実用化することを目指している。本研究はこの構想を実現するために、タンキラーゼを標的とするがん治療戦略の最適化を図ることを目的とする。具体的には 4 つのアプローチから、タンキラーゼ阻害剤の①効果予測バイオマーカー、②がん幹細胞に対する効果、③合成致死因子、④併用療法に適した薬剤、を明らかにすることを達成目標とする。これによりタンキラーゼ阻害剤の薬効用量を下げることができ、同剤の臨床開発の成功確率が向上すると期待される。

(2) Wnt/β-カテニン経路とそれ以外の分子経路への着目

大腸がんに焦点を絞ると、研究代表者らは APC の変異の位置がタンキラーゼ阻害剤の効果予測バイオマーカーとなりうることを見出している (Tanaka et al. *Mol Cancer Ther*, 2017)。但し、このバイオマーカーが陰性でもタンキラーゼ阻害剤が有効な細胞の例を認めており、そのような患者群から薬剤の恩恵を奪う潜在リスクを低減させるための検討が必要である。タンキラーゼは多機能性 PARP であり、本研究では阻害剤が Wnt/β-カテニン経路とは異なる分子経路に作用して制がん効果を発揮する可能性も追究する。得られる成果はがんプレジジョン医療の発展につながると期待される。

3. 研究の方法

(1) 大腸がん細胞の培養

ヒト培養大腸がん細胞株は American Type Culture Collection (ATCC) より入手した。患者由来大腸がん細胞 (patient-derived cells: PDC) は、公益財団法人がん研究会の所内倫理委員会による事前承認のもと、同意を得た患者の腫瘍検体より単離した。

(2) 薬剤感受性試験

コラーゲン I でコートされた 96-ウェルマイクロプレートに上述のがん細胞を播種し、種々の濃度のタンキラーゼ阻害剤 (RK-582, G007-LK) もしくは等量の溶媒 (ジメチルスルフォキシド) を 5 日間曝露させた。細胞数は MTT アッセイにより測定した。

(3) ウェスタンブロット解析

Whole cell extract 溶解液を用いて全細胞抽出液を調製し、タンパク質量を定量した。一定量のタンパク質を SDS-ポリアクリルアミドゲルにて電気泳動し、泳動後のゲルを Immobilon-P メンブレンに転写した。同メンブレンについて目的のタンパク質を認識する抗体を用いてウェスタンブロットを行い、当該タンパク質の特異的シグナルを検出した。

(4) 逆転写-定量 PCR 解析

Fast Gene RNA Basic Kit を用いて RNA を抽出し、ReverTra Ace qPCR RT Master Mix を用いて cDNA を合成した。このサンプルについて、LightCycler 96 システムを用いて定量 PCR 解析を行い、標的遺伝子の転写産物を定量した。

(5) クロマチン免疫沈降解析

1%ホルムアルデヒドで固定した細胞を溶解液に懸濁し、ソニケーション処理を行った。この抽出液と目的の抗体および Protein G ダイナビーズを用いて免疫沈降を行い、沈降物のクロスリンクを解消後、遊離した DNA 断片について目的の遺伝子領域断片の定量 PCR を行った。

(6) マウスゼノグラフトモデル

動物実験は公益財団法人がん研究会の動物委員会による事前承認のもと、所内規程に従って実施した。免疫不全マウス (NOD-SCID マウスもしくはヌードマウス) の皮下にがん細胞を移植し、平均腫瘍体積が一定値に達した後に群分けを行い、薬剤による治療実験を行った。

(7) その他

その他の各種実験は、標準的な分子細胞生物学的手法および材料を用いて実施した。統計解析は Prism ソフトウェアを用いて実施した。

4. 研究成果

(1) 大腸がんにおける薬効予測バイオマーカーの探索

ヒト培養大腸がん細胞株および年次拡充された患者由来大腸がん細胞について、Wnt/ β -カテニン経路、KRAS/BRAF 経路、PI3K/AKT 経路などががん性ドライバー変異の共存状態をゲノム解析で精査し、RK-582 や G007-LK などのタンキラーゼ阻害剤感受性との相関を調べたところ、20 アミノ酸リピートを完全欠失した「短鎖型」APC 変異が主要な感受性相関因子であることが確認された。一方、20 アミノ酸リピートが部分的に保持された「長鎖型」APC 変異を有する細胞でも、RK-582 や G007-LK に感受性を示す例が認められた。さらに精査したところ、 β -カテニンの核内蓄積が顕著な細胞株がこれらのタンキラーゼ阻害剤に感受性を示すことが明らかとなった。PDCs にタンキラーゼ阻害剤を処理した際のトランスクリプトーム解析データを取得し、小分子干渉 RNA を用いて機能検証を行った結果、Wnt/ β -カテニンシグナルの遮断のみならず、細胞周期抑制因子の発現誘導がタンキラーゼ阻害剤の細胞増殖抑制効果に寄与することが明らかとなった。さらに、これらのタンキラーゼ阻害剤感受性細胞から典型的な薬力学マーカー変動 (アキシンの蓄積および β -カテニン分解) を示すものとそうでないものを選別し、それぞれのゼノグラフト (patient-derived xenograft: PDX) マウスを構築した。

(2) 大腸がん幹細胞のターゲティング手法としての妥当性と分子機序の検証

研究代表者は、タンキラーゼ阻害剤ががん幹細胞マーカーの一つである CD44 陽性大腸がん幹細胞に対して強い増殖抑制効果を示すことを見出していたが、本研究ではこれに関連して、タンキラーゼ阻害剤は CD44 陽性大腸がん幹細胞が高発現する c-KIT チロシンキナーゼ遺伝子の転写を抑制することを見出した。この現象はタンキラーゼ阻害剤によるアキシンの蓄積に依存するが β -カテニンの低下とは関係せず、転写因子 SP-1 と c-KIT 遺伝子プロモーターの結合低下に起因することを突き止めた。また、PDCs でも同じ現象が誘導されることが確認された。そこでさらに、RNA 干渉およびゲノム編集技術により大腸がん細胞における c-KIT の機能修飾を行った。その結果、c-KIT は CD44 などの大腸がん幹細胞マーカーの発現に寄与し、免疫不全マウスへの移植時の in vivo 造腫瘍性に必須の役割を果たしていることが明らかとなった。

(3) 合成致死因子の同定とメカニズムの解明

すでに同定したタンキラーゼ阻害剤の合成致死因子について、当該 short hairpin RNA (shRNA) によりタンキラーゼ阻害剤の効果が増強される細胞株を様々な臓器由来がんで探索し、合成致死が誘導される細胞株とされない細胞株を同定した。さらに、トランスクリプトーム解析および免疫生化学的手法を中心として、当該 shRNA が惹起する細胞応答を観察した。その結果、当該 shRNA とタンキラーゼ阻害剤の間に合成致死性が成立するがん細胞株に固有の細胞応答およびタンパク質の局在変化を見出すことが出来た。

(4) 併用療法モデルの構築

上記(2)の結果を踏まえ、大腸がん幹細胞のターゲティング療法薬としてのタンキラーゼ阻害剤の proof-of-concept (薬効の論理的裏付け) について検討した。具体的には、大腸がん細胞株 COLO-320DM のマウスゼノグラフトモデルにおいて、タンキラーゼ阻害剤と細胞傷害性抗がん剤の併用を試みた。その結果、タンキラーゼ阻害剤 G007-LK は、それ単独では抗腫瘍効果を発揮しない低用量において、細胞傷害性抗がん剤イリノテカンの効果を増強することが確認された。RK-582 でも同様の併用効果が確認された。このときの腫瘍および血液を採材し、RK-582 の薬力学的バイオマーカーの変動 (アキシシン 2 の蓄積および β -カテニンの分解) ならびに RK-582 およびイリノテカンの薬物動態を調べたところ、いずれも併用によって顕著な影響を受けないことを確認した。

以上のように、本研究によってタンキラーゼ阻害剤の効果予測バイオマーカー、がん幹細胞に対する効果、合成致死因子、併用療法に適した薬剤を明らかにすることが出来た。これらの成果は、創薬困難であった Wnt/ β -カテニン経路の攻略に向けた有用な情報であり、今後の実施を目指している RK-582 の第 I 相臨床試験のデザインに活かしたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Moyret Lalle Caroline, Prodhomme Melanie K, Burllet Delphine, Kashiwagi Ayaka, Petrilli Virginie, Puisieux Alain, Seimiya Hiroyuki, Tissier Agnes	4. 巻 in press
2. 論文標題 Role of EMT in the DNA damage response, double strand break repair pathway choice and its implications in cancer treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 TBD
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15389	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 Miyata Kenichi, Shirahige Katsuhiko, Kojima Ryosuke, Nakayama Mizuho, Oshima Masanobu, Nagayama Satoshi, Seimiya Hiroyuki, Hirota Toru, Saya Hideyuki, Hara Eiji, Takahashi Akiko et al.	4. 巻 118
2. 論文標題 Pericentromeric noncoding RNA changes DNA binding of CTCF and inflammatory gene expression in senescence and cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences, USA	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） 10.1073/pnas.2025647118	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 Seimiya Hiroyuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Crossroads of telomere biology and anticancer drug discovery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3089 ~ 3099
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14540	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 Tomizawa Fumiya, Jang Myung-Kyu, Mashima Tetsuo, Seimiya Hiroyuki	4. 巻 527
2. 論文標題 c-KIT regulates stability of cancer stemness in CD44-positive colorectal cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1014 ~ 1020
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.05.024	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 Shirai Fumiyuki, Mizutani Anna, Yashiroda Yoko, Seimiya Hiroyuki, Yoshida Minoru, Koyama Hiroo et al.	4. 巻 63
2. 論文標題 Design and Discovery of an Orally Efficacious Spiroindolinone-Based Tankyrase Inhibitor for the Treatment of Colon Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 4183 ~ 4204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.0c00045	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 Kawakami R, Mashima T, Kawata N, Kumagai K, Migita T, Sano T, Mizunuma N, Yamaguchi K, Seimiya H.	4. 巻 111
2. 論文標題 ALDH1A3-mTOR axis as a therapeutic target for anticancer drug-tolerant persister cells in gastric cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 962-973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14316	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 Jang MK, Mashima T, Seimiya H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Tankyrase Inhibitors Target Colorectal Cancer Stem Cells via AXIN-Dependent Downregulation of c-KIT Tyrosine Kinase.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther	6. 最初と最後の頁 765-776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-19-0668	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 Mizutani A, Seimiya H.	4. 巻 52
2. 論文標題 Tankyrase promotes primary precursor miRNA processing to precursor miRNA.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 945-951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.191	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 Okamoto K, Seimiya H.	4. 巻 294
2. 論文標題 From the wings to the center stage of chromosomes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 17723-17724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.H119.011587	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 Mashima T, Iwasaki R, Kawata N, Kawakami R, Kumagai K, Migita T, Sano T, Yamaguchi K, Seimiya H.	4. 巻 121
2. 論文標題 In silico chemical screening identifies epidermal growth factor receptor as a therapeutic target of drug-tolerant CD44v9-positive gastric cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 846-856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0600-9	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 Shirai F, Tsumura T, Yashiroda Y, Yuki H, Niwa H, Sato S, Chikada T, Koda Y, Washizuka K, Yoshimoto N, Abe M, Onuki T, Mazaki Y, Hirama C, Fukami T, Watanabe H, Honma T, Umehara T, Shirouzu M, Okue M, Kano Y, Watanabe T, et al.	4. 巻 62
2. 論文標題 Discovery of Novel Spiroindoline Derivatives as Selective Tankyrase Inhibitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Chem	6. 最初と最後の頁 3407-3427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01888	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24件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 ポリ(ADP-リボシル)化酵素タンキラーゼを標的としたがん創薬 (アカデミア創薬の立場から)
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会・第5回産学連携に関する検討部会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 染色体の終わりから始まるがん創薬
3. 学会等名 日本遺伝学会公開市民講座（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 テロメアから始まるがん創薬
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seimiya H.
2. 発表標題 Tankyrase and G-quadruplex as molecular targets for cancer therapy
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seimiya H.
2. 発表標題 Telomere as the starting point of anticancer drug discovery
3. 学会等名 The 7th Symposium, RIKEN-Max Planck Joint Research Center（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seimiya H.
2. 発表標題 Crossroads of telomere biology and cancer drug discovery
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会コアシンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seimiya H.
2. 発表標題 Telomere as the starting point of anticancer drug discovery
3. 学会等名 LyonSE&N - ELyT Workshop 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清宮啓之
2. 発表標題 テロメアから始まるがん創薬
3. 学会等名 JSPS「日本におけるケミカルバイオロジーの新展開」に関する産学協力研究委員会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 清宮啓之（編）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 344
3. 書名 進化するがん創薬	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計4件

産業財産権の名称 新規化合物又はその薬理的に許容される塩	発明者 吉田 稔、清宮啓之、他11名	権利者 理化学研究所、がん研究会、(株)ヤクルト本社
産業財産権の種類、番号 特許、6923138	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 Novel compound or pharmaceutically acceptable salt thereof	発明者 Yoshida M, Seimiya H et al.	権利者 理化学研究所、がん研究会、(株)ヤクルト本社
産業財産権の種類、番号 特許、EP3480198他	取得年 2021年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 抗VEGFR-2抗体医薬品の治療効果を予測するバイオマーカー、検査方法、及び検査キット	発明者 馬島哲夫、若槻尊、清宮啓之、山口研成	権利者 公益財団法人がん研究会
産業財産権の種類、番号 特許、6899848	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 マルチキナーゼ阻害剤の有効性と安全性を予測する検査方法、検査キット、及びバイオマーカー	発明者 末永光邦、水沼信之、馬島哲夫、清宮啓之	権利者 公益財団法人がん研究会
産業財産権の種類、番号 特許、6853789	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

研究室ホームページ https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/molecular_biotherapy/
--

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

フランス	Univ de Lyon	Institut Curie		
米国	Univ Texas MD Anderson Cancer Center			
フランス	Cancer Research Center of Lyon			
フランス	Universite Claude Bernard Lyon1			