

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17399

研究課題名(和文)ドラッグリポジショニングによる新規抗線維化作用のメカニズム解明

研究課題名(英文)Analysis of the mechanism of new anti-fibrotic effects by drug repositioning

研究代表者

近藤 星 (Kondo, Sei)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：90834838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病治療薬メトホルミン(Met)による抗線維化効果と、CCNファミリー蛋白質2および非コードRNA(UCA1)の関与の有無を調べた。ヒト線維肉腫由来HT-1080細胞ではMet添加によるUCA1とCCN2の遺伝子発現の低下、特発性肺線維症患者由来肺線維芽細胞ではMet添加による一過的なUCA1とCCN2の発現誘導とその後のUCA1では非添加群と同程度、CCN2ではさらなる低下が見られた。ヒト軟骨肉腫由来HCS-2/8細胞ではMet添加でUCA1発現の上昇とCCN2の若干の低下が見られた。細胞種によりUCA1の応答性に差があるものの、Metは線維化促進因子CCN2の発現を抑制すると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果は糖尿病治療薬メトホルミン(Met)が線維化を促進するCCN2の発現低下に関与することを示している。一方、MetのUCA1発現への影響は細胞種によって異なり、線維肉腫ではMet添加でUCA1が減少した一方、肺線維芽細胞と軟骨細胞ではUCA1が誘導されたことは興味深い。我々の研究グループは以前にUCA1の軟骨細胞分化促進作用を報告しており、Metの抗線維化作用に加え、非コードRNA(UCA1)を介した軟骨保護作用がある可能性を示した点で学術的な意義がある。また、Metを抗線維化薬や軟骨疾患治療薬としてドラッグリポジショニングする基盤への一助にもなると考えられ、社会的な意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed antifibrotic effects of a diabetes medicine, metformin (Met), and involvement of CCN family protein (CCN) 2 and long non-coding RNA, UCA1. In human fibrosarcoma-derived HT-1080 cells, Met decreased the gene expression of UCA1 and CCN2 mRNA. In lung fibroblasts from patients of idiopathic pulmonary fibrosis, Met temporarily upregulated the mRNA expression of UCA1 and CCN2, but the levels were decreased to the same level of control for UCA1, and further decreased for CCN2 after 72 hours. In human chondrosarcoma-derived HCS-2/8 cells, UCA1 expression was upregulated and CCN2 was slightly downregulated after addition of Met. Although the response of UCA1 to Met varied by cell type, Met may inhibit the expression of CCN2, which is a strong promoter of fibrosis.

研究分野：分子生物学

キーワード：UCA1 メトホルミン ドラッグリポジショニング CCN2 線維化 非コードRNA

1. 研究開始当初の背景

線維化は、慢性炎症に伴って上皮組織がコラーゲンなどの細胞外マトリックスに置き換わる現象で、臓器で進行した場合、最終的に臓器不全に至る。線維化が関連する疾患とその患者数は非常に多く、肝硬変・肝炎や心不全、慢性腎臓病、強皮症、特発性肺線維症など多岐にわたる。このため、線維化の詳しいメカニズム解明は医学的にも社会的にも喫緊の課題となっている。

線維化は創傷治癒における1つの転帰であり、傷害や炎症が遷延した際に、組織の修復・再生が不完全となり、その部分がI型コラーゲンなどの細胞外マトリックスと少数の間質細胞によって補填されることで生じる。今回着目した Cellular Communication Network factor 2 (CCN2) はこの線維化を促進する分子として知られ、線維芽細胞の周囲間質に分布し、TGF- β により誘導されたのち、細胞外マトリックスと細胞接着レセプターとを仲介する matricellular タンパクとして働く。CCN2 が過剰発現すると線維芽細胞が活性化され、それが線維化部位に集積してI型コラーゲンを大量に産生し線維化が生じる。この一連の経路は、線維芽細胞が存在すればどこでも生じるため、CCN2 関連線維症の生じる臓器や組織は非常に多い。このため、CCN2 による線維化を制御することができれば、各臓器や組織の特異性を越えて、より幅広い適応を持つ臓器機能不全の治療法の開発につながると考えた。

それにはまず、CCN2 がどのように制御されているか、その詳しいメカニズムを解明する必要がある。当該研究室では、これまでの一連の研究で、短鎖非コード RNA である miR-18a が線維化を促進する CCN2 を抑制することを見出した (Ohgawara *et al.*, 2009. *FEBS Lett.*、Kader *et al.*, 2013. *J. Cell Com. Sig.*、Takeuchi *et al.*, 2010. *J. Dent. Res.*)。また、長鎖非コード RNA である Urothelial cancer-associated 1 (UCA1) が、その miR-18a を抑制すること、UCA1 自身は糖尿病治療薬メトホルミン (Met) によって抑制されることが、他グループより報告されている。長鎖非コード RNA は近年、臓器の発生や分化、幹細胞性維持、そして細胞老化など cell fate の決定に重要であることが報告されているが、その線維化への関与はまだ明らかになっていない。

そこで、Met が CCN2 を抑制することで線維化が抑制され、その作用に UCA1 と miR-18a が関与するという新たな抗線維化経路があるのではないかと仮説を立て、本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究では、糖尿病治療薬メトホルミン (Met) による抗線維化効果を検証し、CCN2 および UCA1 を介した線維化のメカニズムを解明することで Met を新たな抗線維化薬としてドラッグリポジショニングする基盤につなげることを目的としている。

3. 研究の方法

(1) **細胞培養**: ヒト線維肉腫由来 HT-1080 細胞およびヒト軟骨肉腫由来 HCS-2/8 細胞は 10% ウシ胎児血清 (FBS) を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) で 37 °C、5% CO₂ 気相下にて培養した。特発性肺線維症 (IPF) 患者の肺線維芽細胞は推奨培地である FGM™-2 BulletKit™ (Lonza) を用いて、37 °C、5% CO₂ 気相下にて培養した。

(2) **メトホルミン (Met) の調製、培養細胞への Met 添加および RNA 回収**:

メトホルミン 塩酸塩 (C₄H₁₁N₅ · HCl、東京化成工業) を Distilled Water で 200 mM stock solution に調製し、培養細胞に添加する際は培地を新しいものに交換した上で最終濃度が 5 mM になるように培養液中に添加した。Met 添加後、24, 48, 72 時間のタイムポイントで RNA を回収した。Total RNA の抽出は miRNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いて行った。

(3) **RT-qPCR 解析**:

CCN2 や UCA1 などの遺伝子については、逆転写 (RT) 反応は PrimeScript™ RT Reagent Kit (Takara) を用い、qPCR 解析は SYBR Green Realtime PCR Master Mix (TOYOBO) を用いて行った。miR-18a については、RT 反応は Mir-X miRNA First-Strand Synthesis Kit (Takara Bio)、qPCR 解析は Mir-X miRNA qRT-PCR TB Green Kit (Takara Bio) を用いて行った。

(4) **siRNA を用いた UCA1 のノックダウン**:

CCN2 を高発現するヒト軟骨肉腫由来 HCS-2/8 細胞をコンフルエントに達するまで培養後、トリプシンにて細胞を回収した。UCA1 を標的とする siRNA (siUCA1) あるいはコントロール siRNA (siControl) を electroporation 法で HCS-2/8 細胞に導入した。electroporation には Amaxa™ Cell Line Nucleofector™ Kit V (Lonza) を用い、Nucleofector™ 2b 装置で導入した。siRNA 導入の 24, 48, 72 時間後に total RNA を回収した。その後、RT-qPCR 法により UCA1 のノックダウン効率を確認した。

(5) **UCA1 ノックダウン細胞への Met 添加および RNA 回収**:

siRNA 導入の 1 時間後に培地を交換し、Met の最終濃度が 5 mM になるように 200 mM stock solution を添加、コントロールには加えた stock solution と同量の Distilled Water を添加した。Met 添加の 24, 48, 72 時間後に total RNA を回収し、CCN2, UCA1 や miR-18a などの遺伝子発現について RT-qPCR 解析を行った。

4. 研究成果

(1) ヒト線維肉腫由来 HT-1080 細胞におけるメトホルミン (Met) の濃度別の影響

HT-1080 細胞に Met 5 mM を添加すると、非添加群に比べ UCA1, COL1A1, COL1A2, α -SMA の遺伝子発現が低下し、CCN2 の発現は抑制された。一方、miRNA-18a の発現レベルは上昇した。

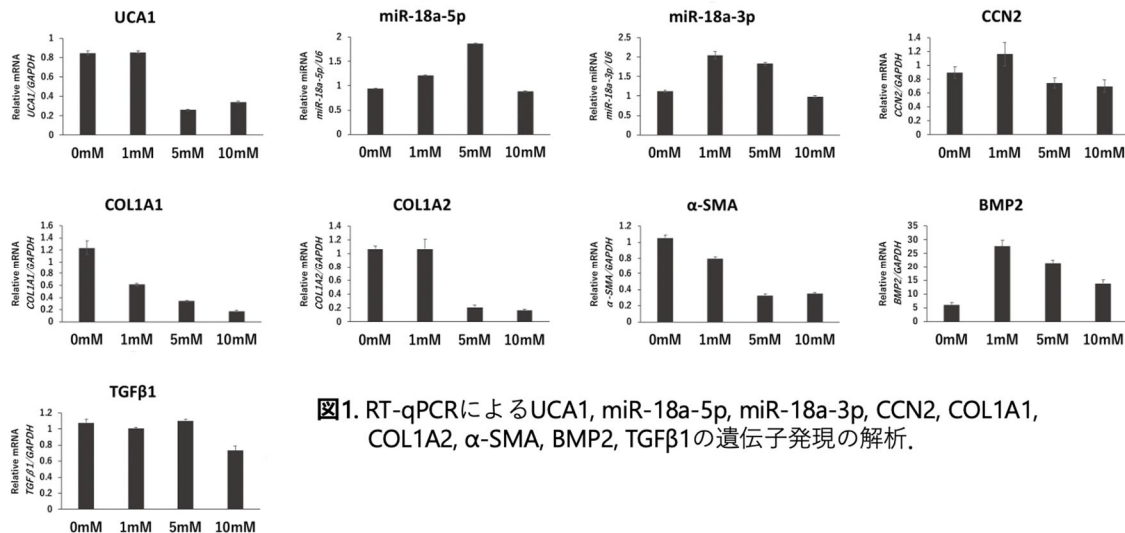


図1. RT-qPCRによるUCA1, miR-18a-5p, miR-18a-3p, CCN2, COL1A1, COL1A2, α -SMA, BMP2, TGF β 1の遺伝子発現の解析。

(2) HT-1080 細胞における Met 添加後の経時的な効果

HT-1080 細胞に Met 添加後 48 時間で UCA1 の発現は最も減少し、miR-18a の発現は最も増加した。その後 CCN2, COL1A1, COL1A2, α -SMA の発現は 72 時間後に減少した。

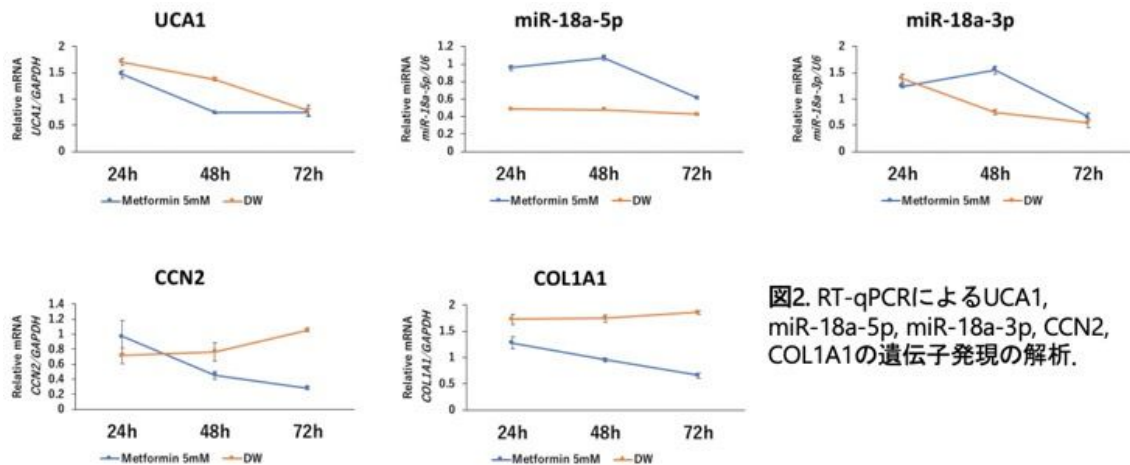


図2. RT-qPCRによるUCA1, miR-18a-5p, miR-18a-3p, CCN2, COL1A1の遺伝子発現の解析。

(3) 特発性肺線維症 (IPF) 患者の肺線維芽細胞における Met 添加後の経時的な効果

IPF 患者の肺線維芽細胞に Met 5 mM を添加すると、非添加群に比べ 24 時間後に UCA1 の発現が増加したが、その後経時的に発現は低下し 72 時間後には非添加群と同程度まで低下した。CCN2, COL1A1 は 24, 48 時間後では発現が上昇するものの、72 時間後には非添加群よりも低下した。一方、miRNA-18a の発現は増加した。以上から、HT-1080 細胞では Met の抗線維化効果と CCN2 を介した UCA1 の線維化への関与が示された。IPF 細胞では Met 添加による UCA1, CCN2, COL1A1 の一時的な発現増加を認めたが、その後経時的に発現は低下する傾向にあった。

(4) ヒト軟骨肉腫由来 HCS-2/8 細胞における Met 添加後の経時的な効果

CCN2 を高発現するヒト軟骨肉腫由来 HCS-2/8 細胞に Met 5 mM を添加すると、非添加群に比べ 48, 72 時間後に UCA1 の発現が増加した。Sox9, Aggrecan, COL2A1, miRNA-18a の発現も Met 添加群で増加した。一方、CCN2 の発現は 48, 72 時間でやや低下した。

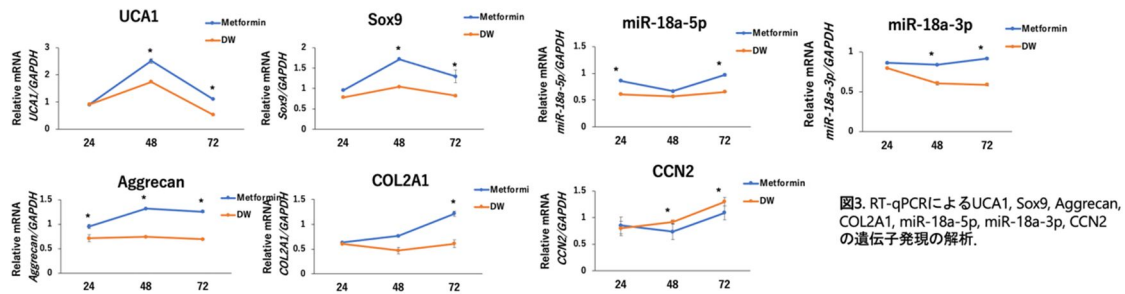


図3. RT-qPCRによるUCA1, Sox9, Aggrecan, COL2A1, miR-18a-5p, miR-18a-3p, CCN2 の遺伝子発現の解析。

(5) UCA1 ノックダウン細胞への Met 添加後の経時的な変化

CCN2 を高発現するヒト軟骨肉腫由来 HCS-2/8 細胞に UCA1 siRNA を導入し、UCA1 をノックダウンした細胞に Met 5 mM を添加し、その経時的な変化を解析した。その結果、UCA1 発現抑制効果は 48 時間までは持続するが、72 時間ではその効果は消失した。この細胞に Met を添加すると、UCA1 発現は 24 時間後には UCA1 siRNA 群およびコントロール群に有意な差を示さなかったが、48 時間後には UCA1 siRNA 群およびコントロール群ともに Met 添加により UCA1 発現は上昇したが、UCA1 siRNA 群の UCA1 発現レベルはコントロール群に比べ低かった。一方で、CCN2 mRNA の発現は、24 時間後には UCA1 siRNA 群およびコントロール群ともに Met 添加による差は見られないが、48 時間後、72 時間後には UCA1 siRNA 群において

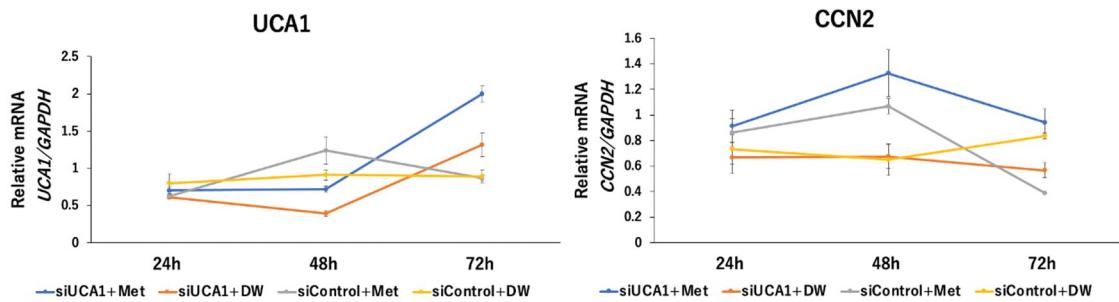


図4. RT-qPCRによるUCA1, CCN2 の遺伝子発現の解析。

Met 添加によりコントロール群と比較して有意に上昇した。

以上の結果から、糖尿病治療薬であるメトホルミン(Met)がいずれの細胞においても線維化促進因子である CCN2 の発現低下に影響することが示された。一方、Met による UCA1 発現への影響は細胞種によって異なり、線維腫細胞では Met により UCA1 が抑制されたのに対し、肺線維芽細胞と軟骨細胞においては Met で UCA1 が誘導される結果となったことは興味深い点である。我々の研究グループでは以前に UCA1 が軟骨細胞分化促進に働くことを報告しており、Met には抗線維化作用に加え、非コード RNA(UCA1)を介した軟骨保護作用がある可能性を示した。また、UCA1 ノックインマウスの系統確立へ向けた解析も進んでおり、F2, F3 世代の作製によるモザイズムの回避に取り組んでいる。今回の研究成果を踏まえ、さらに UCA1 ノックインマウスを用いた in vivo での検証を進めていく予定である。

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 4件）

1. 著者名 Kuwahara Miho, Kadoya Koichi, Kondo Sei, Fu Shanqi, Miyake Yoshiko, Ogo Ayako, Ono Mitsuaki, Furumatsu Takayuki, Nakata Eiji, Sasaki Takako, Minagi Shogo, Takigawa Masaharu, Kubota Satoshi, Hattori Takako	4. 巻 21
2. 論文標題 CCN3 (NOV) Drives Degradative Changes in Aging Articular Cartilage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7556 ~ 7556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21207556	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 Fu Shanqi, Kuwahara Miho, Uchida Yoko, Kondo Sei, Hayashi Daichi, Shimomura Yuji, Takagaki Asami, Nishida Takashi, Maruyama Yusuke, Ikegame Mika, Hattori Atsuhiko, Kubota Satoshi, Hattori Takako	4. 巻 241
2. 論文標題 Circadian production of melatonin in cartilage modifies rhythmic gene expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 161 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-19-0022	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 Yoshioka Yohsuke, Yamachika Eiki, Nakanishi Makoto, Ninomiya Tadashi, Akashi Sho, Kondo Sei, Moritani Norifumi, Kobayashi Yasuhiro, Fujii Tatsuo, Iida Seiji	4. 巻 9
2. 論文標題 Intermittent parathyroid hormone 1-34 induces oxidation and deterioration of mineral and collagen quality in newly formed mandibular bone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-44389-8	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 近藤星	4. 巻 39
2. 論文標題 長鎖 (約6 kb) lssODNおよびCRISPR/Cas9を用いたヒト科霊長類特異的lncRNAのマウス受精卵へのエレクトロポレーションによるノックイン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 岡山歯学会雑誌	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) 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 Yoko Uchida-Fukuhara, Takako Hattori, Fu Shanqi, Sei Kondo, Miho Kuwahara, Daiki Fukuhara, Md Monirul Islam, Kota Kataoka, Daisuke Ekuni, Satoshi Kubota, Manabu Morita, Mika Ikegame, Hirohiko Okamura	4. 巻 1000
2. 論文標題 Maternal gut microbiome decelerates fetal endochondral bone formation by inducing inflammatory reaction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms10051000	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21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 内田瑠子, 服部高子, 福原大樹, Fu Shanqi, 近藤 星, 桑原実穂, Islam Monirul, 片岡広太, 江國大輔, 久保田聡, 森田 学
2. 発表標題 腸内細菌の有無が胎児内軟骨成長に与える影響
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fu Shanqi, 桑原実穂, 内田瑠子, 近藤 星, 西田 崇, 池亀美華, 丸山雄介, 服部淳彦, 高垣安紗美, 下村侑司, 林 大智, 久保田聡, 服部高子
2. 発表標題 Plasma melatonin enhances growth, inhibits maturation, and adjusting circadian rhythm of melatonin production in chondrocytes
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原実穂, 武内聡子, 近藤 星, Fu Shanqi, 大野充昭, 古松毅之, 中田英二, 滝川正春, 久保田聡, 服部高子
2. 発表標題 軟骨細胞老化促進因子としてのCCN3
3. 学会等名 第33回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原実穂、近藤 星、Fu Shanqi、大野充昭、古松毅之、中田英二、皆木省吾、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 軟骨組織におけるCCN3の老化促進作用
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、西田 崇、吉岡洋祐、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 non-coding RNAを介したメトホルミンの抗線維化作用の解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 フシヤンキ、桑原実穂、内田瑤子、近藤 星、西田 崇、池亀美華、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 Effect of melatonin on rhythmic gene expression in human articular cartilage
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会 / 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤 星、服部高子、桑原実穂、Fu Shanqi、森谷徳文、飯田征二、滝川正春、久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞分化に対する作用の解析
3. 学会等名 第41回岡山歯学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fu, S., Kuwahara, M., Uchida, Y., Kondo, S., Hyashi, D., Shimomura, Y., Takagaki, A., Nishida, T., Maruyama, Y., Ikegami, M., Hattori, A., Kubota, S., Hattori, T.
2. 発表標題 Effect of melatonin on rhythmic gene expression in human articular cartilage
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shanqi Fu, 桑原実穂, 内田瑶子, 林 大智, 下村侑司, 高垣安紗美, 西田 崇, 中田英二, 古松毅之, 近藤 星, 丸山雄介, 服部淳彦, 久保田聡, 服部高子
2. 発表標題 Effect of melatonin on rhythmic gene expression in human articular chondrocytes
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤星、桑原実穂、Fu Shanqi、武内聡子、池田健司、石川崇典、大野充昭、西田崇、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 長鎖（約6 kb）lssODNおよびCRISPR / Cas9を用いたヒト科霊長類特異的lncRNAのマウス受精卵へのエレクトロポレーションによるノックインの試み
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 Fu Shanqi、桑原実穂、内田瑶子、近藤星、西田崇、池亀美華、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 Circadian production of melatonin in cartilage influences chondrocyte rhythmic gene expression
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原実穂、武内聡子、近藤星、Fu Shanqi、大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 軟骨細胞は加齢とともにCCN3を高発現し、その過剰発現は軟骨加齢を促進する
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 Satoshi Kubota, Takanori Ishikawa, Tomomi Mizukawa, Sei Kondo, Abdellatif El-Seoudi, Takashi Nishida, Takako Hattori, Kazumi Kawata, Takayuki Furumatsu, Takeshi Takarada, Mitsuki Ono, Masaharu Takigawa
2. 発表標題 LONG NONCODING RNAs THAT REGULATE CCN2
3. 学会等名 The 10th International Workshop on the CCN Family of Genes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原実穂、武内聡子、近藤星、Fu Shanqi、大野充昭、古松毅之、中田英二、滝川正春、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 CCN3は軟骨細胞の加齢に伴い発現上昇し、過剰発現は軟骨加齢を促進する
3. 学会等名 第40回岡山歯学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤星、桑原実穂、Fu Shanqi、武内聡子、池田健司、石川崇典、大野充昭、西田崇、久保田聡、服部高子
2. 発表標題 長鎖(約6 kb) lssODNおよびCRISPR / Cas9を用いたヒト科霊長類特異的lncRNAのマウス受精卵へのエレクトロポレーションによるノックインの試み
3. 学会等名 ブレインストーミング2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤星, 服部高子, 桑原実穂, Fu Shanqi, 西田崇, 吉岡洋祐, 森谷徳文, 飯田征二, 滝川正春, 久保田聡
2. 発表標題 non-coding RNAを介したメトホルミンの抗線維化作用の解析.
3. 学会等名 第75回 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤星, 服部高子, 桑原実穂, Fu Shanqi, 西田崇, 吉岡洋祐, 森谷徳文, 飯田征二, 滝川正春, 久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞分化促進作用におけるUCA1とCCN2の役割.
3. 学会等名 第12回日本CCNファミリー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤星, 服部高子, 桑原実穂, Fu Shanqi, 西田崇, 吉岡洋祐, 森谷徳文, 飯田征二, 滝川正春, 久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンのUCA1誘導および軟骨細胞分化促進作用.
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤星, 服部高子, 桑原実穂, Fu Shanqi, 西田崇, 薬師寺翔太, 吉岡洋祐, 森谷徳文, 飯田征二, 滝川正春, 久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンによるUCA1を介した軟骨保護作用の解析.
3. 学会等名 第42回岡山歯学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤星, 服部高子, 桑原実穂, Fu Shanqi, 西田崇, 吉岡洋祐, 森谷徳文, 飯田征二, 滝川正春, 久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンの軟骨細胞におけるUCA1誘導をともなった分化促進作用.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤星, 服部高子, 桑原実穂, Fu Shanqi, 西田崇, 薬師寺翔太, 吉岡洋祐, 森谷徳文, 飯田征二, 滝川正春, 久保田聡
2. 発表標題 メトホルミンによる非コードRNA誘導と軟骨細胞分化促進作用.
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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