

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03198

研究課題名(和文) 病原細菌エフェクターによるNF- $\kappa$ B経路を標的とした感染機構の解析研究課題名(英文) Structural studies of infection mechanisms targeting the NF- $\kappa$ B pathway by pathogenic bacterial effectors

研究代表者

水島 恒裕 (Mizushima, Tsunehiro)

兵庫県立大学・理学研究科・教授

研究者番号：90362269

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：病原細菌はエフェクターと呼ばれる病原性タンパク質を宿主細胞に分泌し、宿主の防御応答を妨げることにより感染する。病原細菌は宿主には存在しない独自の構造をもったエフェクターを有し、防御応答の中心的な役割を担う転写因子NF- $\kappa$ B経路を阻害している。本研究では赤痢菌エフェクターIpaH1.4/2.5の結晶構造解析と機能解析を行い、宿主のNF- $\kappa$ B経路の活性化にかかわるLUBAC複合体を特異的に認識し阻害する機構を明らかにした。また、病原性酵母の感染に関わるグリオキシル酸回路で働くイソクエン酸リアーゼ、グリオキシル酸回路の制御を行うSCFUcc1の構造解析を行い、経路の制御機構を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸管病原細菌による炎症性下痢は世界の5歳未満児死亡の主要な原因となっている。また、近年の多剤耐性菌の出現により病原細菌の感染は先進国においても問題となっており、感染機構の解明や治療法の開発は重要な研究課題である。本研究で明らかにした、IpaH1.4、IpaH2.5によるLUBAC複合体認識機構は病原細菌の感染機構の理解において重要な成果である。また、NF- $\kappa$ B経路は異常な活性化がリウマチ等、免疫異常疾患の原因となることから、本研究成果はNF- $\kappa$ B経路の活性化を阻害することによる免疫治療への応用のための基盤となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Pathogenic bacteria deliver virulence factors called effectors into host cells, that interfere with the host defense system. The Shigella effector proteins IpaH1.4 and IpaH2.5 with ubiquitin ligase activity, target the linear ubiquitin assembly complex (LUBAC) to inhibit nuclear factor (NF)- $\kappa$ B activation and, the inflammatory response. In this study, we determined the crystal structures of the substrate-recognition domains of IpaH1.4 and IpaH2.5. Structural and biochemical analyses identified the specific residues of IpaH1.4 that are involved in interactions with LUBAC and influence NF- $\kappa$ B signaling. The glyoxylate cycle plays a role in the virulence of pathogens, seed germination in plants and sexual development in fungi. We determined the crystal structures of isocitrate lyase and SCFUcc1, which regulates the glyoxylate cycle, and analyzed the regulatory mechanisms.

研究分野：構造生物学

キーワード：蛋白質 エフェクター 構造解析 ユビキチン

## 1. 研究開始当初の背景

腸管病原細菌による炎症性下痢は世界の 5 歳未満児死亡の主要な原因となっており、また近年の多剤耐性菌の出現により先進国においても問題となっている。

病原細菌はエフェクターと呼ばれる病原性タンパク質を宿主細胞に分泌し、宿主の防御応答を妨げることにより感染する。病原細菌は赤痢菌約 50 種、レジオネラ菌約 300 種のように多数のエフェクターを持ち、その多くが、宿主には存在しない独自の構造や反応により、防御応答の中心的役割を担う転写因子 NF- $\kappa$ B 経路を阻害している。これらエフェクターはユビキチンリガーゼ(E3)活性や脱アミド化活性により、シグナル伝達経路で働く酵素群に作用し、NF- $\kappa$ B 経路の活性化を停止している。病原細菌のエフェクターには自身には存在しないユビキチン修飾経路で働く酵素と同じ活性を持つものがあり、E3 活性を持つエフェクターは宿主のユビキチン経路を利用し、宿主のユビキチンや E2 を用いて NF- $\kappa$ B 経路の活性化に必須なタンパク質にユビキチンを付加することで、プロテアソーム分解へと導いている。また、病原細菌の E3 には真核生物の E3 とは異なる構造的特徴を持つものが報告されており、赤痢菌の IpaH1.4 や IpaH9.8 は、病原細菌に特有の Novel E3 ubiquitin ligase (NEL)型 E3 ドメインを持ち、宿主の LUBAC 複合体 (HOIL-1L, HOIP, SHARPIN から構成)や NEMO を分解へと導くことで NF- $\kappa$ B による免疫応答を阻害している。さらに病原細菌には、宿主のユビキチン化修飾にかかわるタンパク質を脱アミド化修飾することで防御応答を阻害するエフェクターとして OspI や Cif も報告されている。このように病原細菌エフェクターはさまざまな構造と機能により NF- $\kappa$ B 経路に作用することが明らかにされているが、これらエフェクターの分子メカニズムは未解明であった。

## 2. 研究の目的

病原細菌エフェクターによる NF- $\kappa$ B 経路阻害機構の解明および病原性酵母の感染に重要なグリオキシル酸回路の制御機構の解明のため、(1)「NEL 型 E3 エフェクターの機能発現および感染機構の解析」、(2)「脱アミド化修飾による防御経路阻害機構の解析」、(3)「グリオキシル酸回路制御機構の解析」を研究目的とした。

### (1) NEL 型 E3 エフェクターの機能発現および感染機構の解析

NEL 型 E3 は真核生物にはない病原細菌に特有の E3 である。NEL 型 E3 は赤痢菌、サルモネラ属菌等多数の病原細菌に存在しており、宿主の免疫反応等に関わるタンパク質をユビキチン化することにより分解へと導き、防御反応を阻害している。赤痢菌では 12 種の IpaH が見つかり、それぞれ特定の宿主タンパク質の分解に関与している。また、IpaH1.4 や IpaH9.8 は特異的なユビキチン化修飾により、NF- $\kappa$ B 経路を阻害することが報告されている。そこで、IpaH1.4 による宿主標的タンパク質認識機構を解析し、NF- $\kappa$ B 経路阻害機構の解明を目的とした。

NEL 型 E3 による基質のユビキチン化は、真核生物の HECT 型 E3 と同様に自身の活性部位のシステインにユビキチンを転移した後、基質にユビキチンを付加する反応機構である。これまでに、NEL 型 E3 の NEL ドメインや単独状態の全長構造、基質認識ドメインと基質の複合体構造等、多くの構造解析研究が行われているが、ユビキチンとの複合体構造は報告されておらず、その分子機構は未解明である。そこで、NEL 型 E3 の宿主標的タンパク質認識機構および反応機構を構造解析により、明らかにすることを目的とした。

### (2) 脱アミド化修飾による防御経路阻害機構の解析

病原細菌エフェクターの OspI や Cif は、ユビキチン修飾経路を制御する宿主タンパク質を脱アミド化修飾することにより、機能を阻害している。そこで、構造解析により、脱アミド化活性を有するエフェクターの反応機構の解明を目的とした。

### (3) グリオキシル酸回路制御機構の解析

グリオキシル酸回路は微生物や植物に特有の代謝経路であり、病原性酵母では感染に必須の役割を果たしている。グリオキシル酸回路の調節に関わるユビキチンリガーゼおよびユビキチンリガーゼに制御される代謝酵素の構造解析を行い、感染にかかわるグリオキシル酸回路制御機構の解明を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) NEL 型 E3 エフェクターの機能発現および感染機構の解析

#### 1) 赤痢菌 IpaH1.4/2.5 による LUBAC 認識機構の解析

赤痢菌エフェクターである IpaH ファミリーは N 末側にロイシンリッチリピート(LRR)から成る基質認識ドメイン、C 末側に NEL ドメインを持つ。IpaH1.4 と IpaH2.5 は宿主の NF- $\kappa$ B 経路の活性化に必須な LUBAC 複合体の HOIP サブユニットをユビキチン化修飾することにより分解へと導くことで宿主の防御応答を阻害している。IpaH1.4 と IpaH2.5 基質認識部位の結晶構造解析を行うと共に、*in vivo* および *in vitro* における相互作用、ユビキチン化活性の解析により、LUBAC 認識機構の解析を行った。

#### 2) NEL 型 E3 の反応機構の解析

NEL ドメインの立体構造は、これまでに全長やドメインの状態で決定されているが、ユビキチ

ン化活性発現のために形成する E2 やユビキチンとの複合体構造は未解明である。病原細菌に特有な NEL ドメインの反応機構を解明するため、NEL ドメインの活性部位にユビキチンが結合した、反応中間体状態の安定化条件を検討し、複合体の精製、結晶化を行った。

## (2) 脱アミド化修飾による防御経路阻害機構の解析

### 1) レジオネラエフェクターCifの構造解析

Cif は病原性大腸菌などに存在し、Cullin RING E3(CRL)の活性化に関わるタンパク質 NEDD8 を脱アミド化修飾することにより細胞周期の進行を妨げる。また、Cif は NEDD8 だけではなくユビキチンに対しても弱い脱アミド化活性を持つが、NEDD8 とユビキチンに対する認識の特異性は明らかになっていない。本研究では、Cif ファミリー内で高く保存され NEDD8 との相互作用に関わるアミノ酸残基に注目し、その部位が一般的なものとは異なるレジオネラ由来の Cif 様タンパク質を用い、脱アミド化活性測定や相互作用解析により Cif ファミリーの基質認識特性の解析を行った。

### (3) グリオキシル酸回路制御機構の解析

#### 1) 出芽酵母および病原性酵母イソクエン酸リアーゼの構造解析による代謝経路制御機構の解析

イソクエン酸リアーゼ(ICL)は植物や微生物に特有なグリオキシル酸回路で働く酵素である。出芽酵母の ICL(*SdICL1*)はグルコースが豊富な場合、E3 によるユビキチン化修飾により分解制御を受けるのに対し、病原性酵母である *Candida albicans* では細胞内に同様の E3 が存在するにも関わらず ICL(*CaICL1*)はユビキチン化修飾を受けない。これは、病原性酵母が感染の際に多くのエネルギーを必要とするため、そのエネルギーをグリオキシル酸回路から獲得していることと、関連していると考えられる。そこで、出芽酵母と病原性酵母の間で異なる、ICL のユビキチン化制御機構の理解を目的として、それぞれの ICL の構造解析を行った。

#### 2) SCF<sup>Ucc1</sup> による代謝経路制御機構の解析

SCF<sup>Ucc1</sup> は酵母においてグリオキシル酸回路で働くクエン酸合成酵素(Cit2)にユビキチンを付加し、特異的な分解へと導く E3 である。酵母はグルコースが不足すると酢酸や脂肪酸を材料にグリオキシル酸回路により糖新生を行っており、グルコースが豊富な状態ではグリオキシル酸回路は低レベルに抑制されている。SCF<sup>Ucc1</sup> はグルコースのレベルを検知し Cit2 に対するユビキチン化修飾により、グリオキシル酸回路を調節するスイッチの役割を果たしている。SCF<sup>Ucc1</sup> による代謝調節機構の解明を目的として、Ucc1 と Cit2 および、種々の基質が結合した状態の Cit2 の結晶構造解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) NEL 型 E3 エフェクターの機能発現および感染機構の解析

#### 1) 赤痢菌 IpaH1.4/2.5 による LUBAC 認識機構の解析

##### IpaH1.4 および IpaH2.5 の LUBAC 認識部位の構造解析

IpaH1.4 および IpaH2.5 は LUBAC 複合体と結合し HOIP をユビキチン化するが、その認識部位は示されていない。IpaH1.4 と IpaH2.5 の欠質変異体を作製し LUBAC 複合体の機能領域(petit-LUBAC)との相互作用解析から IpaH1.4 および IpaH2.5 が LRR ドメインで petit-LUBAC と相互作用することを明らかにした。さらに、IpaH1.4 と IpaH2.5 LRR ドメインの精製、結晶化を行い、X 線結晶構造解析により IpaH1.4 と IpaH2.5 の LRR ドメインの立体構造をそれぞれ分解能 1.4 ,3.4 Å で決定した。(図 1)

##### IpaH1.4 による LUBAC 認識機構の解析

IpaH1.4 の LUBAC 認識部位の立体構造と構造既知の NEL ファミリータンパク質の立体構造を比較し、IpaH1.4 に特有の領域を決定すると共に、部位特異的変異を導入した変異体タンパク質を用いた相互作用、petit-LUBAC に対するユビキチン化活性、*in vivo* における NF-κB の活性化を解析することにより、IpaH1.4 は R106,K107 の正電荷領域で HOIP、R222 の正電荷領域で HOIL-1L を認識していることを明らかにした。(図 2)

#### 2) NEL 型 E3 の反応機構の解析

NEL ドメインはユビキチン化修飾反応において、活性化したユビキチンを宿主の E2 酵素から自身の活性部位の Cys に転移した後、標的タンパク質の Lys 残基に付加する。NEL ドメインの反応機構を明らかにするため、NEL ドメインの活性部位に転移されたユビキチンを安定化する方法を検討し、IpaH1.4 NEL ドメインとユビキチンが共有結合した反応中間体の精製を行った。さらに、IpaH1.4 NEL ドメインにユビキチンが結合した中間状態の結晶化に成功した。

## (2) 脱アミド化修飾による防御経路阻害機構の解析

### 1) レジオネラエフェクターCifの構造解析

レジオネラ由来の Cif の発現系を遺伝子合成により作製し、精製、脱アミド化活性測定を行った。その結果、レジオネラ Cif は他の病

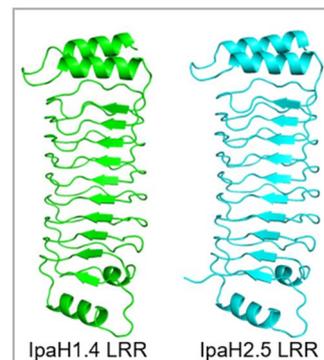


図 1. IpaH1.4 LRR (左)と IpaH2.5 (右)の構造

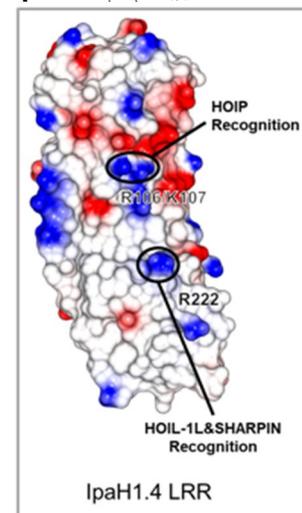


図 2. IpaH1.4 の LUBAC 認識部位

原細菌の Cif と同様に NEDD8 に対する脱アミド化活性を持つことが明らかになった。しかし、相互作用解析から NEDD8 に対する結合親和性は他の病原細菌の Cif より弱く、一般的な Cif とは異なる特性を持つことを明らかにした。

### (3) グリオキシル酸回路制御機構の解析

#### 1) 出芽酵母および病原性酵母イソクエン酸リアーゼの構造解析による代謝経路制御機構の解析

##### 出芽酵母イソクエン酸リアーゼ(*Sd*ICL1)の構造解析

大腸菌発現系を用いて培養した *Sd*ICL1 を精製、結晶化し、X 線結晶構造解析により分解能 2.3 Å で立体構造を決定した。(図 3) *Sd*ICL1 はホモ四量体を形成しており、全体構造は構造既知な真核生物の ICL とよく似ていたが、N 末端側に位置する  $\alpha 1$  ヘリックスの配向が異なっていた。

##### 病原性酵母 *Candida albicans* イソクエン酸リアーゼ(*Ca*ICL1)の構造解析

*Ca*ICL1 の構造解析は低温電子顕微鏡(Cryo-EM)を用いた単粒子解析と X 線結晶構造解析の手法を用いて行い、Cryo-EM によるアポ型構造は分解能 2.63 Å、基質類似体であるギ酸との複合体構造は X 線結晶構造解析により分解能 2.69 Å で決定した(図 4 左)。*Ca*ICL1 の全体構造は *Sd*ICL1 や立体構造既知の ICL と同様にホモ四量体構造であった。しかし、Cryo-EM 構造では、 $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 17$ ,  $\alpha 19$ ,  $\alpha 20$ ,  $\alpha 21$ ,  $\alpha 22$ ,  $\alpha 23$ ,  $\eta 5$  ヘリックスの電子密度が不鮮明であり、溶液中ではこれらの領域がフレキシブルであることが示された。

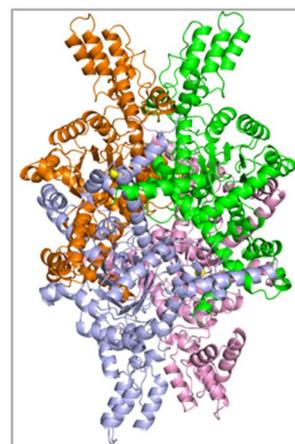


図 3. *Sc*ICL1 四量体構造

##### 立体構造に基づく出芽酵母イソクエン酸リアーゼのユビキチン化修飾機構の解析

*Sd*ICL1 は細胞内でユビキチンリガーゼ GID 複合体によりユビキチン化修飾を受け、プロテアソームに分解される。この時、GID 複合体は *Sd*ICL1 の N 末端領域に結合し、ユビキチン化を行っている。病原性酵母である *Candida albicans* にも GID 複合体が存在しているが、*Ca*ICL1 は分解されていない。そこで、*Sd*ICL1 と *Ca*ICL1 でユビキチン化修飾が異なるメカニズムを、立体構造の比較から考察した。その結果、*Sd*ICL1 の予想されたユビキチン化修飾を受ける Lys 残基が *Ca*ICL1 では 5.9 Å 離れて位置すること、GID 複合体の結合部位から続く  $\alpha 1$  ヘリックスの配向が *Sd*ICL1 と *Ca*ICL1 で約 10° 異なっていることが明らかになった。(図 4 右) このことから、*Candida albicans* では N 末端領域に GID 複合体が結合しても、適切な位置に Lys 残基が存在しないために、ユビキチン化修飾を介したタンパク質分解を受けないものと考えられた。

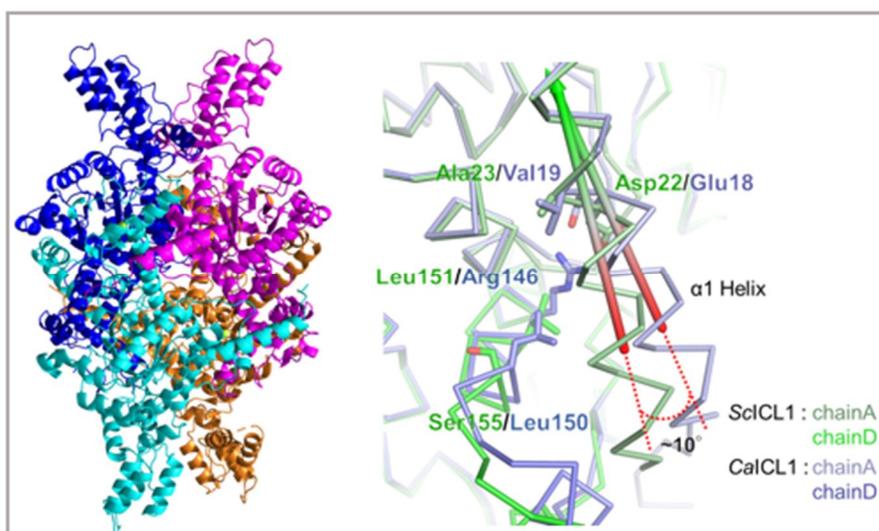


図 4. *Ca*ICL1 四量体の結晶構造(左)と *Sc*ICL1 と *Ca*ICL1 の  $\alpha 1$ ヘリックスの構造比較(右)

#### 2) SCF<sup>Ucc1</sup> による代謝経路制御機構の解析

SCF<sup>Ucc1</sup> の基質認識サブユニットである Ucc1 と Cit2 の複合体(Ucc1-Cit2)、Cit2 のアポ型、基質、補酵素結合型の X 線結晶構造解析を行い、それぞれ 2.3Å、2.4Å、1.5 Å 分解能で構造を決定した。さらに、構造解析により示された Cit2 のユビキチン化を調節する SCF<sup>Ucc1</sup> のスイッチとしての分子機構を、機能解析により検証した。また、ミトコンドリアに局在するクエン酸合成酵素 Cit1 が細胞質に誤局在して蓄積すると、異所的な代謝反応により細胞に異常が生じることを見出した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nishio Kazuya, Kawarasaki Tomoyuki, Sugiura Yuki, Matsumoto Shunsuke, Konoshima Ayano, Takano Yuki, Hayashi Mayuko, Okumura Fumihiko, Kamura Takumi, Mizushima Tsunehiro, Nakatsukasa Kunio	4. 巻 9
2. 論文標題 Defective import of mitochondrial metabolic enzyme elicits ectopic metabolic stress	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadf1956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adf1956	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 Hiragi Keito, Nishide Akira, Takagi Kenji, Iwai Kazuhiro, Kim Minsoo, Mizushima Tsunehiro	4. 巻 173
2. 論文標題 Structural insight into the recognition of the linear ubiquitin assembly complex by <i>Shigella</i> E3 ligase IpaH1.4/2.5	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 317 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac109	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 Hiragi Keito, Nishio Kazuya, Moriyama Shu, Hamaguchi Tasuku, Mizoguchi Akira, Yonekura Koji, Tani Kazutoshi, Mizushima Tsunehiro	4. 巻 213
2. 論文標題 Structural insights into the targeting specificity of ubiquitin ligase for <i>S. cerevisiae</i> isocitrate lyase but not <i>C. albicans</i> isocitrate lyase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Structural Biology	6. 最初と最後の頁 107748 ~ 107748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsb.2021.107748	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 Nishide Akira, Takagi Kenji, Kim Minsoo, Mizushima Tsunehiro	4. 巻
2. 論文標題 Active site structure of the <i>Shigella flexneri</i> effector OspI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	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) 10.1101/2022.02.15.480433	査読の有無 無
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12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村真唯子, 平木慶人, 小杉将吾, Kim Minsoo, 水島恒裕
2. 発表標題 病原細菌NEL型ユビキチンリガーゼの反応中間体構造解析
3. 学会等名 令和5年度日本結晶学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬場 拓海, 平木 慶人, 粕谷 航平, 小倉 実, 西出 旭, Kim Minso, 水島 恒裕
2. 発表標題 Legionella菌Cif様タンパク質のX線結晶構造解析
3. 学会等名 令和5年度日本結晶学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村真唯子, 平木慶人, 小杉将吾, Kim Minsoo, 水島恒裕
2. 発表標題 病原細菌NEL型ユビキチンリガーゼの反応中間体構造解析
3. 学会等名 第9回バイオダイナミクス研究科
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬場 拓海, 平木 慶人, 粕谷 航平, 小倉 実, 西出 旭, Kim Minso, 水島 恒裕
2. 発表標題 Legionella菌Cif様タンパク質のX線結晶構造解析
3. 学会等名 第9回バイオダイナミクス研究科
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平木慶人・西出旭・高木賢治・Kim Minsoo・水島恒裕
2. 発表標題 X線結晶構造解析による赤痢菌エフェクターIpaH1.4/2.5のLUBAC阻害機構の解析
3. 学会等名 令和4年度日本結晶学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾和也・中務邦雄・嘉村巧・水島恒裕
2. 発表標題 クエン酸合成酵素の構造変化を識別するF-boxタンパク質Ucc1
3. 学会等名 第5回 バイオダイナミクス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平木慶人・西出旭・高木賢治・Kim Minsoo・水島恒裕
2. 発表標題 赤痢菌エフェクターIpaH1.4/2.5基質認識ドメインの構造及び基質認識機構の解析
3. 学会等名 第5回 バイオダイナミクス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平木慶人・西出旭・高木賢治・岩井一宏・Kim Minsoo・水島恒裕
2. 発表標題 赤痢菌エフェクターIpaH1.4/2.5のX線結晶構造解析および機能解析
3. 学会等名 第67回 日本生化学会 近畿支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平木慶人・西出旭・高木賢治・岩井一宏・Kim Minsoo・水島恒裕
2. 発表標題 赤痢菌エフェクター IpaH1.4/2.5 による直鎖状ポリユビキチン鎖生成酵素 (LUBAC) 認識機構の解析
3. 学会等名 第21回 日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水島恒裕
2. 発表標題 病原菌エフェクターによる宿主防御応答阻害機構の解明
3. 学会等名 公益財団法人アステラス病態代謝研究会 第51回研究報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平木慶人・西出旭・高木賢治・岩井一宏・Kim Minsoo・水島恒裕
2. 発表標題 赤痢菌エフェクター IpaH1.4/2.5によるLUBAC複合体認識機構の解明
3. 学会等名 第4回ピコバイオロジー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平木慶人、西出旭、高木賢治、Kim Minsoo、水島恒裕
2. 発表標題 X線結晶構造解析による赤痢菌エフェクターIpaH1.4及び2.5の基質認識機構の解析
3. 学会等名 日本結晶会 令和2年度年会
4. 発表年 2020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
研究 分担者	谷 一寿  (Tani Kazutoshi)  (20541204)	三重大学・医学系研究科・産学官連携講座教授   (14101)	
研究 分担者	Kim Minsoo  (Kim Minsoo)  (50466835)	京都大学・医学研究科・准教授   (14301)	

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