

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03398

研究課題名(和文) がん遺伝子産物RASに対する分解誘導戦略の構築

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanisms of RAS degradation and understanding of LZTR1-related molecular networks

研究代表者

阿部 太紀 (Abe, Taiki)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40810594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：LZTR1は、CUL3型ユビキチンE3リガーゼの基質アダプターでありがん原遺伝子産物RASのポリユビキチン修飾とプロテアソームの分解に関与する。

本研究では、LZTR1のRAS以外の相互作用分子としてKLHL12を同定した。KLHL12はSEC31Aのユビキチン修飾反応を介してコラーゲンの細胞外分泌に関与する。がん細胞を用いた実験において、LZTR1機能障害時はRAS発現量を増加させることで上皮間葉転換EMTが促進され、KLHL12の機能促進によりコラーゲン分泌が亢進した。これらの生理学的な変化はがんの肺転移を著しく促進しており、LZTR1遺伝子変異はがんの悪性度を高める可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で着目したLZTR1は、希少遺伝難病であるNoonan症候群の原因遺伝子である。希少疾患であるため罹患者が少なく、LZTR1変異に特異的な臨床情報の蓄積はまだあまりない。一方でLZTR1はグリオブラストーマのような腫瘍でも遺伝子変異が多数同定されており、がんとの関係性を知ることは将来的な発がんリスクを考える上で有益な情報となる。また、LZTR1はがんの30%程度で変異が同定されるRASの分解制御を担っており、今回の研究成果はLZTR1の機能活性化によりRAS依存的な腫瘍に対する新たな治療法開発に役立つ可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：Leucine zipper-like transcriptional regulator 1 (LZTR1), a substrate adaptor of Cullin 3 (CUL3)-based E3 ubiquitin ligase, regulates proteostasis of the RAS subfamily.

Mutations in LZTR1 have been identified in patients with several types of cancer. Here, we show that LZTR1 deficiency increases tumor growth and metastasis. In lung adenocarcinoma cells, LZTR1 deficiency induced the accumulation of the RAS subfamily and enhanced cell proliferation, invasion, and xenograft tumor growth. Multi-omics analysis to clarify the pathways related to tumor progression showed that MAPK signaling, epithelial-mesenchymal transition (EMT), and extracellular matrix (ECM) remodeling-related gene ontology terms were enriched in LZTR1 knockout cells. In conclusion, LZTR1 deficiency exerts high metastatic potential by enhancing sensitivity to EMT induction and promoting collagen secretion. These results provide clues to the mechanism of LZTR1-deficiency carcinogenesis.

研究分野：分子生物学

キーワード：がん遺伝子 RAS MAPK ノーナン症候群 ユビキチン修飾 プロテアソーム BTB-Kelchファミリー CUL3

## 1. 研究開始当初の背景

LZTR1 (leucine zipper like transcription regulator 1) は、CUL3 型ユビキチン E3 リガーゼの基質アダプターであるとされていたが、標的基質や生理機能は不明であった。他方、LZTR1 変異は、難治性悪性腫瘍の代表格である神経膠芽腫 (Glioblastoma)、先天奇形症候群の 1 つである Noonan 症候群、などがんを含む複数疾患の発症原因であることが報告されている。

我々のグループでは、LZTR1 は Noonan 症候群の原因遺伝子であることに着目し、LZTR1 と RAS/MAPK シグナル伝達経路の関係性について研究してきた。申請者は最近、『LZTR1 はがん遺伝子産物 RAS を分解する』ことを明らかにした (Abe *et al.*, 2020)。具体的には、LZTR1 は Kelch ドメイン (基質ポケット) を介して 4 種の RAS 分子 (K-, H-, N-, M-RAS) を捕捉し RAS のポリユビキチン修飾とプロテアソームでの分解を促進すること、LZTR1 による RAS 分解促進作用は G12V 型がん原変異体を含む複数の RAS 変異体に対しても有効であること、などを報告した。他方、腫瘍増殖や腫瘍転移との関係性、LZTR1 の RAS subfamily 認識特異性、などに関しては不明であった。

## 2. 研究の目的

一口に RAS といっても多数のサブファミリーが存在し、その変異型は多岐に渡る。そのため、疾患の原因となる多種多様な RAS 分子に効果を有する汎用性、特定の RAS 変異体のみを標的とする分子特異性、を状況に応じて選択可能な RAS 標的薬の開発が不可欠である。本計画では、LZTR1-RAS 分解経路の活性化を促す RAS 分解誘導薬、特定の RAS を標的にする RAS 選択的 LZTR1 変異体を開発するための分子基盤を構築することで、将来的な RAS 遺伝子変異保持者に対する個別化医療を実現することを最終目的とする。

そこで本研究では、RAS タンパク質の恒常的な発現 (RAS プロテオスタシス) を制御することが明らかとなっている LZTR1 の詳細な機能解析を実施することで将来的な最終目標の達成を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) LZTR1 が標的とする RAS subfamily の探索

複数の RAS subfamily 遺伝子を p-ENTR プラスミドにサブクローニングし、これまでにがんなどで報告のある遺伝子バリエーションを KOD-Mutagenesis Kit により作成した。作成したエンタリークローンを Gateway クローニング法により CMV プロモーターを有する発現ベクターに組み込んだ。これら発現プラスミドベクターを LZTR1-pcDNA3 ベクターと共に HEK293 細胞にトランスフェクションし、RAS タンパク質の発現低下有無、ユビキチン修飾反応の促進有無、などをウェスタンブロットにより検討した。

### (2) AlphaFold2 による単独または複合体構造の解析

AlphaFold2 は既存のシステムに比較して格段に精度が向上した *in silico* 立体構造予測システムである。AlphaFold2 のローカル環境を Linux ベースで構築し、LZTR1、RAS sub family、CUL3、他の BTB-Kelch family 分子、などの単独または複合体の立体構造を予測、解析した。

### (3) 肺がん細胞における LZTR1 欠損が腫瘍増殖や腫瘍転移に与える影響の解明

LZTR1 遺伝子変異は機能喪失型変異であるとされており、Noonan 症候群のような生殖細胞系列での変異に加えて、グリオブラストーマ、非小細胞肺がん、血液腫瘍などのがんにおいて体細胞変異が同定されている。がんにおける LZTR1 機能喪失の影響を評価するために、human adenocarcinoma cell line である A549 細胞を親株 (A549-WT) として、CRISPR/Cas9 システムにより LZTR1 ノックアウト細胞 (A549-KO) を作成した。両細胞株を用いて、細胞増殖能ならびに細胞浸潤能の変化を *in vitro* で評価し、BALB/c-nude マウスの皮下に細胞株を移植した xenograft tumor model を用いて腫瘍増殖能への影響を解析し、BALB/c-nude マウスの尾静脈より細胞株を注入した tumor metastasis model により腫瘍転移活性化能を調べた。

### (4) マルチオミックス解析による網羅的解析と新規 LZTR1 相互作用分子の同定

マルチオミックス解析 (トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析) により、LZTR1 欠損による細胞特性の変化がどの RAS subfamily に起因するのか、RAS subfamily 以外に LZTR1 によってユビキチン修飾を受ける分子は存在するのか、LZTR1 欠損により活性変動する生体内シグナル伝達経路や生理現象は何であるか、を検討した。

RAS 以外の新規 LZTR1 相互作用分子を同定するために、抗 LZTR1 抗体による免疫沈降産物をゲル電気泳動後に銀染色を実施し、切り出したバンドを質量分析装置で解析した。

### (5) LZTR1 欠損による KLHL12 依存的なユビキチン修飾への影響解析と EMT 誘導促進機構の解明

後述するが新規 LZTR1 相互作用分子としてコラーゲン分泌に関与する KLHL12 を同定した。

KLHL12 に対する LZTR1 の機能を評価するために KLHL12 のユビキチン修飾標的分子である SEC31A に対する LZTR1 の影響を *in vivo* ubiquitination assay により評価した。LZTR1、KLHL12、SEC31A、の 3 分子間の相互作用を共免疫沈降法により解析した。

LZTR1 欠損マウスを CRISPR/Cas9 システムにより作成し、E13.5 の胎児マウスより MEFs を採取した。得られた MEFs に 0.25 mM ascorbic acid/1 mM asc-2-phosphate を処置してコラーゲンの細胞外輸送に対する LZTR1 欠損の影響を評価した。

LZTR1 欠損による EMT 誘導への影響を評価するために A549-WT、A549-KO 細胞に TGF- $\beta$ 1 を処置し、細胞形態 (F-actin)、EMT マーカー (NCAD) の変化を細胞免疫染色により評価した。TGF- $\beta$ 1 処置から 24、48、72 時間後の細胞抽出液を回収しウェスタンブロットにより、RNA 発現変動レベルをリアルタイム PCR 法により、各種 EMT マーカーの発現変動を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) LZTR1 が標的とする RAS subfamily の探索

各種 RAS subfamily の野生型ならびに変異型発現プラスミドと LZTR1 発現プラスミドを HEK923 細胞に強制発現させたところ、RIT1 と RRAS2 の発現変動が認められた。RIT1 p.M90I などの変異型に対して、LZTR1 は分解誘導能を発揮できないことがウェスタンブロットにより確認された。また、RAS/MAPK 下流標的分子である ELK1 の転写活性を luciferase reporter assay により評価した結果、LZTR1 による RAS 分解能の有無と ELK1 ルシフェラーゼ活性レベルには高い相関性があり、ウェスタンブロットでは検出が困難な微細な RAS プロテイン発現減少やそれに伴う MAPK シグナル伝達経路活性化変動を ELK1 ルシフェラーゼ系ではより明確に捉えることができた。この実験系を利用すれば、未だ関係性が不明な残りの RAS subfamily 分子が LZTR1 の標的基質となり得るかを簡便にかつ鋭敏に評価することが可能である。本評価系は、変異体に対する分解誘導活性評価法として今後応用する予定である。

##### (2) AlphaFold2 による単独または複合体構造の解析

AlphaFold2 は Google Colab 版が研究者らにより公開されているが分子量の大きいタンパク質や複合体予測には解析能力の高い環境を構築する必要があった。そこで、研究室内に AlphaFold2 のローカル環境を Linux ベースで構築し、LZTR1、RAS sub family、CUL3、他の BTB-Kelch family 分子、などの単独での立体構造予測を実施した。その結果、構造同定済分子に関しては既知の報告と類似性の高い構造を予測することが確認された。構造決定がなされていない LZTR1 に関しては、他の BTB-Kelch family メンバーの構造を基に予測設計された構造が作成できた。予測された LZTR1 立体構造を用いて相互作用が知られている CUL3、各種 RAS subfamily との結合を評価したところ、生化学実験結果と矛盾しない複合体構造が予測できた。LZTR1-RIT1 複合体の構造モデリングの結果より、LZTR1 と RIT1 の結合に重要と考えられるアミノ酸残基を絞り込むことに成功した。また、LZTR1 のダイマー構造を予測したところ BTB ドメインを介して LZTR1 同士が結合する様子が見られた。3 分子、4 分子の LZTR1 の会合を順番に解析したところ、LZTR1 がテトラマー形成する可能性が示された。LZTR1 は他の BTB-Kelch family とは異なり BTB ドメインを 2 つ有している。このユニークな構造的特徴により他の BTB-Kelch family に比べより複雑な複合体を形成することが予測されていたが、今回の結果はこの予想を支持する重要な結果と言える。現在は、Baculovirus により作成したりコンピナントプロテインを用いてクライオ電子顕微鏡を利用した複合体構造の解析に向けた準備を進めており、本研究の予測結果を多角的に検討予定である。

##### (3) 肺がん細胞における LZTR1 欠損が腫瘍増殖や腫瘍転移に与える影響の解明

A549-WT と A549-KO 細胞の細胞抽出液を用いて RAS subfamily の発現変動を評価したところ、KRAS と RIT1 の発現が著しく増加していた。一方で HRAS、NRAS の発現量には変化はなく、肺組織由来の培養細胞では KRAS と RIT1 に対する分子特異性が存在する可能性が示された。

続いて両細胞株の細胞増殖能と細胞浸潤活性を評価した結果、A549-KO 細胞において非常に高い増殖能と浸潤活性が認められた。さらに、siRNA により RIT1 の発現を抑制したところ、A549-WT では細胞増殖能ならびに細胞浸潤活性が顕著に低下したのに対して、A549-KO 細胞では浸潤活性は低下するものの細胞増殖能には影響しなかった。RAS の下流シグナル伝達経路である MEK の阻害剤 (Trametinib) による影響を解析したところ、両細胞株ともに Trametinib 処置により細胞増殖能の低下が認められた。興味深いことに A549-KO 細胞では低濃度 Trametinib に対する薬剤抵抗性が見られた。以上の結果より、LZTR1 欠損による RAS subfamily の増加は MEK を含む MAPK 活性化を介して細胞増殖を促進しており、異常なシグナル活性化は MEK 阻害剤に対する薬剤抵抗性の一因となることが示された。また、LZTR1 欠損により発現が増加する RAS subfamily のうち RIT1 は細胞浸潤活性に対する寄与が大きく細胞増殖能の増加には寄与が小さいこと、細胞増殖能の向上には KRAS 発現増加が関与することが示唆された。

両細胞株により作成した xenograft tumor model の腫瘍体積を測定したところ、A549-KO 群の方が A549-WT 群に比べて明らかな腫瘍体積の増大を示した。摘出腫瘍を TUNEL 染色により評価すると、A549-KO 細胞ではアポトーシスを起こしている細胞の割合が低下していた。

両細胞株を注入して作成した tumor metastasis model により LZTR1 欠損による腫瘍転移活性能の変化を調べたところ、A549-KO 群の方が A549-WT 群に比べて肺組織への定着数が増加してい

た。また、肺組織を免疫組織染色により評価すると、マッソントリクローム染色による陽性領域の増加、細胞外マトリックス (ECM) の構成分子であるコラーゲンの蓄積増加、上皮間葉転換 (EMT) のマーカー抗体による染色領域の拡大が見られた。以上の結果より、LZTR1 欠損は腫瘍増殖の促進と腫瘍転移を著しく促進すること、その要因として ECM の過剰沈着と EMT 誘導の促進が関与する可能性が示された。

#### (4) マルチオミックス解析による網羅的解析と新規 LZTR1 相互作用分子の同定

LZTR1 欠損による腫瘍増殖や腫瘍転移の促進メカニズムを明らかにすることを目的として、マルチオミックス解析による網羅的な関連経路の探索を実施した。トランスクリプトーム解析の結果より、LZTR1 欠損時には cell morphogenesis (GO:0000902)、regulation of growth (GO:0040008)、ならびに細胞接着関連の GO-terms が有意に抽出された。個別の遺伝子発現レベルを確認すると DUSP6 や DUSP11 などの ERK 標的遺伝子の発現増加が確認された。興味深いことに MAPK シグナル関連遺伝子だけでなく TGF-beta signaling pathway (I04350) も LZTR1 欠損により有意に発現が増加した。LZTR1 欠損細胞で発現が低下していた遺伝子群としては epithelial cell differentiation (GO:0030855) などが挙げられる。これらの結果より、LZTR1 欠損時には TGF- 関連シグナルの活性化と EMT に関連した遺伝子発現が増加することが示され、免疫不全マウスで認められた表現系との相関が見られた。

プロテオーム解析より、LZTR1 欠損細胞では 189 分子が発現低下し、109 分子の発現増加が認められた。RAS subfamily の発現変動を個別に確認するとウェスタンブロットの結果同様に RIT1 (約 1.7 倍) KRAS (約 1.2 倍) の発現増加が示された一方で、他の RAS subfamily の発現変動は認められなかった。有意な発現変動が認められた分子群をトランスクリプトーム解析同様に解析したところ、epithelial cell differentiation (GO:0030855) が発現低下分子群で抽出された。また、EMT 関連分子群、ECM リモデリング関連分子群が発現増加分子群で抽出された。これらの結果より、LZTR1 は ECM リモデリングを促進する可能性、トランスクリプトーム解析と同様に EMT 誘導を促進する可能性、が示唆された。

実験 より、RAS 以外の LZTR1 相互作用分子が ECM リモデリング等に関与すると予想された。新規 LZTR1 相互作用分子を探索するために HEK293 細胞の細胞抽出液を用いた免疫沈降により LZTR1 と相互作用し得る分子の同定を試みたところ、新規 LZTR1 相互作用分子として BTB-Kelch family 分子である KLHL12 を同定した。

#### (5) LZTR1 欠損による KLHL12 依存的なユビキチン修飾への影響解析と EMT 誘導促進機構の解明

新規 LZTR1 相互作用分子として同定された KLHL12 は LZTR1 同様に BTB-Kelch family に属しており、CLU3 とユビキチン修飾反応 E3 リガーゼ複合体を形成する。KLHL12 は細胞内コラーゲン輸送に関与する cytoplasmic coat protein complex II (COPII) 小胞の形成に寄与する SEC31A のユビキチン修飾を促すことで細胞外へのコラーゲン分泌を促進している (Jin *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2014; McGourty *et al.*, 2016)。これらの知見より、オミックス解析で抽出された ECM リモデリングの初期段階である細胞間隙へのコラーゲン分泌は KLHL12 を介した作用であることが予想された。そこで LZTR1/KLHL12/SEC31A の 3 分子の関係性を共免疫沈降法により評価した結果、LZTR1 は KLHL12 とは結合したが SEC31A との結合は認められなかった。続いて、KLHL12 依存的な SEC31A ユビキチン修飾反応を *in vivo* ubiquitination assay により評価したところ、KLHL12 依存的な SEC31A のユビキチン修飾は LZTR1 の共発現により抑制された。一方で、LZTR1 ノックダウン時には、KLHL12 依存的な SEC31A ユビキチン修飾は増強された。以上の結果より、LZTR1 は KLHL12 依存的な SEC31A ユビキチン修飾反応を抑制していることが明らかとなった。

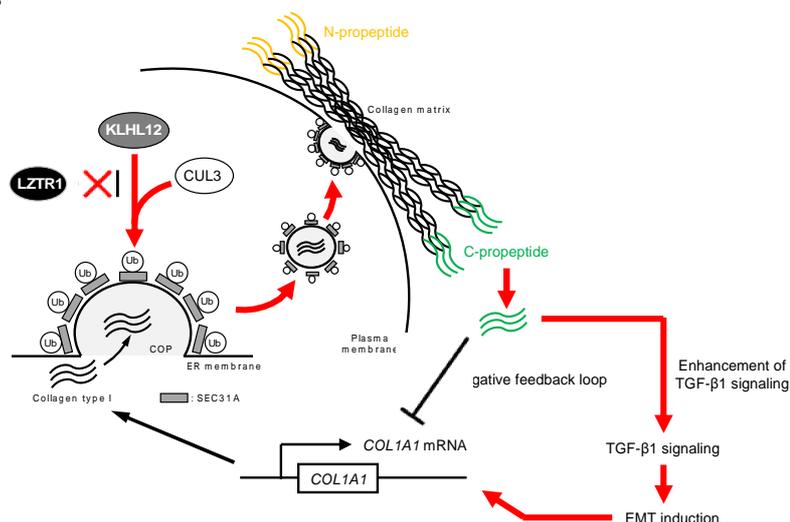
KLHL12 による SEC31A ユビキチン修飾の促進は、COPII 小胞の形成を促進することで細胞外へのコラーゲン分泌が促進されると考えられる。コラーゲン輸送を評価するにあたり、コラーゲン合成能が高い線維芽細胞を解析に使用することにした。CRISPR/Cas9 システムにより LZTR1 欠損マウスを作成し、E13.5 の胎児マウスより MEFs を採取した。得られた MEFs にアスコルビン酸を処置して内在性コラーゲンの細胞外分泌を評価した結果、LZTR1 欠損マウス由来の MEFs では野生型マウス由来の MEFs に比べてより早期の段階から細胞内コラーゲンの有意な低下が認められた。

以上、実験 ならびに の結果より、LZTR1 は KLHL12 依存的な SEC31A ユビキチン修飾反応を抑制することでコラーゲンの細胞外分泌を抑制しているが、LZTR1 欠損時にはこの抑制機構が破綻することでコラーゲンの過剰な細胞外分泌を引き起こすことが明らかとなった。

LZTR1 欠損による EMT 誘導への影響を評価するために TGF- 1 を A549-WT、A549-KO 両細胞株に処置し、各種 EMT マーカーの発現変動をモニタリングした。その結果、TGF- 1 の 72 時間処理細胞では actin stress fiber の増加、N-カドヘリンの増加、細胞形態の変化、などの EMT 特異的所見が両群で認められたが、両群に明確な差はなかった。また、TGF- 1 処置から 24、48、72 時間後までのサンプルをウェスタンブロットにより評価すると、A549-KO 細胞において SNAIL などの EMT マーカーがより早期の段階で増加していた。リアルタイム PCR 法により RNA レベルで評価した際にも SNAIL、SLUG といった EMT の早期反応性転写因子の発現が A549-KO 細胞で増加していた。これらの結果より、LZTR1 欠損時には TGF- 1 による EMT 誘導が亢進していること

が示された。この一因として RAS/MAPK 下流に存在する EMT 誘導関連分子 RREB1 の関与をリアルタイム PCR 法で評価した。その結果、RREB1 をノックダウンすることで A549-KO 細胞で増加していた *SLUG* や *ZEB1* といった EMT マーカー遺伝子の発現が A549-WT と同レベルまで低下した。したがって、SLUG などの EMT 関連マーカーの増加は RAS/MAPK-RREB1 経路を介して促進されていると考えられた。一方で、RREB1 ノックダウンによる影響を受けない遺伝子群もあり、RAS/MAPK-RREB1 以外の経路の存在が示唆された。RREB1 ノックダウン非依存的な遺伝子には *COL1A1* などが含まれていた。既知の報告より、細胞外に分泌されたコラーゲンより分離したコラーゲン-C ペプチドは TGF- $\beta$  1 依存性シグナルを増強することで EMT 誘導を促進することが知られている (Hou *et al.*, 2021; Shintani *et al.*, 2008)。したがって、実験、で示された LZTR1 欠損によるコラーゲンの細胞外分泌の促進は、ECM リモデリングのみならず TGF- $\beta$  シグナルの増強を介した EMT 誘導促進に関与する可能性が考えられ、これが RAS/MAPK-RREB1 経路以外の EMT 誘導促進機構の 1 つであることが示唆された。

本報告書執筆時点において、実験項目 3 から実験項目 5 までの研究結果に関連した論文を雑誌投稿中である。本研究成果は、LZTR1 変異に起因した RAS 恒常性維持機構の破綻ががんの悪性度を高める要因であるだけでなく、他の BTB-Kelch family の機能抑制作用を有することを示した初めての報告となる。また、現在は KLHL12 以外の新規 LZTR1 相互作用分子に関する解析を進めており、がん以外の LZTR1 変異に起因した疾患である Noonan 症候群や Schwannomatosis との関連について検討を続けており、難病指定されている Noonan 症候群の疾患発症機序解明に役立つことが期待できる。



#### 参考文献

- Abe, T., Umeki, I., Kanno, S.-I., Inoue, S.-I., Niihori, T., and Aoki, Y. (2020). LZTR1 facilitates polyubiquitination and degradation of RAS-GTPases. *Cell death and differentiation* **27**(3), 1023-1035.
- Hou, L., Lin, T., Wang, Y., Liu, B., and Wang, M. (2021). Collagen type 1 alpha 1 chain is a novel predictive biomarker of poor progression-free survival and chemoresistance in metastatic lung cancer. *J Cancer* **12**(19), 5723-5731.
- Jin, L., Pahuja, K. B., Wickliffe, K. E., Gorur, A., Baumgartel, C., Schekman, R., and Rape, M. (2012). Ubiquitin-dependent regulation of COPII coat size and function. *Nature* **482**(7386), 495-500.
- Lu, A., and Pfeffer, S. R. (2014). A CULLINary ride across the secretory pathway: more than just secretion. *Trends Cell Biol* **24**(7), 389-99.
- McGourty, C. A., Akopian, D., Walsh, C., Gorur, A., Werner, A., Schekman, R., Bautista, D., and Rape, M. (2016). Regulation of the CUL3 Ubiquitin Ligase by a Calcium-Dependent Co-adaptor. *Cell* **167**(2), 525-538 e14.
- Shintani, Y., Maeda, M., Chaika, N., Johnson, K. R., and Wheelock, M. J. (2008). Collagen I promotes epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer cells via transforming growth factor-beta signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol* **38**(1), 95-104.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野澤明史, 青木洋子, 阿部太紀, 新堀哲也, 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 大西秀典
2. 発表標題 複雑型脈管異常におけるRAS遺伝子変異の同定
3. 学会等名 日本血管腫血管奇形学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部太紀, 梅木郁美, 菅野新一郎, 井上晋一, 新堀哲也, 青木洋子
2. 発表標題 先天奇形症候群原因分子LZTR1による RASファミリー分解経路の解明
3. 学会等名 第47回日本毒性学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部太紀, 梅木郁美, 菅野新一郎, 井上晋一, 新堀哲也, 青木洋子
2. 発表標題 がん原遺伝子産物RASの恒常性維持機構の解明
3. 学会等名 第93回日本生化学会
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	新堀 哲也  (Niihori Tetsuya)  (40436134)	東北大学・医学系研究科・准教授    (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	吉成 浩一  (YOshinari Kouichi)  (60343399)	静岡県立大学・薬学部・教授    (23803)	
研究分担者	青木 洋子  (Aoki Yoko)  (80332500)	東北大学・医学系研究科・教授    (11301)	

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