

Title	膜タンパク質PGRMC1の脂質代謝制御機能を指標とした抗肥満・抗癌戦略の構築
Sub Title	Strategy for improving cancer and obesity by regulating the lipid metabolic function of PGRMC1
Author	加部, 泰明(Kabe, Yasuaki)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	独自のアフィニティ精製技術を駆使して、膜結合性のヘムタンパク質PGRMC1を同定し、X線結晶構造解析によるヘム結合型PGRMC1の分子構造の解明に成功している。PGRMC1はヘム分子同士が会合する特異なheme-stacking構造を形成したPGRMC1はEGFRなどと相互作用して活性化し、癌細胞の増殖を促進することを見出している。PGRMC1は新たな創薬標的となる事が期待されるが、癌以外の生理機能についてはほとんど明らかとなっていない。本研究ではPGRMC1を標的とした創薬シーズ化合物の検証と、動物モデルを用いたPGRMC1の未知の生理機能の解明を目的とする。 Using our unique affinity purification technology, we have successfully identified the membrane-bound heme protein PGRMC1 and elucidated the molecular structure of heme-bound PGRMC1 using X-ray crystallography. PGRMC1 forms a unique heme-stacking structure in which heme molecules associate with each other, and it has been found that PGRMC1 interacts with and activates EGFR, promoting the proliferation of cancer cells. Although PGRMC1 is expected to become a new drug target, little is known about its physiological functions outside of cancer. This study aims to verify drug discovery compounds targeting PGRMC1 and elucidate the unknown physiological functions of PGRMC1 using animal models.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21K06845 研究分野：生化学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21K06845seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06845

研究課題名（和文）膜タンパク質PGRMC1の脂質代謝制御機能を指標とした抗肥満・抗癌戦略の構築

研究課題名（英文）Strategy for improving cancer and obesity by regulating the lipid metabolic function of PGRMC1

研究代表者

加部 泰明（Kabe, Yasuaki）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：20397037

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：独自のアフィニティ精製技術を駆使して、膜結合性のヘムタンパク質PGRMC1を同定し、X線結晶構造解析によるヘム結合型PGRMC1の分子構造の解明に成功している。PGRMC1はヘム分子同士が会合する特異なheme-stacking構造を形成したPGRMC1はEGFRなどと相互作用して活性化し、癌細胞の増殖を促進することを見出している。PGRMC1は新たな創薬標的となる事が期待されるが、癌以外の生理機能についてはほとんど明らかとなっていない。本研究ではPGRMC1を標的とした創薬シーズ化合物の検証と、動物モデルを用いたPGRMC1の未知の生理機能の解明を目的とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヘムの細胞内標的分子の網羅的同定というケミカルバイオロジー的な解析を出発点として、分子生物学、構造生物学、細胞生物学、生理学など様々な研究手法を融合させた極めて学際性の高い独創的な研究であるといえる。これらの解析により、未知であったPGRMC1の癌や肝炎などの炎症に対する作用の解明が期待できる。さらにPGRMC1に結合する薬剤も見出しており、この結合様式や制御機構を解明することにより、PGRMC1が関わる疾患に対する予防法や創薬開発の基盤となると考えられ、社会的な意義も非常に大きく成果の発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：Using our unique affinity purification technology, we have successfully identified the membrane-bound heme protein PGRMC1 and elucidated the molecular structure of heme-bound PGRMC1 using X-ray crystallography. PGRMC1 forms a unique heme-stacking structure in which heme molecules associate with each other, and it has been found that PGRMC1 interacts with and activates EGFR, promoting the proliferation of cancer cells. Although PGRMC1 is expected to become a new drug target, little is known about its physiological functions outside of cancer. This study aims to verify drug discovery compounds targeting PGRMC1 and elucidate the unknown physiological functions of PGRMC1 using animal models.

研究分野：生化学

キーワード：がん 金属タンパク質 脂質代謝 ヘム 天然有機化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまでにナノスケールの担体を用いた独自のアフィニティ精製技術の開発を行い、薬剤やホルモンなどの低分子化合物に選択的に結合するタンパク質の精製システムを確立してきた([Chemical Biology /Chemical Genetics] Wiley press, 2009)。この精製技術を応用して、ヘムに選択的に結合するタンパク質群の網羅的な探索を行っており、多くの新規ヘム標的タンパク質を介した未知の生理作用の解明に成功してきた(J.Biol.Chem. 2006, PLoS ONE. 2009)。これらの解析の一環として、膜結合性のヘムタンパク質 PGRMC1 (progesterone receptor membrane associated component)を同定している。PGRMC1 は、progesterone が結合する膜タンパク質として同定され、N 末端側に一回膜貫通領域、中央部の細胞質領域に cytochrome b5 に相同性のあるヘム結合モチーフが存在する(図1上)。PGRMC1 の分子構造や機能的制御については全く明らかとなっていない。申請者は、X 線結晶構造解析によるヘム結合型 PGRMC1 の分子構造の解明に成功している。PGRMC1 は Tyr113 残基を介した 5 配位構造によりヘムを認識し、さらにタンパク質中の突出したヘム分子同士が会合する特異な heme-stacking 構造を形成することを見出した。さらに生化学的な解析から、ヘムの結合しない apo-PGRMC1 は monomer で存在するが、heme-stacking による dimer 構造を形成した PGRMC1 は EGFR や cytochrome P450 (CYP51)などと相互作用して活性化し、癌細胞の増殖を促進することを見出している(図1下、Nature Commun, 2016)。

また、癌以外の PGRMC1 の生理機能についてはほとんど明らかとなっていなかったが、PGRMC1 KO マウスに高脂肪食を与えた肥満モデルにおいて、PGRMC1 が脂肪細胞の脂質蓄積に寄与することにより肥満を引き起こすことを見出している(図2、Commun Biol, 2020)。

本研究では PGRMC1 を介した癌増殖機能、肥満亢進作用に着目して、これを標的とした薬剤の探索と検証することにより、新たな創薬シーズの発掘を目指す。

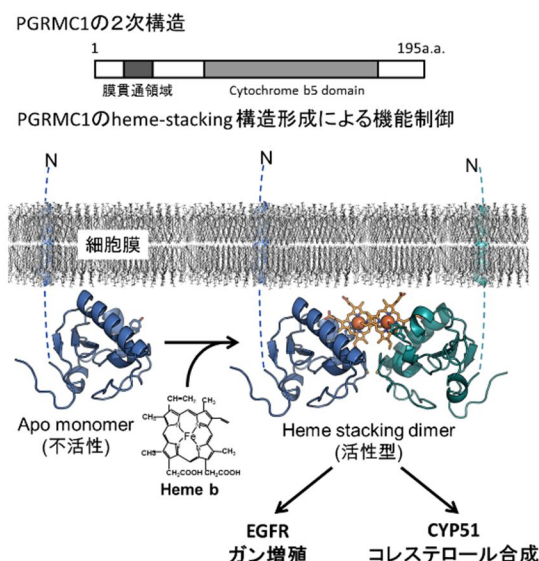


図1 PGRMC1の分子構造と機能制御

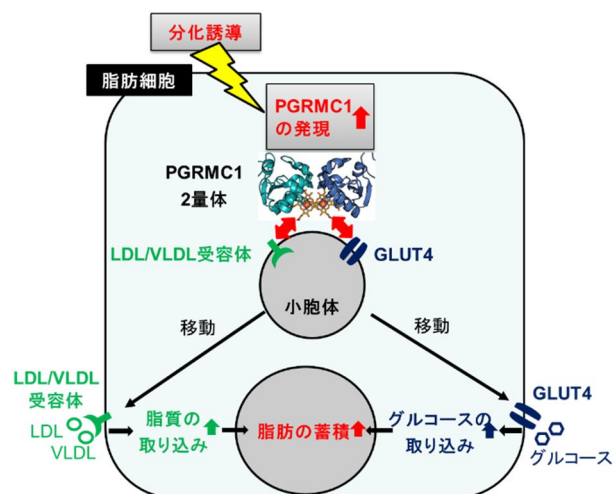


図2 PGRMC1を介した脂肪細胞の脂質蓄積作用

2. 研究の目的

申請者は上記の解析と並行して、肝炎などの炎症作用に改善効果を示すことが知られる生薬由来の有効成分に対する分子標的のアフィニティスクリーニングを行っており、活性型薬剤特異的に結合する因子として PGRMC1 が同定された(図2)。NMR による構造解析から、この薬剤が heme-stacking 構造の PGRMC1 に選択的に結合することを明らかとし、これにより EGFR との相互作用を阻害して癌細胞の増殖を抑制することを見出している。また、イタリア Bari 大学の Abate 博士との共同研究により、Sigma Ligand と呼ばれる疎水的な芳香環を有する化合物のいくつかの化合物(PB28, DTG など)が heme dimer 体の PGRMC1 に結合することを見出している(図3、Pharmacol. Res, 2017)。これらの化合物は、PGRMC1 の heme-stacking によって生じる特異なポケット構造に選択的に結合することを見出しており、これらの結合情報を基により高アフィニティに結合する薬剤を選定し、PGRMC1 を標的とした新たな創薬シーズの創出を目指す。

また、これらの候補化合物は、PGRMC1 に結合することにより、PGRMC1 と EGFR との相互作用を阻害し、細胞レベルおよびマウス癌移植モデルにおいて顕著な抗がん作用を示すことを見出している。このように本研究では、PGRMC1 の新規な構造的機能制御の知見を基盤として、

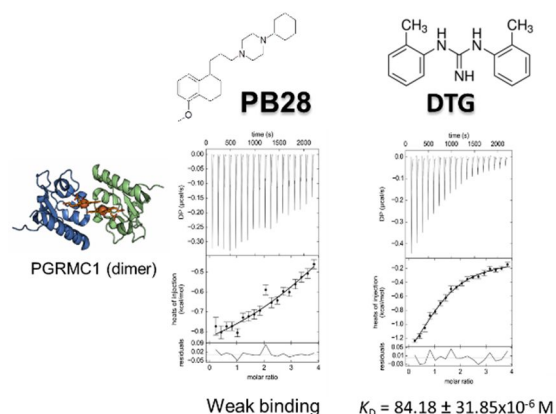


図3 ITCによるPGRMC1 dimerと薬剤の結合活性の解析

分子レベル・個体レベルにおける癌および炎症作用に対する PGRMC1 の機能を解析するとともに、これに結合する薬剤との構造情報の解析を進めることにより、未知の PGRMC1 の制御機構の解明を目指す。

さらに、PGRMC1 の生理機能については解析が進んでいなかったが、我々は PGRMC1 の発現を部位特異的または一過的な誘導性に制御出来る conditional knockout (cKO) マウスを作製しており、肝炎や肥満モデルなどにおける *in vivo* の機能の解析を進めている。これらの解析から、薬剤が効果の検証を行っている。さらに、高脂肪食を与えた肥満モデルにおいても PGRMC1 KO により脂肪沈着や脂肪肝形成の抑制効果を示すことを見出している。これらの結果は PGRMC1 の機能阻害により、肝炎やメタボリックシンドロームに対する治療法の開発に繋がると考えられ、我々が得ている PGRMC1 を機能制御できる候補化合物の効果を検証することにより、これら新たな疾患適用への応用展開を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、以下の3つの研究方法による解析を行い、PGRMC1 の制御機構の分子メカニズムとその生理作用について解明する。1) PGRMC1 と薬剤の結合様式の解析を行い、薬剤による PGRMC1 の構造的・分子的な機能制御について明らかとする。2) PGRMC1 を介した癌増殖作用について脂質代謝などの生化学的制御の解明を行い、候補化合物による効果の検証を行う。3) 脂肪細胞の分化や脂質蓄積における PGRMC1 の機能の解析と標的化合物の作用の検証を行う。以上の解析により、PGRMC1 の構造情報を基盤とした分子レベル・細胞レベル・個体レベルの包括的な解析により、PGRMC1 の機能的な制御の重要性について実証し、これを標的とする薬剤の機能の検証を行った。

(1) PGRMC1 の標的となる薬剤の結合様式と機能制御の解明

PGRMC1 と薬剤との結合様式については、現在 NMR 構造解析を進めており、PGRMC1 の heme-stacking 構造の介面に結合することが分かってきている(Pharmacol Res, 2018)。これまでに、これらの候補化合物が PGRMC1 と結合して EGFR や LDL レセプターとの相互作用を抑制する知見を得ており、等温滴定型熱量計(ITC)を用いた結合強度の解析や、重水素置換法を用いた PGRMC1 の構造的変換について解析を進めることによって PGRMC1 の機能的制御の解明を目指すとともに、これを指標としたより効果の強い薬剤の最適化を進める。

(2) PGRMC1 を介した癌増殖作用および脂質代謝制御を指標とした抗癌効果の検証

申請者はこれまでに、PGRMC1 が EGFR や cytochrome P450 と結合して活性化する事により、癌細胞の増殖や抗癌剤耐性を増進することを見出して来た (Nature Commun, 2016)。さらに、癌細胞において PGRMC1 が脂肪酸やコレステロール LDL など脂質の細胞内輸送に効果を示す事を見出している。このような癌細胞における脂質代謝制御に関わる PGRMC1 の機能を解明するとともに、免疫担当 T, B, NK 細胞が欠失したスーパー免疫不全マウス (NOG mice) を用いたヒト大腸癌細胞の肝臓転移モデルにおける PGRMC1 の効果の解析も行っている。さらに PGRMC1 に結合する候補薬剤に関して、PGRMC1 結合因子との相互作用に対する効果を検証し、細胞レベル・個体レベルにおける PGRMC1 を介した抗癌効果を実証する。

(3) PGRMC1 の脂肪細胞の分化・脂質蓄積作用を指標とした抗肥満効果の検証

これまでに脂肪組織特異的に PGRMC1 の発現を欠失した cKO マウスを用いて、PGRMC1 が高脂肪食における肥満増進に大きく寄与する事を明らかとしてきた (Commun Biol, 2020)。さらに、白色脂肪細胞において脂質・糖質のトランスポーターである LDL レセプターや GLUT4 の細胞膜上への移行を PGRMC1 が活性化することにより脂肪細胞内の脂質の蓄積を増強する事を見出している。このような PGRMC1 の脂質代謝制御についてその分子機構の解明を進めるとともに、PGRMC1 に結合する候補薬剤について抗癌機能だけでなく、抗肥満作用について *in vitro* および *in vivo* の両面から解析を行い、新たな機能の実証を目指す。

4. 研究成果

本研究の成果として、肝炎などの炎症作用に改善効果を示すことが知られる生薬由来の有効成分グリチルリチンに対する分子標的のアフィニティスクリーニングを行っており、驚いた事に活性型薬剤特異的に結合する因子としてPGRMC1が同定することに成功した(図4)。独自のPGRMC1の構造情報を基にグリチルリチンの結合様式についてNMR構造解析を進めており、薬剤がPGRMC1の特異なヘム重合状態で生じるポケット部位に選択的に結合することを見出している。

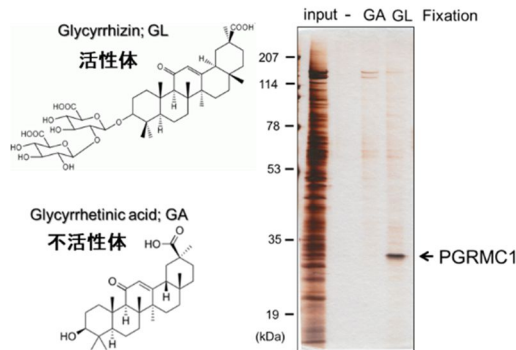
さらにこの薬剤結合情報を基盤として、この類縁化合物を入手して構造の異なるいくつかの誘導体を検証し、リード化合物より数十倍以上高いPGRMC1との結合活性を示し、より強い抗癌効果を示すことを見出している。これらの結合情報を基により高アフィニティに結合する薬剤グルコグリチルリチンの選定に成功し、これがPGRMC1を標的として強い抗がん活性を示すことを明らかとした(図5)。

また、これらの候補化合物は、PGRMC1に結合することにより、PGRMC1とEGFRとの相互作用を阻害し、細胞レベルおよびマウス癌移植モデルにおいて顕著な抗がん作用を示すことを見出した(図6)。

このように本研究では、PGRMC1の新規な構造的機能制御の知見を基盤として、分子レベル・個体レベルにおける癌および炎症作用に対するPGRMC1の機能を解析するとともに、これに結合する薬剤との構造情報の解析を進めることにより、未知のPGRMC1の制御機構の解析を進めた。

さらに、PGRMC1 KOマウスを用いた生理機能の解析から、当初の研究目標であるPGRMC1のがん増殖に及ぼす機能に加え、PGRMC1 KOマウスに高脂肪食を与えた肥満モデルにおいて、

新規グリチルリチン受容体PGRMC1の同定



PGRMC1とグリチルリチンの結合構造

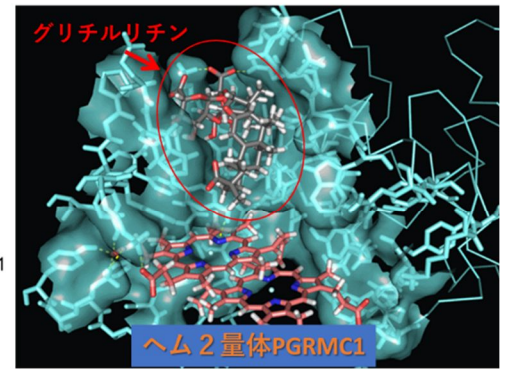


図4 PGRMC1に結合する薬剤グリチルリチンの同定とこの結合構造の解明

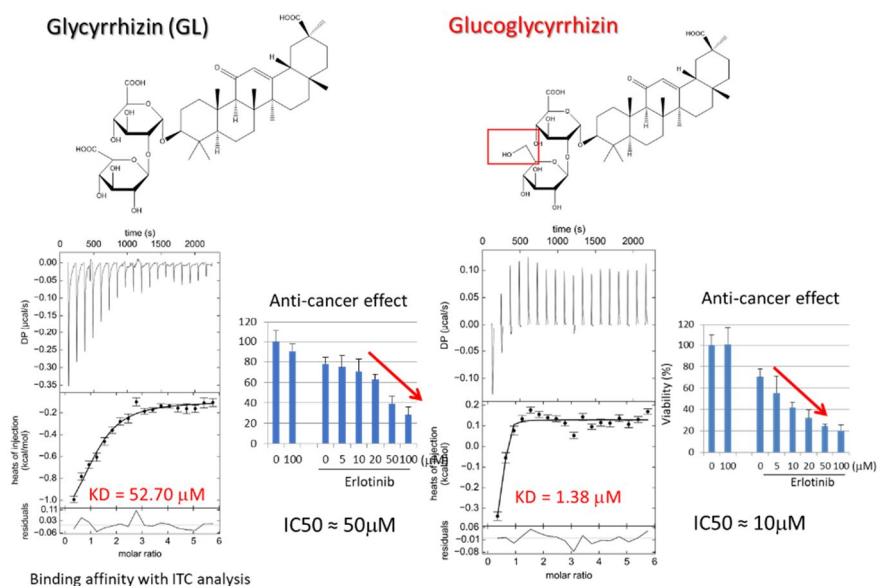


図5 PGRMC1に高アフィニティで結合するグルコグリチルリチンの同定

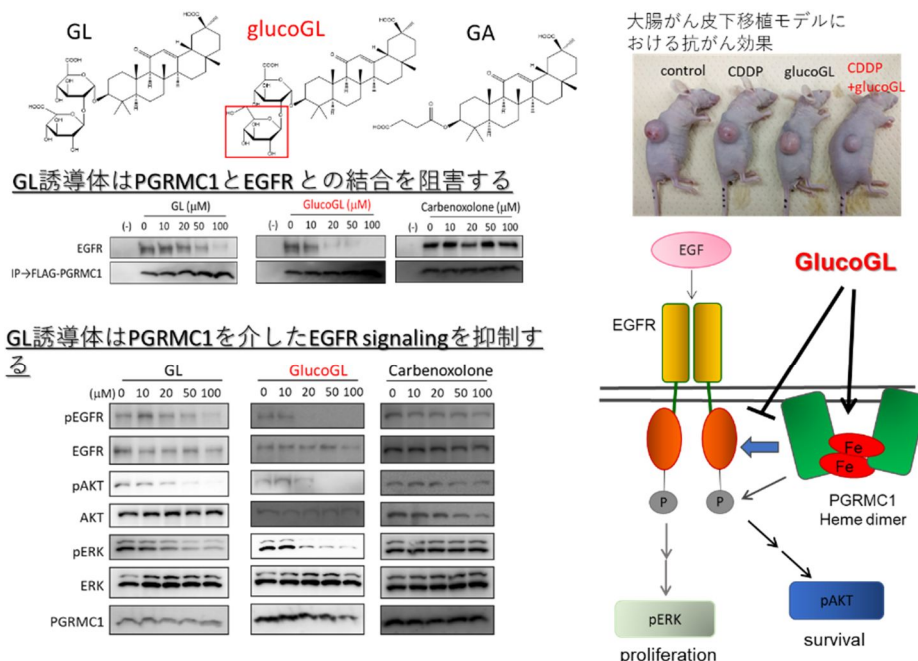


図6 GL誘導体によるPGRMC1のEGFR活性化抑制を介した抗がん作用

PGRMC1 が脂肪細胞の脂質蓄積に寄与することにより肥満を引き起こすことを見出している (Commun Biol, 2020) (図 5)。脂肪前駆細胞 3T3L1 細胞を用いた解析から、PGRMC1 の抑制は脂肪細胞の分化および脂質の蓄積が阻害されることが分かった。面白い事に、PGRMC1 は脂肪分化に応じて発現誘導されることを見出しており、この発現誘導は転写因子 PPAR γ の活性化やインスリン刺激による CREB/ATF の活性化により顕著に誘導されることが分かった。PGRMC1 の脂肪細胞の分化に関わる機序としては、PGRMC1 が LDL 受容体 LDL-R やグルコーストランスポーター GLUT4 と膜小胞で会合し、これらの細胞外膜上への移行を促進する。これにより、LDL-R を介した VLDL や LDL などの脂質の取り込み、および GLUT4 を介したグルコース取り込みによる脂肪酸類の *de novo* の合成を促進して脂肪細胞の分化に応じた脂質の蓄積に寄与することを明らかと、グリチルリチン誘導体はこのような PGRMC1 の脂質制御に関わる作用を抑制することを明らかとした。本研究で見出した標的薬剤はこのような PGRMC1 の脂肪細胞の活性化機能を抑制し、肥満や糖尿病などのメタボリックシンドロームの誘発に対する新たな適用への展開が期待できる。

このように本研究は、ヘムの細胞内標的分子の網羅的同定というケミカルバイオロジー的な解析を出発点として、分子生物学、構造生物学、細胞生物学、生理学など様々な研究手法を融合させた極めて学際性の高い独創的な研究であるといえる。これらの解析により、未知であった PGRMC1 の癌や肝炎などの炎症に対する作用の解明が期待できる。さらに PGRMC1 に結合する薬剤も見出しており、この結合様式や制御機構を解明することにより、PGRMC1 が関わる疾患に対する予防法や創薬開発の基盤となると考えられ、社会的な意義も非常に大きく成果の発展が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nakamura Takashi, Honda Sayako, Ito Shinichirou, Mizoguchi Toshihide, Yamamoto Takehiro, Kasahara Masataka, Kabe Yasuaki, Matsuo Koichi, Suematsu Makoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Generation of bicistronic Dmp1-Cre knock-in mice using a self-cleaving 2A peptide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	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） 10.1007/s00774-023-01425-y	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 Yamazaki Hiroki, Uehara Masaaki, Yoshikawa Noritada, Kuribara-Souta Akiko, Yamamoto Motohisa, Hirakawa Yasuko, Kabe Yasuaki, Suematsu Makoto, Tanaka Hirotohi	4. 巻 8
2. 論文標題 The crucial role of muscle glucocorticoid signaling in accelerating obesity and glucose intolerance via hyperinsulinemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e162382
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.162382	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 Kubo Akiko, Masugi Yohei, Hase Takeshi, Nagashima Kengo, Kawai Yuko, Takizawa Minako, Hishiki Takako, Shiota Megumi, Wakui Masatoshi, Kitagawa Yuko, Kabe Yasuaki, Sakamoto Michie, Yachie Ayako, Hayashida Tetsu, Suematsu Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Polysulfide Serves as a Hallmark of Desmoplastic Reaction to Differentially Diagnose Ductal Carcinoma In Situ and Invasive Breast Cancer by SERS Imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 240 ~ 240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antiox12020240	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 Abe Kodai, Kabe Yasuaki, et al.,	4. 巻 12
2. 論文標題 Pro108Ser mutation of SARS-CoV-2 3CLpro reduces the enzyme activity and ameliorates the clinical severity of COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1299
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-05424-3	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 Onidani Kaoru, Miura Nami, Sugiura Yuki, Abe Yuichi, Watabe Yukio, Kakuya Takanori, Mori Taisuke, Yoshimoto Seichi, Adachi Jun, Kiyoi Takao, Kabe Yasuaki, Suematsu Makoto, Tomonaga Takeshi, Shibahara Takahiko, Honda Kazufumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Possible Therapeutic Strategy Involving the Purine Synthesis Pathway Regulated by ITK in Tongue Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3333 ~ 3333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13133333	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 Kabe Yasuaki, Koike Ikko, Yamamoto Tatsuya, Hirai Miwa, Kanai Ayaka, Furuhashi Ryogo, Tsugawa Hitoshi, Harada Erisa, Sugase Kenji, Hanadate Kazuo, Yoshikawa Nobuji, Hayashi Hiroaki, Noda Masanori, Uchiyama Susumu, Yamazaki Hiroki, Tanaka Hiroto, Kobayashi Takuya, Handa Hiroshi, Suematsu Makoto	4. 巻 13
2. 論文標題 Glycyrrhizin Derivatives Suppress Cancer Chemoresistance by Inhibiting Progesterone Receptor Membrane Component 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3265 ~ 3265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13133265	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 Honda Kazufumi, Nagashima Kengo, Hashimoto Yoshinori, Sakuma Tomohiro, Matsubara Osamu, Huang Wilber, Ida Tomoaki, Akaike Takaaki, Masugi Yohei, Sakamoto Michie, Kato Tomoyasu, Ino Yoshinori, Yoshida Hiroshi, Tsuda Hitoshi, Hiraoka Nobuyoshi, Kabe Yasuaki, Suematsu Makoto	4. 巻 41
2. 論文標題 On-tissue polysulfide visualization by surface-enhanced Raman spectroscopy benefits patients with ovarian cancer to predict post-operative chemosensitivity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 101926 ~ 101926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2021.101926	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 Yamamoto Takehiro, Kurahori Tomokazu, Nagasaka Misa, Takizawa Minako, Takano Naoharu, Kawakami Koji, Sakamoto Michie, Wakui Masatoshi, Yamamoto Takushi, Kitagawa Yuko, Kabe Yasuaki, Horisawa Kenichi, Suzuki Atsushi, Matsumoto Masaki, Suematsu Makoto	4. 巻 84
2. 論文標題 PRMT1 Sustains <i>De Novo</i> Fatty Acid Synthesis by Methylating PHGDH to Drive Chemoresistance in Triple-Negative Breast Cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1065 ~ 1083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-23-2266	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 Irie Misato, Kabata Hiroki, Sasahara Kotaro, Kurihara Momoko, Shirasaki Yoshitaka, Kamatani Takashi, Baba Rie, Matsusaka Masako, Koga Satoshi, Masaki Katsunori, Miyata Jun, Araki Yasutomo, Kikawada Toru, Kabe Yasuaki, Suematsu Makoto, Yamagishi Mai, Uemura Sotaro, Moro Kazuyo, Fukunaga Koichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Annexin A1 is a cell-intrinsic metalloregulator of zinc in human ILC2s	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112610 ~ 112610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112610	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 Morimoto Satoru, Takahashi Shinichi, Nakamura Shiho, Nishiyama Ayumi, Suzuki Naoki, Fujimori Koki, Kondo Toshio, Takao Masaki, Hirai Miwa, Kabe Yasuaki, Suematsu Makoto, Jinzaki Masahiro, Aoki Masashi, Fujiki Yuto, Sato Yasunori, Suzuki Norihiro, Nakahara Jin, Okano Hideyuki	4. 巻 30
2. 論文標題 Phase 1/2a clinical trial in ALS with ropinirole, a drug candidate identified by iPSC drug discovery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 766 ~ 780.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2023.04.017	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0件

〔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
---------	---------