

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10583

研究課題名(和文) 疾患関連リプログラミングによる前立腺癌不均一性の獲得機構

研究課題名(英文) Mechanisms of prostate cancer heterogeneity induced by disease-associated reprogramming

研究代表者

有馬 公伸 (Arima, Kiminobu)

三重大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10175995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺の上皮細胞は平滑筋細胞からのパラクライン刺激により形態的・機能的に成熟した分化状態を維持している。しかし、間質リモデリングが生じると上皮細胞の分化状態が二次的に破綻し、前立腺癌の発生に寄与すると考えられる。ヒト前立腺癌患者由来線維芽細胞との共培養によりヒト前立腺幹・前駆細胞モデルBPH-1における癌抑制遺伝子GSTP1 mRNA発現量は有意に低下した。また、去勢により誘導される間質リモデリング周囲の管腔構造が崩壊したエリアにおいてもGSTP1 mRNA発現量は低値を示した。間質リモデリングの誘導が上皮細胞における癌抑制遺伝子発現を減少させ、前立腺癌の発生に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Deregulation of epithelial-stromal interactions is considered to play a critical role in the initiation of prostate cancer (PCa). Fibroblasts secrete a number of growth factors, cytokines, and miRNAs that affect cellular differentiation of epithelial cells. In this study, we investigated the effects of fibroblasts on the expression of tumor suppressor genes in non-transformed human prostatic epithelial cell line BPH-1 in vitro and in vivo. In in vitro co-culture experiments, mRNA expression of GSTP1 in BPH-1 cells was decreased by co-culturing with fibroblasts. In in vivo co-inoculation experiments, mRNA expression of GSTP1 was quite low in infiltrating solid branching epithelial cords surrounding tenascin-C-expressing fibroblasts. Our data showed that GSTP1 in BPH-1 cells were highly disturbed by interactions with fibroblasts. The use of PCa patients-derived fibroblasts may allow us to investigate the characteristics of aggressive fibroblasts in the initiation of PCa.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺 疾患関連リプログラミング 間質リモデリング 線維芽細胞の多様性 前立腺癌患者由来線維芽細胞 前立腺幹・前駆細胞 in vitro共培養実験 in vivo共移植実験

1. 研究開始当初の背景

癌組織は多様な細胞から形成される不均一な細胞集団である。癌組織の heterogeneity 不均一性 (多様性) は治療を困難にしている最大の障壁であり、不均一性が構築されるメカニズムを明らかにしない限り、生命予後を飛躍的に改善する治療法の開発は望めない。

一般に、癌治療が難しい理由として抗癌剤が効かない癌幹細胞が存在する (癌幹細胞仮説) 抗癌剤に対する反応性が個々の細胞によって異なる、ことが挙げられる。以前より、我々も着目してきた癌幹細胞は自己複製により癌細胞を無限に作り出す根源となり、癌治療によって大部分の癌細胞を除いたとしても、ごく僅かな癌幹細胞が生き残っていれば癌の再発が起こり得る。一方、癌幹細胞の存在とは別に癌生物学的に間違いないことは、治療を始める時点で既に治療に対して反応する癌細胞と反応しない癌細胞が存在している、すなわち「癌細胞にも heterogeneity 不均一性 (多様性) が構築されている」という事実である。

我々は、健全な臓器に存在する成熟上皮細胞から癌細胞が誕生するとき、その起源となる成熟細胞が保持している分化状態が破綻してから癌細胞は誕生すると考えている。言い換えれば、形態的・機能的に成熟した細胞に直接、遺伝子変異や癌化に関わるエピジェネティック異常が加わって癌細胞が誕生するのではなく、一旦、成熟細胞の分化状態が破綻することで遺伝子変異や癌化に関わるエピジェネティック異常を受け易くなる必要がある、と考えている。細胞生物学の世界では、周辺環境の複雑な変化によって成熟細胞が保持している分化状態の破綻が「自然に」誘導されることを疾患関連リプログラミングと呼ぶ。

我々が研究対象としている前立腺は、健全であれば豊富で肥厚な平滑筋細胞層が管腔を取り囲む。管腔を構成する腺上皮細胞や基底上皮細胞は平滑筋細胞からのパラクライン刺激により形態的・機能的に成熟した分化状態を維持する。しかし、前立腺は疾患でなくても加齢に伴う性ステロイドホルモンのバランス変化などにより平滑筋細胞の分化状態が破綻し、線維芽細胞や筋線維芽細胞が優位な状態になる：すなわち間質リモデリングというダイナミックな組織構築の変化が生じる臓器である。この間質リモデリングの拡大に伴い、

腺上皮細胞や基底上皮細胞の分化状態も二次的に破綻し、成熟上皮細胞として必要だったエピジェネティック修飾が消去・再構成 (リプログラミング/再プログラム化) されることで、癌化に関わるエピジェネティック異常を受け易くなるのかも知れない。そうであれば、前立腺における間質リモデリングの発生が成熟上皮細胞にリプログラミングを誘発する主要原因と考えられる。

前立腺における間質リモデリングについて我々は、前立腺癌疑いで針生検した21症例に対して特殊染色法を施行し、前立腺間質における平滑筋細胞と線維芽細胞の割合を算出・報告した (Imamura *et al.*, Clin. Exp. Med., 2010)。我々の解析では21症例における平滑筋細胞の割合は30~60%と幅があり、癌を含まない組織であっても前立腺間質の構造は多様であることが判明した。平滑筋細胞/線維芽細胞の割合が多様であることは、成熟上皮細胞の分化をコントロールする平滑筋細胞由来の形態形成因子 morphogen の分布にも多様性があることを意味し、二次的に誘発される成熟上皮細胞におけるリプログラミングの結果、多様な上皮細胞が誕生することは容易に想像できる。そのため、我々は間質リモデリングというダイナミックな組織構築の変化を抑制することが成熟上皮細胞におけるリプログラミングの不均一性解消につながると仮定し、前立腺間質リモデリングを標的とする新規治療戦略の開発が必要と考えている。

2. 研究の目的

我々は、前立腺間質構造の多様性が成熟上皮細胞におけるリプログラミングに不均一性をもたらすことを基礎実験的に証明するために、*in vitro* 共培養実験系を構築し、線維芽細胞がヒト前立腺幹・前駆細胞モデル BPH-1 細胞における癌抑制遺伝子発現に対してどのような影響を及ぼすのかを検討する。

前立腺における上皮・間質の相互作用を3次的に解析することが可能な組織組み替え実験 tissue recombination による管腔構造の再構築モデルを用いて、人為的な間質リモデリング誘導モデルを構築する。間質リモデリングにより誘発される、BPH-1 細胞における癌抑制遺伝子の発現変動を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) *in vitro* 共培養実験

前立腺間質における線維芽細胞の多様性がヒト前立腺幹・前駆細胞モデル BPH-1 に与える影響を検討する目的で、複数の前立腺癌患者の針生検組織から初代培養して得られた線維芽細胞と BPH-1 細胞との *in vitro* 共培養実験を施行した。実験には市販されている正常ヒト前立腺間質細胞 PrSC を比較対象細胞とし、摘出手術材料より初代培養にて単離したヒト前立腺癌患者由来線維芽細胞 pcPrFs シリーズ: M5, M6, M7, M10, M11, M18, M23, M24, M26 を用いた。Falcon セルカルチャーインサートを用いた *in vitro* 共培養実験では、BPH-1 細胞に対して PrSC および pcPrFs それぞれを組み合わせ、4 日間の共培養を行った後に、BPH-1 細胞の細胞増殖率、分泌タンパク質量の変化を比較検討した。さらに、BPH-1 細胞に対して PrSC および pcPrFs それぞれを組み合わせ、24 時間および 48 時間の共培養を行った後に、BPH-1 細胞における癌抑制遺伝子 (*TP53*, *NKX3-1*, *TP16*, *GSTP1*) の mRNA 発現量を TaqMan probe を用いたリアルタイム PCR にて比較検討した。

(2) *in vivo* 間質リモデリング誘導モデルの構築

BPH-1 細胞とラット胎生期泌尿生殖洞間充細胞 rUGM との *in vivo* 共移植実験を施行した。rUGM は妊娠 18 日目の SD ラット胎児から泌尿生殖洞を取り出し、トリプシン処理後に実体顕微鏡下で上皮および間質成分を選別することで回収した。BPH-1 細胞と rUGM を I 型コラーゲンに封入し、免疫不全 SCID マウス (オス、6~8 週齢) の腎被膜下へ移植した。移植から 12 週間目にホストマウスを去勢した後、7, 14, 28 日目にマウスを屠殺し、組織標本作製した。また、去勢マウスにアンドロゲンを補充した時の病理組織学的変化を検討する目的で去勢後 14 日目に 20 mg ジドロテストステロン (DHT) ペレットを皮下に埋設し、7 日目にマウスを屠殺した。前立腺様の管腔構造を構築した BPH-1 細胞における癌抑制遺伝子の mRNA 発現量は Laser Capture Microdissection (LCM) を用いて、正常腺管および管腔構造が崩壊したエリアを分取し、mRNA 抽出後に TaqMan probe を用いたデジタル PCR を施行した。

4. 研究成果

(1) *in vitro* 共培養実験

in vitro 共培養実験において、M5, M7, M11, M18 は BPH-1 細胞の増殖率を有意に上昇させた。BPH-1 細胞からの TGF β 1 産生量は M6, M11, M24, M26 との共培養群で有意に増加した。BPH-1 細胞からの VEGF 産生量は M6, M11, M18 との共培養群で有意に増加した。しかし、M5, M7 との共培養群では BPH-1 細胞からの VEGF 産生量が有意に低下した。BPH-1 細胞からの IL-6 産生量は全ての共培養群で有意に増加した。その中でも M6 と共培養した BPH-1 細胞からの IL-6 産生量は BPH-1 細胞単独群に比較して 10 倍以上、M11 では 15 倍以上に増加した。

BPH-1 細胞における癌抑制遺伝子 *TP53* mRNA 発現量は PrSC, M6, M7 との共培養群で有意に減少した。一方、M18 との共培養群で *TP53* mRNA 発現量は有意に増加した。癌抑制遺伝子 *PTEN* mRNA 発現量は M7 との共培養群でのみ有意に減少した。一方、M18, M24, M26 との共培養群で *PTEN* mRNA 発現量は有意に増加した。癌抑制遺伝子 *TP16* mRNA 発現量は M10 との共培養群でのみ有意に減少した。癌抑制遺伝子 *GSTP1* mRNA 発現量は M6, M7, M10, M18 との共培養群でのみ有意に減少した。

(2) *in vivo* 間質リモデリング誘導モデルの構築

BPH-1 細胞と rUGM から成る grafts において、去勢後速やかに間質リモデリングが誘導されたものの、アンドロゲン付加後 7 日目には間質リモデリングの割合が有意に低下した。次に、BPH-1 細胞により構築される前立腺様の管腔構造は去勢後速やかに崩壊し始め、その割合は経時的に増加した。なお、アンドロゲン付加後 7 日目でも管腔構造の崩壊は回復しなかった。前立腺様の管腔構造を構築した BPH-1 細胞における癌抑制遺伝子の mRNA 発現量については、正常腺管に比較して管腔構造が崩壊したエリアでは *TP16* および *GSTP1* mRNA 発現量が低値を示した。次に、体内アンドロゲン濃度との関係を検討したところ、正常腺管における *TP16* および *GSTP1* mRNA 発現量は偽手術群よりも去勢群で低値を示した。一方、管腔構造が崩壊したエリアにおいては *GSTP1* mRNA 発現量だけが去勢群で低値を示した。

以上の結果より、前立腺増殖性疾患で観察される間質リモデリングのような構造的変化

が生じると、正常腺管を構築する上皮細胞に対して周囲の間質（線維芽細胞）が産生・分泌するパラクリン因子が上皮細胞の増殖を刺激するだけでなく、上皮細胞の分化状態をも変化させてしまう可能性が示唆された。また、本検討で示された、前立腺上皮細胞が共培養する線維芽細胞の性状に強く影響を受けるという事実は、前立腺癌の発生に疾患関連リプログラミングが重要な役割を担っていることを示唆する、非常に有用な知見となった。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- 1) **Ishii K**, **Sasaki T**, Iguchi K, Kajiwara S, **Kato M**, Kanda H, Hirokawa Y, **Arima K**, Mizokami A, Sugimura Y. Interleukin-6 induces VEGF secretion from prostate cancer cells in a manner independent of androgen receptor activation. *Prostate* (in press) (査読あり)
- 2) **Ishii K**, Takahashi S, Sugimura Y, Watanabe M. Role of stromal paracrine signals in proliferative diseases of the aging human prostate. *Journal of Clinical Medicine*, 7: 68, 2018.(査読あり) DOI: 10.3990/jcm7040068
- 3) **Ishii K**, Matsuoka I, Kajiwara S, **Sasaki T**, Miki M, **Kato M**, Kanda H, **Arima K**, **Shiraishi T**, Sugimura Y. Additive naftopidil treatment synergizes docetaxel-induced apoptosis in human prostate cancer cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144: 89-98, 2018. (査読あり) DOI: 10.1007/s00432-017-2536-x
- 4) Iwamoto Y, **Ishii K**, Kanda H, **Kato M**, Miki M, Kajiwara S, **Arima K**, **Shiraishi T**, Sugimura Y. Combination treatment with naftopidil increases the efficacy of radiotherapy in PC-3 human prostate cancer cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143: 933-939, 2017. (査読あり) DOI: 10.1007/s00432-017-2367-9
- 5) **Sasaki T**, **Ishii K**, Iwamoto Y, **Kato M**, Miki M, Kanda H, **Arima K**, **Shiraishi T**, Sugimura Y. Fibroblasts prolong serum prostate-specific antigen decline after androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Laboratory Investigations*, 96: 338-349, 2016. (査読あり) DOI: 10.1038/labinvest.2015.136
- 6) **Ishii K** and Sugimura Y. Identification of a new pharmacological activity of the phenylpiperazine derivative naftopidil: tubulin-binding drug. *Journal of Chemical Biology*, 8: 5-9, 2015. (査読あり) DOI: 10.1007/s12154-014-0122-0

〔学会発表〕(計 26 件)

- 1) 第33回 前立腺シンポジウム(平成29年12月9-10日)東京コンファレンスセンター(東京都・品川区): 前立腺癌微小環境における細胞間相互作用リガンド非依存的なアンドロゲン受容体活性化機構の多様性から考える前立腺癌治療の課題と展望: **石井 健一郎**、**佐々木 豪**、渡邊 昌俊、杉村 芳樹
- 2) 第76回 日本癌学会学術総会(平成29年9月28-30日)パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市): Aberrant activation of androgen-low-sensitive prostate cancer cells-fibroblasts interactions under androgen deprivation: **石井 健一郎**、井口 和弘、梶原 進也、**加藤 学**、**有馬 公伸**、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 3) 第76回 日本癌学会学術総会(平成29年9月28-30日)パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市): Role of epithelial-fibroblasts interactions in initiation of prostate cancer: 梶原 進也、**石井 健一郎**、**加藤 学**、**有馬 公伸**、杉村 芳樹
- 4) 第76回 日本癌学会学術総会(平成29年9月28-30日)パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市): Acceleration of tumor cell growth by fetal but not adult rat stromal cells: 伊東 顕二郎、伊東 里子、原田 直幹、**石井 健一郎**、杉村 芳樹、櫻木 求、小田 伸行
- 5) 第105回 日本泌尿器科学会総会(平成29年4月21日-24日)城山観光ホテル(鹿児島県・鹿児島市): 前立腺癌関連線維芽細胞の自律的増殖機構: **石井 健一郎**、梶原 進也、**佐々木 豪**、三木 学、**加藤 学**、神田 英輝、**有馬 公伸**、杉村 芳樹
- 6) 第105回 日本泌尿器科学会総会(平成29年4月21日-24日)城山観光ホテル(鹿児島県・鹿児島市): 前立腺癌進展におけるリガンド非依存的なアンドロゲン受容体活性化分子機構: 松岡 いづみ、**石井 健一郎**、**佐々木 豪**、三木 学、梶原 進也、**加藤 学**、神田 英輝、**有馬 公伸**、杉村 芳樹

- 樹
- 7) 第105回 日本泌尿器科学会総会 (平成29年4月21日 - 24日) 城山観光ホテル (鹿児島県・鹿児島市): 前立腺癌微小環境予測における前立腺MRI ADC scoreの有用性: **加藤 学**、**石井 健一朗**、梶原 進也、三木 学、神田 英輝、**有馬 公伸**、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 8) 第105回 日本泌尿器科学会総会 (平成29年4月21日 - 24日) 城山観光ホテル (鹿児島県・鹿児島市): 膀胱癌における癌 - 間質相互作用: 三木 学、**石井 健一朗**、**加藤 学**、**佐々木 豪**、梶原 進也、神田 英輝、**有馬 公伸**、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 9) 第75回 日本癌学会学術総会 (平成28年10月6 - 8日) パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市): 前立腺癌微小環境における間質性細胞間相互作用の異常活性化: **石井 健一朗**、**加藤 学**、**有馬 公伸**、溝上 敦、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 10) 111st American Urological Association Annual Meeting (平成28年5月6 - 10日) San Diego (USA): The exploration of the order in the heterogeneity of prostate cancer-associated stroma environment: **Kato M**, **Sasaki T**, **Ishii K**, Miki M, Nishikawa K, **Arima K**, **Shiraishi T**, Bhowmick NA, Sugimura Y
- 11) 111st American Urological Association Annual Meeting (平成28年5月6 - 10日) San Diego (USA): Fibroblasts prolong serum prostate-specific antigen decline after androgen deprivation therapy in prostate cancer: **Sasaki T**, **Ishii K**, Miki M, Kanda H, **Arima K**, **Shiraishi T**, Sugimura Y
- 12) 111st American Urological Association Annual Meeting (平成28年5月6 - 10日) San Diego (USA): A new insight of cell-cell interactions in tumor stroma of prostate cancer: **Ishii K**, **Sasaki T**, Miki M, **Kato M**, Kanda H, **Arima K**, **Shiraishi T**, Sugimura Y
- 13) 第104回 日本泌尿器科学会総会 (平成28年4月23日 - 25日) 仙台国際センター (宮城県・仙台市): 前立腺癌関連線維芽細胞の自律的増殖機構: **石井 健一朗**、**佐々木 豪**、三木 学、**加藤 学**、神田 英輝、**有馬 公伸**、溝上 敦、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 14) 第104回 日本泌尿器科学会総会 (平成28年4月23日 - 25日) 仙台国際センター (宮城県・仙台市): 細胞表面タンパクによる前立腺癌間質細胞の不均一性の検討: **加藤 学**、三木 学、**石井 健一朗**、加藤 桃子、梶原 進也、吉川 昌希、矢崎 順二、吉尾 裕子、長谷川 嘉弘、神田 英輝、金井 優博、**有馬 公伸**、杉村 芳樹、Neil A Bhowmick
- 15) 第104回 日本泌尿器科学会総会 (平成28年4月23日 - 25日) 仙台国際センター (宮城県・仙台市): 前立腺癌骨転移に対するリソホスファチジン酸 (LPA)受容体拮抗薬の影響: 三木 学、神田 英輝、**石井 健一朗**、**佐々木 豪**、**加藤 学**、**有馬 公伸**、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 16) 第104回 日本泌尿器科学会総会 (平成28年4月23日 - 25日) 仙台国際センター (宮城県・仙台市) 既存医薬品のオフターゲット効果を活用した去勢抵抗性前立腺癌治療への新規アプローチ: 松岡 いづみ、**石井 健一朗**、**佐々木 豪**、三木 学、**加藤 学**、神田 英輝、**有馬 公伸**、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 17) 第25回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成28年2月26 - 27日) ATC コンベンションルーム (大阪府・大阪市): 癌微小環境を標的にした既存医薬品のドラッグ・リポジショニングによる前立腺癌治療戦略: **石井 健一朗**、三木 学、**佐々木 豪**、**加藤 学**、神田 英輝、**有馬 公伸**、井口 和弘、溝上 敦、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 18) 第25回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成28年2月26 - 27日) ATC コンベンションルーム (大阪府・大阪市): 前立腺癌骨転移に対するリソホスファチジン酸 (LPA)受容体拮抗薬の影響: 三木 学、神田 英輝、**石井 健一朗**、**佐々木 豪**、**加藤 学**、**有馬 公伸**、**白石 泰三**、杉村 芳樹
- 19) 第31回 前立腺シンポジウム (平成27年12月12 - 13日) 東京コンファレンスセンター (東京都・品川区): 前立腺癌微小環境における細胞間相互作用: **石井 健一朗**、杉村 芳樹
- 20) 2015 Annual Fall Meeting of the Society for Basic Urologic Research (SBUR) (平成27年11月12 - 15日) Fort Lauderdale (USA): A new insight of cell-cell interactions in tumor stroma of prostate cancer: **Ishii K**,

- Sasaki T, Miki M, Kato M, Kanda H, Arima K, Mizokami A, Shiraishi T, Sugimura Y
- 21) 2015 Annual Fall Meeting of the Society for Basic Urologic Research (SBUR) (平成 27 年 11 月 12 - 15 日)Fort Lauderdale (USA): Fibroblasts prolong serum prostate specific antigen decline after androgen deprivation therapy in prostate cancer : Sasaki T, Ishii K, Miki M, Kato M, Kanda H, Arima K, Shiraishi T, Sugimura Y
- 22) 2015 Annual Fall Meeting of the Society for Basic Urologic Research (SBUR) (平成 27 年 11 月 12 - 15 日)Fort Lauderdale (USA): Effect of LPA receptor 1 antagonist on bone metastatic prostate cancer : Miki M, Kanda H, Ishii K, Sasaki T, Arima K, Shiraishi T, Sugimura Y
- 23) 第 74 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 27 年 10 月 8 - 10 日)名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市): 前立腺癌間質における細胞間相互作用 : 石井 健一朗、佐々木 豪、白石 泰三、杉村 芳樹
- 24) 第 103 回 日本泌尿器科学会総会(平成 27 年 4 月 18 日 - 21 日) ANA クラウンプラザホテル金沢 (石川県・金沢市): 線維芽細胞に作用する既存医薬品のドラッグ・リポジショニングによる前立腺癌治療戦略 : 石井 健一朗、佐々木 豪、三木 学、神田 英輝、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 25) 第 103 回 日本泌尿器科学会総会(平成 27 年 4 月 18 日 - 21 日) ANA クラウンプラザホテル金沢 (石川県・金沢市): 前立腺癌微小環境の不均一性に基づくアンドロゲン除去療法後の血中 PSA 動態 : 佐々木 豪、石井 健一朗、三木 学、神田 英輝、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 26) 第 103 回 日本泌尿器科学会総会(平成 27 年 4 月 18 日 - 21 日) ANA クラウンプラザホテル金沢 (石川県・金沢市): LPA 受容体 (LPA1) 拮抗薬の有用性を念頭にした、前立腺癌間質を含む各細胞株における LPA1 発現の検討 : 三木 学、神田 英輝、佐々木 豪、石井 健一朗、有馬 公伸、杉村 芳樹

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有馬 公伸 (Arima, Kiminobu)
三重大学・医学系研究科・准教授
研究者番号 : 10175995

(2) 研究分担者

白石 泰三 (Shiraishi, Taizo)
三重大学・医学系研究科・客員教授
研究者番号 : 30162762

石井 健一朗 (Ishii, Kenichiro)
三重大学・医学系研究科・助教
研究者番号 : 90397513

佐々木 豪 (Sasaki, Takeshi)
三重大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 20644941
削除 : 平成 28 年 3 月 17 日

加藤 学 (Kato, Manabu)
三重大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 60626117
追加 : 平成 28 年 3 月 17 日