

平成 22 年 5 月 27 日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2005～2009  
 課題番号：17016051  
 研究課題名（和文） 肺癌転移の臓器微小環境特性から見た分子標的治療法の開発  
 研究課題名（英文） Development of molecular targeted therapy for lung cancer metastasis considering characteristics of organ microenvironment  
 研究代表者  
 曽根 三郎（SONE SABURO）  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授  
 研究者番号：40145024

研究成果の概要（和文）：肺癌の骨転移をとりまく臓器微小環境に着目し、破骨細胞機能を抑制する薬剤を単独あるいは併用することで骨転移が抑制できることや、骨転移巣で高発現している因子が多臓器転移を抑制することを示した。また、樹状細胞が可溶性血管内皮増殖因子受容体（sVEGFR1）を産生し、血管新生阻害により腫瘍進展を抑制することや、肺癌が高発現する HM1.24 に対するヒト化抗体が腫瘍増殖を抑制することを見出した。さらに、肝細胞増殖因子（HGF）が肺腺癌の分子標的薬耐性を誘導し、耐性克服の治療標的となることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We focused on cancer microenvironment and found that drugs which suppressed osteoclast-function inhibited lung cancer bone metastasis. The factor selectively expressed in bone metastatic lesions acted as an inhibitor of multiple organ metastasis. Dendritic cells produced soluble VEGF receptor 1, suppressed angiogenesis, and thereby inhibited lung cancer progression. Humanized anti-HM1.24 antibody inhibited growth of HM1.24 expressing lung cancer cells. Hepatocyte growth factor (HGF) induced resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors, indicating that HGF may be important target for overcoming the resistance in lung cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,500,000	0	9,500,000
2006年度	9,500,000	0	9,500,000
2007年度	9,500,000	0	9,500,000
2008年度	8,600,000	0	8,600,000
2009年度	8,600,000	0	8,600,000
総計	45,700,000	0	45,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：骨転移、破骨細胞、血管新生、樹状細胞、可溶性 VEGF 受容体、EGFR 阻害薬、薬剤耐性、肝細胞増殖因子

## 1. 研究開始当初の背景

肺癌は我が国の悪性新生物による死亡原因の第一位であり、予後不良の最大の原因は診

断時に既に形成されている遠隔転移と薬剤に対する耐性である。しかし、肺癌の遠隔転

移や薬剤耐性の分子機構は以下のようにほとんど解明されていない状態であった。

(1) QOL 阻害の点で骨転移は非常に重要であるが、破骨細胞が骨吸収を介して骨転移を促進することは明らかにされていたが、臓器微小環境の中で破骨細胞の分化・成熟の制御機構は十分に解明されておらず、治療薬もビスフォスフォネートのみの状況であった。

(2) 血管新生が腫瘍進展に深く関与していることは示されていたが、血管新生阻害が多臓器転移の抑制につながるか否かについては十分明らかとはなっていないかった。

(3) 肺癌治療において抗体医薬品は導入されておらず、抗体および免疫細胞を用いた治療の標的となるような肺癌抗原は見つかっていないかった。

(4) 分子標的薬である上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) Gefitinib が EGFR 遺伝子変異のある症例に著効するものの、必ず耐性により再発することが臨床的に問題となっていた。しかし、その耐性の分子機構は全く不明であった。

## 2. 研究の目的

癌をとりまく微小環境は原発腫瘍の増殖のみならず遠隔転移形成や薬剤感受性に深く関与しており、癌と微小環境の相互作用を断ち切れれば画期的な抗悪性腫瘍薬の開発が可能であると考えられている。本研究は、肺癌転移における多様な臓器微小環境特性に着目し、転移や薬剤感受性の制御に関与する因子を同定し、以下のような分子標的治療法を開発することを目的とした。

(1) 頻度が高く QOL の阻害要因となる骨転移の分子機構を解明し、破骨細胞に着目した新たな分子標的治療を確立する。

(2) 転移形成に必須と考えられている血管新生に焦点をあて血管内皮細胞を標的とし、血管内皮増殖因子 (VEGF) の阻害による転移抑制効果を検討する。

(3) 肺癌に発現する癌抗原を同定し、発現頻度や発現制御機構を明らかにするとともに、臓器微小環境に存在する免疫細胞を利用した多臓器転移の抗体治療効果を検討する。

(4) EGFR-TKI の耐性機構を解析し、臓器微小環境因子の関与を明らかにするとともに、耐性克服治療を確立する。

## 3. 研究の方法

(1) 微小環境として破骨細胞に着目した研究  
抗マウス IL-2R $\beta$  鎖抗体 (TM- $\beta$ 1: 大阪大学 宮坂昌之先生から供与) を腹腔内投与し NK 細胞を除去した SCID マウスに、ヒト小細胞肺癌株 SBC-5 (岡山大学 木浦勝行先生から供与) を静注すると、5 週後に骨 (溶骨性骨転移) を含む多臓器に転移が形成される。このモデルにおいて、新規抗生物質 Reveromycin A や、Parathyroid hormone related peptide (PTHrP) の中和抗体、ビスフォスフォネート製剤 (Zoledronate) を投与し、転移抑制効果を検討した。骨転移巣での破骨細胞数を TRAP 染色で評価した。また、本多臓器転移モデルで形成された転移病巣を回収し、cDNA Microarray 解析により転移臓器による遺伝子発現を比較し、臓器特異的に発現される遺伝子群を同定した。また、NK 細胞除去 SCID マウスを用い、造骨性骨転移モデルの作成を試みた。

(2) 微小環境として血管内皮に着目した研究  
NK 細胞除去 SCID マウスを用いた多臓器転移モデルにおいて、VEGF 受容体阻害薬 (Vandetanib) を連日経口投与し転移抑制効果を検討した。また、転移巣における血管密度を免疫染色で、アポトーシスを TUNEL 法で検討した。ヒト末梢血単球から成熟樹状細胞を誘導し、培養上清中の VEGF や可溶性 VEGF 受容体 1 (sVEGFR1) 濃度を ELISA 法で測定した。

(3) 微小環境として免疫細胞に着目した研究  
ヒト肺癌細胞株の HM1.24 抗原の発現をフローサイトメトリーで、抗 HM1.24 抗体と末梢血単核球を用い ADCC 活性を  $^{51}\text{Cr}$  遊離試験で検討した。HM1.24 抗原を発現したヒト小細胞肺癌株 SBC-5 を SCID マウスの皮下に移植し、抗 HM1.24 抗体の腫瘍増大抑制効果を検討した。

(4) 微小環境として線維芽細胞に着目した研究  
EGFR の exon19 欠失を有し Gefitinib に感受性のヒト肺腺癌細胞株 PC-9 と HCC827、EGFR の L858R および T790M 変異を有し Gefitinib

には耐性だが irreversible EGFR-TKI (CL-387, 785)には感受性のヒト肺腺癌細胞株 H1975、HGF を高産生するヒト肺線維芽細胞株 MRC-5 を用いた。HGF 添加あるいは MRC-5 共培養における肺腺癌細胞株の EGFR-TKI 感受性を MTT 法で検討した。細胞内シグナル伝達を Western blot で解析した。肺癌の臨床検体における HGF 発現を免疫染色で検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 微小環境として破骨細胞に着目した研究

PTHrPを高発現するヒト小細胞肺癌株SBC-5の溶骨性骨転移モデルにおいて、新規抗生物質Riveromycin Aが、破骨細胞機能の抑制に加えて癌細胞からのPTHrP産生を抑制し骨転移形成を阻害することを明らかにした(図1)。さらに、抗PTHrP抗体と臨床で使用されているZoledronateとを併用することで、破骨細胞のアポトーシス誘導を促進し強力に骨転移を抑制できることを示した。

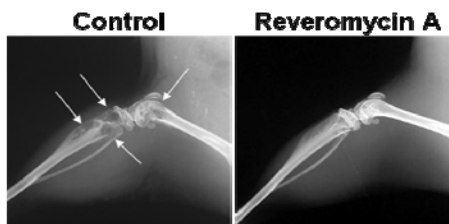


図1 Reveromycin Aによる骨転移の抑制 (矢印は溶骨性骨転移)

cDNA Microarray解析によりSBC-5の骨転移巣で発現が上昇していた遺伝子群を同定し、その中からTGF- $\beta$ ファミリーに属するactivinのアンタゴニストであるFollistatin (FST)が、血管新生を阻害し骨転移のみならず肺、肝、リンパ節を含む多臓器転移を抑制する転移抑制因子であることを明らかにした。以上より、FSTでは骨転移巣で骨転移を抑制する生体反応として誘導されている可能性が示唆される。

ヒト肺腺癌株 ACC-LC317 を NK 細胞除去 SCID マウスに移植することにより、溶骨性に加え造骨性病変を形成する骨転移モデルを肺がんにおいて初めて確立した。溶骨性骨転移の分子機構は徐々に明らかになってきたが造骨性骨転移の分子機構はほとんど解明されていない。肺癌の骨転移のうち約 25%を占める造骨性骨転移の分子機構解明に本モデルは貢献できるものと思われる。

##### (2) 微小環境として血管内皮に着目した研究

多臓器転移制御の標的分子として血管新生因子 VEGF に着目し、VEGF 受容体阻害薬

(Vandetanib)が転移巣における腫瘍血管内皮細胞選択的にアポトーシスを誘導し血管新生を阻害することにより、VEGF を発現する肺がん細胞株の SCID マウスにおける多臓器転移形成を抑制することを明らかにした(図2)。さらに、血管透過性を抑制することにより、癌性胸水形成も著明に阻害することを見出した。また、ヒト単球由来の成熟樹状細胞が、可溶性 VEGF 受容体 1 (sVEGFR1)を産生し VEGF の活性を中和することで、肺癌の腫瘍血管新生を阻害し腫瘍進展を抑制することを明らかにした(図3)。また、その関与の指標として sVEGF1/VEGF が重要であることを示した。以上より、腫瘍血管新生の抑制は転移や癌性胸水形成を阻害するため、Vandetanib や sVEGFR の治療効果が期待される。

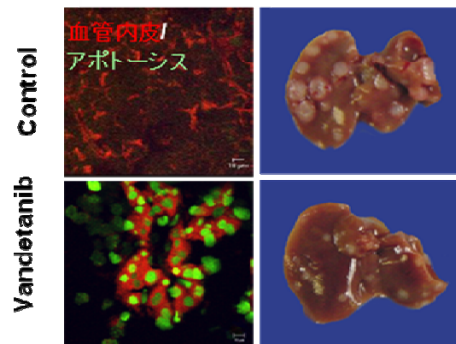


図2 VEGF 受容体阻害薬(Vandetanib)による血管内皮のアポトーシス誘導と転移抑制

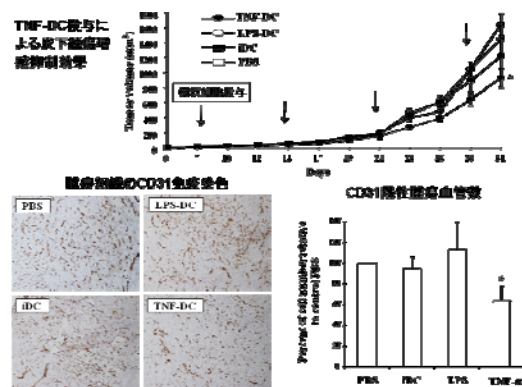


図3 TNF- $\alpha$ 刺激樹状細胞の腫瘍内投与による腫瘍血管新生抑制と腫瘍増殖抑制効果

##### (3) 微小環境として免疫細胞に着目した研究

ヒト肺癌細胞株の45%がHM1.24抗原を発現していた。また、その発現はinterferon- $\beta, \gamma$ により増強された。ヒト化抗HM1.24抗体はHM1.24抗原を発現する肺癌細胞に対し、ヒト単核球の存在下で抗体依存性細胞障害活性(ADCC)を誘導し殺細胞効果を示し、単核球を活性化するIL-12やIL-15などのサイトカイン併用によりADCCが増強された。HM1.24抗原を

過剰発現した肺癌細胞株SBC-5の皮下移植モデルにおいて、ヒト化抗HM1.24抗体は皮下腫瘍の増大を抑制し、その効果はinterferon-β併用でさらに増強された。したがって、HM1.24抗原を標的とした抗体治療は、微小環境の免疫細胞(単核球)によるADCCを誘導し腫瘍増大の制御に有用である可能性が示唆された。

#### (4) 微小環境として線維芽細胞に着目した研究

EGFR 活性型遺伝子変異を有する肺癌に著効する分子標的薬 Gefitinib に対する新たな耐性機序として、肝細胞増殖因子(HGF)がその受容体である MET を活性化し PI3K/Akt 経路の抑制を回復させる機構を明らかにした。さらに、臨床検体を用いた解析において、この機構が肺癌症例における自然耐性と獲得耐性の両方に寄与している可能性を示した。EGFR 活性型遺伝子変異を有する肺癌細胞において、間質の線維芽細胞が発現する肝細胞増殖因子(HGF)が Gefitinib や Erlotinib 耐性を誘導することを明らかにした。近年、不可逆型 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)は Gefitinib や Erlotinib の獲得耐性機構として最も頻度の高い EGFR の二次的遺伝子変異(T790M)による耐性を克服する薬剤として期待されている。HGF は Gefitinib や Erlotinib のような可逆型 EGFR-TKI のみならず不可逆型 EGFR-TKI に対しても耐性を誘導することを見出した。以上より、HGF-MET が EGFR-TKI 耐性の治療標的となることが示され、現在その臨床的な頻度や最適な耐性克服治療法の開発に向けた研究を行っている。

#### 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 36 件)

1. Yamada T, Matsumoto K, Wang W, Li Q, Nishioka Y, Sekido Y, Sone S, Yano S. Hepatocyte growth factor reduces susceptibility to an irreversible epidermal growth factor receptor inhibitor in EGFR-T790M mutant lung cancer. Clin Cancer Res, 16, 174-183, 2010, 査読有。
2. Wang W, Li Q, Yamada T, Matsumoto K, Matsumoto I, Oda M, Watanabe G, Kayano Y, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Crosstalk to stromal fibroblasts induces resistance of lung cancer to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Clin Cancer Res, 15, 6630-6638, 2009, 査読有。
3. Yamada T, Muguruma H, Yano S, Ikuta K, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S. Intensification therapy with anti-parathyroid hormone-related protein antibody plus zoledronic acid for bone metastases of small cell lung cancer cells in severe combined immunodeficient mice. Mol Cancer Ther, 8, 119-126, 2009, 査読有。
4. Ikuta K, Yano S, Trung VT, Hanibuchi M, Goto H, Li Q, Wang W, Yamada T, Ogino H, Kakiuchi S, Uehara H, Sekido Y, Uenaka T, Nishioka Y, Sone S. E7080, a multi-tyrosine kinase inhibitor, suppresses the progression of malignant pleural mesothelioma with different proangiogenic cytokine production profiles. Clin Cancer Res, 15, 7229-7237, 2009, 査読有。
5. Kishuku M, Nishioka Y, Abe S, Kishi J, Ogino H, Aono Y, Azuma M, Kinoshita K, Rentsenhand B, Makino H, Ranjan P, Minakuchi K, Sone S. Expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in human monocyte-derived mature dendritic cells contributes to their antiangiogenic property. J Immunol, 183, 8176-8185, 2009, 査読有。
6. Otsuka S, Hanibuchi M, Ikuta K, Yano S, Goto H, Ogino H, Yamada T, Kakiuchi S, Nishioka Y, Takahashi T, Sone S. A Bone metastasis model with osteolytic and osteoblastic properties of human lung cancer ACC-LC-319/bone2 in natural killer cell-depleted severe combined immunodeficient mice. Oncol Res, 17, 581-591, 2009, 査読有。
7. Wang W, Nishioka Y, Ozaki S, Jalili A, Verma VK, Hanibuchi M, Abe S, Minakuchi K, Matsumoto T, Sone S. Chimeric and humanized anti-HM1.24 antibodies mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity against lung cancer cells. Lung Cancer, 63, 23-31, 2009, 査読有。
8. Wang W, Nishioka Y, Ozaki S, Jalili A, Abe S, Kakiuchi S, Kishuku M, Minakuchi K, Matsumoto T, Sone S. HM1.24 (CD317) is a novel target against lung cancer for immunotherapy using anti-HM1.24 antibody. Cancer Immunol Immunother, 58, 967-976, 2009, 査読有。
9. Yano S, Wang W, Li Q, Matsumoto K, Sakurama H, Nakamura T, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Nishioka Y, Uehara H, Mitsudomi T, Yatabe Y, Nakamura T, Sone S. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating

- mutations. *Cancer Res*, 68, 9479-9487, 2008, 査読有.
10. Ogino H, Yano S, Kakiuchi S, Yamada T, Ikuta K, Nakataki E, Goto H, Hanibuchi M, Nishioka Y, Ryan A, Sone S. Novel dual targeting strategy with vandetanib induces tumor cell apoptosis and inhibits angiogenesis in malignant pleural mesothelioma cells expressing RET oncogenic rearrangement. *Cancer Letters*, 265, 55-66, 2008, 査読有.
  11. Yamada T, Yano S, Ogino H, Ikuta K, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Kanematsu T, Taniguchi T, Sekido Y, Sone S. Lysophosphatidic acid stimulates the proliferation and motility of malignant pleural mesothelioma cells through lysophosphatidic acid receptors, LPA1 and LPA2. *Cancer Sci*, 99, 1603-1610, 2008, 査読有.
  12. Ogino H, Yano S, Kakiuchi S, Muguruma H, Ikuta K, Hanibuchi M, Uehara H, Tsuchida K, Sugino H, Sone S. Follistatin suppresses the production of experimental multiple-organ metastasis by small cell lung cancer cells in natural killer cell-depleted SCID mice. *Clin Cancer Res*, 14, 660-667, 2008, 査読有.
  13. Maekawa Y, Minato Y, Ishifune C, Kurihara T, Kitamura A, Kojima H, Yagita H, Sakata-Yanagimoto M, Saito T, Taniuchi I, Chiba S, Sone S, Yasutomo K. Notch2 integrates signaling by the transcription factors RBP-J and CREB1 to promote T cell cytotoxicity. *Nat Immunol*, 9, 1140-1147, 2008, 査読有.
  14. Sone S, Yano S. Molecular pathogenesis and its therapeutic modalities of lung cancer metastasis to bone. *Cancer Metastasis Rev*, 26, 685-289, 2007, 査読有.
  15. Nishioka Y, Manabe K, Kishi J, Wang W, Inayama M, Azuma M, Sone S. CXCL9 and 11 in patients with pulmonary sarcoidosis: a role of alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol*, 49, 317-326. 2007, 査読有.
  16. Li Q, Yano S, Ogino H, Wang W, Uehara H, Nishioka Y, Sone S. The therapeutic efficacy of anti-vascular endothelial growth factor antibody, bevacizumab, and pemetrexed against orthotopically implanted human pleural mesothelioma cells in SCID mice. *Clin Cancer Res*, 13, 5918-5925, 2007, 査読有.
  17. Nakataki E, Yano S, Matsumori Y, Goto H, Kakiuchi S, Muguruma H, Bando Y, Uehara H, Hamada H, Kito E, Yokoyama A, Sone S. Novel orthotopic implantation model of human malignant pleural mesothelioma (EHMES-10 cells) highly expressing vascular endothelial growth factor and its receptor. *Cancer Sci*, 97, 183-191, 2006, 査読有.
  18. Takahashi K, Furukawa C, Takano A, Ishikawa N, Kato T, Hayama S, Suzuki C, Yasui W, Inai K, Sone S, Ito T, Nishimura H, Tsuchiya E, Nakamura Y, Daigo Y. The neuromedin U-growth hormone secretagogue receptor 1b/neurotensin receptor 1 oncogenic signaling pathway as a therapeutic target for lung cancer. *Cancer Res*, 66, 9408-9419, 2006, 査読有.
  19. Matsumori Y, Yano S, Goto H, Nakataki E, Wedge SR, Ryan AJ, Sone S. ZD6474, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase, inhibits growth of experimental lung metastasis and production of malignant pleural effusions in a non-small cell lung cancer model. *Oncol Res*, 16, 15-26, 2006, 査読有.
  20. Yano S, Muguruma H, Matsumori Y, Goto H, Nakataki E, Edakuni N, Tomimoto H, Kakiuchi S, Yamamoto A, Uehara H, Ryan A, Sone S. Antitumor vascular strategy for controlling experimental metastatic spread of human small-cell lung cancer cells with ZD6474 in natural killer cell-depleted severe combined immunodeficient mice. *Clin Cancer Res*, 11, 8789-8798, 2005, 査読有.
  21. Muguruma H, Yano S, Kakiuchi S, Uehara H, Kawatani M, Osada H, Sone S. Reveromycin A inhibits osteolytic bone metastasis of small-cell lung cancer cells, SBC-5, through an antiosteoclastic activity. *Clin Cancer Res*, 11, 8822-8828, 2005, 査読有.
  22. Kuniyasu H, Yano S, Sasaki T, Sasahira T, Sone S, Ohmori H. Colon cancer cell-derived high mobility group 1/amphoterin induces growth inhibition and apoptosis in macrophages. *Am J Pathol*, 166, 751-759, 2005, 査読有.
  23. Furukawa C, Daigo Y, Ishikawa N, Kato T, Ito T, Tsuchiya E, Sone S, Nakamura Y. Plakophilin 3 oncogene as prognostic marker and therapeutic target for lung cancer. *Cancer Res*, 65, 7102-7110, 2005, 査読有.
- [学会発表] (計 115 件)
1. Yano S. HGF induces resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with EGFR activating mutations. The 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2009年11月17日, Seoul, Korea.
  2. Kakiuchi S, et al. Role of tumor and host-derived HGF in drug resistance to EGFR inhibitors in EGFR activating mutation-positive lung cancer. AACR

- NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics Conference. 2009年11月16日, Boston, USA.
3. 矢野聖二 HGF-MET 経路による EGFR-TKI 耐性誘導の分子機構とその克服に向けた戦略. 第50回日本肺癌学会総会(特別セッション). 2009年11月13日, 東京.
  4. 矢野聖二 Hepatocyte growth factor as an inducer of EGFR-TKI resistance in lung cancer harboring EGFR activating mutations. 第68回日本癌学会学術総会(International Sessions), 2009年10月1日, 横浜.
  5. 西岡安彦ら ヒト肺癌多臓器転移モデルにおけるマルチキナーゼ阻害薬 E7080 の転移抑制効果. 第18回日本がん転移学会学術集会・総会(シンポジウム). 2009年7月24日, 旭川.
  6. 後東久嗣ら 肺がんの骨転移メカニズムと分子標的治療の探索. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会(シンポジウム), 2009年6月26日, 徳島.
  7. Sone S, et al. Lung cancer: Update from early diagnosis to molecular-targeted and individualized therapy. 2009 Asian-Pacific Forum on Respiratory Diseases and West China Conference on Respiratory Diseases (招待講演), 2009年6月6日, 成都市, 中国.
  8. Sone S, et al. Validation of Molecular-targeted Therapy in Bone Metastasis Models of Lung Cancer. VIII International Meeting on Cancer Induced Bone Disease (招待講演), 2009年3月26日, Sydney, Australia.
  9. Nishioka Y. Induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity by chimeric and humanized anti-HM1.24 (CD317) antibody against human lung cancer cells. ATS 2007 International Conference, 2007年5月21日, San Francisco, USA.
  10. Sone S. Disease models to identify and validate molecular targets in lung cancer progression. ATS 2007 International Conference (Meet the Professor Seminar), 2007年5月21日, San Francisco, USA.
  11. Sone S. Critical determinants of organ specific lung cancer metastasis. The 11th International Congress of the Metastasis Research Society jointed with the 15th Annual Meeting of Japanese Association for Metastasis Research (Presidential Lecture), 2006年9月3日, 徳島.

12. Nishioka Y et al. HM1.24 (CD317) is a novel immunological target against lung cancer : implication for immunotherapy using anti-HM1.24 antibody. ATS 2006 International Conference, 2006年5月21日, San Diego, USA.
13. 曾根三郎 肺がん転移の悪化要因に対する分子標的治療の展開. 第59回日本口腔科学会(招請講演), 2005年4月22日, 徳島

〔図書〕(計1件)

曾根三郎ら、(株)金芳堂、がん分子標的治療研究 実践マニュアル、2009年、329ページ

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: 分子標的薬に対する感受性が低下している癌の治療薬および分子標的薬に対する感受性を増強する医薬組成物

発明者: 矢野聖二、松本邦夫

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2009-078621

出願年月日: 平成 21 年 3 月 27 日

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

曾根 三郎 (SONE SABURO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号: 40145024

### (2) 研究分担者

矢野 聖二 (YANO SEIJI)

金沢大学・がん研究所・教授

研究者番号: 30294672

西岡 安彦 (NISHIOKA YASUHIKO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号: 70274199

柿内 聡司 (KAKIUCHI SOJI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号: 50380100

後東 久嗣 (GOTO HISATSUGU)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号: 00437641

埴淵 昌毅 (HANIBUCHI MASAKI)

徳島大学・医学部・歯学部附属病院・講師  
研究者番号: 80335794