

機関番号：17201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591631

研究課題名（和文）

分子イメージングによるプロテオミクス解析の消化器癌個別化治療への応用

研究課題名（英文）

A quantitative evaluation of the determinant proteins for drug responsiveness assists in patient selection to chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer

研究代表者

宮崎 耕治 (KOHJI MIYAZAKI)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：30159173

研究成果の概要（和文）：

近年、高度消化器癌に対し治療切除率の向上を目指して術前化学療法(NAC)が試みられているが、治療に感受性がない場合、手術時機を逸する可能性があり、治療効果予測システムの確立が不可欠である。本研究では当科において開発したタンパク発現解析法である定量的蛍光二重免疫染色法を用いて、S-1を用いた胃癌NAC治療効果予測が可能かについて検討した。その結果、5-FU関連酵素であるOPRT、TS比(OPRT/TS)はその治療効果と強い相関を認め $P<0.001$ 、カットオフ値を用いた効果判定では感度・特異度ともに高く、胃癌術前化学療法における治療個別化に有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

The present study analyzed the expression of 5-fluorouracil related enzymes, TS, DPD and OPRT in 47 gastric cancer biopsy specimens using quantitative double-fluorescence immunohistochemistry (qDFIHC), which is a newly developed system to quantify protein expression. The study first determined whether the cancer heterogeneity within the sample influences evaluation by qDFIHC system. Thereafter, the expression values of the TS, DPD, OPRT and OPRT/TS, OPRT/DPD, OPRT/(TS+DPD) ratios were retrospectively correlated with the clinical or pathological response in the patients. The expression values of TS, DPD and OPRT at a single field were significantly correlated with mean of the values evaluated at three fields. Among the 6 candidate factors analyzed, OPRT, OPRT/TS, OPRT/DPD and OPRT/(TS+DPD) showed significant correlations with the clinical response in 47 patients. Cut-off values to differentiate the clinical response were determined in the four factors. OPRT/TS showed the strongest correlation with the clinical response. qDFIHC was able to quantify the TS, DPD and OPRT expressions in cancer biopsy specimens without being affected by the heterogeneity. Effective therapy using tailored S-1 NAC according to the OPRT/TS ratio is therefore expected in advanced gastric cancer patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：分子イメージング、定量的蛍光二重免疫染色法、プロテオミクス解析、胃癌、術前化学療法、個別化治療

1. 研究開始当初の背景

近年、高度進行胃癌に対し治癒切除率の向上を目指して5-FU系薬剤(S-1)を用いた術前化学療法(NAC)が行われている。しかしながら、治療に感受性がない場合手術時機を逸する可能性があり、化学療法の治療効果予測システムの確立が不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では当科において開発したタンパク発現解析法である定量的蛍光二重免疫染色法(quantitative double fluorescence immuno-histochemistry: qDFIHC)を用いて、S-1を用いた胃癌NAC治療効果予測が可能否かについて検討した。

3. 研究の方法

高度進行またはスキルス胃癌47症例の生検標本に対し、qDFIHCを用いて5-FU関連酵素であるTS、DPD、OPRTの発現を評価した。それらを組み合わせた指標にカットオフ値を設定し臨床効果との関係性を評価した。また組織内のheterogeneityの影響について評価した。

4. 研究成果

qDFIHCは1視野での計測値と3視野での計測値の平均を比較すると強い相関を認めた。OPRT、OPRT/TS、OPRT/DPD、OPRT/(TS+DPD)の値は臨床効果と有意な相関を認め、カットオフ値を用いた2群間比較においても有意に相関した。OPRT/TSは最も強い相関を認め($P<0.001$)、切除可能であった17例において病理学的効果との相関も認めた($P<0.001$)。

組織内のheterogeneityの影響に関しては、qDFIHCは1視野分で十分な測定であることが示された。またカットオフ値を用いた効果判定は感度・特異度ともに高く、治療の個別化に有用であると考えられた。特にOPRT/TSを用いて症例を選別した場合、奏功率が73.7%と良好な結果が得られた。

qDFIHCは微少な生検標本で簡便に蛋白発現の測定が可能である。OPRT/TSを用いたS-1による胃癌NACの治療効果予測が可能であり、個別化治療に有効な可能性が示唆された。

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62件)

(2011年)

1. Nakamura J, Kitajima Y, Kai K, Hashiguchi K, Hiraki M, Noshiro H, Miyazaki K. Expression of Hypoxic Marker CA IX Is Regulated by Site-specific DNA

Methylation and Is Associated with the Histology of Gastric Cancer. Am J Pathol 178 2, 515-524, 2011, 査読有

(2010年)

2. Kai K, Miyoshi A, Tokunaga O, Kitahara K, Takahashi T, Miyake S, Egashira Y, Irie H, Noshiro H, Miyazaki K. A hepatocellular neoplasm accompanied with massive histiocyte infiltration. Clin J Gastroenterol 3, 40-44, 2010, 査読有

3. Hiraki M, Yakushiji H, Hashiguchi K, Harada S, Kohya N, Kai K, Yamaguchi K, Mori D, Irie K, Tokunaga O, Noshiro H, Miyazaki K. Gallbladder carcinoma with a large monolocular cystic cancerous component. Oncol Lett 1, 995-998, 2010, 査読有

4. Hiraki M, Tanaka M, Sato S, Kai K, Morito K, Kobayashi K, Noshiro H, Tokunaga O, Miyazaki K. A complete response in small cell carcinoma of the esophagus treated by S-1/cisplatin combined chemotherapy and radiotherapy. J Gastrointest Cancer 41(4), 275-80, 2010, 査読有

5. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Kitajima Y, Kawaguchi Y, Nakashita S, Ozaki I, Mizuta T, Toda S, Kudo S, Miyoshi A, Miyazaki K, Fujimoto K. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver diseases: a pilot study. Liver Int 30, 538-545, 2010, 査読有

6. Hiraki M, Kitajima Y, Nakafusa Y, Nakamura J, Hashiguchi K, Sumi K, Noshiro H, Miyazaki K. CpG island methylation of BNIP3 predicts resistance against S-1/CPT-11 combined therapy in colorectal cancer patients. Oncol Rep 23, 191-197, 2010, 査読有

7. Mitsuno M, Kitajima Y, Ohtaka K, Kai K, Hashiguchi K, Nakamura J, Hiraki M, Noshiro H, Miyazaki K. Tranilast strongly sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine via decreasing protein expression of ribonucleotide reductase 1. Int J Oncol 36, 341-349, 2010, 査読有

8. Hiraki M, Kitajima Y, Sato S, Nakamura J, Hashiguchi K, Noshiro H, Miyazaki K. Aberrant methylation in the peritoneal fluids is a risk factor predicting peritoneal recurrence in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 16, 330-338, 2010, 査読有
9. Hiraki M, Kitajima Y, Miyazaki K. Aberrant gene methylation in the lymph nodes provides a possible marker for diagnosing micrometastasis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 17, 1177-1186, 2010, 査読有
10. Hashiguchi K, Kitajima Y, Kai K, Hiraki M, Nakamura J, Tokunaga O, Noshiro H, Miyazaki K. A quantitative evaluation of the determinant proteins for S-1 responsiveness in a biopsy specimen assists in patient selection to neoadjuvant therapy in cases of advanced gastric cancer. *Int J Oncol* 37, 1177-1186, 2010, 査読有
11. Yakabe T, Nakafusa Y, Sumi K, Miyoshi A, Kitajima Y, Sato S, Noshiro H, Miyazaki K. Clinical Significance of CEA and CA19-9 in Postoperative Follow-up of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 17, 2329-2356, 2010, 査読有
12. Kohya N, Kitahara K, Miyazaki K. Rational therapeutic strategy for T2 gallbladder carcinoma based on the extent of tumor spread in subserosal layer. *World J Gastroenterol* 16, 3567-3572, 2010, 査読有
13. Nakamura J, Kohya N, Kai K, Ohtaka K, Hashiguchi K, Hiraki M, Kitajima Y, Tokunaga O, Noshiro H, Miyazaki K. Ribonucleotide reductase subunit M1 assessed by quantitative double-fluorescence immunohistochemistry predicts the efficacy of gemcitabine in biliary tract carcinoma. *Int J Oncol* 37, 845-852, 2010, 査読有
14. Noshiro H, Iwasaki H, Kobayashi K, Uchiyama A, Miyasaka Y, Masatsugu T, Koike K, Miyazaki K. Lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve by a minimally invasive esophagectomy in the prone position for thoracic esophageal cancer. *Surg Endosc* 24(12), 1072-1074, 2010, 査読有
15. Hiraki M, Kitajima Y, Ohtsuka T, Kai K, Miyake S, Koga Y, Mori D, Noshiro H, Tokunaga O, Miyazaki K. Immunohistochemical and molecular genetic analyses of multiple sporadic gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastrointestinal Oncol* 2, 364-368, 2010, 査読有
16. Nakamura J, Kitajima Y, Kai K, Hashiguchi K, Hiraki M, Noshiro H, Miyazaki K. HIF-1 α is an unfavorable determinant of relapse in gastric cancer patients who underwent curative surgery followed by adjuvant 5-FU chemotherapy. *Int J Cancer* 127, 1158-1171, 2010, 査読有
17. 矢ヶ部知美、能城浩和、北島吉彦、佐藤清治、宮崎耕治 残胃の癌の病態および治療の変遷 臨床と研究 87 117-120, 2010, 査読有
18. 甲斐敬太、小林毅一郎、浦田雅子、本村友一、能城浩和、宮崎耕治 大腸穿孔で発症し、急激な転帰をたどった Clostridium perfringens 感染症の一例 日腹救急医誌 30 473-476, 2010, 査読有
19. 甲斐敬太、隅健次、田中智和、明石道昭、森園剛樹、能城浩和、宮崎耕治 卵巣癌との鑑別が問題となった同時性両側卵巣転移を伴った大腸粘液癌の一例 日本大腸肛門病学会誌 63 276-280, 2010, 査読有
20. 奥山桂一郎、平木将紹、大塚隆生、三好篤、能城浩和、宮崎耕治 精神発達遅滞を背景に発症した有鉤義歯の誤飲による十二指腸穿孔の1例 日臨外会誌 71 1785-1788, 2010, 査読有
21. 三好篤、北原賢二、能城浩和、宮崎耕治 "肝内動脈短絡、肝内動静脈短絡 肝胆道系症候群 別冊日本臨床外科学会雑誌 14, 112-115, 日本臨床外科学会 2010, 査読有
22. 甲斐敬太、三好篤、有尾啓介、北原賢二、水田敏彦、川添聖治、入江裕之、徳永藏、能城浩和、宮崎耕治 血管造影後に高度の自然壊死を期した肝細胞癌の2例 肝臓 51 6, 312-318, 2010, 査読有
23. 田中雅之、松尾達也、森大輔、原田貞美、宮崎耕治 虫垂炎様症状で発症した

虫垂原発印環細胞癌の一例日本消化器外科
学会雑誌 43 12, 1276-1281, 2010, 査読有

(2009 年)

24. Hiraki M, Sato S, Kai K, Ohtsuka T, Kohya N, Kitajima Y, Nakafusa Y, Tokunaga O, Miyazaki K. A long-time survivor of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer successfully treated by fluoropyrimidine-based chemotherapy: a case study. Clin J Gastroenterol 2, 331-337, 2009, 査読有
25. Hiraki M, Kitajima Y, Nakafusa Y, Nakamura J, Hashiguchi K, Sumi K, Noshiro H, Miyazaki K. CpG island methylation of BNIP3 predicts resistance against S-1/CPT-11 combined therapy in colorectal cancer patients. ONCOLOGY REPORTS 23 1, 191-197, 2009, 査読有
26. Hiraki M, Kitajima Y, Sato S, Mitsuno M, Koga Y, Nakamura J, Hashiguchi K, Noshiro H, Miyazaki K. Aberrant Gene Methylation in the Lymph Nodes Provides a Possible Marker for Diagnosing Micrometastasis in Gastric Cancer. Annals of surgical oncology 2009, 査読有
27. Nakamura J, Kitajima Y, Kai K, Mitsuno M, Ide T, Hashiguchi K, Hiraki M, Miyazaki K. Hypoxia-inducible factor-1 α expression predicts the response to 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. Oncology Reports 22 4, 693-699, 2009, 査読有
28. Kai K, Kusano K, Sakai M, Tabuchi M, Yunotani S, Miyazaki K. Active ovascularization and possible vascular-centric development of gastric and periscapular elastofibromas. Virchows Arch 454, 181-188, 2009, 査読有
29. Magata S, Kai K, Mori M, Edakuni O, Tokunaga O, Miyazaki K. Fibroadenoma of the gallbladder with borderline malignancy: a poorly recognized gallbladder tumor. J Hepatobiliary Pancreat Surg 16, 6, 874-877, 2009, 査読有
30. Miyoshi A, Takahashi T, Otsuka T, Kohya N, Miyazaki K. Efficacy of Major Hepatectomy for Large Hepatocellular

Carcinoma. Hepato-Gastroenterology 56, 768-772, 2009, 査読有

31. Ohtsuka T, Kitahara K, Kohya N, Miyoshi A, Miyazaki K. Improvement of glucose metabolism after a pancreatoduodenectomy. Pancreas 38, 6, 700-705, 2009, 査読有
32. Ohtsuka T, Kitajima Y, Takahashi T, Sato S, Miyoshi A, Kohya N, Kitahara K, Nakafusa Y, Miyazaki K. Infectious complications after gastric cancer surgery accelerate a rapid hepatic recurrence. Hepato-Gastroenterology 56, 94-95, 1277-1280, 2009, 査読有
33. Shinozaki Y, Sen W, Miyazaki Y, Miyazaki K, Yamada H, Yoshikai Y, Hara H, Yoshida H. Tumor-specific cytotoxic T cell generation and dendritic cell function are differentially regulated by interleukin 27 during development of anti-tumor immunity. International Journal of Cancer 6, 1372-1378, 2009, 査読有
34. 神谷尚彦、宮崎耕治 胆道癌の予後予測因子・スコア 臨床外科 21-29, 2009, 査読有
35. 三好篤、宮崎耕治 胸・腹水の管理 消化器外科 983-986, 2009, 査読有
36. 三好篤、宮崎耕治 肝癌 症例 12 C 型慢性肝炎の経過中肝癌を発見され手術を勧められた 65 歳男性 ケースで学ぶ栄養管理の思考プロセス 119-129, 2009, 査読有
37. 三好篤、明石道昭、能城浩和、宮崎耕治 II. 各論 A. ヘルニア 1. 鼠径・大腿ヘルニア C. McVay 法 臨床雑誌「外科」1292-1298, 2009, 査読有
38. 大塚隆生、宮崎耕治 胆嚢・胆管結石症 消化器疾患最新の治療 378-380, 2009, 査読有
39. 橋口和義、神谷尚彦、松山悟、中房祐司、佐藤敏美、宮崎耕治 腸間膜奇形腫の 1 例 日本臨床外科学会雑誌 70, 1, 224-227, 2009, 査読有
40. 平木将紹、三好篤、佐藤清治、橋口和義、中房祐司、宮崎耕治 敗血症における臓器障害指標としてのプロカルシトニン値測定 の意義 日本腹部救急医学会雑誌 29, 5, 723-727, 2009, 査読有

41. 平木将紹、佐藤清治、田中雅之、古賀清和、中房祐司、宮崎耕治 心膜開窓・大網充填術が有効であった食道癌化学放射線治療後難治性心嚢液貯留の1例 日本臨床外科学会雑誌 70,10, 2984-2988, 2009, 査読有
42. 北島吉彦、矢ヶ部知美、大塚隆生、田中雅之、佐藤清治、中房祐司、宮崎耕治 胃癌術後再発に対し S-1 (一次治療) と 5'-DFUR+Paclitaxel (二次治療) がともに有効で継続している1症例 癌と化学療法 36,5, 851-854, 2009, 査読有
43. 神谷尚彦、橋口和義、矢ヶ部知美、三好篤、大塚隆生、北原賢二、宮崎耕治 放射線併用 Gemcitabine 化学療法が奏効した切除不能肝門部胆管癌の1例 癌と化学療法 36,10, 1753-1755, 2009, 査読有
44. 村上聡一郎、大塚隆生、北島吉彦、佐藤清治、中房祐司、宮崎耕治 子宮体癌術後13年目に右胃大網動脈起始部リンパ節再発をきたし、腹腔鏡下に切除した1例 日本臨床外科学会雑誌 70,4, 250-254, 2009, 査読有
45. 村上聡一郎、大塚隆生、高橋知秀、神谷尚彦、中房祐司、宮崎耕治 完全内臓逆位症に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術に際し3D-CT 画像構築が特殊な解剖形態解析に有用であった1例 日本内視鏡外科学会雑誌 14,6, 717-723, 2009, 査読有
46. 中房祐司、隅健次、矢ヶ部知美、宮崎耕治 転移性大腸癌に対する S-1/CPT-11 併用療法: 生存期間に関与する因子 日本大腸肛門病学会雑誌 62,3, 147-153, 2009, 査読有
47. 中房祐司、甲斐敬太、矢ヶ部知美、小池健太、宮崎耕治 嚢胞内乳頭癌の形態を示した乳腺 neuroendocrine ductal carcinoma in situ の1例 日本臨床外科学会雑誌 70,1, 34-38, 2009, 査読有
48. 大塚隆生、佐藤清治、北島吉彦、中房祐司、宮崎耕治 耐糖能障害とともに CEA 値が推移した胃癌術後腫瘍マーカー偽陽性の1例 日本臨床外科学会雑誌 70,1, 62-65, 2009, 査読有
49. 田中智和、甲斐敬太、鮫島隆一郎、矢ヶ部伸也、湯ノ谷誠二、宮崎耕治 血液透析患者に対し FOLFIRI 療法、Bevacizumab 併用 FOLFOX4 療法を施行した、粘膜下腫瘍様直腸癌の1例 日本臨床外科学会雑誌 70,12, 145-149, 2009, 査読有
- (2008年)
50. Ide T, Kitajima Y, Ohtaka K, Mitsuno M, Nakafusa Y, Miyazaki K. Expression of the hMLHI gene is a possible predictor for the clinical response to 5-fluorouracil after a surgical resection in colorectal cancer. *Oncology Reports* 9, 1571-1576, 2008, 査読有
51. Kai K, Takahashi T, Miyoshi A, Yasui T, Tokunaga O, Miyazaki K. Intrahepatic multicystic biliary hamartoma: Report of a case. *Hepatology Research* 38, 629-634, 2008, 査読有
52. Kitajima Y, Ide T, Ohtsuka T, Miyazaki K. Induction of hepatocyte growth factor activator gene expression under hypoxia activates the hepatocyte growth factor/c-Met system via hypoxia inducible factor-1 in pancreatic cancer. *Cancer Science* 99 7, 1341-1347, 2008, 査読有
53. Nakafusa Y, Tanaka M, Ohtsuka T, Miyoshi A, Kohya N, Kitajima Y, Sato S, Mochinaga S, Dohi S, Miyazaki K. Phase I/II study of combination therapy with S-1 and CPT-11 for metastatic colorectal cancer. *Molecular Medicine Reports* 1, 925-930, 2008, 査読有
54. Ohtaka K, Kohya N, Sato K, Kitajima Y, Ide T, Mitsuno M, Miyazaki K. Ribonucleotide reductase subunit M1 is a possible chemoresistance marker to gemcitabine in biliary tract carcinoma. *Oncology Reports* 20, 279-286, 2008, 査読有
55. Ohtsuka T, Sato S, Kitajima Y, Tanaka M, Nakafusa Y, Miyazaki K. False positive findings for tumor markers after curative gastrectomy for gastric cancer. *Dig Dis Sci* 53, 73-79, 2008, 査読有
56. Ohtsuka T, Mitsuno M, Kitajima Y, Ide T, Sam W Lee, Miyazaki K. Role of ASC in hypoxia-mediated cell death in pancreatic cancer. *Molecular Medicine Reports* 1, 827-831, 2008, 査読有
57. Ohtsuka T, Nakafusa Y, Sato S, Kitajima Y, Tanaka M, Miyazaki K. Different roles

of tumor marker monitoring after curative resections of gastric and colorectal cancer. Dig Dis Sci 53, 1537-1543, 2008, 査読有

58. Sadakari Y, Miyoshi A, Ohtsuka T, Kohya N, Takahashi T, Matsumoto K, Miyazaki K. Bile leakage after hepatic resection successfully treated by a percutaneous transhepatic portal embolization: Report of a case. Surg Today 38, 668-671, 2008, 査読有

59. Yakabe S, Soejima H, Yatsuki H, Tominaga H, Wei Zhao, Higashimoto K, Joh K, Kudo S, Miyazaki K, Mukai T. MeCP2 knockdown reveals DNA methylation-independent gene repression of target genes in living cells and a bias in the cellular location of target gene products Genes. Genet. Syst. 83, 199-208, 2008, 査読有

60. 北島吉彦、宮崎耕治 What's New in SURGERY FRONTIER 炎症と発癌④HIF-1 α Surgery Frontier 15 3, 304-306, 2008, 査読有

61. 三好篤、中房祐司、佐藤清治、宮崎耕治 術後壊死性筋膜炎症例の検討 日本腹部救急医学会誌 28 5, 649-654, 2008, 査読有

62. 大塚隆生、甲斐敬太、宮崎耕治 どこまで切除するか--両・悪性境界型腫瘍性病変--「胆管腫瘍」 Biliary neoplasm Surgery Frontier 15, 264-270, 2008, 査読有

[学会発表] (計6件)

(2010年学会)

1. Hiraki M, Kitajima Y, Nakamura J, Miyazaki K, Hashiguchi K, Koga Y, Noshiro H, Miyazaki K. Analysis of cancer specific gene methylation to diagnose micrometastasis to the lymph nodes and peritoneal cavity in gastric cancer patients. American Association for Cancer Research 2010. 4. 16-2 Washington Convention Center, USA

2. Nakamura J, Kitajima Y, Kai K, Hashiguchi K, Hiraki M, Noshiro H, Miyazaki K. Hypoxia-inducible factor-1 α is an unfavorable determinant of relapse in gastric cancer patients who underwent curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil chemotherapy. American Association for Cancer Research

2010. 4. 16-23 Washington Convention Center, USA

(2009年学会)

3. Hiraki M, Kitajima Y, Mitsuno M, Nakamura J, Hashiguchi K, Sato S, Miyazaki K. The significance of aberrant methylation in lymph node of gastric cancer AACR 100th Annual Meeting 2009 2009. 4. 18-22 Denver, Colorado

(2008年学会)

4. Kai K, Kitajima Y, Hashiguchi K, Tokunaga O, Miyazaki K. AACR annual meeting 2008. Protein ratio of OPRT/TS or OPRT/(TS+DPD) evaluated by quantitative double fluorescence immunohistochemistry is a useful tool to predict drug efficacy of S-1 for gastric cancer. 2008. 4. 12-16. Proceedings 49 36 San Diego, CA

5. Ohtsuka T, Mitsuno M, Ide T, Kitajima Y, Miyazaki K. AACR annual meeting 2008 Possible mechanism of chemo-resistance under hypoxia and the effect of expressed ASC on hypoxia-mediated cell death in pancreatic cancer. 2008. 4. 12-16. San Diego, CA

6. Kitajima Y, Mitsuno M, Hashiguchi K, Nakamura J, Hiraki M, Miyazaki K. AACR annual meeting 2008 Tranilast increased the drug effect of gemcitabine via protein degradation of RRM1 in pancreatic cancer cells. 2008. 4. 12-16. San Diego, CA

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮崎耕治 (MIYAZAKI KOHJI)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号: 30159173

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

神谷尚彦 (KOYA NAOHICO)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号: 70404150