

令和 5 年 4 月 26 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03542

研究課題名（和文）BRAF変異腫瘍の臓器多様性の解明とtumor agonistic治療への応用

研究課題名（英文）Tumor agonistic and tissue specific role of BRAF mutations in cancer

研究代表者

衣斐 寛倫（Ebi, Hiromichi）

愛知県がんセンター（研究所）・がん標的治療TR分野・分野長

研究者番号：00645145

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：BRAFの機能不明バリエーション106種類について機能解析を行い、機能獲得変異を新規に17種類同定した。これらの変異について、機能を獲得した理由をタンパク質の配列、構造、相互作用などから推定するとともに、機能予測モデルの構築を行った。また、BRAF変異は、その機能から3種類に大別されるが、各変異を有する大腸がん症例について発現解析・パスウェイ解析を行い、表現型の違いが腫瘍形成に与える影響を検討した。さらにClass 1変異BRAF腫瘍に着目し、現在承認されている阻害薬に耐性となっている原因について、候補分子の同定を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム医療特に包括的遺伝子プロファイリング検査が臨床導入され、近年BRAF変異が同定される機会が増えている。それらの多くは機能不明バリエーションであることから、本研究により、機能不明バリエーションの機能予測が可能になれば、患者の治療法選択に役立てることが可能である。また、BRAF Class 1変異（V600変異）大腸がんについては、現在抗EGFR抗体とBRAF阻害薬の併用療法がされているが、30%程度の患者に奏効するのみである。本研究ではパスウェイ解析の結果、Class 1変異が2種類に分類される結果が得られており、今後阻害薬の効果との関連を明らかにすることで、新たな治療法を提唱できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We performed functional analysis of 106 variants of BRAF with unknown function and identified 17 novel gain-of-function mutations. The reasons for the gain-of-function of these mutations were inferred from the protein sequence, structure, and interactions, and a predictive model of function was constructed. We also performed expression and pathway analyses of colorectal cancer cases with each BRAF mutation, which can be classified into three types based on their functions, and examined the effects of phenotypic differences on tumorigenesis. In addition, we focused on Class 1 mutant BRAF colorectal cancer and identified candidate molecules that could be responsible for resistance to currently approved inhibitors.

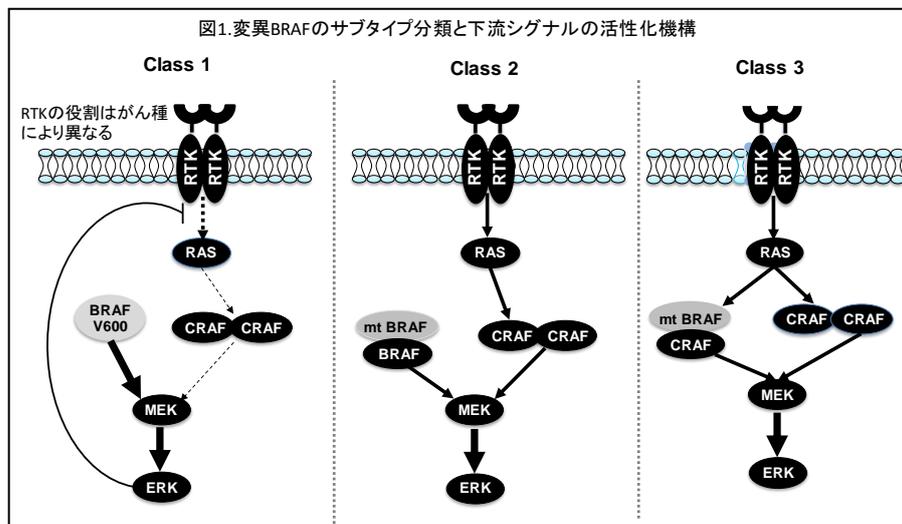
研究分野：Translational Research in Oncology

キーワード：BRAF mutation molecular classification

1. 研究開始当初の背景

BRAF は、RAS-RAF-MEK-ERK シグナルの構成分子であり、細胞内の様々な刺激を核内へ伝達する。BRAF 遺伝子変異は、全固形がんの約 8% (メラノーマの約 50%、大腸がんの 10%、肺がんの 1%) に存在するドライバー遺伝子異常である。その多くはホットスポット変異である 600 番目のアミノ酸であるバリニン(BRAF V600)に発生するが、遺伝子パネル検査を含む次世代シーケンサー解析の発展に伴い、V600 以外の変異(BRAF non-V600)が、大腸がんでは BRAF 変異の 1/3 程度、肺がんでは半数程度を占めることが明らかになってきた。BRAF 変異は、変異 BRAF タンパクのキナーゼ活性により、3 つのサブタイプに分類される。Class 1 は BRAF V600 変異であり、そのキナーゼ活性は野生型 BRAF より 500 倍程度上昇し、単量体の変異 BRAF が直接下流シグナルを活性化する。一方、non-V600 変異については、部位により BRAF キナーゼ活性が数倍~50 倍程度上昇するもの(Class 2)に加え、活性がむしろ低下するもの(Class 3)が存在する。Class 2 変異 BRAF は、野生型 BRAF と二量体を形成し下流シグナルを活性化する。Class 3 変異 BRAF は、キナーゼ活性自体は低下しているが、野生型 BRAF または CRAF と二量体を形成し、二量体が受容体 (RTK) と RAS により活性化されることで下流シグナルを活性化する (図 1)。

我々は、これまで各サブタイプのシグナル伝達を解析し、治療法を提唱してきた (表 1 および図 1)。Class 1 変異に対しては、V600 変異特異的阻害薬である BRAF 阻害薬がメラノーマでは著効するのに対し大腸がんでは無効である。我々は class 1 変異 BRAF 大腸がん



では BRAF 阻害に加え、EGFR 阻害が必要であることを明らかにし、その後の抗 EGFR 抗体 + BRAF 阻害薬の臨床導入につなげてきた (Corcoran RB\*, Ebi H\* et al. Cancer Discovery 2012. \*co-first author)。また、Class 2 変異については、肺がん細胞株の検討から EGFR が RAF のアイソフォームである CRAF を介し ERK の活性化に関与すること、抗 EGFR 抗体と MEK 阻害薬の併用療法が有効であることを示した (Kotani H et al. Oncogene 2018)。さらに、Class 3 変異大腸がんについては、国際共同研究により抗 EGFR 抗体療法の有用性を示した (Yaeger R et al. CCR 2019)。

	メラノーマ	肺がん	大腸がん
Class 1	BRAF阻害薬が有効	BRAF阻害薬が有効	BRAF阻害薬 + EGFR阻害薬が有効 (Cancer Discovery 2012)
Class 2		MEK阻害薬 + EGFR阻害薬が有効 (Oncogene 2018)	
Class 3			抗EGFR抗体が有効 (CCR 2019)

一方で、BRAF 遺伝子変異は変異部位が多岐に渡るため、サブタイプ分類が明らかではない変異が依然として多く存在する。さらに、これまでの解析結果は BRAF 変異腫瘍の臓器特異性を浮き彫りにしている。Class 1 BRAF 変異腫瘍に対する BRAF 阻害薬の感受性の違いからも明らかのように、BRAF 変異がんではがんの発生母地によりシグナル伝達が異なる。また、肺がんでは BRAF V600 変異腫瘍と比較して BRAF non-V600 変異腫瘍は予後不良であることが報告されているが (Dagogo-Jack I et al, CCR 2019)、大腸がんでは BRAF V600 変異は予後不良因子である一方、BRAF non-V600 変異腫瘍の予後は BRAF 野生型腫瘍と同程度である (Jones JC et al. JCO 2017)。これら BRAF 変異腫瘍の臓器特異性の背景は十分明らかではない。一方で、近年、同一遺伝子の異常を有する腫瘍に対し、臓器を超えて同一の標的治療を行う tumor agonistic therapy の概念が提唱されているが、これまでの我々の検討結果は同一遺伝子の異常

を有する腫瘍における臓器特異性の理解が治療開発に重要であることを示している。

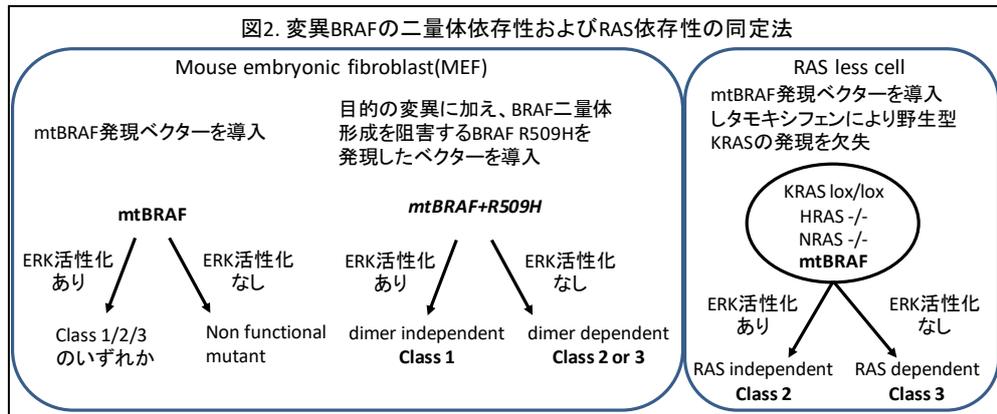
## 2. 研究の目的

本研究の目的は、BRAF 変異腫瘍の臓器特異性を理解し、臓器に応じた治療法を開発することにある。さらに、BRAF 変異腫瘍における解析をもとに、同一遺伝子異常を有する様々な臓器に同じ標的薬を用いる tumor agonistic therapy において、臓器特異性を考慮した効率的な症例選択や薬剤開発の方法論を提唱することが目標である。

## 3. 研究の方法

まず独自のアッセイとして RAS を構成する KRAS, NRAS, HRAS をすべて欠損した RAS less 細胞を用いサブタイプ分類を行う (図 2)。これまでのサブタイプ分類は内在性 RAS の発現下に評価されていたが、RAS less 細胞を用いることでより詳細な評価が可能となる。また、Class 1 および Class 2, 3 の変異を有する肺がん・大腸がん検体をそれぞれ解析することにより、特徴的な発現プロファイルの探索を行う。一方、Class 1 変異大腸がんに対し、抗 EGFR 抗体+MEK 阻害薬+BRAF 阻害薬の有効性が報告されているが、その奏効率は 26%と依然として十分ではない。初期耐性のメカニズムや BRAF V600 変異大腸がんの多様性を明らかにするため、本併用療法で治療された症例由来の細胞株・患者由来ゼノグラフトを用いた実験を行う。これらの解析を通じ、

BRAF 変異腫瘍の臓器特異性の理解と、分子メカニズムに基づく治療が可能になると考えられた。



## 4. 研究成果

変異データベースである Clinvar を使い、2019 年時点で機能が明らかでなかったバリエーション 106 種類を抽出し機能解析を行った。その結果、Class 1 変異 1 種類 (V600G)、Class 2 変異 6 種類、Class 3 変異 10 種類を新規に同定するとともに、89 種類については non-functional 変異であることを明らかにした。新規に同定されたものの中には、これまで non-V600 変異が発生する場所と考えられていたキナーゼドメイン以外の変異も含まれており、未知のメカニズムにより下流の活性化能を獲得するものと考えられた。

さらに、これら新規に同定された変異について、BRAF タンパク質の配列、構造、相互作用などの公開データを基に立体構造を解析し、機能獲得の理由を明らかにすることを目指し検討を行った。さらに、既知の Class 2, 3 変異と合わせて、機械学習などの手法を用い、立体構造の変化に基づく、変異 BRAF 機能予測モデルの作成を試みてきた。その結果、BRAF Class 2, 3 は CRD ドメインもしくはキナーゼドメイン内の変異により生じることが判明した。これらのドメインは、BRAF が MEK1、14-3-3 と結合する部位であり、BRAF/MEK1、BRAF/14-3-3 の複合体は、RAF 二量体形成を抑制することが結晶構造解析から示されている (Park E, et al. Nature 2019)。したがって、Class 2, 3 変異 BRAF は、立体構造の変化により MEK1、14-3-3 との結合能が低下し、RAF 二量体形成を亢進させることにより下流シグナルを活性化すると考えられる。また、CRD ドメインとキナーゼドメイン以外の変異

**図3. 機能不明バリエーションの機能解析結果**

Non-functional variants						Functional	
E13K	V120I	P334L	S399F	I554T	Y760C	A246P	Class 3
P14R	S122Y	P341L	P402H	M560I	Y760C	Q262P	Class 3
Q16H	S133L	P341Q	P402R	H574Y	A762V	Q262K	Class 3
G21R	R146Q	I342V	P403A	H574Q	c1209dupT	G464R	Class 2
M23I	V157I	P343S	V413M	H574Y		S467A	Class 3
E24K	C173R	Q344L	S428L	N581K		V471F	Class 3
P25T	V175F	R347P	M438I	N581D		I592T	Class 2
A38V	T176I	D352G	Q461R	E586K		E501K	Class 3
S36F	R178Q	R360Q	G464E	G596C		L505H	Class 2
P44L	I208V	P367S	G469*	R603*		L525Q	Class 3
G69A	T218S	L382M	Y472C	Y647C		L525P	Class 3
Y85C	R271H	Q386R	Q496H	G672V		W531S	Class 3
S87G	F294L	R389H	E501A	P676S		D594V	Class 3
A91V	P318L	G390S	E501G	D677N		L597R	Class 2
Q94R	S319F	T395A	L525F	R682W		Thr599dup	Class 2
G106R	S323P	G397D	H539Y	Q709K		V600G	Class 1
F109I	I326T	G397C	F548S	A712V		K601Q	Class 2

は non-functional バリエーションとして扱える可能性が高いと考えられた。この機能ドメインによる評価を、立体構造でより詳細に明らかにするべく、現在も解析を行っている。また、機能予測モデルについては、プロトタイプを作成は行っており、今後精度の向上を行う予定である。

変異クラス別の機能解析については、Class 1 変異大腸がんについて 2022 年末までに 51 例の変異・発現データを取得した。予備的な発現解析では、class 1 大腸がんはさらに 2 種類に分類され、myc シグナルや脂肪酸代謝の亢進した群が認められた。また、発現データをもとに大腸がんの代表的分類である Consensus Molecular Subtype を検討すると、CMS1 が 28 例、CMS3 が 21 例、CMS4 が 3 例であり、CMS2 は認められなかった。一方で、Class 3 分類 10 例の検討では CMS1 が 2 例、CMS2 が 5 例、CMS3 が 3 例、CMS4 0 例であり、腫瘍のプロファイルに大きな違いを認めた。Class I 症例は MSI-High と関連することや CMS1 との関連がこれまで示唆されているが、Class 3 症例は全例が Microsatellite stable であり、腫瘍の発生機序が異なると考えられた。

Class I 変異大腸がんに対する治療効果を向上するため、Class 1 変異大腸がん細胞株に抗 EGFR 抗体+BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬の併用を行い、下流シグナルの解析を行った。その結果、4EBP1 のリン酸化が上昇し、cap dependent translation が亢進することが明らかとなった。Cap dependent translation は抗アポトーシスタンパクの発現上昇や myc 等生存シグナルの亢進に加え、血管新生関連分子の上昇など腫瘍微小環境にも影響を与えることから、初期耐性との関連について検討を行っている。

本研究課題を通じ、未知の BRAF 遺伝子の評価法が確立するとともに、これまで明らかではなかった機能性変異を同定することができた。また、構造解析のデータをもとにした機能獲得の原因特定についてもデータが得られつつある。BRAF 変異は、現在のゲノム医療でも頻繁に出現する異常であることから、予測モデルが構築されれば、実際の臨床に貢献できると思われ、今後も検討を継続する予定である。発現解析データを用いた BRAF 変異腫瘍の臓器間比較については、肺がんのデータを十分取得することが出来ず、臓器間比較を十分に行うことが出来なかった。そのため、現在、TCGA などの公共データベースより取得した BRAF 変異肺がんのデータと、研究者が取得した大腸がんのデータの統合解析を進めている。一方で、Class I 変異大腸がんが 2 種類に分類できる結果が得られており、今後治療効果との関連性について機能解析を行っていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Adachi Yuta, Kimura Ryo, Hirade Kentaro, Ebi Hiromichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Escaping KRAS: Gaining Autonomy and Resistance to KRAS Inhibition in KRAS Mutant Cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5081 ~ 5081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13205081	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 Taniguchi Hiroya, Nakamura Yoshiaki, Kotani Daisuke, Yukami Hiroki, Mishima Saori, Sawada Kentaro, Shirasu Hiromichi, Ebi Hiromichi, Yamanaka Takeharu, Aleshin Alexey, Billings Paul R., Rabinowitz Matthew, Oki Eiji, Takemasa Ichiro, Kato Takeshi, Mori Masaki, Yoshino Takayuki	4. 巻 112
2. 論文標題 CIRCULATE Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2915 ~ 2920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14926	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakasuka Fumie, Tabata Sho, Sakamoto Takeharu, Hirayama Akiyoshi, Ebi Hiromichi, Yamada Tadaaki, Umetsu Ko, Ohishi Maki, Ueno Ayano, Goto Hisatsugu, Sugimoto Masahiro, Nishioka Yasuhiko, Yamada Yasuhiro, Tomita Masaru, Sasaki Atsuo T., Yano Seiji, Soga Tomoyoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 TGF- $\beta$ -dependent reprogramming of amino acid metabolism induces epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	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) 10.1038/s42003-021-02323-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, Yuki S, Masuishi T, Nishina T, Ebi H, Sawada K, Taniguchi H, Fuse N, Nomura S, Fukui M, Matsuda S, Sakamoto Y, Uchigata H, Kitajima K, Kuramoto N, Asakawa T, Olsen S, Odegaard J, Sato A, Fujii S, Ohtsu A, Yoshino T	4. 巻 27
2. 論文標題 Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 1899 ~ 1903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-021-01553-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fairchild Carter K., Floros Konstantinos V., Jacob Sheeba, Coon Colin M., Puchalapalli Madhavi, Hu Bin, Harada Hisashi, Dozmorov Mikhail G., Koblinski Jennifer E., Smith Steven C., Domson Gregory, Levenson Joel D., Souers Andrew J., Takebe Naoko, Ebi Hiromichi, Faber Anthony C., Boikos Sospitros A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Unmasking BCL-2 Addiction in Synovial Sarcoma by Overcoming Low NOXA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2310~2310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13102310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kotani D, Bando H, Taniguchi H, Masuishi T, Komatsu Y, Yamaguchi K, Nakajima T, Satoh T, Nishina T, Esaki T, Nomura S, Takahashi K, Iida S, Matsuda S, Motonaga S, Fuse N, Sato A, Fujii S, Ohtsu A, Ebi H, Yoshino T.	4. 巻 1
2. 論文標題 BIG BANG study (EPOC1703): multicentre, proof-of-concept, phase II study evaluating the efficacy and safety of combination therapy with binimetinib, encorafenib and cetuximab in patients with BRAF non-V600E mutated metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESMO open	6. 最初と最後の頁 e000624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/esmoopen-2019-000624	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 Adachi Y, Ito K, Hayashi Y, Kimura R, Tan TZ, Yamaguchi R, Ebi H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Epithelial-to-Mesenchymal Transition is a Cause of Both Intrinsic and Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitor in KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5962-5973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-20-2077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ebi H, Bando H, Taniguchi H, Sunakawa Y, Okugawa Y, Hatanaka Y, Hosoda W, Kumamoto K, Nakatani K, Yamazaki K.	4. 巻 111
2. 論文標題 Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: Molecular Testing for Colorectal Cancer Treatment, 4th edition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3962-3969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 衣斐寛倫	4. 巻 18
2. 論文標題 MAPKシグナル経路を標的とする分子標的治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 がん分子標的治療 (Journal of Molecular Targeted Therapy for Cancer)	6. 最初と最後の頁 193-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ebi Hiromichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Drug-Tolerant Persister Cells After EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment: Their Origin and the Influences From the Tumor Microenvironment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 399 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2022.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Su W, Mukherjee R, Yaeger R, Son J, Xu J, Na N, Merna TN, Hechtman J, Paroder V, Lin M, Mattar M, Qiu J, Chang Q, Zhao H, Zhang J, Little M, Adachi Y, Han SW, Taylor BS., Ebi H, Abdel-Wahab O, de Stanchina E, Rudin CM., Janne PA., McCormick F, Yao Z, Rosen N	4. 巻 82
2. 論文標題 ARAF protein kinase activates RAS by antagonizing its binding to RASGAP NF1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 2443 ~ 2457.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2022.04.034	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 該当する

1. 著者名 Cai J, Jacob S, Kurupi R, Dalton KM., Coon C, Greninger P, Egan RK., Stein GT., Murchie E, McClanaghan J, Adachi Y, Hirade K, Dozmorov M, Glod J, Boikos SA., Ebi H, Hao H, Caponigro G, Benes CH., Faber AC.	4. 巻 40
2. 論文標題 High-risk neuroblastoma with NF1 loss of function is targetable using SHP2 inhibition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111095 ~ 111095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111095	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 足立 雄太、新津 宏明、衣斐 寛倫
2. 発表標題 KRAS 変異癌における標的治療耐性機構の克服
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 衣斐寛倫
2. 発表標題 Relationship between circulating tumor DNA and molecular phenotype in colorectal cancer
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromichi Ebi
2. 発表標題 Mechanisms of resistance to RAS-targeting therapies
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiromichi Ebi
2. 発表標題 Perspectives for targeted therapy to colon cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 衣斐寛倫
2. 発表標題 RAS 変異がんに対する分子標的治療
3. 学会等名 日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 衣斐寛倫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 4
3. 書名 病理と臨床 2022年臨時増刊号 がんゲノム医療時代の分子腫瘍学	

〔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		
米国	Virginia Commonwealth University	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	