

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 22 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21590061

研究課題名（和文）スフィンゴ脂質代謝による抗癌剤耐性の制御機構解明

研究課題名（英文）Control mechanism of anti-cancer drug resistance by sphingolipid metabolism

研究代表者

坂野 喜子（BANNO YOSHIKO）

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：50116852

研究成果の概要（和文）：癌細胞における抗癌剤耐性とスフィンゴ脂質由来生理活性脂質の産生との関連性に焦点を当てた研究を行い、スフィンゴ脂質代謝が各種抗癌剤抵抗性の制御に深く関与していることを明らかにした。また、抗癌剤抵抗性細胞において、癌幹細胞の指標CD44発現やスフィンゴシンキナーゼ（SPHK）の発現および下流ERK系の活性化が増加しており、抗癌剤抵抗性とSPHK活性上昇との関連性を示唆した。さらに、CD44の発現にSPHK1が深く関与していることを明らかにした。したがって、抗癌剤の分子標的治療薬としてSPHK1が有効であることを示唆した。

研究成果の概要（英文）：We have shown that sphingosine kinase (SPHK)1 activity and protein expression regulated oxaliplatin (L-OHP) sensitivity in human colon cancer cells. In L-OHP resistant human colon cancer cell lines, SPHK1, CD44, endogenous phosphorylated-Akt and phosphorylated-ERK levels were much higher than those of sensitive cells. The elevation of CD44 protein level was abolished by the inhibition of ERK phosphorylation. The exogenous stimulation with sphingosine 1-phosphate (S1P) induced increase of ERK phosphorylation and CD44 protein expression in HCT116 cells. These S1P-induced increases were also suppressed by MEK inhibitor. These findings indicate that SPHK1 and its product, S1P, contribute to the regulation of CD44 protein expression through ERK signaling pathway in human colon cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：生化学、分子生物学

科研費の分科・細目：薬学、生物

キーワード：スフィンゴ脂質、抗癌剤耐性、大腸癌、がん幹細胞、アポトーシス

1. 研究開始当初の背景  
細胞の生と死の制御に脂質代謝により産生

される生理活性脂質が重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。なかでも、ホス

ファチジルイノシトール3-リン酸(PI3-P)産生酵素のPI3キナーゼとAkt経路は代表的な生存シグナル系として広く知られている。また、スフィンゴ脂質の代謝産物のなかでセラミド(CER)はスフィンゴミエリン(SM)分解により産生され、細胞死(アポトーシス)を誘導するが、さらにスフィンゴシンキナーゼ(SPHK)により代謝されたスフィンゴシン1-リン酸(S1P)は、逆に細胞増殖に関与するなど、両脂質は各種細胞機能(増殖・生存・アポトーシスなど)の調節に重要な役割を果たす生理活性脂質である。さらに最近、抗癌剤感受性に最も関係するタンパク質としてセラミドトランスファープロテイン(CERT)が報告され、CERの異常蓄積が抗癌剤感受性に最も関係する因子として注目された。したがって、抗癌剤耐性の機構を解明するためには、スフィンゴ脂質由来の生理活性脂質産生の制御機構を明らかにすることが重要であると思われる。

## 2. 研究の目的

癌のケモセラピーにおける問題点は、抗癌剤による副作用であり、長期抗癌剤により抵抗性(耐性)をもつことである。抗癌剤耐性の機構については、多くの因子が関与することが知られているが、最近新たにがん幹細胞の存在が明らかになり、これが抗癌剤耐性としてケモセラピーの標的にする重要性が生じた。しかし、がん幹細胞の生存や分化に関しては十分解明されていない。本研究ではがん幹細胞における抗癌剤耐性とスフィンゴ脂質代謝との関連性に焦点を当て、ケモセラピーの新たな指標としてがん幹細胞の生存、分化のスフィンゴ脂質代謝による制御機構を明らかにし、新規のがん治療薬の分子標的として開発の基盤となる知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 抗癌剤処理によるスフィンゴ脂質代謝の動態と癌細胞死の制御を検討する。ヒト分離大腸癌細胞(9種類)に抗癌剤オリザリプラチン(OR)を処理し、細胞生存率をMTT測定法でそれぞれのIC50を測定し、IC50の低い細胞と高い細胞を選別する。

- ① 各種大腸癌細胞におけるSPHK活性およびCD44発現を測定し、IC50との関連性を検討する。  
代表的な感受性および耐性細胞において、CERおよびS1Pの変化をLC-MS/MSを用いて分離定量し、最も変化量の大きいCERのアシル鎖を同定し、CERの代謝経路を推定する。
- ② CERの代謝経路を確定するため、CER合成系の阻害剤(フモニシンB1, CERT阻害剤HPA-12)および分解系の酵素

SMaseの阻害剤(GW4869)を両癌細胞に処理し、抗癌剤による細胞生存率およびCER産生の影響を比較検討する。また、CER産生に関与する酵素のsiRNAによるノックダウンおよびSPHKの阻害剤およびsiRNA処理によるノックダウンによる抗癌剤に対する細胞生存率およびS1P産生の影響を検討し、CER産生に関与する経路とSPHKの関与を明らかにする。

(2) 抗癌剤によるスフィンゴ脂質代謝酵素活性調節機構の解明; 他の生存シグナル系とのクロストークの検討

- ① 抗癌剤抵抗性および感受性細胞について、生存シグナル系(S1Pの受容体の発現、PI3K Aktの活性化、PLD活性化)を比較検討し、SPHKおよびCER産生の下流シグナルとの関連性を明らかにする。
- ② 抗癌剤感受性細胞に長期抗癌剤を処理することにより抵抗性細胞株を分離する。抗癌剤抵抗性細胞において、上記と同様ながん幹細胞の指標やSPHK発現および下流シグナル系の影響を検討し、SPHKの薬剤耐性における関与を明らかにする。

(3) がん幹細胞指標タンパク質CD133, CD44の発現細胞におけるスフィンゴ脂質代謝による細胞死の制御

- ① ヒト臨床分離大腸癌細胞(9種類)と白血病細胞(13種類)をCD133/CD44+とCD-に分類する。両細胞系における抗癌剤による細胞死に対するスフィンゴ脂質代謝の関与を比較する。SPHKの阻害剤(既存)の単独または、抗癌剤との併用による細胞死に対する有効性を検討し、ケモセラピーにおける指標を明らかにする。
- ② がん幹細胞指標CD44の発現に対するスフィンゴ脂質代謝の影響を検討し、CD44発現シグナル系におけるSPHKの関与を明らかにする。

## 4. 研究成果

各種大腸癌細胞を用いて、抗癌剤に対する細胞死に対して感受性の高い細胞と抵抗性細胞(耐性)を選別し、スフィンゴ脂質代謝の動態を調べ、関連性を検討した。抗癌剤オキサリプラチンに対する代表的な感受性および耐性細胞において、セラミド産生の変化をLC-MS/MSを用いて分離定量し、最も変化量の大きいセラミドのアシル鎖を同定し、セラミド産生の代謝経路を明らかにした。抗癌剤抵抗性細胞において、スフィンゴシンキナーゼ(SPHK)の高活性を示し、SPHKの阻害剤を抗癌剤と同時処理することにより、感受

性を増すことから、SPHKが抗癌剤耐性を制御していることを明らかにした(図1)。  
また、抗癌剤抵抗性細胞株では、癌幹細胞の指標CD44やスフィンゴシンキナーゼ(SPHK

Fig. 4

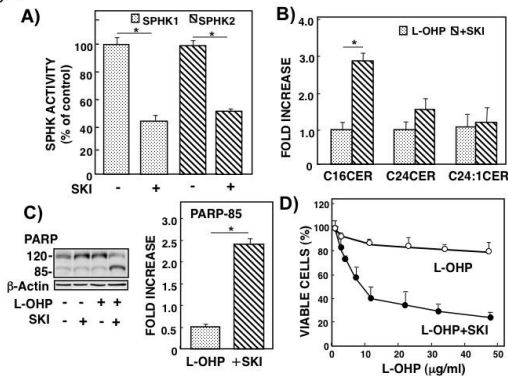


図1. Effect of SPHK inhibitor (A) on L-OHP-induced ceramide formation (B), PARP cleavage (C), and cell viability (D) in RKO cells.

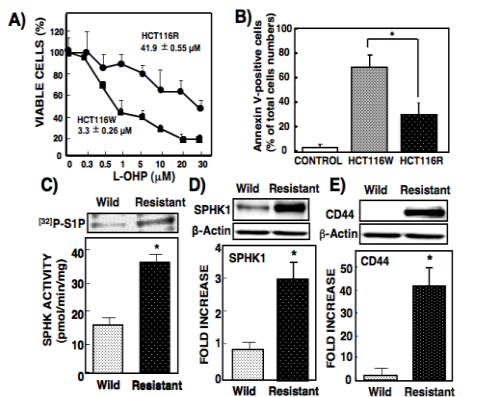


図2. IC<sub>50</sub> of L-OHP (A), apoptotic cells (B), SPHK1 activity (C) and expression of SPHK1 (D) and CD44 (E) in wild-type and L-OHP-resistant HCT-116 cells

の発現および下流ERK系の活性化が増加しており、抗癌剤抵抗性とSPHK活性上昇との関連性を示唆した(図2)。さらに、癌幹細胞マーカーCD44の発現にSPHK1が深く関与しており、S1P受容体を介してERK活性化により、CD44の発現を制御していることを明らかにした。したがって、抗癌剤の分子標的治療薬としてSPHK1が有効であることを示唆した。

## 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 14 件)

- 1) Cayman Ataxia-Related Protein is a Presynapse-Specific Caspase-3 Substrate: Itoh, M ; Li, SM ; Ohta, K Yamada, A ; Hayakawa-Yano, Y ; Ueda, M ; Hida, Y ; Suzuki, Y ; Ohta, E ; Mizuno, A ; Banno, Y ; Nakagawa, T. NEUROCHEM. RES. 査読有、 36, 1304 - 1313 (2011)
- 2) Heterogeneous sphingosine-1-phosphate lyase gene expression and its regulatory mechanism in human lung cancer cell lines. Ito, H., Yoshida, K. Murakami, M., Hagiwara, K., Sasaki, N., Kobayashi, M., Takagi, A., Kijima, T., Sobue, S., Suzuki, M., Tamiya-Koizumi, K., Nakamura, M., Banno, Y., Nozawa, Y., Murate, T. Biochim. Biophys. Acta- Molecular and Cell Biology of Lipids, 査読有、 1811, 119 - 128 (2011)
- 3) Acid sphingomyelinase regulates glucose and lipid metabolism in hepatocytes through AKT activation and AMP-activated protein kinase suppression. Osawa, Y., Seki, Y., Kodama, A., Suetsugu, K., Miura, M., Adachi, H., Ito, Y., Shiratori, Y., Banno, Y., Olefsky, J.M., Nagaki, M., Moriawaki, H., Brenner, D.A., Seishima, M. FASEB J. 査読有、 25, 1133 - 1144 (2011)
- 4) Involvement of the aldo-keto reductase AKR1B10 in mitomycin-c resistance via ROS dependent mechanisms. T. Matsunaga, Y. Yamane, K. Iida, S. Endo, O. El-Kabbani, Y. Banno, A. Hara., Anti-Cancer Drugs, 22, 402-408 (2011)
- 5) The pivotal role of intracellular calcium in oxaliplatin-induced inhibition of neurite outgrowth but not cell death in differentiated PC12 cells. M. Takeshita, Y. Banno, M. Nakamura, H. Teramachi, T. Tsuchiya, Y. Itoh. Chem. Res. Toxicol., 査読有、 24, 1845-1852 (2011)
- 6) Sphingosine Kinase 1/S1P Pathway Involvement in the GDNF-Induced GAP43 Transcription. Murakami, M ; Ito, H ; Hagiwara, K Kobayashi, M ; Hoshikawa, A ; Takagi, A ; Kojima, T ; Tamiya-Koizumi, K ; Sobue, S ; Ichihara, M ; Suzuki, M ; Banno, Y Nozawa, Y Murate, T . J. CELL. BIOCHEM. 査読有、 112, 3449-3458 (2011)
- 7) G(s) and G(q) signalings regulate hPEM-2-induced cell responses in

- Neuro-2a cells. Nagae, R Sato, K ; Yasui, Y Banno, Y Nagase, T ; Ueda, H. *BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN.* 査読有、 415, 168-173 (2011)
- 8) SIP3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species. Takawa N., Ohkura S., Takashima S., Ohtani K., Okamoto Y., Tanaka T., Hirano K., Usui S., Wang F., Du W., Yoshioka K., Banno Y., Sasaki M., Ichi I., Okamura M., Sugimoto N., Mizugishi K., Nakamura Y., Ishi I., Takamura M., Kaneko S., Kojo S., Satouchi K., Mitumori K., Chun J., Takawa Y. *Cardiovasc. Res.* 査読有、 85, 484-493 (2010)
- 9) Mechanism of increased PLD1 gene expression During Early Adipocyte Differentiation Process of Mouse Cell Line, 3T3-L1. Siquang Gao, Masashi Murakami, Hiromi Ito, Kayo Yoshida, Yoko Tagawa, Kazumi Hagiwara, Akira Takagi, Tetsuhito Kojima, Motoshi Suzuki, Yoshiko Banno, Yoshinori Nozawa, Takashi Murate *J. Cellular Biochem.* 査読有、 109, 375-382 (2010)
- 10) ATRA inhibits ceramide kinase transcription in a human neuroblastoma cell line, SH-SY5Y cells: the role of COUP-TFI. M. Murakami, H. Ito, K. Hagiwara, K. Yoshida, S. Sobue, M. Ichihara, A. Takagi, T. Kojima, K. Tanaka, K. Koizumi-T, M. Kyogashima, M. Suzuki, Y. Banno, Y. Nozawa, and T. Murate. *J. Neurochem.* 査読有、 112, 511-520 (2010)
- 11) Phospholipase D family member 4, a transmembrane glycoprotein with no phospholipase D activity, expressed in spleen and early postnatal microglia. F. Yoshikawa, Y. Banno, Y. Otani, Y. Yamaguchi, Y. Nagakura-Takagi, N. Morita, Y. Sato, C. Saruta, H. Nishibe, T. Sadakata, Y. Shinoda, K. Hayashi, Y. Mishima, H. Baba, and T. Furuichi. *PLOS ONE*, 査読有、 5 (11) 1-13 e13932 (2010)
- 12) Sphingosine kinase isoforms regulate oxaliplatin sensitivity of human colon cancer cells through ceramide accumulation and Akt activation. Nemoto, S., Nakamura, M., Osawa, Y., Kono, K., Itoh, Y., Okano, Y., Murate, T., Hara, A., Ueda, H., Nozawa, Y., Banno, Y. *J. Biol. Chem.*, 査読有、 284, 10422 - 10432 (2009)
- 13) Transcriptional regulation of neutral sphingomyelinase 2 gene expression of a human breast cancer cell line, MCF-7, induced by the anti-cancer drug, daunorubicin。 Hiromi Ito, Masashi Murakami, Ayako Furuhata, Siquang Gao, Kayo Yoshida, Sayaka Sobue, Kazumi Hagiwara, Akira Takagi, Tetsuhito Kojima, Motoshi Suzuki, Yoshiko Banno, Koji Tanaka; Keiko Tamiya-Koizumi, Yoshinori Nozawa, Takashi Murate. *Biochim. Biophys. Acta*, 査読有、 1789, 675-762 (2009)
- 14) Mechanism of increased PLD1 gene expression during early adipocyte differentiation process of mouse cell line 3T3-L1. Gao, S., Murakami, M., Ito, H., Yoshida, K., Tagawa, Y., Hagiwara, K., Takagi, A., Kojima, T., Suzuki, M., Banno, Y., Nozawa, Y. and Murate, T. *Nagoya J. Med. Sci.*, 査読有、 71, 127-136 (2009)

[学会発表] (計 23 件)

- 1) The effect on acid sphingomyelinase (ASMase) by resveratrol. 伊藤裕美、萩原和美、田中広治、小林美沙、星川あすか、水谷直貴、高木明、小嶋哲人、小泉恵子、中村光浩、坂野喜子、野澤義則、村手 隆. 第 84 回日本生化学会大会、2011 年 9 月 21~24 日、京都
- 2) オキザリプラチン耐性大腸癌細胞におけるアルドケト還元酵素 1B10 発現と増殖能の関連性. 和田康弘、松永俊之、飯田佳子、友国宅充、北條杏季、遠藤智史、坂野喜子、原 明. 第 84 回日本生化学会大会、2011 年 9 月 21~24 日、京都
- 3) Sphingosine kinase 1 and its product, sphingosine 1-phosphate are involved in glial cell-line derived neurotrophic factor-induced GAP-43 gene regulation. Murakami, M., Ito, H., Hagiwara, K., Sasaki, N., Kobayashi, M., Hoshikawa, A., Takagi, A., Kojima, T., T-Koizumi, K., Banno, Y., Nozawa, Y., Murate, T. 第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会合同大会、2010 年 12 月 7 日~10 日、神戸
- 4) The regulatory mechanism of neutral shingomyelinase 2 gene expression induced by all trans retinoic acid (ATRA) in MCF7 cells. Ito, H., Murakami, M., Hagiwara, K., Sasaki, N., Kobayashi, S., Hoshikawa, A., Takagi, A., Kojima, T., Banno, Y.,

- Koizumi, K., Nakamura M., Nozawa, Y., Murate, T. 第 83 回日本生化学大会、第 33 回日本分子生物学会年会合同大会、2010 年 12 月 7 日～10 日、神戸
- 5) スフィンゴ脂質代謝による抗癌剤感受性と CD44 発現の調節機構.川原さと実、中村光浩、大辻陽子、原明、村手隆、野澤義則、坂野喜子.第 83 回日本生化学大会、第 33 回日本分子生物学会年会合同大会、2010 年 12 月 7 日～10 日、神戸
  - 6) シスプラチンによる神経細胞様 PC12 細胞の突起退縮に対するデセン酸の作用.大塚万祐子、中村光浩、川原さと実、竹下未希、原明、坂野喜子、土屋照雄.第 83 回日本生化学大会、第 33 回日本分子生物学会年会合同大会、2010 年 12 月 7 日～10 日、神戸
  - 7) Down regulation of neutral ceramidase induces neural differentiation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Tanak, K., Tamiya-Koizumi, K., Hagiwara, K., Murakami, M., Murate, T., Banno, Y., Nakamura, M., Kannagi, R., Kyogashima, M. 第 83 回日本生化学大会、第 33 回日本分子生物学会年会合同大会、2010 年 12 月 7 日～10 日、神戸
  - 8) Hybrid liposome induced alteration of lipid constituent in cancer cell membrane. K. Cao, K. Tamiya-Koizumi, K. Tanaka, M. Kyogashima, M. Nakamura, Y. Banno, Y. Komizua, R. Ueoka and M. Suzuki. The 4<sup>th</sup> International Symposium on “Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions”, October 20-23 (2010)
  - 9) Sphingosine kinase regulates oxaliplatin sensitivity of human colon cancer cells through ceramide accumulation and CD44 expression. S. Kawahara, M. Nakamura, T. Murate, A. Hara, Y. Nozawa, Y. Banno. 51th International Conference on the Bioscience of Lipids. September 7~11, Bilbao, pain 2010. (Abstract; Chem. Phys. Lipid, 163S, 550, 2010)
  - 10) The regulatory mechanism of NSMase2 gene expression by ATRA in MCF7 cells. H. Ito, M. Murakami, K. Hagiwara, N. Sakai, M. Kobayashi, A. Hoshikawa, A. Takagi, T. Kojima, Y. Banno, K. Tamiya-Koizumi, M. Nakamura, Y. Nozawa, T. Murate. 51th International Conference on the Bioscience of Lipids. September 7-11, Bilbao, pain 2010. (Abstract; Chem. Phys. Lipid, 163S, 552, 2010)
  - 11) Heterogeneous sphingpsine -1-phosphate lyase gene expression and its regulatory mechanism in human lung cancer cell lines. T. Murate, K. Yoshida, H. Ito, M. Murakami, K. Hagiware, N. Sakai, A. Takagi, T. Kojima, S. Sobue, M. Suzuki, K. Tamiya-Koizumi, M. Nakamura, Y. Banno, Y. Nozawa. 51th International Conference on the Bioscience of Lipids. September 7-11, Bilbao, pain 2010. (Abstract; Chem. Phys. Lipid, 163S, 553, 2010)
  - 12) 各種ヒト肺がん細胞株におけるスフィンゴシン 1 リン酸リアーゼの発現レベルとその調節機序.村手 隆、吉田佳世、伊藤裕美、村上真史、佐々木法子、小林美沙、星川あすか、高木明、小嶋哲人、小泉恵子、中村光浩、坂野喜子、野澤義則.第 5 回スフィンゴセラピー研究会、2010 年 7 月 16 日～17 日、米子
  - 13) スフィンゴ脂質代謝による抗癌剤耐性の制御機構解明：がん幹細胞との関連性.川原さと実、中村光浩、大塚万祐子、原明、村手 隆、野澤義則、坂野喜子.第 5 回スフィンゴセラピー研究会、2010 年 7 月 16 日～17 日、米子
  - 14) スフィンゴシンキナーゼによる抗癌剤感受性の制御機構 . Regulation of anticancer drug sensitivity by sphingosine kinase in colon cancer cells. 川原さと実、河野早紀、竹下未希、中村光浩、岡野幸雄、原明、伊藤善規、土屋照雄、村手 隆、野澤義則、坂野喜子.第 8 2 回日本生化学大会、2009 年 10 月 21 日～24 日、神戸
  - 15) ヒト乳癌細胞株 MCF7 細胞における ATRA による NSMase2 の発現調節.伊藤裕美、村上真史、萩原和美、吉田佳世、田川容子、佐々木法子、祖父江沙矢加、高木明、小嶋哲<sup>1</sup>、坂野喜子、田中公司、京ヶ島 守、小泉恵子、野澤義則、村手 隆.第 8 2 回日本生化学大会、2009 年 10 月 21 日～24 日、神戸
  - 16) 各種肺癌細胞株における Sphingosine-1-phosphate lyase (SPL) 転写調節機序の解析.吉田 佳世、村上真史、伊藤 裕美、田川 容子、佐々木法子、高木 明、小嶋 哲人、坂野 喜子、野澤 義則、村手 隆.第 8 2 回日本生化学大会、2009 年 10 月 21 日～24 日、神戸
  - 17) Daunorubisin-induced neutral sphingomyelinase 2 gene expression in MCF7 cells. H. Ito, M. Murakami, K. Hagiwara, K. Yoshida<sup>1</sup>, Y. Tagawa<sup>1</sup>, N. Sasaki, A. Takagi, T. Kojima, Y. Banno, K. Tamiya-Koizumi, Y. Nozawa, T. Murate. 50<sup>th</sup> International Conference on the Bioscience of Lipids. September 1-5, Regensburg, Germany 2009. (Abstract; Chem. Phys. Lipid, 160, S33,

- 2009)
- 18) Regulatory mechanism of ATRA-induced ceramide kinase gene suppression in a human neuroblastoma cell line, SH-SY5Y cells. Murakami, K.H. Ito, M. Hagiwara, K. Yoshida1, Y. Tagawa1, N. Sasaki, A. Takagi, T. Kojima, Y. Banno, K. Tamiya-Koizumi, Y. Nozawa, T. Murate. 50<sup>th</sup> International Conference on the Bioscience of Lipids. September 1-5, Regensburg, Germany 2009 (Abstract; Chem. Phys. Lipid, 160, S34, 2009)
- 19) スフィンゴシンキナーゼによる抗癌剤感受性の制御機構. 坂野喜子、河野早紀、竹下未希、川原さと実、中村光浩、大沢陽介、伊藤善則、土屋照雄、村手隆、野沢義則.第4回スフィンゴセラピー(STC)研究会、2009年7月17～18日、米子
- 20) セラミドキナーゼのATRAによる転写調節機序の解明.村上真史、伊藤裕美、萩原和美、吉田佳世、田川容子、佐々木法子、高木明、小嶋哲人、坂野喜子、野沢義則、村手隆.第4回スフィンゴセラピー(STC)研究会、2009年7月17～18日、米子
- 21) 胆管結紮誘導性慢性肝障害モデルにおける肝細胞抗アポトーシス獲得機序の検討.大沢陽介、永木正仁、坂野喜子、中島茂、森脇久隆、清島満.第4回スフィンゴセラピー(STC)研究会、2009年7月17～18日、米子
- 22) 大腸がん細胞のスフィンゴ脂質による抗がん剤感受性の調節機構.河野早紀、竹下未希、中村光浩、根本聡、坂野喜子、土屋照雄、伊藤善規.日本薬学会第129年会、2009年3月26～28日、京都.ハイライト、薬剤耐性がん細胞への挑戦 (第129年会講演ハイライト KYOTO 2009, p.28)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂野 喜子 (BANNO YOSHIKO)  
岐阜大学 大学院医学系研究科 准教授  
研究者番号：50116852

### (2) 研究分担者

大澤 陽介 (OSAWA YOUSUKE)  
岐阜大学 大学院医学系研究科 助教  
研究者番号：60447787  
京ヶ島 守(KYOUGASHIMA MAMORU)  
愛知県がんセンター(研究所)・分子病態学部・室長  
研究者番号：50225091  
(H22)

### (3) 連携研究者

中村 光浩(NAKAMURA MITSUHIRO)  
岐阜薬科大学 臨床薬学 准教授  
研究者番号：30433204  
村手 隆 (MURATE TAKASHI)  
名古屋大学 保健学科 教授  
研究者番号：30239537