

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 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22390166

研究課題名（和文）同所移植ヒト悪性胸膜中皮腫モデルを用いた新規抗血管新生療法の探索

研究課題名（英文） Investigation of the novel anti-angiogenesis therapy in an orthotopic implantation mouse model of human malignant pleural mesothelioma cells.

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・客員教授

研究者番号：40145024

研究成果の概要（和文）：ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株同所移植マウスを用いて、VEGF を標的とした治療の耐性獲得機構の解明を行った。抗 VEGF 治療により治療早期には腫瘍内血管は減少したが、治療後期で再増生しており、治療に対して耐性を獲得していることを確認した。この耐性化機構には宿主側 FGF2 が関与していることが判明し、抗 VEGF 治療耐性化には、腫瘍微小環境における FGF2 を中心とした異なった血管新生因子の発現変化が関与していると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The resistance against anti-VEGF therapy was investigated using orthotopic implantation mouse model of human malignant pleural mesothelioma cells. Although tumor angiogenesis was inhibited in the early phase of anti-VEGF therapy, microvessel density was turned to increase in the late phase of the therapy, suggesting that the tumor acquired the resistance against anti-VEGF therapy. We found that the host FGF2 was up-regulated in the resistant tumor, and anti-FGFR therapy in combination with anti-VEGF therapy was more effective compared to anti-VEGF therapy alone. Angiogenic switch into different factors such as FGF2 seemed to play important role in the resistance against anti-VEGF therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2011 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2012 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

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：非閉塞性肺疾患、悪性胸膜中皮腫

1. 研究開始当初の背景

胸膜中皮腫 (MPM) は壁側胸膜の中皮細胞から発生し、胸腔内腫瘍進展や大量の胸水貯留のために胸痛や呼吸不全などを来す。MPM はアスベスト暴露に起因し、2000 年以後増加の一途にあるが、難治性で、平均生存期間は 1 年未満と極めて予後不良である。MPM 進展に伴う腫瘍血管新生や胸水貯留に VEGF の役割

が示唆され、その阻害剤による臨床試験もなされたが、一部の効果だけであり、VEGF 以外の血管新生因子が関与する可能性が示唆された。しかし、その解明のための実験モデルがなかったことから、申請者らは、ヒト MPM 細胞を SCID マウスの胸腔内に接種する同所移植モデルの作製した (Nakatani et al. Cancer Sci. 2006)。特に Y-MESO-14 細胞は

VEGF を高発現し、胸腔内腫瘍と悪性血性胸水を大量に産生する MPM モデルであり、臨床で見られる進展様式に類似し、悪性胸水および胸腔内腫瘍の形成という点で格好のモデルとなる。MPM に関わる腫瘍血管新生因子として様々な因子が報告されているが、中でも VEGF は中心的役割を担っているとされている。我々が確立した MPM モデルにおいても VEGF 抗体での治療効果が確認された。しかしその効果は限定的であったため、VEGF 依存性の腫瘍血管新生メカニズムから、VEGF に依存しない血管新生メカニズムへのスイッチが重要な役割を担っている可能性があり、腫瘍血管新生治療に対する耐性メカニズムを分子レベルで明らかにすることが出来れば、新たな分子を標的とした抗血管新生治療への展開につながる可能性が高いと考えた。

2. 研究の目的

同所移植モデルにおける抗 VEGF 中和抗体治療下にある悪性胸膜中皮腫の腫瘍組織を採取し、血管新生因子に関わる遺伝子群の発現を経時的に比較検討し、VEGF 非依存性（抵抗性）の腫瘍血管新生やその制御に関わる分子群の探索と同定を行い、新たな分子標的治療法の開発につなげる。

3. 研究の方法

(1) 抗 VEGF 抗体継続治療が悪性胸膜中皮腫同所移植マウスの生存期間に及ぼす影響

ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株 Y-MESO-14 を 6 週齢 SCID マウスの胸腔内に同所移植した（マウス 1 匹あたり 1×10^6 細胞）。腫瘍移植 7 日後より抗 VEGF モノクローナル抗体 bevacizumab (10 μ g/dose) を週 2 回腹腔内投与し、担癌マウスの生存期間を無治療群と比較検討した。Bevacizumab による治療はマウスの生存期間中継続して行った。

(2) 腫瘍組織内血管に対する抗 VEGF 抗体治療の影響

上記(1)と同様の条件で bevacizumab の継続投与を行ったマウスより、移植から 21, 28, 35, 42 日後にそれぞれ腫瘍組織を採取した。これらを用いて凍結組織切片を作成し、抗 CD3 抗体により腫瘍内血管内皮細胞の免疫組織染色を行った。CD31 陽性細胞数の定量を行い、無治療群と比較することで bevacizumab の腫瘍内血管新生抑制効果を検討した。

(3) 抗 VEGF 抗体治療による腫瘍および腫瘍微小環境での血管新生因子発現の変化

上記(1)と同様の条件で bevacizumab の継続投与を行ったマウスより、移植から 28 日後に腫瘍組織を回収し、RNA の抽出を行った。RT-PCR 法を用いて、血管新生関連遺伝子の発

現変化を検討した。PCR に使用する primer は全てヒト、マウスそれぞれに特異的となるように設計しており、腫瘍側（ヒト）および腫瘍微小環境側（マウス）の血管新生因子 (VEGF, FGFs, PDGFs) の発現変化を検討した。また、day28 においてマウス胸腔内より胸水を回収し、PCR で遺伝子発現の変化が見られた因子については ELISA 用いて胸水中の蛋白濃度の比較も行った。

(4) 悪性胸膜中皮腫同所移植マウスにおける抗 VEGF 抗体および FGFR 阻害剤の併用効果
上記(1)と同様に Y-MESO-14 を同所移植したマウスに対し、bevacizumab に加えて FGFR 特異的阻害剤である BGJ-398 を併用し、マウスの生存期間への影響を検討した。Bevacizumab は上記(1)と同条件で投与し、BGJ-398 は 200 μ g/dose を腫瘍移植から 21 日後より 2 週間連日経口投与した。また、移植から 28, 35 日後の腫瘍組織を回収し上記(2)と同様に CD31 の免疫組織化学的検討を行い、腫瘍内血管新生への影響についても併せて検討を行った。

4. 研究成果

(1) Y-MESO-14 同所移植マウスに対し bevacizumab を継続投与したところ、無治療群と比較してマウスの生存期間は有意に延長した。しかしながら、bevacizumab を投与中にも関わらず腫瘍移植から 50 日後までにはマウスの多くが死亡した（図 1）。

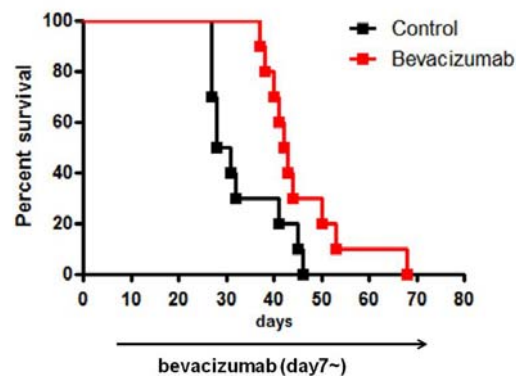


図1. ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株(Y-MESO-14)同所移植マウスモデルにおけるbevacizumabの治療効果

(2) 抗 CD31 抗体を用いた免疫組織化学的検討では、治療早期である移植後 21~28 日の段階では腫瘍内血管数が治療群では一時減少したが、治療の継続に伴い血管が再増生することが確認された。これらの結果から、bevacizumab の継続投与に対して腫瘍が耐性を獲得し、血管新生抑制効果を克服した可能性が示唆された（図 2）。

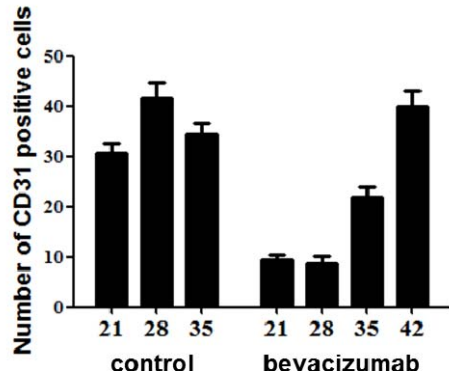


図2. Bevacizumab継続投与における腫瘍内血管数の変化

(3) Bevacizumab に対する耐性獲得機構を検討するため、移植腫瘍組織における腫瘍側(ヒト)および腫瘍微小環境側(マウス)の血管新生因子遺伝子発現変化を検討したところ、腫瘍側では VEGFA および FGF1 が bevacizumab 治療群において上昇していた。しかしながら胸水中におけるこれらの血管新生因子の産出量を比較したところ VEGFA では有意な差が無く、FGF1 は検出限界以下であった。一方腫瘍微小環境側では VEGFA および FGF2 が治療群において有意に上昇していた。FGF2 は胸水中の蛋白濃度も bevacizumab 治療群において有意に上昇していた(図 3)ことから、bevacizumab 耐性化への関与が考えられた。

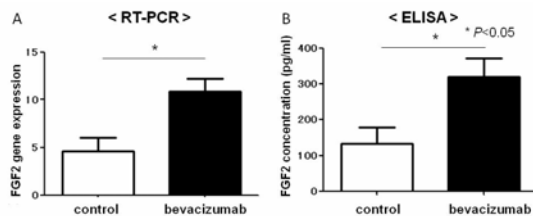


図3. Bevacizumab投与による(A)腫瘍組織および(B)胸水中のFGF2発現の変化

(4) Y-MESO-14 同所移植モデルにおける bevacizumab 耐性化への FGF2 の影響を検討するため、FGFR 阻害剤 (BGJ-398) との併用効果を検討したところ、BGJ-398 の 2 週間連続投与は単剤においても bevacizumab 継続投与と同等の抗腫瘍効果を示し、併用によりさらに生存期間は延長した(図 4)。また、CD31 免疫組織化学的検討においても bevacizumab 単剤投与群では day35 において腫瘍内血管の再増生が見られたが、FGFR inhibitor と併用することで血管新生抑制作用が維持された(図 5)。以上の結果より、悪性胸膜中皮腫同所移植モデルにおいて宿主側 FGF2 の増加が bevacizumab 耐性化に関与している可能性が示唆された。

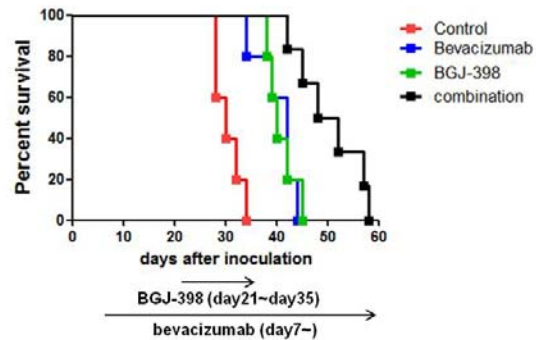


図4. Y-MESO-14同所移植モデルにおけるbevacizumabとFGFR inhibitor (BGJ-398)の併用効果

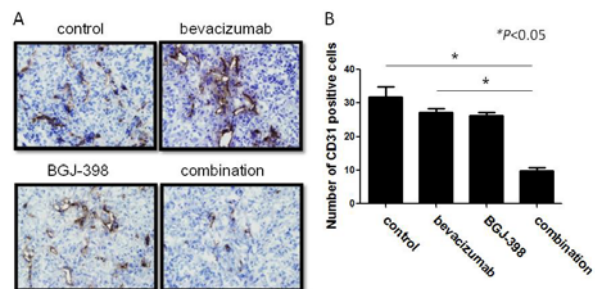


図5. Bevacizumab+BGJ-398併用療法による血管新生阻害増強効果

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 25 件)

- ① Sato S, Hanibuchi M, Kuramoto T, Yamamori N, Goto H, Ogawa H, Mitsuhashi A, Van TT, Kakiuchi S, Akiyama SI, Nishioka Y, Sone S, Macrophage stimulating protein promotes liver metastases of small cell lung cancer cells by affecting the organ microenvironment, *Clin Exp Metastasis*, 査読有, 30, 2013, 333-344, DOI: 10.1007/s10585-012-9540-y.
- ② Kuramoto T, Goto H, Mitsuhashi A, Tabata S, Ogawa H, Uehara H, Saijo A, Kakiuchi S, Maekawa Y, Yasutomo K, Hanibuchi M, Akiyama SI, Sone S, Nishioka Y, Dll4-Fc, an inhibitor of Dll4-Notch signaling, suppresses liver metastasis of small cell lung cancer cells through the downregulation of the NF-kappa-B activity, *Mol Cancer Ther*, 査読有, 11, 2012, 2578-2587, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0640.
- ③ Kaneko MK, Kunita A, Abe S, Tsujimoto Y, Fukayama M, Goto K, Sawa Y, Nishioka Y,

- Kato Y, Chimeric anti-podoplanin antibody suppresses tumor metastasis through neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity, *Cancer Sci*, 査読有, 103, 2012, 1913-1919, DOI:10.1111/j.1349-7006.2012.02385.x.
- ④ Nishioka Y, Malignant pleural effusion: further translational research is crucial, *Transl Lung Cancer Res*, 査読無, 1, 2012, 167-169, DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.
- ⑤ Tabata S, Ikeda R, Yamamoto M, Furukawa T, Kuramoto T, Takeda Y, Yamada K, Haraguchi M, Nishioka Y, Sone S, Akiyama S, Thymidine phosphorylase enhances reactive oxygen species generation and interleukin-8 expression in human cancer cells, *Oncol Rep*, 査読有, 28, 2012, 895-902, DOI: 10.3892/or.2012.1887.
- ⑥ Takeuchi S, Wang W, Li Q, Yamada T, Kita K, Donev IS, Nakamura T, Matsumoto K, Shimizu E, Nishioka Y, Sone S, Nakagawa T, Uenaka T, Yano S, Dual inhibition of met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer, *Am J Pathol*, 査読有, 181, 2012, 1034-1043, DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.05.023.
- ⑦ Van TT, Hanibuchi M, Goto H, Kuramoto T, Yukishige S, Kakiuchi S, Sato S, Sakaguchi S, Dat LT, Nishioka Y, Akiyama SI, Sone S, SU6668, a multiple tyrosine kinase inhibitor, inhibits progression of human malignant pleural mesothelioma in an orthotopic model, *Respirology*, 査読有, 17, 2012, 984-990, DOI:10.1111/j.1440-1843.2012.02193.x.
- ⑧ 西岡安彦, 曾根三郎, 呼吸器疾患におけるトランスレーショナルリサーチ:現状と将来展望, *呼吸器内科*, 査読無, 21, 2012, 483-484, <http://www.kahyo.com/item/K0201206-216>
- ⑨ Dat LT, Matsuo T, Yoshimaru T, Kakiuchi S, Goto H, Hanibuchi M, Kuramoto T, Nishioka Y, Sone S, Katagiri T, Identification of genes potentially involved in bone metastasis by genome-wide gene expression profile analysis of non-small cell lung cancer in mice, *Int J Oncol*, 査読有, 40, 2012, 1455-1469, DOI: 10.3892/ijo.2012.1348.
- ⑩ Gabr AG, Goto H, Hanibuchi M, Ogawa H, Kuramoto T, Suzuki M, Saijo A, Kakiuchi S, Trung VT, Sakaguchi S, Moriya Y, Sone S, Nishioka Y, Erlotinib prevents experimental metastases of human small cell lung cancer cells with no epidermal growth factor receptor expression, *Clin Exp Metastasis*, 査読有, 29, 2012, 207-216, DOI : 10.1007/s10585-011-9443-3.
- ⑪ Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T, Koizumi H, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Nishioka Y, Sone S, Nakagawa T, Uenaka T, Yano S, Met kinase inhibitor E7050 reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR mutant lung cancer, *Clin Cancer Res*, 査読有, 18, 2012, 1663-1671, DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1171.
- ⑫ Yamada T, Bando H, Takeuchi S, Kita K, Li Q, Wang W, Akinaga S, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Genetically engineered humanized anti-ganglioside GM2 antibody against multiple organ metastasis produced by GM2-expressing small-cell lung cancer cells, *Cancer Sci*, 査読有, 102, 2011, 2157-2163, DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02093.x.
- ⑬ Li Q, Wang W, Yamada T, Matsumoto K, Sakai K, Bando Y, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Iwakiri S, Itoi K, Utsugi T, Yasumoto K, Yano S, Pleural mesothelioma instigates tumor-associated fibroblasts to promote progression via a malignant cytokine network, *Am J Pathol*, 査読有, 179, 2011, 1483-1493, DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.05.060.
- ⑭ Van TT, Hanibuchi M, Kakiuchi S, Sato S, Kuramoto T, Goto H, Mitsuhashi A, Nishioka Y, Akiyama S, Sone S, The therapeutic efficacy of S-1 against orthotopically implanted human pleural mesothelioma cells in severe combined immunodeficient mice, *Cancer Chemother Pharmacol*, 査読有, 68, 2011, 497-504, DOI: 10.1007/s00280-010-1503-x.
- ⑮ Ogino H, Hanibuchi M, Kakiuchi S, Trung VT, Goto H, Ikuta K, Yamada T, Uehara H, Tsuruoka A, Uenaka T, Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yano S, Nishioka Y, Sone S, E7080 suppresses hematogenous multiple organ metastases of lung cancer cells with nonmutated epidermal growth factor receptor, *Mol Cancer Ther*, 査読有, 10, 2011, 1218-1228, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0707.
- ⑯ Nishioka Y, Aono Y, Sone S, Role of

tyrosine kinase inhibitors in tumor immunology, Immunotherapy, 査読無, 3, 2011, 107-116, DOI: 10.2217/imt.10.79.

- ⑰ Yano S, Li Q, Wang W, Yamada T, Takeuchi S, Nakataki E, Ogino H, Goto H, Nishioka Y, Sone S, Antiangiogenic therapies for malignant pleural mesothelioma, Front Biosci, 査読無, 16, 2011, 740-748. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196199>.
- ⑱ Sakaguchi S, Goto H, Hanibuchi M, Otsuka S, Ogino H, Kakiuchi S, Uehara H, Yano S, Nishioka Y, Sone S, Gender difference in bone metastasis of human small cell lung cancer, SBC-5 cells in natural killer-cell depleted severe combined immunodeficient mice, Clin Exp Metastasis, 査読有, 27, 2010, 351-359, DOI: 10.1007/s10585-010-9333-0.
- [学会発表] (計 51 件)
- ① Atsushi Mitsuhashi, Acquired resistance to anti-VEGF therapy via angiogenic switch in orthotopically implanted human malignant pleural mesothelioma in SCID mice, Ninth AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference, 2013. 2. 24, Hyatt Regency Maui (Maui, USA)
- ② Sawaka Yukishige, Surfactant protein A suppresses lung cancer progression by regulating tumor-associated macrophage Polarization, 9th AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference, 2013. 2. 24, Hyatt Regency Maui (Maui, USA)
- ③ 埴淵昌毅、抗ポドプランイン抗体 NZ-1 の悪性胸膜中皮腫に対する抗体依存性細胞障害活性と抗腫瘍効果、第 53 回日本肺癌学会総会、2012. 11. 9、岡山コンベンションセンター(岡山県)
- ④ Masaki Hanibuchi, Eradication of experimental brain metastases of human non-small cell lung cancer by macitentan, a dual antagonist of the endothelin A and B receptor, combined with paclitaxel, Markers in Cancer 2012 : A Joint Meeting by ASCO, EORTC and NCI, 2012. 10. 12, Westin Diplomat (Hollywood, USA)
- ⑤ Yasuhiko Nishioka, Antitumor effects of anti-podoplanin rat-human chimeric antibody NZ-8 against malignant Mesothelioma, 第 71 回日本癌学会学術総会、2012. 9. 19、ロイトン札幌(北海道)
- ⑥ Tan Dat Le, LBMTF, a novel transcriptional factor involved in lung cancer bone metastasis, 第 71 回日本癌

学会学術総会、2012. 9. 19、ロイトン札幌(北海道)

- ⑦ Hisatsugu Goto, Surfactant protein A suppresses progression of human lung adenocarcinoma in an experimental lung metastasis model, 14th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society, 2012. 9. 4, Brisbane Convention Centre (Brisbane, Australia)
- ⑧ Yasuhiko Nishioka, Antitumor effects of anti-podoplanin antibody NZ-1 against malignant mesothelioma, 14th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society, 2012. 9. 3, Brisbane Convention Centre (Brisbane, Australia)
- ⑨ 西岡安彦、悪性胸膜中皮腫に対するヒトキメラ型抗ポドプランイン抗体 NZ-8 の抗腫瘍効果、第 16 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2012. 6. 28、西日本総合展示場(福岡県)
- ⑩ 倉本卓哉、ヒト肺がん多臓器転移モデルにおける Macrophage-stimulating protein の役割に関する検討、第 16 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2012. 6. 28、西日本総合展示場(福岡県)
- ⑪ Hisatsugu Goto, Surfactant protein A suppresses progression of human lung adenocarcinoma in an experimental lung metastasis model, ATS 2012 International Conference, 2012. 5. 23, Moscone Center (San Francisco, USA)
- ⑫ Yasuhiko Nishioka, Antitumor effects of anti-podoplanin antibody NZ-1 against malignant mesothelioma via ADCC, ATS 2012 International Conference, 2012. 5. 23, Moscone Center (San Francisco, USA)
- ⑬ Jun Huang, Antibody-dependent cellular cytotoxicity against mesothelioma cells mediated by anti-HM 1.24 antibodies, 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会、2012. 4. 22, 神戸コンベンションセンター(兵庫県)
- ⑭ Takuya Kuramoto, Dll4-Fc, an inhibitor of Dll4-notch signaling, suppresses liver metastasis of small cell lung cancer cells through down-regulation of NF-kappa-B activity, AACR Annual Meeting 2012, 2012. 4. 2, McCormick Place West (Chicago, USA)
- ⑮ 西岡安彦、悪性胸膜中皮腫に対する抗ポドプランイン抗体 NZ-1 の抗腫瘍効果、第 70 回日本癌学会学術総会、2011. 10. 5、名古屋国際会議場(愛知県)
- ⑯ バンテチュン、血管新生阻害剤 TSU-68 の悪性胸膜中皮腫同所移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討、第 15 回日本がん分子

- 標的治療学会学術集会、2011. 6. 23、ホテル日航東京(東京都)
- ①7 曾根三郎、肺がん、第 48 回日本癌治療学会学術集会、2010. 10. 29、グランドプリンスホテル京都(京都府)
- ①8 Yasuhiko Nishioka、Bone metastasis of lung cancer and its molecular-targeted therapy in the organ microenvironment、Joint MRS-AACR Conference on Metastasis and the Tumor Microenvironment、2010. 9. 13、Sheraton City Center Hotel (Philadelphia, USA)
- ①9 Van The Trung、TS-1 suppresses the growth of malignant pleural mesothelioma cells co-expressing dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase in an orthotopic model、IMIG2010、2010. 9. 2、京都国際会館(京都府)
- ②0 Jun Huang、Anti-HM1.24 antibodies induce antibody-dependent cellular cytotoxicity against mesothelioma cells、IMIG2010、2010. 9. 2、京都国際会館(京都府)
- ②1 Van The Trung、Therapeutic efficacy of TS-1 on the progression of human malignant pleural mesothelioma in severe combined immunodeficient mice、第 9 回アジア臨床腫瘍学会学術集会、2010. 8. 26、岐阜グランドホテル(岐阜県)
- ②2 Atsushi Mitsuhashi、Novel therapeutic strategy with E7080, an orally active inhibitor of multiple receptor tyrosine kinase, for controlling experimental metastasis by lung cancer in immunodeficient mice、第 9 回アジア臨床腫瘍学会学術集会、2010. 8. 26、岐阜グランドホテル(岐阜県)
- ②3 西岡安彦、キナーゼ阻害薬 Update、第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2010. 7. 8、タワーホール船堀(東京都)
- ②4 チュンバンテ、血管新生阻害剤 TSU-68 の悪性胸膜中皮腫同所移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討、第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2010. 7. 8、タワーホール船堀(東京都)
- ②5 曾根三郎、がん転移制御と分子標的治療、第 19 回日本がん転移学会学術集会、2010. 6. 17、金沢市文化ホール(石川県)
- ②6 後東久嗣、ヒト肺癌転移モデルにおける erlotinib の宿主介在性腫瘍効果の検討、第 19 回日本がん転移学会学術集会、2010. 6. 16、金沢市文化ホール(石川県)
- ②7 曾根三郎、肺癌の進展機構と分子標的治療、第 107 回日本内科学会、2010. 4. 9、東京国際フォーラム(東京都)

〔図書〕(計 4 件)

- ① 曾根三郎、他、(株)学研メディカル秀潤社、がん転移:臨床と研究の羅針盤、2010 年、58-62
- ② 曾根三郎、他、南江堂、疾患と治療薬改訂第 6 版—医師・薬剤師の為のマニュアル、2010 年、132-136
- ③ 曾根三郎、他、医学書院、今日の診断指針第 6 版、2010 年、315-322
- ④ 矢野聖二、他、南江堂、呼吸器疾患最新の治療 2010-2012、2010 年、432-434

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・客員教授
研究者番号: 40145024

(2) 研究分担者

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・教授
研究者番号: 70274199

埴淵 昌毅 (HANIBUCHI MASAKI)
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: 80335794

柿内 聡司 (KAKIUCHI SOJI)
徳島大学・病院・講師
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