

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22680064

研究課題名(和文) グライコプロテオーム解析技術を用いた肺癌糖鎖標的腫瘍マーカーの網羅的同定

研究課題名(英文) Glycoproteomic identification of carbohydrate targeting lung cancer biomarkers

研究代表者

植田 幸嗣 (Ueda, Koji)

独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・上級研究員

研究者番号：10509110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,300,000円、(間接経費) 5,490,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌を根治可能な早期で診断することが可能な新規糖鎖標的腫瘍マーカーの開発を目的として、血清グライコプロテオミクスによるバイオマーカー探索研究を実施した。ここから得られた16種類の腫瘍マーカー候補血清糖タンパク質について検証試験を行うため、10分間で複数タンパク質上糖鎖構造の変動を精密に定量化可能な Energy resolved oxonium ion monitoring (Erexim)法を開発した(特許US8653448)。本技術開発により有効な肺腺癌早期診断マーカーCD163が決定できただけでなく、バイオ医薬品糖鎖品質評価事業など幅広い分野での実用化へも進展させることができた。

研究成果の概要(英文)：To develop novel carbohydrate-targeting biomarkers for early detection of lung cancer, glycoproteomic profiling of 144 serum samples was conducted. We further established a mass spectrometric quantification method for glycan structure alterations, named Energy resolved oxonium ion monitoring (Erexim) technology, in order for large-scaled validation study of 16 identified lung cancer biomarker candidates. The Erexim-based validation experiment using 87 independent serum samples revealed that frequency of alpha-1,6 fucosylation on CD163-Asn105, Asn140, and Asn1027 was significantly up-regulated in even stage-I or II lung adenocarcinoma patients compared to normal control group. The Erexim technology was patented in US (US 8653448, 18.Feb.2014) and already utilized in various areas, such as chemistry, manufacturing and control (CMC) of biologics.

研究分野：総合生物

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍診断学

キーワード：腫瘍マーカー プロテオミクス 糖鎖 肺癌

1. 研究開始当初の背景

本邦におけるがん(悪性新生物)による死亡数は年間約 33 万人にのぼり、1981 年以来死因の第一位となっている。またその割合は一貫して上昇を続け、平成 18 年では全死者数の 30.4%(第二位、心疾患の約 2 倍)を占めている。特に本研究で標的としている肺癌に関しては、部位別がん死亡率は男性で第一位、女性で第三位、男女合計で第一位を占めている。この肺癌による死亡数の増加を抑制するためには、著効を示す新薬の開発や効果的な集学的治療法の開発も期待されるが、よりの確に死亡率を減少させ、さらに患者の QOL (Quality Of Life)を最良の状態に維持するためには肺癌を早期、または未病の状態で見出し、診断できる技術の開発は必須と言える。

こうした社会的要請を受けて、医療への貢献を目標とした生命科学は高次のタンパク質機能解析を中心とするポストゲノム研究へと移行してきた。特に膜、分泌タンパク質のほとんどが受ける糖鎖修飾は細胞の癌化、浸潤、転移に深く関与しており、すでに米国では "Alliance of Glycobiologists: For detection of cancer and cancer risk" と称した国家規模での癌の診断、治療を目的とした糖鎖研究プロジェクトが発足し、開始された。しかしながら、これまで世界の基礎糖鎖生物学をリードしてきた本邦では、大規模な臨床検体を用いた糖鎖標的腫瘍マーカーのスクリーニングや産学連携の臨床応用開発の例はいまだほとんどない。したがって、申請者が独自に開発を行ってきた IGEL 法を用いたスクリーニングを通じて癌患者血清中から直接、糖鎖の癌性変化を見出すことが可能となれば、この数年で急激に世界的競争が激しくなってきた臨床グライコミクス研究において、基礎糖鎖生物学研究に引き続き日本が世界をリードしてゆくマイルストーンとなり得る。

2. 研究の目的

これまでの網羅的糖鎖変動解析で大きな障壁であったのは血清タンパク質の非常に偏った濃度分布による検出感度の低さと、個々の糖鎖付加部位ごとの糖鎖変動解析はできなかったことである。一方で申請者が独自に開発を行ってきた IGEL 法は非常に血中濃度の低い微量構成成分の同定が可能であることが判明しており、従来のショットガンプロテオーム解析技術では検出例がなかった腫瘍マーカー CEA の再現性良い同定も可能である。さらに重要なことは、ただ検出するだけではなく、CEA タンパク質上のどの位置に付加されている糖鎖がどのように変化している可能性があるかが定量的に推定可能となった点である。このように糖鎖付加部位の同定と構造の定量解析が同時に、しかも非

常に高感度に行える技術は世界的にも報告がなく、臨床情報が完全にフォローされた良質な臨床検体を用いた腫瘍マーカースクリーニングに応用すれば、早期肺癌に由来するような微細な糖鎖変動も十分に捉えられる可能性があると考え、多検体検証試験を含めた新規肺癌糖鎖標的腫瘍マーカーのシース確定までを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) 肺癌糖鎖標的マーカースクリーニングに必要な予備実験として、IGEL 法を種々の入手可能なレクチンカラムと組み合わせる質量分析を行い、どのような糖鎖構造変化をスクリーニングで調べられるかを網羅的に調査する。

(2) 144 症例(健常者血清 39 例、良性肺疾患 29 例、肺腺癌 Stage I-IV 49 例、肺扁平上皮癌 Stage I-IV 27 例)の血清サンプルと(1)で確定したスクリーニング系を用いて、血清タンパク質全体における糖鎖付加部位の情報、糖鎖構造の付加部位ごとの定量的変動情報を収集し、肺癌糖鎖標的マーカー候補となりうる糖タンパク質、その糖鎖付加部位、予測される構造変化をリストアップする(一次スクリーニング)。

(3) 有効な糖鎖標的腫瘍マーカー候補タンパク質に関して、新規高速糖鎖定量分析技術 Energy resolved oxonium ion monitoring (Erexim)法を用いた多検体バリデーション実験を行う(二次スクリーニング)。

4. 研究成果

(1) IGEL 法のハイスループット化、プロトコルの至適化を行い、さらに血漿サンプルを使用したバイオマーカースクリーニングを開始した。IGEL 法に用いることができる市販のレクチンアガロースビーズと、それによってモニターできる糖鎖構造の種類を、LC/MS/MS 分析にて確定した。その結果、ConA、SSA、LCA、SNA-I レクチンを固相化したビーズにおいて、血漿由来糖ペプチド回収率が再現性を持って 90%を超える十分な特異性、親和性を示したため、これらを糖鎖標的バイオマーカー探索に使用することとした。これによって、個々の血漿糖タンパク質上糖鎖付加部位に対するハイマンノース型、2-6 シアル酸、1-6 フコースの付加頻度変動が定量的、かつ網羅的に分析可能となった。

(2) 2010 年に開発した網羅的糖鎖変動定量分析技術 IGEL 法(Mol Cell Proteomics, 2010)、及び 96 連 IGEL 精製ロボットを使用し、144 症例の血清を使用した肺癌糖鎖標的マーカースクリーニングを実施した。血清サンプルを初年度に決定した ConA、SSA、LCA レクチ

ンピースそれぞれについて IGEL 精製を行い、LTQ-Orbitrap-Velos 質量分析計 (Thermo Scientific 社) にて分析を行った。質量分析データは Expressionist プロテオームデータベースサーバー (Genedata 社) に転送され、同サーバープラットフォーム内蔵のモジュール群にて標準化、検出ペプチドのサンプル間定量、さらに統計解析を行った。3 種レクチンから、144 症例間の重複を除いて平均 17 万ペプチドが相対定量化され、血清糖タンパク質 900 種類が同定された (False Discovery Rate < 1%)。上記 3 種レクチンの定量解析からは、各血清糖タンパク質上糖鎖におけるハイマンノースタイプ、2-6 シアル酸、1-6 フコースの癌性変化が定量的に数値化できる。肺腺癌、扁平上皮癌それぞれで特異的に糖鎖構造変化が観測される糖タンパク質を同定するため、一次スクリーニングとして Kruskal-Wallis 検定 ($p < 0.01$)、二次スクリーニングとして判別分析を応用した統計解析を行った。その結果、健常者と良性肺疾患からなるコントロール群と早期肺癌群 (Stage I, II)、及び進行肺癌群 (Stage III, IV) の 3 群を擬陽性率 5% 未満で有意に識別可能なバイオマーカーセットの確立に成功した。肺腺癌の早期診断には SSA、LCA レクチンを使用して 9 種類の糖タンパク質上糖鎖変動を定量化すればよく、肺扁平上皮癌の早期診断では 3 種レクチンを用いて 7 糖タンパク質の糖鎖変動を検出すればよいことが判明した。

(3) 複数の糖タンパク質上に付加された 50 種類の N 型糖鎖構造のバリエーションを 10 分間で定量化できる世界初の質量分析技術の開発に成功した。Energy Resolved Oxonium Ion Monitoring (Erexim) 法と名付けた本開発技術とトリプル四重極型質量分析計 LCMS-8080 (島津製作所製) を組み合わせた高速分析プラットフォームを構築し、種々のヒト血清糖タンパク質上糖鎖構造の定量バリエーション解析を実行した。Erexim 法の開発により抗体もレクチンも必要としない精密な糖鎖変動定量解析が可能となり、本研究目標である多数の糖鎖標的腫瘍マーカー候補の大規模検証試験のための最適な技術であると言える。

この Erexim 法を駆使して、肺癌患者血清中にてコアフコースの付加頻度が有意に亢進している糖タンパク質としてこれまでに同定した Haptoglobin、Orosomucoid-1、CD163 について、87 症例から成る検証試験セットを用いて糖鎖構造変化を定量化した。血清タンパク質の消化物から肺癌糖鎖標的マーカー候補分子である CD163 上の糖鎖構造存在比を定量化した結果からは、1 箇所の糖鎖付加部位に 43 種類もの糖鎖構造が確認され、最も付加頻度が少ない糖鎖構造では存在率 0.00978% まで検出が可能であったことから、

定量ダイナミックレンジは 4 桁以上であると言える。

コアフコースの付加頻度変化を 87 症例間で比較試験を行った結果、Haptoglobin については付加された 2 本の糖鎖ともに III 期以上の進行肺腺癌群で有意なタンパク質上フコシル化の亢進が検出された。Orosomucoid-1 に関しては 5 箇所の糖鎖付加部位について糖鎖構造の定量データが得られたものの、肺腺癌の早期診断に有効と考えられるフコシル化変動は確認できなかった。CD163-Asn105、Asn140、Asn1027 上糖鎖については、II 期以上の肺腺癌患者でコアフコース付加頻度の有意な亢進が観察され、かつ病期依存的な付加頻度上昇が認められた。

Erexim 法は世界初のマルチサイト (複数の糖鎖付加部位) 糖鎖構造一斉定量技術であるので、CD163 以外にも検証試験を進める肺癌早期診断バイオマーカー候補から診断能の高いターゲットをできるだけ多く選出し、より高精度で多角的な肺癌の診断が可能な診断機器製造を製造、実用化できるように本研究成果をさらに発展させていきたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 21 件)

G. Toyokawa, M. Yoshimatsu, M. Nakakido, V. Saloura, K. Sone, L. Piao, H. S. Cho, K. Ueda, Y. Maehara, Y. Nakamura, and R. Hamamoto, SMYD2-dependent HSP90 methylation promotes cancer cell proliferation by regulating the chaperonin complex formation. *Cancer letters* 2014, in press. 査読あり

T. Fujitomo, Y. Daigo, K. Matsuda, K. Ueda, and Y. Nakamura, Identification of a nuclear protein, LRR42, involved in lung carcinogenesis. *International journal of oncology* 2014, 45, (1), 147-56, 10.3892/ijo.2014.2418. 査読あり

M. Unoki, A. Masuda, N. Dohmae, K. Arita, M. Yoshimatsu, Y. Iwai, Y. Fukui, K. Ueda, R. Hamamoto, M. Shirakawa, H. Sasaki, and Y. Nakamura, Lysyl 5-Hydroxylation, a Novel Histone Modification, by Jumonji Domain Containing 6 (JMJD6). *The Journal of biological chemistry* 2013, 288, (9), 6053-62, 10.1074/jbc.M112.433284. 査読あり

K. Ueda, A. Tatsuguchi, N. Saichi, A. Toyama, K. Tamura, M. Furihata, R. Takata, S. Akamatsu, M. Igarashi, M. Nakayama, T. A. Sato, O. Ogawa, T. Fujioka, T. Shuin,

Y. Nakamura, and H. Nakagawa, Plasma Low-Molecular-Weight Proteome Profiling Identified Neuropeptide-Y as a Prostate Cancer Biomarker Polypeptide. *Journal of proteome research* 2013, 12, (10), 4497-4506, 10.1021/pr400547s. 査読あり

K. Ueda, Glycoproteomic strategies: from discovery to clinical application of cancer carbohydrate biomarkers. *Proteomics Clin Appl* 2013, 7, (9-10), 607-617, 10.1002/prca.201200123. 査読あり

M. Kogure, M. Takawa, V. Saloura, K. Sone, L. Piao, K. Ueda, R. Ibrahim, T. Tsunoda, M. Sugiyama, Y. Atomi, Y. Nakamura, and R. Hamamoto, The oncogenic polycomb histone methyltransferase EZH2 methylates lysine 120 on histone H2B and competes ubiquitination. *Neoplasia* 2013, 15, (11), 1251-61, 査読あり

M. Ishihara, N. Araya, T. Sato, A. Tatsuguchi, N. Saichi, A. Utsunomiya, Y. Nakamura, H. Nakagawa, Y. Yamano, and K. Ueda, Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood* 2013, 121, (21), 4340-7, 10.1182/blood-2012-08-446922. 査読あり

A. Toyama, H. Nakagawa, K. Matsuda, T. A. Sato, Y. Nakamura, and K. Ueda, Quantitative structural characterization of local N-glycan microheterogeneity in therapeutic antibodies by energy-resolved oxonium ion monitoring. *Analytical chemistry* 2012, 84, (22), 9655-62, 10.1021/ac3023372. 査読あり

C. Tanikawa, M. Espinosa, A. Suzuki, K. Masuda, K. Yamamoto, E. Tsuchiya, K. Ueda, Y. Daigo, Y. Nakamura, and K. Matsuda, Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PAD14 pathway. *Nature communications* 2012, 3, 676, 10.1038/ncomms1676. 査読あり

M. Takawa, H. S. Cho, S. Hayami, G. Toyokawa, M. Kogure, Y. Yamane, Y. Iwai, K. Maejima, K. Ueda, A. Masuda, N. Dohmae, H. I. Field, T. Tsunoda, T. Kobayashi, T. Akasu, M. Sugiyama, S. Ohnuma, Y. Atomi, B. A. Ponder, Y. Nakamura, and R. Hamamoto, Histone lysine methyltransferase SETD8 promotes carcinogenesis by deregulating PCNA expression. *Cancer research* 2012, 72, (13), 3217-27, 10.1158/0008-5472.CAN-11-3701. 査読あり

M. H. Nguyen, K. Ueda, Y. Nakamura, and Y. Daigo, Identification of a novel oncogene, MMS22L, involved in lung and esophageal carcinogenesis. *International journal of oncology* 2012, 41, (4), 1285-96, 10.3892/ijo.2012.1589. 査読あり

T. Fujitomo, Y. Daigo, K. Matsuda, K. Ueda, and Y. Nakamura, Critical function for nuclear envelope protein TMEM209 in human pulmonary carcinogenesis. *Cancer research* 2012, 72, (16), 4110-8, 10.1158/0008-5472.CAN-12-0159. 査読あり

S. Chung, H. Suzuki, T. Miyamoto, N. Takamatsu, A. Tatsuguchi, K. Ueda, K. Kijima, Y. Nakamura, and Y. Matsuo, Development of an orally-administrative MELK-targeting inhibitor that suppresses the growth of various types of human cancer. *Oncotarget* 2012, 3, (12), 1629-40, 査読あり

K. Ueda, N. Saichi, S. Takami, D. Kang, A. Toyama, Y. Daigo, N. Ishikawa, N. Kohno, K. Tamura, T. Shuin, M. Nakayama, T. A. Sato, Y. Nakamura, and H. Nakagawa, A comprehensive peptidome profiling technology for the identification of early detection biomarkers for lung adenocarcinoma. *PLoS One* 2011, 6, (4), e18567, 10.1371/journal.pone.0018567. 査読あり

A. Toyama, H. Nakagawa, K. Matsuda, N. Ishikawa, N. Kohno, Y. Daigo, T. A. Sato, Y. Nakamura, and K. Ueda, Deglycosylation and label-free quantitative LC-MALDI MS applied to efficient serum biomarker discovery of lung cancer. *Proteome Sci* 2011, 9, 18, 10.1186/1477-5956-9-18. 査読あり

L. Piao, H. Nakagawa, K. Ueda, S. Chung, K. Kashiwaya, H. Eguchi, H. Ohigashi, O. Ishikawa, Y. Daigo, K. Matsuda, and Y. Nakamura, C12orf48, termed PARP-1 binding protein, enhances poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) activity and protects pancreatic cancer cells from DNA damage. *Genes Chromosomes Cancer* 2011, 50, (1), 13-24, 10.1002/gcc.20828. 査読あり

K. Ueda, S. Takami, N. Saichi, Y. Daigo, N. Ishikawa, N. Kohno, M. Katsumata, A. Yamane, M. Ota, T. A. Sato, Y. Nakamura, and H. Nakagawa, Development of serum glycoproteomic profiling technique; simultaneous identification of glycosylation sites and site-specific

quantification of glycan structure changes. *Mol Cell Proteomics* 2010, 9, (9), 1819-28, 10.1074/mcp.2010/000893. 査読あり

M. H. Nguyen, J. Koinuma, K. Ueda, T. Ito, E. Tsuchiya, Y. Nakamura, and Y. Daigo, Phosphorylation and activation of cell division cycle associated 5 by mitogen-activated protein kinase play a crucial role in human lung carcinogenesis. *Cancer research* 2010, 70, (13), 5337-47, 10.1158/0008-5472.CAN-09-4372. 査読あり

J. W. Kim, C. Fukukawa, K. Ueda, T. Nishidate, T. Katagiri, and Y. Nakamura, Involvement of C12orf32 overexpression in breast carcinogenesis. *International journal of oncology* 2010, 37, (4), 861-7, 査読あり

K. Kashiwaya, H. Nakagawa, M. Hosokawa, Y. Mochizuki, K. Ueda, L. Piao, S. Chung, R. Hamamoto, H. Eguchi, H. Ohigashi, O. Ishikawa, C. Janke, Y. Shinomura, and Y. Nakamura, Involvement of the tubulin tyrosine ligase-like family member 4 polyglutamylase in PELP1 polyglutamylation and chromatin remodeling in pancreatic cancer cells. *Cancer research* 2010, 70, (10), 4024-33, 10.1158/0008-5472.CAN-09-4444. 査読あり

②C. Fukukawa, K. Ueda, T. Nishidate, T. Katagiri, and Y. Nakamura, Critical roles of LGN/GPSM2 phosphorylation by PBK/TOPK in cell division of breast cancer cells. *Genes Chromosomes Cancer* 2010, 49, (10), 861-72, 10.1002/gcc.20795. 査読あり

〔学会発表〕(計 27 件)

K. Ueda, Current State of Early Detection Biomarker Development for Cancer in Japan. US-Japan Joint Meeting on Biomarkers for Early Cancer Detection 2014, Feb. 10, (NIH, Bethesda, MD), 招待講演.

K. Ueda, がんの早期発見に挑む質量分析計. よこはまサイエンスカフェ 2014 2014, Jan. 19, (横浜市立中央図書館), 講演.

K. Ueda, 癌化に伴う血中エクソソームタンパク質の質的量的変化. 第 36 回日本分子生物学会年会 2013, Dec. 5, (Kobe, Japan), ワークショップ講演.

K. Ueda, 質量分析が明らかにする癌特異的エクソソーム表面抗原. *Exosomes as Diagnostic Markers in Cancer* (株式会社ダ

イアローグセミナー) 2013, Nov. 25, (品川), 招待講演.

K. Ueda, Erexim 法を用いた抗体医薬品糖鎖構造の高速定量評価. *BioJapan* 2013 2013, Oct. 11, (Yokohama, Japan), 講演.

K. Ueda, Proteomic Identification of Tumor-derived Exosome Biomarkers. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013, Oct. 3, (Yokohama, Japan), シンポジウム.

K. Ueda, Development of glycoproteomic technologies and identification of glycan-targeting tumor markers. HUP0 2013, 12th World Congress 2013, Sep. 18, (Yokohama), 受賞講演.

K. Ueda, 大規模サンプル解析のための最先端プロテオーム情報処理基盤. 第 86 回日本生化学会 2013, Sep. 13, (Yokohama, Japan), 特別フォーラム座長・講演.

K. Ueda, Erexim 法を用いた抗体医薬糖鎖構造の高速定量評価. 第 10 回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム 2012, Nov. 30, (Tokyo, Japan), 招待講演.

K. Ueda, Development of pancreatic cancer biomarkers by focused proteomics technologies. 第 71 回日本癌学会学術総会 2012, Sep. 20, (Sapporo, Japan), シンポジウム.

K. Ueda, M. Ishihara, H. Takahashi, O. Ishikawa, S. Hirono, H. Yamaue, N. Mizuno, K. Yamao, K. Hanada, T. Kimura, M. Gotoh, N. Araya, T. Sato, A. Utsunomiya, Y. Yamano, Y. Nakamura, and H. Nakagawa, Serum biomarker identification by quantitative focused proteomics technologies. 第 70 回日本癌学会学術総会 2011, Oct. 4, (Nagoya, Japan), English Oral Session.

K. Ueda, グライコプロテオミクスを用いた膵癌糖鎖標的腫瘍マーカーの網羅的同定. がん分子標的治療学会・第 6 回がんトランスレーショナルリサーチワークショップ 2010, Feb. 22, (Tokyo), 招待講演.

〔図書〕(計 4 件)

植田幸嗣, 新規血清マーカー. *肝胆膵* 2013, 66, (2), 243-250.

植田幸嗣, プロテオーム解析から見たバイオマーカーとしてのエクソソームとその特徴. *細胞工学* 2013, 32, (1), 71-76.

植田幸嗣, 難病のバイオマーカー・創薬ターゲット分子探索技術. *バイオインダスト*

リ - 2011, 28, (4), 22-29.

Koji Ueda, Quantitative & Focused Proteomics for Biomarker Discovery. Pharma Asia 2010, October, 8-11.

〔産業財産権〕

出願状況(計 6 件)

肺癌診断用ポリペプチド、肺癌の検出方法、および治療効果の評価方法

発明者: 植田幸嗣

出願番号: 特願 2010-194268

出願日: 2010/08/31

出願国: 日本

肺癌マーカー補体 C 3 d g 分子及び肺癌マーカーの分析方法

発明者: 植田幸嗣、遠山敦彦、佐藤孝明

出願番号: 特願 2011-201380

出願日: 2011/09/15

出願国: 日本

出願国: PCT(2012/3/19)

ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型関連疾患検出用ポリペプチドとその利用

発明者: 植田幸嗣、石原誠人、山野嘉久

出願番号: 特願 2012-189318

出願日: 2012/8/29

出願国: 日本

糖鎖構造の解析方法

発明者: 植田幸嗣、遠山敦彦

出願番号: 特願 2012-197908

出願日: 2012/9/7

出願国: 日本

Method for analyzing glycan structure

出願番号: 13/943130

出願日: 2013/7/16

出願国: US

前立腺癌の進行度の評価方法、前立腺癌の検出方法、および検査キット

発明者: 植田幸嗣

出願番号: 特願 2013-061094

出願日: 2013/3/22

出願国: 日本

肺癌の検出方法および検出キット

発明者: 植田幸嗣

出願番号: 特願 2013-251548

出願日: 2013/12/04

出願国: 日本

取得状況(計 2 件)

Method for analyzing glycan structure

発明者: 植田幸嗣、遠山敦彦

出願国: US

特許番号: 8653448

登録日: 2014/2/18

前立腺癌の進行度の評価方法、前立腺癌の検出方法、および検査キット

発明者: 植田幸嗣

登録日: 2013/12/13

特許第 5429725 号

出願国: 日本

〔その他〕

日経産業新聞

2013 年 9 月 20 日 朝刊 10 面

薬事日報

2012 年 11 月 21 日 朝刊 14 面

薬事日報

2013 年 9 月 26 日 オンライン版

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植田 幸嗣 (UEDA, Koji)

独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学

学研究センター・上級研究員

研究者番号: 10509110