

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590974

研究課題名(和文)アダプター蛋白質 Gab1 をターゲットとした新規肝癌分子標的治療法の開発

研究課題名(英文) Identification of Gab1 as a novel therapeutic target for hepatocellular carcinoma

研究代表者

吉田 雄一 (YOSHIDA, YUICHI)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30457014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000 円、(間接経費) 1,230,000 円

研究成果の概要(和文)：Grb2 associated binder-1 (Gab1) は、様々な増殖因子/受容体チロシンキナーゼの下流で機能するアダプター分子であるが、肝発癌における役割は明らかではない。今回、ヒト肝細胞癌細胞株を用いた検討により、Gab1が肝細胞癌の細胞増殖を制御することを、*in vitro* 及び *in vivo*において明らかにした。また、肝特異的 Gab1欠損マウスを用いた検討により、Gab1が腫瘍細胞の増殖のみならず、背景肝の線維化を直接制御していることも明らかになった。以上より、Gab1は、肝細胞癌に対する新規分子標的となり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recently, a better understanding of molecular pathogenesis regarding hepatocellular carcinoma (HCC), including growth factor or receptor Tyrosine Kinases (RTKs) signaling, has led to the development of the novel molecular target therapy. Grb2-associated binder Gab1 is a scaffolding docking adaptor that amplifies signals downstream of a broad range of growth factors/receptor tyrosine kinases, such as HGF/c-MET- or HB-EGF/EGFR- signaling pathways. Although these signals are implicated in liver carcinogenesis, the roles of Gab1 remain unclear. Here, we investigated the role of Gab1 in HCC and demonstrated that Gab1 regulates the proliferation of HCC cells *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, hepatocyte-specific deletion of Gab1 in mice resulted in the enhanced liver fibrosis, which is the major cause of HCC in human. Together, our current results indicate the crucial role of Gab1 in hepatocarcinogenesis and that Gab1 could be a novel molecular target for HCC.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：肝発癌 シグナル伝達 Gab1 分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性肝疾患より発生する肝細胞癌は、男性の悪性新生物による死亡の部位別頻度で第4位となっている(2008年人口動態統計)。本邦では、肝細胞癌のほとんどがB型あるいはC型肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝炎及び肝硬変を発生母地としているが、近年の生活習慣の欧米化に伴い、肥満に伴う非アルコール性脂肪性肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis: NASH)からの肝細胞癌も増加傾向にあり、その病態解明が望まれている。

(2) 一方で、経口マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブが進行肝細胞癌患者に対して臨床応用され、欧米の臨床試験にて有効性と安全性が示された(N. Engl. J. Med 359(4):378-90, 2008)。本邦においても、実臨床に応用されているが、実際、副作用(出血、手足症候群等)から、治療を断念せざるを得ない症例も散見されている。従って、新たな分子標的治療薬の開発が急務である。

(3) Grb2 associated binder-1 (Gab1)は、我々がサイトカイン IL-6 のシグナル伝達経路の下流で同定した分子であり、これまで① Gab1 が MAP kinase ERK の活性化に必須な因子であること、② Gab1 を介したシグナル伝達経路が *in vivo* においてマウス発生過程における胎盤・皮膚・心臓の臓器形成に必須であることを明らかにしてきた(MCB, 1998, MCB, 2000, J. Immunol, 2002, Oncogene, 2003)。

(4) 我々は、最近、肝特異的 Gab1 欠損マウスの作製を作成し、同分子が部分肝切除後の肝再生に必須な肝細胞増殖シグナルを担っていることや肝幹細胞を制御していることを発見した。これら肝再生や肝幹細胞の増殖・分化への関与より、Gab1 の肝細胞癌への関与が示唆された。また、共同研究者の大阪大学中岡博士らにより Gab1 が心臓において Erb4 受容体を介して血管新生因子 Angiopoietin1 の誘導に関与していることも報告され(J. Clin. Invest. 117:1771-1871, 2007)が報告され、血管新生の見地からも Gab1 が肝発癌に関与している可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、私共が発見したアダプター蛋白質 Gab1 に着目し、ヒト肝細胞癌細胞株、さらにはノックアウトマウスを用いた総合的な検討から、肝細胞癌における同分子の意義を見出し、最終的に同分子をターゲットとした新規分子標的治療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト肝癌細胞株 6 種類 (PLC/PRF/5、Hep3B、HepG2、HLE、HLF、Huh7)、ヒト肝癌組織 16 例における Gab1 の発現を評価した。

(2) アデノウイルス過剰発現系を用い、Gab1 過剰発現が肝癌細胞株の細胞増殖及び足場非依存性細胞増殖に与える影響について評価した。

(3) Gab1 過剰発現あるいは siRNA ノックダウンが肝癌細胞の増殖シグナル (ERK 及び AKT) に与える影響について評価した。

(4) Gab1 ノックダウン肝癌細胞株をヌードマウス皮下に移植し、Gab1 発現抑制が *in vivo* の腫瘍増殖に与える影響について検討した。

(5) 肝特異的 Gab1 欠損マウス (KO) 及び対照マウス (WT) に対して、総胆管結紮術 (BDL) 及び四塩化炭素 (CCl₄) 6 週投与 (0.5ml/kg bw, 2 回/週) による肝線維化を誘導し、発癌の母地である肝線維化過程における Gab1 の役割について検討した。

(6) cDNA マイクロアレイを用いて、肝線維化に関与するパラクライン因子を網羅的に探索し、得られた因子と肝線維化との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) 今回調べたすべてのヒト肝癌細胞株において Gab1 の蛋白発現を認めた。また、5 症例において非癌部に比して癌部の Gab1 遺伝子発現亢進を認めた。

(2) Gab1 過剰発現は、肝癌細胞株の細胞増殖及び足場非依存性細胞増殖を有意に増加させた。(p<0.001) また、SHP-2 結合部位や PI3 kinase 結合部位に変異を施したアデノウイルス感染細胞では、スフェロイドコロニー形成が有意に抑制された。(p<0.001)

(3) Gab1 過剰発現は HB-EGF 依存性の増殖シグナル (ERK1/2 及び AKT1) を増強させ、逆にノックダウンは増殖シグナルを抑制した。

(4) Gab1 ノックダウン肝癌細胞株 (KD) は、対照細胞株 (Control) に比し、ヌードマウスにおける皮下腫瘍形成能が有意に低下していた。(移植後 15 日目腫瘍重量: 0.23 ± 0.10g (KD) vs 1.09 ± 0.45g (control); p<0.01)

(5) BDL モデル及び CCL4 モデルにおいて、KO 組織における sirius red 陽性領域が WT に比し、それぞれ 2.0 倍、1.6 倍と有意に増加し (p<0.01)、肝組織 aSMA 陽性領域の増加、Colla1、Colla2、αSMA、TGFβ の肝線維化関連マーカー遺伝子発現量が有意に増加した。

(6) 両モデルにおいて KO では WT に比し ALT が有意に上昇し、TUNEL 染色陽性肝細胞数がそれぞれ約 1.5 倍、1.9 倍と有意に増加 (p<0.05)、IL6、F4/80、CD68 の炎症関連マ

一カー遺伝子発現量が有意に増加した。

(7) 網羅的遺伝子解析の結果、BDL を施行した KO で WT に比し上昇している 787 遺伝子の中で肝線維化促進作用を有するケモカイン CCL5 が 3 番目に高い因子として同定され、その発現量は KO では WT に比し 5.09 倍と有意に増加した。実際に、マウス初代培養肝細胞を用いた検討により KO 肝細胞から分泌される CCL5 蛋白量が WT に比し有意に増加していた。

(8) CCL5 受容体アンタゴニストの投与は KO における肝障害には影響を与えず肝線維化のみを改善させた。

上記の結果をまとめると、Gab1 は、ヒト肝細胞癌の細胞増殖を ERK/AKT 依存性に制御していること、さらには、肝細胞 Gab1 が、細胞増殖のみならず、ケモカイン分泌制御を通して、発癌の母地である肝線維化に対しても作用していることが示唆された。今回の知見は、今後、本分子を基軸とした肝細胞に対する新たな分子標的治療法の開発につながるものと確信する。

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 12 件)

- (1) Yamamoto S, Watabe K, Kiso S, Yoshida Y, 他 14 人 Lower Serum Level of Adiponectin Is Associated with Increased Risk of Endoscopic Erosive Gastritis. *Dig Dis Sci.* 56(8):2354-60. 2011 doi: 10.1007/s10620-011-1681-3. 査読あり
- (2) Kato M, Watabe K, Yoshida Y, Kiso S, 他 14 人 Association of low serum adiponectin levels with erosive esophagitis in men: an analysis of 2405 subjects undergoing physical check-ups. *J Gastroenterol.* 2011 Dec;46(12):1361-7. doi: 10.1007/s00535-011-0453-3. 査読あり
- (3) Kamada Y, Kiso S, Yoshida Y, 他 8 人 Estrogen deficiency worsens steatohepatitis in mice fed high-fat and high-cholesterol diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Dec;301(6):G1031-43. doi: 10.1152/ajpgi.00211.2011. 査読あり
- (4) Kamada Y, Kiso S, Yoshida Y, 他 10 人 N-Acetylglucosaminyltransferase V regulates TGF- β response in hepatic stellate cells and the progression of steatohepatitis. *Glycobiology.* 2012 Jun;22(6):778-87. doi: 10.1093/glycob/cws012. 査読あり
- (5) Takemura T, Yoshida Y, Kiso S, 他 13 人 Conditional knockout of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the liver accelerates carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *Hepatol Res.* 43(4):384-93 2013 doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01074.x. 査読あり
- (6) Hamano M, Kiso S, Yoshida Y, Watabe K, 他 19 人 Adiponectin negatively correlates with alcoholic and non-alcoholic liver dysfunction: Health check-up study of Japanese men. *Hepatol Res.* 43(3):238-48. 2013 doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01066.x. 査読あり
- (7) Kamada Y, Kiso S, Yoshida Y, 他 9 人 Pitavastatin ameliorated the progression of steatohepatitis in ovariectomized mice fed a high fat and high cholesterol diet. *Hepatol Res.* 43(4):401-12. 2013 doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01082.x. 査読あり
- (8) Hamano M, Kiso S, Yoshida Y, 他 7 人 Lipid overloading during liver regeneration causes delayed hepatocyte DNA replication by increasing ER stress in mice with simple hepatic steatosis. *J Gastroenterol.* 2014 Feb;49(2):305-16. doi: 10.1007/s00535-013-0780-7.
- (9) Kamada Y, Yoshida Y, Kiso S, 他 19 人 Serum Mac-2 binding protein levels as a novel diagnostic biomarker for prediction of disease severity and nonalcoholic steatohepatitis. *Proteomics Clin Appl.* 2013 Jun 14. doi: 10.1002/prca.201200137. [Epub ahead of print] 査読あり
- (10) Kamada Y, Yoshida Y, Kiso S, 他 18 人 Serum fucosylated haptoglobin as a novel diagnostic biomarker for predicting hepatocyte ballooning and nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One.* 2013 Jun 21;8(6):e66328. Print 2013.

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0066328> 査読あり

- (11) Takemura T*, Yoshida Y*, Kiso S, 他 12 人 Conditional loss of heparin-binding EGF-like growth factor results in enhanced liver fibrosis after bile duct ligation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Jul 26;437(2):185-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.097. Epub 2013 Jun 4. (equal contribution of the first two authors*) 査読あり
- (12) Oze T, Yoshida Y, 他 25 人; the Osaka Liver Forum. Post-treatment Levels of α -fetoprotein Predict Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Interferon Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec 6. pii: S1542-3565(13)01840-5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.033. [Epub ahead of print] 査読あり

[学会発表] (計 24 件)

- (1) Takashi Kizu, Yuichi Yoshida, Kunimaro Furuta, Satoshi Ogura, Mayumi Egawa, Norihiro Chatani, Mina Hamano, Hisao Ezaki, Yoshihiro Kamada, Shinichi. Kiso, Tetsuo Takehara Loss of Gab1 scaffolding adaptor protein in the hepatocytes exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice (The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成 25 年 11 月 4 日 Washington, DC, USA ポスター発表)
- (2) Norihiro Chatani, Yoshihiro Kamada, Takashi Kizu, Satoshi Ogura, Kunimaro Furuta, Mayumi Egawa, Mina Hamano, Hisao Ezaki, Shinichi. Kiso, Akihiko Shimano, Noriyuki Ouchi, Yuichi Yoshida, Tetsuo Takehara Lack of secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5), an adipocytokine, enhanced carbon-tetrachloride-induced liver fibrosis in mice (The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成 25 年 11 月 4 日 Washington, DC, USA ポスター発表)
- (3) Kunimaro Furuta, Yuichi Yoshida, Takashi Kizu, Satoshi Ogura, Mayumi Egawa, Norihiro Chatani, Mina Hamano, Hisao Ezaki, Yoshihiro Kamada, Shinichi. Kiso, Tetsuo Takehara Grb2-associated binder 1 docking

protein is crucial for mortality in a mouse model of acute liver failure (The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成 25 年 11 月 5 日 Washington, DC, USA, Parallel session 口頭発表)

- (4) 古田訓丸, 吉田雄一、竹原徹郎 急性肝不全の病態形成における Gab1 の意義: 治療標的としての可能性について (第 17 回日本肝臓学会大会、品川プリンスホテル (東京)、平成 25 年 10 月 9 日、ワークショップ 2、急性肝不全の予後改善に向けた病態理解と治療の進歩、口頭発表)
- (5) 木津 崇, 吉田雄一、古田訓丸、柄川真弓、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、木曾真一、竹原徹郎 肝細胞のアダプター蛋白質 Gab1 は、胆汁うっ滞に伴う肝線維化に対して保護的に働く: 炎症性ケモカイン CCL5 の関与 (第 49 回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル (東京)、平成 25 年 6 月 6 日、一般演題、肝線維化 2、口頭発表)
- (6) 吉田雄一、柄川真弓、木曾真一、木津 崇、古田訓丸、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、友國 晃、永野浩昭、土岐祐一郎、森 正樹、竹原徹郎 肝細胞癌における FoxM1 転写因子の発現意義: 予後規定分子マーカーとしての可能性について (第 49 回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル (東京)、平成 25 年 6 月 6 日、一般演題、肝細胞癌・基礎 3、口頭発表)
- (7) 古田訓丸, 吉田雄一、木津崇、柄川真弓、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、木曾真一、竹原徹郎 急性肝不全における肝細胞アダプター蛋白質 Gab1 の役割 (第 49 回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル (東京)、平成 25 年 6 月 6 日、一般演題、肝再生 2、口頭発表)
- (8) 濱野美奈、江崎久男、古田訓丸、木津崇、茶谷徳啓、鎌田佳宏、吉田雄一、木曾真一、竹原徹郎 肝内 ER ストレスの軽減が単純性脂肪肝の肝再生遅延に及ぼす効果 (第 49 回日本肝臓学会総会、京王プラザホテル (東京)、平成 25 年 6 月 6 日、一般演題、肝再生 2、口頭発表)
- (9) Mayumi Egawa, Yuichi Yoshida, Shinichi Kiso, Akira Tomokuni, Takashi Kizu, Kunimaro Furuta, Takayo Takemura, Mina Hamano, Norihiro Chatani, Hisao Ezaki, Yoshihiro Kamada, Hiroaki Nagano, Yuichiro Doki, Masaki Mori, and Tetsuo Takehara Crucial role of FoxM1 transcription

factor as a predictor of clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. (The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases、平成 24 年 11 月 12 日、Hynes Convention Center, Boston, Massachusetts, USA, Parallel session 口頭発表)

- (10) Mina Hamano, Hisao Ezaki, Kunimaro Furuta, Mayumi Egawa, Takashi Kizu, Norihiro Chatani, Yoshihiro Kamada, Yuichi Yoshida, Shinichi Kiso, Tetsuo Takehara Association of lipid overaccumulation with delayed liver regeneration in mice with simple steatosis (The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases、平成 24 年 11 月 12 日、Hynes Convention Center, Boston, Massachusetts, USA, ポスター発表)
- (11) 竹村貴代、吉田雄一、古田訓丸、木津 崇、柄川真弓、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、木曾真一、竹原徹郎 HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) による肝線維化制御：TGF- β シグナルとのクロストークについて (第 54 回日本消化器病学会大会 (第 20 回日本消化器関連学会週間、神戸国際会議場 (神戸)、平成 24 年 10 月 10 日、ポスター発表)
- (12) 木津 崇、吉田雄一、古田訓丸、竹村貴代、柄川真弓、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、木曾真一、竹原徹郎 肝細胞におけるアダプター蛋白質 Gab1 欠損は、マウス肝線維化を増悪させる (第 54 回日本消化器病学会大会 (第 20 回日本消化器関連学会週間)、神戸国際会議場 (神戸)、平成 24 年 10 月 10 日、ポスター発表)
- (13) 柄川真弓、吉田雄一、木曾真一、木津 崇、古田訓丸、竹村貴代、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、友國 晃、永野浩昭、土岐祐一郎、森 正樹、竹原徹郎 (第 54 回日本消化器病学会大会 (第 20 回日本消化器関連学会週間)、神戸国際会議場 (神戸)、平成 24 年 10 月 10 日、ポスター発表)
- (14) 柄川真弓、吉田雄一、木曾真一、木津 崇、古田訓丸、竹村貴代、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、友國 晃、永野浩昭、土岐祐一郎、森 正樹、竹原徹郎 ヒト肝細胞癌の予後決定因子としての FoxM1 転写因子の意義：新規分子標的治療のターゲットとしての可能性について (第 48 回日本肝臓学会総会、ホ

テル日航金沢 平成 24 年 6 月 7 日、オープンワークショップ 9 肝臓基礎 3、口頭発表)

- (15) 濱野美奈、江崎久男、古田訓丸、柄川真弓、木津 崇、茶谷徳啓、竹村貴代、鎌田佳宏、吉田雄一、木曾真一、竹原徹郎 マウスの高脂肪食誘発単純性脂肪肝モデルにおける 70% 部分肝切除後の肝再生障害についての検討 (第 48 回日本肝臓学会総会、ホテル日航金沢 平成 24 年 6 月 7 日、オープンワークショップ 12 肝分化・再生・幹細胞 1、口頭発表)
- (16) 木津 崇、吉田雄一、古田訓丸、竹村貴代、柄川真弓、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、木曾真一、竹原徹郎 マウス肝線維化過程におけるアダプター蛋白質 Gab1 の関与 (第 48 回日本肝臓学会総会、ホテル日航金沢 平成 24 年 6 月 8 日、オープンワークショップ 38 肝線維化 1、口頭発表)
- (17) 竹村貴代、吉田雄一、木津 崇、椿尾真弓、茶谷徳啓、濱野美奈、江崎久男、鎌田佳宏、木曾真一、林 紀夫 HB-EGF (heparin binding EGF-like growth factor) 欠損は、マウス胆汁うっ滞モデルにおける肝線維化を増悪させる (第 48 回日本肝臓学会総会、ホテル日航金沢 平成 24 年 6 月 8 日、オープンワークショップ 38 肝線維化 1、口頭発表)
- (18) 吉田雄一、木曾真一、竹原徹郎 肝再生療法の新規標的分子としてのアダプター蛋白質 Gab1 の意義とその肝幹細胞制御について (第 48 回日本肝臓学会総会、ANA クラウンプラザホテル金沢 平成 24 年 6 月 7 日、ワークショップ 15 肝再生、幹細胞研究が臨床医学にもたらす可能性 口頭発表)
- (19) 佐藤元哉、鎌田佳宏、木田祥徳、藤井宏修、石井真悠子、吉田雄一、木曾真一、竹原徹郎、三善英知 Concanavalin A 誘導性肝炎における N-アセチルグルコサミン転移酵素 V (GnT-V) の役割 (第 48 回日本肝臓学会総会、ANA クラウンプラザホテル金沢 平成 24 年 6 月 7 日、オープンワークショップ 22 肝疾患基礎、口頭発表)
- (20) Kamada Y, Kiso S, Yoshida Y, Chatani N, Kizu T, Hamano M, Tsubakio M, Takemura T, Ezaki H, Hayashi N, Tetsuo Takehara Pitavastatin administration ameliorated the progression of steatohepatitis in ovariectomized mice fed with high fat and high cholesterol diet (The 62nd Annual Meeting of the American Association

for the Study of Liver Diseases、平成 23 年 11 月 7 日、Moscone West Convention Center, San Francisco, USA, ポスター発表)

- (21) Kizu T, Yoshida Y, Takemura T, Furuta K, Kamada Y, Chatani N, Hamano M, Tsubakio M, Ezaki H, Kiso S, Takehara T Gab1 scaffolding adaptor protein protects from liver fibrosis during chronic liver injury in mice (The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases、平成 23 年 11 月 6 日、Moscone West Convention Center, San Francisco, USA, ポスター発表)
- (22) Takemura T, Yoshida Y, Kizu T, Furuta K, Kamada Y, Hamano M, Tsubakio M, Chatani N, Ezaki H, Kiso S, Takehara T Protective role of heparin-binding EGF-like growth factor during liver fibrosis in mice (The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases、平成 23 年 11 月 6 日、Moscone West Convention Center, San Francisco, USA, ポスター発表)
- (23) 吉田雄一、木曾真一、椿尾真弓、木津 崇、茶谷徳啓、古田訓丸、濱野美奈、竹村貴代、江崎久 男、鎌田佳宏、竹原徹郎 肝細胞癌における Gab1 の関与と肝細胞癌治療の新規分子標的としての可能性 (第 15 回日本肝臓学会大会、平成 23 年 10 月 20 日、福岡国際センター (福岡)、ポスター発表)
- (24) 吉田雄一、木曾真一、木津 崇、竹原徹郎 肝再生・肝線維化進展過程における Gab1 の意義と肝幹/前駆細胞の関与 (第 15 回日本肝臓学会大会、平成 23 年 10 月 20 日、福岡国際センター (福岡)、ポスター発表)

[その他]

ホームページ

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gh/>

6. 研究組織

(1) 研究代表

吉田 雄一 (YOSHIDA YUICHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：30457014

(2) 研究分担者

木曾 真一 (KISO SHINICHI)
大阪大学・医学系研究科・特任准教授
研究者番号：40335352

渡部 健二 (WATABE KENJI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：50379244