

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390087

研究課題名(和文) 乳癌進展における微小環境シグナリングのリン酸化プロテオミクス解析と組織での可視化

研究課題名(英文) Proteomics and immunohistochemical analyses of phosphorylation signaling in the tumor microenvironments for breast cancer progression

## 研究代表者

吉田 利通 (Yoshida, Tosimitchi)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80166959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：癌がより悪性度を増す段階である癌進展には、癌細胞の変化だけではなく、周囲の間質も重要な働きをしている。癌間質には細胞外マトリックス(ECM)と増殖因子などで形成される特異な微小環境が存在している。癌間質に特異なECMのひとつとしてテネイシン-C(TNC)が知られており、TNCは癌細胞のみならず間質細胞にも様々な効果を示す。TNCが引き起こす細胞内シグナルのリン酸化プロテオミクス解析から、SRCの活性化が特徴的であり、その下流にある数種の分子のリン酸化は乳癌組織の切片で検出でき、癌細胞のみならず間質細胞にも存在していることが明らかとなった。癌間質の微小環境を標的とした治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：During cancer progression, a step of increasing malignancy, cancer stroma formation as well as changes in cancer cells plays an important role. In the stroma, unique microenvironments formed by growth factors and extracellular matrix (ECM) are present. Tenascin -C (TNC) is known to be a specific ECM in cancer stroma, exhibiting various effects on not only cancer cells but also stromal cells. From the phosphoproteomic analysis of intracellular signals in cancer cells, TNC causes characteristic activation of SRC. Phosphorylation of several molecules on the downstream can be immunohistochemically detected in sections of breast cancer tissues, showing that both cancer cells and stromal cells are positive. The microenvironments of the cancer stroma with SRC activation may be a target for developing cancer treatments.

研究分野：人体病理学

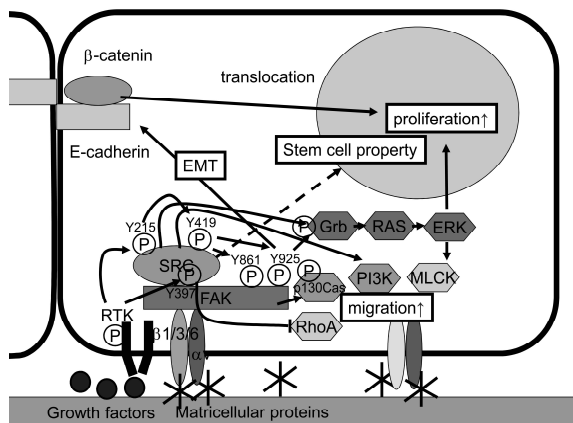
キーワード：乳癌 癌進展 微小環境 プロテオミクス リン酸化 癌幹細胞

1. 研究開始当初の背景

さまざまな疾患で組織リモデリングが生じており、疾患の進行と密接に関係していると考えられている。病変部では、実質細胞と線維芽細胞、血管細胞、炎症細胞などの間質細胞は、その構成と配置を変化させており、この組織リモデリングの過程は、構成している細胞間での増殖因子などのパラクリンシグナル、一過性に発現し変化する細胞外マトリックスなど、それぞれ特有ではあるがおおむね類似した微小環境によって制御されている。癌浸潤現象でも同様な変化とその制御機構が働くと考えられる。

我々は癌浸潤部で高発現する、細胞外マトリックス糖タンパクである Tenascin-C (TNC) を研究してきている。TNC は乳癌細胞の増殖、遊走、上皮間葉移行を促進することを明らかとした。また、これらの現象が細胞接着斑部での integrin を介した Focal adhesion kinase (FAK) と SRC のリン酸化による活性化によって起きていることを示した。間葉系細胞の線維芽細胞、平滑筋細胞に対しても、TNC は細胞増殖・遊走を促進する。さらに、TNC レセプターである integrin  $\alpha\beta 3$  と受容体チロシン (Tyr) キナーゼ (RTK) のひとつの Platelet derived factor (PDGF) 受容体は複合体を接着斑で形成し、細胞外からの PDGF シグナルが FAK と SRC で増強される結果であることを示した。Integrin  $\alpha v$  鎖を含む接着斑は、接着のみでなく RTK からのシグナルを増幅する場所としても重要であり、SRC と FAK の両 Tyr キナーゼの活性化が増殖・遊走などを高め、組織リモデリングの制御に密接に関連していると考えられる (図 1)。

図 1 微小環境からの Tyr リン酸化シグナル



他方、共同研究者らは臨床で用いられ始めた SRC 阻害剤を用い、乳癌培養細胞でその阻害効果を免疫細胞化学的に確認し、薬剤の添加により癌幹細胞の比率が減少する。また、ヒト乳癌組織を SRC リン酸化部位の抗体を用いて染色し、患者予後と比較したところ、リン酸化の陽性例では予後が悪いことを示されている。

Tyr リン酸化は増殖因子レセプターシグナ

ルおよび細胞接着シグナルに共通する現象であり、癌進展をはじめとする組織リモデリング活動度のよい示標であると推測でき、さらには疾患治療の標的としても期待できる。Tyr リン酸化はリン酸化量が少なくタンパク量も少ないため、網羅的な解析は困難であったが、最近のリン酸化プロテオミクスの進歩により、Tyr リン酸化の網羅的解析を手がけた報告も見られるようになってきている。これらにより、癌進展に重要な Tyr リン酸化タンパクおよびリン酸化部位を同定し、組織解析に有用な抗体を明らかとしたい。

2. 研究の目的

分子のリン酸化部位特異抗体は、生化学・細胞生物学研究でさまざまな細胞シグナリングとその機能の解析に不可欠なツールとなっている。これらの研究をもとに、リン酸化部位特異抗体を用いた病理組織標本での免疫組織化学的研究が試みられてきている。しかしながら、in vitro で観察されたリン酸化現象が、これらの抗体を用いた免疫組織化学で本当に反映できているかは明らかでない。本研究では、我々が研究してきた、増殖因子・細胞外マトリックスなどで構成される癌組織内の微小環境からの Tyr リン酸化シグナルを対象として、実際の乳癌組織と細胞による in vitro モデルのリン酸化タンパクとその部位を、リン酸化プロテオミクスの手法で比較する。これにより、リン酸化部位特異抗体による免疫組織化学研究に科学的な根拠を与え、上記のリン酸化シグナリングの役割を基盤として、特異抗体を用いて組織レベルで解析できることを証明する。さらに、プロテオミクス解析で Tyr リン酸化によるシグナル分子とリン酸化部位を網羅的に同定することにより、癌組織をはじめとする組織リモデリングの機構を研究するために有用なリン酸化部位とその特異抗体を見出したい。

3. 研究の方法

(1)培養細胞と TNC/TGF- $\beta 1$  処理: MCF-7 細胞と MDA-MB-231 細胞は 10  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で TNC を 16 時間作用させたのち、5 ng/ml TGF- $\beta 1$  で 48 時間処理した。それぞれの細胞をサンプルバッファーで処理し Western blot (WB) を行った。RPPA (Reverse Phase Protein Array-逆相タンパク質アレイ) は、マニュアルに従いサンプルを調製し、カルナバイオサイエンス株式会社で解析された。

(2)Western blot 法: ゲル電気泳動後、Immobilon 膜に転写し、2000-5000 倍稀釈したリン酸化部位特異抗体およびそのタンパク特異抗体で染色し ECL prime で発色・撮像し、バンドの濃度を Image-J で計測して、両者の濃度比でリン酸化の増減を観測した。

(3)免疫組織化学: 4% パラフォルムアルデヒド/HEPES 緩衝系で固定を行い、パラフィンブロック、切片を作製した。熱処理で抗原賦活化 (詳細後記) を行い、非タンパク系のブ

ロック液を用いたのち、一次抗体（200-400倍希釈）を作用させ、HRP 標識二次抗体ポリマー法で染色し、Diaminobenzidine/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で発色した。

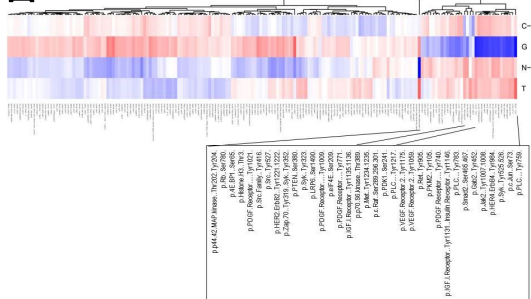
(4)幹細胞分画の解析と採取：幹細胞分画は、Flow cytometry により、CD44+/CD24low/-分画もしくは ALDEFLUOR 陽性分画を用いた。MCF-7 細胞の幹細胞分画は estradiol 処理により増加させた。それぞれの細胞は、分画後 SDS 溶解液でそのまま溶解するか、3 日間培養後に溶解し、電気泳動を行った。

#### 4. 研究成果

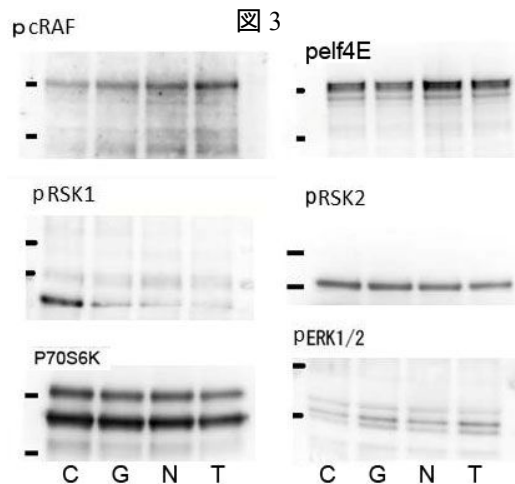
**(1)培養細胞におけるリン酸化シグナチャーの解析**: MCF-7 や T-47D などの上皮形態を保つ乳癌細胞では、SRC, FAK のリン酸化が上皮間葉移行 (EMT) を引き起こすことを報告してきた。すでに、EMT を起こした MDA-MB-231 細胞でもこれらのリン酸化の確認を試みた。この細胞では、1%FBS 存在下で TNC, TGF- $\beta$  刺激後 4~24 時間で SRC リン酸化特異部位である FAK の Y925 のリン酸化の上昇がみられた。TGF- $\beta$  単独でもリン酸化の亢進がみられるのが MCF-7 との違いであり、TGF- $\beta$  刺激が優位に働く可能性が示唆された。同時に、FAK の自己リン酸化部位である Y397 についても同様に亢進がみられることから、接着斑の形成が関与していることが考えられる。この細胞でも TNC は細胞の遊走促進や MMP 発現に働いていることは明らかになっている。以上から、TNC と TGF- $\beta$  は癌細胞における癌進展に働いていると考えられるので、これらの刺激によるリン酸化の変化のプロテオミクス解析の重要性が確認できた。

TNC と TGF- $\beta$ 1 の添加が SRC と FAK のリン酸化を亢進させることを 2D-WB で確認でき、リン酸化チロシン抗体による WB でも処理前後で差異が見られた。しかしながら、その変化は顕著ではなく、検出が困難であることが示唆された。また、微量な検出を行う最新のマススペクトロメトリーの装置の本格的な稼動が学内で進まないため、RPPA を用いて、MCF-7 細胞において刺激の有無によるリン酸化の差異を網羅的に解析した (図 2、C:control G: TGF- $\beta$ 1 添加 N:TNC 添加 T:TGF- $\beta$ /TNC 添加)。処理により SRC と FAK

図 2



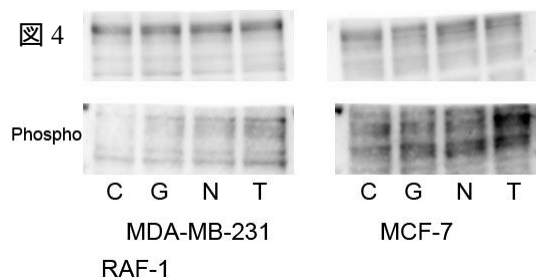
の Tyr リン酸化の増強を確認したサンプルを用いた RPPA 法で、SRC Y416,527 (ともに SRC の自己リン酸化部位) のリン酸化の亢進は確認できた。TGF- $\beta$  添加でのリン酸化シグネチャと TNC や TNC+TGF- $\beta$  のシグネチャは明らかに異なっており、Ser/Thr のリン酸化では PDK1、P70S6K、RSK2、cRAF (RAF-1, Ser289,296,301)、ELF4E (Ser209) などでリン酸化の増強がみられ、ERK1/2 や RSK1 は低下傾向にあった。Tyr リン酸化では、PLC $\gamma$ 1,2 や cMet, PDGFR, Vascular endothelial growth factor (VEGFR) など RTK のリン酸化の亢進をみとめた。これらについて、Western blot で結果を検証したところ、cRAF と Elf4E のリン酸化の亢進は確認でき、ERK は処理によりいずれもリン酸化が増強した (図 3)。Tyr



リン酸化については、SRC を除き (FAK は RPPA のターゲットには含まれていない)、これらのタンパクの発現は極めて少なく、リン酸化の検出は困難であった。RPPA はリン酸化抗体のみを用い、内部標準の別のタンパクから増減を算出するため、タンパク量自体の発現の変化がリン酸化の増減として検出された可能性が示唆された。

RPPA 法では、本研究で目的とする Tyr リン酸化の変化の検出は困難であった。そのため、いままでの研究から重要と思われる SRC キナーゼを起点とする、細胞内に量的に多く存在する下流分子の Tyr リン酸化部位を、Bio-informatics 的にリン酸化データベースを利用して検索した。FAK の他、RAF-1 (Y340,341) や Cortactin (Tyr421)、Caveolin-1 (Tyr 14)、PZR, Integrin  $\beta$ 3 などを候補遺伝子として拾い出した。WB 法では、これらの候補分子のうち、乳癌細胞で比較的良好に発現している FAK、RAF-1、Cortactin な

図 4

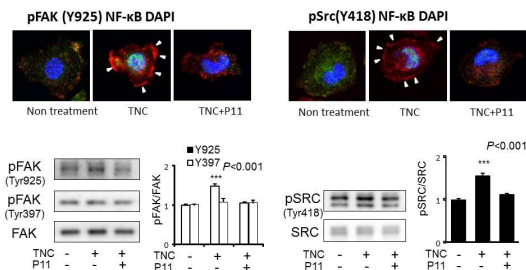


どで、TNC 添加および TGF- $\beta$  の共添加で SRC 基質部位のリン酸化の増強が検出できた (図 4:RAF-1 の結果を示す)。Caveolin-1 や Integrin  $\beta 3$  は発現量やリン酸化は充分であったが TGF- $\beta$  刺激の発現量の著増がみられ解析には不適當であった。

**(2)マクロファージの遊走とサイトカイン分泌の促進におけるリン酸化シグナル:** マウスの腹腔内マクロファージの活性化に対する TNC の効果について検討した。腹腔内マクロファージは TNC 基質上で遊走能が促進され、IL-6 分泌の亢進がみられた。これらの効果は Integrin  $\alpha v \beta 3$  阻害剤で抑制された。SRC、FAKY925 のリン酸化の増強がみられ、接着斑でのこれらのリン酸化タンパクの集積がみられ、接着斑からのシグナルが関与していると考えられた。NFkB-RelA 分子のリン酸化と核内への集積が観察でき、最終的なシグナルの標的はこの分子であることが示唆された(図 5)。

図 5

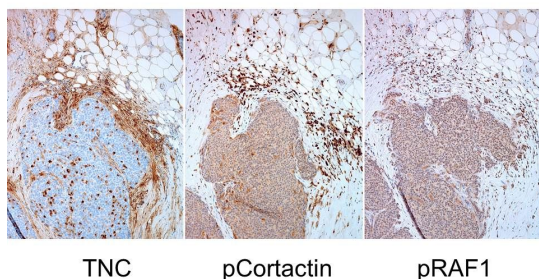
TNCはマクロファージのFAK/SRCのリン酸化を促進する



**(3)リン酸化抗体による免疫組織化学染色とがん組織のリン酸化プロテオミクス:** がん組織の固定液として、リン酸系の緩衝液の代わりに HEPES 緩衝液を用いて固定を行ったが明らかな染色性の改善はみられなかった。非タンパク系のブロッキング試薬を用いるのは効果的であった。抗原賦活はリン酸化 Ser/Thr に対する抗体ではクエン酸 (pH6) による賦活化、リン酸化 Tyr に対する抗体では Tris/EDTA (pH9) がタンパクの種類に関係なく効果的であった。ERK など Ser/Thr リン酸化については我々のものも含め多くの報告があるが、乳癌組織でも良好な染色像が得られた。リン酸化 Tyr については、やはりタンパクの発現量とリン酸化量から検出はなか

図 6

SRC基質部位のTyrリン酸化の免疫組織化学



なか困難であった (たとえば SRC など) が、RAF-1, Cortactin, Integrin  $\beta 3$  の SRC 基質部位の免疫染色では確実な陽性像が得られた (図 6 に RAF-1, Cortactin を示す)。また FAKY925 のリン酸化の検出も弱いながら可能であった。癌細胞、炎症細胞 (マクロファージを含む)、筋線維芽細胞、内皮細胞に陽性像がみられ、また TNC の陽性像と部分的に一致した。これらのことから、培養細胞で再現している微小環境が実際に癌組織内でも存在していることが示唆された。これらの抗体を用い、癌組織からの抽出物で正常部との量的な比較を試みた。検出が可能なレベルで存在しリン酸化されていることは確認できたが、通常の抽出法ではパラツキが多く、抽出法についての今後の検討が必要であると考えられた。

**(4)癌幹細胞における TNC および SRC/FAK シグナルの関与:** MDA-MB-231 乳癌細胞株へ TNC/TGF- $\beta 1$  添加により、CD44+/CD24low/- の幹細胞分画はそれぞれ単独と共刺激のいずれでも有意に 1.5 倍以上増加した(図 7)。

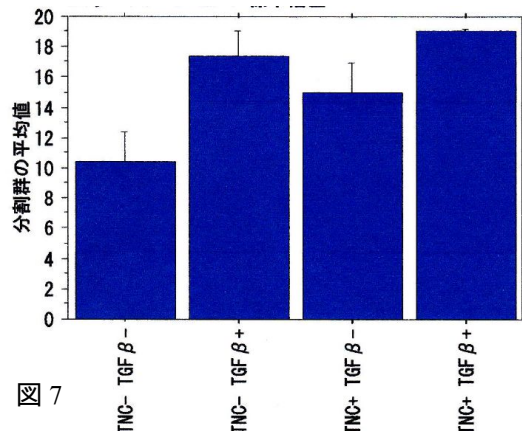


図 7

MDA-MB-231 を用いて ALDEFLUOR により幹細胞分画を得て、SRC と FAK のリン酸化について非幹細胞分画と比較したが、処理中に脱リン酸化されていることが判明した。3日間培養し回復させたものについても検討したが、この場合は差がみられなかった。そのため、estradiol (E2) 添加により MCF-7 細胞で幹細胞分画を増加させ、抗体を用いて同様の実験を試みたが、やはり処理中に脱リン酸化を生じて解析ができなかった。そのため、E2 添加の有無で比較したところ、幹細胞が多い群で、TNC の産生は有意に増加し、有意差はないものの SRC と FAK のリン酸化が増強する傾向がみられた (図 8)。TNC の幹細胞誘導と SRC と FAK の活性化の関与の可能性が示唆された。

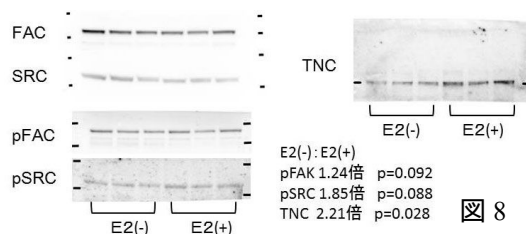


図 8

(5)まとめ: RPPA 法による網羅的解析では、微小環境を再現する TNC/TGF- $\beta$ 1 処理後の MCF-7 乳癌細胞で SRC の活性化が確認でき、他の Tyr リン酸化は確認できなかった。そのため、SRC の下流の標的分子に絞って検討を行った。また、マクロファージにおける TNC の効果も integrin を介した SRC/FAK 系の活性化が主経路であると考えられた。これらの結果から、データベースより候補遺伝子を拾って検討し、RAF-1 と Cortactin の SRC の標的部位のリン酸化が組織学的な微小環境のマーカーとして有望であった。これらに対するリン酸化抗体は、ヒト乳癌組織で癌細胞と癌間質を構成する細胞を陽性に染色し、TNC が構成する微小環境が *in vitro* と同様にヒト癌組織の形成と癌進展に関与していることが示された。さらに、TNC は癌幹細胞分画を増加させ、SRC/FAK 系が幹細胞分画の維持に働いている可能性が示唆された。

#### 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 38 件)

Yoshida T, ... (3 人中 1 番目) Tenascin-C and integrins in cancer. *Cell Adh Migr.* 2015;9:96-104. doi:10.1080/19336918.2015.1008332. 査読有

Kurebayashi J, Kanomata N, Yamashita T, Shimo T, Moriya T. Antitumor and anticancer stem cell activities of eribulin mesylate and antiestrogens in breast cancer cells. *Breast Cancer.* 2015 on line; doi 10.1007/s12282-014-0580-9 査読有

Ikemura S, Hasegawa M, Iino T, Miyamoto K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Sudo A. Effect of tenascin-C on the repair of full-thickness osteochondral defects of articular cartilage in rabbits. *J Orthop Res.* 2015;33:563-571. doi:10.1002/jor.22794. 査読有

Machino-Ohtsuka T, ..., Yoshida T... (10 人中 5 番目) Tenascin-C aggravates autoimmune myocarditis via dendritic cell activation and Th17 cell differentiation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001052. doi:10.1161/JAHA.114.001052. 査読有

Yoshikane Y, ..., Yoshida T... (8 人中 5 番目) JNK is critical for the development of *Candida albicans*-induced vascular lesions in a mouse model of Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24:33-40. (2014 on line) doi: 10.1016/j.carpath.2014.08.005. 査読有

Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Miyagawa-Tomita S. Tenascin-C in development and disease of blood vessels. *Anat Rec*

(Hoboken). 2014;297:1747-1757. doi:10.1002/ar.22985. 査読有

Ichikawa N, ..., Yoshida T... (8 人中 5 番目) Angiotensin II type 1 receptor blockers suppress neointimal hyperplasia after stent implantation in carotid arteries of hypercholesterolemic rabbits. *NeuroRes.* 2015;37:147-152. doi:10.1179/143132814Y.0000000436. 査読有

Kim SJ, ..., Kurebayashi J... (13 人中 7 番目) The cell cycle profiling-risk score based on CDK1 and 2 predicts early recurrence in node-negative, hormone receptor-positive breast cancer treated with endocrine therapy. *Cancer Lett.* 2014;355:217-223. doi:10.1016/j.canlet.2014.08.042. 査読有

Hamada K, ..., Yoshida T... (9 人中 7 番目) Gellan sulfate core platinum coil with tenascin-C promotes intraneurysmal organization in rats. *Transl Stroke Res.* 2014;5:595-603. doi:10.1007/s12975-014-0352-z. 査読有

Kimura T, ..., Yoshida T... (18 人中 8 番目) Tenascin C protects aorta from acute dissection in mice. *Sci Rep.* 2014;4:4051. doi:10.1038/srep04051. 査読有

Shiba M, Fujimoto M, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Taki W, Suzuki H. Tenascin-C causes neuronal apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats. *Transl Stroke Res.* 2014;5:238-247. doi:10.1007/s12975-014-0333-2. 査読有

Katoh D, ..., Yoshida T (8 人中 8 番目) Binding of  $\alpha$ v $\beta$ 1 and  $\alpha$ v $\beta$ 6 integrins to tenascin-C induces epithelial-mesenchymal transition-like change of breast cancer cells. *Oncogenesis.* 2013;2:e65. doi:10.1038/oncsis.2013.27. 査読有

Nozato T, ..., Yoshida T... (10 人中 8 番目) Preliminary study of serum tenascin-C levels as a diagnostic or prognostic biomarker of type B acute aortic dissection. *Int J Cardiol.* 2013;168:4267-4269. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.211. 査読有

Fujimoto M..., Yoshida T... (9 人中 6 番目) Tenascin-C induces prolonged constriction of cerebral arteries in rats. *Neurobiol Dis.* 2013;55:104-109. doi:10.1016/j.nbd.2013.01.007. 査読有

Fujita S..., Yoshida T... (13 人中 9 番目) Atrial natriuretic peptide exerts protective action against angiotensin II-induced cardiac remodeling by attenuating inflammation via endothelin-1/endothelin receptor A cascade. *Heart Vessels.* 2013;28:646-657. doi:10.1007/s00380-012-0311-0. 査読有

Kurebayashi J,... (7人中1番目) Prognostic value of phosphorylated HER2 in HER2-positive breast cancer patients treated with adjuvant trastuzumab. Breast Cancer. 2015;22:292-299. doi: 10.1007/s12282-013-0478-y (2013 online) 査読有

Sato A, ..., Yoshida T... (12人中11番目) Prognostic value of serum tenascin-C levels on long-term outcome after acute myocardial infarction. J Card Fail. 2012;18:480-486. doi:10.1016/j.cardfail.2012.02.009. 査読有

Shiba M..., Yoshida T... (9人中6番目) Imatinib mesylate prevents cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage via inhibiting tenascin-C expression in rats. Neurobiol Dis. 2012;46:172-179. doi:10.1016/j.nbd.2012.01.005. 査読有  
Kurebayashi J,... (10人中1番目) Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity and high Ki67 labeling index predict a poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone. Breast Cancer. 2014;21:214-222. doi:10.1007/s12282-012-0380-z (2012 online) 査読有

[学会発表] (計30件)

吉田利通, 癌進展と癌間質形成におけるテネイシン-Cの役割、第104回日本病理学会、2015 4 30、名古屋国際会議場、名古屋市  
Kurebayashi J, et al. Anti-tumor and anti-cancer stem cell activities of eribulin and anti-estrogens in breast cancer cells., 第14回ザンクトガレン国際乳癌会議, 2015.3.19 Austria Center Vienna, Vienna, Austria

小塚祐司, 病理セミナー, 第22回日本乳癌学会, 2014 7 11, 大阪国際会議場、大阪市  
花村典子他, 下部領域乳癌に対する乳房温存術時の乳房形成方法第22回日本乳癌学会, 2014 7 11, 大阪国際会議場、大阪市  
Kurebayashi J, Anti-tumor and anti-cancer stem cell activities of eribulin and anti-estrogens in breast cancer cells. Eisai Symposium of Contemporary Oncology 2014, 2014 2 15, Jeju, Korea

小塚祐司, 乳癌診療に関する免疫組織細胞化学について 良悪性・組織型の判定・コンパニオン診断, 第54回日本組織細胞化学会総会・学術総会, 2013 9 27, 航空会館, 東京

吉田利通, テネイシン-Cからのインテグリンシグナリング, 第45回日本結合組織学会学術大会, 2013 6 28 和歌山医大、和歌山市

花村典子他, 乳房温存手術における整容性を向上させる手技 NAC-recentralization,

第113回日本外科学会, 2013 4 12, 福岡国際会議場, 福岡市

柏倉由実, 小塚祐司, 花村典子他, DCIS 診断を向上させるために 当院診断症例の検討, 第20回日本乳癌学会総会 2012 6 29, 熊本市民会館, 熊本市

花村典子, 乳房縮小術を応用した oncoplastic surgery, 第20回日本乳癌学会総会 2012 6 29, 熊本市民会館, 熊本市  
吉田利通, テネイシン-Cの創る乳癌浸潤の微小環境, 第101回日本病理学会 2012 4 26, 京王プラザ, 東京都

紅林淳一他 乳癌のサブタイプ分類と個別化治療. 第112回日本外科学会定期学術集会, 2012 4 11, 幕張メッセ, 千葉県

[図書] (計9件)

Suzuki H1, Kanamaru K, Shiba M, Fujimoto M, Kawakita F, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Taki W. Springer International Publishing, Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage (Acta Neurochirurgica Supplement vol 120), 2015, 351(117-121)

[その他]

ホームページ等

[http://www.medic.mie-u.ac.jp/pathol\\_matrix/index.html](http://www.medic.mie-u.ac.jp/pathol_matrix/index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 利通 (YOSHIDA Toshimichi)  
三重大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 80166959

(2) 研究分担者

紅林 淳一 (KUREBAYASHI Junich)  
川崎医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 10248255

田中(花村) 典子 (HANAMURA Noriko)  
三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 60437100

小塚 祐司 (KOZUKA Yuji)  
三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 50378311

下條 尚志 (SHIMOJO Naoshi)  
三重大学・医学部・技術員  
研究者番号: 70410751

(3) 連携研究者

小迫 英尊 (KOSAKO, Hidetaka)  
徳島大学・疾患酵素学研究センター・教授  
研究者番号: 10291171