

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：15401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390088

研究課題名(和文) 治療耐性・癌幹細胞克服に向けた消化管癌の新規診断・治療標的の包括的特定と展開

研究課題名(英文) Comprehensive identification of new diagnostic and therapeutic targets of the esophago-gastric cancer to overcome therapy-resistant cancer stem cell and its clinical application

研究代表者

安井 弥 (YASUI, WATARU)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：40191118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：治療耐性・癌幹細胞に関連する消化管癌の新規診断標的について、CAST法による網羅的遺伝子解析から、TM9SF3, ZDHHC14, FKTN, PCDHB9, BST2等を特定し、機能解析から治療標的になり得ることを明らかにした。胃癌の癌幹細胞マーカーの内、ALDH1が未分化型胃癌の転移に重要である可能性を指摘した。癌の不均一性によってもたらされる治療抵抗性に関わる新たな標的が特定され、その克服と診断・治療への応用に大きく貢献するものと今後の展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：As candidate diagnostic targets of esophago-gastric cancers associated with therapy-resistant cancer stem cells, TM9SF3, ZDHHC14, FKTN, PCDHB9, BST2, etc. were identified through comprehensive gene expression analysis using CAST method. The functional analysis revealed that they were possible therapeutic targets. Of the cancer stem cell markers of gastric cancer, ALDH1 was pointed out the possibility to play a role in metastasis of undifferentiated type gastric cancer. These findings will contribute to the application to the diagnosis and treatment for therapy-resistant cancer having tumor heterogeneity.

研究分野：医歯薬学

キーワード：胃癌 食道癌 治療耐性 癌幹細胞 CAST法 診断・治療標的

1. 研究開始当初の背景

食道扁平上皮癌と胃癌は日本、中国、韓国等の東アジアに高頻度に発生することから、わが国において分子病態の解明とそれを基盤とした診断・治療開発を行なうべき代表的な腫瘍である。種々のレベルの“Omic study”を包括し、癌の発生・進展機構の全貌を把握し、診断・治療・予防の場に還元することが社会から求められている。多くの分子標的治療薬が開発され肺癌や大腸癌などに導入されているが、胃癌では本年3月にHER2を標的としたTrastuzumabが承認されたのみであり、食道癌に対する分子標的治療薬は全くない。われわれはこれまでに、SAGE解析により多くの新規診断・治療標的となる候補遺伝子を同定してきた。細胞表面膜蛋白あるいは分泌蛋白は、治療標的、血清診断標的として有用である。CAST (Escherichia coli ampicillin secretion trap)法は、この膜蛋白・分泌蛋白のみを網羅的に効率良く同定する方法である。一方、癌幹細胞が抗癌剤抵抗性・放射線抵抗性および癌の進展・転移に関与することが指摘されている。すべての腫瘍細胞を死滅させるには、この癌幹細胞を特定して、治療の標的にする必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、食道癌、胃癌の癌幹細胞の特性を把握した上で、治療耐性克服に向けた診断・治療標的を包括的に同定し、新しい治療感受性診断系を確立することであり、最終目標は癌幹細胞を標的とした治療開発である。本研究では、まず胃癌および食道扁平上皮癌(組織および細胞株)について、CAST法を用いて、包括的かつ効率的に癌に特異的に発現する膜蛋白・分泌蛋白コード遺伝子を同定する。同定された遺伝子については、組織切片レベルで発現を検討とともに、強制発現系およびノックダウン系により、増殖・浸潤に及ぼす影響のみならず、抗癌剤および放射線照射への感受性・耐性、癌幹細胞マーカーとの関連について検討する。同定された新規分子については、免疫染色あるいは血清測定系による診断への実践導入の可能性を多数臨床検体を用いて検証する。これにより、上部消化管癌の発生・進展の分子機構、癌幹細胞の分子基盤の解明に資するとともに、癌の不均一性によってもたらされる治療抵抗性に関わる新たな標的が同定され、その克服と診断への応用に大きく貢献できるものと期待される。さらに、得られた知見は、治療に即した病理診断に応用可能であり、実践医療における癌分子病理学の方角性を示すものとしての意義も大きいと考える。

3. 研究の方法

(1) CAST法による網羅的発現遺伝子解析：膜蛋白・分泌蛋白コード遺伝子の網羅的解析はCAST法(Cancer Res 65:8209, 2005)で行う。胃癌および食道扁平上皮癌とそれぞれの

正常粘膜の新鮮凍結組織、スキルス胃癌細胞株(HSC-44PE, 44As3)、胃癌細胞株MKN-74(親株と消化管癌の標準的抗癌剤5-FU耐性株)等から抽出したmRNAを材料にランダムプライマーを用いて逆転写反応を行い、first strand cDNA、second strandを合成し、pCAST vectorにライゲーション、コンピテントセルDH10Bに導入し、CASTライブラリーとする。これをアンピシリン含有LB培地にて培養し、アンピシリン耐性の陽性コロニーを採取、シーケンスにより発現遺伝子を同定する。それぞれ1000クローン以上の解析が終了した時点で癌と正常粘膜あるいは異なる癌のCASTライブラリーを比較し、癌に特異的な遺伝子を抽出する。これらについて、実際の14種類の正常臓器とそれぞれ10例程度の食道癌・胃癌臨床検体における遺伝子発現を定量的RT-PCR法によって検討し、癌特異的に発現する遺伝子かどうかを検証する。さらに、約50症例の食道癌および胃癌組織を用いて定量的RT-PCR法にて発現異常に関する解析を行う。

(2) 同定した新規遺伝子の機能解析：分子細胞生物学的な機能解析を行ない癌細胞の特性を規定するものかどうかを検討する。遺伝子の強制発現系、RNA干渉系を用い、機能解析としては、anchorage-independent growth、細胞増殖、MTTアッセイ、ボイデンチャンバーを用いたinvasionアッセイ、wound healingによるmigrationアッセイ、抗癌剤抵抗性等に関して検討する。

(3) 組織・細胞レベルでの発現と癌幹細胞マーカーとの共局在：抗体が入手可能なものでは蛋白レベルでの発現確認を行う。抗体のないものは、GST融合蛋白質を用いて抗体を作成し、蛋白発現解析をする。40例程度の胃癌、食道癌について免疫染色を行ない、CD44, CD133, ALDH1, OLFM4を含む癌幹細胞マーカーとの局在を比較検討する。さらに、胃癌細胞株(TMK-1, MKNシリーズ, HSCシリーズ)および食道癌細胞株(TEシリーズ)を用いて、蛍光重染色にて共局在を検討する。臨床検体における免疫染色は、組織アレイによって多数症例について発現を解析し、癌の臨床病理学的事項や予後等との関連を検討するとともに、詳細な組織像との対比、胃癌では粘液形質発現との関連解析を行なう。さらに、抗癌剤治療(主として5-FU)が行われ治療成績の判明している数百例の臨床例について、同様に免疫染色を行い、治療成績との相関を解析する。

4. 研究成果

(1) CAST法による消化管癌特異的膜蛋白・分泌蛋白コード遺伝子の発現と機能解析
TM9SF3：スキルス胃癌組織およびスキルス胃癌細胞株(HSC-44PEと44As3(HSC-44PE由来高腹膜転移株))についてそれぞれ1632、1152、1152クローンを解析した。両者の比較および正常組織との比較から、TM9SF3、

ZDHHC14 等をリストアップした。TM9SF3 は、免疫染色および定量的 RT-PCR による発現解析において胃癌の約 20%で過剰発現していた。ふたつの異なるコホート（広島コホートおよび横浜コホート）において TM9SF3 の高発現は低分化非充実型胃癌患者の予後と有意に相関していた。さらに機能解析によって、細胞の浸潤に関わることが明らかとなった。

ZDHHC14: 脂質修飾のひとつであるパルミトイル化は、Ras や G 蛋白質など多くのシグナル伝達に関わる酵素に見られるが、ZDHHC14 は、このパルミトイル化酵素と考えられている。ZDHHC14 は 44As3 で高発現しており、siRNA によるノックダウンで細胞の浸潤、運動、接着が抑制された。同時に、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ および MT4-MMP の発現が抑制された。臨床検体では、ZDHHC14 の発現とステージの進行に有意な相関が見いだされた。

FKTN: 胃癌細胞株 (MKN-1, HSC57) に対する CAST 法による癌特異的分泌蛋白コード遺伝子の発現解析から、両細胞株に共通して高発現する遺伝子として、FKTN を同定した。FKTN は fukutin 蛋白をコードしており、福山型先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子である。fukutin はシグナルシーケンスを有し、分泌蛋白質であり、細胞ではゴルジに局在する。FKTN・fukutin の過剰発現は、定量的 RT-PCR では 32% (9/28)、免疫染色では 43% (297/695) の胃癌で認められ、fukutin 陽性例は、高分化腺癌に多く、深達度、リンパ節転移と有意な相関が認められた。さらに胃癌細胞株を用いた FKTN ノックダウン系による機能解析において、浸潤能には影響はなかったが、細胞増殖が有意に抑制された。胃癌の新しい診断・治療標的である可能性が示された。

PCDHB9: 胃癌細胞株 (MKN-1, MKN-28) に対する CAST 法による癌特異的膜蛋白コード遺伝子解析および種々の癌組織と正常組織における qRT-PCR 解析により、癌にはほぼ特異的に発現する遺伝子として PCDHB9 (Protocadherin beta-9) を同定した。PCDHB9 は、カルシウム依存性細胞接着分子である。PCDHB9 は、胃癌・食道癌では過剰発現するが、種々の正常臓器では発現が殆ど見られなかった。臨床症例における PCDHB9 の発現は癌の進行と相関し、PCDHB9 陽性例は陰性例に比較して有意に予後不良であった。胃癌および食道癌細胞株を用いた機能解析により、PCDHB9 は癌細胞の浸潤・運動・接着に関与することを見いだした。消化管癌の新しい診断・治療標的となる可能性が明らかとなった。

(2) 胃癌における癌幹細胞の解析

胃癌症例について、癌幹細胞のマーカーである ALDH1、CD44、CD133 の発現を検討した。それぞれ、55%、62%、9% の症例で発現が確認され、いずれもステージの進行と相関していた。多変量解析によって CD44 と CD133 はどちらも独立した予後因子であることが明らかとなった。さらに、これらのマーカーの発現を

胃癌原発巣と転移巣で比較検討したところ、ALDH1 の発現に関し分化型では差は認められなかったものの、未分化型胃癌においては、原発巣では 43% に発現が認められたのに対し、転移巣では 75% に発現しており、両者に有意差が認められた。

(3) 抗癌剤耐性癌細胞株に対する CAST 法による網羅的遺伝子の発現解析
胃癌細胞株 MKN-74 (親株と消化管癌の標準的抗癌剤 5-FU 耐性株) を対象とした CAST 法により、親株で過剰発現し、5-FU 耐性株では発現が低下する遺伝子として BST2 (Bone marrow stem cell antigen 2) を同定した。胃癌の約 30% で過剰発現し、がんの進行と相関することを見いだした。一方、細胞生物学的検討により、BST2 は EGFR/ERK を介して癌細胞の増殖・浸潤に関与するとともに、siRNA によるノックダウンで 5-FU 耐性が惹起されることを明らかにした。さらに、臨床検体を用いた検討で、術後 S-1/5-FU 療法が施行された症例では、BST2 低下例が予後不良の傾向にあった。

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 19 件)

1. Anami K, Oue N, Noguchi T, Sakamoto N, Sentani K, Hayashi T, Naito Y, Oo HZ and Yasui W: Tetraspanin 8, identified by the Escherichia coli ampicillin secretion trap, is associated with cell growth and invasion in gastric cancer. *Gastric Cancer*, 査読有, 2015 Feb 25. [Epub ahead of print] <http://http://www.springer.com/medicine/oncology/journal/10120>
2. Oue N, Naito Y, Hayashi T, Takigahira M, Kawano-Nagatsuma A, Sentani K, Sakamoto N, Oo HZ, Uraoka N, Yanagihara K, Ochiai A, Sasaki H and Yasui W: Signal peptidase complex 18, encoded by SEC11A, contributes to progression via TGF- α secretion in gastric cancer. *Oncogene*, 査読有, 33:3918-3926, 2014 DOI: 10.1038/onc.2013.364
3. Sentani K, Matsuda M, Oue N, Uraoka N, Naito Y, Sakamoto N and Yasui W: Clinicopathological significance of MMP-7, laminin $\gamma 2$ and EGFR at the invasive front of gastric carcinoma. *Gastric Cancer*, 査読有, 17:412-422, 2014 DOI:10.1007/s10120-013-0302-6
4. Uraoka N, Oue N, Sakamoto N, Sentani K, Oo HZ, Naito Y, Noguchi T and Yasui W: NR1, which encodes nardilysin protein, promotes esophageal cancer cell invasion through induction of MMP2 and MMP3 expression. *Cancer Sci*, 査読有,

- 105:134-140, 2014
DOI:10.1111/cas.12316
5. Oo HZ, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Oshima T, Yanagihara K, Oue N and Yasui W: Identification of novel transmembrane proteins in scirrhous type gastric cancer by Escherichia coli ampicillin trap (CAST) method: TM9SF3 participates in tumor invasion and serves as a prognostic factor. *Pathobiology*, 査読有, 81:138-148, 2014 DOI:10.1159/000357821
 6. Shinmei S, Hayashi T, Sakamoto N, Goto K, Sentani K, Matsubara A, Oue N, Kuniyasu H and Yasui W: Identification of PRL1, a novel diagnostic and therapeutic target for castration resistant prostate cancer by the Escherichia Coli ampicillin secretion trap (CAST) method. *Urologic Oncology*, 査読有, 32:769-778, 2014 DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.03.007
 7. Goto K, Oue N, Hayashi T, Shinmei S, Sakamoto N, Sentani K, Teishima J, Matsubara A and Yasui W: Expression of novel biomarkers identified by Escherichia coli ampicillin secretion trap: Oligophrenin-1 is associated with cell adhesion and migration in prostate cancer. *Pathobiology*, 査読有, 81:190-198, 2014 DOI:10.1159/000363345
 8. Oo HZ, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Uraoka N, Oshima T, Yanagihara K, Oue N and Yasui W: Overexpression of ZDHHC14 promotes migration and invasion of scirrhous type gastric cancer. *Oncol Rep*, 査読有, 32:403-410, 2014 DOI:10.3892/or.2014.3166
 9. Fujikuni N, Yamamoto H, Tanabe K, Naito Y, Sakamoto N, Tanaka Y, Yanagihara K, Oue N, Yasui W and Ohdan H: Hypoxia-mediated CD24 expression is correlated with gastric cancer aggressiveness by promoting cell migration and invasion. *Cancer Sci*, 査読有, 105:1411-1420, 2014 DOI:10.1111/cas.12522.
 10. Reynolds A, Wharton N, Parris A, Mitchell E, Sobolewski A, Bigwood L, El Hadi A, Munsterberg A, Kewis M, Speakman C, Stebbings W, Wharton R, Sargen K, Tighe R, Jamieson C, HERNON J, Kapur S, Oue N, Yasui W and Williams M: Canonical Wnt signals with suppressed TGFbeta/BMP pathways promote renewal of the native human colonic epithelium. *Gut*, 査読有, 63:610-623, 2014 DOI: 10.1136/gut.jnl-2012-304067
 11. Mori R, Yoshida K, Tanahashi T, Yawata K, Kato J, Okumura N, Tsutani Y, Okada M, Oue N and Yasui W: Decreased FANCD3 caused by 5FU contributes to the increased sensitivity to oxaliplatin in gastric cancer cells. *Gastric Cancer*, 査読有, 16:345-354, 2013 DOI:10.1007/s10120-012-0191-0
 12. Onoyama M, Kitadai Y, Tanaka Y, Yuge R, Shinagawa K, Tanaka S, Yasui W and Chayama K: Combining molecular targeted drugs to inhibit both cancer cells and activated stromal cells in gastric cancer. *Neoplasia*, 査読有, 15:1391-1399, 2013 <http://www.neoplasia.com/>
 13. Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K, Sentani K, Oue N and Yasui W: Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. *Pathol Int*, 査読有, 62:112-119, 2012 DOI:10.1111/j.1440-1827.2011.02760.x
 14. Takami H, Sentani K, Matsuda M, Oue N, Sakamoto N and Yasui W: Cytokeratin expression profiling in gastric carcinoma: clinicopathologic significance and comparison with tumor-associated molecules. *Pathobiology*, 査読有, 79:154-161, 2012 DOI:10.1159/000335694
 15. Sentani K, Oue N, Naito Y, Sakamoto N, Anami K, Oo HZ, Uraoka N, Aoyagi K, Sasaki H and Yasui W: Upregulation of HOXA10 in gastric cancer with the intestinal mucin phenotype: Reduction during tumor progression and favorable prognosis. *Carcinogenesis*, 査読有, 33:1081-1088, 2012 DOI:10.1093/carcin/bgs121
 16. Oue N, Noguchi T, Anami K, Kitano S, Sakamoto N, Sentani K, Uraoka N, Aoyagi K, Yoshida T, Sasaki H and Yasui W: Cytokeratin 7 is a predictive marker for survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 査読有, 19:1902-1910, 2012 DOI:10.1245/s10434-011-2175-4
 17. Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, Yamazaki Y, Watanabe S, Suzuki K, Suzuki K, Sentani K, Yasui W, Rakugi H, Isaka Y and Tsukita S: Deficiency of claudin-18 causes paracellular H⁺ leakage, up-regulation of interleukin-1beta, and atrophic gastritis in mice. *Gastroenterology*, 査読有, 142:292-304, 2012 DOI:10.1053/j.gastro.2011.10.040
 18. Sakamoto N, Oue N, Sentani K, Anami K,

- Uraoka N, Oo HZ, Naito Y, Hinoi T, Ohdan H, Yanagihara K, Aoyagi K, Sasaki H and Yasui W: Liver-intestine cadherin induction by epidermal growth factor receptor is associated with intestinal differentiation of gastric cancer. *Cancer Sci*, 査読有, 103:1744-1750, 2012
DOI:10.1111/j.1349-7006.2012.02353.x
19. Naito Y, Oue N, Hinoi T, Sakamoto N, Sentani K, Ohdan H, Yanagihara K, Sasaki H and Yasui W: Reg IV is a direct target of intestinal transcription factor CDX2 in gastric cancer. *PLoS One*, 査読有, 2012;7(11):e47545.
DOI:10.1371/journal.pone.0047545
- [学会発表] (計 26 件)
1. Yasui W: Molecular pathology of cancer cell growth and progression in gastrointestinal cancer. International Symposium on Tissue Microenvironmental Modulators, Tokyo, Japan, March 14, 2015
 2. Yasui W: Novel biomarkers and therapeutic targets of gastrointestinal cancer identified through transcriptome dissection. The 2nd International Symposium of Hiroshima Research Center for Healthy Ageing, Hiroshima, Japan, March 13, 2015
 3. 安井 弥: 世界の胃癌診療における日本の病理の役割: 過去・現在・未来. 第 87 回日本胃癌学会総会、広島、3 月 4-6 日, 2015
 4. Yasui W: Novel biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. The 7th Annual Scientific Meeting of the Singapore Gastric Cancer Consortium, Singapore, Singapore, July 23-24, 2014
 5. 安井 弥: トランスクリプトームダイセクションによって同定した胃がんの新規診断・治療標的. 第 73 回日本癌学会学術集会、横浜、2014 年 9 月 25-27 日
 6. 向井正一朗: 胃癌における BST2 の発現と機能. 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、9 月 25-27 日、2014
 7. 大上直秀: ポドプラニン は食道扁平上皮癌において放射線化学療法の効果予測に有効である. 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、9 月 25-27 日、2014
 8. 大上直秀: SAGE 法・CAST 法から明らかとなった胃癌における分泌および細胞表面蛋白と胃型・腸型形質との関連. 第 103 回日本病理学会総会、広島、4 月 24-26 日、2014
 9. Yasui W: Novel biomarkers and therapeutic targets of gastric cancer. The 4th JCA-AACR Special Joint Conference, Urayasu, Japan, December 16-18, 2013
 10. Onoyama M: Combining molecular target drugs to inhibit cancer-stromal cell interaction in gastric cancer. The 4th JCA-AACR Special Joint Conference, Urayasu, Japan, December 16-18, 2013
 11. Yasui W: HP and carcinogenesis -Pathogenesis and novel diagnostic and therapeutic target. 10th International Gastric Cancer Congress, Verona, Italy, June 19-22, 2013
 12. Yasui W: Biomarker for gastric cancer. Commemorative Symposium for the 2nd anniversary of SNUCH (Seoul National University Cancer Hospital), Seoul, Korea, April 12-13, 2013
 13. Oue N: SEC11A contributes to malignant progression through promotion of EGF and TGF- α secretion. The 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington D. C., USA, April 6-10, 2013
 14. 浦岡直礼: SAGE 法による食道扁平上皮癌の新規マーカーNRD1 の同定. 第 72 回日本癌学会学術総会、横浜、10 月 3-5 日、2013
 15. Htoo Zarni Oo: 高腹膜播種能を有するスキルス胃癌細胞株 44As3 を用いた CAST 解析. 第 102 回日本病理学会総会、札幌、6 月 6-8 日、2013
 16. 大上直秀: CAST 法を用いた胃癌細胞表面マーカーの同定: TSPAN8 の胃癌における解析. 第 102 回日本病理学会総会、札幌、6 月 6-8 日、2013
 17. 安井 弥: スキルス胃癌の分子病理と治療標的. 第 85 回日本胃癌学会総会、大阪、2 月 27 日-3 月 1 日、2013
 18. 安井 弥: 胃癌の分子・遺伝子を標的とした診断. 第 85 回日本胃癌学会総会、大阪、2 月 27 日-3 月 1 日、2013
 19. 安井 弥: これからの日本の胃癌はどうか: 病理学的見地から. 第 85 回日本胃癌学会総会、大阪、2 月 27 日-3 月 1 日、2013
 20. Yasui W: Molecular targets for diagnosis and therapeutics of gastric cancer - Present and future. The 17th Japan-Korea Cancer Research Workshop, Busan, Korea, November 30-December 1, 2012
 21. Yasui W: Novel biomarkers of gastric cancer identified by SAGE data analysis. Korea-Japan Cancer Workshop on Gastric Cancer and Liver Cancer, Busan, Korea, November 30, 2012
 22. Oue N: Alteration of microRNA expression in gastrointestinal cancer. The 22nd Hiroshima Cancer Seminar and

- the 4th Japanese Association for RNA interference Joint International Symposium “MicroRNAs in cancer”, Hiroshima, Japan, August 30, 2012
23. Yasui W: Molecular pathology of gastric cancer - microRNA and novel diagnostic & therapeutic targets. The 96th Annual Meeting of the German Society of Pathology, Berlin, Germany, May 31-June3, 2012
 24. 安井 弥: 胃癌研究のマイルストーンと今後の展望 Milestone and future of gastric cancer research. 第71回日本癌学会学術総会、9月19-21日、札幌、2012
 25. 安井 弥: 消化管がんの新規診断・治療開発に向けた分子病理学的アプローチ. 第21回日本がん転移学会学術集会・総会、7月12-13日、広島、2012
 26. 安井 弥: 統括病理学の現状と展望: 消化管がんの発生と制御・形態の理解における統括病理学. 第101回日本病理学会総会、4月26-28日、東京、2012

[図書] (計 1件)

1. Yasui W, Que N, Sentani K and Tan DF: Lippincott Williams & Wilkins, Principle of molecular diagnostics and personalized cancer medicine, 2013, pp356-367

[産業財産権]

○取得状況 (計 0件)

[その他]

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/byori1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安井 弥 (YASUI WATARU)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号: 40191118

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

大上 直秀 (OUE NAOHIDE)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授

研究者番号: 60346484

國安 弘基 (KUNIYASU HIROKI)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号: 00253055