

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591407

研究課題名(和文)造血器腫瘍におけるゲノム構造異常とキメラ転写産物の多様性の解明と臨床応用

研究課題名(英文) Genomic alterations and molecular diversity of chimeric genes in hematologic malignancies

研究代表者

滝 智彦 (Taki, Tomohiko)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：50322053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：非コード遺伝子PVT1の新しいキメラ転写産物として多発性骨髄腫細胞株RPMI8226からPVT1-WWOXを同定した。さらに、PVT1が存在する8q24領域に高度増幅を有する急性骨髄性白血病(AML)の臨床検体からはPVT1-NSMCE2を同定した。一方、同様に8q24高度増幅を有するAML細胞株からは、もう一方のNSMCE2が関与するBF104016-NSMCE2を同定した。別の新しいタイプのキメラ遺伝子として、リボソーム遺伝子RN28S1が関与する3種類のキメラ転写産物を同定した。これまで知られていなかったこのようなキメラ転写産物の腫瘍発生における役割を明らかにしていくことが重要である。

研究成果の概要(英文)：Noncoding gene, PVT1 was frequently rearranged in multiple myeloma, and the PVT1-WWOX was identified in RPMI8226 cell line. We further identified another fusion transcript of PVT1, PVT1-NSMCE2, in acute myeloid leukemia (AML) having highly genomic amplification with 8q24. Novel fusion partner of PVT1, NSMCE2, also created BF104016-NSMCE2 fusion transcript in an AML cell line. On the other hand, we identified another type of fusion transcript involving ribosomal DNA. Three fusion transcripts involving RN28S1 were identified in T-cell acute lymphoblastic leukemia, Burkitt lymphoma, and multiple myeloma, respectively. Further analysis is needed to clarify the role of these novel types of fusion transcript in tumorigenesis.

研究分野：血液・腫瘍学、分子遺伝学

キーワード：がん ゲノム キメラ遺伝子 非コード遺伝子 リボソーム遺伝子

1. 研究開始当初の背景

造血器腫瘍ではこれまで多くの染色体転座が解析され、臨床像との関連が明らかにされてきた。しかし、染色体分析や FISH 解析などの通常の解析レベルでは同一と考えられる染色体異常の中に、さまざまな異なる異常が含まれていることを最近我々は見出した。

(1) 8q24 転座と免疫グロブリン遺伝子(IG)転座

8q24 転座は、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫で高頻度にみられる染色体転座であり、MYC 遺伝子が転座相手遺伝子により活性化されることが発癌に重要であると一般に考えられている。しかし、多発性骨髄腫でみられる 8q24 転座を詳細に解析したところ、その切断点がこれまで考えられていた MYC 遺伝子ではなく、そのすぐ近傍の PVT1 遺伝子内にある例が高頻度に存在した。そのうちの 1 例の t(8;13)(q24;q13)からは PVT1 と NBEA の融合遺伝子を同定した。メッセージレベルでの PVT1-NBEA キメラ転写産物も同定しており、PVT1 が 8q24 転座に関与する重要な遺伝子の 1 つであることを明らかにした。

また、t(6;14)(q15;q32.3)を有する B 細胞性リンパ腫からは、IGH-BACH2 キメラ転写産物を同定した。IGH 転座では通常キメラ転写産物は発現していないと考えられ、ほとんどの解析がゲノムレベルでしか行われていない。しかし、IGH-BACH2 の同定は、IG 転座が、これまで考えられていたような IG 遺伝子のプロモーターやエンハンサーによる相手遺伝子の活性化という機序だけではない可能性を示唆する。

(2) キメラ遺伝子産物の多様性

キメラ転写産物の形成が高頻度でみられる白血病などでも、染色体レベルではわからない多様なキメラ転写産物をこれまで多く同定している。

2. 研究の目的

造血器腫瘍では多くの病型特異的な染色体異常が存在し、これらの多くは予後と密接に関係する。しかし、染色体レベルでは同一の異常と考えられる場合でも、遺伝子レベルで見ると必ずしも同じではない。全く異なる遺伝子が同一の染色体異常に関与している場合、融合点の違いや alternative splicing によるさまざまなキメラ転写産物の存在、正常な遺伝子の発現と思われる中のアイソフォームの違いなどがあり、そのような違いが予後などに影響することも最近少しずつ報告されている。本研究では、従来あまり関心が向けられなかったこのような遺伝子異常や発現の細部を明らかにし、腫瘍病態における遺伝子異常の真の意義を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 非コード遺伝子 PVT1 が関与する新しいタイプのキメラ転写産物の同定

3 種類のプローブセットを用いた FISH 法による詳細な解析を行い、8q24 の PVT1 遺伝子内に切断点を有する検体について、Affymetrix 社の SNP アレイ (SNP6.0) 解析による PVT1 および転座相手領域でのコピー数変化情報から転座相手遺伝子を同定し、RT-PCR 法によるキメラ転写産物の同定を行った。

(2) リボゾーム RNA が関与する新しいタイプのキメラ転座産物の同定

BCL11 遺伝子を標的として cDNA バブル PCR 法を行った。同定されたキメラ転写産物について、さまざまな造血器腫瘍細胞株を用いて RT-PCR を行い、更に新規のキメラ転写産物を同定した。

(3) 高度増幅領域で形成されるキメラ転写産物の同定

Affymetrix 社の SNP アレイ (SNP6.0) を用いてゲノムコピー数の解析を行った。8q24 に観察された高度増幅領域のコピー数変化の境界に存在する遺伝子を同定し、さまざまな組み合わせによる RT-PCR を行った。

(4) 次世代シーケンサーを用いた未知のキメラ転写産物の探索

イルミナ社の次世代シーケンサー (HiSCAN) をにより、ペアエンドの RNA シーケンスを行った。

4. 研究成果

(1) 非コード遺伝子 PVT1 が関与する新しいタイプのキメラ転写産物

8q24 異常を有する多発性骨髄腫の解析から、der(16)t(16;22)ins(16;8)(q23;q24)を有する RPMI8226 細胞株において新規に PVT1-WWOX を同定した。PVT1-WWOX では、以前に同定した PVT1-NBEA と同様に、PVT1 のエクソン 1 が WWOX と融合していたが、WWOX の融合は 9 個のエクソンからなる WWOX のエクソン 9 で生じており、WWOX のほとんどの領域は欠失していた。キメラ遺伝子における PVT1 の役割については今後さらに検討が必要である。

(2) リボゾーム RNA が関与する新しいタイプのキメラ転座産物

t(6;14)(q25;q32)を有し、14q32 の切断点が BCL11B 遺伝子のごく近傍にあることが判明した小児の T 細胞性急性リンパ性白血病症例を解析したところ、リボゾーム RNA をコードする RN28S1 遺伝子と BCL11B の融合転写産物を同定した。この転写産物は、観察された転座以外の機序で形成されていると考えられた。さらにさまざまなタイプの造血器腫瘍細胞株 24 株を用いて検討したところ、IGK、COG1 と RN28S1 が融合する転写産物を同定した。RN28S1 が関与するキメラ遺伝子としては BCL6 との融合が報告されているが、その腫瘍化における意義については検討されていない。RN28S1 は蛋白質に翻訳されず、そして 3 つの融合相手遺伝子における融合点

は全てエクソン内であった。また、*BCL11B* と *RN28S1* の融合は正常の転写方向とは逆向きに起こっていた。したがって、このような形での融合を形成することにより、相手遺伝子の正常な機能が阻害されることが腫瘍化に関与している可能性が示唆できる。今回同定した3種類の *RN28S1* との融合遺伝子の機能は不明であるが、いずれも腫瘍発生への関与が推察できるいくつかの報告がある。また、*RN28S1* そのものも腫瘍発生に関与する報告があり、今回同定したキメラ転写産物が腫瘍発生に何らかの役割をしていることが示唆される。

(3) 高度増幅領域で形成されるキメラ転写産物

Homogeneously staining regions (HSRs) や double minute chromosomes (DMs) など高度ゲノム増幅領域の中で形成されている2種類の新規キメラ転写産物を同定した。急性骨髄性白血病ではしばしば 8q24 の高度増幅では、ぞうふくはある領域の単純な増幅ではなく、複数の領域の複雑な組み合わせによって形成されている。1 臨床検体及び細胞株における 8q24 増幅を詳細に検討し、まずその増幅単位の境界に存在する遺伝子を抽出した。それらの無機と構造を検討し、キメラ遺伝子を形成する可能性が考えられる遺伝子についてプライマーを設定し、さまざまな組み合わせでの RT-PCR によって、臨床検体から *PVT1-NSMCE2*、細胞株から *BF104016-NSMCE2* という2種類の新規のキメラ遺伝子を同定した。*PVT1* と *BF104016* はいずれも非コード遺伝子であるが、両者に共通した *NSMCE2* は染色体再構成を抑制する働きが知られている。非コード遺伝子との融合により *NSMCE2* の機能が抑制されることがゲノム不安定性に繋がり、chromothripsis (染色体破碎) によって説明されるようなこのような高度の複雑な増幅に関与している可能性が示唆された。

(4) 次世代シーケンサーを用いた未知のキメラ転写産物の探索

t(11;19)(q23;p13), t(8;16)(p11;p13) などの既知のキメラ遺伝子の存在が予想される染色体異常でありながら、従来のさまざまな方法によってキメラ転写産物を同定できなかった検体、11p15 転座での *NUP98*、11q23 転座の *MLL* など、既知の遺伝子の関与が予想されるにもかかわらず、cDNA バブル PCR 法などでのキメラ遺伝子の同定ができなかった合計 16 検体について RNA シーケンスを行った。しかし、当初の解析では目的のキメラ転写産物と思われるものは同定できなかった。100bp のペアエンドでのシーケンスで 2 億リードのシーケンスを読み、理論的には検体あたり 1~2000 万リードを読んでいる条件であったため、通常は十分に目的の産物が同定できると考えられる条件だった。その後再度別の複数のプログラムを用いて同様の解析を行ったが、やはり結果は同様だった。一

方、同時に研究分担者が行った RNA シーケンスでは、染色体転座に基づく新規の *JAK2* 関連キメラ転写産物を同定することに成功したが、その配列は 2 億リードのシーケンス中きわめて少数であった。この結果を合わせて考えると、RNA シーケンスを成功させるためには、使用する検体の質、腫瘍の種類、形成されているキメラ転写産物の種類など、さまざまな要因が影響していると考えられ、今回の結果は今後のために最適条件を検討するための重要な示唆を与えてくれるものと思われた。

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 15 件)

1. Kawamura M, Taki T, Kaku H, Ohki K, Hayashi Y. Identification of SPAG9 as a novel *JAK2* fusion partner gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia with t(9;17)(p24;q21). *Genes Chromosomes Cancer* 54: 401-408, 2015
2. Chinen Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Taki T, Maegawa S, Tatekawa S, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. 8q24 amplified segments involve novel fusion genes between *NSMCE2* and long noncoding RNAs in acute myelogenous leukemia. *J Hematol Oncol* 7: 68, 2014
3. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Shiba N, Ohki K, Hayashi Y, Yamashita Y, Shimada A, Tanaka S, Adachi S. *EVII* overexpression is a poor prognostic factor in pediatric patients with mixed lineage leukemia-*AF9* rearranged acute myeloid leukemia. *Haematologica* 99: e225-227, 2014
4. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Tanaka S, Adachi S. Prognostic implications of *CEBPA* mutations in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Blood Cancer J* 4: e226, 2014
5. Nakahata S, Ichikawa T, Maneesaay P, Saito Y, Nagai K, Tamura T, Manachai N, Yamakawa N, Hamasaki M, Kitabayashi I, Arai Y, Kanai Y, Taki T, Abe T, Kiyonari H, Shimoda K, Ohshima K, Horii A, Shima H, Taniwaki M, Yamaguchi R, Morishita K. Loss of *NDRG2* expression activates *PI3K-AKT* signalling via *PTEN* phosphorylation in *ATLL* and other cancers. *Nat Commun* 5: 3393, 2014
6. Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh

K, Sato A, Takahashi H, Hori H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) and Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). *Br J Haematol* 166: 295-298, 2014

7. Kobayashi S, Taki T, Nagoshi H, Chinen Y, Yokokawa Y, Kanegane H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of novel fusion genes with 28S ribosomal DNA in hematologic malignancies. *Int J Oncol* 44: 1193-1198, 2014

8. Chinen Y, Taki T, Tsutsumi Y, Kobayashi S, Matsumoto Y, Sakamoto N, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Ohno H, Uike N, Taniwaki M. The leucine twenty homeobox (LEUTX) gene, which lacks a histone acetyltransferase domain, is fused to KAT6A in therapy-related AML with t(8;19)(p11;q13). *Genes Chromosomes Cancer* 53: 299-308, 2014

9. Sano H, Shimada A, Tabuchi K, Taki T, Murata C, Park M, Sotomatsu Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. WT1 mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: A study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 98: 437-445, 2013

10. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res* 37: 1021-1026, 2013

11. Tsutsumi Y, Chinen Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Nishida K, Kobayashi S, Yokokawa Y, Taki T, Sasaki N, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Deletion or methylation of CDKN2A/2B and PVT1 rearrangement occur frequently in highly aggressive B-cell lymphomas harboring 8q24 abnormality. *Leuk Lymphoma* 54: 2760-2764, 2013

12. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park M, Jo A, Mitani S, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 related gene expression signature is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group Cooperative Study Group. *Genes Chromosomes Cancer* 52: 683-693, 2013

13. Shimada A, Taki T, Koga D, Tabuchi K, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto

I, Adachi S, Kojima S, Hayashi Y. High WT1 mRNA expression after induction chemotherapy and FLT3-ITD have prognostic impact in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 96: 469-476, 2012

14. Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nitta M, Otsuki T, Nishida K, Okuda K, Sakamoto N, Kobayashi S, Yamamoto-Sugitani M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. *Cancer Res* 72: 4954-4962, 2012

15. Taga T, Moriya Saito A, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigawasa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 120: 1810-1815, 2012

[学会発表](計14件)

1. Yoshiaki Chinen, Natsumi Sakamoto, Hisao Nagoshi, Tomohiko Taki, Satoru Kobayashi, Kazuhiro Nishida, Saori Maegawa, Miki Kiyota, Shinsuke Mizutani, Yuji Shimura, Mio Sugitani, Tsutomu Kobayashi, Yosuke Matsumoto, Shigeo Horiike, Junya Kuroda, Masafumi Taniwaki. PVT1-NSMCE2 fusion gene enhances BCL-XL expression and drug resistance in leukemic cells. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014年10月31日~11月2日

2. Chinen Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Taki T, Kobayashi S, Nishida K, Maegawa S, Nakayama R, Kiyota M, Mizutani S, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Yokota Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Novel fusion transcripts PVT1-NSMCE2 and BF104016-NSMCE2 resulting in depletion of NSMCE2 protein in acute myeloid leukemia harboring 8q24 amplicons. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013

3. Yoshiaki Chinen, Natsumi Sakamoto, Hisao Nagoshi, Tomohiko Taki, Satoru Kobayashi, Kazuhiro Nishida, Ryuko Nakayama, Shinsuke Mizutani, Yuji Shimura, Miki Kiyota, Mio Sugitani, Tsutomu Kobayashi, Yosuke Matsumoto, Junya Kuroda, Shigeo Horiike, Masafumi Taniwaki. Identification of novel fusion of NSMCE2 in acute myeloid leukemia harboring 8q24 amplification. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月11日~13日

4. 横川裕一, 滝智彦, 秋山政晴, 山岡正慶, 横井健太郎, 湯坐有希, 谷脇雅史, 井田博

幸：急性リンパ性白血病に対する維持療法中に発症したランゲルハンス組織球症におけるクローナリティの解析．第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会，横浜，2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日

5. Hisao Nagoshi, Tomohiko Taki, Kazuhiro Nishida, Natsumi Sakamoto, Junya Kuroda, Satoru Kobayashi, Yoshiaki Chinen, Yuichi Yokokawa, Mio Sugitani, Tsutomu Kobayashi, Yosuke Matsumoto, Shigeo Horiike, Masafumi Taniwaki. Novel chimeric gene of PVT1 with WWOX in multiple myeloma with 8q24 abnormality. 第 74 回日本血液学会学術集会，京都，2012 年 10 月 19 日～21 日

6. Yuichi Yokokawa, Tomohiko Taki, Masaharu Akiyama, Satoru Kobayashi, Hisao Nagoshi, Yoshiaki Chinen, Hiroyuki Ida, Masafumi Taniwaki. Clonality in T-ALL and Langerhans cell histiocytosis cells by TCR rearrangement and NOTCH1 mutation. 第 74 回日本血液学会学術集会，京都，2012 年 10 月 19 日～21 日

7. Satoru Kobayashi, Tomohiko Taki, Hisao Nagoshi, Yoshiaki Chinen, Yuichi Yokokawa, Hirokazu Kanegane, Yosuke Matsumoto, Junya Kuroda, Shigeo Horiike, Kazuhiro Nishida, Masafumi Taniwaki. Identification of novel fusion genes with 28S ribosomal DNA in hematologic malignancies. 第 74 回日本血液学会学術集会，京都，2012 年 10 月 19 日～21 日

8. Norio Shiba, Hitoshi Ichikawa, Tomohiko Taki, Myoung-ja Park, Aoi Jo, Sachiyo Mitani, Akira Shimada, Manabu Sotomatsu, Hirokazu Arakawa, Ken Tabuchi, Souichi Adachi, Akio Tawa, Keizo Horibe, Masahiro Tsuchida, Ryoji Hanada, Ichiro Tsukimoto, Yasuhide Hayashi. NUP98-NSD1 related gene expression signature is associated with a poor prognosis in pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会，京都，2012 年 10 月 19 日～21 日

9. 名越久朗, 滝 智彦, 西田一弘, 坂元奈津美, 小林 覚, 知念良顕, 横川裕一, 杉谷未央, 古林 勉, 松本洋典, 黒田純也, 堀池重夫, 谷脇雅史: 8q24 異常をもつ多発性骨髄腫における PVT1 と WWOX の新規融合遺伝子の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日

10. 横川裕一, 滝 智彦, 秋山政晴, 小林 覚, 名越久朗, 知念良顕, 井田博幸, 谷脇雅史: 急性リンパ性白血病に対する維持療法中に発症したランゲルハンス組織球症におけるクローナリティの解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日

11. 小林 覚, 滝 智彦, 名越久朗, 知念良顕, 横川裕一, 金兼弘和, 松本洋典, 黒田純也, 堀池重夫, 西田一弘, 谷脇雅史: 造血器腫瘍における 28S リボゾーム DNA が関与する新しいタイプの融合遺伝子の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日

12. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park M, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 related gene expression signature is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 6-9, 2012

13. Taki T, Kim HJ, Ohtake S, Cho BS, Kiyoi H, Min WS, Asou N, Choi SY, Miyazaki Y, Kim YK, Sakamaki H, Cheong JW, Honda S, Miyawaki S, Taniwaki M, Kim HJ, Naoe T, Min YH. Incidence and clinical features of core binding factor acute myeloid leukemia: A collaborative study of the Japan Adult Leukemia Study Group and the Korean Society of Hematology. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 6-9, 2012

14. Nagoshi H, Taki T, Nishida K, Kuroda J, Chinen Y, Kobayashi S, Yokokawa Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Identification of the novel chimeric gene, PVT1-WWOX, in multiple myeloma with 8q24 abnormality. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 6-9, 2012

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
滝 智彦 (TAKI, Tomohiko)
京都府立医科大学・医学研究科・講師
研究者番号：50322053

(2)研究分担者

川村 眞智子 (KAWAMURA, Machiko)

公益財団法人東京都医学研究所・研究員

研究者番号： 8 0 4 5 0 5 9 2