

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592530

研究課題名(和文) 婦人科癌転移の特異的糖鎖構造解析と認識糖鎖抗原をターゲットする新規治療抗体の開発

研究課題名(英文) Establishment of an antibody that targets carbohydrate structures specific to metastatic gynaecological malignancies

研究代表者

鈴木 淳 (Suzuki, Atsushi)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：00255514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々が作製したヒトHMMC-1抗体は婦人科癌、中でも子宮体癌に特異的に抗腫瘍効果を示した。この抗体は子宮体癌の細胞に対しては増殖抑制効果を示し、異なる転移能を有する細胞では、より高い転移能を持つ細胞に対して、より強い増殖抑制効果を示した。その増殖能の差は細胞周期の影響によらないことを示した。さらにHMMC-1抗体の認識糖鎖抗原を質量分析で解明した。反応タンパクの抗原解析では少なくとも糖タンパク質のCD166およびCD49であることが判明した。今後の新たな治療戦略として、子宮体癌の中でもCD166発現の上昇を示す症例には、HMMC-1抗体の分子標的治療薬の治療的役割を期待する結果となった。

研究成果の概要(英文)：We established the humanized HMMC-1 antibody which recognizes gynecologic cancers and demonstrates specific anti-tumor activity towards endometrial cancer. In vitro, the antibody demonstrated anti-tumor activity towards endometrial cancer cells with differing lymph node metastasis potential and demonstrated even greater cell proliferation inhibitory effects towards the cell line with greater metastatic potential. Cell cycle analysis demonstrated that this difference in proliferation inhibition was not due to differences in proliferation or cell cycle. In addition, we elucidated the carbohydrate antigen recognized by the HMMC-1 antibody. Using mass spectrometry, we showed that the HMMC-1 antibody recognizes CD 166 and CD 49. Our research thus delineates the future possibility of clinical treatments based on HMMC-1 antibody administration as molecular target therapy towards endometrial cancer cases that demonstrate elevated CD 166 expression levels.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：糖鎖抗原 抗体

1. 研究開始当初の背景

婦人科癌のリンパ節転移陽性例は有意に予後不良であり、様々な治療法に対して難治性である。治療面においても、進行癌で発見された症例は再発のリスクも高く、特にリンパ節転移巣は従来の抗癌剤治療のみでは制御は困難なことが多く、より有効な治療法は重要な目標となる。本研究ではリンパ節転移に対する新たな治療戦力として転移腫瘍の認識糖鎖抗原をターゲットとする新規分子標的治療薬の開発を目的とした。臨床的にも癌特異的抗体を利用したリンパ節転移をターゲットした新たな治療薬の開発が期待される。

2. 研究の目的

婦人科癌の中でも子宮体癌は食生活の欧米化の伴い増加傾向にあり、その主な治療法は手術治療に加え、放射線療法や化学療法があるが、その効果が他の婦人科癌で代表される子宮頸癌や卵巣癌に比べて効果が乏しい面もある。したがって、癌特異的抗体を併用して化学療法の効果を高めることや、抗体としての新しい治療薬を開発することは臨床的には意義が大きい。

本研究では癌化に伴い発現する糖鎖抗原に対して高い特異性を有するヒトモノクローナル抗体を作製し、婦人科腫瘍の癌細胞を選択的に阻害する抗体療法の開発を行った。生体内で機能効果を示す分子標的治療薬の抗体の多くは糖鎖構造を認識抗原としているため、リンパ節転移巣で発現される特異的な糖鎖構造を認識する抗体の選別を行う。

まずは婦人科癌の転移と関連する糖鎖バイオマーカーを同定するため、レクチンマイクロアレイを利用し、生体試料での糖鎖の比較発現解析を行ない、糖鎖構造の推定を行う。Glycoblotting 法を利用して、治療ターゲットの糖鎖構造を選別し、糖鎖構造を有する腫瘍細胞を精製して免疫原免疫原としてマウスの免疫にて新たなモノクローナル抗体を作製する。さらに抗腫瘍効果を示す抗体の選別を行い、作製した抗体の認識抗原を同定すると同時に、腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果を確認し、その分子レベルでのメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 婦人科癌の転移関連糖鎖構造を有する腫瘍細胞の特定

糖鎖構造のプロファイリングを解析可能とする技術開発されたレクチンマイクロアレイを利用して、生体試料での糖鎖の比較発現解析を行ない、糖鎖構造の推定を行なった。さらに glycoblotting 法にてリンパ節転移腫瘍細胞の表面糖鎖を捕捉し、高速定量的糖鎖解析にて糖鎖構造の細胞を精製した。

(2) 新規ヒトモノクローナル抗体の作製

上記方法にて精製した腫瘍細胞を免疫原として完全ヒト型抗体を産生する KM mouse に投与し、従来方法にてヒトモノクローナル抗体を作製した。リンパ節転移の癌細胞のみを高い確率で認識するヒト型モノクローナル抗体を作製した。

(3) モノクローナル抗体の抗腫瘍効果の検討

作製したヒトモノクローナル抗体の機能評価には異なるリンパ節転移能を有する細胞を利用して *in vitro* で検討した。モノクローナル抗体の治療ターゲットの糖鎖構造を選別し、質量分析にて糖鎖構造を特定した。

4. 研究成果

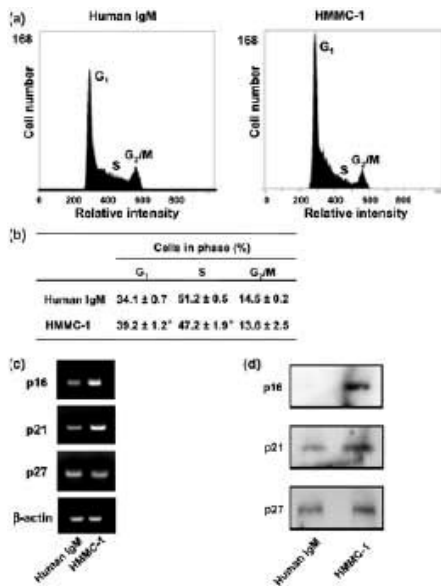
(1) 婦人科癌を特異的に認識する新規ヒトモノクローナル抗体の作製

生体試料での糖鎖の比較発現解析を行ない、婦人科癌の転移腫瘍細胞にはフコシル化糖鎖抗原が重要であることを特定し、糖鎖構造の推定を行なった。さらにこのような糖鎖構造を発現するリンパ節転移細胞を認識する新規のヒトモノクローナル抗体の HMMC-1 を作製した。HMMC-1 抗体は婦人科癌の中でも子宮体癌に対して特異的に認識することが判明した。

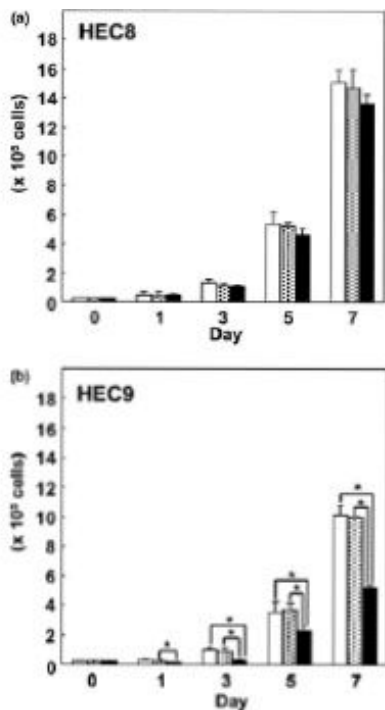
(2) モノクローナル抗体の抗腫瘍効果の検討

今までの研究で子宮体癌 Hec-1A 細胞を用いて高転移性の Hec 9 細胞および低転移性の Hec 8 細胞と異なる転移能を有する細胞株を樹立した。この細胞を用いた *in vitro* proliferation assay では HMMC-1 抗体は両細胞に対して増殖抑制効果を示したが、より高い転移能を示す Hec 9 細胞に対しては、より強い増殖抑制効果を示した。細胞間での細胞周期の影響を除外するため、cell cycle analysis を用いて、この増殖抑制効果は増殖能の差に影響されないことを示した。

(図 1) Hec 8 および Hec 9 細胞を用いた *in vitro* proliferation assay。HMMC-1 抗体またはヒト IgM を培養上清に添付し細胞数を検討した。Hec 8 細胞 (a) より Hec 9 細胞 (b) に対しての細胞増殖抑制効果が強かった。



(図2) Hec 8 および Hec 9 細胞を用いた cell cycle analysis。細胞周期の各段階の細胞を propidium iodide 染色および flow cytometry にて解析した。(a), (b) HMMC-1 抗体またはヒト IgM で処理して 24 時間後には細胞間に差がないことを確認した。(c) p16, p21, p27 の RT-PCR および (d) western blotting では細胞間では差がないことを確認した。



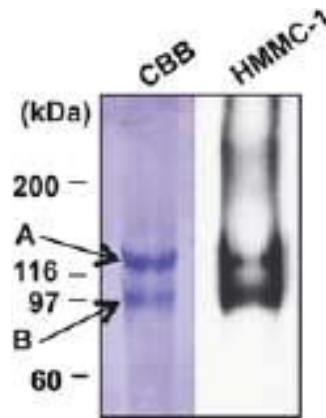
(3) 抗原解析

HMMC-1 抗体の反応タンパクを質量分析にて、抗原解析では少なくとも糖タンパク質の CD166 および CD49 であることが判明した。本抗体が特異的に認識する糖鎖抗原はフコ

シル化コア 1 型の O 型糖鎖構造であり、その抗原決定構造が Fuc 1 2Gal 1 4GlcNAc 1 3Gal 1 3GalNAc Ser/Thr であることを解明した。

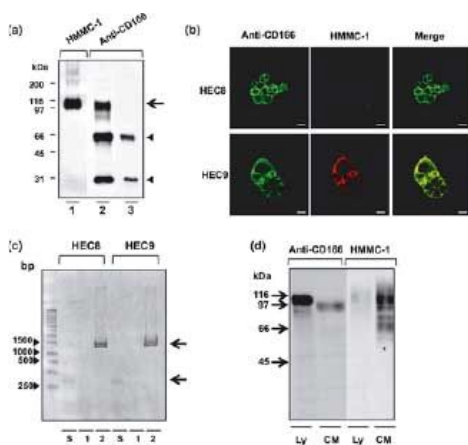
高転移性の Hec 9 細胞を SDS-gel 電気泳動し、HMMC-1 反応タンパク成分をさらに UEA-1 カラムクロマトグラフィーにて精製した。トリプシン処理後に AXIMA-CFR plus MALDI-TOF 質量分析し、MASCOT 解析にてそのタンパク同定を行った。その結果、HMMC-1 抗体の反応タンパクは CD166 および CD49 であることが判明した。

(図3) SDS-gel 電気泳動し、HMMC-1 反応タンパク成分をさらに UEA-1 カラムクロマトグラフィーにて精製した。(a) 精製された成分の Coomassie blue 染色および (b) 免疫沈降。

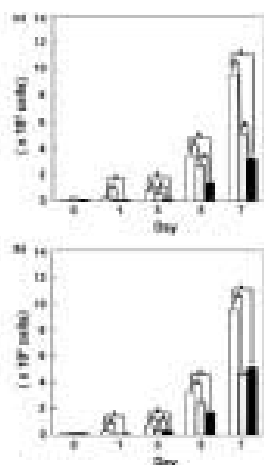


さらに HMMC-1 抗体の認識糖鎖抗原構造が Fuc 1 2Gal 1 4GlcNAc 1 3Gal 1 3GalNAc Ser/Thr であることを解明した。この糖鎖抗原を発現する糖転移酵素の 1,2FucT1, Core1 1,3GlcNAcT, 1,3GalT5, および 1,4GalT1 の発現解析を Hec 8 および Hec 9 細胞で行い、より転移能が高い Hec 9 細胞では extended core 1 構造を決定する Core1 1,3GlcNAcT 酵素の発現上昇を認め、その酵素の発現が本抗体の認識糖鎖構造を合成する上で重要であることを確認した。さらにこの糖鎖抗原はフコシル化も必須であることも判明した。局所発現においても confocal 免疫組織化学染色にて CD166 および HMMC-1 抗体が同部位を認識していることを解明した。さらに CD166 の siRNA を用いた検討では、HMMC-1 の認識抗原が消失することが判明した。

(図4) Hec 8 および Hec 9 細胞を用いた confocal 免疫組織化学染色では、CD166 および HMMC-1 抗体が同部位に染色された。



(図5) Hec 9 細胞に CD166 抗体を添加し、細胞増殖を抑制することを確認した。(a) CD166 抗体(5 μg/ml)を添加し、細胞数を確認した。(b) CD166 siRNA による Hec 9 細胞の細胞増殖抑制効果を細胞数にて確認した。



結論として、HMMC-1 抗体は子宮体癌細胞の増殖抑制効果を *in vitro* で示し、その認識糖鎖抗原が Fuc 1 2Gal 1 4GlcNAc 1 3Gal 1 3GalNAc Ser/Thr であり、HMMC-1 抗体の認識タンパクは CD166 であることが判明した。子宮体癌に対しての新たな治療戦略として、子 CD166 発現の上昇を示す症例には、HMMC-1 抗体の分子標的治療薬としての併用投与を期待する結果となった。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 28 件)

1) Effectiveness of third-line chemotherapy in recurrent ovarian cancer patients. Yoshihama T, Tominaga E, Aoki D. **Eur J Gynaecol Oncol.** 36(4): 424-7; 2015 (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26390696>
2) Risk-reducing surgery in hereditary gynecological cancer: Clinical applications in Lynch syndrome and hereditary breast and ovarian cancer. Adachi M, Tominaga E, Aoki D. **Mol Clin Oncol.** 3(2): 267-273; 2015. (査読あり) doi: [10.3892/mco.2014.460](https://doi.org/10.3892/mco.2014.460)

3) Clinicopathologic analysis with immunohistochemistry for DNA mismatch repair protein expression in synchronous primary endometrial and ovarian cancers. Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D. **Int J Gynecol Cancer.** 25(3): 440-6; 2015 (査読あり) doi: [10.1097/IGC.0000000000000377](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000377).

4) Aurora kinase A has a significant role as a therapeutic target and clinical biomarker in endometrial cancer. Umene K, Tominaga E, Aoki D. **Int J Oncol.** 46(4): 1498-506; 2015 (査読あり) doi: [10.3892/ijo.2015.2842](https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2842)

5) The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. Nogami Y, Tominaga E, Aoki D. **Jpn J Clin Oncol.** 45(1): 26-34; 2015 (査読あり)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368102>

6) Osteoporosis is less frequent in endometrial cancer survivors with hypertriglyceridemia. Hirasawa A, Tominaga E, Aoki D. **Jpn J Clin Oncol.** 45(1): 127-31; 2015 (査読あり) doi: [10.1093/jjco/hyu161](https://doi.org/10.1093/jjco/hyu161)

7) Development of pro-apoptotic peptides as potential therapy for peritoneal endometriosis. In vivo regulation of steroid hormones by the Chst10 sulfotransferase in mouse. Sugihara K, Suzuki A, Fukuda MN. **Nat Commun.** (5) 4478; 2014. (査読あり) doi: [10.1074/jbc.M112.433474](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.433474)

8) Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). Nakamura K, Tominaga E, Aoki D. **Mol Clin Oncol.** 2: 909-916; 2014. (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25279173>

9) A retrospective study on combination therapy with ifosfamide, adriamycin and cisplatin for progressive or recurrent uterine sarcoma. Yamagami W, Tominaga E, Aoki D. **Mol Clin Oncol.** 2(4): 591-595; 2014. (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940501>

10) Application of microRNA in diagnosis and treatment of ovarian cancer. Banno K, Tominaga E, Aoki D. **Biomed Res Int.** 2014:232817; 2014. (査読あり) doi: [10.1155/2014/232817](https://doi.org/10.1155/2014/232817)

11) Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects. Nogami Y, Tominaga E, Aoki D. **Anticancer Res.** 34(2): 585-92; 2014. (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510987>

12) Glycan profiling of gestational choriocarcinoma using a lectin microarray. Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D. **Oncol Rep.** 31(3): 1121-6; 2014. (査読あり) doi: [10.3892/or.2014.2979](https://doi.org/10.3892/or.2014.2979)

13) Family history and BRCA1/BRCA2 status among Japanese ovarian cancer patients and occult cancer in a BRCA1 mutant case. Hirasawa

A, Tominaga E, Aoki D. **Jpn J Clin Oncol.** 44(1):49-56; 2014. (査読あり) doi: 10.1093/jjco/ht171

14) In vivo regulation of steroid hormones by the Chst10 sulfotransferase in mouse. Suzuki-Anekoji M, Suzuki A, Fukuda M. **J Biol Chem.** 288(7): 5007-16.2013. (査読あり) doi: 10.1074/jbc.M112.433474

15) HMMC-1, a human monoclonal antibody to fucosylated core 1 O-glycan, suppresses growth of uterine endometrial cancer cells. Oikawa F, Suzuki A, Tominaga E, Aoki D. **Cancer Sci.** 104(1): 62-9. 2013. (査読あり) doi: 10.1111/cas.12038

16) Current status of molecular-targeted drugs for endometrial cancer (Review). Nogami Y, Tominaga E, Aoki D. **Mol Clin Oncol.** (5): 799-804; 2013. (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649249>

17) Aurora kinase inhibitors: Potential molecular-targeted drugs for gynecologic malignant tumors. Umene K, Tominaga E, Aoki D. **Biomed Rep.** 2 (3): 335-340; 2013 (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24648944>

18) Polymorphisms in the UGT1A1 gene predict adverse effects of irinotecan in the treatment of gynecologic cancer in Japanese patients. Hirasawa A, Tominaga E, Aoki D. **J Hum Genet.** 58(12): 794-8; 2013 (査読あり) doi: 10.1038/jhg.2013.105

19) New candidate therapeutic agents for endometrial cancer: potential for clinical practice (review). Umene K, , Tominaga E, Aoki D. **Oncol Rep.** 29(3): 855-60; 2013. (査読あり) doi: 10.3892/or.2013.2221

20) The origin of stroma surrounding epithelial ovarian cancer cells. Akahane T, Tominaga E, Aoki D. **Int J Gynecol Pathol.** 32(1): 26-30; 2013. (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202778>

21) Gene expression profile of a newly established choriocarcinoma cell line, iC3-1, compared to existing choriocarcinoma cell lines and normal placenta. Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D. **Placenta.** 34(2): 110-8; 2013. (査読あり) doi: 10.1097/PGP.0b013e3182518533.

22) Identification of mono- and di-sulfated N-acetyl-lactosaminyl oligosaccharide structures as epitopes specifically recognized by humanized monoclonal antibody HMOCC-1 raised against ovarian cancer. Shibata T, Suzuki A, Fukuda MN **J. Biol Chem.**, 287(9): 6592-602; 2012 (査読あり) doi: 10.1074/jbc.M111.305334

23) Identification of ANXA4, PSAT1, CRABP2 and SPB5 as histology-specific biomarker candidates for ovarian cancer by proteomic characterization. Toyama A, Suzuki A, Sato T **Cancer Sci.**, 103(4): 747-55; 2014. (査読あり) doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02224.x

24) Relationship of lower uterine segment cancer with Lynch syndrome: a novel case with an hMLH1 germline mutation. Masuda K, Tominaga E, Aoki D. **Oncol Rep.** 28(5): 1537-43; 2012. (査読あり) doi: 10.3892/or.2012.2008

25) Association of epigenetic inactivation of the WRN gene with anticancer drug sensitivity in cervical cancer cells. Masuda K, Tominaga E, Aoki D. **Oncol Rep.** 28(4): 1146-52; 2012. (査読あり) doi: 10.3892/or.2012.1912

26) Biomarkers in endometrial cancer: Possible clinical applications (Review). Banno K, Tominaga E, Aoki D. **Oncol Lett.** 3(6): 1175-1180; 2012. (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783413>

27) Epimutation and cancer: a new carcinogenic mechanism of Lynch syndrome (Review). Banno K, Tominaga E, Aoki D. **Int J Oncol.** 41(3): 793-7; 2012. (査読あり) doi: 10.3892/ijo.2012.1528

28) Retrospective study comparing irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin in treatment of recurrent platinum-refractory/resistant epithelial ovarian cancer. Nomura H, Tominaga E, Aoki D. **Eur J Gynaecol Oncol.** 33(1): 86-9; 2012 (査読あり) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22439412>

{ 学会発表 } (計 21 件)

1) Nobuyuki Susumu, (coauthor: Atsushi Suzuki), Investigation of double cancer arising in young patients with endometrial cancer who receive fertility-preserving hormonal therapy using medroxyprogesterone acetate. 19th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology. 2015年10月15日。Nice, France.

2) Nobuyuki Susumu, (coauthor: Atsushi Suzuki) Usefulness of intra-operative touch imprinting cytology of sentinel lymph nodes in endometrial cancer for improving intraoperative diagnostic accuracy. 39th European Congress of Cytology. 2015年9月22日。Milan, Italy.

3) Eiichiro Tominaga, (coauthor: Atsushi Suzuki), A highly allosteric AKT inhibitor shows potent antiproliferative activity in combination with carboplatin and paclitaxel on malignant ascites cells from patients with ovarian cancer. 39th European Congress of Cytology. 2015年9月22日。Milan, Italy.

4) 小野彩夏、(共同演者: 鈴木淳)。外陰部粘液性腺癌の1例。第56回日本臨床細胞学会。2015年6月24日。くにびきメッセ(島根県、松江市)。

5) Eiichiro Tominaga, (coauthor: Atsushi Suzuki), HNF1 protein expression in ovarian clear cell adenocarcinoma. 38th International Congress of Cytology. 2014年9月15日。Geneva,

Switzerland.

6) 青木豊、(共同演者:鈴木淳)。血中の微量バイオマーカー分子由来ペプチドの効率的な精製にA2Mの関与が示唆される。第70回日本癌学会、2014年9月5日。パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)。

7) 相川京子、(共同演者:鈴木淳)。糖鎖修飾によるCD166のシェディングの調整。第86回日本生化学学会。2013年12月10日。大阪国際会議場(大阪府、大阪市)。

8) 遠山敦彦、(共同演者:鈴木淳)。Multiplexed quantification of biomarker candidates by mass spectrometry for early-detection of ovarian cancer。第72回癌学会。2013年10月2日。パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)。

9) 相川京子、(共同演者:鈴木淳)。糖鎖修飾によるCD166のシェディングの調節。第32回日本糖質学会年会。2013年8月25日。大阪国際会議場(大阪府、大阪市)。

10) Yoko Iguchi, (coauthor: Atsushi Suzuki) Review of cases of ovarian borderline tumors with tumor-derived atypical cells in peritoneal cytology. The 18th International Congress of Cytology. 2013年5月25日。Paris, France

11) 柴田俊章、(共同演者:鈴木淳)。卵巣癌を免疫抗原として作製されたヒト型モノクローナル抗体HMOCC-1により特異的に認識されるモノまたはジ硫酸化N-アセチルラクトサミンオリゴ糖構造の同定。第65回日本産科婦人科学会。2013年5月24日。ロイトン札幌・札幌プリンスホテル・札幌市教育文化会館(北海道、札幌市)。

12) 富永英一郎、(共同演者:鈴木淳)。上皮性卵巣癌の予後を規定するGNAS遺伝子と関連タンパクGS発現の予後予測マーカーとしての有用性の検討。第65回日本産科婦人科学会。2013年5月15日。ロイトン札幌・札幌プリンスホテル・札幌市教育文化会館、(北海道、札幌市)。

13) 笈川文子、(共同演者:鈴木淳)。Inhibitory effect of a humanized monoclonal antibody (HMMC-1) on the proliferation of uterine endometrial cancer cells。第35回日本分子生物学会年会。2012年12月11日。福岡国際会議場(福岡県、福岡市)。

14) 井上芙実香、(共同演者:鈴木淳)。子宮内膜がん細胞の転移性獲得におけるCD166/ALCAMの関与。第85回日本生化学学会。2012年12月11日。福岡国際会議場(福岡県、福岡市)。

15) 柴田俊章、(共同演者:鈴木淳)。ヒト型モノクローナル抗体HMOCC-1により特異的に認識されるオリゴ糖構造の同定。第50回日本癌治療学会。2012年10月12日。パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)。

16) Tatsuro Chiyoda, (coauthor: Atsushi Suzuki), A gene expression profile as a predictor of recurrence in low and intermediate-risk endometrial cancer. 14th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. 2012

年10月12日。Vancouver, Canada.

17) Akihiko Toyama, (coauthor: Atsushi Suzuki), Annexin (ANXA4) is a promising serological biomarker for epithelial ovarian cancer diagnosis. 第71回日本癌学会。2012年9月24日。ロイトン札幌・札幌市教育文化会館・札幌芸文館、(北海道、札幌市)。

18) Eiichiro Tominaga, (coauthor: Atsushi Suzuki), Clinical correlations of GNAS gene expression and GNAS-related GS protein expression in epithelial ovarian cancer. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. 2012年8月27日。Kyoto, Japan.

19) 柴田俊章、(共同演者:鈴木淳)。ヒト型モノクローナル抗体HMOCC-1により特異的に認識されるモノまたはジ硫酸化N-アセチルラクトサミンオリゴ糖構造の同定。第11回日本婦人科がん分子標的研究会。2012年6月25日。中善寺金谷ホテル(栃木県日光市)。

20) 末盛友浩、(共同演者:鈴木淳)。子宮体癌の予後因子としてのCD8陽性細胞障害性リンパ球数の検討。第53回日本臨床細胞学会。2012年6月20日。幕張メッセ国際会議場(千葉県、千葉市)。

21) 富永英一郎、(共同演者:鈴木淳)。上皮性卵巣癌におけるGNAS遺伝子の意義とその関連タンパクであるGSの発現。第64回日本産科婦人科学会。2012年4月11日。神戸ポートピアホテル・国際展示場(兵庫県、神戸市)。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 淳 (SUZUKI, Atsushi)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号: 00255514

(2) 研究分担者

富永 英一郎 (TOMINGA, Eiichiro)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号: 80276328

鈴木 雅美 (SUZUKI, Masami)

慶應義塾大学・医学部・研究員

研究者番号: 10276321

(3) 連携研究者

なし