

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293302

研究課題名(和文) 肺癌におけるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤耐性化の解明と克服に向けた基礎的研究

研究課題名(英文) Understanding and overcoming drug resistance to EGFR-inhibitors for lung cancer

研究代表者

豊岡 伸一 (Toyooka, Shinichi)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：30397880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、進行肺がんの治療を妨げる薬剤耐性の中でも、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)と呼ばれる薬剤(いわゆる分子標的薬)に対する耐性化のメカニズムを解析し、新たな治療法を検討した。EGFR-TKI耐性化肺がん細胞は、様々なメカニズムにより薬剤耐性化をおこしていたが、なかでも幹細胞様特性と呼ばれる変化を認めた細胞は様々な薬剤に対して耐性を示したが、一方で一部の新規薬剤が有効であることも判明した。EGFR-TKI耐性に対しては、個々の耐性化メカニズムに応じた治療法が必要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to understand and overcome drug resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) for lung cancer. We established EGFR-TKI resistant lung cancer cell lines, and specified several resistant mechanisms to EGFR-TKI by using these cell lines. Among them, we identified that acquiring of stem-cell like characteristics led to EGFR-TKI resistance, and several novel drugs were still effective to EGFR-TKI resistant cells. It is important to select an appropriate drug to treat acquired EGFR-TKI resistant cells according to each resistant mechanism.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：原発性肺癌 薬剤耐性 癌幹細胞 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

1. 研究開始当初の背景

肺癌の治療は、殺細胞性抗癌剤の開発・使用法の進歩、さらには肺癌における分子レベルでの異常の発見と上皮成長因子受容体 (EGFR)-チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) に代表される分子標的薬の登場により目覚ましく発展してきた。申請者らはこれまでに、EGFR-TKI および殺細胞性抗癌剤の基礎的研究成果あるいは治療成績について数多く報告してきた (文献 1 など)。しかしながら、進行肺癌の根治は依然難しく、その要因として治療抵抗性の原因となる薬剤耐性が挙げられる。

近年、急性骨髄性白血病において癌幹細胞の存在が報告され (文献 2)、その他の様々な癌においても癌幹細胞が注目されている。癌幹細胞は、自己複製能・多分化能を備え、臨床的には薬剤および放射線治療に対する耐性を有することも認められており、治療抵抗性の原因となっている可能性が示唆されている。肺癌における癌幹細胞の存在は未だ明らかではないが、他の癌において癌幹細胞の指標とされているアルデヒド脱水素酵素 (ALDH1A1)、CD44 等の癌幹細胞関連マーカーを発現している細胞の存在が肺癌でも指摘されている。申請者らは、化学放射線治療後の肺癌手術検体を検討し、遺残した癌細胞において ALDH1A1 蛋白等が発現している群では予後が不良であることを示した (文献 3)。

肺癌の薬剤耐性については、ゲフィチニブ等の EGFR-TKI に対する獲得耐性の研究が進んでいる。獲得耐性機序として EGFR 遺伝子の二次変異 (T790M 変異等)、MET 遺伝子の増幅などのゲノムの異常とともに、上皮間葉系移行 (EMT) の形質獲得、小細胞肺癌への病理学的形態変化などが報告されたが、全ての機序について明らかにはなっていない。これまで、申請者らは EGFR-TKI に対する肺癌の耐性獲得の研究目的で、ゲフィチニブおよびエルロチニブに対するいくつかの耐性株を樹立してきた (文献 4)。その中で最近、耐性化獲得過程における細胞培養条件を変えることで、同一の親細胞株から樹立した耐性株においても耐性の分子機序・細胞特性が異なることを見出し、そのなかに「癌幹細胞様特性」を有する耐性細胞を発見、EGFR-TKI 耐性化がん幹細胞様細胞の株化に成功した。これは、EGFR-TKI に対する獲得耐性機序は癌細胞の細胞外環境によって異なること、EGFR-TKI に対する獲得耐性に癌幹細胞様特性が関連すること、の二点が強く示唆されるとともに、今後の肺癌における薬剤耐性に関する研究全般において重要な知見となることが考えられる。また、現在本邦で認可されている EGFR-TKI 以外に、不可逆的 ErbB ファミリー阻害剤であるアファチニブの有用性が海外の臨床試験 (LUX-Lung 3 試験) において示されるなど、新規 EGFR-TKI の開発、臨床応用は世界的にも注目されている。以上の背景を踏まえ、本研究では癌幹細胞様細胞お

よび癌の微小環境に着目し、EGFR-TKI に対する耐性化の機序を解明するとともに、耐性を克服する新しい治療法の開発を目指した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、EGFR-TKI に対する新しい獲得耐性機序の解明と克服、さらには、樹立した癌幹細胞様特性を有する耐性細胞株の分子生物学的特徴を解析し、肺癌の治療薬剤全般の耐性を克服する新しい治療法の確立を目指すことであった。

3. 研究の方法

(1) 申請者らは、細胞培養時のゲフィチニブの曝露条件を変えることで機序の異なる耐性株の樹立に成功した。同様の試みをアファチニブ、さらにはいくつかの EGFR 変異細胞株を用いて行い、種々の耐性株を作成する。

(2) (1) による耐性株の作成時、線維芽細胞と共培養し、新しい EGFR-TKI 耐性株の樹立を行い腫瘍微小環境の耐性化への影響を *in vitro* で確認する。

(3) (1)(2) で樹立した耐性株の分子生物学的特徴を、ゲノム異常、mRNA 発現異常、蛋白リン酸化異常の網羅的解析により同定する。

(4) 申請者らが樹立した癌幹細胞様耐性株は、多くの抗癌剤および分子標的薬剤に対して抵抗性を示すことが確認されている。そこで、今回樹立した耐性株に対して、感受性のある薬剤、さらには感受性の回復・増強作用を示す薬剤を検索する。その際、現在までの知見に加え、(3) で同定した分子異常に対する標的戦略を検討し、新規治療法を開発する。

(5) (4) で同定した薬剤を含めた耐性化細胞に対する治療・標的薬と EGFR-TKI を同時に長期曝露することにより、耐性細胞出現の抑制または出現時期の延長法を確立する。

4. 研究成果

薬剤耐性株の樹立と分子生物学的特徴の解析

上記(1)および(3)に関して、EGFR-TKI に感受性を示す肺癌細胞株を新規 EGFR-TKI であるアファチニブに曝露し、新たな耐性株を樹立してその耐性獲得機序を解析したところ、アファチニブでもやはり様々な耐性化機序を持つ耐性細胞が出現した (表 1)。HCC827 細胞株からは、薬剤投与条件を変えることで、MET 遺伝子増幅によるバイパス経路活性化の他、上皮間葉移行 (EMT) 様特性の獲得、さらには癌幹細胞様特性を持った薬剤耐性細胞株が出現した。同様に、HCC4006 細胞株からも EMT 様特性および癌幹細胞様特性を持つ耐性株が出現した。一方で、PC-9 や HCC4011 といった細胞株については、EGFR-T790M 変異を含め、これまでに知られている耐性化機序をいずれも認めない耐性株が出現した。

表 1. アファチニブ耐性株と耐性化機序 (文献5より引用)

細胞株	薬剤投与方法	EGFR-T790M変異	MET増幅	EMT	幹細胞様特性
HCC827(親株)	-	-	-	-	-
HCC827-AR1	漸増	-	-	+	+
HCC827-AR2	間欠・高濃度	-	+	-	-
HCC827-ACR	持続・MET阻害剤併用	-	+	+	+
HCC827-AR3	漸増	-	+	-	-
HCC827-AR4	間欠・高濃度	-	-	+	+
PC-9(親株)	-	-	-	-	-
PC-9-AR1	漸増	-	-	-	-
PC-9-AR2	間欠・高濃度	-	-	-	-
HCC4006(親株)	-	-	-	-	-
HCC4006-AR1	漸増	-	-	+	+
HCC4006-AR2	間欠・高濃度	-	-	+	-
HCC4011(親株)	-	-	-	-	-
HCC4011-AR1	漸増	-	+	-	-
HCC4006-AR2	間欠・高濃度	-	-	-	-

HCC827 より樹立した薬剤耐性株のうち、ALDH1A1 および ABCB1 といった肺がん幹細胞マーカー候補と考えられる遺伝子の発現上昇を認めた耐性株では、mRNA-seq による網羅的解析によって *FGFR1*, *MME*, *Notch1* および *CD44* 等の幹細胞関連遺伝子の発現上昇(シグネチャ)を認めた(図1)。

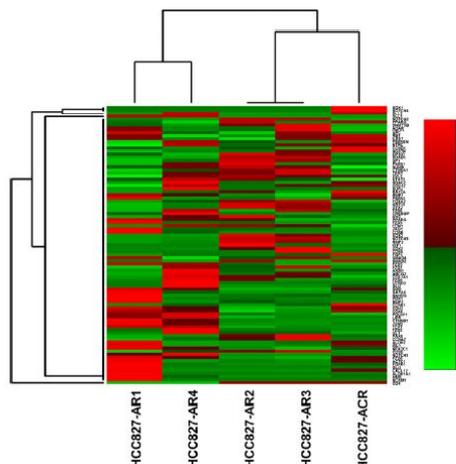


図 1 HCC827 より樹立した EGFR-TKI 耐性細胞株に対する mRNA-seq による網羅的発現解析 (文献5より引用)
HCC827-AR1, HCC827-ACR, HCC827-AR4 では幹細胞マーカーの上昇(シグネチャ)を認めた

同時に我々は、EGFR-TKI の他に非小細胞肺がんに対して臨床で使用されている抗がん剤であるドセタキセルに対する耐性株も樹立し、遺伝子の発現変化を網羅的に解析したところ、いずれの細胞株でも *ABCB1* の発現が

上昇していた(図2)。これらの結果から、*ABCB1* は EGFR-TKI および抗がん剤の両方に共通して耐性化と関係しており、新たな治療標的となる可能性が示唆された。

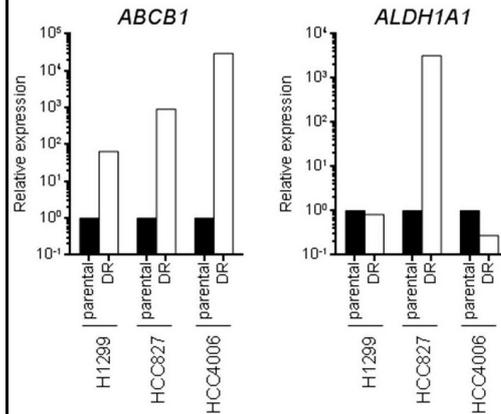


図 2 ドセタキセル耐性株における ABCB1 および ALDH1A1 の発現変化 ドセタキセル耐性株(DR)でも *ABCB1* の発現上昇がみられた

線維芽細胞との共培養による EGFR-TKI 感受性の変化

上記(2)に関して、肺がん細胞株を正常肺およびがん組織より得られた線維芽細胞と共培養することで、EGFR-TKI(エルロチニブ)感受性細胞株が薬剤耐性を示すことを明らかにした。その原因として、線維芽細胞により培養液中に分泌されている炎症惹起性サイトカインである IL6 が、がん細胞において Stat3 経路を活性化し EGFR-TKI 耐性を引き起こす一因であると考えられた(図3)。

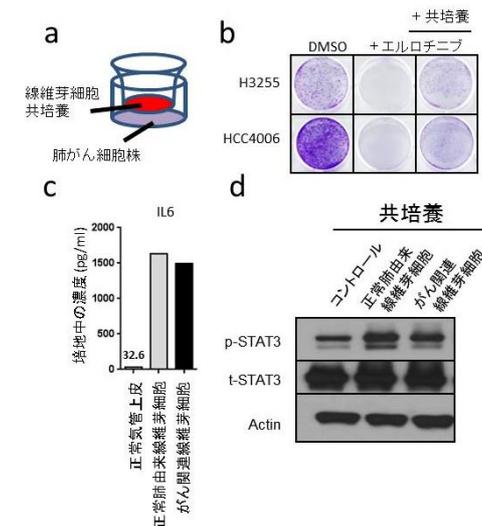


図 3 線維芽細胞との共培養による EGFR-TKI 耐性獲得 (a)二重底チャンバーを用いた共培養モデル, (b)線維芽細胞との共培養による EGFR-TKI への耐性獲得, (c)線維芽細胞が IL6 を分泌, (d)線維芽細胞によるがん細胞での Stat 経路の活性化

EGFR-TKI 耐性株の様々な薬剤への抵抗性・感受性の検討と新規治療法の開発

上記(4)および(5)に関して、まずアフ

アチニブ耐性株における抗がん剤を含めた種々の薬剤に対する感受性を検討した(表2)。その結果、*ABCB1* の発現が上昇している耐性細胞株 (HCC827-AR1, HCC827-ACR, HCC827-AR4, HCC4006-AR1) では、親株と比較してドセタキセルに対しても耐性を獲得することが明らかとなった(交叉耐性)。一方で、ドセタキセルへの長期曝露により樹立されたドセタキセル耐性株 (HCC827-DR, HCC4006-DR) でも、EGFR-TKI であるゲフィチニブおよびアファチニブに対しても耐性を獲得していた(表3)。

表 2. アファチニブ耐性株の他の薬剤に対する感受性 (IC50 値, μ M)(文献5より引用)

細胞株	ア フ チ ニ ブ	ドセタキセル	アファチニブ+クリゾチニブ(MET阻害剤 0.2 μ M)	ボルテゾミド/プロテアソーム阻害剤)
HCC827(親株)	0.0019	0.0031	0.0018	0.0082
HCC827-AR1	>10	>1	4.8	0.0094
HCC827-AR2	4.1	0.0042	0.00019	0.0018
HCC827-ACR	>10	>1	6.3	0.0084
HCC827-AR3	4.3	0.0022	N/A	0.0068
HCC827-AR4	4.8	0.003	N/A	0.0066
PC-9(親株)	0.0023	0.0022	N/A	0.014
PC-9-AR1	2	0.0023	N/A	0.041
PC-9-AR2	2.2	0.0056	N/A	0.0093
HCC4006(親株)	0.003	0.0062	N/A	0.019
HCC4006-AR1	3.7	0.062	N/A	0.036
HCC4006-AR2	5.4	0.0011	N/A	0.038
HCC4011(親株)	0.0052	0.0012	0.0041	0.001
HCC4011-AR1	3.3	0.0018	7.1	0.0042
HCC4006-AR2	4.1	0.0019	4.4	0.0049

(N/A, not applicable)

表 3. ドセタキセル耐性株(-DR)の EGFR-TKI に対する感受性 (IC50 値, μ M)

細胞株	ドセタキセル	ゲフィチニブ	アファチニブ
HCC827(親株)	0.0031	0.0005	0.0019
HCC827-DR	>1	6.54	1.59
HCC4006(親株)	0.0062	0.031	0.003
HCC4006-DR	>1	2.59	2.68

そこで、これらドセタキセルおよびEGFR-TKI 獲得耐性細胞株を、*ABCB1* 阻害薬であるエラクリダーを併用し治療したところ、ドセタキセルおよびゲフィチニブいずれも感受性が回復した(表4)。これらの知見は、薬剤排出トランスポーター遺伝子である*ABCB1* の阻害が、ドセタキセルのみならずEGFR-TKI に獲得耐性を示した肺がんの一部に対して効果を持つ可能性を示唆する、重要な所見と考えられた。

表 4. ドセタキセル耐性株の *ABCB1* 阻害剤併用による薬剤感受性回復 (IC50 値, μ M)

	ドセタキセル		ゲフィチニブ	
	-	+	-	+
エラクリダー (0.25 μ g/ml)	-	+	-	+
HCC827-DR	>1	0.022	6.54	1.65
HCC4006-DR	>1	0.0003	8.33	4.72

一方で、アファチニブ耐性化後に *MET* 遺伝子増幅を認めた細胞株 (HCC827-AR2, HCC827-ACR, HCC827-AR3, HCC4011-AR1) のうち、HCC827-AR2 では、*MET* 阻害剤であるクリゾチニブの併用によりアファチニブへの感受性が回復したが、その他の細胞株では同様の減少は見られなかった(表2)。一部の耐性株で併用によっても耐性が解除されなかった原因は不明のままであり、今後の検討課題と考えられた。

さらに EGFR-TKI 耐性株の様々な薬剤への感受性を検討した。肺がんの新規薬剤として期待されているヒートショックプロテイン90 (Hsp90) 阻害剤である NVP-AUY922 に対する感受性を検討したところ、*MET* 遺伝子増幅や T790M 変異を有する耐性株では、親株と同様の薬剤感受性を示したにもかかわらず、幹細胞様特性を示す耐性細胞株は、NVP-AUY922 に対しても耐性を示した(表5)。

表 5. EGFR-TKI 耐性株の Hsp90 阻害剤への感受性 (IC50 値, nM)(文献6より引用)

細胞株	耐性化機序	NVP-AUY922
HCC827(親株)	-	21.0
HCC827-GR-met	<i>MET</i> 増幅	7.0
HCC827-GR-stem	幹細胞様特性	402.0
PC-9(親株)	-	9.1
PC-9-GRt790m	T790M 変異	6.7

また、NVP-AUY922 は、親株および *MET* 増幅株、T790M 変異株において放射線治療の感受性を増強させたが、幹細胞様特性細胞株は放射線治療に対しても抵抗性を示し、様々な治療法への耐性を獲得していることが明らかとなった(図4)。

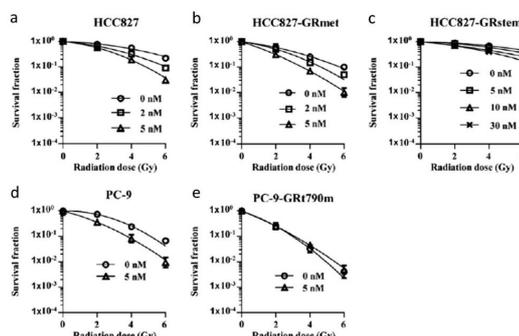


図 4 EGFR-TKI 耐性細胞株に対する Hsp90 阻害剤 (AUY922) の放射線治療増強効果 *MET* 増幅株および T790M 変異株では有効であったが (a, b および d, e) 幹細胞様耐性株は治療抵抗性を示した (c)。(文献6より引用)

一方で、EGFR-TKI 獲得耐性のうち最も多い耐性化機序は、耐性症例の約半数で見られる T790M 変異であり、我々はこれら T790M 変異

耐性株に対する有効な治療法も検討した。focal adhesion kinase (FAK) および insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) 阻害剤として近年開発された、ビスアニリノ・ピリミジン化合物である TAE226 の、T790M 変異を有する EGFR-TKI 耐性細胞株に対する効果を解析したところ、本薬剤が T790M 変異を有する薬剤耐性細胞株に対しても、親株と同等の効果を示すことを明らかにした(表 6)。さらに、TAE226 が親株および T790M 変異耐性株にも効果があることをマウスを用いた *in vivo* の実験でも確認した(図 5)。

表 6. T790M 変異を有する EGFR-TKI 耐性細胞株に対する TAE226 の効果 (IC50 値, μ M)(文献7より引用)

細胞株	耐性化機序	ゲフィチニブ	TAE226
PC-9(親株)	-	0.0028	0.16
RPC-9	T790M 変異	10.8	0.31
H1975	T790M 変異	7.4	0.17

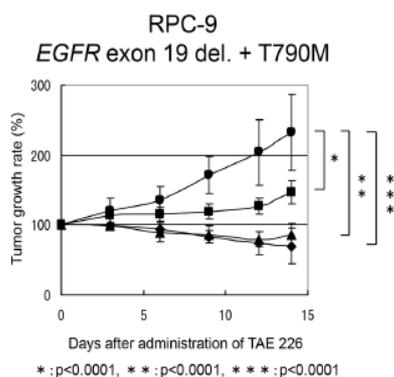
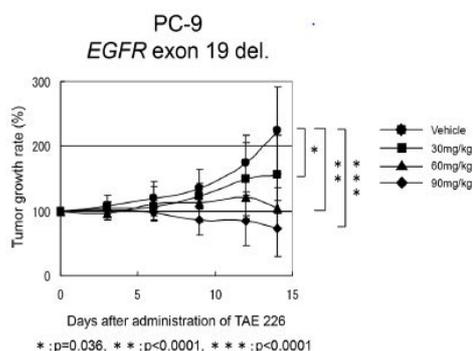


図 5 T790M 変異を有する EGFR-TKI 耐性細胞株 (RPC-9) に対する TAE226 の *in vivo* での効果 (文献7より引用)

まとめ

以上の検討により、EGFR-TKI 感受性肺がん細胞株より様々な耐性化機序を持った EGFR-TKI 耐性株を樹立し、その分子生物学的特徴の多くを解明した。中でも、エラクリダーや NVP-AUY922、TAE226 等の新しい薬剤の併用が、EGFR-TKI 耐性獲得後であっても多くの肺がん細胞に有効であることが示された。しかし、幹細胞様特性を獲得した耐性株については、これらの薬剤のいくつかに対しても耐性を示すことが明らかとなったが、ポルテ

ゾミブの様な限られた薬剤が有効であった。従って、EGFR-TKI 耐性獲得後の新たな治療法を考える時には、まず耐性化機序を明らかにし、それに応じた治療法を検討する重要性が示された。

<引用文献>

1. Toyooka S. et al. N Engl J Med. 352: 2136: 2005.
2. Bonnet D, Dick JE. Nat Med. 3: 730-737: 1997.
3. Shien K. et al. Lung Cancer. 77: 162-167: 2012.
4. Kobayashi et al. Lung Cancer. 75: 161-166: 2012.
5. Hashida S. et al. Cancer Sci. 106: 1377-1384: 2015.
6. Hashida S. et al. Oncol Rep. 33: 1499-1504: 2015.
7. Otani H. et al. PLoS One. 10: e0129838: 2015.

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4件)

Hashida S, Yamamoto H, Shien K, Ohtsuka T, Suzawa K, Maki Y, Furukawa M, Soh J, Asano H, Tsukuda K, Miyoshi S, Kanazawa S, Toyooka S. Hsp90 inhibitor NVP-AUY922 enhances the radiation sensitivity of lung cancer cell lines with acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors. Oncol Rep. 33: 1499-1504: 2015. doi: 10.3892/or.2015.3735. (査読有)

Otani H, Yamamoto H, Takaoka M, Sakaguchi M, Soh J, Jida M, Ueno T, Kubo T, Asano H, Tsukuda K, Kiura K, Hatakeyama S, Kawahara E, Naomoto Y, Miyoshi S, Toyooka S. TAE226, a Bis-Anilino Pyrimidine Compound, Inhibits the EGFR-Mutant Kinase Including T790M Mutant to Show Anti-Tumor Effect on EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Cells. PLoS One. 10: e0129838: 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0129838. (査読有)

Hashida S, Yamamoto H, Shien K, Miyoshi Y, Ohtsuka T, Suzawa K, Watanabe M, Maki Y, Soh J, Asano H, Tsukuda K, Miyoshi S, Toyooka S. Acquisition of cancer stem cell-like properties in non-small cell lung cancer with acquired resistance to afatinib. Cancer Sci. 106: 1377-1384: 2015. doi: 10.1111/cas.12749. (査読有)

[学会発表](計8件)

Haiyang Chen, Ken Suzawa, Shinsuke Hashida, Tomoaki Ohtsuka, Mototsugu Watanabe, Yuho Maki, Hiromasa Yamamoto,

Junichi Soh, Hiroaki Asano, Kazunori Tsukuda, Shinichiro Miyoshi, Shinichi Toyooka. Docetaxel-resistant non-small cell lung cancer cells that acquired cross-resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor. 第 74 回日本癌学会学術総会：2015 年 10 月：名古屋。

Hiromasa Yamamoto, Hiroki Otani, Munenori Takaoka, Masakiyo Sakaguchi, Junichi Soh, Masaru Jida, Tsuyoshi Ueno, Takafumi Kubo, Hiroaki Asano, Kazunori Tsukuda, Katsuyuki Kiura, Shinji Hatakeyama, Eiji Kawahara, Yoshio Naomoto, Shinichiro Miyoshi, Shinichi Toyooka. Anti-tumor effect of a bis-anilino pyrimidine compound TAE226 on EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells with or without T790M mutation. 第 74 回日本癌学会学術総：2015 年 10 月：名古屋。

Hiromasa Yamamoto, Hiroki Otani, Munenori Takaoka, Masakiyo Sakaguchi, Junichi Soh, Masaru Jida, Tsuyoshi Ueno, Takafumi Kubo, Hiroaki Asano, Kazunori Tsukuda, Katsuyuki Kiura, Shinji Hatakeyama, Eiji Kawahara, Yoshio Naomoto, Shinichiro Miyoshi, Shinichi Toyooka. TAE226, a bis-anilino pyrimidine compound, shows anti-tumor effect on EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells including T790M mutant. 16th World Conference on Lung Cancer: Sep 8, 2015: Denver (USA).

Yuho Maki, Shinsuke Hashida, Hiromasa Yamamoto, Kazuhiko Shien, Tomoaki Ohtsuka, Ken Suzawa, Masashi Furukawa, Junichi Soh, Hiroaki Asano, Kazunori Tsukuda, Shinichiro Miyoshi, Susumu Kanazawa, Shinichi Toyooka. Effect of Hsp90 inhibitor NVP-AUY922 with radiation on lung adenocarcinoma cell lines with acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors. AACR Annual Meeting: Apr 19, 2015: Philadelphia (USA).

Mototsugu Watanabe, Yasutaka Masada, Shinsuke Hashida, Tomoaki Ohtsuka, Ken Suzawa, Yuho Maki, Hiromasa Yamamoto, Junichi Soh, Hiroaki Asano, Kazunori Tsukuda, Shinichi Toyooka, Shinichiro Miyoshi. The role of GDF-15 on docetaxel resistance in lung cancer. AACR Annual Meeting: Apr 19, 2015: Philadelphia (USA).

Shinsuke Hashida, Kadoaki Ohashi, Takehiro Matsubara, Tomoaki Ohtsuka, Mototsugu Watanabe, Ken Suzawa, Yuho Maki, Hiromasa Yamamoto, Junichi Soh, Hiroaki

Asano, Kazunori Tsukuda, Shinichiro Miyoshi, Katsuyuki Kiura, Shinichi Toyooka. Non-invasive EGFR T790M detection using droplet digital PCR system. AACR Annual Meeting: Apr 7, 2014: San Diego (USA).

Shinsuke Hashida, Shinichi Toyooka, Tomoaki Ohtsuka, Ken Suzawa, Kazuhiko Shien, Hiromasa Yamamoto, Junichi Soh, Hiroaki Asano, Kazunori Tsukuda, Shinichiro Miyoshi. The molecular characters of acquired resistant non-small cell lung cancer cells to afatinib. AACR Annual Meeting: Apr 7, 2014: San Diego (USA).

Kazuhiko Shien, Shinichi Toyooka, Junichi Soh, Hiromasa Yamamoto, Shinsuke Hashida, Ken Suzawa, Tomoaki Ohtsuka, Hiroaki Asano, Kazunori Tsukuda, Shinichiro Miyoshi. MiR-200c expression and methylation status determines epithelial characteristics of NSCLC. AACR Annual Meeting: Apr 9, 2014: San Diego (USA).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊岡 伸一 (TOYOOKA, Shinichi)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30397880

(2) 研究分担者

宗 淳一 (SOH, Junichi)

岡山大学病院・講師

研究者番号：90559890

松田 文彦 (MATSUDA, Fumihiko)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50212220

山本 寛斉 (YAMAMOTO, Hiromasa)

研究者番号：40467733

岡山大学病院・助教

佃 和憲 (TSUKUDA, Kazunori)

研究者番号：20346430

岡山大学病院・講師

浅野 博昭 (ASANO, Hiroaki)

研究者番号：70534775

岡山大学病院・助教

三好 新一郎 (MIYOSHI, Shinichiro)

研究者番号：00190827

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

枝園 和彦 (SHIEN, Kazuhiko)

研究者番号：30708079

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教