

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462187

研究課題名(和文) 肺癌内薬物代謝酵素発現の網羅的解析による新規抗癌剤感受性評価法の開発

研究課題名(英文) Development of novel evaluation method for anticancer drug susceptibility by a comprehensive analysis of drug-metabolizing enzyme expression in human lung cancer.

研究代表者

小山 倫浩 (Tsunehiro, Oyama)

兵庫医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：00309965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本邦で最多の癌死亡者数の原因である肺癌に対して効果的な抗癌剤を選別する方法を開発する必要がある。このため、肺癌80例から薬物代謝酵素であるチトクロームP450(CYP1A1, CYP2A6, CYP2E1, CYP3A)の発現検出を行い、肺腺癌183例では癌幹細胞マーカー(aldehyde dehydrogenase-1: ALDH1)の発現検出を行い解析した。肺癌に発現している薬物代謝酵素と癌幹細胞マーカーを検討することで、発癌メカニズムや癌細胞中の抗癌剤代謝のインサイトが可能となり、そのことは、レディメイドな肺癌化学療法をテイラーメイドな肺癌化学療法にする一助となる。

研究成果の概要(英文)：Lung cancer is the leading cause of cancer death in Japan. We really need to develop a novel evaluation method for anticancer drug susceptibility. In 80 non-small cell lung cancer patients, we investigated the drug-metabolizing enzyme (Cytochrome P450: CYP), such as CYP1A1, CYP2A6, CYP2E1 and CYP3A) and their relationships to each other and clinical features of the patients. In addition, we investigated the cancer stem cell marker (aldehyde dehydrogenase-1: ALDH1) and their relationships to clinical features in 183 adenocarcinoma patients. Thus, studies of the local expression of drug-metabolizing enzyme and cancer stem cell marker in tumor tissues will provide insights into mechanisms of carcinogenesis and intra-tumor metabolisms of anticancer drugs, which may enable us to develop the present ready-made therapy to the tailor-made therapy.

研究分野：分子疫学、分子腫瘍学、労働衛生学、呼吸器外科学、胸部外科学

キーワード：肺癌 抗癌剤 薬物代謝酵素 チトクロームP450 抗癌剤感受性 癌幹細胞 aldehyde dehydrogenase-1 ALDH1

## 1. 研究開始当初の背景

癌による死亡者数のうち最多である肺癌に対して手術や放射線治療などの局所療法に加え長期間に及ぶ抗癌剤投与による全身の化学療法が行われる。現在、この化学療法において、肺癌症例ごとに効果的な抗癌剤を選別する方法を開発することが切望されている。

一般的に、肝臓で代謝される薬物には、I相～III相の薬物代謝酵素が関与している。我々は、悪性腫瘍内においても肝細胞と同じように抗癌剤が吸収から排泄までの薬物動態を示すことを示した(出願番号: 2004-195222, 2004 公開番号: 2005-034150, 2005 **小山倫浩** 抗癌剤感受性の判定方法)。肺癌細胞の薬物代謝活性に関しては、抗癌剤抱合作用を担うグルタチオングルタチオン-S-トランスフェラーゼなどのII相の酵素と抗癌剤排泄作用を担うABC(ATP-binding cassette)トランスポーターを代表とするIII相の分子がよく知られている。しかし、現在まで肺癌におけるチトクローム P450(CYP)を代表とするI相の代謝酵素の発現と抗癌剤感受性は明らかにされておらず、肺癌の薬物代謝に焦点をあてた研究はされていない。一方、CYPは肝臓において解毒や薬物代謝を担う最も重要な酵素として研究されてきた。近年、多様な抗癌剤は多種類のCYPサブファミリーによって代謝されることが明らかになった。CYPによる抗癌剤代謝の一例として、CYPのサブファミリーの一つであるCYP3Aは塩酸シプロフロキサシンなどの生体内で活性化されて薬効を示すプロドラッグ性の抗癌剤(ACPD; anticancer prodrug)を活性化する。しかし、CYP3Aは肺癌や乳癌に投与されるパクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルピンやゲフィチニブなどの抗癌剤(ACD; anticancer drug)を不活性化する。さらに、癌幹細胞マーカーとして知られるALDH1(aldehyde dehydrogenase-1)はアルキル化剤(エンドキサシ、イホマイドなど)を代謝不活性化する。

ACDが肺癌に吸収された場合、そのACDを不活性化するI相のCYP活性が低く、II相からIII相の酵素や分子の活性も低い悪性細胞で抗癌作用は増強する。一方、ACPDが悪性腫瘍内に吸収された場合、そのACPDを活性化するI相のCYP活性が高く、II相やIII相の酵素や分子の活性が低下しているほど抗癌作用は増強することが考えられる。

## 2. 研究の目的

肺癌組織においても肝細胞と同じように抗癌剤は薬物代謝酵素(癌幹細胞マーカーALDH1を含む)により、吸収、分布、代謝、排泄されている。それぞれの抗癌剤は異なる薬物代謝酵素により代謝される。さらに、代謝された抗癌剤の抗腫瘍作用は低下するだけでなく、プロドラッグ性の抗癌剤では抗腫瘍作用は増強する場合もある。このため、本

研究では、肺癌の薬物代謝酵素発現を網羅的に解析することで、薬物代謝の面から抗癌剤感受性を評価することができるバイオマーカーを検討し、新規の抗癌剤感受性評価法を開発する。

## 3. 研究の方法

**免疫組織化学染色法による薬物代謝酵素の検出:** LSAB(labelled streptavidin biotin)法を用いて、肺癌80例(腺癌50例、扁平上皮癌30例)のスライドからI相の薬物代謝酵素であるCYP(CYP1A1, CYP1B1, CYP2A6, CYP2E1, CYP3A, CYP19)の発現検出を行なった。さらに、肺腺癌183例(男性:女性=81:102、23~85歳、平均年齢68.5歳)のスライドから癌幹細胞マーカー(aldehyde dehydrogenase-1: ALDH1)の発現の検出を行なった。

**肺癌組織からRNAを抽出:** 対象約100例の肺癌組織の一部をRNA抽出用の試料として、RNA保存液(RNAlater, Ambion Inc., USA)に保存し、RNA抽出キット(SV Total RNA Isolation System, Promega Corp., USA)を用いてRNAを抽出した。このRNA試料を用いてHuman Drug Metabolism Gene Array(SuperArray Bioscience Corp., MD, USA)により、RNA中の薬物代謝酵素96種類(I相酵素:25種、II相:56種、III相:15種)の網羅的解析を行うことを試みる。

## 4. 研究成果

**CYP(CYP1A1, CYP1B1, CYP2A6, CYP2E1, CYP3A, CYP19)発現検出:** 切除標本(男性:女性=56:22、38歳~80歳、平均年齢65.7歳)のホルマリン固定後パラフィン切片により、3 $\mu$ mスライドを作製し、LSAB(labelled streptavidin biotin)法を用いて免疫組織化学染色を施行した。CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A染色では一次抗体としてRabbit polyclonal antiserum to human cytochrome P450 1A1(Affiniti Research Products Ltd.)、MAB-CYP2A6(Gentest)、MAB-CYP2E1(Gentest)、MAB-CYP3A(Gentest)を使用した。

【結果】肝臓におけるCYPの発現と肺腺癌におけるCYPの発現を示す(図1)。

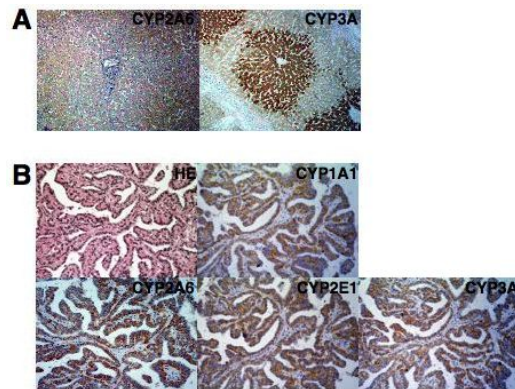


図1 A:肝臓におけるCYP2A6とCYP3Aの発現  
B:肺腺癌におけるCYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3Aの発現

CYP 発現は扁平上皮癌で認められず、腺癌における CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A の陽性率はそれぞれ 41.5%(21/50)、44.0%(22/50)、38.0%(19/50)、38.5%(19/50)であった。腺癌 48 例における臨床病理学的因子と CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A 発現を示す。男性腺癌に比べ、女性腺癌の CYP1A1・CYP2E1・CYP3A の陽性率は有意に高値を示した。また、T 因子と N 因子が早期の腺癌(T1・T2 および N1・N2)に比べ、T 因子と N 因子が進行した腺癌(T3・T4 および N3・N4)の CYP1A1・CYP3A の陽性率は有意に高値を示し、病理病期が早期の腺癌(stage I、stage II)に比べ、病理病期が進行した腺癌(stage III、stage IV)の CYP1A1・CYP2E1・CYP3A の陽性率は有意に高値を示した。さらに、低分化腺癌に比べ、中・高分化腺癌の CYP1A1・CYP3A の陽性率は有意に高値を示した。腺癌 48 例における病理病期と CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A 発現個数を示す(表 1)。

		CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A 発現個数					
(%)	Total	0	1	2	3	4	p
n	48 (100)	15 (31.3)	10 (20.8)	4 (8.3)	13 (27.1)	6 (12.5)	
Stage I	20 (100)	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	10 (50.0)	5 (25.0)	
Stage II-IV	28 (100)	12 (42.9)	9 (32.1)	3 (10.7)	3 (10.7)	1 (3.6)	<0.01

表 1 腺癌における病理病期と CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A 発現個数

stage I の腺癌においては CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A 発現個数が 3 個か 4 個の症例が 75%(15/20)を占めていたが、stage II-IV の腺癌では 14.3%(4/28)であり、stage II-IV の腺癌に比べ stage I の腺癌では CYP 発現個数が有意に高値を示した。腺癌における CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A 発現の相関関係を示す(表 2)。CYP1A1・CYP2E1・CYP3A の発現の間には有意な正の相関関係を認められた。しかし、CYP2A6 と CYP1A1 の間には有意な正の相関関係を認められたが、CYP2A6 と CYP2E1 および CYP2A6 と CYP3A の間には有意な相関関係を認めなかった。

	陽性症例数	CYP1A1	CYP2A6	CYP2E1	CYP3A
CYP1A1	21		<0.05	<0.01	<0.01
CYP2A6	22			0.17	0.17
CYP2E1	19				<0.01
CYP3A	19				

表 2 腺癌における CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A 発現の相関関係

【考察】以上の結果から次のことが明らかになった。

(1)非小細胞肺癌のうち、腺癌において CYP 酵素サブファミリーである CYP1A1・CYP2A6・CYP2E1・CYP3A は明らかに発現していた。

(2)男性に比べ女性の腺癌、早期の病理病期に比べ進行した病理病期の腺癌、低分化に比べ、中・高分化の腺癌において CYP の陽性率は高値を示した。

(3) CYP2A6 を除く CYP1A1・CYP2E1・CYP3A の発現は正の相関関係を認められた。

**ALDH1発現検出:** 切除標本(男性:女性=81:102、23~85歳、平均年齢68.5歳)のホルマリン固定後パラフィン切片により、3µmスライドを作製し、LSAB (labelled streptavidine biotin) 法を用いてALDH1抗体 (EPITMICS社) による免疫組織化学染色を施行した。ALDH1 発現は、腫瘍内の染色強度と染色面積より算出するH-score (0-300)(Shenton et al, 1998) を用いて評価した(ALDH1-score)。

【結果】ALDH1-scoreの平均は39.8であった。腺癌 183 例における臨床病理学的因子と ALDH1-score の関連を示す(表 3)。年齢・性差による ALDH1-score の有意な差は認めなかった。また、喫煙者では非喫煙者に比べ、ALDH1-score は高値傾向を認められた。進行した腺癌では早期の腺癌に比べ、ALDH1-score は高値傾向を認められた。多発・重複がん症例と肺癌のみの症例で ALDH1-score の有意な差は認めなかった。

**肺癌組織から RNA を抽出:** 対象約 100 例の肺癌組織の一部を RNA 抽出用の試料として、RNA 保存液に保存し、RNA 抽出キットを用いて RNA を抽出した。

【まとめ】今後、肺癌に発現している薬物代謝酵素を検討することで、効果的な抗癌剤を選別することや癌幹細胞を同定することが可能となり、薬物代謝酵素を標的分子とした分子標的治療にも研究を展開することができると思われる。

Parameter	ALDH1 score			p
	n	mean	SD	
Age				
70>	83	30.8	61.2	
70<	100	47.6	72.8	0.098
Sex				
Female	81	33.5	55.7	
Male	102	45.2	76.4	0.248
Smoking				
Never	74	31.6	53.3	0.604
Former(a)	51	37.1	63.1	
Current	58	53.3	86.0	0.270
Pathological stage				
1	148	36.2	64.7	0.473
2	17	48.2	70.1	
3	18	63.3	89.8	0.585
Pathological stage				
1	148	36.2	64.7	
2-3	35	56.0	80.0	0.123
Tumor				
Multiple malignant tumor	64	28.1	53.9	
Lung cancer	119	46.4	74.1	0.084

a: Former smokers are defined as persons who stopped smoking more than 3 years previously.

表3 腺癌における臨床病理学的因子とALDH1-scoreの関連

### 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5件)

- Miyata T, Yoshimatsu T, So T, Oyama T, Uramoto H, Osaki T, Nakanishi R, Tanaka F, Nagaya H, Gotoh A. Cancer stem cell markers in lung cancer. Personalized Medicine Universe 4:40-45, 2015 査読有. doi:10.1016/j.pmu.2015.03.007.
- Amanuma Y, Ohashi S, Itatani Y, Tsurumaki M, Matsuda S, Kikuchi O, Nakai Y, Miyamoto S, Oyama T, Kawamoto T, Whelan KA, Nakagawa H, Chiba T, Matsuda T, Muto M. Protective role of ALDH2 against acetaldehyde-derived DNA damage in oesophageal squamous epithelium. Sci. Rep. 5:14142, 2015 査読有. doi:10.1038/srep14142.
- Nakanishi R, Fujino Y, Yamashita T, Shinohara S, Oyama T. Thoracoscopic anatomic pulmonary resection for locally advanced non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 97:980-985, 2014 査読有. doi:10.1016/j.athoracsur.
- Nakanishi R, Shinohara S, Yamashita T,

Oyama T, Hanaka T, Kuboi S. Advances in the use of video-assisted thoracoscopic lobectomy in lung cancer: sleeve bronchoplasty and artrioplasty. Lung Cancer Manage 3:287-295, 2014 査読有. doi:10.2217/lmt.14.18

- 今村秀基、中塚敬輔、吾妻妙子、山崎政治、小辻英明、吉田泰憲、浦本秀隆、小山倫浩、田中良哉. Rheumatoid arthritis 患者における糖尿病発症についての検討. 臨床と研究 90:811-813 2013 査読無.

〔学会発表〕(計25件)

2015年度

- 小山倫浩、浦本秀隆、米田和恵、黒田耕志、田嶋裕子、能勢直弘、宗 哲哉、宮田剛彰、吉松 隆、後藤章暢、大崎敏弘、安田 学、花桐武志、中西良一、田中文啓. 肺腺癌の癌幹細胞マーカー(ALDH1)と予後・無再発生存期間(DFI)の関連. 第67回日本気管食道科学会総会 2015.11.19 ザ・セレクトン福島、ホテル福島グリーンパレス(福島県、福島市)
- 宮田剛彰、吉松 隆、小山倫浩、長屋寿雄、関村 敦、宗 哲哉、能勢直弘、後藤章暢. 肺腺癌の癌幹細胞マーカー(ALDH1)と腫瘍マーカー(CEA)の関連. 第67回日本気管食道科学会総会 2015.11.19 ザ・セレクトン福島、ホテル福島グリーンパレス(福島県、福島市)
- Oyama T, Uramoto H, Yoneda K, Nagaya H, Kuroda K, Nagata Y, So T, Miyata T, Yoshimatsu T, Osaki T, Yasuda M, Nakanishi R, Tanaka F, Gotoh A. ALDH1 expression will be an independent prognostic factor of over all survival in patients with lung adenocarcinoma. 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.8 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)
- Nagaya H, Nakagawa Y, Mabuchi M, Miyata T, Oyama T, Matsumoto H, Gotoh A. Development of the new anti-cancer drug using drug repositioning methods. 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.8 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)
- Miyata T, Yoshimatsu T, So T, Oyama T, Nagaya H, Gotoh A. Clinical significance of cancer stem cell marker(ALDH1) and tumor markers(CEA) in human lung adenocarcinoma. 第74回日本癌学会学術総会 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.8 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)
- 中西良一、安田 学、篠原伸二、小山倫浩、久保井礼、畑 亮輔. 気管・気管支形成術の工夫～完全胸腔鏡手術において～.

- 第 38 回日本呼吸器内視鏡学会学術総会  
2015.6.11 新宿・京王プラザホテル(東京都、新宿区)
7. 宮田剛彰、吉松隆、満枝怜子、関村 敦、宗 哲哉、能勢直弘、小山倫浩. Jelly fish 法を用いた肺嚢胞切除術の 7 症例. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会 2015.5.14 サンポートホール高松、かがわ国際会議場、JR ホテルクレメント高松(香川県、高松市)
8. 安田 学、篠原伸二、小山倫浩、中西良一. 限局的遠隔転移を有する IV 期肺癌に対する原発巣切除症例の検討. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会 2015.5.14 サンポートホール高松、かがわ国際会議場、JR ホテルクレメント高松(香川県、高松市)
9. 吉松 隆、宮田剛彰、満枝怜子、関村敦、宗 哲哉、能勢直弘、小山倫浩. 3 回の肺切除を施行した多発肺癌の長期生存例. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会 2015.5.14 サンポートホール高松、かがわ国際会議場、JR ホテルクレメント高松(香川県、高松市)
10. 篠原伸二、安田 学、小山倫浩、中西良一. 気管支血管束に沿って増大を認めた左肺腫瘍の一例. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会 2015.5.14 サンポートホール高松、かがわ国際会議場、JR ホテルクレメント高松(香川県、高松市)
11. 小山倫浩、浦本秀隆、米田和恵、平井文子、竹中 賢、近石泰弘、岡 壮一、黒田耕志、永田好香、田嶋裕子、宗 知子、能勢直弘、宗 哲哉、宮田剛彰、吉松 隆、後藤章暢、大崎敏弘、安田 学、中西良一、田中文啓. 肺腺癌における癌幹細胞マーカー (ALDH1) は予後や無再発生存期間 (DFI) に関連する. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会 2015.5.14 サンポートホール高松、かがわ国際会議場、JR ホテルクレメント高松(香川県、高松市)
12. 宮田剛彰、吉松 隆、満枝怜子、関村 敦、宗 哲哉、能勢直弘、小山倫浩、後藤章暢. 肺腺癌における癌幹細胞マーカー (ALDH1 発現) と臨床病理学因子との関連. 第 115 回日本外科学会定期学術集会 2015.4.16 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)
13. 小山倫浩、浦本秀隆、平井文子、竹中 賢、近石泰弘、岡 壮一、黒田耕志、永田好香、田嶋裕子、宗 知子、能勢直弘、宗 哲哉、宮田剛彰、吉松 隆、後藤章暢、大崎敏弘、安田 学、中西良一、田中文啓. 肺腺癌における癌幹細胞マーカー (ALDH1) と分子腫瘍マーカー (EGFR・K-ras) の相関関係. 第 115 回日本外科学会定期学術集会 2015.4.16 名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)
- 2014 年度
14. Oyama T, Uramoto H, Shinohara S, Nagata Y, So T, Nagaya H, So T, Miyata T, Yoshimatsu T, Osaki T, Nakanishi R, Tanaka F, Gotoh A. Usefulness of Aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) immunoreactivity in human lung adenocarcinoma. 第 19 回国際個別化医療学会学術集会 2014.11.15 御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター(東京都、千代田区)
15. Miyata T, Yoshimatsu T, Oyama T, Nagaya H, Mitsueda R, Sekimura A, So T, Nose N, Gotoh A. Clinical examination of Aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) expression in lung adenocarcinoma. 第 19 回国際個別化医療学会学術集会 2014.11.15 御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター(東京都、千代田区)
16. 篠原伸二、安田 学、小山倫浩、中西良一. IV 期小細胞肺癌に対する外科切除の検討. 第 55 回日本肺癌学会総会 2014.11.14 国立京都国際会館(京都府、京都市)
17. Oyama T, Uramoto H, Shinohara S, Nagata Y, So T, Nagaya H, So T, Miyata T, Yoshimatsu T, Osaki T, Nakanishi R, Tanaka F, Gotoh A. Evaluations of Aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) immunoreactivity in human lung adenocarcinoma. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014.9.25 パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)
18. Miyata T, Yoshimatsu T, Oyama T, Nagaya H, Mitsueda R, Sekimura A, So T, Nose N, Gotoh A. Expression of Aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) and its relationship with clinical parameters in lung adenocarcinoma. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014.9.25 パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)
19. 小山倫浩、浦本秀隆、竹中 賢、近石泰弘、岡 壮一、平井文子、岩浪崇嗣、下川秀彦、永田好香、宗 知子、宮田剛彰、吉松 隆、大崎敏弘、中西良一、田中文啓. 肺腺癌の癌幹細胞マーカーである ALDH1 発現は DFI 予測因子となる. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会 2014.5.29 ホテル日航東京(東京都、港区)
20. 篠原伸二、山下智弘、小山倫浩、中西良一. 75 歳以上の高齢者肺癌に対する胸腔鏡下肺葉切除の検討. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会 2014.5.29 ホテル日航東京(東京都、港区)
21. 篠原伸二、山下智弘、小山倫浩、中西良一. 局所進行非小細胞肺癌に対する完全

胸腔鏡下肺葉切除術. 第 31 回日本呼吸器外科学会総会 2014.5.29 ホテル日航東京(東京都、港区)

2013 年度

22. 小山倫浩、吉松隆、宮田剛彰、満枝怜子、長屋寿雄、後藤章暢. 肺腺癌による癌幹細胞マーカー-ALDH1-の発現. 第 17 回国際個別化医療学会 2013.11.4 神戸国際会議場(兵庫県, 神戸市)
23. 大村春孝、小山倫浩、池亀 聡、田口和仁、若松謙太郎、永田忍彦. 治療前診断と解剖所見が不一致であった肺癌の一例. 第 36 回日本呼吸器内視鏡学会学術総会 2013.6.20 大宮ソニックシティ、パレスホテル大宮(埼玉県, さいたま市)
24. Amanuma Y, Ohashi S, Tsurumaki M, Kikuchi O, Kuriyama D, Nakai Y, Setoyama T, Miyamoto S, Oyama T, Chiba T, Muto M. Aldehyde dehydrogenase-2 regulates esophageal epithelial cell senescence checkpoint functions activated by an alcohol metabolite. Digestive Disease Week 2013.5.18 Orange County Convention Center (Orlando, USA)
25. 小山倫浩、浦本秀隆、竹中 賢、近石泰弘、中川 誠、永田好香、下川秀彦、岩田輝男、宗 知子、花桐武志、宗 哲哉、宮田剛彰、吉松 隆、大崎敏弘、中西良一、兼田 博、本田志延、田中文啓. 肺腺癌による癌幹細胞マーカー-アルデヒド脱水素酵素 1-の臨床病理学的検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会 2013.4.11 福岡国際会議場、福岡サンパレス、マリンメッセ福岡(福岡県, 福岡市)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

小山 倫浩 (OYAMA, Tsunehiro)  
兵庫医科大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号 : 00309965

### (2)研究分担者

後藤 章暢 (GOTOH, Akinobu)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 70283885