

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290049

研究課題名(和文)胆道・膵臓がん幹細胞のマイクロRNAとエピゲノム異常を標的とした診断・治療戦略

研究課題名(英文) Diagnostic and therapeutic strategies targeting microRNAs and epigenome alterations in biliary tract and pancreatic cancer stem cells

研究代表者

齋藤 義正 (Saito, Yoshimasa)

慶應義塾大学・薬学部・准教授

研究者番号：90360114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：がん幹細胞は現行の抗腫瘍薬に抵抗性を示し、がんの増殖・浸潤・転移の主な原因となっている。本研究の目的は難治がんの代表である胆道・膵臓がんに対し、がん幹細胞を標的とした革新的な治療法を開発することである。この目的を達成するために、幹細胞の新たな3次元培養法であるオルガノイド培養技術により、胆道・膵臓がん患者由来のがん組織を用いてオルガノイドを樹立した。樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて遺伝子変異・遺伝子発現解析や薬剤感受性試験などを行うことで、既存の低分子化合物やmiR-34aをはじめとするがん抑制マイクロRNAが胆道・膵臓がんに対する安全かつ効果的な治療薬の候補となることが示された。

研究成果の概要(英文)：Cancer stem cells are resistant to conventional chemotherapies and responsible for cancer initiation, invasive growth, and metastasis formation. The aim of this study is to develop a novel therapeutic strategy targeting biliary tract and pancreatic cancer stem cells. The newly developed 3D culture system called "organoid culture" allows long-term expansion of LGR5 positive stem cells into budding cyst-like structures (organoids) with properties resembling those of the original tissues. To reach our goal, we established organoids derived from biliary tract cancers and pancreatic cancers. We analyzed gene mutation and gene expression and performed drug screening test using these cancer organoids. Here we demonstrated that low molecular compounds and tumor suppressor microRNAs including miR-34a are safe and effective therapeutic drug candidates against biliary tract and pancreatic cancers.

研究分野：薬物治療学、消化器病学、分子腫瘍学

キーワード：胆道がん 膵臓がん がん幹細胞 オルガノイド培養 マイクロRNA エピゲノム 個別化治療

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年増加傾向を示す胆道がんおよび膵臓がんは、難治がんの代表であり、5年生存率はいずれも20%以下とされている。胆道・膵臓に発生する腫瘍は解剖学的に診断が困難な位置に存在するため早期発見が難しく、病理学的には壁が薄いため上皮に発生したがんが容易に周辺臓器に浸潤して切除不能となる症例が多い。また、多くの胆道・膵臓がんが現行の抗腫瘍薬に抵抗性を示し、化学療法による根治はほとんど望めないのが現状である。早期診断に際し有効なバイオマーカーが存在しないことも大きな問題となっている。このように、胆道・膵臓がんは他の悪性腫瘍に比べて極めて治療成績・予後が不良であり、新たな診断・治療戦略の確立が急務となっている。

(2) がん組織においても幹細胞ヒエラルキーが存在することが示唆されている。すなわち、がん組織が永続的な自己複製能と多分化能をもつがん幹細胞と、より限定的な増殖能をもつ分化したがん細胞の heterogeneous な集団により構成されていると考えられている。分化したがん細胞を抗腫瘍薬で死滅させたとしても、自己複製能と多分化能を有するがん幹細胞が残存していれば、根本的な治療にはならない。最近の研究により、陰窩底部に存在する Paneth 細胞に挟まれた Crypt Base Columnar (CBC) 細胞に細胞表面分子である Lgr5 が特異的に発現しており、Lgr5 陽性の CBC 細胞が腸管上皮幹細胞であること、そして Paneth 細胞が幹細胞ニッチとして Wnt3、EGF、Notch ligand などの幹細胞維持に必須な分子を発現していることが明らかになった。さらに腸管上皮幹細胞を EGF、Noggin、R-spondin1 とともにマトリジェル中で3次元培養 (オルガノイド培養) する技術が確立された (Sato T *et al.* Nature 2009, Sato T *et al.* Nature 2011)。

## 2. 研究の目的

がん幹細胞は自己複製能と多分化能を有し、現行の抗腫瘍薬に抵抗性を示すため、がんの増殖・浸潤・転移の主な原因となっている。本研究の目的は難治がんの代表である胆道・膵臓がんに対し、がん幹細胞を標的とした革新的な診断および治療法を開発することである。この目的を達成するために、以下の研究を行う。

### (1) 胆道・膵臓がん組織の異種移植片

(xenograft) 作製と新たな幹細胞の3次元培養法であるオルガノイド培養による胆道・膵臓がん由来がん幹細胞モデルを構築する。

(2) がん幹細胞におけるマイクロ RNA 発現およびエピゲノム変化の網羅的解析によるがん幹細胞の分子生物学的特性を解明する。

(3) 特定されたがん幹細胞におけるマイクロ RNA およびエピゲノム変化の異常を標的とした低侵襲かつ鋭敏なバイオマーカーの確立および新たな核酸医薬やエピジェネティック治療の基盤となる研究を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) 胆道・膵臓がん組織からの xenograft 作製

国立がん研究センター中央病院にて胆道・膵臓がんの診断で外科手術を受けた患者より、十分なインフォームド・コンセントのもとに提供されたがん組織を研究に使用する。胆道・膵臓がんの手術材料より、病理診断に支障のない範囲で腫瘍組織を採取し、がん組織を免疫不全マウスである SCID マウス

(C.B17/Icr-scid (scid/scid)) の皮下組織内に移植する。大きさが10-15mm程度になったら、マウスを安楽死させ腫瘍を摘出する。摘出した腫瘍組織をさらに SCID マウスに再移植して継代を行う。3代繰り返しても生着が確認できる場合、xenograft が樹立できたとみなす。これにより腫瘍組織からより増殖能・viability の高いがん細胞のみがセレクトされる。連携研究者である金井弥栄は国立がん研究センター研究所の副所長 (バイオバンク担当) を務めており、胆道・膵臓がんの豊富な臨床検体を供与していただくことが可能である。

### (2) オルガノイド培養

胆道・膵臓がん由来の xenograft を無血清下で EGF、Noggin、R-spondin 1 などの幹細胞に必須な増殖因子のみを加えた培養液を用いてマトリジェル中で3次元培養 (オルガノイド培養) を行う。これにより、分化したがん細胞や間質細胞は死滅し、がん幹細胞のみを分離することが出来る。複数のがん組織から幹細胞を樹立し、継代・維持培養を行う。樹立した胆道・膵臓がん由来のがん幹細胞の形態や細胞増殖能を解析し、がん組織の病理組織所見やがん患者の予後などの臨床情報との相関を解析する。

(3) 次世代シーケンサーを用いた DNA メチル化とヒストン修飾の網羅的解析  
胆道・膵臓がん由来の幹細胞を培養・維持し、エピゲノム変化を網羅的に解析するために、DNA をバイサルファイト処理し、非メチル化シトシンをチミンに変換後、次世代シーケンサーによる DNA メチル化解析を行う。新たなバイオマーカーや治療標的となり得る胆道・膵臓がん幹細胞に特異的な DNA メチル化異常を特定する。ヒストン修飾についてもクロマチン免疫沈降 (ChIP) 後に次世代シーケンス解析を行うことで網羅的に探索する。

(4) マイクロ RNA を含む全遺伝子発現の網羅的解析  
がん幹細胞におけるマイクロ RNA などの

non-coding RNA を含む全遺伝子の発現変化をマイクロアレイによって網羅的に解析し、本研究で特定されたエピゲノム異常や臨床病理学的所見との相関を詳細に解析する。以上から胆道・膵臓がん由来のがん幹細胞におけるエピゲノム異常やエピゲノム変化に基づく遺伝子発現調節機構の異常を解析し、がん幹細胞の分子生物学的特性について考察する。

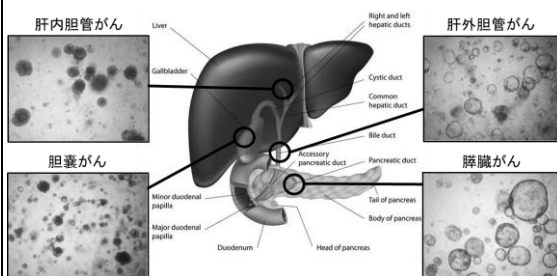
(5) 特定されたマイクロ RNA およびエピゲノムの異常を標的とした新規治療法の開発  
 分離・培養されたがん幹細胞を既存の DNA メチル化阻害薬、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬、ヒストンメチル化酵素阻害薬などによって処理後、エピゲノム変化や遺伝子発現プロファイルを解析し、細胞増殖能を検討する。特定されたがん幹細胞のエピゲノム異常を制御する低分子化合物を得るために、ハイスループットスクリーニングに適するアッセイ系を開発する。  
 また、胆道・膵臓がん幹細胞において決定的な役割を果たすマイクロ RNA が特定されることが予想されるが、それらの異常を是正する RNA 医薬の開発を試みる。RNA 医薬を推進する上で最も解決されなければいけない問題として RNA 分子の核酸分解酵素に対する安定性や細胞膜透過性の向上などがある。マイクロ RNA を化学修飾することで核酸分解酵素に対して安定性や細胞膜透過性の向上などを目指す。

#### 4. 研究成果

(1) 胆道・膵臓がんオルガノイドの樹立  
 胆道がんの手術材料より採取したがん組織を SCID マウスの皮下組織内に移植することで xenograft を作製した。さらに胆道がん由来の xenograft を無血清下で EGF、Noggin、R-spondin 1 などの幹細胞に必須な増殖因子のみを加えた培養液を用いてマトリジェル中で 3 次元培養を行うことで、胆道がんオルガノイドを樹立した。複数のオルガノイドを樹立することに成功したが、がん組織を免疫不全マウスに移植し、xenograft の腫瘍を形成するまでに 3 ヶ月程度かかることや、xenograft を経由することで、元の腫瘍組織とは異なる遺伝子変異や遺伝子発現が認められる可能性が考えられた。そこで以後は xenograft を経由せずに、胆道・膵臓がんの手術材料より採取したがん組織を用いて直接オルガノイド培養を行う方針とした。  
 胆道・膵臓腫瘍から採取した組織を用いて、オルガノイド培養技術によりがん幹細胞を永続的に培養・維持する培養条件を開発した(特許出願中)。これまでに国立がん研究センター中央病院にて診断・治療を受けた胆道系腫瘍および膵臓腫瘍の患者より、腫瘍組織および非腫瘍組織を供与していただき、10 症例以上からオルガノイドを樹立した。図 1 に示す通り、肝内・肝外胆管がん、胆嚢がん、

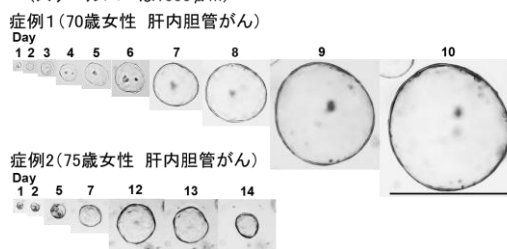
膵臓がんを含む豊富な症例からオルガノイドを樹立し、安定的に培養・維持することに成功している。

図1 胆管がん・胆嚢がん・膵臓がん組織からのオルガノイドの樹立



(2) 遺伝子変異・遺伝子発現解析に基づくオルガノイド培養条件の検討  
 それぞれの症例の病理組織所見および患者の生命予後、転移の有無、血液データなどの臨床情報についても詳細な情報を収集し、樹立したオルガノイドの培養条件や増殖能などとの相関を検討した。図 2 は 1 つの胆管がん由来の幹細胞がオルガノイドを形成し、増大していく様子を観察したものである。症例 1 では、症例 2 に比べ増殖能が高く、嚢胞状構造が拡大していく様子が観察された。このように、がんにも“個性”があり、幹細胞に最適な微小環境(幹細胞ニッチ)はそれぞれの症例ごとに異なると考えられる。

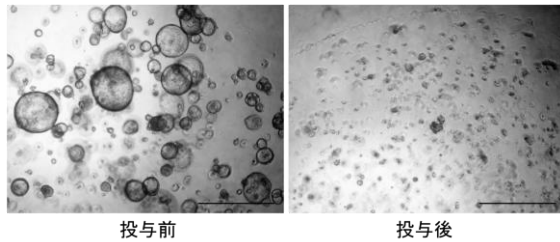
図2 単一の肝内胆管がん由来幹細胞よりオルガノイドが増大していく様子(スケールバーは1000 μm)



胆道・膵臓がんにおいては、*KRAS*、*TP53*、*SMAD4* などが主要なドライバー遺伝子変異として報告されている。本研究における全エクソン解析により、それぞれの胆道・膵臓がんオルガノイドにおけるドライバー遺伝子変異を特定した。*KRAS* および *TP53* の遺伝子変異を認める症例から樹立した胆道がんオルガノイドでは、より少ない増殖因子での培養条件でもより強い増殖活性を認めることを確認した。これらのドライバー遺伝子変異やエピゲノム変化の結果をもとに、オルガノイド培養条件の最適化を行った。

(3) 樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いた革新的な個別化治療の確立  
 樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて薬剤感受性試験を行った。図 3 に示すように、既存の低分子化合物 A が膵臓がんオルガノイドの増殖を強力に抑制することを発見した。

図3 膵臓がんオルガノイドに対する低分子化合物Aの効果  
(スケールバーは1000 μm)



患者由来の腫瘍オルガノイドを用いて、既存薬ライブラリーによる薬剤感受性スクリーニングやドラッグ・リポジショニングを行うことで、安全かつ効果的な胆道・膵臓がんに対する治療薬の候補を特定している。マイクロ RNA は元々生体内に存在するため、内在性の siRNA とも考えられており、従来の外来性 siRNA などを用いた遺伝子治療よりも安全性の点で格段に優れている。さらに1つのマイクロ RNA が複数の標的がん遺伝子を抑制するため、相乗的抗腫瘍効果が期待できる。*miR-34a* ははじめとする主要ながん抑制マイクロ RNA は腫瘍オルガノイドにおいてその発現が低下していることが想定され、それらをドラッグデリバリーシステム (DDS) 製剤によって特異的に補充することで、副作用の少ない効果的な治療が開発できると考えられる。

図4 胆管がんオルガノイドに対する*miR-34a*導入による増殖抑制効果(スケールバーは1000 μm)

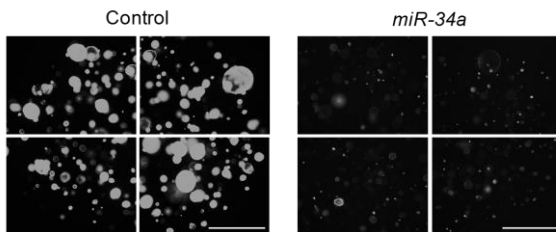
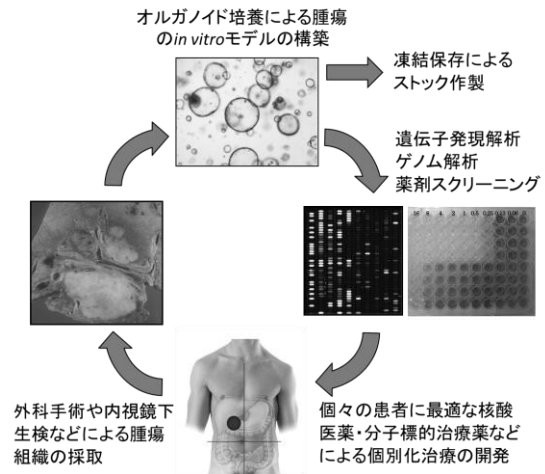


図4は、樹立した肝内胆管がんオルガノイドに、GFPを含むレンチウイルスベクターにより、*miR-34a*を強制発現させた実験であるが、*miR-34a*を強制発現させると、胆管がんオルガノイドの増殖が著明に抑制されることを確認した。今後の展望としては、引き続き多くの胆道・膵臓がん患者由来のオルガノイドを樹立し、胆道・膵臓がんオルガノイドバンクを構築する予定である。それぞれの症例の解剖学的・組織学的・分子生物学的所見を統合することで、個々の患者の特性に合致した最適な核酸医薬や分子標的治療薬による革新的な個別化治療が開発されることが期待される(図5)。

図5 腫瘍オルガノイドバンクの構築と個別化治療の開発



## 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10件)

- ① Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, Muramatsu T, Kimura M, Kanai Y, Saito H. Cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids. *Cancer Sci.* 108(4): 678-684, 2017, 査読有, DOI: 10.1111/cas.13165.
- ② Saito Y, Nakaoka T, Saito H. A New Molecular Mechanism Underlying the Antitumor Effect of DNA Methylation Inhibitors via an Antiviral Immune Response. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 106: 227-242, 2017, 査読有, DOI: 10.1016/bs.apcsb.2016.08.005.
- ③ Saito Y, Nakaoka T, Sakai K, Muramatsu T, Toshimitsu K, Kimura M, Kanai T, Sato T, Saito H. Inhibition of DNA methylation suppresses intestinal tumor organoids by inducing an anti-viral response. *Sci Rep.* 6: 25311, 2016, 査読有, DOI: 10.1038/srep25311.
- ④ Ueki S, Murakami Y, Yamada S, Kimura M, Saito Y, Saito H. microRNA-mediated resistance to hypoglycemia in the HepG2 human hepatoma cell line. *BMC Cancer.* 16(1): 732, 2016, 査読有, DOI: 10.1186/s12885-016-2762-7.
- ⑤ Saito Y, Serizawa H, Kato Y, Nakano M, Nakamura M, Saito H, Suzuki H, Kanai T. First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol.* 21(48): 13548-13554, 2015, 査読有,

- DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13548.
- ⑥ Saito Y, Nakaoka T, Saito H. microRNA-34a as a Therapeutic Agent against Human Cancer. *J Clin Med.* 4(11): 1951-1959, 2015, 査読有, DOI: 10.3390/jcm4111951.
- ⑦ Saito Y. Alterations of epigenetics and microRNAs in cancer and cancer stem cell. *Front Genet.* 5: 283, 2014, 査読有, DOI: 10.3389/fgene.2014.00283.
- ⑧ Takaki Y, Saito Y, Takasugi A, Toshimitsu K, Yamada S, Muramatsu T, Kimura M, Sugiyama K, Suzuki H, Arai E, Ojima H, Kanai Y, Saito H. Silencing of microRNA-122 is an early event during hepatocarcinogenesis from nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Sci.* 105(10): 1254-1260, 2014, 査読有, DOI: 10.1111/cas.12498.
- ⑨ Hibino S, Saito Y, Muramatsu T, Otani A, Kasai Y, Kimura M, Saito H. Inhibitors of enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) activate tumor suppressor microRNAs in human cancer cells. *Oncogenesis.* 3: e104, 2014, 査読有, DOI: 10.1038/oncsis.2014.17.
- ⑩ Saito Y, Saito H, Liang G, Friedman JM. Epigenetic alterations and microRNA misexpression in cancer and autoimmune diseases: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 47(2): 128-135, 2014, 査読有, DOI: 10.1007/s12016-013-8401-z.
- [学会発表] (計 18 件)
- ① 齋藤 義正, 中岡 哉彰, 齋藤 英胤. 肝内胆管がんにおける分化誘導による肝細胞性の獲得. 第 103 回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル (東京都・新宿区), 2017 年 4 月 21 日.
- ② Nakaoka T, Saito Y, Muramatsu T, Ojima H, Kanai Y, Sugiyama Y, Kimura M, Kanai T, Sato T, Saito H. Intrahepatic cholangiocarcinoma cells can be converted into functional hepatocytes by inhibition of Wnt signaling pathway. *American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2017, Washington DC (USA)*, 2017 年 4 月 5 日.
- ③ 中岡 哉彰, 齋藤 義正, 北原 綾, 木村 正規, 齋藤 英胤. オルガノイド培養技術を用いた難治性がんに対する新規治療法の探索. 日本薬学会第 137 年会, 仙台国際センター (宮城県・仙台市), 2017 年 3 月 25 日.
- ④ 小島実早, 齋藤 義正, 齋藤 英胤. CRISPR/Cas9 システムを用いた胆管癌オルガノイドにおける KRAS 遺伝子変異修正. 第 75 回日本癌学会学術総会, パシ
- フィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2016 年 10 月 8 日.
- ⑤ 中岡哉彰, 齋藤 義正, 齋藤 英胤. オルガノイド培養を用いた肝内胆管がん細胞から肝細胞への分化誘導に関する検討. 第 75 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2016 年 10 月 7 日.
- ⑥ 吉川直, 齋藤 義正, 齋藤 英胤. 糖欠乏下の胆管癌オルガノイドにおける幹細胞性の増強. 第 75 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2016 年 10 月 6 日.
- ⑦ 内田諒英, 齋藤 義正, 中岡哉彰, 村松俊英, 木村真規, 齋藤 英胤. オルガノイド培養法により樹立した腸管上皮幹細胞における stem cell aging の検討. 第 16 回日本抗加齢医学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2016 年 6 月 11 日.
- ⑧ Saito Y, Sakai K, Muramatsu T, Nakaoka T, Kimura M, Saito H. Inhibition of DNA Methylation Suppresses Intestinal Tumor Organoids by Inducing an Anti-Viral Response. *American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2016, New Orleans (USA)*, 2016 年 4 月 19 日.
- ⑨ 齋藤 義正, 中岡哉彰, 村松俊英, 木村真規, 齋藤 英胤. オルガノイド培養技術を用いたがんエピゲノム研究の進展. 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区), 2016 年 4 月 16 日.
- ⑩ 中岡哉彰, 齋藤 義正, 島本百合子, 村松俊英, 木村真規, 齋藤 英胤. 腸管腫瘍オルガノイドにおける miR-194 および miR-215 を含むマイクロ RNA クラスターの役割. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市), 2015 年 10 月 8 日.
- ⑪ 植木里美, 木村真規, 齋藤 義正, 齋藤 英胤. 細胞内エネルギー代謝に伴う SIRT1 発現を介したエピゲノム変化の網羅的解析. 第 15 回日本抗加齢医学会総会, 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市), 2015 年 5 月 30 日.
- ⑫ 齋藤 義正, 日比野沙奈, 村松俊英, 木村真規, 杉山和夫, 海老沼浩利, 金井隆典, 齋藤 英胤. EZH2 阻害薬によるがん抑制マイクロ RNA の活性化と肝臓がん抑制. 第 51 回日本肝臓学会総会, ホテル日航熊本 (熊本県・熊本市), 2015 年 5 月 22 日.
- ⑬ Saito H, Takaki Y, Takasugi A, Yamada S, Muramatsu T, Kimura M, Sugiyama K, Suzuki H, Kanai Y, Saito Y. Decrease of microRNA-122 is a key event during hepatocarcinogenesis from non-alcoholic steatohepatitis.

American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015, Philadelphia (USA), 2015年4月21日.

- ⑭ Saito Y, Sakai K, Toshimitsu K, Muramatsu T, Kimura M, Sato T, Suzuki H, Kanai T, Saito H. Suppression of intestinal tumor-initiating cells by inhibition of DNA methylation. United European Gastroenterology (UEG) Week 2014, Vienna (Austria), 2014年10月22日.
- ⑮ Saito Y, Takaki Y, Toshimitsu K, Muramatsu T, Kimura M, Suzuki H, Sugiyama K, Kanai T, Saito H. Epigenetic silencing of the tumor suppressor microRNA-122 during hepatocarcinogenesis from nonalcoholic steatohepatitis. United European Gastroenterology (UEG) Week 2014, Vienna (Austria), 2014年10月21日.
- ⑯ 利光孝太, 齋藤義正, 齋藤英胤. DNAメチル阻害による腸管腫瘍幹細胞の増殖抑制. 第73回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 2014年9月25日.
- ⑰ 杉山和夫, 海老沼浩利, 村上優子, 齋藤義正, 金井隆典, 齋藤英胤. Nrf2抑制による抗腫瘍および抗HCV効果. 第73回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 2014年9月25日.
- ⑱ 齋藤義正, 鈴木秀和, 齋藤英胤. 腸管腫瘍由来幹細胞に対するDNAメチル化阻害薬の効果. 第100回日本消化器病学会総会, 東京国際フォーラム(東京都・千代田区), 2014年4月23日.

[図書] (計3件)

- ① 齋藤義正. エピジェネティクスとアンチエイジング医学, アンチエイジング医学の基礎と臨床(第3版), メジカルビュー社, 42-44, 2015.
- ② 齋藤義正, 齋藤英胤, 金井弥栄. マイクロRNAの発現異常は肝発癌にどのようにかかわっているのか? 分子消化器病, 先端医学社, 371-377, 2015.
- ③ 日比野沙奈, 齋藤義正, 村松俊英, 木村真規, 齋藤英胤. 胃がん細胞におけるEZH2阻害剤によるがん抑制マイクロRNAの活性化, 潰瘍, 日本潰瘍学会, 42, 85-91, 2015.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: がん幹細胞集団の調製方法、異種移植片の調製方法、スクリーニング方法、miR-34aの発現量を低下させる方法及びがん幹細胞増殖抑制剤

発明者: 齋藤義正、齋藤英胤、佐藤俊朗、

尾島 英知、金井 弥栄、村松 俊英

権利者: 学校法人慶應義塾

種類: 特許

番号: 特願 2015-142164

出願年月日: 2015年7月16日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 義正 (SAITO Yoshimasa)

慶應義塾大学・薬学部・准教授

研究者番号: 90360114

(2) 連携研究者

佐藤 俊朗 (SATO Toshiro)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号: 70365245

金井 弥栄 (KANAI Yae)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号: 00260315

大江 知之 (OOE Tomoyuki)

慶應義塾大学・薬学部・准教授

研究者番号: 30624283