

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：83802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430150

研究課題名(和文) プロホルモン変換酵素群の発現に基づく新しいがん関連前駆体分泌タンパク質の探索

研究課題名(英文) Molecular profiling of proprotein convertases toward identification of secreted pro-hormone precursor proteins as novel tumor markers

研究代表者

大島 啓一 (Ohshima, Keiichi)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・研究員

研究者番号：10399587

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)：本研究では、プロホルモン変換酵素群(PCs)の機能を指標に、プロテオミクスを駆使し、腫瘍マーカー候補となる生理活性ペプチド前駆体タンパク質を見出すことを計画した。小細胞肺癌をはじめとした各種がん細胞株ならびにがん患者の臨床検体を用いて、遺伝子発現及びエクソーム解析により、各PC遺伝子の発現、配列ならびにコピー数を明らかにした。これらのデータベースはプロテオーム解析に向けた基盤となる。さらに、臨床検体の遺伝子発現とコピー数データを用いて、オンコジン64遺伝子を含むがん関連遺伝子820種に対する発現亢進と増幅を認めたケースを抽出し、腫瘍マーカーあるいは創薬候補となるドライバー遺伝子を見出した。

研究成果の概要(英文)：Prohormone is a protein precursor to produce a bioactive peptide by processing, in which prohormone convertases (PCs) are involved. Prohormone of gastric releasing peptide (GRP), proGRP, is abundant and stable in blood from small cell lung cancer patients, resulting in development of a tumor marker. The aim of this study is to identify a novel prohormone-derived tumor marker by estimating the processing function of PCs followed by proteomics-based identification of secreted prohormones. Using cancer cell lines derived from various tissues, including lung, stomach, and colon, along with clinical specimens of tumor and matched normal tissue and blood samples, we profiled gene expression, mutation status, and copy number change in 9 PC genes. This dataset is an invaluable resource for further identification of prohormones in the extracellular spaces. Using the dataset profiling all genes, we also clarified genes with amplification-dependent overexpression to predict cancer driver genes.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：腫瘍マーカー プロホルモン変換酵素 ELISA セクレトーム 培養細胞 プロテオーム エクソーム
トランスクリプトーム

1. 研究開始当初の背景。

我々は2008年に癌細胞株の培養上清液中におけるタンパク質プロファイリング (proteome) により、小細胞肺癌細胞株の培養上清液中にニューロテンシン前駆体 (proneurotensin/proneuromedin N, proNT/NMN) が分泌されることを見出した¹⁾。培養細胞を用いる利点は、臨床検体に比べ入手の容易性に加えて、過去に培養細胞上清液中で発見された物質 (proGRP) が既に臨床応用されていること、均一な細胞集団であること、ならびに37℃で培養した細胞培地から検出される物質は生体内の体温 (37℃) 付近で安定に存在すること等である。実際、我々は、小細胞肺癌細胞をヌードマウスに移植した xenograft 系の血漿中でも proNT/NMN の存在を確認することができた²⁾。

一方、小細胞肺癌の血中腫瘍マーカーとしては、既にガストリン放出ペプチド前駆体 (progastrin-releasing peptide, proGRP) が知られている³⁾。proGRP は proNT/NMN と共に生理活性ペプチド前駆体タンパク質であり、それぞれ gastrin-releasing peptide (GRP) および neurotensin を生ずる。特に、proGRP は GRP よりも血中での安定性に優れているため、活性ペプチドではなくその前駆体タンパク質を標的とした ELISA による診断が可能となった。proNT/NMN の場合も同様に、前駆体タンパク質の安定性が我々の検討により示唆されている。

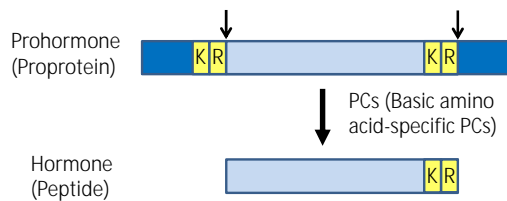
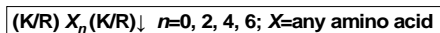


図1 プロホルモン変換酵素(PCs)によるプロセッシング

生理活性ペプチドは、前駆体タンパク質がプロセッシングを受けることにより生じるが、その過程にプロホルモン変換酵素群 (prohormone convertases または proprotein convertases, PCs) の関与が示唆されている (図1)。こうした経緯から我々は、9つある PC (図2)⁴⁾ の働きの違いにより、proNT/NMN や proGRP のようなホルモン前駆体タンパク

1. Basic amino acid-specific PCs (7)

PC1/PC3, PC2, PC4, PC5/PC6, PC7/LPS/PC8, furin, PACE4 (paired basic amino acid cleaving enzyme 4)



2. PCs cleaving at non-basic residues (2)

• SKI-1/S1P (subtilisin kexin isozyme-1/site-1 protease)



• PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)



図2 プロホルモン変換酵素 (PCs)

質が腫瘍特異的に存在するのではないかと仮定し、本研究に着手した。すなわち、ある PC が働かない場合、プロセッシングを受けられないため、本来、生理活性ペプチドへと分解される前駆体タンパク質が存在することになる。本研究は、これらホルモン前駆体タンパク質を見出し、血中腫瘍マーカーとしての可能性を探る計画である。

<引用文献>

- Ogura S, Kaneko K, Miyajima S, Ohshima K, Yamaguchi K, Mochizuki T. Proneurotensin/neuromedin N secreted from small cell lung carcinoma cell lines as a potential tumor marker. *Proteomics Clin. Appl.* 2, 1620-1627 (2008).
- Wakabayashi-Nakao K, Hatakeyama K, Ohshima K, Ken Yamaguchi K, Mochizuki T. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 4 (CEACAM4) is specifically expressed in medullary thyroid carcinoma cells. *Biomed. Res.* 35, 237-242 (2014).
- Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide(31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res.* 15, 2136-2140 (1994).
- Pullikotil P, Benjannet S, Mayne J, Seidah NG. The proprotein convertase SKI-1/S1P: alternate translation and subcellular localization. *J. Biol. Chem.* 282, 27402-27413 (2007).

2. 研究の目的

本研究では、がん細胞株の培養上清液のプロテオーム解析を基盤手法として、PCs活性を指標にし、腫瘍マーカーとなる前駆体タンパク質を見出し、ELISAにより容易に測定可能な新しい血中腫瘍マーカーを開発することを目的とする。検討項目は以下の3点である。様々ながん細胞株における9つのPCs (図2) に対する遺伝子発現や配列を解析することで、PCsの活性を推定する。PCsの働きに特徴を示すがん細胞株を選択し、プロテオミクスにより、その培養上清に分泌されるタンパク質の中で、腫瘍マーカー候補となるホルモン前駆体タンパク質を見出す。臨床検体の解析により、腫瘍マーカーあるいは分子標的治療薬に対するバイオマーカー候補を見出す。

3. 研究の方法

本研究の方法は、がん細胞株と臨床検体における遺伝子発現および配列解析、およびがん細胞株の培養上清液中に含まれるプロテオーム解析の2つに大きく分けられる。

(1) 遺伝子発現解析

がん細胞株は、胃、膵、大腸、肺、乳腺組

織等に由来する細胞株を用いた。各細胞株を10%血清含有培地で48時間培養を行った後、細胞を回収した。臨床検体は、静岡がんセンターにおける臨床研究(プロジェクトHOPE)登録患者さんより、手術で摘出された腫瘍ならびに周辺の非腫瘍組織を用いた¹⁾。細胞および組織サンプルから、miRNeasy Mini Kit (Qiagen)を用いて、total RNAを抽出した。Bioanalyzer (Agilent Technologies)により、RNA品質を示すRNA integrity number (RIN)値が6.0以上を示したサンプルについて、遺伝子発現解析用アレイ (SurePrint G3 Human Gene Expression 8 × 60K v2 Microarray, Agilent Technologies)を用いたマイクロアレイ手法により、PCsを含む全遺伝子に対する遺伝子発現状態を網羅的に調べた²⁾。データマイニングは統計解析ソフトウェア (GeneSpring, Agilent Technologies)またはSubio (Subio Inc.)を用いて行った。

(2) 遺伝子配列解析

細胞株、腫瘍組織および血液検体からのDNA抽出は、QIAmp Kit (Qiagen)を用いて行った。全遺伝子に対する遺伝子配列およびコピー数解析は、Ion Proton System (Thermo Fisher Scientific)²⁻⁴⁾またはHighseq 2500 system (Illumina)を用いたエクソーム解析により行った。

(3) タンパク質の解析

細胞株の培養上清液に含まれるタンパク質抽出画分をHPLCにより精製した後、NanoLC-リニアトラップ-TOF質量分析装置 (Hitachi NanoFrontier)⁵⁻⁷⁾またはQ Exactive HF (Thermo Fisher Scientific)を用いて、タンパク質の同定を行った。

<引用文献>

1. Yamaguchi K, Urakami K, Ohshima K, Mochizuki T, Akiyama Y, Uesaka K, Nakajima T, Takahashi M, Tamai S, Kusuha M. Implementation of individualized medicine for cancer patients by multiomics-based analyses—the Project HOPE—. *Biomed. Res.* 35, 407-412 (2014).
2. Ohshima K, Hatakeyama K, Nagashima T, Watanabe Y, Kanto K, Doi Y, Ide T, Shimoda Y, Tanabe T, Ohnami S, Ohnami S, Serizawa M, Maruyama K, Akiyama Y, Urakami K, Kusuha M, Mochizuki T, Yamaguchi K. Integrated analysis of gene expression and copy number identified potential cancer driver genes with amplification-dependent overexpression in 1,454 solid tumors. *Sci. Rep.* 7, 641 (2017).
3. Urakami K, Shimoda Y, Ohshima K, Nagashima T, Serizawa M, Tanabe T, Saito J, Usui T, Watanabe Y, Naruoka A, Ohnami

S, Ohnami S, Mochizuki T, Kusuha M, Yamaguchi K. Next generation sequencing approach for detecting 491 fusion genes from human cancer. *Biomed. Res.* 37, 51-62 (2016).

4. Akiyama Y, Kondou R, Iizuka A, Ohshima K, Urakami K, Nagashima T, Shimoda Y, Tanabe T, Ohnami S, Ohnami S, Kusuha M, Mochizuki T, Yamaguchi K. Immune response-associated gene analysis of 1,000 cancer patients using whole-exome sequencing and gene expression profiling—Project HOPE. *Biomed. Res.* 37, 233-242 (2016).
5. Ogura S, Kaneko K, Miyajima S, Ohshima K, Yamaguchi K, Mochizuki T. Proneurotensin/neuromedin N secreted from small cell lung carcinoma cell lines as a potential tumor marker. *Proteomics Clin. Appl.* 2, 1620-1627 (2008).
6. Hatakeyama K, Ohshima K, Fukuda Y, Ogura S, Terashima M, Yamaguchi K, Mochizuki T. Identification of a novel protein isoform derived from cancer-related splicing variants using combined analysis of transcriptome and proteome. *Proteomics.* 11, 2275-2282 (2011).
7. Ohshima K, Kanto K, Hatakeyama K, Ide T, Wakabayashi-Nakao K, Watanabe Y, Sakura N, Terashima M, Yamaguchi K, Mochizuki T. Exosome-mediated extracellular release of polyadenylate-binding protein 1 in human metastatic duodenal cancer cells. *Proteomics* 14, 2297-2306 (2014).

4. 研究成果

本研究では、小細胞肺癌をはじめとした各種がん細胞株ならびにがん患者の臨床検体を用いて、遺伝子発現及びエクソーム解析により、各PC遺伝子 (proprotein convertase subtilisin kexin, PCSK) の発現、配列ならびにコピー数を明らかにし、プロテオーム解析に向けた基盤データベースを構築した。さらに、15種以上のがん種からなる1454臨床検体の遺伝子発現とコピー数データを用いて、がん関連遺伝子820種に対する発現亢進と増幅を認めたケースを抽出し、その中からドライバー遺伝子を見出した。

(1) PC 遺伝子群 (PCSKs) の発現解析

はじめに、がん細胞株におけるPCSK遺伝子9種の発現解析をマイクロアレイにより検討した。肺、乳腺、脳、および消化器系組織に由来する59種のがん細胞株における発現結果により、PCSK遺伝子の発現が細胞株間で異なることが示された(図1)。これらの結果は、PCSK遺伝子の発現状態により、ホルモン前駆体タンパク質のプロセッシング形式の多

様性が存在する可能性を示唆した。

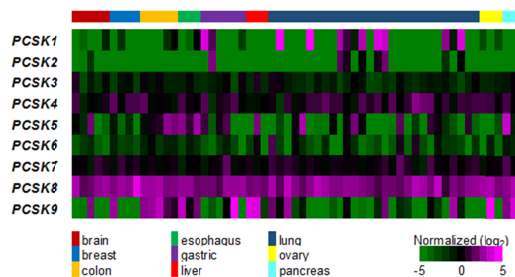


図1 がん細胞株 59 種における PCSKs 遺伝子の発現状態

臨床検体においては、15 種以上のがん組織ならびにその周辺の非腫瘍組織から得られた 2157 サンプルについて、PCSK 遺伝子の発現データ解析を行った。非腫瘍に対する腫瘍組織の発現変化を調べたところ、PCSK9 遺伝子の発現亢進例が他 8 種に比べて顕著に高かった (図 2)。すなわち、PCSK9 遺伝子については、2 倍以上または 10 倍以上の発現亢進例が、それぞれ 1094 サンプル (51%) および 534 サンプル (25%) であった。一方、他の発現頻度が高い PCSK については、PCSK1 遺伝子が、それぞれ 684 サンプル (32%) および 199 サンプル (9.2%)、ならびに PCSK4 遺伝子では、それぞれ 657 サンプル (30%) および 16 サンプル (0.74%) であった。これらの結果は、PCSK 遺伝子自身が腫瘍マーカーあるいはバイオマーカーとなりえる可能性を示唆した。

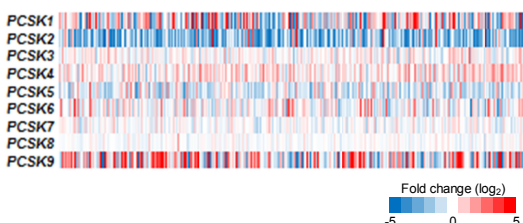


図2 固形がん 2157 サンプルにおける PCSKs 遺伝子の発現状態

(2) ドライバー遺伝子の推定

臨床検体 1454 サンプルに対する遺伝子発現とエクソーム解析データを用いて、腫瘍マーカーあるいは創薬候補となるドライバー遺伝子を見出す目的で、発現亢進と共に遺伝子増幅を伴った変化を示したケースを抽出した。抽出条件は、遺伝子発現では非腫瘍組織に比べて腫瘍組織で 5 倍以上の変化、一方、コピー数は腫瘍組織において 3 以上に増加した場合である。

はじめに、64 種のオンコジンを対する遺伝子増幅と発現亢進例、64 種のオンコジンと 74 種の腫瘍抑制遺伝子からなるドライバー遺伝子 138 種¹⁾ に対する変異、欠失と挿入例、ならびに 491 種の融合遺伝子の存在例を検討した結果、1454 サンプル中、1127 サンプル (78%) においてこれらドライバー変化を認めた (図 3)²⁾。

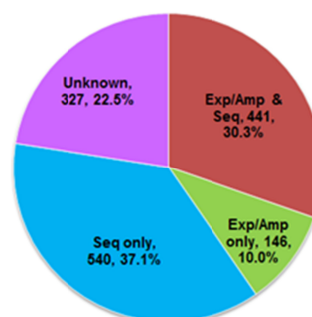


図3 固形がん 1454 サンプルにおけるドライバー変化別割合

Exp/Amp : 64 種のオンコジンの中で発現亢進と共に遺伝子増幅を伴った症例

Seq : 138 種のドライバー遺伝子に対して変異、欠失および挿入を認めた症例、あるいは融合遺伝子 491 種に対する検出症例

次に、“ドライバー未検出例”である 327 サンプルに対して、解析対象をがん関連遺伝子 820 種に拡大した結果、214 (65%) のサンプルで遺伝子増幅を伴う発現亢進を認めた。これらドライバー変化を認めた遺伝子の中で、“ドライバー未検出例”である 327 サンプルに特異的に検出された 16 遺伝子をドライバー候補遺伝子として推定した (表 1)²⁾。

表1 ドライバー遺伝子候補

Gene	Copy number	Fold change (mRNA)	Locus	Tumor
AXIN1	3	8.06	16p13.3	Stomach
AXL	3	12.91	19q13.2	Sarcoma
	3	11.29		Sarcoma
CD70	3	5.47	19p13.3	Breast
CNKSR1	3	23.29	1p36.11	Liver
DIS3	3	5.93	13q21.33	Liver
DST	3	7.56	6p12.1	Pancreas
EZH1	4	6.60	17q21.2	Liver
FAM175A	3	6.37	4q21.23	Kidney
FLCN	4	7.74	17p11.2	Sarcoma
FOXO1	3	7.02	13q14.11	Kidney
HAUS3	3	5.12	4p16.3	Kidney
MTR	3	6.33	1q43	Liver
PER1	3	7.60	17p13.1	GIST
PIK3CB	5	5.67	3q22.3	Uterus
TSC2	3	5.76	16p13.3	Breast

< 引用文献 >

1. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science. 339, 1546-1558 (2013).
2. Ohshima K, Hatakeyama K, Nagashima T, Watanabe Y, Kanto K, Doi Y, Ide T, Shimoda Y, Tanabe T, Ohnami S, Ohnami S, Serizawa M, Maruyama K, Akiyama Y, Urakami K, Kusuhara M, Mochizuki T, Yamaguchi K. Integrated analysis of gene expression and copy number identified potential cancer driver genes with amplification-dependent overexpression in 1,454 solid tumors. Sci. Rep. 7, 641 (2017).

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16件)

Ohshima K, Hatakeyama K, Nagashima T, Watanabe Y, Kanto K, Doi Y, Ide T, Shimoda Y, Tanabe T, Ohnami S, Ohnami S, Serizawa M, Maruyama K, Akiyama Y, Urakami K, Kusuhara M, Mochizuki T, Yamaguchi K. Integrated analysis of gene expression and copy number identified potential cancer driver genes with amplification-dependent overexpression in 1,454 solid tumors. *Sci. Rep.* 7, 641 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-00219-3

Yoshikawa S, Kiyohara Y, Otsuka M, Kondou R, Nonomura C, Miyata H, Iizuka A, Ohshima K, Urakami K, Nagashima T, Kusuhara M, Sugino T, Mochizuki T, Yamaguchi K, Akiyama Y. Multi-omics Profiling of Patients with Melanoma Treated with Nivolumab in Project HOPE. *Anticancer Res.* 37, 1321-1328 (2017). Ohnami S, Ohshima K, Nagashima T, Urakami K, Shimoda Y, Saito J, Naruoka A, Hatakeyama K, Mochizuki T, Serizawa M, Ohnami S, Kusuhara M, Yamaguchi K. Comprehensive characterization of genes associated with the TP53 signal transduction pathway in various tumors. *Mol. Cell. Biochem.* 431, 75-85 (2017). DOI: 10.1007/s11010-017-2977-1

Yamakawa Y, Kusuhara M, Terashima M, Kinugasa Y, Sugino T, Abe M, Mochizuki T, Hatakeyama K, Kami K, Yamaguchi K. CD44 variant 9 expression as a predictor for gastric cancer recurrence: immunohistochemical and metabolomic analysis of surgically resected tissues. *Biomed. Res.* 38, 41-52 (2017). DOI: 10.2220/biomedres.38.41

Makuuchi R, Terashima M, Kusuhara M, Nakajima T, Serizawa M, Hatakeyama K, Ohshima K, Urakami K, Yamaguchi K. Comprehensive analysis of gene mutation and expression profiles in neuroendocrine carcinomas of the stomach. *Biomed. Res.* 38, 19-27 (2017). DOI: 10.2220/biomedres.38.19

Shimoda Y, Nagashima T, Urakami K, Tanabe T, Saito J, Naruoka A, Serizawa M, Mochizuki T, Ohshima K, Ohnami S, Ohnami S, Kusuhara M, Yamaguchi K. Integrated next-generation sequencing analysis of whole exome and

409 cancer-related genes. *Biomed. Res.* 37, 367-379 (2016). DOI: 10.2220/biomedres.37.367

Nagashima T, Shimoda Y, Tanabe T, Naruoka A, Saito J, Serizawa M, Ohshima K, Urakami K, Ohnami S, Ohnami S, Mochizuki T, Kusuhara M, Yamaguchi K. Optimizing an ion semiconductor sequencing data analysis method to identify somatic mutations in the genomes of cancer cells in clinical tissue samples. *Biomed. Res.* 37, 359-366 (2016). DOI: 10.2220/biomedres.37.359

Yamaguchi K, Urakami K, Nagashima T, Shimoda Y, Ohnami S, Ohnami S, Ohshima K, Mochizuki T, Hatakeyama K, Serizawa M, Akiyama Y, Maruyama K, Katagiri H, Ishida Y, Takahashi K, Nishimura S, Terashima M, Kawamura T, Kinugasa Y, Yamakawa Y, Onitsuka T, Ohde Y, Sugino T, Ito I, Matsubayashi H, Horiuchi Y, Mizuguchi M, Yamazaki M, Inoue K, Wakamatsu K, Sugiyama M, Uesaka K, Kusuhara M. Prevalence of low-penetrant germline TP53 D49H mutation in Japanese cancer patients. *Biomed. Res.* 37, 259-264 (2016). DOI: 10.2220/biomedres.37.259

Akiyama Y, Kondou R, Iizuka A, Ohshima K, Urakami K, Nagashima T, Shimoda Y, Tanabe T, Ohnami S, Ohnami S, Kusuhara M, Mochizuki T, Yamaguchi K. Immune response-associated gene analysis of 1,000 cancer patients using whole-exome sequencing and gene expression profiling-Project HOPE. *Biomed. Res.* 37, 233-242 (2016). DOI: 10.2220/biomedres.37.233

Serizawa M, Kusuhara M, Ohnami S, Nagashima T, Shimoda Y, Ohshima K, Mochizuki T, Urakami K, Yamaguchi K. Novel tumor-specific mutations in receptor tyrosine kinase subdomain IX significantly reduce extracellular signal-regulated kinase activity. *Anticancer Res.* 36, 2733-2744 (2016). Urakami K, Shimoda Y, Ohshima K, Nagashima T, Serizawa M, Tanabe T, Saito J, Usui T, Watanabe Y, Naruoka A, Ohnami S, Ohnami S, Mochizuki T, Kusuhara M, Yamaguchi K. Next generation sequencing approach for detecting 491 fusion genes from human cancer. *Biomed. Res.* 37, 51-62 (2016). DOI: 10.2220/biomedres.37.51

Yamaguchi K, Katagiri H, Takahashi M, Ishida Y, Ono A, Takahashi T, Ohshima K, Mochizuki T, Urakami K, Muramatsu K, Kameya T, Ito I, Nakajima T. ProGRP

is a possible tumor marker for patients with Ewing sarcoma. Biomed. Res. 36, 273-277 (2015). DOI: 10.2220/biomedres.36.273

Hatakeyama K, Yamakawa Y, Fukuda Y, Ohshima K, Wakabayashi-Nakao K, Sakura N, Tanizawa Y, Kinugasa Y, Yamaguchi K, Terashima M, Mochizuki T. A novel splice variant of XIAP-associated factor 1 (XAF1) is expressed in peripheral blood containing gastric cancer-derived circulating tumor cells. Gastric Cancer 18, 751-761 (2015). DOI: 10.1007/s10120-014-0426-3

Wakabayashi-Nakao K, Hatakeyama K, Ohshima K, Ken Yamaguchi K, Mochizuki T. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 4 (CEACAM4) is specifically expressed in medullary thyroid carcinoma cells. Biomed. Res. 35, 237-242 (2014). DOI: 10.2220/biomedres.35.237

Ohshima K, Kanto K, Hatakeyama K, Ide T, Wakabayashi-Nakao K, Watanabe Y, Sakura N, Terashima M, Yamaguchi K, Mochizuki T. Exosome-mediated extracellular release of polyadenylate-binding protein 1 in human metastatic duodenal cancer cells. Proteomics 14, 2297-2306 (2014). DOI: 10.1002/pmic.201300477
Yamaguchi K, Urakami K, Ohshima K, Mochizuki T, Akiyama Y, Uesaka K, Nakajima T, Takahashi M, Tamai S, Kusuhashi M. Implementation of individualized medicine for cancer patients by multiomics-based analyses—the Project HOPE—. Biomed. Res. 35, 407-412 (2014). DOI: 10.2220/biomedres.35.407

〔学会発表〕(計3件)

大島啓一、がん2,000症例のパスウェイ分析 エクソームとトランスクリプトームの統合解析によるドライバー遺伝子異常をもとに、第75回日本癌学会学術総会、平成28年10月8日、横浜
大島啓一、がん1,000症例に対する遺伝子発現解析、第74回日本癌学会学術総会、平成27年10月10日、名古屋
大島啓一、プロジェクトHOPE(マルチオミクス解析を用いたがん患者評価) 全遺伝子発現解析、第73回日本癌学会学術総会、平成26年9月26日、横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大島 啓一 (OHSHIMA, Keiichi)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・その他
研究者番号: 10399587

(2) 研究分担者

寺島 雅典 (Terashima, Masanori)
静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・その他
研究者番号: 40197794