

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 31 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461602

研究課題名(和文)多機能蛋白質BMCC1による神経芽腫の自然退縮促進と悪性化防止機構の解明

研究課題名(英文)Molecular function of BMCC1 in favorable prognosis of neuroblastoma

研究代表者

巽 康年 (Tatsumi, Yasutoshi)

千葉県がんセンター(研究所)・がん予防センター 腫瘍ゲノム研究室・研究員

研究者番号：00450578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、神経芽腫の予後良好性に関連する鍵分子のBMCC1に着目し、神経芽腫の自然退縮及び悪性化防止メカニズムの解明を目指した。まず、E2F1によるBMCC1の転写レベルでの発現制御を明らかにした。さらに、BMCC1による細胞死促進機構と、その発現低下が神経芽腫の悪性化に繋がる機構の一端を解明した。これら成果は、国内外の各種学会で発表し、また学術論文(Tatsumi et al., CDDIS, 2015; Islam and Tatsumi et al., BBRC, 2016)として報告した。

研究成果の概要(英文)：In this study, first, we found transcriptional regulation of BMCC1 mediated by E2F1 in neuroblastoma cells. Then, we clarified a functional role of BMCC1 in apoptosis promotion of neuroblastoma cells. Furthermore, we found that reduced expression of BMCC1 may become malignant neuroblastoma by abrogating DNA damage repair and apoptosis. Molecular functions of BMCC1 uncovered in this study provide clues for defining the underlying molecular mechanism(s) that determine whether the course of neuroblastoma will be favorable or unfavorable. These results were presented at several academic conferences and also reported as academic papers (Tatsumi et al., CDDIS, 2015; Islam and Tatsumi et al., BBRC, 2016).

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：神経芽腫 アポトーシス 抗癌剤耐性 DNA損傷応答 細胞周期 自然退縮

1. 研究開始当初の背景

神経芽腫は、副腎および交感神経節から発生する小児の固形腫瘍で、進行癌は抗癌剤が効きにくい「難治性」を示す。一方で、1歳未満で発症した神経芽腫の場合、腫瘍が自然に退縮して治癒するいわゆる「自然退縮」という癌としては希な現象が知られる。これまでの研究から、神経芽腫の悪性化に関わる要因として *MYCN* 遺伝子の増幅および *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) 遺伝子の活性化変異や増幅が報告されている。また、申請者らのグループは、神経増殖因子(NGF、BDNF、NT-4/5)からのシグナルおよびその受容体(TrkA, TrkB)が神経芽腫の増殖・分化・プログラムされた神経細胞死を制御することを明らかにしてきた。特に、TrkB は予後不良の神経芽腫で高発現する傾向にあり、BDNF や NT-4/5 と結合して autocrine あるいは paracrine 的に増殖を促進することによって、癌細胞の転移・浸潤に関わることを明らかにしている (Nakagawara *et. al.*, *N Engl J Med*, 1993; Nakagawara *et. al.*, *Mol Cell Biol*, 1994)。一方で、TrkA の高発現は予後良好な神経芽腫で認められる。これら TrkA を発現する神経芽腫細胞は、癌の退縮に繋がるプログラムされた神経細胞死を誘導する、あるいは良性の神経節腫へと分化する能力を持つと考えられている。実際、正常な交感神経と同様に神経芽腫細胞も、部分的ではあるが、シュワン細胞や繊維芽細胞から供給された NGF(神経増殖因子)に依存して、細胞の分化およびプログラムされた細胞死が制御されることが判明している (Nakagawara & Brodeur, *Eur J Cancer*, 1997)。

上記の様に、自然退縮を含む神経芽腫の予後良好性において、NGF-TrkA シグナルの重要性は明らかとなったが、その下流のシグナル経路を含む神経芽腫の退縮に関わる分子メカニズムの詳細については依然として不明であった。そこで、申請者らのグループは、独自に神経芽腫の予後良好症例で高発現する遺伝子の検索を行い、機能未知な遺伝子 *UNC5D*、*SHF* (*Src homology 2 domain containing F*)、*BMCC1* (*BNIP2 and Cdc42GAP homology motif-containing molecule at the carboxyl terminal region 1*) 等を同定した (Ohira *et. al.*, *Oncogene*, 2003)。その後の詳細な機能解析の結果、依存性受容体の *UNC5D* は、p53 ファミリー蛋白質によって発現し、NGF 枯渇により惹起される TrkA 受容体を介した神経細胞死を促進することを明らかにした (Zhu *et. al.*, *J Clin Invest*, 2013)。その際、*UNC5D* の細胞内ドメインは、核に移行して E2F1 と結合する事により、E2F1 依存的なアポトーシス促進因子の発現を増加させることを見出した。一方で、*SHF* は *ALK* 受容体と結合するアダプター因子であること、*ALK* のリン酸化を阻害することにより、下流の生存シグナルを抑えて予後良好性に寄与することを示した (Takagi and Tatsumi *et.*

al., *Cancer Sci*, 2013)。

本研究で注目した *BMCC1* も、当研究所で発見した神経芽腫の予後良好性に関わる新規遺伝子であり、これまでに神経細胞死を介した神経芽腫の退縮に関連することを示してきた (Machida *et al.*, *Oncogene*, 2006)。近年の研究から、*BMCC1* は多機能性足場蛋白質として注目されつつあり、細胞内シグナル伝達の足場として、細胞死の他、細胞の形態変化、細胞の悪性転換、エンドサイトーシスに関わることを示されている (Pan & Low, *FEBS Lett*, 2012)。

2. 研究の目的

本研究は、多機能性足場蛋白質の *BMCC1* が、細胞周期および細胞死の進行に重要な転写因子 E2F1 によって発現制御され、細胞増殖と細胞死を調節する分子基盤の解明と、これら *BMCC1* の機能をもとにした神経芽腫の自然退縮および悪性化防止メカニズムの理解を目的とした。

3. 研究の方法

神経芽腫の予後良好性に関わる *BMCC1* が、自然退縮を含む神経芽腫の悪性化防止に寄与するメカニズムを解明するため、以下の 2 項目について下記の方法で研究を行った。

(1)「E2F1 による *BMCC1* の発現制御の解明」

神経芽腫細胞株を用いて E2F1 の *BMCC1* プロモーター結合・転写活性を調べた上で、E2F1 の過剰発現と発現抑制法を組み合わせた実験により明らかにした。

(2)「*BMCC1* による細胞死のメカニズムと、その発現低下が神経芽腫の悪性化に繋がる機構の解明」

神経芽腫細胞株を用いて *BMCC1* の過剰発現と発現抑制を行い、細胞死の過程における *BMCC1* の役割を明らかにした。さらに、神経芽腫の悪性化に繋がる抗癌剤 (シスプラチンなど) 感受性の低下については、*BMCC1* による *AKT* の抑制を介した DNA 損傷応答および細胞死への寄与について焦点を絞り、その分子機序を解明した。

4. 研究成果

(1)「E2F1 による *BMCC1* の発現制御の解明」

悪性度の高い神経芽腫症例において癌抑制遺伝子 *BMCC1* が低発現となる分子メカニズムを解明する為には、その転写制御を理解する必要がある。まず、この手掛かりとして *BMCC1* 遺伝子の転写開始点上流 1.7 kb を調べたところ、E2F 結合配列の候補を 9 箇所同定した。E2F 遺伝子ファミリーの中で、E2F1 は細胞死促進因子の転写活性化に寄与することが知られており、細胞死促進因子の *BMCC1* も同様の制御を受けることが示唆された。そこで、神経芽腫細胞株 SK-N-AS 細胞における *BMCC1* プロモーターへの E2F1 の結合について、クロマチン免疫沈降法を用いて検討を行った。その結果、E2F1 抗体特異的に

BMCC1 遺伝子の転写開始点上流の配列が濃縮されることを PCR 法にて明らかにした。次に、BMCC1 遺伝子の転写開始点上流 1.7 kb を含む pGL3-BMCC1-luc プロモーターベクターを作成し、E2F1 の過剰発現と shRNA を用いた発現抑制とを組み合わせ、E2F1 依存的に BMCC1-luc プロモーターが活性化されることをルシフェラーゼレポーターアッセイより見出した。そこで、9 箇所の E2F 結合候補配列に変異を導入した pGL3-BMCC1-luc プラスミドを作成し、その活性化に必須な配列の絞り込みを行った。その結果、BMCC1 遺伝子の転写開始点に最も近い E2F 配列を変異させると E2F1 依存的なルシフェラーゼレポーターの活性化が見られなくなったことから、当該 E2F 結合配列がその活性化に寄与することを明らかにした。実際に、神経芽腫細胞株の SK-N-AS 細胞および NGP 細胞において E2F1 の過剰発現と発現抑制を行い、ウエスタンブロット法と PCR 法にて BMCC1 の蛋白質量と RNA 量の変動を調べたところ、BMCC1 の発現が E2F1 の発現量依存的であること、これが転写レベルで調節されることを明らかにした。以上の結果より、BMCC1 は E2F1 のプロモーター結合を介して転写制御されることを解明した。

E2F1 は、細胞死促進因子のみならず細胞周期において DNA 複製に関わる因子 (Myc や Cdt1 など) の転写を促進することが知られている。そこで、BMCC1 も細胞周期において E2F1 依存的に転写レベルで発現調節されることが考えられた。これについて、細胞周期を同調培養した SK-N-AS 細胞抽出液を用いてウエスタンブロットと PCR を行い BMCC1 の蛋白質量と RNA 量の変動を調べたところ、既知の E2F1 標的遺伝子と同様に、E2F1 の発現増加に伴って G1/S に BMCC1 の発現が転写レベルで上昇することを見出した。一方で、G1/S 期における E2F1 の発現誘導を shRNA により減弱させた細胞では、BMCC1 の発現上昇は観察されなかった。SK-N-AS 細胞において、E2F1 の発現抑制は細胞増殖にほとんど影響がなかったこととあわせて、細胞周期において BMCC1 は E2F1 によって転写レベルで発現調節されると結論付けた。

さらに、細胞周期における E2F1 依存的な BMCC1 発現亢進の意義について検証した。SK-N-AS 細胞において shRNA により BMCC1 の発現抑制を行ったところ、E2F1 およびその標的遺伝子 (Myc, Cdt1, Cyclin E) の発現低下を見出した。実際に、これら細胞は S 期の減少および増殖速度の低下を示した。したがって、分子メカニズムの詳細は今後の研究課題であるが、BMCC1 は E2F1 依存的に転写制御され細胞増殖調節に必要であることが示された。

以上の成果は、ANR (国際学会) 他、国内外の各種学会で報告するとともに、責任著者として Biochem Biophys Res Commun 誌に報告した (Islam, Tatsumi and Nakagawara *et al.*,

2016)。

(2)「BMCC1 による細胞死のメカニズムと、その発現低下が神経芽腫の悪性化に繋がる機構の解明」

これまでの研究から、BMCC1 は NGF 枯渇によって誘導される神経細胞死を促進することが判明していた。神経芽腫の自然退縮も同様に NGF 枯渇によって誘導される神経細胞死が寄与するのではないかと考えられていたことから、BMCC1 の細胞死誘導機構の理解は神経芽腫の自然退縮メカニズムを解明する手掛かりとなると考えた。

神経芽腫細胞株 (NBL-S, SK-N-AS) および BMCC1 陰性の HeLa 細胞において BMCC1 の過剰発現を行ったところ、Caspase-9 および PARP1 の切断を伴うことを見出した。その際、Caspase-8 の切断が起きなかったことから、BMCC1 はミトコンドリアを介したアポトーシスを促進することが示された。BMCC1 の過剰発現がアポトーシスを誘導することは TUNEL アッセイにて検証を行った。次に、BMCC1 の欠損変異体を過剰発現させたところ、BNIP2 ホモロジドメインの欠損変異体はアポトーシスを誘導できないことを発見し、アポトーシスの誘導には BCH モチーフを含む BNIP2 相同ドメインが必須であることを見出した。実際に、免疫沈降法による解析より、ヒト培養細胞内において BMCC1 はアポトーシス抑制因子の BCL2 と BNIP2 相同ドメインを介して結合することを発見した。さらに、BMCC1 の全長および欠損変異体を神経芽腫細胞株 (NBL-S, SK-N-AS, NGP) および HeLa 細胞株に過剰発現させ、シグナル経路の活性化を調べた。その結果、BMCC1 の過剰発現は PDK1 および AKT のリン酸化を低下させること、これには BNIP2 相同ドメインが必須であることを明らかにした。逆に、複数の神経芽腫細胞株 (NBL-S, SK-N-AS, NGP, SK-N-DZ, SK-N-BE) について shRNA を用いて BMCC1 の発現抑制を行ったところ、PDK1 および AKT のリン酸化が亢進することを見出した。以上の結果から、BMCC1 は BNIP2 相同ドメインを介して、AKT 生存シグナルを抑制する働きがあることを示した。さらに、BMCC1 は AKT のリン酸化を抑制することによって、その下流の FOXO3a がリン酸化されて核から細胞質に排出され不活化されることを防止する働きがあること、その結果アポトーシス促進因子の BIM の発現を亢進させる働きがあることも明らかにした。以上のように、BMCC1 が BNIP2 相同ドメインを介して AKT 生存シグナルの複数のステップを負に制御することによって、ミトコンドリア経路の細胞死を促進することを証明した。神経芽腫の自然退縮においても AKT 経路の抑制が重要であることが知られており、本研究成果は自然退縮メカニズムの一端を明らかにしたものであると考える。

次に、BMCC1 は NGF 枯渇によって誘導さ

れる細胞死のみならず抗癌剤によって誘導される細胞死の促進にも寄与することを見出した。まず、神経芽腫細胞株 (NBL-S, SK-N-AS) を抗癌剤 (DNA 傷害活性を持つシスプラチンまたはアドリマイシン) で処理したところ、ATM および Chk2 のリン酸化亢進に伴って、また Caspase-9 および PARP1 の切断が生じるよりも前のタイミング (薬剤処理後 1 時間) で、BMCC1 は転写レベルで発現上昇することを発見した。ATM 阻害剤処理により抗癌剤依存的な BMCC1 の発現亢進が観察されなくなったことから、これは DNA 傷害に応答した現象であることが示された。更なる解析から、BMCC1 は DNA 傷害に反応して ATM-E2F1 経路によって発現亢進することを明らかにした。そこで、この生物学的意義を解明するため、BMCC1 を低発現する神経芽腫細胞株 (NLF) および発現の無い HeLa 細胞に対して BMCC1 を過剰発現した後、アドリマイシン感受性の検討を行った。アドリマイシン処理 24 時間後の細胞をフローサイトメーターにて解析したところ、BMCC1 を過剰発現した細胞では、コントロールと比較して死細胞の増加が観察された。これは、BMCC1 の発現が抗癌剤 (アドリマイシン) の感受性に寄与することを示すものである。そこでこれを検証するために、神経芽腫細胞株 (NBL-S, SK-N-AS, NGP) において shRNA により BMCC1 の発現抑制を行い、シスプラチン感受性を調べた。死細胞を TUNEL アッセイにて定量解析を行ったところ、BMCC1 を発現抑制した細胞においてシスプラチン感受性の低下が有意に観察された。実際に、コントロール細胞と比較したところ BMCC1 を発現抑制した細胞において、シスプラチン処理後、アポトーシスの指標となる PARP1 の切断およびアポトーシス促進因子の NOXA と BIM の発現誘導が減弱することを見出した。興味深いことに、BMCC1 を発現抑制した細胞は同時に、ATM のリン酸化をはじめとした DNA 損傷応答自体も減弱していることを発見した。さらに、BMCC1 を発現抑制した細胞において、AKT の高リン酸化および FOX3a の高リン酸化による不活化が観察され、高度にリン酸化された AKT が、FOXO3a 依存的な ATM のリン酸化促進機構を阻害しているものと考えられる。以上の結果より、BMCC1 の発現低下は、DNA 損傷応答の減弱および細胞生存シグナルの亢進を介して、悪性度の高い神経芽腫で見られるような、抗癌剤に対する治療抵抗性にも寄与することが示唆された。

以上の成果は、ANR (国際学会) 他、国内外の各種学会で報告するとともに、その一部は筆頭著者として Cell Death and Disease 誌に報告した (Tatsumi and Nakagawara *et al.*, 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 2 件)

1 Mohammad Sazzadul Islam, Yasutoshi Tatsumi, Ryo Takano, Tomoki Yokochi, Jesmin Akter, Toshinori Ozaki, Yohko Nakamura, Miki Ohira and Akira Nakagawara, Transcriptional regulation of BMCC1 mediated by E2F1 in neuroblastoma cells, Biochem Biophys Res Commun, 査読有、2016、478 巻、81-86
DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.089.

2 Yasutoshi Tatsumi, Ryo Takano, Mohammad Sazzadul Islam, Tomoki Yokochi, Makiko Itami, Yohko Nakamura and Akira Nakagawara, BMCC1, which is an interacting partner of BCL2, attenuates AKT activity, accompanied by apoptosis, Cell Death and Disease, 査読有、2015、6 巻、e1697
DOI: 10.1038/cddis.2014.568.

[学会発表] (計 15 件)

1 Yasutoshi Tatsumi, Mohammad Sazzadul Islam, Miki Ohira, Yohko Nakamura and Akira Nakagawara, BMCC1, a tumor suppressor protein that facilitates DNA-damage response and apoptosis, is associated with favorable prognosis of neuroblastoma, ANR 2016, 査読有、2016 年 6 月 20 日、ケアンズ市・オーストラリア、示説

2 Miki Ohira, Yohko Nakamura, Yasutoshi Tatsumi, Kenji Tatsuno, Shuichi Tsutsumi, Shogo Yamamoto, Genta Nagae, Claire Renard-Guillet, Ryuichi Sugino, Masayuki Haruta, Hisanori Takenobu, Hiroki Nagase, Takehiko Kamijo, Hiroyuki Aburatani and Akira Nakagawara, Clinical relevance of genomic and epigenomic classification of MYCN-non-amplified neuroblastoma, ANR 2016 年 6 月 20 日、査読有、2016、ケアンズ市・オーストラリア、示説

3 大平 美紀、巽 康年、中村 洋子、辰野 健二、堤 修一、山本 尚吾、永江 玄太、Claire Renard-Guillet、杉野 隆一、永瀬 浩喜、上條 岳彦、油谷 浩幸、中川原 章、難治性神経芽腫の網羅的ゲノム・エピゲノムプロファイル、第 75 回日本癌学会学術集会、査読有、2016 年 10 月 7 日、横浜市・神奈川県、口演

4 巽 康年、岩田 慎太郎、宮 冬樹、角田 達彦、米本 司、鴨田 博人、石井 猛、永瀬 浩喜、大平 美紀、小児骨肉腫における肺転移症例に特徴的なゲノム異常、第 75 回日本癌学会学術集会、査読有、2016 年 10 月 8 日、横浜市・神奈川県、口演

5 Miki Ohira, Yasutoshi Tatsumi, Yohko Nakamura, Kenji Tatsuno, Shuichi Tsutsumi, Shogo Yamamoto, Genta Nagae, Claire

Renard-Guillet, Ryuichi Sugino, Hiroki Nagase, Takehiko Kamijo, Hiroyuki Aburatani and Akira Nakagawara, Genomic landscape of aggressive subtype of neuroblastoma, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、査読有、2016 年 12 月 15 日、港区・東京都、口演

6 Mohammad Sazzadul Islam, Yasutoshi Tatsumi, Jesmin Akter, Miki Ohira and Akira Nakagawara, BMCC1, an independent favorable marker of neuroblastoma, facilitates ATM phosphorylation after transcription by E2F1, 第 74 回日本癌学会学術総会、査読有、2015 年 10 月 8 日、名古屋市・愛知県、口演

7 Miki Ohira, Yohko Nakamura, Kenji Tatsuno, Shuichi Tsutsumi, Shogo Yamamoto, Yasutoshi Tatsumi, Hiroki Nagase, Takehiko Kamijo, Hiroyuki Aburatani and Akira Nakagawara, Genome and epigenome analysis of intermediate risk type of neuroblastoma with 11q partial loss, 第 74 回日本癌学会学術総会、査読有、2015 年 10 月 10 日、名古屋市・愛知県、口演

8 巽 康年、岩田 慎太郎、米本 司、鴨田 博人、石井 猛、永瀬 浩喜、大平 美紀、whole exome sequencing による小児骨肉腫肺転移関連体細胞変異の検索、第 74 回日本癌学会学術総会、査読有、2015 年 10 月 10 日、名古屋市・愛知県、示説

9 中村 洋子、丸 喜明、巽 康年、横井 左奈、大平 美紀、中村 友紀、高山 喜美子、稲田 潤子、田中 尚武、山本 尚人、鍋谷 圭宏、滝口 伸浩、植田 健、片山 稔、永瀬 浩喜、三上 春夫、半導体次世代シークエンサーによるリスク集団特異的がん関連遺伝子多型解析、第 74 回日本癌学会学術総会、査読有、2015 年 10 月 10 日、名古屋市・愛知県、示説

10 Miki Ohira, Yohko Nakamura, Kenji Tatsuno, Shuichi Tsutsumi, Shogo Yamamoto, Genta Nagae, Yasutoshi Tatsumi, Hiroki Nagase, Takehiko Kamijo, Hiroyuki Aburatani and Akira Nakagawara, Genomic characterization of aggressive subtypes of neuroblastoma with 11q partial loss, 2015 Asia-Pacific Symposium of Neuroblastoma, 査読有、2015 年 11 月 14 日、台北市・台湾、口演

11 Miki Ohira, Yohko Nakamura, Kenji Tatsuno, Shuichi Tsutsumi, Shogo Yamamoto, Genta Nagae, Yasutoshi Tatsumi, Hiroki Nagase, Takehiko Kamijo, Hiroyuki Aburatani and Akira Nakagawara, Genomic profiling of intermediate risk type of neuroblastoma without MYCN amplification, 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会、査読有、2015 年 11 月 27 日、甲府市・山梨県、口演

12 Yasutoshi Tatsumi, Mohammad Sazzadul Islam, Yohko Nakamura, Miki Ohira and Akira Nakagawara, E2F1 induces expression of BMCC1 and facilitates phosphorylation of ATM in neuroblastoma, 第 38 回分子生物学会年会第 88 回日本生化学会大会合同大会、査読有、2015 年 12 月 3 日、神戸市、兵庫県、示説

13 Yasutoshi Tatsumi, Mohammad Sazzadul Islam, Ryo Takano, Yohko Nakamura and Akira Nakagawara, BMCC1, a multifunctional scaffold protein, promotes mitochondrial apoptosis and attenuates AKT survival signal after E2F1-dependent induction in neuroblastoma, ANR 2014, 査読有、2014 年 5 月 14 日、ケルン市・ドイツ、示説

14 Mohammad Sazzadul Islam, Yasutoshi Tatsumi, Ryo Takano, Jesmin Akter and Akira Nakagawara, BMCC1, a proapoptotic gene up-regulated by E2F1 after DNA damage, facilitates the drug sensitivity of neuroblastoma cells, ANR 2014, 査読有、2014 年 5 月 14 日、ケルン市・ドイツ、示説

15 Yasutoshi Tatsumi, Yoshiaki Maru, Yuki Nakamura, Miki Ohira, Makiko Itami, Jin Katayama, Sana Yokoi and Hiroki Nagase, A semiconductor-based 409-genes amplicon sequencing of small amount of samples including macro-dissected formalin-fixed paraffin-embedded tissues, 第 73 回日本癌学会学術総会、査読有、2014 年 9 月 26 日、横浜市・神奈川県、口演

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.pref.chiba.lg.jp/gan/kenkyujo/soshiki/gangenome/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

巽 康年 (Tatsumi Yasutoshi)

千葉県がんセンター (研究所)・腫瘍ゲノム研究室・研究員

研究者番号：00450578

(2)研究分担者

中川原 章 (Nakagawara Akira)

千葉県がんセンター (研究所)・参与

研究者番号：50117181

平成28年3月31日まで

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

Islam Mohammad Sazzadul (Islam Mohammad Sazzadul)

千葉大学大学院、医学研究院・博士課程

千葉県がんセンター (研究所)