

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 11 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590388

研究課題名(和文) 転写に共役したDNA傷害に起因する新規乳癌発症機構の解析

研究課題名(英文) A novel mechanism of breast carcinogenesis caused by transcription-coupled DNA damage

研究代表者

桑原 一彦 (Kawahara, Kazuhiko)

愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍免疫学部・室長

研究者番号：10263469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：乳癌の大部分を占める非遺伝性散発性乳癌の発症には、エストロゲンの長期暴露が関与する。乳腺上皮にエストロゲン刺激が加わるとDNA傷害が誘導されるが、ヒト乳癌細胞株MCF7においてGANPの発現を低下させるとエストロゲン刺激後に過剰なDNA傷害を誘導した。このことが乳腺特異的GANP欠損マウスで見られる乳腺構築異常と密接に関わると考えられ、乳腺上皮におけるGANPの発現は乳癌発症に抑制的に働くことが示唆された。実際、ヒト非遺伝性散発性乳癌416例の検体を用いてGANPの発現低下が予後不良因子となることを証明した。

研究成果の概要(英文)：The occurrence of sporadic breast cancers is involved in long-term exposure of estrogen, which induces DNA damages in the epithelial cells of mammary glands. Estrogen stimulation induced rigorous DNA damages in ganp-depleted MCF7, suggesting that these damages is associated with abnormal development of mammary glands in mammary-specific ganp-deficient mice. GANP may be a tumor suppressive factor in mammary gland epithelia. Accordingly, it has been proved that low expression of GANP is an indicator of poor patients' prognosis in sporadic breast cancers.

研究分野：病態医化学

キーワード：非遺伝性散発性乳癌 DNA傷害

1. 研究開始当初の背景

(1) 乳癌発症の病因としての DNA 修復異常

乳癌発症にはホルモン、生活習慣などが危険因子となることが知られているが、大多数を占める非遺伝性散発性乳癌ではその原因には未だ不明な点が多い。遺伝性乳癌の原因遺伝子として Brca1 と Brca2 が単離され、詳細な解析から両者が DNA 修復に關与する caretaker であることが示された。これらの結果から乳癌が「DNA 修復機構の異常による疾患」として認知されている。しかし、非遺伝性散発性乳癌発症において DNA 修復異常がどのように關与しているか、そしてどのような DNA 修復系關連分子に異常があるのかについては明らかにされていない。

(2) 転写に共役した DNA 傷害

生体内では、細胞分裂時と遺伝子転写時に DNA 傷害を受けやすくなると知られている。近年、後者は「転写に共役した DNA 傷害」として出芽酵母でそのメカニズムの解析が進み、mRNA 核外輸送機構の障害が原因であることが示されている (Aguilera & Gómez-González, *Nat. Rev. Genet.*, 2008)。出芽酵母で mRNA 核外輸送に關わる分子群として SAC3、Thp1、Sus1 などから構成される TREX2 複合体のどの構成分子を欠損させても、出芽酵母では全て過剰な DNA 組換えを引き起こす。これは遺伝子転写時に受けた DNA 傷害を修復するために過剰な DNA 組換えが誘導され、その結果ゲノムに不安定性が生じるためと考えられる。mRNA 核外輸送に關わる分子群は、ヒトなど高等哺乳動物でもそれらの相同分子がほぼ同定されており、類似したメカニズムで転写に共役した DNA 傷害が起こるものと考えられるが、その詳細は報告されていない。

(3) GANP の発現異常と乳癌発症

申請者らは免疫系の末梢リンパ組織の胚中心で発現が上昇する新規核内分子 germinal center-associated nuclear protein (GANP) を同定し、以下のことを明らかにしてきた。

GANP は 210-kDa の核内分子で、出芽酵母で mRNA 輸送に關わる分子 SAC3 の哺乳動物相同分子である (Kawahara *et al.*, *Blood*, 2000; *PNAS*, 2001; *PNAS*, 2004)。

GANP は転写に共役した DNA 組換えを抑制し、その発現低下は染色体不安定性を誘導する (Yoshida *et al.*, *Genes Cells*, 2007)。

GANP は *Shugoshin-1* mRNA の核外輸送に關与する (Okamoto *et al.*, *Genes Cells*, 2010)。これらのことから GANP は出芽酵母 SAC3 と類似した機能を有し、「転写に共役した DNA 傷害」を制御し、ゲノムの安定化に關わると考えられる。*ganp* ホモ欠損マウスは胎生 12 日までに全例死亡する。一方、*ganp* ヘテロ欠損は正常に成育するものの、一年を過ぎると約 30% の雌ヘテロ欠損マウスに乳癌が発症する。この結果は、ヒト乳癌臨床検体を用いた解析で、悪性度の高い乳癌では GANP の発現

が低下し、GANP 低発現群は高発現群に比べて予後が悪い、という結果に合致する。さらに乳癌発症において、*ganp* 欠損が乳腺上皮のみに重要なのか、乳腺上皮と間質(微小環境)の両方に重要なのか、を明らかにするために *wap-cre* マウスと *ganp*^{fl/fl} マウスとの交配により乳腺特異的 GANP 欠損マウス (C57BL/6 背景) を作成した。このマウスでは妊娠後期から授乳期終了まで *wap* プロモーターが働くことで乳腺特異的に遺伝子欠損を誘導することができる。このマウスを一回妊娠させ、長期観察を行うと約一年後から乳癌の発症を認めるようになる(約 35%)。興味深いことに、発症した乳癌の 80% は肺転移を伴っており、*ganp* ヘテロ欠損マウスよりも悪性度の高い乳癌が発症することが判明した。

2. 研究の目的

(1) 正常乳腺上皮細胞においてどのような刺激により GANP は発現上昇するのか。

ganp/gfp ノックインマウス(未発表)より乳腺細胞を摘出して初代培養を行い、種々の外的因子を与えた後、フローサイトメーター解析により GFP シグナルを測定する。この系によりどのような外的刺激が GANP の発現を上昇させるのか、リアルタイムにスクリーニングすることができる。

(2) 「転写に共役した DNA 傷害」が乳腺上皮細胞の増殖、分化にどのような影響を及ぼすのか。

wap-cre-ganp^{fl/fl} マウスを妊娠させて乳腺上皮で GANP の発現を抑制し、乳腺の組織学的解析を行う。乳腺の摘出は、妊娠後期、出産直後、出産後 1 週間、など様々な時期で行い、その組織学的変化、増殖、細胞の異型性の出現等を調べる。

(3) ヒト乳癌臨床検体における GANP タンパク発現低下の原因は何か。

ganp mRNA の発現レベルが低下しているのかを調べる。ヒト *ganp* プロモーター領域のメチル化の有無やヒト *ganp* 遺伝子座を含む 21 番染色体のヘテロ接合性の消失 (Loss of heterozygosity) の解析を中心に行う。転写レベルで *ganp* の低下が見られない場合は、GANP 分子の分解によるタンパク質低下が起こっているかを調べる。また GANP 分子が翻訳後分解を受けるのか、に関しては *in vitro* の解析が必要となる。

(4) GANP が制御する乳癌発症に關与する分子は何か。

GANP の二つの機能ドメイン着目し、mRNA 核外輸送とヒストンアセチル化酵素活性の点から GANP が制御する分子(群)を遺伝子発現プロファイルにより網羅的に解析する。DNA 修復に關わる分子あるいはゲノム不安定性に關わる分子に焦点をあて、実際に乳癌発症に關与する可能性のある分子を追求する。

3. 研究の方法

(1) 正常乳腺上皮細胞において GANP の発現

上昇を誘導する外的刺激の検証

GANP は正常組織では発現量は低い、リンパ組織の胚中心や正常乳腺上皮では高い発現を認める。GANP の発現が胚中心で上昇する理由の一つとして、転写に共役した遺伝子傷害を保護するためであることを見出した(発表論文)。乳腺上皮でも同様の現象が見られるのかを正常マウスと *wap-cre-ganp^{f1/f1}* マウスを妊娠させて乳腺組織から乳腺細胞を調整して遺伝子傷害をコメットアッセイで検討する。このアッセイでは、比較的少数の細胞の遺伝子傷害を定量的に評価することができ、乳腺上皮細胞における遺伝子傷害誘導に GANP が関与するかを直接示すことが可能である。次に、*ganp/gfp* ノックインマウス(未発表)より乳腺細胞を調整して初代培養を行い、種々の外的因子(ホルモン、紫外線、放射線など)を与えた後、フローサイトメーター解析により GFP シグナルを測定する。この系によりどのような外的刺激が GANP の発現を上昇させるのか、容易にスクリーニングすることができる。

(2)「転写に共役した DNA 傷害」が乳腺上皮細胞の増殖、分化に及ぼす影響の検証

遺伝性乳癌の原因である *Brca1* は DNA 修復に関与し、乳腺特異的に欠損させると乳腺上皮にゲノム不安定性が誘導され、乳腺上皮細胞の分化異常によりアポトーシスが誘導される。これまで「転写に共役した DNA 傷害」が誘導する遺伝子組換えが、*Brca1* が関わる二重鎖切断が誘導する遺伝子組換えとどのように異なるのかは分子レベルで明らかにされていない。この情報を基に、「転写に共役した DNA 傷害」が乳腺上皮の増殖、分化にどのように影響するかを正常マウスと *wap-cre-ganp^{f1/f1}* マウスを妊娠させて乳腺組織を摘出し、組織学的解析を行う。*wap* プロモーターは妊娠後期から作動し、出産後二週間程度までその効果は続くことが知られている。乳腺の摘出は、妊娠後期、出産直後、出産後1週間、などの様々な時期で行う。まず通常の H-E 染色で比較し、異常がある場合は増殖マーカー(Ki67 や PCNA)や腺上皮、筋上皮に特異的なマーカーで免疫染色を行い、詳細な組織構築の解析を行う。

GANP は上述のように出芽酵母 TREX2 複合体の一員 SAC3 の哺乳動物相同分子だが、TREX2 の他の構成分子 *Thp1* の哺乳動物相同分子 *Pcid2* の機能も申請者は明らかにしている。*Pcid2* は GANP と異なり *MAD2* mRNA の核外輸送に関与し、B 細胞特異的 *Pcid2* 欠損マウスでは高度な B 細胞分化障害が起こる。この表現型にも「転写に共役する DNA 傷害」が関与することが考えられる。そこで *wap-cre* マウスと *Pcid2^{f1/f1}* マウスを交配して乳腺特異的 *Pcid2* 欠損マウスを作成し、*wap-cre-ganp^{f1/f1}* マウス同様妊娠させたマウスから乳腺組織を摘出し、組織学的解析を行う。

(3) ヒト乳癌臨床検体における GANP タンパク発現低下の原因の探索

申請者はこれまでに 92 例の非遺伝性乳癌の検体を抗 GANP 抗体により免疫染色し、リンパ節転移を伴う悪性度の高い癌は正常乳腺や上皮内癌と比較して GANP の発現が著しく低いことを見出した。最初に *ganp* mRNA の発現レベルが低下しているのか、をリアルタイム PCR で解析する。臨床検体で GANP 同様に *ganp* mRNA も発現と悪性度が逆相関する場合は、ヒト *ganp* プロモーター領域のメチル化の有無やヒト *ganp* 遺伝子座を含む 21 番染色体のヘテロ接合性の消失(Loss of heterozygosity)の解析を行う。*ganp* の低下が転写レベルで見られない場合は、GANP 分子の分解によるタンパク低下などの可能性がある。GANP 分子がユビキチン化を受けて分解を受けるのか、など細胞株を用いた *in vitro* の解析が必要となる。

(4) GANP が制御する乳癌発症に関与する分子(群)の確定

C57BL/6 背景 GANP ヘテロ欠損マウスの乳癌発症率は約 30%でその発症には一年以上かかる。このことは GANP の機能不全に何らかの遺伝子異常が加わって発症する可能性を示唆する。乳腺特異的 *Brca1* 欠損マウスでも *p53* 変異が加わることで乳癌を発症することが示されている。これまでに GANP 結合分子の同定を解析したが、現時点で DNA 修復、細胞周期、ゲノム安定性などに関与する分子は同定されていない。そこで、乳癌細胞株 MCF7 を用いた *ganp* ノックダウンにより GANP 発現を低下させ、核外輸送が障害される mRNA を網羅的遺伝子発現プロファイルにより解析する。この際、使用する RNA は細胞質分画から調整する。

さらに GANP のカルボキシル末端側に存在するヒストンアセチル化酵素活性(HAT)にも注目し、全長 *ganp* cDNA あるいは HAT 領域を欠失させた変異体(HAT-)をレトロウイルスベクターに組み込んで MCF7 に感染させて安定発現株を作成する。両者で発現に差がある遺伝子を網羅的遺伝子発現プロファイルにより解析する。

4. 研究成果

(1) 正常乳腺上皮細胞において GANP の発現上昇を誘導する外的刺激。

GANP はリンパ組織の胚中心で高い発現を認め、その理由として転写共役型遺伝子傷害を保護するためであることを見出した(発表論文)。乳腺上皮で GANP の発現が高い理由としてエストロゲンの関与を考えたが、ヒト乳癌細胞株 MCF7 を用いた解析ではエストロゲン刺激前後で GANP の発現に変化を認めず、他の外的刺激(紫外線、放射線など)でも GANP の発現に変化は見られなかった。乳腺上皮においても GANP の発現が遺伝子傷害の抑制に関与する可能性を考え、MCF7 をエストロゲンで刺激後、コメットアッセイを行った。GANP をノックダウンした MCF7 はコントロールの細胞と比較してエストロゲンによる遺伝子

傷害が増加し、逆にGANPを過剰発現させた細胞はコントロール細胞に比べて遺伝子傷害が減少した。*ganplgfp*ノックインマウス由来の乳腺細胞を用いた *in vitro* の実験でもGANP発現上昇を誘導する外的刺激を明らかにすることはできなかったが、乳腺上皮におけるGANP発現上昇はエストロゲンが誘導する遺伝子傷害を保護するために関与することを示した。

(2) 乳腺上皮細胞の増殖、分化に及ぼす「転写共役型DNA傷害」の影響。

正常マウスと乳腺特異的GANP欠損マウスを妊娠させて乳腺組織を摘出し、組織学的解析を行った。(1)の結果から妊娠時のエストロゲンによる遺伝子傷害が乳腺組織に影響を与える可能性が考えられた。妊娠後期、出産直後、出産後1週間、出産後2週間で乳腺を摘出し、ヘマトキリン-エオシン染色による組織解析を行った。その結果、乳腺特異的GANP欠損マウスでは乳腺構造の発達障害が起こることが判明した。免疫組織染色ではKi67の陽性率が低下しており、細胞増殖低下を伴う組織構築異常を認めた。また*ganp*ノックダウンMCF7では、エストロゲン刺激後の細胞増殖が低下し、TUNEL陽性細胞が増加した。この結果は、乳腺特異的GANP欠損マウスで見られる乳腺組織構築異常と関連することが示唆された。この表現型がGANP以外のTREX2複合体であるPCID2欠損でも認められるかを検討した。乳腺特異的PCID2欠損マウスを作成し、妊娠、出産後の乳腺組織構築を解析した。平成26年度に所属機関を異動したため、十分な解析数ではないものの、GANP欠損同様組織構築異常を認める結果が得られている。

(3) ヒト乳癌臨床検体における GANP タンパク発現低下の原因探索。

これまで名古屋市立大学乳腺外科の非遺伝性乳癌92例の検体を抗GANP抗体で免疫染色し、悪性度の高い乳癌は正常乳腺や上皮内癌に比べてGANPの発現が著しく低下していることを見出した。さらに別のコホートとして熊本大学乳腺内分泌外科の416例の検体を免疫染色にて解析し、ほぼ同様の結果を得た。臨床データとの相関を検討し、GANP発現低下が独立予後因子であることを明らかにした。さらに*ganp* mRNAの発現解析をリアルタイムPCRで行ったが、*ganp* mRNAの発現と悪性度に相関は見られなかった。従って、GANPタンパクの低下が*ganp* mRNA低下に因らない可能性が考えられた。約40例の乳癌検体の*ganp* mRNAを解析したところ、約25%でスプライシング異常を認めた。遺伝子転写に伴う*ganp* スプライシング異常がGANPタンパク発現低下の一因として考えられた。

(4) GANP が制御する乳癌発症に関与する分子(群)。

MCF7を用いた*ganp*ノックダウンによりGANPの発現を低下させ、核外輸送が障害されるmRNAを網羅的遺伝子発現プロファイルにより解析した。数十種の候補が得られたため、

次に*ganp*ノックダウン細胞で実際にmRNAレベルが低下している遺伝子をPCRで確認した。この中から乳癌発症という観点から、BRCA2に着目した。当初、GANPがBRCA2 mRNAの核外輸送を制御している可能性が考えたが、*ganp*ノックダウン細胞においてBRCA2 mRNAの核外輸送に異常は認めなかった。BRCA2を転写レベルで制御していることは明らかだが、その詳細な制御機構は現時点では不明である。現在、BRCA2 mRNA安定性にGANPが関与するかどうか検討している。

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12件)

Kitabatake, M., Soma, M., Zhang, T., Kuwahara, K., Fukushima, Y., Nojima, T., Kitamura, D. & Sakaguchi, N. JNK regulatory molecule G5PR induces IgG autoantibody-producing plasmablasts from peritoneal B1a cells. *J. Immunol.* 194:1480-1488 (2015). 査読有り

Goto, H., Kojima, Y., Matsuda, K., Kariya, R., Taura, M., Kuwahara, K., Nagai, H., Katano, H. & Okada, S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur. J. Cancer* 50:1836-1846 (2014). 査読有り

Ye, B., Dai, Z., Liu, B., Wang, R., Yang, X., Huang, G., Wang, S., Xia, P., Kuwahara, K., Sakaguchi, N. & Fan, Z. Pcid2 inactivates developmental genes in human and mouse embryonic stem cells to sustain their pluripotency by modulation of Eid1 stability. *Stem Cells* 32:623-635 (2014). 査読有り

Ogiwara, H., Yasui, F., Munekata, K., Takagi-Kamiya, A., Munakata, T., Nomura, N., Shibasaki, F., Kuwahara, K., Sakaguchi, N., Sakoda, Y., Kida, H. & Kohara, M. Histopathological evaluation of the diversity of cells susceptible to H5N1 virulent avian influenza virus. *Am. J. Pathol.* 184:171-183 (2014). 査読有り

Rezano, A., Kuwahara, K., Ibusuki-Yamamoto, M., Kitabatake, M., Moolthiya, P., Phimsen, S., Suda, T., Tone, S., Yamamoto, Y., Iwase, H. & Sakaguchi, N. Breast cancers with high DSS1 expression that potentially maintains BRCA2 stability show poor prognosis in the relapse-free survival. *BMC Cancer* 13:562 (2013). 査読有り

Sakurai, A., Takayama, K., Nomura, N., Munakata, T., Yamamoto, N., Tamura, T., Yamada, J., Hashimoto, M., Kuwahara, K., Okamoto, M., Sakoda, Y., Suda, Y.,

Kobayashi, Y., Sakaguchi, N., Kida, H., Kohara, M. & Shibasaki, F. Broad-spectrum detection of H5 subtype influenza A viruses with a new fluorescent immunochromatography system. *PLoS One* 8:e76753 (2013). 査読有り

Silsirivanit, A., Araki, N., Wongkham, C., Vaeteewoottacharn, K., Pairojkul, C., Kuwahara, K., Narimatsu, Y., Sawaki, H., Narimatsu, H., Okada, S., Sakaguchi, N. & Wongkham, S. CA-S27: A novel Lewis A associated carbohydrate epitope is diagnostic and prognostic for cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 104:1278-1284 (2013). 査読有り

Saito, K., Takigawa, N., Ohtani, N., Iioka, H., Tomita, Y., Ueda, R., Fukuoka, J., Kuwahara, K., Ichihara, E., Kiura, K. & Kondo, E. Anti-tumor impact of p14^{ARF} on gefitinib-resistant non-small cell lung cancers. *Mol. Cancer Ther.* 12:1-13 (2013). 査読有り

Kuwahara, K., Nakaya, T., Phimsen, S., Toda, T., Kitabatake, M., Kaji, T., Takemori, T., Watanabe, T. & Sakaguchi, N. Lyn signaling to upregulate GANP is critical for the survival of high-affinity B cells in germinal centers of lymphoid organs. *J. Immunol.* 189:3472-3479 (2012). 査読有り

Kitabatake, M., Toda, T., Kuwahara, K., Igarashi, H., Ohtsui, M., Tsurui, H., Hirose, S. & Sakaguchi, N. Transgenic overexpression of G5PR that is normally augmented in centrocytes impairs the enrichment of high-affinity Ag-specific B cells, increases peritoneal B-1a cells, and induces autoimmunity in aged female mice. *J. Immunol.* 189:1193-1201 (2012). 査読有り

Phimsen, S., Kuwahara, K., Nakaya, T., Ohta, K., Suda, T., Rezano, A., Kitabatake, M., Vaeteewoottacharn, K., Okada, S., Tone, S & Sakaguchi, N. Selective cell death of p53-insufficient cancer cells is induced by knockdown of the mRNA export molecule GANP. *Apoptosis* 17:679-690 (2012). 査読有り

Toda, T., Kuwahara, K., Kondo, N., Matsuda, Z., Maeda, Y., Maeda, K. & Sakaguchi, N. Dynamic appearance of antigenic epitopes effective for viral neutralization during membrane fusion initiated by interactions between HIV-1 envelope proteins and CD4/CXCR4. *Immunobiology* 217:864-872 (2012) 査読有り

〔学会発表〕(計 3 件)

桑原一彦、岩瀬弘敬、葛島清隆、阪口薫

雄、散発性乳癌における DSS1 高発現は BRCA2 の発現変化とは無関係に患者予後因子となる、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 26 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

Kazuhiko Kuwahara. The role of mammalian TREX2 complex in sporadic breast cancers. The 3rd Bandung International Biomolecular Medicine Conference (BIMC) 2014. Sept. 18, 2014. Bandung (Indonesia).

桑原一彦、阪口薫雄、BRCA2 安定化因子 DSS1 の発現上昇は非遺伝性散発性乳癌における予後因子である、第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2014 年 6 月 27 日、TKP ガーデンシティー仙台 (宮城)

桑原一彦、北畠正大、北村大介、阪口薫雄、Mammalian Leng8 carrying a Sac3/GANP homologous region upregulated in germinal center B cells is involved in regulation of BCR-mediated proliferation. 第 42 回日本免疫学会、2013 年 12 月 13 日、幕張メッセ (千葉)

桑原一彦、岩瀬弘敬、阪口薫雄、乳癌発症における TREX2 複合体の役割、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 4 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

桑原一彦、阪口薫雄、乳癌発症における mRNA 核外輸送複合体分子 GANP 異常の関与、第 17 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2013 年 6 月 14 日、国立京都国際会館(京都)

桑原一彦、阪口薫雄、Lyn-mediated signaling to GANP upregulation is essential for persistence of high-affinity antigen-specific B-cells during immune response. 第 41 回日本免疫学会学術集会、2012 年 12 月 5 日、神戸国際会議場 (兵庫)

桑原一彦、阪口薫雄、Ganp siRNA は p53 不活性型悪性腫瘍選択的に細胞死を誘導することができる、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 20 日、ロイトン札幌 (北海道)

桑原一彦、阪口薫雄、siGanp による p53 変異悪性腫瘍特異的な腫瘍増殖阻止、2012 年 6 月 28 日、第 16 回日本がん分子標的治療学会学術集会、北九州市西日本総合展示場 (福岡)

〔図書〕(計 1 件)

桑原一彦、阪口薫雄、羊土社、免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド、2013、pp59-67

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：高病原性鳥インフルエンザに対する抗体

発明者：阪口薫雄、桑原一彦、小原道法、芝崎太

権利者：熊本大学、東京都医学研究機構東京

都臨床医学総合研究所

種類：特許

番号：特願 2012-278228

出願年月日：2012 年 12 月 20 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ：

[http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/
ri/01bumon/05shuyo_meneki/index.html](http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/05shuyo_meneki/index.html)

6．研究組織

(1)研究代表者

桑原 一彦 (KUWAHARA KAZUHIKO)

愛知県がんセンター (研究所)・腫瘍免疫
学部・室長

研究者番号：10263469