

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670580

研究課題名(和文) 上皮間葉転換を生じた血中循環癌細胞の蛍光イメージングによる選択的捕獲と遺伝子解析

研究課題名(英文) Fluorescent virus-guided capturing of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-induced circulating tumor cells (CTCs) for genetic analysis

研究代表者

藤原 俊義 (Fujiwara, Toshiyoshi)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：00304303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：癌患者の末梢血中を浮遊している癌細胞(CTC)の検出は、上皮系マーカーを指標とした方法が主流であるが、浸潤・転移などに関わる上皮間葉転換(EMT)を生じた癌細胞は理論上検出不能である。本研究では、テロメラーゼ依存性GFP蛍光発現アデノウイルス(TelomeScan)をCTCで選択的に増殖させ、フローサイトメトリーでGFP陽性細胞を捕獲・回収し、遺伝子解析を行う技術を確立した。本技術により、末梢血から個別化医療のための遺伝子情報を得ることができ、EMTを生じた癌細胞を解析することで、悪性度や予後をより高精度に予測可能となる。

研究成果の概要(英文)：Molecular-based companion diagnostic tests are being used with increasing frequency to predict their clinical response to various drugs. However, invasive procedures are typically required to obtain tissues for this analysis. Here we established a new approach to capture live circulating tumor cells (CTCs) among millions of peripheral blood leukocytes using a GFP-expressing attenuated adenovirus, in which the telomerase promoter regulates viral replication (TelomeScan). Because current CTC detection strategies mainly depend on epithelial cell surface markers, the presence of heterogeneous populations of CTCs with epithelial and/or mesenchymal characteristics may pose obstacles to the detection of CTCs. Our biological capturing system can image both epithelial and mesenchymal tumor cells with telomerase activities as GFP-positive cells. This fluorescent virus-guided viable CTC capturing method provides a non-invasive alternative to tissue biopsy.

研究分野：消化器外科学

キーワード：循環癌細胞 上皮間葉転換 テロメラーゼ アデノウイルス TGF-beta GFP 遺伝子解析 PCR

## 1. 研究開始当初の背景

末梢血中を浮遊している癌細胞 (Circulating Tumor Cell: CTC) の検出は、2004年、悪性度評価に基づく予後の予知にも有用であったと報告された。また、Veridex 社の CellSearch システムは、転移を有する乳癌、大腸癌、前立腺癌の患者において治療効果の評価目的で、米国食品医薬品局 (US FDA) から承認されている。本システムでは、CTC を同定するために EpCAM や cytokeratin などの上皮系細胞マーカーを用いており、他の方法も多くはそれらを標的としている。

上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) は、上皮細胞が上皮系性質を失い間葉系細胞の特性を獲得する生物学的現象であり、近年、浸潤能や薬剤抵抗性を増強して癌細胞の悪性化を促進することが明らかになってきた。しかし、上皮系マーカーでは EMT を起こした癌細胞は理論的に検出困難であり、転移や再発の原因となる細胞群を見逃している可能性もある。

ウイルスは本来、ヒトの細胞に感染し増殖するが、その増殖機能に選択性を付加することにより、ウイルスを癌細胞の標識ツールとして用いることが可能となる。染色体末端のテロメア長を保つ作用を持つ酵素テロメラーゼは、約 85% 以上のヒト悪性腫瘍でその活性の上昇が知られている。われわれは、テロメラーゼ構成成分である hTERT 遺伝子のプロモーターにより癌細胞のみで増殖して GFP 蛍光を発する改変アデノウイルス製剤 TelomeScan (OBP-401) を開発し、その癌特異性を検証してきた (Kishimoto et al, Nature Med, 2006、Kojima et al, J Clin Invest, 2008)。

## 2. 研究の目的

本研究では、TelomeScan による CTC の GFP 蛍光イメージングが、EMT を人工的に誘導したヒト癌細胞や上皮系マーカーを持たないヒト悪性腫瘍を検出できるかを検証する。具体的には、KRAS 癌遺伝子に変異を持つヒト大腸癌、膵癌細胞などを TGF-beta 処理することで EMT を誘導し、表面マーカーの変化を確認するとともに、TelomeScan による検出法と EpCAM などを指標とする従来の方法の感度や検出限界を比較検討する。また、フローサイトメトリーで GFP 陽性細胞を捕獲・回収し、PCR 法により既知の KRAS 遺伝子変異を確認する。さらに、実施計画の倫理審査の後、担癌患者の CTC で KRAS、BRAF、c-KIT などの既知の遺伝子変異やダイレクトシーケンシング法による未知の遺伝子異常を同定し、原発巣、転移巣の遺伝子変異パターンと比較検討する。

## 3. 研究の方法

### 1) 細胞株

遺伝子変異を有する腫瘍細胞として、KRAS 遺伝子変異を有する大腸癌細胞株 SW480 (G12V)、HCT116 (G13D)、BRAF 遺

伝子変異を有する大腸癌細胞株 HT29 (V600E)、KRAS 遺伝子変異を有する膵癌細胞株 Panc1 (G12D)、KRAS 遺伝子変異を有する肺癌細胞株 A549 (G12S)、KIT 遺伝子変異を有する消化器間葉系腫瘍 (Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST) 細胞株 GIST882 (K642E) を用いた。対照コントロールとして、KRAS 野生型の肺癌細胞株 H1299、ヒト線維芽細胞株 FEF3 を用いた。また、A549 細胞に TGF- $\beta$  を作用させ EMT を誘導し、A549-EMT 細胞として使用した。

### 2) 遺伝子改変アデノウイルス

アデノウイルス 5 型を改変し、ウイルス複製に必須遺伝子である E1A、E1B を hTERT プロモーターで制御することにより癌細胞のみで複製するとともに、GFP を産生し腫瘍細胞を可視化できるテロメラーゼ特異的制限増殖型腫瘍融解アデノウイルス製剤 (OBP-401: TelomeScan) を使用した。

### 3) CTC の回収プロトコル

健常者 (申請者) から提供された血液 5ml に腫瘍細胞を混ぜ、CTC モデルを作成した。血液を塩化アンモニウム溶液に混ぜて赤血球を溶血させたのち、単核球分画を回収した。これに TelomeScan ( $1 \times 10^6$  PFU) を感染させ、24 時間ローテータで培養した。そののち遠心分離し細胞を回収、パラホルムアルデヒドでウイルスを不活化し、CD45 蛍光抗体で血球細胞を APC 標識、FACS で細胞を回収した。ゲート設定は、GFP 陽性集団を P2 ゲート、GFP 陽性かつ CD45 陰性集団を P3 ゲートとした。

### 4) 遺伝子解析

ダイレクトシーケンシング法と、アレル特異的ブロッカー PCR (Allele-Specific Blocker PCR: ASB-PCR) を用いた。DNA 抽出ののち、ダイレクトシーケンシング法では、シーケンサーで目的の遺伝子領域の塩基配列を直接読み取った。ASB-PCR では、野生型配列に対するブロッカーで非特異的増幅を抑制したのち、変異特異的プライマーで変異配列の増幅をリアルタイム PCR で確認した。

### 5) 臨床サンプル

倫理委員会に申請したごとく、大腸癌患者の血液を約 5ml 採取し、CTC モデルと同じく TelomeScan を感染、GFP 陽性細胞を回収し、遺伝子解析を行った。

## 4. 研究成果

### 1) TelomeScan による癌細胞の可視化

EpCAM 発現が極小レベルの Panc1 細胞、低発現と高発現の混在パターンの SW480 細胞、高発現の HCT116 細胞、HT29 細胞のいずれでも TelomeScan が効率的に感染し、GFP で腫瘍細胞を可視化できた。

## 2) 遺伝子変異検出 (ダイレクトシーケンシング法)

Panc1 細胞、SW480 細胞、HCT116 細胞、HT29 細胞をそれぞれ 10 個ずつ健常者の血液 5 ml に混ぜた CTC モデルを作成し、TelomeScan を感染、FACS Aria を用い、GFP 陽性かつ CD45 陰性分画を回収した。DNA を抽出し KRAS、BRAF 遺伝子のダイレクトシーケンシングを行ったところ、すべての細胞で予想される遺伝子変異を検出できた。

## 3) 遺伝子変異検出 (ASB-PCR 法)

Panc1 細胞、SW480 細胞、HCT116 細胞、HT29 細胞をそれぞれ 10 個ずつ健常者の血液 5 ml に混ぜた CTC モデルを作成し、TelomeScan を感染、FACS Aria を用い、GFP 陽性分画 (P2 分画) および GFP 陽性かつ CD45 陰性分画 (P3 分画) を回収した。DNA を抽出し KRAS、BRAF 遺伝子の ASB-PCR を行ったところ、すべての細胞で予想される遺伝子変異を検出できた。純度の低い P2 分画でも遺伝子解析を行えることが、ダイレクトシーケンシング法と比較して有利な点であった。

## 4) 遺伝子変異検出 (EMT 誘導細胞)

A549 細胞に TGF- $\beta$  を作用させ EMT を誘導、間葉系の性質を与えた A549-EMT 細胞 10 個を健常者の血液 5 ml に混ぜた CTC モデルを作成した。これをダイレクトシーケンシング法、ASB-PCR 法で解析したところ、いずれの方法でも KRAS 遺伝子変異を確認できた。

## 5) 臨床検体での遺伝子変異検出

KRAS、BRAF 遺伝子変異を有する大腸癌患者 8 例につき血液サンプルを同様に解析した。P2 ゲートでソーティングを行い、ASB-PCR 法で遺伝子解析を行ったところ、2 例で遺伝子変異を検出した。この 2 例は、1 例が化学療法に耐性となった、遠隔転移を有する BRAF 変異大腸癌、もう 1 例は、CTC の遺伝子解析後に多発肝転移を生じた KRAS 変異大腸癌症例で、いずれも遠隔転移を示す病勢を反映した結果と考えられた。

## 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 23 件) (全て査読あり)

- Shigeyasu, K., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Mori, Y., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Nagasaka, T., Kuroda, S., Urata, Y., Goel, A., Kagawa, S., Fujiwara, T. Fluorescent virus-guided capturing system of human colorectal circulating tumor cells for non-invasive companion diagnostics. *Gut*, 64: 627-635, 2015. doi:10.1136/gutjnl-2014-306957.
- Kikuchi, S., Kishimoto, H., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Kuroda, S., Nishizaki, M., Nagasaka, T., Shirakawa, Y., Kagawa, S., Urata, Y., Hoffman, R.M., Fujiwara, T. Biological ablation of sentinel lymph node metastasis in submucosally invaded early gastrointestinal cancer. *Mol. Ther.*, 23: 501-509, 2015. doi:10.1038/mt.2014.244.
- Shimoyama, K., Kagawa, S., Ishida, M., Watanabe, S., Noma, K., Takehara, K., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Tanabe, S., Matsuoka, J., Kobayashi, H., Fujiwara, T. Viral transduction of the HER2-extracellular domain expands trastuzumab-based photoimmunotherapy for HER2 negative breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Tr.*, 149: 597-605, 2015. doi:10.1007/s10549-015-3265-y.
- Yano, S., Miwa, S., Mii, S., Hiroshima, Y., Uehara, F., Yamamoto, M., Kishimoto, H., Tazawa, H., Fujiwara, T., Hoffman, R.M. Invading cancer cells are predominantly in G 0/G 1 resulting in chemoresistance demonstrated by real-time Fucci imaging. *Cell Cycle*, 13: 953-960, 2014. doi:10.4161/cc.27818.
- Itoh, M., Iwamoto, T., Matsuoka, J., Nogami, T., Motoki, T., Shien, T., Taira, N., Niikura, N., Hayashi, N., Ohtani, S., Higaki, K., Fujiwara, T., Doihara, H., Symmans, W. F., Pusztai, L. Estrogen receptor (ER) mRNA expression and molecular subtype distribution in ER-negative/progesterone receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res. Treat.*, 143: 403-409, 2014. doi:10.1007/s10549-013-2763-z.
- Shirakawa, Y., Noma, K., Maeda, N., Katsube, R., Tanabe, S., Ohara, T., Sakurama, K., Fujiwara, T. Assistant-based standardization of prone position thoracoscopic esophagectomy. *Acta Med. Okayama*, 68: 111-117, 2014.
- Yano, S., Zhang, Y., Miwa, S., Tome, Y., Hiroshima, Y., Uehara, F., Yamamoto, M., Suetsugu, A., Kishimoto, H., Tazawa, H., Zhao, M., Bouvet, M., Fujiwara, T., Hoffman, R. M. Spatial-temporal Fucci imaging of each cell in a tumor demonstrates locational dependence of cell cycle dynamics and chemoresponsiveness. *Cell Cycle*, 13: 2110-2119, 2014. doi:10.4161/cc.29156.
- Utsumi, M., Takaki, A., Umeda, Y., Koike, K., Napier, S.C., Watanabe, N., Sadamori, H., Shinoura, S., Yoshida, R., Nobuoka, D., Yasunaka, T., Nakayama, E., Yamamoto, K., Fujiwara, T., Yagi, T. Frequency of regulatory T-cell and hepatitis C viral antigen-specific immune response in recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl. Immunol.*, 31: 33-41, 2014. doi:10.1016/j.trim.2014.05.006
- Eto, K., Nishimura, W., Oishi, H., Udagawa, H., Kawaguchi, M., Hiramoto, M., Fujiwara,

- T., Takahashi, S., Yasuda, K. MafA Is Required for Postnatal Proliferation of Pancreatic  $\beta$ -Cells. *PLoS One*, 9: e104184, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0104184.
10. Yano, S., Li, S., Han, Q., Tan, Y., Bouvet, M., Fujiwara, T., Hoffman RM. Selective methioninase-induced trap of cancer cells in S/G2 phase visualized by FUCCI imaging confers chemosensitivity. *Oncotarget* 5: 8729-8736, 2014.
  11. Kuroda, S., Kubota, T., Aoyama, K., Kikuchi, S., Tazawa, H., Nishizaki, M., Kagawa, S., Fujiwara, T. Establishment of a Non-Invasive Semi-Quantitative Bioluminescent Imaging Method for Monitoring of an Orthotopic Esophageal Cancer Mouse Model. *PLoS One*, 9: e114562, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0114562.
  12. Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Osaki, S., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Kagawa, S., Uno, F., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. A simple detection system for adenovirus receptor expression using a telomerase-specific replication-competent adenovirus. *Gene Ther.*, 20: 112-118, 2013. doi:10.1038/gt.2011.213.
  13. Umeda, Y., Nagasaka, T., Mori, Y., Sadamori, H., Sun, D. S., Shinoura, S., Yoshida, R., Satoh, D., Nobuoka, D., Utsumi, M., Yoshida, K., Yagi, T., Fujiwara T. Poor prognosis of KRAS or BRAF mutant colorectal liver metastasis without microsatellite instability. *J. Hepato-Biliary Pancreat. Sci.*, 20: 223-233, 2013. doi:10.1007/s00534-012-0531-9.
  14. Hasei, J., Sasaki, T., Tazawa, H., Osaki, S., Yamakawa, Y., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Onishi, T., Uno, F., Kagawa, S., Urata, Y., Ozaki, T., Fujiwara, T. Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells. *Mol. Cancer Ther.*, 12: 314-325, 2013. doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-0869.
  15. Ohara, T., Noma, K., Urano, S., Watanabe, S., Nishitani, S., Tomono, Y., Kimura, F., Kagawa, S., Shirakawa, Y., Fujiwara, T. A novel synergistic effect of iron depletion on anti-angiogenic cancer therapy. *Int. J. Cancer*, 132: 2705-2713, 2013. doi:10.1002/ijc.27943.
  16. Shigeyasu, K., Kagawa, S., Uno, F., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Gochi, A., Kimura, T., Takahata, T., Nonaka, Y., Ninomiya, M., Fujiwara, T. Multicenter phase II study of S-1 and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 71: 937-943, 2013. doi:10.1007/s00280-013-2086-0.
  17. Satoh, D., Yagi, T., Nagasaka, T., Shinoura, S., Umeda, Y., Yoshida, R., Utsumi, M., Tanaka, T., Sadamori, H., Fujiwara, T. CD14 upregulation as a distinct feature of non-alcoholic fatty liver disease after pancreatoduodenectomy. *World J. Hepatol.*, 5: 189-195, 2013. doi:10.4254/wjh.v5.i4.189.
  18. Utsumi, M., Umeda, Y., Sadamori, H., Nagasaka, T., Takaki, A., Matsuda, H., Shinoura, S., Yoshida, R., Nobuoka, D., Satoh, D., Fuji, T., Yagi, T., Fujiwara, T. Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transpl. Int.*, 26: 842-852, 2013. doi:10.1111/tri.12138.
  19. Nobuoka, D., Yoshikawa, T., Takahashi, M., Iwama, T., Horie, K., Shimomura, M., Suzuki, S., Sakemura, N., Nakatsugawa, M., Sadamori, H., Yagi, T., Fujiwara, T., Nakatsura, T. Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement in antigen-specific cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 62: 639-652, 2013. doi:10.1007/s00262-012-1366-6.
  20. Li, G.D., Kawashima, H., Ogose, A., Ariizumi, T., Hotta, T., Kuwano, R., Urata, Y., Fujiwara, T., Endo, N. Telomelysin shows potent antitumor activity through apoptotic and non-apoptotic cell death in soft tissue sarcoma cells. *Cancer Sci.*, 104: 1178-1188, 2013. doi:10.1111/cas.12208.
  21. Yano, S., Tazawa, H., Hashimoto, Y., Shirakawa, Y., Kuroda, S., Nishizaki, M., Kishimoto, H., Uno, F., Nagasaka, T., Urata, Y., Kagawa, S., Hoffman, R. M., Fujiwara, T. A genetically engineered oncolytic adenovirus decoys and lethally traps quiescent cancer stem-like cells into S/G2/M-phases. *Clin. Cancer Res.*, 19:6495-6505, 2013. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0742.
  22. Kishimoto, H., Momiyama, M., Aki, R., Kimura, H., Suetsugu, A., Bouvet, M., Fujiwara, T., Hoffman, RM. Development of a clinically-precise mouse model of rectal cancer. *PLoS One*, 8: e79453, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0079453.
  23. Nishimura, W., Eto, K., Miki, A., Goto, M., Kawaguchi, M., Nammo, T., Udagawa, H., Hiramoto, M., Shimizu, Y., Okamura, T., Fujiwara, T., Yasuda, Y., Yasuda, K. Quantitative assessment of Pdx1 promoter activity *in vivo* using a secreted luciferase reporter system. *Endocrinology*, 154: 4388-4395, 2013. doi:10.1210/en.2012.2248.
- 〔学会発表〕(計 10 件)
1. 永坂岳司、稲田涼、母里淑子、近藤喜太、渡邊佑介、岸本浩行、藤原俊義：BRAF mutation as a selective biomarker for intensive

- preoperative chemotherapy in Stage IV colorectal cancer. **第48回制癌剤適応研究会(シンポジウム)**、浜松、2015年3月20日.
2. 大原利章、二宮卓之、野間和広、浦野真一、勝部亮一、友野靖子、田澤大、白川靖博、松川昭博、藤原俊義：鉄コントロールを用いた新規がん幹細胞治療法の基礎的検討。 **第25回日本消化器癌発生学会総会(シンポジウム)**、博多、2014年11月14日.
  3. 永坂岳司、母里淑子、榎田祐三、竹原裕子、河合毅、谷口文崇、藤智和、戸嶋俊明、稲田涼、近藤喜太、大原利章、岸本浩行、西崎正彦、香川俊輔、白川靖博、八木孝仁、藤原俊義：大腸癌発癌過程におけるMGMTメチル化とその臨床的意義。 **第25回日本消化器癌発生学会総会(シンポジウム)**、博多、2014年11月14日.
  4. 菊地寛次、岸本浩行、田澤大、黒田新士、西崎正彦、香川俊輔、浦田泰生、Robert Hoffman、藤原俊義：消化器がんにおける遺伝子改変ウイルスを用いたセンチネルリンパ節転移アブレーション。 **第16回SNNS研究会学術集会(シンポジウム)**、鹿児島、2014年9月20日.
  5. 永坂岳司、母里淑子、稲田涼、岸本浩行、近藤喜太、浅野博昭、佃和憲、西崎正彦、香川俊輔、藤原俊義：Genetic/epigenetic変異を基盤とした大腸癌個別化治療の構築。 **第69回日本消化器外科学会総会(シンポジウム)**、郡山、2014年7月17日.
  6. 大原利章、白川靖博、國府島健、前田直見、田辺俊介、櫻間教文、野間和広、藤原俊義：食道癌術前の呼吸機能管理目標設定とチーム介入の成果。 **第69回日本消化器外科学会総会(パネルディスカッション)**、郡山、2014年7月16日.
  7. 重安邦俊、橋本悠里、宇野太、永坂岳司、田澤第、香川俊輔、水口裕之、浦田泰生、藤原俊義：テロメラーゼ活性を指標とする血中遊離癌細胞の高感度検出法の開発と遺伝子解析技術への応用。 **第113回日本外科学会定期学術集会(ワークショップ)**、福岡、2013年4月13日.
  8. 田辺俊介、白川靖博、青山克幸、前田直見、大原利章、櫻間教文、野間和弘、西崎正彦、香川俊輔、藤原俊義：当科における80歳以上の超高齢者食道癌症例に対する外科治療の変遷。 **第113回日本外科学会定期学術集会(ワークショップ)**、福岡、2013年4月13日.
  9. 稲田涼、永坂岳司、母里淑子、榎田祐三、森川達也、久保田暢人、近藤喜太、宇野太、貞森裕、八木孝仁、三嶋秀行、藤原俊義：遺伝子情報を用いた多臓器転移大腸癌の検討および治療戦略の構築。 **第113回日本**

**外科学会定期学術集会(パネルディスカッション)**、福岡、2013年4月13日.

10. 香川俊輔、岸本浩行、宇野太、黒田新士、石田道弘、橋本悠里、重安邦俊、西崎正彦、白川靖博、永坂岳司、藤原俊義：胃癌における蛍光発現ウイルスによる腹腔洗浄液診断：生物学的悪性度指標としての可能性。 **第113回日本外科学会定期学術集会(シンポジウム)**、福岡、2013年4月12日.

〔図書〕(計3件)

1. Kagawa, S., Fujiwara, T. Gene therapy for cancer treatment. In **“Gene Therapy: Technologies & Applications”** (Morishita, R., Nakagami, H., ed.), pp70-83, Future Medicine Ltd, London, UK, 2013.
2. Kuroda, S., Kagawa, S., Fujiwara, T. Selectively replicating oncolytic adenoviruses combined with chemotherapy, radiotherapy, or molecular targeted therapy for treatment of human cancers. In **“Gene Therapy of Cancer, 3rd Edition”** (Lattime, E. C., Gerson, S. L., ed.), pp171-183, Academic Press, 2013.
3. Tazawa, H., Kagawa, S., Fujiwara, T. Application of cancer gene therapy using tumor suppressor p53 gene. In **“Tumor Suppressor Genes: Functions, Regulation and Health Effects”** (Gunduz, M., Gunduz, E., ed.), pp81-103, Nova Science Publishers, Inc., New York, USA, 2013.

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤原 俊義 (FUJIWARA, TOSHIYOSHI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：00304303

(2)研究分担者

香川 俊輔 (KAGAWA, SHUNSUKE)  
岡山大学・大学病院・准教授  
研究者番号：00362971

白川 靖博 (SHIRAKAWA, YASUHIRO)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授  
研究者番号：60379774