

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26640070

研究課題名(和文)炎症性サーキット がん悪性進展を促す炎症性微小環境のトリガー

研究課題名(英文)Inflammatory circuit that triggers malignant progression

研究代表者

高橋 智聡 (Takahashi, Chiaki)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：50283619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、RBの非細胞自律的な機能を徹底的に探索することによって、がん微小環境研究に新展開をもたらし、単なるRB研究を超えて、新規かつ汎用性のある制がん標的分子を発見することを目指した。RB不活性化によって誘導されるIL-6-STAT3サーキットが乳がんの自己複製に寄与することを見出した。RB不活性化によるIL-6の発現誘導には、脂肪酸酸化の亢進によるミトコンドリア活性化とそれによるJNK活性化が寄与することも判明した。また、STAT3の活性化は、ミトコンドリアの呼吸鎖の発現を制御する事によってミトコンドリア由来の活性酸素を抑制し、細胞の自己複製能の維持に関わることも明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Retinoblastoma (RB) protein inactivation during tumor progression is often associated with a gain of immature phenotypes and chemo-resistance. Determination of an Rb inactivation signature in the context of gaining undifferentiated phenotype revealed that interleukin (IL)-6 is critically implicated in it. Breast cancers are often characterized by RB pathway inactivation. Low RB expression is linked to poorer prognosis and higher IL-6 expression in cases of breast cancer. IL-6 secreted from human breast cancers appeared to determine their tumor-initiating ability and chemo-resistance by promoting a positive feed forward loop between IL-6 and STAT3. The mechanism whereby RB inactivation increased IL-6 production involved fatty acid oxidation (FAO)-dependent mitochondrial metabolism. In addition, IL-6, via STAT3-mediated feedback to mitochondria, autonomously adjusts mitochondrial superoxide to levels suitable to maintain stem cell-like activity.

研究分野：腫瘍分子生物学

キーワード：がん 炎症 RB IL-6

1. 研究開始当初の背景

p53 を欠損する低悪性度腫瘍細胞 (幹細胞様スフィア形成活性陰性) において Rb を追加的に不活性化することによって、がん幹細胞様の未分化状態 (幹細胞様スフィア形成活性・胚性幹細胞特異的遺伝子発現陽性) を安定的に誘導することに成功した。この細胞の 2 次元培養上清をもとの p53 欠損細胞に作用させたところ、スフィア形成活性が陽性化した。つまり、Rb 依存的に未分化性を誘導する因子は細胞外に放出されていることになる。そこで、スフィア形成活性陽性・陰性細胞の全 RNA シーケンス解析を行ったところ、IL6, CCL2, IGF 群を含む特定のサイトカイン・ケモカイン・増殖因子・受容体群の発現が陽性細胞において特異的に亢進していた。陽性細胞の培養上清は、陰性細胞の Stat3 活性を上昇させ、その代謝動態をも変化させた、また、スフィア形成誘導活性は、IL6 受容体中和抗体の添加によって相当程度ブロックされた。逆に、陰性細胞への 10 ng/ml の IL6 の投与は陽転誘導に十分であった。これを踏まえ、様々な腫瘍における IL6 分泌を測定したところ、ヒト乳がんでは、未分化/高悪性度なものほど IL6 分泌が亢進することが判明した。

2. 研究の目的

RB がん抑制遺伝子産物がほ乳類細胞周期制御 (細胞自律的機構) の中心分子であることは疑いない。しかし、ほ乳類のものによく似たサイクリン群やクロマチン再構成因子複合体を具する酵母がこの遺伝子を持たず、植物も含め多細胞生物への進化とともにこの遺伝子が出現したのには、深い理由がある。我々は、がんの悪性進展過程において頻繁に起こる RB 不活性化が、膜脂質成分の活発な構成変換や種々のサイトカイン・ケモカイン・増殖因子の分泌を促進し、隣り合う細胞や細胞外の環境への活発な働きかけを誘導する現象を見出していた。本研究では、RB の非細胞自律的な機能を徹底的に探索することによって、がん微小環境研究に新展開をもたらす、単なる RB 研究を超えて、新規かつ汎用性のある制がん標的分子を発見することを目指した。

3. 研究の方法

A. RB-IL6-STAT3 サークットの分子機序: Rb 不活性化により誘導したがん幹細胞様細胞においてテトラサイクリン誘導的に Rb 再構成し、サイトカイン群の分泌を評価する。Rb に反応するサイトカインプロモーター領域

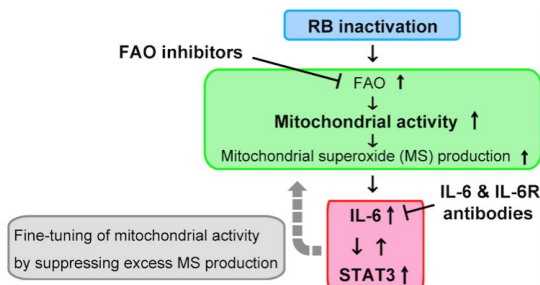
の DNA およびヒストン修飾の変化を bisulfite sequence 法および定量的クロマチン免疫沈降 (ChIP) 法により解析する。IL6 については、RB、E2F family、NF-IL6 の結合を ChIP 解析する。特に、NF-IL6 が RB の IL6 プロモーターへのリクルートを制御する可能性に注目する。また、IL6 を始め種々の遺伝子発現のレポーターと自動的灌流培養装置 (培養上清を常時洗い流し、ほかの細胞の上清と置換する) や STAT3 阻害等を用い、炎症性サーキット形成の機構解明に迫る。STAT3 の恒常的活性化の機序とその臨床的意義を、核 STAT (LIF シグナル) とミトコンドリア STAT (呼吸鎖抑制) の二つの働きに注目して探索する。

B. 炎症性サーキットおよび宿主環境ががん微小環境形成に与える影響: Rb 不活性化により誘導したがん幹細胞様細胞を、CCR2 欠損マウスを始めとするサイトカイン受容体欠損マウスお

よび野生型マウスに接種し (下図に実験デザインの概略を示す) 腫瘍形成能や転移能の比較によって、Rb 不活性化によるがん悪性化が、レシピエントマウスの遺伝背景に依存するか否かを明らかにする。またこれと平行して、RNAi 法により、Rb 不活性化により誘導される IL-6・CCL2 等の各サイトカインの発現を抑制し、コントロール細胞とともに野生型マウスへ接種する。次いで、これらの腫瘍形成部位から凍結切片を作製し、免疫染色法と FACS 法により、腫瘍形成部位へ遊走する免疫担当細胞、線維芽細胞等の数と種類を比較、Rb 不活性化に伴うサイトカイン群の分泌亢進ががん微小環境の形成および転移能に与える影響を詳細に解析する。

4. 研究成果

RB 不活性化によって誘導される IL-6-STAT3 サークットが肉腫、乳がん、前立腺がんの自己複製に寄与することを見出した。RB 不活性化による IL-6 の発現誘導には、脂肪酸酸化の亢進によるミトコンドリア活性化とそれによる JNK 活性化が寄与することも判明した。また、STAT3 の活性化は、いわゆる LIF シグナルの活性化に加え、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 I および III の発現を制御する事によってミトコンドリア由来の活性酸素を抑制し、細胞の自己複製能の維持に関わることも明らかになった (図)。RB 不活性化細胞が CCL2 および CCR2 に依存して免疫不全マウスにおける腫瘍原性を発揮すること、この現象に免疫細胞のリクルートに関わること等が明らかに成り、RB ステータスと腫瘍微小環境の関係についても情報を蓄積している。



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 9 件)

1. Kohno S, Kitajima S, Sasaki N and Takahashi C. RB tumor suppressor functions shared by stem cell and cancer cell strategies. *World J Stem Cells*, 8: 170-184, 2016. 査読あり <http://www.wjgnet.com/esps/ArticleInPressDetail.aspx?id=23187>

2. Hayashi N and Takahashi C. Pleiotropic functions of RB protein in tumour suppression. *Archives in Cancer Res*, 2015. (on line) 査読あり <http://www.acancerresearch.com/cancer-research/pleiotropic-functions-of-rb-protein-in-tumor-suppression.php?aid=6903>

3. Salah M, Nishimoto Y, Kohno S, Kondoh A, Kitajima S, Muranaka H, Nishiuchi T, Ibrahim A, Yoshida A and Takahashi C. An *in vitro* system to characterize prostate cancer progression identified signaling required for self-renewal. *Mol Carcinog*, 2015 Dec 1. [Epub ahead of print] 査読あり doi: 10.1002/mc.22444.

4. Kitajima S, Li F, Takahashi C. Primary Culture of Mouse Thyroid Calcitonin-producing Cell (C cell) Tumors. *Bio-Protocol*, 2015. (in press) 査読あり <http://bio-protocol.org/e1681>

5. Gutiérrez J, Droppelmann CA, Contreras O, Takahashi C, Brandan E. RECK-mediated α 1-integrin regulation by TGF- β 1 is critical for wound contraction in mice. *PLoS One*, 2015 Aug 6;10(8):e0135005. 査読あり doi: 10.1371/journal.pone.0135005.

eCollection 2015.

6. Okahashi N, Kohno S, Kitajima S, Matsuda F, Takahashi C, Shimizu H. Metabolic characterization of cultured mammalian cells by mass balance analysis, tracer labeling experiments and computer-aided simulations. *J Biosci Bioeng*, 120:725-731, 2015. 査読あり doi: 10.1016/j.jbiosc.2015.04.003.

7. Kitajima S, Kohno S, Kondo A, Sasaki N, Nishimoto Y, Li F, Mohammed SA, Muranaka H, Nagatani N, Suzuki M, Kido Y and Takahashi C. Undifferentiated state induced by Rb-p53 double inactivation in mouse thyroid neuroendocrine cells and embryonic fibroblasts. *Stem Cells*, 33: 1657-1669, 2015. 査読あり doi: 10.1002/stem.1971.

8. Rajabi H M, Takahashi C and Ewen M E. Retinoblastoma Protein and MyoD Function Together to Effect the Repression of Fra-1 and In Turn Cyclin D1 During Terminal Cell Cycle Arrest Associated with Myogenesis. *J Biol Chem*, 289: 23417-23427, 2014. 査読あり doi: 10.1074/jbc.M113.532572.

9. Mohamed A.E. Ali, Naka K, Yoshida A, Fuse K, Kasada A, Hoshii T, Tadokoro Y, Ueno M, Ohta K, Kobayashi M, Takahashi C and Hirao A. Association of prognosis of acute myeloid leukemia patients with leukemia stem cell gene signature based on nucleostemin promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 450: 837-843, 2014. 査読あり doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.066.

[学会発表](計 57 件 主要なものを抜粋)

1. Kohno S, Kitajima S and Takahashi C. RB function in controlling glycolysis. *Keystone Symposia 2016* 年 2 月 24 日 (Banff, Canada/Fairmont Banff Springs)

2. Muranaka H, Tada H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Tange S, Suzuki T, Matsuzaka T, Shimano H and Takahashi C. Cooperative roles of Rb and SREBP-1 in controlling fatty acid

metabolism and carcinogenesis. Keystone Symposia 2016 年 2 月 23 日 (Banff, Canada/Fairmont Banff Springs)

3. 佐々木信成, 鈴木美砂, 高橋智聡. RB 不活性化によるメバロン酸経路の亢進は ROS の制御を介してがん悪性化に寄与する. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 3, 4 日 (兵庫県/神戸市/神戸ポートアイランド)
4. 河野晋, 岡橋信幸, 北嶋俊輔, 鈴木佐和子, 田中知明, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡. Rb 不活性化による代謝リワイヤリング機構の解明. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 4 日 (兵庫県/神戸市/神戸ポートアイランド)
5. Zhao J, Okamoto Y, Yoshioka K, Aki S, Takuwa N, Inagaki Y, Takahashi C and Takuwa Y. スフィンゴシン 1-リン酸 2 型受容体 (S1P₂) の遺伝子欠損は、肺胞マクロファージの M2 分化抑制と細胞老化を介して肺線維症を抑制する. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 3, 4 日 (兵庫県/神戸市/神戸ポートアイランド)
6. 村中勇人, 多田秀明, 林昭夫, 南圭一, 北嶋俊輔, 丹下正一郎, 鈴木健之, 松坂賢, 島野仁, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 RB と SREBP-1 の脂肪酸代謝および発がん制御における協調的作用. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 2 日 (兵庫県/神戸市/神戸ポートアイランド)
7. 西本裕希, 北嶋俊輔, 河野晋, 高橋智聡. インビトロがん幹細胞モデルの細胞競合研究への応用. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 2 日 (兵庫県/神戸市/神戸ポートアイランド)
8. 高橋智聡. RB がん抑制遺伝子による代謝制御. 第 46 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム 2015 年 11 月 17 日 (東京都/千代田区/パレスホテル東京)
9. 河野晋, 北嶋俊輔, 鈴木佐和子, 田中知明, 佐々木信成, 村中勇人, 高橋智聡. RB 不活性化に伴うメタボリックワイヤリング機構の解明. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 10 日 (愛知県/名古屋市/名古屋国際会議場)
10. 大田久美子, 布施香子, 上野将也,

河野晋, 高橋智聡, 平尾敦. 急性骨髄性白血病での FOXO による代謝制御機構. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 10 日 (愛知県/名古屋市/名古屋国際会議場)

11. 西本裕希, 北嶋俊輔, 河野晋, 吉田晶代, 鈴木佐和子, 田中知明, 高橋智聡. In vitro 乳がんモデルにおける Rb, Trp53 の機能とその作用機構の解析. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 9 日 (愛知県/名古屋市/名古屋国際会議場)
12. Muranaka H, Tada H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Tange S, Suzuki T, Matsuzaka T, Shimano H, Takahashi C. Cooperative roles of Rb and SREBP-1 in controlling fatty acid metabolism and carcinogenesis. Cancer and Metabolism conference 2015. 2015 年 9 月 29 日 (Cambridge UK/Robinson College)
13. 高橋智聡. The interface between tumor cells with different RB status and self-renewal activity. 1st International Symposium on Cell Competition / Cell Competition in Development and Cancer. 2015 年 9 月 10 日 (京都府/京都市/京都大学 芝欄会館)
14. 近藤篤志, 河野晋, Mohammed M, 西本裕希, 高橋智聡. 前立腺上皮細胞における RB による活性酸素種制御機構. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (石川県/金沢市/石川県立音楽堂)
15. 河野晋, 岡橋信幸, 北嶋俊輔, 鈴木佐和子, 田中知明, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡. Rb 不活性化による代謝リワイヤリング機構の解明. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (石川県/金沢市/石川県立音楽堂)
16. 村中勇人, 多田秀明, 林昭夫, 南圭一, 丹下正一郎, 北嶋俊輔, 鈴木健之, 松坂賢, 島野仁, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 RB と SREBP1 の発がん制御における協調的作用. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (石川県/金沢市/石川県立音楽堂)
17. 佐々木信成, 村中勇人, 北嶋俊輔, 河野晋, シャムマ アワード, 高橋智聡. RB によるメバロン酸経路を介したがん悪性進展制御機構. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (石川県/金沢市/石川県立音楽堂)
18. 西本裕希, 北嶋俊輔, 吉田晶代, 河野晋, 近藤篤志, 西内巧, 鈴木佐和子, 田中知明, 高橋智聡. The

metabolic bases for inflammatory phenotype associated with RB-deficiency in mammary cells. 第3回がん代謝研究会 2015年7月16日(石川県/金沢市/石川県立音楽堂)

19. 岡橋信幸, 河野晋, 松田史生, 高橋智聡, 清水浩. *p53* 欠損マウス軟部腫瘍由来細胞株の ¹³C 代謝フラックス解析. 第3回がん代謝研究会 2015年7月16日(石川県/金沢市/石川県立音楽堂)

20. 大田久美子, 布施香子, 上野将也, 河野晋, 高橋智聡, 平尾敦. フォークヘッド転写因子 FOXO による急性骨髄性白血病代謝調節機構. 第3回がん代謝研究会 2015年7月16日(石川県/金沢市/石川県立音楽堂)

21. 村中勇人, 多田秀明, 林昭夫, 南圭一, 北嶋俊輔, 丹下正一郎, 鈴木健之, 松坂賢, 島野仁, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 Rb と SREBP-1 の発がん制御および脂質代謝における協調的作用. 第10回スフィンゴテラピィ研究会 2015年6月17日(石川県/加賀市/ホテルアローレ)

22. 高橋智聡. RB1 不活性化シグナチャー解析による新規分子標的探索. 第19回日本がん分子標的治療学会学術集会 2015年6月11日(愛媛県/松山市/松山全日空ホテル)

23. 村中勇人, 多田秀明, 林昭夫, 南圭一, 丹下正一郎, 北嶋俊輔, 鈴木健之, 松坂賢, 島野仁, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 RB と SREBP1 の発がん制御における協調的作用. 第57回日本脂質生化学会 2015年5月29日(東京都/千代田区/一橋大学一橋講堂)

24. 佐々木信成, 村中勇人, 北嶋俊輔, 河野晋, シャムマ アウド, 高橋智聡. RB によるメバロン酸経路を介したがん悪性進展制御機構. 第57回日本脂質生化学会 2015年5月29日(東京都/千代田区/一橋大学一橋講堂)

25. Takahashi C. Metabolic functions of RB tumor suppressor in controlling undifferentiated state. 2015 the Catholic Univ. of Korea Seoul St Mary's Hospital Comprehensive Cancer Institute International Symposium 2015年5月22日(韓国/ソウル/Seoul Marriott Hotel)

26. 高橋智聡. がん代謝とがん幹細胞-RB がん抑制遺伝子研究から. 第28回原研研究集会. 2015年3月25日(長崎県/長崎市/長崎大学医学部 良順会館)

27. Sasaki N, Kitajima S, Muranaka H,

Shamma A, Kohno S, Takahashi C. The metabolic function of RB in controlling mevalonate (MVA) pathway regulates tumor progression. Keyston Symposia 2015年1月16日(Vancouver, Canada/Fairmont Hotel Vancouver)

28. 佐々木信成, 村中勇人, 北嶋俊輔, 河野晋, Shamma A, 高橋智聡. RB によるメバロン酸経路を介したがん悪性進展制御機構. 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月27日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

29. 村中勇人, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 河野晋, 吉田晶代, 丹下正一郎, 鈴木健之, 林昭夫, 多田秀昭, Shamma A, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 RB による SREBP-1 の制御とがんにおける役割の解析. 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月27日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

30. 西本裕希, Mohammed M, 吉田晶代, 西内巧, 北嶋俊輔, 高橋智聡. In vitro 乳腺発がんモデルにおけるがん抑制遺伝子 Rb, p53 の機能とその作用機構の解析. 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月27日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

31. 高橋智聡. RB がん抑制遺伝子の代謝制御機構. 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月26日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

32. 吉田晶代, 北嶋俊輔, 林直之, 広瀬修, 高橋智聡. マウスにおいて Rb1 は miR-140 を介して腫瘍抑制的に作用する. 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月25日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

33. Kitajima S, and Takahashi C. IL-6-dependent inflammatory phenotype induced by RB inactivation sustains self-renewal and drug resistance. がん微小環境に関する国際シンポジウム 2014年11月21日(石川県/金沢市/金沢大学自然科学図書館)

34. 高橋智聡. がん代謝と細胞老化制御における RB 機能. 第73回日本癌学会学術総会 2014年9月27日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

35. Sasaki N, Muranaka H, Kitajima S, Kohno S, Shamma A and Takahashi C. The metabolic function of RB in controlling mevalonate (MVA) pathway and tumor progression. 第73回日本癌学会学術総会 2014年9月27日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

36. 河野晋, 北嶋俊輔, 吉田晶代, 鈴

木佐和子, 田中知明, 佐々木信成, 村中勇人, 高橋智聡. RB の中心代謝制御機能. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 26 日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

37. 北嶋俊輔, 吉田晶代, 河野晋, 鈴木佐和子, 田中知明, 後藤典子, 高橋智聡. Rb によるサイトカインを介したがん悪性化制御機構の解明. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25 日(神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)

38. 吉田晶代, 北嶋俊輔, 廣瀬修, 田中知明, 高橋智聡. マウス由来腫瘍細胞の Rb1 不活性化シグニチャーとヒト乳癌の臨床像との関連. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2014 年 7 月 17 日(福岡県/福岡市/福岡国際会議場)

39. 河野晋, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 村中勇人, 鈴木佐和子, 田中知明, 岡橋伸幸, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡. RB 不活性化によって誘導されるがん幹細胞様未分化状態における Pgam2 の役割. 第 2 回がんと代謝研究会 2014 年 7 月 16 日(東京都/葛飾区/東京理科大学葛飾キャンパス 図書館大ホール)

40. Okahashi N, Matsuda F, Kohno S, Takahashi C and Shimizu H. Reductive glutamine metabolism in p53-null soft tissue sarcoma cells. Metabolomics 2014. 2014 年 6 月(鶴岡)

〔図書〕(計 3 件)

1. 西本裕希, 高橋智聡. 生体の科学特集『細胞の社会学 細胞間で繰り広げられる協調と競争』「13. がん細胞社会のなかの多様性・多層性」Vol.67 No. 2 p151-154, 2016 藤田恭之編, 松田道行監修 医学書院刊

2. 高橋智聡. 家族性腫瘍学 - 家族性腫瘍の最新研究動向 - II. 各論 原因遺伝子 RB1. 日本臨牀, 73 巻: p336-341, 2015.

3. 高橋智聡. 実験医学 News and Hot Paper Digest 「ニッチ細胞の遺伝子変異が発がんを誘導する? 骨芽細胞の場合」Vol.32 No.9 p1379-1380, 2014 藤井宣晴編 羊土社刊

〔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
<http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/member.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋智聡 (TAKAHASHI, Chiaki)
金沢大学・がん進展制御研究所・教授
研究者番号: 50283619

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

北嶋俊輔 (KITAJIMA, Shunsuke)
金沢大学・がん進展制御研究所・教授
研究者番号: 90566465