

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22112001

研究課題名(和文)がん微小環境ネットワークの統合的研究

研究課題名(英文)Integrative Research on Cancer Microenvironment Network

研究代表者

宮園 浩平(MIYAZONO, Kohei)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90209908

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：がんの増殖・浸潤・転移のしやすさは、がん細胞自体のもつ特性のみならず、がん細胞と微小環境との相互作用が深く関わっている。今後のがん治療においてはがんをがん細胞のみではなく、がん組織全体として理解することにより、革新的な治療法の開発が可能となると考えられる。本領域では、1) がん微小環境のダイナミズム、2) がん幹細胞と微小環境、3) 血管・リンパ管新生研究、4) 転移の分子機構と治療戦略、の4つの項目を設定した。本領域では研究者間の交流を通じて共同研究を推進し、若手研究者を育成しつつ研究を行い、多くの興味深い成果を得た。

研究成果の概要(英文)：It is now widely accepted that functional interaction between cancer cells and cancer microenvironment plays critical roles in the growth, invasion, and metastasis of cancer. For the development of new strategies for cancer treatment, it is important not only to target cancer cells themselves, but also to understand the functions of cancer microenvironment in various cancer tissues. In this research project, we have investigated: 1) dynamic changes of cancer microenvironment, 2) interaction between cancer-initiating cells and niche, 3) molecular mechanisms of angiogenesis and lymphangiogenesis, and 4) mechanisms of cancer metastasis and new methods for cancer treatment. We have conducted our research by exchanging scientific ideas and experimental techniques among the investigators in this project, including young investigators, and obtained many interesting findings.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：がん微小環境 シグナル伝達 生体材料 生体イメージング ゲノム科学

1. 研究開始当初の背景

1889年にPagetががんの転移に関して「Seed and soil」説を発表して以来、がん細胞の増殖にはこれを取りまく微小環境 (tumor micro-environment) が極めて重要であることが指摘されて来た。がんの間質は線維芽細胞をはじめ、炎症細胞、免疫担当細胞、血管、リンパ管に加えて結合組織が存在して特徴的な微小環境を構築している (図1)。「がんには個性がある」と言われるように、がんをとりまく微小環境もきわめて多様である。がんの増殖・浸潤・転移のしやすさは、がん細胞自体のもつ特性のみならず、がん細胞と微小環境との相互関係が深く関わっている。例えば乳がんや前立腺がんが骨に転移しやすい原因は、これらのがん細胞が骨微小環境に存在する骨芽細胞や破骨細胞と相互作用して骨内組織に生着・増殖しやすい性質を持つことによると考えられている。しかしがん微小環境の重要性が注目されているにも関わらず、これを多角的かつ統合的にアプローチしようという試みはなされてこなかった。がん微小環境に関する研究は革新的ながん治療法の開発につながることを期待されるが、この分野の研究には単に腫瘍生物学の専門家だけでなく、多様なバックグラウンドを持った研究者が結集することがきわめて重要である。こうした研究者が密接な連携のもとに研究を行うことによって新たな展開が生まれ、学術的にも飛躍的な発展が望まれると期待されることから本領域を設定するに至った。

がん微小環境の特徴はがんの進展に伴いがん細胞が悪性化して行くだけでなく、がん微小環境もダイナミックに変化して行くことである。線維芽細胞はCAF (cancer-associated fibroblast) としての形質を獲得して種々の生理活性物質を介してがん細胞の増殖・浸潤・転移と密接に関わる。また、微小環境構成細胞は、様々な分子の交換を介して、がん細胞のがん幹細胞化を含めた悪性化の誘導にも関わる。さらにがん細胞だ

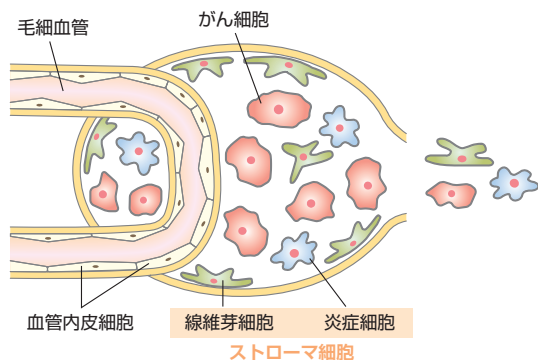


図1 がん細胞とがん微小環境

けでなく微小環境細胞にもがんの進展に伴い多様な genetic および epigenetic な変化が起こる結果、抗がん剤耐性が生じることが明らかになりつつある。治療抵抗性はがん細胞だけでなく、がん環境全域に及ぶと考えられるわけである。

がん微小環境に関する理解が深まるに連れて血管新生を標的とした薬剤や骨転移を標的とした薬剤などが開発された。これらはいずれもがん微小環境を標的とした薬剤であり、従来の抗がん剤と比較して副作用が少ないなどの特徴があり、21世紀に登場した新たながん治療法として更なる発展が期待されている。一方で、腫瘍組織の血管の構造は正常組織の血管とは異なっており、また、がんの種類によっても極めて多様である。このため、血管新生阻害剤の効果はがんの種類によってまちまちであり、かつ多くの場合は一過性であることが示されてきたことから、腫瘍血管新生の分子機構の更なる理解が重要であると考えられている。このように今後のがん治療においてはがん組織をがん細胞のみを標的としてとらえるのではなく、がん組織全体として理解し、その悪性変化を時空間的に捉えることにより、革新的な制御機構の開発が可能となると考えられる。

2. 研究の目的

上記の学術的背景をもとに本研究領域では下記の4項目を研究項目として研究を推進した。

(1) がん微小環境のダイナミズム：がん微小環境はがんの進展とともにダイナミックに変動していることからがんの悪性化に伴う微小環境細胞の変化を最新のゲノム科学の技術を駆使して探求し、がん細胞との相互作用を明らかにする。

(2) がん幹細胞と微小環境：いくつかのがん幹細胞について、その幹細胞性を維持する分子機構を系統的に明らかにし、さらにこれらのがん幹細胞の幹細胞性維持に関わる分子機構を微小環境細胞との相互作用から検討する。

(3) 血管・リンパ管新生研究の新展開：新規の血管新生抑制因子や転写因子を中心に腫瘍血管・リンパ管新生の役割に関する研究を行う。また、細胞外マトリクスの分解による白血球の活性化を介した血管新生のダイナミックな変動について研究を行う。

(4) 転移の分子機構と治療戦略：がん転移モデルを用いて新規の転移関連遺伝子を明らかにし、同定した新規遺伝子の作用の解明を中心に研究を行う。生体イメージングの技術を駆使し、低酸素に伴う腫瘍組織で起こる種々の反応を明らかにする。さらに肺がんにおける抗がん剤に対する耐性獲得に関連した微小環境構成細胞の特性の変化に着目し、薬剤耐性の効果的な制御法の開発を目指す。

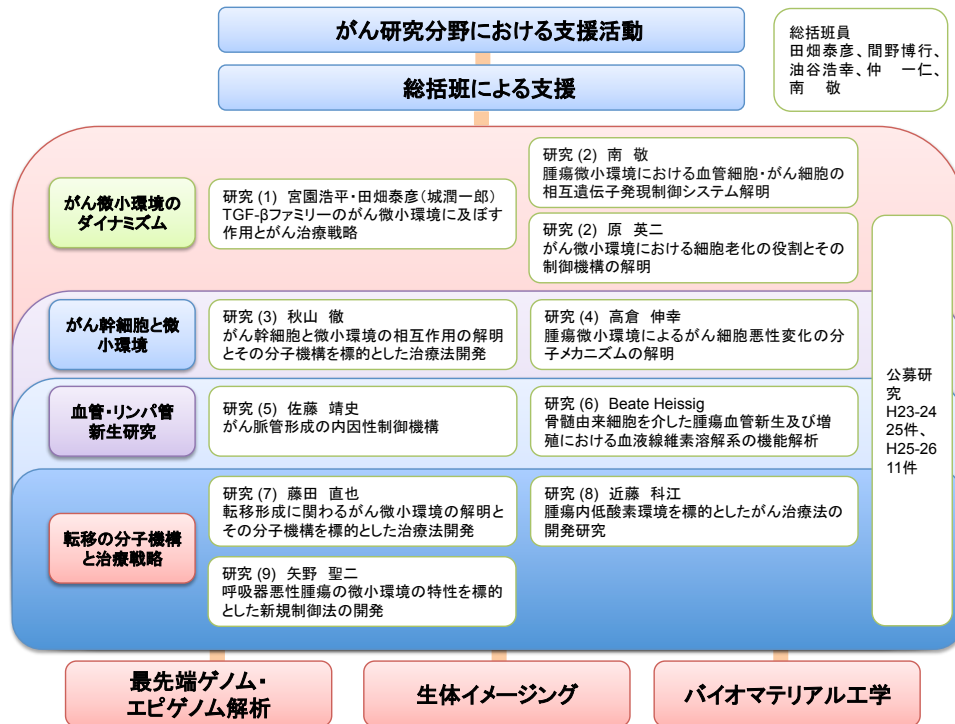


図2 本領域の研究組織

研究(2) 南敬は最先端次世代研究開発支援プログラムに採択されたため、平成23年度より原英二に交代した。

本研究領域におけるがん微小環境に関する理解は、がん幹細胞や転移などを標的とした全く新しい治療法の開発へと発展することが期待される。同時に、がん微小環境研究の成果は、発生のさいの形態形成における微小環境の役割に関する基礎研究などにも多くの知見をもたらし、領域内外に大きな波及効果をもたらすことができること期待される。

3. 研究の方法

がん微小環境の研究は統合的、かつ包括的に推進することが重要である。計画研究者は4つの項目に配置したが(図2)、研究そのものは有機的に連携しながら進める必要があることからあえて「研究項目」に分けることはせず、全体が一つの大きな流れの中で円滑に進展して行くことを目指すこととした。

(1) 領域会議の開催：領域内の研究の進捗状況を把握し、得られた研究成果を共有するために年に1回の領域会議を開催する。

(2) 公開シンポジウムの開催：年に1回を目安に「がん研究支援活動」と連携を計りながら公開シンポジウムを開催する。

(3) 共同研究の推進：領域内の研究の有機的連携を促進し、ゲノム科学、生体イメージング、生体材料学などとの技術交流を促進するため、共同研究のコーディネート、とくに若手研究者間の交流の促進などを推進する。領域会議で総括班員によるバイオマテリアルの応用をはじめ、最新のゲノム研究やイメージングに関する研究

手法の紹介を行う。

(4) 若手研究者の育成：領域会議や共同研究のコーディネートを通して領域内の若手研究者の育成につとめる。

(5) 研究活動の公開：得られた研究成果を領域内外及び社会へ発信するためにホームページを活用する。

本領域は文科省科研費の分科「腫瘍学」に属する領域であり、「新学術領域(研究領域提案型)がん研究分野における支援活動(以下、がん研究支援活動)」と連携して研究を推進した。

4. 研究成果

(1) 領域会議の開催：領域内の研究の進捗状況を把握し、得られた研究成果を共有するために領域会議・研究発表会を東京(第7回のみ筑波)で開催した。

平成22年9月8日(第1回)

平成23年2月9日(第2回)

平成23年6月17日(第3回)

平成24年7月5~6日(第4回)

平成25年6月21~22日(第5回)

平成26年6月5日(第6回)

※ 山田泰広博士(京都大)を特別講演「iPS細胞を用いたがん研究」に招聘。

平成27年1月14日(第7回)

領域会議では領域内の研究の進捗状況を発表し、相互の交流を図った。領域会議には研究代表者だけでなく領域内の若手研究者も参加し交流を行った。

公募研究班員は以下の通り。

(平成 23-24 年度) 樋田京子 (北海道大)、鈴木隆史 (東北大)、岡島史和 (群馬大)、上久保靖彦 (東京大)、坂本毅治 (東京大)、金田篤志 (東京大)、前川平 (京都大)、扇田久和 (神戸大)、的崎尚 (神戸大)、竹永啓三 (島根大)、廣畑聡 (岡山大)、近藤亨 (愛媛大)、東山繁樹 (愛媛大)、石井秀始 (九州大)、小野真弓 (九州大)、遠藤元誉 (熊本大)、宮崎香 (横浜市大)、河田則文 (大阪市大)、竹田和由 (順天堂大)、神奈木玲児 (愛知医大)、渡辺秀人 (愛知医大)、川田学 (微生物化学研究会)、岡本康司 (国立がん研究センター)、堺隆一 (国立がん研究センター)、藤井博史 (国立がん研究センター)

(平成 25-26 年度) 井垣達史 (京都大)、石井秀始 (大阪大)、近藤英作 (愛知県がんセンター)、地主将久 (北海道大)、鈴木聡 (九州大)、妹尾浩 (京都大)、田原栄俊 (広島大)、千葉滋 (筑波大)、東山繁樹 (愛媛大)、前川平 (京都大)、的崎尚 (神戸大)

(2) 公開シンポジウムの開催:平成 23 年以降、年に 1 回の公開シンポジウム/ワークショップを開催した。

① 平成 23 年 6 月 17 日:東京大学農学部講堂
特別講演:大島正伸博士 (金沢大)「炎症性微小環境と消化管発がん」

② 平成 24 年 7 月 5 日:東京大学医学部講堂

③ 平成 25 年 6 月 20 日:東京大学小柴ホール
特別講演:今村健志博士 (愛媛大)「蛍光生体イメージングのがん微小環境ネットワーク研究への応用」

④ 平成 27 年 1 月 12 日~13 日:つくば国際会議場 (先端研究拠点「TGF-β ファミリーシグナル国際研究拠点」との国際合同シンポジウム)

海外からの招待講演者:Gou-Young Koh、Seong-Jin Kim、Mizuko Mamura (以上、韓国)、Aristidis Moustakas、Carl-Henrik Heldin (以上、スウェーデン)、Marie-Jose Goumans (オランダ)

(3) 共同研究の推進:領域内の研究の有機的連携を促進した。総括班会議では共同研究の促進のために総括班の田畑泰彦がバイオマテリアルを用いた人工微小環境について領域内の研究者に継続的に紹介した。次世代シーケンサーを用いたゲノム研究では総括班員油谷浩幸、間野博行、南 敬が中心になって共同研究が行われた。イメージングについては近藤科江が複数のプロジェクトにおいて共同研究を行った。

(4) 若手研究者の育成:領域会議や共同研究のコーディネートを通して領域内の若手研究者の育成につとめた。平成 25 年度は 2 名の若手研究者の米国、スウェーデンへの短期海外派遣を、平成 26 年度には 1 名のスウェーデンへの短期海

外派遣を支援した。平成 27 年 1 月 27 日~28 日のがん支援班シンポジウム (東京) への若手研究者 (4 名) の参加を支援した。

(5) 研究活動の公開:

得られた研究成果を領域内外及び社会へ発信するためにホームページを開設した。ホームページの「領域概要」で本領域の目的ならびに研究内容について説明し、「研究組織」「計画研究」「公募研究」で領域の組織ならびに班員の紹介を行った。「研究成果」において班員が発表した論文などの成果を紹介し、「集会」では本領域が行う公開シンポジウムなどの紹介を行った。

領域と密接に関連したセミナー (平成 24 年 2 月 24 日開催の千里ライフサイエンスセミナー「がんの転移・浸潤と微小環境」など) を広報することで本領域の研究のさらなる活性化を図った。さらに「一般の方へ」のコーナーではがん微小環境ネットワークについて一般向けに解説した。

平成 25 年度はニュースレターを作成し、発行した。

「がん研究支援活動」の広報委員会と連携し、本領域のホームページとリンクを張ることによって、広く活動成果の発信を行った。「がん研究支援活動」のホームページでは本領域の研究者が下記のように紹介された。

① 宮園浩平「がんの敵から味方へと変化する分子 TGF-β の研究で、新たながん治療を目指す」

② 高倉伸幸「血管領域でがんを潰す」

③ Beate Heissig「酵素の機能コントロールでがん増殖を抑制する」

④ 田原栄俊「がん細胞に老化を誘導する miRNA を同定し、次世代型のがん治療薬と診断マーカーを開発したい」

⑤ 鈴木聡「がん抑制遺伝子の機能解析から、新たながん治療戦略を提示する」

⑥ 石井秀始「がん幹細胞を標的としたアカデミア創薬」

⑦ 前川平「白血病幹細胞や骨髄ニッチをターゲットにした治療法を開発し、白血病の再発を防ぐ」

5. 主な発表論文

[雑誌論文] (すべて査読あり、*は責任著者)

(研究代表者 宮園 浩平)

1) Suzuki HI, Katsura A, Matsuyama H, *Miyazono K. MicroRNA regulons in tumor microenvironment. **Oncogene**. 2015, in press. doi: 10.1038/onc.2014.254. (IF = 8.559)

2) Isogaya K, *Koinuma D, Tsutsumi S, Saito RA, Miyazawa K, Aburatani H, *Miyazono K. A Smad3 and TTF-1/NKX2-1 complex regulates

- Smad4-independent gene expression. **Cell Res.** 2014; 24 (8): 994-1008. doi: 10.1038/cr.2014.97. (IF = 11.981)
- 3) Yoshimatsu Y, Lee YG, Akatsu Y, Taguchi L, Suzuki HI, Cunha SI, Maruyama K, Suzuki Y, Yamazaki T, Katsura A, Oh SP, Zimmers TA, Lee SJ, Pietras K, Koh GY, *Miyazono K, Watabe T. Bone morphogenetic protein-9 inhibits lymphatic vessel formation via activin receptor-like kinase 1 during development and cancer progression. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2013; 110 (47): 18940-5. doi: 10.1073/pnas.1310479110. (IF = 9.809) (本研究の成果はPNAS誌のCommentaryで解説された)
 - 4) Suzuki HI, Arase M, Matsuyama H, Choi YL, Ueno T, Mano H, Sugimoto K, *Miyazono K. MCP1P1 ribonuclease antagonizes dicer and terminates microRNA biogenesis through precursor microRNA degradation. **Mol Cell.** 2011; 44 (3): 424-36. doi: 10.1016/j.molcel.2011.09.012. (IF = 14.464)
 - 5) Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, *Miyazono K, *Saitoh M. TGF- β regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. **EMBO J.** 2011; 30 (4): 783-95. doi: 10.1038/emboj.2010.351. (IF = 10.748)
 - 6) Ikushima H, *Miyazono K. (2010) TGF β signalling: a complex web in cancer progression. **Nat Rev Cancer.** 2010; 10 (6): 415-24. doi: 10.1038/nrc2853. (2015年5月までの被引用数289回) (IF = 37.912)
- (研究分担者 秋山 徹、藤田直也)
- 7) Takai H, Masuda K, Sato T, Sakaguchi Y, Suzuki T, Suzuki T, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Katou Y, Ogawa H, Morishita Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Toyoshima C, Shirahige K, *Akiyama T. 5-Hydroxymethylcytosine plays a critical role in glioblastomagenesis by recruiting the CHTOP-methylosome complex. **Cell Rep.** 2014; 9 (1): 48-60. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.071. (IF = 7.207)
 - 8) Tsuji S, Kawasaki Y, Furukawa S, Taniue K, Hayashi T, Okuno M, Hiyoshi M, Kitayama J, *Akiyama T. The miR-363-GATA6-Lgr5 pathway is critical for colorectal tumorigenesis. **Nat Commun.** 2014; 5: 3150. doi: 10.1038/ncomms4150. (IF = 10.742)
 - 9) Matsuura K, Jigami T, Taniue K, Morishita Y, Adachi S, Senda T, Nonaka A, Aburatani H, Nakamura T, *Akiyama T. Identification of a link between Wnt/ β -catenin signalling and the cell fusion pathway. **Nat Commun.** 2011; 2: 548. doi: 10.1038/ncomms1551.
 - 10) Takagi S, Oh-hara T, Sato S, Gong B, Takami M, *Fujita N. Expression of Aggrus/podoplanin in bladder cancer and its role in pulmonary metastasis. **Int J Cancer.** 2014; 134 (11): 2605-14. doi: 10.1002/ijc.28602. (IF = 5.007)
 - 11) Takagi S, Sato S, Oh-hara T, Takami M, Koike S, Mishima Y, Hatake K, *Fujita N. Platelets promote tumor growth and metastasis via direct interaction between Aggrus/podoplanin and CLEC-2. **PLoS One.** 2013; 8 (8): e73609. doi: 10.1371/journal.pone.0073609. (IF = 3.534)
 - 12) Nakazawa Y, Arai H, *Fujita N. The novel metastasis promoter Merm1/Wbscr22 enhances tumor cell survival in the vasculature by suppressing Zac1/p53-dependent apoptosis. **Cancer Res.** 2011; 71 (3): 1146-55. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2695. (IF = 9.284)
- (連携研究者の主な研究成果)
- 13) Kidoya H, Naito H, Muramatsu F, Yamakawa D, Jia W, Ikawa M, Sonobe T, Tsuchimochi H, Shirai M, Adams RH, Fukamizu A, *Takakura N. APJ regulates parallel alignment of arteries and veins in the skin. **Dev Cell.** 2015; 33 (3): 247-59. doi: 10.1016/j.devcel.2015.02.024. (IF = 10.366)
 - 14) Munakata S, Tashiro Y, Nishida C, Sato A, Komiyama H, Shimazu H, Dhahri D, Salama Y, Eiamboonsert S, Takeda K, Yagita H, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Sakamoto K, #Heissig B, #*Hattori K. (#co-senior authorship) Inhibition of plasmin protects against colitis in mice by suppressing matrix metalloproteinase 9-mediated cytokine release from myeloid cells. **Gastroenterology.** 2015; 148 (3): 565-578.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.001. (IF=13.926)
 - 15) Sato S, Kawamata Y, Takahashi A, Imai Y, Hanyu A, Okuma A, Takasugi M, Yamakoshi K, Sorimachi H, Kanda H, Ishikawa Y, Sone S, Nishioka Y, *Ohtani N, *Hara E. Ablation of the p16INK4a tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. **Nat Commun.** 2015; 6: 7035. doi: 10.1038/ncomms8035.
 - 16) Kadosono T, Yamano A, Goto T, Tsubaki T, Niibori M, Kuchimaru T, *Kizaka-Kondoh S. Cell penetrating peptides improve tumor delivery of cargos through neuropilin-1-dependent extravasation. **J Control Release.** 2015; 201: 14-21. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.011. (IF = 7.261)
 - 17) Ito S, Miyashita H, Suzuki Y, Kobayashi M, Satomi S, *Sato Y. Enhanced cancer metastasis in mice deficient in vasohibin-1 gene. **PLoS One.** 2013; 8 (9): e73931. doi: 10.1371/journal.pone.0073931.
 - 18) Ishimoto T, *Nakano T, Umakoshi Y, Yamamoto M, Tabata Y. Degree of biological apatite c-axis orientation rather than bone mineral density controls mechanical function in bone regenerated using recombinant bone morphogenetic protein-2. **J Bone Miner Res.**

2013; 28 (5): 1170-9. doi: 10.1002/jbmr.1825. (IF = 6.589)

- 19) Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, *Yano S. EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition. **Cancer Res.** 2013; 73 (8): 2428-34. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3479.
- 20) Kanki Y, Kohro T, Jiang S, Tsutsumi S, Mimura I, Suehiro J, Wada Y, Ohta Y, Ihara S, Iwanari H, Naito M, Hamakubo T, Aburatani H, Kodama T, *Minami T. Epigenetically coordinated GATA2 binding is necessary for endothelium-specific endomucin expression. **EMBO J.** 2011; 30 (13): 2582-95. doi: 10.1038/emboj.2011.173.

[学会発表]

「がん研究支援活動」公開シンポジウム

場所：学術総合センター（一橋・東京）

- ① 高倉伸幸「がん幹細胞の血管ニッチの形成とその制御」（平成23年2月8～9日）
- ② 佐藤靖史「Vasohibin ファミリーを応用したがん治療法の開発研究」（平成24年1月30～31日）
- ③ 秋山 徹「大腸がん微小環境の相互作用」（平成25年1月29～30日）
- ④ 南 敬「血管内皮細胞活性化・エピゲノム調節機構解明による抗がん作用への応用」（平成25年1月29～30日）
- ⑤ 千葉 滋「T細胞リンパ腫の起源とその進化」（平成26年1月30～31日）
- ⑥ 宮園浩平「TGF-βファミリーのがん微小環境に及ぼす作用とがん治療戦略」（平成27年1月27～28日）
- ⑦ 高倉伸幸「生理的血管成熟化因子による腫瘍血管の正常化と抗腫瘍効果」（平成27年1月27～28日）（以上、①～⑦はすべて口演）

[その他]（ホームページ）

新学術領域研究・がん微小環境 ホームページ

<http://cancer-microenvironment.jp/>

新学術領域研究・がん研究支援活動 ホームページ

<http://ganshien.umin.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮園 浩平 (MIYAZONO, Kohei)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90209908

(2) 研究分担者

秋山 徹 (AKIYAMA, Tetsu)

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授

研究者番号：70150745

藤田 直也 (FUJITA, Naoya)

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・所長

研究者番号：20280951

(3) 連携研究者

高倉 伸幸 (TAKAKURA, Nobuyuki)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：80291954

佐藤 靖史 (SATO, Yasufumi)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：50178779

矢野 聖二 (YANO, Seiji)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：30294672

近藤 科江 (KONDOH, Shinae)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号：40314182

南 敬 (MINAMI, Takashi)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授

研究者番号：00345141

ハイジッヒ ベアテ (HEISSIG, Beate)

東京大学・医科学研究所・特任准教授

研究者番号：30372931

田畑 泰彦 (TABATA, Yasuhiko)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号：50211371

油谷 浩幸 (ABURATANI, Hiroyuki)

東京大学・先端科学技術研究センター・教授

研究者番号：50211371

間野 博行 (MANO, Hiroyuki)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90240704

仲 一仁 (NAKA, Kazuhito)

金沢大学・がん進展制御研究所・准教授

研究者番号：70372688

原 英二 (HARA, Eiji)

公益財団法人がん研究会・がん研究所・部長

研究者番号：80263268