

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：13901

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：22134005

研究課題名（和文）ノンコーディングRNAによる発現統御ネットワークの解明に基づくがんの個性の描出

研究課題名（英文）Elucidation of the regulatory network involving non-coding RNAs in human cancers

研究代表者

高橋 隆（Takahashi, Takashi）

名古屋大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：50231395

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 182,500,000円

研究成果の概要（和文）： ヒト肺癌の分子病態の全貌に迫るべく、スーパーコンピュータを駆使したシステム生物学的アプローチを統合しつつ、とくにマイクロRNAやlncRNA等のノンコーディングRNA（ncRNA）に注目したがん研究を展開した。肺癌を遺伝子発現制御システムの異常と捉えて、発生・進展に重要な役割を担うncRNAを探索し、miR-375, miR-30c, miR-342-3p, MYMLR等の関与を同定し機能を明らかとした。

研究成果の概要（英文）： We have taken an integrative approach between cancer biology and systems biology using supercomputer in order to dissect the molecular pathogenesis of human lung cancers, with the emphasis on the involvement of non-coding RNAs (ncRNAs) such as microRNAs and long non-coding RNAs. We have consequently succeeded in identifying multiple ncRNAs involved in this devastating cancer, which included miR-375, miR-30c, miR-342-3p, and a novel lncRNA, MYMLR.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：肺がん ノンコーディングRNA マイクロRNA ネットワーク パスウェイ

1. 研究開始当初の背景

本研究の対象としたヒト肺癌は、がん死亡原因の第一位であり、その克服を目指す上で、分子病態の解明は喫緊の課題となっている。我々はこれまでに、肺癌の発生・進展への密接な関与を示す let-7 や miR-17-92 などのマイクロ RNA の存在や、リネッジ特異的生存シグナルの存在等を明らかとしてきた。一方で、肺癌の分子病態の全貌を解明するためには、遺伝子発現制御ネットワークを俯瞰的に理解し、ノンコーディング RNA を含めて、その要として機能している遺伝子を網羅的に探索・同定する重要性が示唆されていた。

2. 研究の目的

がん細胞の分子病態は、多段階的な複数の遺伝子の機能異常に起因して、ヒトゲノム情報の読み出しがシステム的な統御を逸脱した状態と捉えることができる。本研究においては、スーパーコンピュータを駆使したシステム生物学的アプローチを統合しつつ、とくにマイクロ RNA を始めとするノンコーディング RNA 全般に注目したがん研究を展開した。それによって、ウェットとドライの研究手法の融合を通じ、癌の発生・進展の分子機構の全体像の解明や、分子病態の個性をシステムとして読み解き、先端的な診断や個別化医療の実現基盤を構築することを目指した。

3. 研究の方法

ヒト肺癌患者の腫瘍組織検体を用いてマイクロアレイ解析によって、マイクロ RNA や lncRNA を含む網羅的遺伝子発現プロファイルを取得し、スパコン上に実装された非線形ベイジアンネットワーク推定ソフトウェア (SiGN-BN)、遺伝子発現モジュール抽出ソフトウェア (EEM)、遺伝子発現モジュレーター推定ソフトウェア (GIMLET) 等を用いて、肺癌細胞内において稼働している遺伝子発現制御関係を推定し、とくに肺癌の発生・進展に関わる関係性に注目して抽出する。重要な関連が示唆されたマイクロ RNA、lncRNA などノンコーディング RNA について、詳細な分子生物学的、細胞生物学的な解析を加えて、その機能的な関与について検討を加えて明らかとする。

4. 研究成果

(1) マイクロ RNA を含むノンコーディング RNA による遺伝子発現制御ネットワークの推定：

124症例の治癒が期待できる外科切除が実施されたヒト肺非小細胞癌腫瘍組織から抽出したRNAを用いて取得した発現プロファイルデータをもとに、ヒトの腫瘍組織の癌細胞中で稼働している遺伝子の発現制御関係について直接推定することを試みた。さらに、当該症例群における詳細な臨床情報の付帯を最大限に活用し、外科切除後の再発・死亡と有意な関連性を示す遺伝子が濃縮された14個のサブネットワークの存在を明らかとするとともに、それぞれのサブネットワークの中心に位置するハブ遺伝子を同定した(図1)。

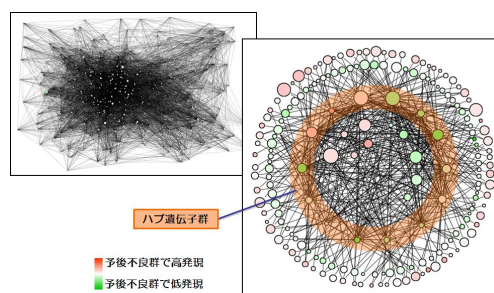


図1 SiGN-BN による肺がん患者腫瘍中の遺伝子発現制御ネットワークの推定とハブ遺伝子の抽出

興味深いことに、我々が肺腺癌のリネッジ生存がん遺伝子として以前に報告したTTF-1遺伝子が (Tanaka H, et al. Cancer Res 2007) 予後と有意に関連するサブネットワークの一つにおけるハブ遺伝子として抽出された。さらに、TTF-1によって転写活性化を受け、その生存シグナルの伝達に関わる分子として同定したROR1が、TTF-1をハブ遺伝子とするサブネットワーク内の直近にマップされ、実際の肺癌患者の腫瘍組織において、密接な発現制御関係が両者の間にあることを示唆する結果を得た (Yamaguchi T, et al. Cancer Cell 2012)。

また、肺腺癌の予後に有意に関連するサブネットワークの一つにおけるハブ遺伝子として、miR-30マイクロRNAを同定している。そこで、miR-30マイクロRNA低発現の肺癌細胞株に導入したところ、推定されたネットワーク上でmiR-30の近傍にマップされた複数の細胞周期及び細胞増殖等に関連する遺伝子群の発現制御に広く影響を及ぼすことが示された(図2)。また、miR-30cとの制御関係がネットワークの推定結果から示唆されたRRM2遺伝子が、実際にmiR-30cの標的遺伝子であることも実験的な検証を通じて明らかとした。

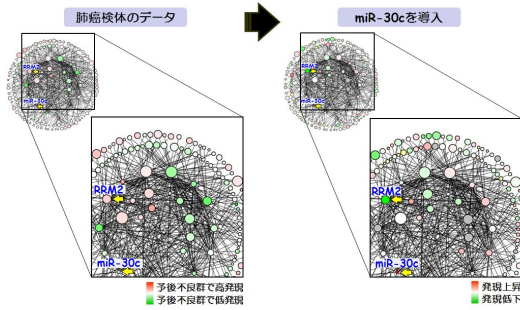


図2 miR-30c 導入による制御関係の実験的検証

一方、肺腺癌腫瘍組織の網羅的マイクロRNA発現解析データの階層的クラスタリング解析は、肺腺癌が2つのタイプに分かれることを明らかとした。さらに、肺の発生過程におけるマイクロRNAの発現の消長に特に着目して検討したところ、胎児肺類似型と成人肺類似型の2つの肺腺癌に大別し得ることが示され、両クラスター間で有意な発現差が検出されたmRNAについてKEGGパスウェイ解析によって、胎児肺型のマイクロRNA発現プロファイルを示す肺腺癌において細胞周期や増殖等との関連が有意に検出された。我々が以前に肺癌における遺伝子増幅を伴う過剰発現を報告したmiR-17-92マイクロRNAクラスターは (Hayashita Y, et al. Cancer Res 2005)、胎児期の肺で高発現し生後は低発現を示すマイクロRNA群の一つであって、胎児肺に最も高い類似性を示すサブクラスターの患者群で高発現が検出されるとともに、外科切除後の予後が特に不良であった。逆に、我々が肺癌における発現低下を見出し、予後不良との相関や増殖抑制能を報告したlet-7は (Takamizawa et al., Cancer Res 2004)、胎児期に低く生後に肺で高い発現が見られ、miR-17-92高発現なサブクラスターでは低発現が観察された。これらの所見は、miR-17-92高発現の肺腺癌における、未分化で旺盛な増殖を示す病態を反映しているものと考えられる。

(2) 肺がんの発生・進展に関わる遺伝子制御関係の探索と同定：

ヒト肺腺がんにおけるc-mycの転写活性を反映する指標を得るべく、不死化正常気道上皮細胞株 (BEAS2B) と、c-mycの発現が低い肺腺がん細胞株 (SK-LC-3) のそれぞれに、テトラサイクリン添加によって発現誘導が可能なc-myc発現ベクターを導入した細胞株を樹立した。

テトラサイクリンを添加しc-mycの発現を誘導した後にRNAを回収し、マイクロアレイ法によって変動するmRNA群を探索・同定し、

BEAS2B株とSK-LC-3株の両者で共通して発現の上昇 (119個) 或いは、低下 (27個) を示した計146遺伝子を、肺がん関連MYCモジュールとして規定した。次いで、これまでにマイクロアレイ解析によって取得した76症例のヒト肺腺がんの腫瘍組織におけるmRNAとマイクロRNAの網羅的発現解析データセットを用いて、個々のヒト肺腺がん腫瘍組織におけるmycモジュールの活性度を推計し、さらに、当該症例群においてmycモジュールで示されたmycの転写活性と有意 (FDR<5%) に相関する39個のマイクロRNAを抽出した。これらのマイクロRNAには、MYCの標的遺伝子として報告されているmiR-17-92クラスターや、逆にMYCを標的遺伝子として知られているmiR-34aなどの複数のmiRNAが複数含まれることが確認され、探索戦略の堅牢性が示唆された。さらに興味深いことに、MYCによって発現に影響を受けず、腫瘍組織中ではMYCモジュールに反映されるMYCの制御活性と相関を示すmiR-342を同定した。種々の検討を進めた結果、miR-342は、MYCをハブとする遺伝子発現調節ネットワークにおいて、MYCの結合部位と近傍のゲノムDNAに結合し協調的に働くE2F1遺伝子を標的とするという、これまでにない様式でMYCの転写活性を制御するmiRNAであることが明らかとなった (図3)。本研究の推進によって得られた成果は、実験的なアプローチとシステム生物学的なアプローチを統合することによって、マイクロRNAとmRNA間の制御関係について、従前のマイクロRNAと標的遺伝子との一対一対応の制御関係という微視的な視点から脱却した、遙かに俯瞰的な視点から、且つ、実際のがん患者の腫瘍組織中で機能している制御関係を直接推定できることを示すことができた。

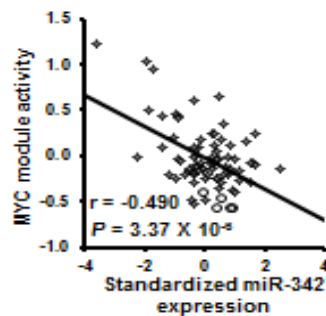


図3 miR-342-3p と MYC モジュールの逆相関

また、本研究においては、MYCの発現調節に関わる long non-coding RNA (lncRNA) についても、システム生物学的な手法を統合した詳細な検討を進めた。lncRNAは、200塩基程度以上の鎖長を持ち、RNA分子として機能

するが、がんとの関わりについては殆ど未解明である。

そこで、マイクロアレイ解析の結果にもとづいて規定した、肺がんの発生・進展に重要なMYC癌遺伝子産物の活性を反映するMYCモジュールを指標とし、宮野班の島村らが開発し「京」に実装したGIMLET (Genome-wide Identification of Modulators with Local Energy statistical Test) ソフトウェアを用いて、MYCの活性に対するモジュレーター機能を持つlncRNAを探索することによって、MYMLR (MYC-modulating lncRNA) を同定した。またインピトロでBrdUラベルとともに転写合成したMYMLRを用い、MYMLRに結合するタンパク質を質量分析法によって探索し、MYMLR-binding protein 1 (MBP1) を同定した。さらに、MYMLRとMBP1の両者がMYCの転写活性を正に制御していること及び、MYMLRがMBP1とMYC mRNAとの結合に必須な分子としてMYCの発現を正に制御しており、細胞周期の進行および細胞の増殖に重要な機能を持つことなどを明らかとした。その結果、MYCの転写活性を調節するlncRNAとしてシステム生物学的解析を通じて探索・同定したMYMLRは、MBP1と結合することによってMYC自身の発現を正に制御し、がん細胞の細胞周期の進行と増殖に深く関わっていることが明らかとなった。

標的遺伝子の発現抑制機能に限定されるマイクロRNAと異なり、lncRNAは多彩な分子機序によって、多様な機能を持ち得ると考えられているが、一方で、その機能を推定することはおろか、lncRNAの遺伝子数さえも推定の域を出ない。したがって、がんの発生・進展と関連する可能性を持つlncRNAの同定は非常に手掛かりに乏しいのが実情であり、その中であって本研究によって、システム生物学的手法の統合する研究アプローチの高い有用性を示すことができた。

(3) 肺癌のリネッジ特異的生存シグナルネットワークの推定：

128株の肺癌細胞株のmiRNAとmRNAのマイクロアレイデータをダウンロードし、このデータを用いて、肺神経内分泌細胞の発生に必須であり、また肺小細胞癌の生存シグナルを担うことを明らかとしたASH1の制御下にあるマイクロRNAを含むノンコーディングRNAの推定を進めた。発現量に顕著な差を認める364 mRNAと42 miRNAを抽出し、宮野研の玉田らとの共同研究によって非線形ベイジアンネットワーク解析ソフトウェアSIGNを用いたネットワーク推定を行った。ASH1をハブとする神経内分泌分化マーカーや、がん関連遺

伝子L-MYC, KIT, CD133及び、miR-375やmiR-95などのマイクロRNAとの制御関係が描出された。我々がASH1によって発現誘導され、神経内分泌分化機能の一端を担うことを明らかとしたmiR-375を、本ネットワーク推定はASH1下流に正しく推定できており、その高い確度が示唆された。

次にASH1について、miRNAとlncRNAに注目した検討を行なった。肺腺癌細胞株A549にレンチウイルスベクターを用いたASH1の発現誘導系(Tet-On)を構築し、小細胞癌類似の神経内分泌分化の誘導を確認し、さらにmRNA及びノンコーディングRNAの時系列データを採取した。また、ASH1の転写活性度を反映する遺伝子セットを、実験的にASH1による発現制御を確認した遺伝子群をもとに、宮野研の新井田らが開発したソフトウェア (Extraction of Expression Modules: EEM) を用いて抽出し、ASH1モジュールとして規定した。ASH1モジュールを用いてASH1による転写制御活性度を算出し、その活性度との相関をしめすmRNAとノンコーディングRNAを検索した。ASH1モジュール活性度に関連する転写因子として、ESR1, PPAR, FOXA1/3等が同定された。同様にASH1モジュール活性度に関連するノンコーディングRNAを検索し、ASH1モジュール活性度に相関する240個のlncRNAが抽出され (相関係数: > 0.7 or < -0.7)、多数のlncRNAがASH1による遺伝子発現制御ネットワークの下流に含まれることが見出された。

また、76症例の肺腺がん検体から得た発現プロファイルを用いて、実際の患者腫瘍においてASH1の転写制御活性と関連するlncRNAについても検討を加えた。95パーセントイル値と5パーセントイル値との発現差異が4倍以上あるlncRNAを541個抽出し、さらにEEM解析により規定したASH1モジュールと有意な相関を示す (FDR < 0.05) lncRNAを探索したところ、45個のlncRNAが抽出された。これらを用いた階層的クラスター解析を行ったところ、肺腺がん76症例は2群に分類され、その2群はASH1モジュール高活性群と低活性群に分類されたが、ASH1モジュール高活性群は、有意に高浸潤性・高悪性度であり、またp53変異を多く含み、TRU型腺がんが少なかった。さらに、ASH1によって発現制御される345個のlncRNAプロンプを含む1677個のプロンプを抽出し、階層的クラスター解析を行ったところ、7個のクラスターに分類された。そのうちASH1で発現抑制される代表的遺伝子CDH1を含むクラスター#3には97個のlncRNAプロンプ

が含まれ、ASH1 で発現誘導される神経内分泌マーカーCHGB を含むクラスター#5 には、88 個の lncRNA プローブが含まれていた。これら計 185 個の lncRNA プローブから、実験的に ASH1 で発現抑制される代表的な lncRNA 2 個、ASH1 で発現誘導される lncRNA 9 個を抽出し機能解析を進めたところ、2 個の lncRNA が肺がん細胞株のスフェア形成や SP 分画形成への関連を示した。さらに肺癌の発生・進展における役割を検討する必要がある。

本研究課題においては、肺癌の分子病態を遺伝子発現制御システムの異常と捉えて、mRNA のみならずマイクロ RNA や lncRNA 等の ncRNA の関与を含めて、その全体像を解明することを目指してきた。今後は、システム生物学的解析手法と実験的検証をさらに密接に統合し、肺がんの発生・進展において重要な役割を担う ncRNA を探索・同定し、その役割の全貌に迫る必要があると考えられた。

5 . 主な発表論文等 (括弧内 : 順番/総数)
〔雑誌論文〕(計 64 件) 全て査読あり

- 1 Tanaka I, Osada H (2/11), et al. LIM-domain protein AJUBA suppresses malignant mesothelioma cell proliferation via Hippo signaling cascade. **Oncogene**. 34: 73-83, 2015. doi: 10.1038/onc.2013.528.
- 2 Arima C, Takahashi T (13/13), et al. Lung adenocarcinoma subtypes definable by lung development-related miRNA expression profiles in association with clinicopathologic features. **Carcinogenesis** 35: 2224-2231, 2014. doi: 10.1093/carcin/bgu127.
- 3 Chew SH, Takahashi T (12/13), et al. Cancer-promoting role of adipocytes in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through dysregulated adipocytokine production. **Carcinogenesis** 35:164-172, 2014. doi: 10.1093/carcin/bgt267.
- 4 Fernandez-Cuesta LI, Osada H (3/51), et al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. **Cancer Discov**. 4: 415-22, 2014. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0633.
- 5 Kawahara T, Takahashi T (8/9), et al. Quantitative proteomic profiling identifies DPYSL3 as pancreatic ductal adenocarcinoma-associated molecule that regulates cell adhesion and migration by stabilization of focal adhesion complex. **PLoS ONE** 8(12):e79654, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0079654. eCollection 2013.
- 6 Kalari S, Takahashi T (4/5), et al. The DNA methylation landscape of small cell lung cancer suggests a differentiation defect of neuroendocrine cells. **Oncogene**, 32:3559-3568, 2013. doi: 10.1038/onc.2012.362.
- 7 Yamaguchi T, Takahashi T (4/4), et al. NKX2-1/TTF-1: an enigmatic oncogene that functions as a double-edged sword for cancer cell survival and progression. **Cancer Cell** 23:718-723, 2013. doi: 10.1016/j.ccr.2013.04.002.
- 8 Suzuki M, Takahashi T. Aberrant DNA replication in cancer. **Mutat. Res.** 743-44: 111-117, 2013. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2012.07.003.
- 9 Hosono Y, Takahashi T (12/12), et al. MYBPH, a transcriptional target of TTF-1, inhibits ROCK1, and reduces cell motility and metastasis. **EMBO J** 31: 481-493, 2012. doi: 10.1038/emboj.2011.416.
- 10 Endo M, Takahashi T (20/23), et al. A critical role for tumor cell-derived angiopoietin-like protein 2 in metastasis. **Cancer Res.** 72: 1784-1794, 2012. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3878.
- 11 Yamaguchi T, Osada H (10/11), Takahashi T (11/11), et al. NKX2-1/TITF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. **Cancer Cell** 21: 348-361, 2012. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.008.
- 12 Fujii M, Osada H (13/14), et al. TGF- β synergizes with defects in the Hippo pathway to stimulate human malignant mesothelioma growth. **J Exp Med**. 209: 479-94, 2012. doi: 10.1084/jem.20111653.
- 13 Mizuno T, Osada H (10/11), et al. YAP induces malignant mesothelioma cell proliferation by upregulating transcription of cell cycle-promoting genes. **Oncogene**. 31: 5117-22, 2012. doi: 10.1038/onc.2012.5.
- 14 Nishikawa E[#], Osada H[#] (2/13), Takahashi T (13/13), et al. miR-375 is activated by ASH1 and inhibits YAP1 in a lineage-dependent manner in lung cancer. **Cancer Res.** 71:6165-6173, 2011. ([#]equal contributors) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1020.
- 15 Matsuyama Y, Takahashi, T (11/11). Et al. Proteasomal non-catalytic subunit PSMD2 as a potential therapeutic target in association with various clinicopathologic features in lung adenocarcinomas. **Mol. Carcinog.** 50: 301-309, 2011. doi: 10.1002/mc.20632.
- 16 Shimamura T, Takahashi T (9/10), et al. A novel network profiling analysis reveals system changes in epithelial-mesenchymal transition. **PLoS ONE** 6: e20804,2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020804.
- 17 Nagai H, Takahashi T (13/18), et al. Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA.**

- 108:E1330-1338, 2011. doi: 10.1073/pnas.1110013108.
- 18 Osada H, Takahashi T. let-7 and miR-17-92: Small-sized major players in lung cancer development. **Cancer Sci**. 102:9-17, 2011. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01707.x.
 - 19 Murakami H, Osada H (12/13), et al. LATS2 is a tumor suppressor gene of malignant mesothelioma. **Cancer Res**. 71: 873-83, 2011. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2164.
 - 20 Yanagisawa K, Osada H (9/10), Takahashi T (10/10), et al. Novel metastasis-related gene CIM functions in the regulation of multiple cellular stress-response pathways. **Cancer Res**. 70:9949-58, 2010. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1055.
 - 21 Tanaka S, Takahashi T (9/10), et al. Functions of base selection step in human DNA polymerase alpha. **DNA Repair** 9:534-541, 2010. doi: 10.1016/j.dnarep.2010.02.002.
 - 22 Huang QA, Osada H (7/11), Takahashi T (10/11), et al. Regulation of DNA polymerase POLD4 influences genomic instability in lung cancer. **Cancer Res**. 70:8407-8416, 2010. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0784.
 - 23 Sadej R, Takahashi T (5/8), et al. Tetraspanin CD151 regulates TGF- β signalling: implication in tumour metastasis. **Cancer Res**. 70:6059-6070, 2010. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3497.
 - 24 Alifano M, Takahashi T (5/14), et al. Neurotensin receptor 1 determines the outcome of non-small cell lung cancer. **Clin. Cancer Res**. 16: 4401-4410, 2010. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0659.
 - 25 Miki D, Takahashi T, (14/17), et al. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. **Nature Genet**. 42:893-896, 2010. doi: 10.1038/ng.667.
 - 26 Suda K, Osada H (5/9), et al. Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. **Clin Cancer Res**, 16: 5489-5498, 2010. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1371.

[学会発表](計 16 件)

- 1 Takahashi T. ROR1, a transcriptional target of TTF-1/NKX2-1 oncogene, sustains lineage-survival signaling in lung adenocarcinoma. 14th Japanese-German Workshop. Berlin, Germany. 2014 年 11 月 14 日-16 日.
- 2 Takahashi T. Elucidation of transcriptional regulatory circuitry involved in the molecular pathogenesis of lung cancer. 第 73 回日本癌学会学術総会(シンポジウム) パシフィ

コ横浜(神奈川県横浜市) 2014 年 9 月 25 日-27 日.

- 3 Takahashi T. Multifaceted dissection of genetic regulatory circuitry involved in the pathogenesis of lung cancers. 第 72 回日本癌学会学術総会(シンポジウム) パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)、2013 年 10 月 3 日-5 日.
- 4 Takahashi T. Metastasis-suppressing MYBPH as a novel transcriptional target of TTF-1 lineage-survival oncogene in lung adenocarcinoma. US-Japan Cancer Genomics Workshop. ホテルオークラ京都(京都府京都市) 2011 年 10 月 24-26 日
- 5 Osada H, Takahashi T. Roles of ASH1-regulated miRNAs and lincRNAs of lung adenocarcinoma. 第 70 回日本癌学会学術総会(シンポジウム) 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市) 2011 年 10 月 3-5 日.
- 6 Takahashi T. TTF-1 lineage-survival oncogene in the pathogenesis of lung adenocarcinoma. 第 70 回日本癌学会学術総会(シンポジウム) 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市) 2011 年 10 月 3-5 日.
- 7 Osada H, Takahashi T. Roles of ASH1-related miRNAs in lung cancers with neuroendocrine features. 第 69 回日本癌学会学術総会(シンポジウム) 大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2010 年 9 月 22-24 日.
- 8 Takahashi T. miRNA alterations in cancer development. 第 69 回日本癌学会学術総会(シンポジウム) 大阪国際会議場(大阪府大阪市) 2010 年 9 月 22-24 日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 隆 (TAKAHASHI TAKASHI)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50231395

(2) 研究分担者

長田 啓隆 (OSADA HIROTAKA)
愛知県がんセンター研究所・分子腫瘍学部・室長
研究者番号: 30204176