

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10147

研究課題名(和文) 上皮間葉系移行に関わる標的分子の血中モニタリングと転移・浸潤メカニズムの解明

研究課題名(英文) Monitoring of epithelial-mesenchymal transition related genes underlying cancer metastasis and invasion

研究代表者

辻仲 眞康 (TSUJINAKA, Shingo)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：10338923

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：上皮細胞が間葉系様細胞に変化する現象、上皮間葉系移行が癌の転移のメカニズムとして注目されていますが、ヒト臨床検体では証明されていません。その理由として腫瘍内不均一性に起因する遺伝子発現の偏在が考えられます。そこで、臨床検体を用いて癌先進部の遺伝子発現を中心部の発現で補正した遺伝子発現比を算出し、転移の有無で比較したところ、転移に関わる473遺伝子を同定し、adhesion、WntやVEGF等の上皮間葉系移行を促進する伝達経路を捉えました。すなわち転移を有する癌では、これらのシグナルが先進部で広く活性化し、その中でもVEGFAが高発現している約20%の大腸癌は極めて高い再発・転移を示しました。

研究成果の概要(英文)：Increasing evidence suggests that epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays an important role in tumor progression and metastasis formation but there is no evidence in human tumors. It may be the great diversity in cellular organization, known as intratumor heterogeneity. We calculated the expression ratios between the tumor center and invasive front in each tumor. This approach enabled recognition of the activation of the VEGF and Wnt signaling pathways, which were involved in metastasis via promotion of EMT. They were preferentially activated at the invasive front in metastatic tumors. Furthermore, we found 20% of colorectal patients showed the overexpression of VEGF-A and they were more likely to relapse and metastasize.

研究分野：大腸肛門病

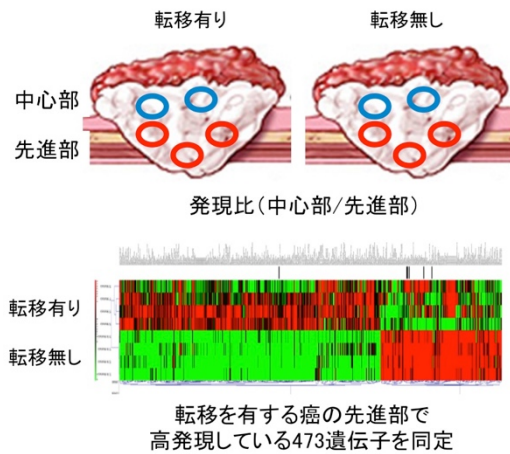
キーワード：上皮間葉系移行 大腸がん 転移 VEGF Liquid Biopsy

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究の学術的背景

近年、癌の転移のメカニズムとして上皮細胞が間葉系様細胞に変化する現象、上皮間葉系移行(Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT)が注目されています。細胞運動性の亢進や細胞外基質の蓄積をもたらす、癌細胞が転移や浸潤能を獲得すると考えられますが、ヒト臨床検体ではその関与は証明されていません。その原因として癌組織の腫瘍内不均一性に起因する遺伝子発現の偏在性が考えられます。すなわち、転移に関わる分子の発現は腫瘍全体に一樣に認められるのではなく、腫瘍の一部の領域に偏在している可能性があります。そこで我々は、腫瘍内部の遺伝子発現の偏りに注目し、EMT 関連遺伝子の発現分布を検討しました。癌の先進部の発現を中心部の発現で補正した発現比を比較検討に用い、転移の有無の2群間でt検定を行ったところ、転移に関わると考えられる473遺伝子を同定できました(図1)。

図1: 腫瘍先進部と中心部での遺伝子の発現を比較



KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) を用いて、分子間相互作用ネットワークを調べたところ、adhesion に関わる伝達経路、Wnt や VEGF 等の EMT を促進する伝達経路が捉えられました(図2)。

図2: 先進部で活性化されているシグナル伝達経路

Category	Term	Count	%	P-Value
KEGG_PATHWAY	Focal adhesion	10	0.3	4.4E-3
KEGG_PATHWAY	Wnt signaling pathway	8	0.2	9.8E-3
KEGG_PATHWAY	Basal cell carcinoma	5	0.1	1.1E-2
KEGG_PATHWAY	VEGF signaling pathway	5	0.1	3.1E-2
KEGG_PATHWAY	Pathways in cancer	11	0.3	3.4E-2
KEGG_PATHWAY	Axon guidance	6	0.2	5.4E-2

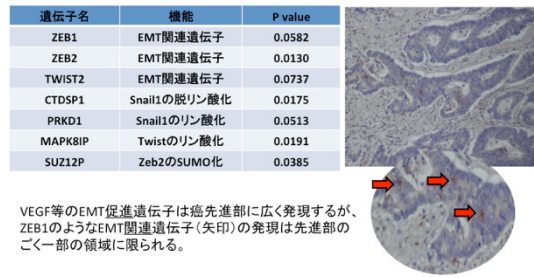
EMTを誘導するシグナル伝達経路
TGF-β、FGF、EGF、HGF、Wnt/β-catenin、Notch、VEGF

すなわち転移を有する癌では、Wnt や VEGF 等の EMT を促進する伝達経路が広く先進部で活性化している事を明らかにしました。その一方で EMT 関連遺伝子の発現は先進部の一部分に限局していました(図3)。

2. 研究の目的

転移形成のプロセスは、先進部全体の環境変

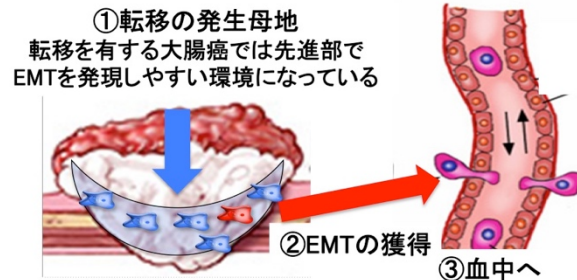
図3: 有意差が認められたEMT関連遺伝子とZEB1の発現分布



VEGF等のEMT促進遺伝子は癌先進部に広く発現するが、ZEB1のようなEMT関連遺伝子(矢印)の発現は先進部のごく一部の領域に限られる。

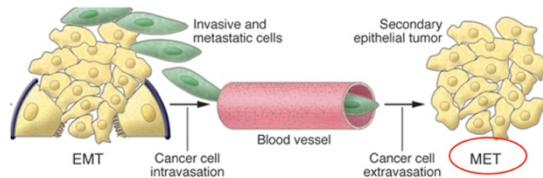
化 (EMT の促進) と部分的な細胞の転移能獲得 (EMT の獲得) という EMT の段階的な過程を経て、血中、転移先へと場を進めます(図4)。

図4: EMTと転移形成のプロセス



上述した EMT 関連遺伝子の発現分布の偏在性が、臨床検体での EMT の検出を困難にし、これまでの研究結果が解離したと考えられます。さらに転移先では間葉系様細胞の特徴が失われるため、EMT の証明は困難です(図5)。

図5: MET (Mesenchyma-Epithelial Transition) と転移形成プロセス



上皮間葉系移行を獲得することで、癌細胞は血管やリンパ管に入り込み転移先の臓器にたどりつきます。一方、転移臓器での着床の際、癌細胞は再度上皮系の特徴を有するようになり、この変化をmesenchymal-epithelial transition、METといいます。

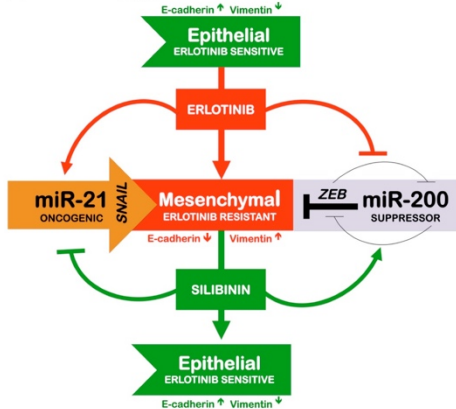
そこで注目したのが、血中に遊離した希少な腫瘍細胞や RNA を検出する技術「Liquid biopsy」です。本研究では、ゲノムプロファイル血中モニタリングし、間葉系様細胞の特徴を有する腫瘍細胞や EMT に関わる microRNA を血中で捉えることにより、転移に関わる EMT の役割を明らかにします。

(1) 期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

- ① EMT促進遺伝子および、関連遺伝子の腫瘍内発現分布の不均一性の検証と臨床病理学的特徴の検討を行います: 免疫組織染色 (EMT促進遺伝子、EMT関連遺伝子および接着因子) と発現解析 (RT-PCR) 臨床病理学的特徴との相関: 転移の有無や転移臓器、組織型や脈管侵襲等

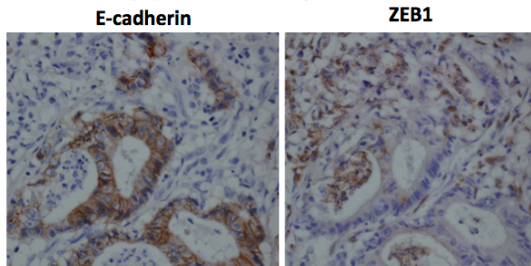
- ② EMTに関わるmicroRNA、mRNAの血中モニタリングをします (digital PCRによる血中遊離RNAの検出) : microRNAの血中モニタリング : SNAIL、ZEBを制御しているmiR-21とmiR-200 (図6) の血中モニタリングを行います。また、図3に記載したEMT関連遺伝子のmRNAを血中モニタリングし、microRNAの発現との相関性を検証します。

図6: EMTの獲得とmicroRNA



- ③ 血中遊離癌細胞からのEMT関連蛋白の検出と全ゲノム解析 : 血中遊離癌細胞を検出し、間葉系様細胞の特徴を捉えます。サイトケラチンをマーカーとして遊離癌細胞を検出します。組織検体を用いた予備実験では間葉系様細胞の獲得の特徴として、E-カドヘリンの発現低下や、細胞膜から細胞質への分布の移動、そしてZEB蛋白の出現を捉えています (図7)。

図7: EMTの獲得と蛋白発現の変化



EMTの獲得とともにE-cadherinの発現が低下し、ZEB1の発現が認められる

- (2) 当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

血中に遊離した希少な腫瘍細胞やRNAを検出する新たな技術を用いることで、これまで間接的にしか証明できていなかったEMTの転移に関わる役割をより明確にできると確信します。これまでの検討から、転移形成のプロセスは、先進部の環境変化 (EMTの促進) と細胞の転移能獲得 (EMTの獲得) という準備段階を経て、血液へと場を進めます。原発巣から血中と転移形成により近い過程で評価することで、これまで以上に臨床所見と密接な

相関を示す事ができると期待されます。既報の「組織と臨床所見の相関の解離」、たとえばEMT関連遺伝子の発現が上昇していても、転移が認められないといった事象は、血中の癌細胞遊離を捉えることにより明確な評価が可能となります。さらに全ゲノム解析を加えることで、転移形成に関わる遺伝子プロファイルの構築が可能となります。個人個人の血中モニタリングにより、個別化された転移形成プロファイルが確立され、個別化医療の発展にも大きく貢献できると期待されます。

3. 研究の方法

- (1) 腫瘍内発現分布の不均一性の検証と臨床病理学的特徴の検討

EMT 促進遺伝子、関連遺伝子の発現分布と臨床病理学的特徴の検討をします。免疫組織染色 (EMT 促進遺伝子、EMT 関連遺伝子および接着因子) と発現解析 (RT-PCR)

臨床病理学的特徴との相関 : 転移の有無や転移臓器、組織型や脈管侵襲との相関を検討。

- (2) EMT に関わる microRNA、mRNA の中モニタリング (digital PCR による血中遊離 RNA の検出)

microRNA の血中モニタリング : SNAIL、ZEBを制御しているmiR-21とmiR-200。EMT 関連遺伝子の mRNA の血中モニタリングし、microRNA の発現との相関性を検証します。

- (3) 血中遊離癌細胞からの EMT 関連蛋白の検出と全ゲノム解析 (全ゲノムプロファイルの比較)

- 腫瘍内発現分布の不均一性の検証と臨床病理学的特徴の検討

EMT促進遺伝子および、関連遺伝子の腫瘍内発現分布の不均一性の検証と臨床病理学的特徴の検討を行います。

【免疫組織染色】: EMT 促進遺伝子であるWnt(b-catenin)および VEGF シグナル。EMT 関連遺伝子 SNAIL、ZEB、TWIST、CTDSP、PRKD、MARK81P、SUZ12P 接着因子 E-cadherin

【発現解析】: 免疫組織染色で検討した遺伝子の発現解析 (RT-PCR)

期待される結果 : 腫瘍先進部では中央部に比較し EMT 促進遺伝子である Wnt (b-catenin) および VEGF の発現が高く、その先進部の一部分に EMT 関連遺伝子の発現が認められる事が予想されます。

【臨床病理学的特徴の検討】: 転移の有無との相関

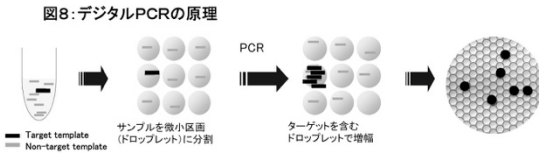
期待される結果 : EMT 促進遺伝子は転移症例で腫瘍先進部に高発現しますが、EMT 関連遺伝子は、発現が限局的であるため両群に差が認められないと考えています。

さらに組織型や脈管侵襲の有無、転移臓器との相関を検討します。

EMT に関わる microRNA、mRNA の血中モニタリング

digital PCR による血中遊離 RNA の検出 (Liquid biopsy)

血中遊離 RNA の検出には「digital PCR」を用います。「digital PCR」はドロップレット



トという疎水溶液で区画化することにより、微小区画内で遺伝子増幅を行う事で増幅高率を向上させています (図8)。0.1-0.01%の感度 (1000-10000 コピー中の 1 コピーの検出) で標的遺伝子を検出できます。予備実験では、0.01%の検出感度を確認しており、数十例の臨床検体でもその有用性が確認されました。

【microRNAの血中モニタリング】 EMT関連遺伝子であるSNAIL、ZEBを制御しているmir-21、およびmir-200の発現量を血中モニタリングします。

期待される結果: 転移症例ではEMTの獲得によりmir-21は上昇し、mir-200は減少する事が予想されます。

【mRNAの血中モニタリング】 研究目的の項、図3に記載したEMTに関わるmRNAの変化もモニタリングし、microRNAの発現との相関性を検証します。

【臨床病理学的特徴の検討】

血中遊離癌細胞の検出によるEMT関連蛋白のモニタリングと全ゲノム解析

誘電泳動細胞固定方式 (東ソー) による血中遊離腫瘍細胞の検出

遊離腫瘍細胞の検出は東ソー社に委託します。東ソー社の開発した誘電泳動細胞固定方式は誘電泳動を利用して、フィルターに細胞固定し、サイトケラチン蛍光標識で腫瘍細胞を同定・分離し、単一腫瘍細胞から全ゲノム解析を可能にします (図9)。

図9: 誘電泳動細胞固定方式 (東ソー)

工程	①血液前処理	②細胞固定	③がん細胞検出	④遺伝子解析
内容	<p>血液</p> <p>血液細胞</p> <p>赤血球 (φ 8 μm) 除去</p> <p>血小板 (φ 2 μm) 除去</p> <p>白血球 (φ 20 μm)</p> <p>がん細胞 (φ 10-30 μm)</p>	<p>細胞診断チップ</p> <p>交換電圧</p> <p>CTC</p>	<p>蛍光顕微鏡</p> <p>CTC標識</p>	<p>蛍光顕微鏡</p> <p>異常遺伝子</p>
開発元	血液細胞のサイズ差を利用してがん細胞分離 (フィルター法)	誘電泳動の利用	マルチ蛍光標識	全ゲノム解析

【EMT関連蛋白のモニタリング】

血中遊離癌細胞を検出し、間葉系様細胞の特徴を捉えます。サイトケラチンをマーカーとして遊離癌細胞を検出します。組織検体を用いた予備実験では間葉系様細胞の獲得の特徴として、E-カドヘリンの発現低下や、細胞膜から細胞質への分布の移動、そしてZEB蛋白の出現を捉えています。

【次世代シーケンサーを用いた全ゲノム

解析】

遊離腫瘍細胞から次世代シーケンサーを用いて全ゲノム解析を行い、全ゲノムプロファイルを取得します。同様に原発巣、転移巣でも全ゲノムプロファイルを取得し、それらを比較する事により、転移に関わるプロセスで保存されているプロファイルと、変化していくプロファイルを同定します。転移のプロセスで特徴的に保存されているゲノムプロファイルを、血中で捉える事により、転移のバイオマーカーとならないか検討します。

4. 研究成果

近年、癌の転移のメカニズムとして上皮細胞が間葉系様細胞に変化する現象、上皮間葉系移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) が注目されています。細胞運動性の亢進や細胞外基質の蓄積をもたらす、癌細胞が転移や浸潤能を獲得すると考えられますが、ヒト臨床検体ではその関与は証明されていません。その原因として癌組織の腫瘍内不均一性に起因する遺伝子発現の偏在性が考えられます。すなわち、転移に関わる分子の発現は腫瘍全体に一樣に認められるのではなく、腫瘍の一部の領域に偏在している可能性です。そこで我々は、腫瘍内部の遺伝子発現の偏りに注目し、EMT 関連遺伝子の発現分布を検討しました。癌の先進部の発現を中心部の発現で補正した発現比を比較検討に使い、転移の有無の 2 群間で t 検定を行ったところ、転移に関わると考えられる 473 遺伝子を同定できました。KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) を用いて、分子間相互作用ネットワークを調べたところ、adhesion に関わる伝達経路、Wnt や VEGF 等の EMT を促進する伝達経路が捉えられました。すなわち転移を有する癌では、Wnt や VEGF 等の EMT を促進する伝達経路が広く先進部で活性化している事を明らかにしました。この結果から、転移を有する癌の背景に VEGF 等の EMT を促進する伝達経路が関与すると考えます。これまで VEGF のリガンド VEGFA が高発現している約 20%の大腸癌のサブグループを同定し、極めて再発・転移が高い事を明らかにしました。

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 16 件)

2017 年

- ① Yuji Takayama, Koichi Suzuki, Yuta Muto, Kosuke Ichida, Taro Fukui, Nao Kakizawa, Hideki Ishikawa, Fumiaki Watanabe, Fumi Hasegawa, Masaaki Saito, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Hiroshi Noda, Fumio Konishi, Toshiki Rikiyama Monitoring circulating tumor DNA revealed dynamic changes in KRAS

- status in patients with metastatic colorectal cancer *Oncogene*. 2018;9:24398 ~ 24413. doi: 10.18632/oncotarget.25309
- ② Alonso S, Suzuki K, Yamamoto F, Perucho M. Methylation-Sensitive Amplification Length Polymorphism (MS-AFLP) Microarrays for Epigenetic Analysis of Human Genomes. *Methods Mol Biol*. 2018;1766:137-156. doi: 10.1007/978-1-4939-7768-0_8.
- ③ Kosuke Ichida, Koichi Suzuki, Taro Fukui, Yuji Takayama, Nao Kakizawa, Fumiaki Watanabe, Hideki Ishikawa, Yuta Muto, Takaharu Kato, Masaaki Saito, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Hiroshi Noda, Tsukasa Ohmori, Fumio Konishi and Toshiki Rikiyama The overexpression of satellite alpha transcripts leads to chromosomal instability via segregation errors at specific chromosomes *Int J Oncol*. 2018 Mar 16. doi: 10.3892/ijo.2018.4321.
- ④ Nao Kakizawa, Hiroshi Noda, Fumiaki Watanabe, Kosuke Ichida, Koichi Suzuki, Toshiki Rikiyama A High Abdominal Aortic Calcification Score on CT is a Risk Factor for Postoperative Pancreatic Fistula in Elderly Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy ORIGINAL SCIENTIFIC REPORT 2017 Sep 19. doi: 10.1007/s00268-017-4240-z.
- ⑤ Yuji Kaneda, Hiroshi Noda, Yuhei Endo, Nao Kakizawa, Kosuke Ichida, Fumiaki Watanabe, Takaharu Kato, Yasuyuki Miyakura, Koichi Suzuki, Toshiki Rikiyama En bloc pancreaticoduodenectomy and right hemicolectomy for locally advanced right-sided colon cancer *World Journal of Gastroenterology* 2017 Sep 15;9(9):372-378. doi: 10.4251/wjgo.v9.i9.372.
- ⑥ Kosuke Ichida, Koichi Suzuki, Taro Fukui, Yuji Takayama, Nao Kakizawa, Yuta Muto, Takaharu Kato, Fumi Hasegawa, Fumiaki Watanabe, Yuji Kaneda, Rina Kikugawa, Masaaki Saito, Shingo Tsujinaka, Kazushige Futsuhara, Yasuyuki Miyakura, Hiroshi Noda, Hirokazu Kiyozaki and Toshiki Rikiyama Significance of the Difference in the Size of Liver Tumors in the Management of Patients with Colorectal Liver Metastases *J Mol Genet Med* 2017, 11:1 DOI: 10.4172/1747-0862.1000254
- ⑦ Suzuki K, Muto Y, Ichida K, Fukui T, Takayama Y, Kakizawa N, Kato T, Hasegawa F, Watanabe F, Kaneda Y, Kikugawa R, Saito M, Tsujinaka S, Futsuhara K, Osamu Takata, Noda H, Miyakura Y, Hirokazu Kiyozaki, Konishi F, and Rikiyama T. Morphologic response contributes to patient selection for rescue liver resection of chemotherapy patients with initially unresectable colorectal liver metastasis. *Oncol Lett*. 2017 Aug;14(2):1491-1499. doi: 10.3892/ol.2017.6338. Epub 2017 Jun 7.
- ⑧ Fukui T, Suzuki K, Ichida K, Takayama Y, Kakizawa N, Muto Y, Hasegawa F, Watanabe F, Kikugawa R, Saito M, Tsujinaka S, Miyakura Y and Rikiyama T. Sequential Administration of XELOX and XELIRI is Effective, Feasible and Well Tolerated by Patients with Metastatic Colorectal Cancer *Oncol Lett*. 2017 Jun;13(6):4947-4952. doi: 10.3892/ol.2017.6100. Epub 2017 Apr 26.
- ⑨ Nao Kakizawa, Koichi Suzuki, Taro Fukui, Kosuke Ichida, Yuji Takayama, Yuta Muto, Fumi Hasegawa, Fumiaki Watanabe, Rina Kikugawa, Masaaki Saito, Shingo Tsujinaka, Yasuyuki Miyakura and Toshiki Rikiyama. Clinical and molecular assessment of Regorafenib therapy *Oncology Rep*. 2017 Apr;37(4):2506-2512. doi: 10.3892/or.2017.5456. Epub 2017 Feb 15.
- ⑩ Kazuhisa Hosoya, Satoshi Matsusaka, Koichi Suzuki, Norio Ureshino, Akemi Sato, Tomomi Kashiwada, Yumi Nagano, Yoshio Miki, Kazuki Kitera, Mitsuharu Hirai, Kiyohiko Hatake, Shinya Kimura, Naoko Sueoka-Aragane. Detection of *KRAS* Mutations in plasma DNA using a fully automated rapid detection system in colorectal cancer patients. *Pathology & Oncology Research* 2017;23:734-744 DOI 10.1007/s12253-016-0175-1
- ⑪ Kato T, Alonso S, Muto Y, Noda H, Miyakura Y, Suzuki K, Tsujinaka S, Saito M, Perucho M, Rikiyama T. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan. *World J Surg Oncol*. 2016 Oct 24;14(1):272.
- 2016年
- ⑫ Muto Y, Suzuki K, Kato T, Tsujinaka S, Ichida K, Takayama Y, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Saito M,

- Futsuhara K, Noda H, Miyakura Y, Konishi F and Rikiyama T. Heterogeneous expression of zinc-finger E-box-binding homeobox 1 plays a pivotal role in metastasis via regulation of miR-200c in epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol.* 2016;49(3):1057-67 DOI: 10.3892/ijo.
- ⑬ Suzuki K, Rikiyama T. Pitfalls of KRAS Testing for Treating Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Epigenet.* 2016; 2:2
- ⑭ Kato T, Alonso S, Muto Y, Noda H, Miyakura Y, Suzuki K, Tsujinaka S, Saito M, Perucho M, Rikiyama T. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan. *World J of surgical oncol.* 2016;14(1):272
- ⑮ Muto Y, Suzuki K, Kato T, Tsujinaka S, Ichida K, Takayama Y, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Saito M, Futsuhara K, Noda H, Miyakura Y, Konishi F, Rikiyama T. Heterogenous expression of zinc-finger E-box-binding homeobox 1 plays a pivotal role in metastasis via regulation of miR-200c in epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol.* 2016;49(3):1057-67
- ⑯ Mitsushita J, Netsu S, Suzuki K, Nokubi M, Tanaka A. Metastatic Ovarian Tumors Originating From a Small Bowel Adenocarcinoma - A Case Report and Brief Literature Review. *Int J Gynecol Pathol.* 2016:Aug 10.

[学会発表] (計 5 件)

2017 年国際学会

- ① Tsujinaka S, Miyakura Y, Hasegawa F, Kakizawa N, Takayama N, Takahashi J, Kikuchi N, Ishikawa H, Kikugawa R, Rikiyama T. Factors associated with stoma-related obstruction after restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. The 21st Asian Congress of Surgery, 2019. 11. 22-23, Tokyo, Oral
- ② Watanabe F, Suzuki K, Ichida K, Takayama Y, Fukui T, Kakizawa N, Rikiyama T. The clinical significance of KRAS monitoring in tumor tissues and blood of patients with pancreatic tumor. 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2017. 1. 19-21, San Francisco, Poster

- ③ Takayama N, Tsujinaka S, Miyakura Y, Hasegawa F, Kakizawa N, Takahashi J, Kikuchi N, Ishikawa H, Kikugawa R, Rikiyama T. Successful treatment by ileorectal anastomosis for recurrent stoma prolapse after Hartmann's procedure: a case report. The 21st Asian Congress of Surgery, 2019. 11. 22-23, Tokyo, Poster
- ④ Takayama Y, Suzuki K, Ichida K, Fukui T, Kakizawa N, Watanabe F, Hasegawa F, Tsujinaka S, Miyakura Y, Noda H, Rikiyama T. Appearance of *KRAS* mutated circulating tumor DNA during various treatments for metastatic colorectal cancer patients. Exosomes and Liquid Biopsies ASIA, 2017. 6. 19-20, Taipei Taiwan, Oral

[図書] (計 2 件)

- ① 鈴木浩一, 力山敏樹. 腫瘍性大腸炎のゲノム・エピゲノム解析. *医学のあゆみ.* 2015;255(6):661-665
- ② 鈴木浩一, 力山敏樹. DNA メチル化プロファイルによる膵癌診断膵癌治療 up-to-date. 2015;105-112

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻仲 眞康 (TSUJINAKA, Shingo)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 10338923

(2) 研究分担者

鈴木 浩一 (SUZUKI, Koichi)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 70332369

力山 敏樹 (RIKIYAMA, Toshiki)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 80343060

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者