

令和元年6月9日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08720

研究課題名(和文)複数臓器がんのメチロームデータの横断的解析

研究課題名(英文) Cross-organ analysis of DNA methylation alteration during multi-organ carcinogenesis

研究代表者

新井 恵史 (Arai, Eri)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・専任講師

研究者番号：40446547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：複数臓器がん共通してDNAメチル化亢進を示す遺伝子は、エピジェネティックに制御され細胞分化に寄与する遺伝子であり、これらが共通して発がんにおけるエピゲノム異常の標的になっていると考えられた。エピジェネティック機構による細胞の分化状態の破綻が、複数臓器で共通する発がんのメカニズムである可能性が示唆された。胃がんを他臓器がんから識別でき、原発不明がんの臓器診断に有用なDNAメチル化診断指標を同定した。同指標のDNAメチル化状態は非がん胃にも共通して観察されることから、胃の臓器特異的なDNAメチル化プロファイルが発がんでも保持されたものと考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで臓器毎に報告されてきたがんのDNAメチル化異常について、臓器横断的に解析することにより臓器共通性と臓器特異性を見出したことが本研究の独創性と重要性である。一般的にがんでは、細胞の分化に関わる遺伝子のDNAメチル化に異常があり、分化状態が不安定になることが細胞ががんになる際の特徴であると考えられた。DNAメチル化はヒトの発生過程で臓器・細胞特異的に形成されることに着目し、原発不明がんの原発臓器診断において有用な臓器特異的マーカーのない胃がんの臓器特異的DNAメチル化診断指標を同定した。

研究成果の概要(英文)：Genes encoding transcription factors involved in development and differentiation are commonly methylated in multiple organ cancers. Disruption of the differentiated state may be a common feature of DNA methylation alterations during carcinogenesis. Gastric carcinoma-specific DNA hypermethylation was identified based on methylome analysis of multiple organs. Our criteria may be useful for detecting the primary organ in cases of cancer of unknown primary site. Specific DNA hypermethylation was not observed only in gastric carcinoma but also in noncancerous gastric tissue. Specific DNA hypermethylation may not occur cancer-specific but organ-specific, and not be a functional event but a surrogate marker for gastric tissue.

研究分野：分子病理学、疾患エピゲノム

キーワード：DNAメチル化 発がん 臓器共通性 胃がん 臓器特異性

1. 研究開始当初の背景

ヒト諸臓器の発がん過程において、DNA メチル化・ヒストン修飾等のエピジェネティック機構が重要な役割を果たすことはよく知られている。エピジェネティック機構は、主としてがん関連遺伝子の発現調節によってがんの発生進展に寄与し、また脱アミノ反応による一塩基置換やクロマチン構造変化から染色体不安定を惹起して欠失・挿入型変異を誘発する。がんの分子異常は、ジェネティック機構とエピジェネティック機構が協調して形成していると考えられる。発がんにおけるエピジェネティック異常は、ゲノム上の不定の CpG に単にランダムに起きるのではなく、領域特異的に生じる可能性がある。その根拠のひとつは、諸臓器のがんで高頻度に DNA メチル化異常を示し、がんの存在診断マーカーになるような遺伝子が報告されていることである。がん抑制遺伝子の中には、一塩基置換・欠失・LOH・DNA メチル化がいずれかの組み合わせで2本のアレルに起きることによって不活化される遺伝子もあるが、存在診断マーカーになるほど高頻度に DNA メチル化異常を示す遺伝子は、その臓器の発がんにおいてエピジェネティック異常の標的となっていると解釈できる。加えて、エピジェネティック異常は発がん早期から生じ、前がん状態にも検出可能である。がん細胞での異常は、自律性増殖能を獲得する過程で選択された能性を考慮しなければならないが、非がん組織にも検出可能な程度に生じているということは、クローナルでない組織に、領域特異的にエピジェネティック異常を生じさせる機構が存在するとの仮説に結び付けられる。

ヒトがんにおけるエピジェネティック異常が寄与することが報告されて20年余りの間に、様々な臓器がんにおいて DNA メチル化異常を示す遺伝子が多数報告されてきた。近年はアレイ技術や次世代シーケンシング技術の発達によって、ゲノム網羅的なメチローム解析も行われている。しかし一方で、それらの報告は臓器・がん種、あるいは遺伝子に着目した視点で考察されており、複数臓器がんの DNA メチル化異常をゲノム網羅的に対比した知見は乏しい。またエピジェネティック変化を生じさせる分子機構の研究は、DNA メチル基転移酵素やヒストン修飾関連分子等を足掛かりに基礎生物学的に行われているものの、発がん要因の曝露や慢性炎症を背景とするヒト発がんへの寄与を説明するには不明な点が多い。ヒト臨床検体を用いた臓器横断的なメチロームプロファイル解析は、発がんに寄与するエピジェネティック機構について理解するために必須であると考えられる。

研究代表者はこれまで、腎・肝・肺・胃・尿路・膵の多段階発がん過程における DNA メチル化異常について、ヒト臨床検体の解析を基盤とした研究を行ってきた。また平成26年度に終了した本研究の先行研究である、医薬基盤研究所「多層的オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究」に参画し、メチローム解析を担当している。研究代表者らの研究室において類似プラットフォームを用いて均一なクオリティで取得されたこれらのデータは、臓器横断的解析にふさわしいものと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、これらのメチロームデータを臓器横断的に統合したバイオインフォマティクス解析を基盤として、ヒトがん一般の発がんにおいてエピジェネティック制御される遺伝子の詳述と、エピジェネティック異常形成の分子機構の理解を進めることを目指す。ヒト組織検体の大規模メチローム解析データの横断的解析から、発がん過程におけるエピジェネティック機構の寄与を探る。複数臓器に共通して、あるいは臓器特異的にエピジェネティック制御により発がんに寄与する遺伝子を詳述し、がん一般における発がんエピジェネティクスを俯瞰する。エピジェネティック異常の観点からの新規がん関連遺伝子の同定、臓器特異的マーカーの同定を行う。がん一般でエピジェネティック異常を受ける遺伝子・ゲノム領域の特徴から、エピジェネティック異常をもたらす可能性のある分子を同定し、発がん過程において発がん因子や慢性炎症等によってエピジェネティック異常が起こる分子機構の解明に繋げる。

3. 研究の方法

(1) 臓器横断的解析のための複数臓器がんのメチロームデータの収集と整理

淡明細胞型腎細胞がん 104 検体・肺腺がん 168 検体・胃腺がん 105 検体・肝細胞がん 37 検体・乳がん 99 検体・尿路上皮がん 46 検体・浸潤性膵管がん 91 検体 (合計 646 検体) のがん組織(T) ならびに非がん組織(N) のメチロームデータを入手する。腎・肺・胃・肝・乳腺のデータは研究開始時点で既に取得済みで、尿路上皮・膵のデータは研究期間中に取得する。腎・肺・胃は Infinium27k アレイ、肝・乳腺・尿路上皮・膵は Infinium450k アレイを用いているため、両者に共通するプローブを選別する。予備検討で 27k アレイと 450k アレイの共通プローブは 25,979 プローブ(うち 964 が性染色体上に位置)であることを確認している。Call proportion が 0.9 未満のプローブを除いた後、各臓器別に N 群と T 群との間でプローブの W_{elch} T 検定を行い、N と T とで有意に DNA メチル化状態に差のあるプローブを取得する。5 臓器について取得したこのプローブを比較し、複数臓器に共通するプローブを選別する。予備検討では、5 臓器全てに共通するプローブは 100 プローブ以上存在することが確認されている。これらの解析は、研究代表者らが従前よりオミックス解析業務を委託している三井情報株式会社の協力を得て行う。

(2) 複数臓器がんで共通して DNA メチル化異常を示す遺伝子の同定

上記7臓器がんのうち、研究開始時点で既に取得済みの5臓器がん、淡明細胞型腎細胞がん・肺腺がん・胃腺がん・肝細胞がん・乳がんのDNAメチル化プロファイルの主成分分析や階層的クラスタリングを行い、複数臓器がんのDNAメチル化プロファイルの俯瞰的な解釈を試みる。次にそれぞれのがんでNとTで有意にDNAメチル化状態に差のあるプローブをリスト化し比較して、5臓器間で共通するプローブを抽出する。もって5臓器がんで共通して発がん過程で有意なDNAメチル化異常を示すプローブを同定する。

(3) 複数臓器がんで共通して生じる DNA メチル化異常の意義の分析

(2)で同定したプローブに紐づく遺伝子について、同一凍結組織から抽出したDNAとtotal RNAを用いて、パイロシーケンス法によるDNAメチル化精密定量とreal-time PCR法によるmRNA発現定量を行う。DNAメチル化状態とmRNA発現量の相関解析によって、5臓器がんで共通して発がん過程で生じるDNAメチル化異常のうち発現に帰結し得る分子を同定する。これらの分子群について、MetaCore解析ツール(<http://portal.genego.com>)を用いたontology解析やpathway解析等を利用して、複数がんで共通してDNAメチル化によって発現制御される分子の共通性を調査する。これらが細胞増殖やアポトーシス制御、細胞の運動・浸潤能等の、がんの発生進展に寄与し得る既知の機能を持つ分子であるか、これらの分子群ががんの発生進展に関わる分子経路に集積するかを確かめる。もって、複数臓器のがんで共通して生じるDNAメチル化異常の意義を解釈する。

(4) DNA メチル化を指標とした臓器特異的マーカー探索

研究期間中に追加された2臓器を含む7臓器のがんにおいて、臓器特異的にDNAメチル化が高値あるは低値であるプローブを抽出する。臓器特異性を重視するためNとTで有意に変化することは問わない。臓器特異性マーカー候補のうち、DNAメチル化低値かつ遺伝子のプロモータ領域のCpGアイランドに位置するものについては、当該分子が臓器特異的に高発現していることを、リアルタイムPCR法・ウェスタンブロット法ならびに臨床検体を用いた免疫組織化学法で確かめる。DNAメチル化高値の遺伝子については、DNAメチル化そのものを指標として臓器特異性が検索できることを多数の臨床試料を用いて確かめる。もって、病理組織標本の免疫組織化学あるいは生検・手術検体のDNAメチル化評価によって、原発不明がんの原発臓器特定に資するような、臓器特異的マーカーの確立を目指す。

4. 研究成果

(1) 複数臓器がんで共通して生じる DNA メチル化異常の意義

淡明細胞型腎細胞がん104例・肺腺がん168例・胃腺がん105例・肝細胞がん37例・浸潤性乳がん99例のがん部(T)と非がん部(N)のIllumina社Infiniumアレイを用いたメチロームデータをバイオインフォマティクス解析した。有効なプローブ全てを用いた主成分分析において、各検体のDNAメチル化プロファイルは、異なる臓器のT同士よりも、同一臓器のNとTの方がより似ていることがわかった。がんでは起源臓器固有のDNAメチル化プロファイルの多くが保たれている、あるいはその臓器の発がん因子により前がん状態Nに形成されたDNAメチル化プロファイルを保っていると考えられた。がんの中では胃がんと肝がんにおいて症例間のDNAメチル化プロファイルのばらつきが大きく、これはピロリ菌感染や慢性萎縮性胃炎、肝炎ウイルス感染といった前がん状態の多様性によると思われる。

NとTで有意にDNAメチル化状態が異なるプローブは、腎1915個、肺2651個、胃2209個、肝5665個、乳腺2875個であり、5臓器で共通して異常を示すプローブは108個、4臓器以上では588個であった。これらのうち代表的なプローブに対してパイロシーケンスによるDNAメチル化精密定量とReal time RT-PCR法によるmRNA発現定量を行い、DNAメチル化異常がmRNA発現と逆相関することを確認した。複数臓器で共通して異常を示す遺伝子のDNAのメチル化亢進は、分子発現の制御に帰結している可能性が示唆された。

GOエンリッチメント解析において、4臓器以上で共通してTで高メチル化状態を示す231遺伝子のコードする分子は、転写因子に有意に集積を示した。これら分子をコードする遺伝子の多くはES細胞でbivalentな修飾を示し、発生・分化を制御する遺伝子と報告されるものである。複数臓器がんで共通してDNAメチル化亢進を示す遺伝子は、エピジェネティックに制御され細胞分化に寄与する遺伝子であり、これらが共通して発がんにおけるエピゲノム異常の標的になっていると考えられた。エピジェネティック機構による組織の分化状態の破綻が、複数臓器で共通する発がんのメカニズムである可能性が示唆された。本結果は5. 主な発表論文等〔雑誌論文〕6. として上梓した。

(2) DNA メチル化を指標とした胃がん特異的マーカー探索

諸臓器がんのうち、臓器特異的診断マーカーに乏しい胃がんに着目して臓器特異的マーカーの探索を行った。淡明細胞型腎細胞がん104検体・肺腺がん168検体・胃腺がん105検体・肝細胞がん37検体・乳がん97検体・尿路上皮がん46検体・浸潤性膵管がん91検体(合計646検体)の、Infinium 27Kならびに450Kアレイを用いて取得されたメチロームデータを用いて、胃

がんでその他の臓器がんに比して高 DNA メチル化状態にある 16 プローブを抽出した。これらの 16 プローブの DNA メチル化状態は、いずれも高い感度と特異度をもって胃がんを他の臓器がんから弁別できた。公共データベース TCGA と GEO 上の、胃がんならびに自験例に含まれないがん種のメチロームデータを参照し、人種や採取施設に依存せず胃がんの識別能の高い Probe A に着目した。

Infinium 解析例から学習群 106 検体を選び、Probe A を含む遺伝子領域の DNA メチル化状態をパイロシーケンス法によって精密定量した。受信者動作特性 (ROC) 解析では曲線下面積 (AUC) 0.917、感度 95.6%、特異度 76.3% で胃がんを他の臓器がんから識別できた。Youden 法で胃がんを他の臓器がんから識別する閾値を定め、新規症例 111 検体で検証を行ったところ、感度 81.8%、特異度 79.5% で胃がんを識別できることが確かめられた。

Probe A はイオンチャネルのサブユニットをコードする遺伝子 A の転写調節部位に位置している。Probe A の DNA メチル化状態を、自験例の正常胃組織・非がん胃組織で測定したところ、胃がんのみならず非がん胃組織でも高 DNA メチル化状態にあることがわかった。また公共データベースから取得した mRNA 発現データから、遺伝子 A の mRNA 高発現はある臓器に限られており、Probe A が低メチル化状態にある臓器においても遺伝子 A の発現は概して低いことがわかった。Probe A の高 DNA メチル化は、胃の臓器特異的な DNA メチル化プロファイルががんでも保持されたものであり、発がんに機能的に寄与するのではなく、サロゲートマーカーであると考えられた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

1. Makabe T, Arai E, Hirano T et al. Genome-wide DNA methylation profile of early-onset endometrial cancer: Its correlation with genetic aberrations and comparison with late-onset endometrial cancer. *Carcinogenesis*, in press. 査読有 .
 2. Ohara K, Arai E, Takahashi Y et al. Feasibility of methylome analysis using small amounts of genomic DNA from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Pathol Int*, 68: 633-635, 2018. 査読有 .
 3. Arai E, Miura F, Totoki Y et al. Epigenome mapping of human normal purified hepatocytes: personal epigenome variation and genome-epigenome correlation. *Epigenomics*, 10: 955-979, 2018. 査読有 .
 4. Yotani T, Yamada Y, Arai E et al. A novel method for DNA methylation analysis using high-performance liquid chromatography and its clinical application. *Cancer Sci*, 109: 1690-1700, 2018. 査読有 .
 5. Kanai Y, Nishihara H, Miyagi Y, Tsuruyama T, Taguchi K, Katoh H, Takeuchi T, Gotoh M, Kuramoto J, Arai E, Ojima H, Shibuya A, Yoshida T, Akahane T, Kasajima R, Morita KI, Inazawa J, Sasaki T, Fukayama M, Oda Y. The Japanese Society of Pathology Guidelines on the handling of pathological tissue samples for genomic research: Standard operating procedures based on empirical analyses. *Pathol Int*, 68: 63-90, 2018. 査読有 .
 6. Ohara K, Arai E, Takahashi Y et al. Genes involved in development and differentiation are commonly methylated in cancers derived from multiple organs: A single-institutional methylome analysis using 1007 tissue specimens. *Carcinogenesis*, 38: 241-251, 2017. 査読有 .
 7. Kuramoto J, Arai E, Tian Y et al. Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: Comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 38: 261-270, 2017. 査読有 .
- 他

[学会発表](計 34 件)

1. Yang M, Arai E, Sakamoto H et al. Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations in gastric carcinomas. American Association of Cancer Research Annual Meeting 2019, 2019.
2. Ohara K, Arai E, Sasaki H et al. Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects differentiation plasticity and malignant progression of human glioblastoma: A methylome analysis using microdissected specimens. 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research, 2019.
3. Kuramoto J, Arai E, Tian Y et al. Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: Comparison

- with hepatitis virus-related carcinogenesis. American Association of Cancer Reserach Annual Meeting 2018, 2018.
4. 新井恵史．臨床試料を用いた単層・複層オミックス解析によるヒト発がん分子機構の研究(招待講演)．第107回日本病理学会総会，2018．
 5. 亀山真一，新井恵史，田迎，伊藤菜々子，澁谷亜矢子，谷口浩和，吉田輝彦，金井弥栄．メチローム解析に基づいた胃がん特異的 DNA メチル化マーカーの開発．第77回日本癌学会学術総会，2018年．
 6. 眞壁健，新井恵史，平沢晃，山上亘，進伸幸，青木大輔，金井弥栄．若年性子宮体がんのゲノム網羅的 DNA メチル化プロファイル．第77回日本癌学会学術総会，2018．
 7. 牧内里美，新井恵史，藏本純子，田迎，深町幸宏，高橋順子，平岡伸介，吉田輝彦，金井弥栄．組織学的に特記すべき所見を示さない肝に発生する病因不明の肝細胞がんのエピゲノム異常．第77回日本癌学会学術総会，2018．
 8. 亀山真一，新井恵史，田迎，伊藤菜々子，澁谷亜矢子，谷口浩和，吉田輝彦，金井弥栄．メチローム解析に基づいた胃がん特異的 DNA メチル化マーカーの探索．第107回日本病理学会総会，2018．
 9. Ohara K, Arai E, Takahashi Y et al. Genes involved in development and differentiation are commonly methylated in cancers derived from multiple organs: A single-institutional methylome analysis using 1007 tissue specimens. American Association of Cancer Reserach Annual Meeting 2017, 2017.
 10. 楊夢はん，新井恵史，坂本裕美，戸塚裕彦，谷口浩和，片井均，吉田輝彦，金井弥栄．胃がんにおけるゲノム・エピゲノム異常の統合解析．第76回日本癌学会学術総会，2017．
 11. 砂村英一郎，與谷卓也，新井恵史，田迎，助田葵，尾島英知，吉田輝彦，金井弥栄．高速液体クロマトグラフィーを用いた DNA メチル化解析に基づく肝発がんリスク評価．第76回日本癌学会学術総会，2017．
 12. 濱田賢一，新井恵史，河野隆志，高橋順子，深町幸宏，蔦幸治，渡辺俊一，吉田輝彦，淺村尚生，金井弥栄．肺腺がんの発がん過程におけるゲノム網羅的 DNA メチル化解析．第76回日本癌学会学術総会，2017．
 13. 尾原健太郎，新井恵史，深町幸宏，高橋順子，込山元清，藤元博行，吉田輝彦，金井弥栄．ホルマリン固定パラフィン包埋組織はゲノム網羅的 DNA メチル化解析に利用できる．第76回日本癌学会学術総会，2017．
 14. 津村功志，新井恵史，田迎，藤元博行，中川徹，本間之夫，吉田輝彦，金井弥栄．尿路上皮がん発生過程における DNA メチル化異常に基づく発がんリスク診断．第76回日本癌学会学術総会，2017．
 15. 藏本純子，新井恵史，田迎，舟橋伸昭，平本正樹，南茂隆生，高橋順子，尾島英知，安田和基，金井弥栄．非アルコール性脂肪性肝炎由来肝発がん過程におけるゲノム網羅的 DNA メチル化解析．第106回日本病理学会総会，2017．
 16. Arai E, Miura F, Totoki Y et al. Epigenome landscape of human normal purified hepatocytes: analysis by the International Human Epigenome Consortium (IHEC). American Association of Cancer Reserach Annual Meeting 2016, 2016.
 17. Arai E, Miura F, Totoki Y et al. Epigenome landscape of human normal purified hepatocytes and genome-epigenome interaction: analysis by the International Human Epigenome Consortium (IHEC). Tenth AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: From Biology to Therapeutics. 2016,
 18. 新井恵史．腎発がん過程におけるエピジェネティック異常(招待講演)．第62回日本病理学会秋期特別総会，2016．
 19. 尾原健太郎，新井恵史，尾島英知，蔦幸治，九嶋亮治，津田均，河野隆志，柴田龍弘，金井弥栄．発生・分化関連遺伝子は複数臓器のがんで共通してDNAメチル化修飾を受けている．第75回日本癌学会学術総会，2016．
 20. 尾原健太郎，新井恵史，尾島英知，蔦幸治，九嶋亮治，津田均，河野隆志，柴田龍弘，金井弥栄．発生・分化関連遺伝子は複数臓器のがんで共通してDNAメチル化修飾を受けている．第10回日本エピジェネティクス研究会年会，2016．
 21. 尾原健太郎，新井恵史，尾島英知，蔦幸治，九嶋亮治，津田均，河野隆志，柴田龍弘，金井弥栄．臓器横断的にエピジェネティック制御を受ける遺伝子の探索．第105回日本病理学会総会，2016．

他

〔図書〕(計13件)

1. Arai E, Yotani T, Kanai Y. D) DNA and Histone Methylation in Liver Cancer. In: DNA

- and Histone Methylation as Cancer Targets, pp437-460, ed. Kaneda A, Springer, 2017.
2. 新井恵史 . がんのエピゲノム異常 . 肝胆膵, 76(5): 859 -865, アークメディア, 2018.
 3. 新井恵史 . 個別化治療へ繋げる発がんエピゲノム研究. 細胞, 49(8): 21-25, ニュー・サイエンス社, 2017 .
 4. 新井恵史, 金井弥栄 . 腎癌 IX. 8. エピゲノム異常 . 日本臨牀 75/増刊 6「新腎・泌尿器癌(上)」: 417-421, 日本臨牀社, 2017 .
 5. 新井恵史, 與谷卓也, 金井弥栄 . 第 3 章. エピゲノム診断技術 1 節. 腎細胞がんにおける多層的オミックス解析と予後診断法 . 次世代がん治療研究最前線 (村上善則編), 317-326, エヌ・ティー・エス, 2017 .
 6. IHEC 国際科学運営委員会(新井恵史・抄訳) . 国際ヒトエピゲノムコンソーシアムの設立趣意と活動 . 実験医学増刊「エピゲノム研究-修飾の全体像の理解から先制・個別化医療へ」, 34(10): 18-24, 羊土社, 2016.
 7. 新井恵史 . エピゲノムの多様性把握を目指す国際連携 : IHEC で把握されたエピゲノムの多様性と発がん初期過程におけるエピゲノム変化 . 病理と臨床, 34(7): 702-707, 文光堂, 2016.
- 他

〔産業財産権〕

出願状況 (計 7 件)

名称 : Method for assessing risk of hepatocellular carcinoma
発明者 : KANAI, Yae, ARAI, Eri, YOTANI, Takuya, SUNAMURA, Ei-ichiro
権利者 : NATIONAL CANCER CENTER・SEKISUI MEDICAL CO., LTD.
種類 : 特許
番号 : PCT/JP2018/031092
出願年 : 2018 年
国内外の別 : 国内 (PCT 出願)
他

取得状況 (計 4 件)

名称 : Method for determining prognosis of renal cell carcinoma
発明者 : Yae Kanai, Eri Arai, Yuriko Nemoto, Takuya Yotani
権利者 : National Cancer Center, Sekisui Medical Co., Ltd
種類 : 特許
番号 : US10190172B2 (米国)
取得年 : 2019 年
国内外の別 : 国外
他

〔その他〕

慶應義塾大学医学部病理学教室金井研究室ホームページ
(<https://pathology.med.keio.ac.jp>)

6 . 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 金井 弥栄
ローマ字氏名 : KANAI, Yae

研究協力者氏名 : 尾原 健太郎
ローマ字氏名 : OHARA, Kentaro

研究協力者氏名 : 後藤 政広
ローマ字氏名 : GOTOH, Masahiro