

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20042

研究課題名(和文) 癌骨転移に対する新規治療法の開発

研究課題名(英文) Novel treatment for metastatic bone tumors

研究代表者

三輪 真嗣 (Miwa, Shinji)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：40753455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：RFPを遺伝子導入したヒト前立腺癌細胞PC-3(PC-3-RFP)を用いた。In vitro実験として、PC-3-RFP細胞をGSK-3阻害薬(SB216763, AR-A014418)で10日間刺激し、細胞のコロニー形成を評価したところ、GSK-3阻害薬は濃度依存的に腫瘍を抑制していた。また、in vivo実験としてヌードマウスの脛骨にPC-3-RFP細胞を注射することにより前立腺癌の骨転移モデルを作成し、GSK-3阻害薬を腹腔内投与したところ、腫瘍の蛍光面積、腫瘍の体積、腫瘍の重量は有意に抑制されていた。

研究成果の概要(英文)：The human prostate cancer PC-3 cells were genetically engineered to express RFP using a retrovirus. The cells were treated with SB216763 or AR-A014418 and evaluated by clonogenic assay. In the in vitro study, GSK-3 inhibitor inhibited proliferation of PC-3-RFP cells in a dose-dependent manner. PC-3-RFP cells in Matrigel were injected into the intramedullary cavity of the left tibia. One week after intratibial injection of cancer cells, the mice were treated by SB216763 or AR-A014418. GSK-3 inhibitors significantly reduced the fluorescent area of the tumor, tumor volume, and tumor weight.

研究分野：腫瘍

キーワード：骨転移 GSK-3 前立腺癌

1. 研究開始当初の背景

骨は悪性腫瘍の転移臓器として頻度が高く、骨転移は病的骨折、疼痛、脊髄圧迫による神経症状、高カルシウム血症など様々な問題を生じ、患者の QOL を著しく低下させる。血液やリンパの流れにより癌細胞は体内のあらゆる臓器に到達が可能であるが、転移巣が形成されるのは到達した癌細胞のうちのごくわずかである。1889年に Paget は、癌転移巣の形成が癌細胞と標的臓器の環境によって成立するという、「seed and soil theory」を提唱した。乳癌、前立腺癌は骨転移の頻度が高く、そのことは骨髄環境が乳癌細胞、前立腺癌細胞の生着、増殖、進展に適していることを示唆する。転移病変を形成するためには、癌細胞が原発巣から遊走して循環系に進入し (intravasation)、循環系で生存、標的臓器に到達し、脈管から抜け出して (extravasation) 標的臓器で増殖するといった多くの過程を要する。腫瘍細胞が骨に到達して腫瘍を形成して増殖するという過程をへて骨転移が進行する。近年の基礎研究により癌骨転移の機序が明らかになり、ゾレドロン酸やデノスマブなど近年の骨転移治療の進歩に大きく貢献している。

これまでに我々は GSK-3 β が骨肉腫モデルにおいて腫瘍の増殖に関わること、GSK-3 β 阻害薬が骨肉腫に対して抑制的に働くことを *in vitro*、*in vivo* 実験で示してきた (Shimozaki S, 2017)。また、GSK-3 β を抑制することにより前立腺癌の増殖が抑制されたことが報告されているが (Mazor M, 2004)、転移性骨腫瘍に対する GSK-3 阻害薬の有効性については明らかではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、GSK-3 β 阻害薬が転移性骨腫瘍に対してどのような作用を示すかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

ヒト前立腺癌細胞 PC-3 を用いた。レトロウイルスを用いて赤色蛍光タンパク (Red fluorescent protein: RFP) を PC-3 細胞に導入して赤色蛍光タンパクを発現する前立腺癌細胞 PC-3-RFP を作成した。

In vitro 実験として、 1×10^3 個の PC-3-RFP 細胞を 35mm のディッシュにまき、24 時間後に GSK-3 β 阻害薬である SB216763 または AR-A014418 で 10 日間刺激した (10, 25, and 50 μ M)。PC-3-RFP のコロニーをメタノールで固定し、クリスタルバイオレットで染色した。コロニーの面積を ImageJ (National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA) で評価した。生後 6~8 週の雄のヌードマウスの脛骨に骨孔を作成し、マトリゲル (BD Bioscience, San Jose, CA) 5 μ l と 5×10^5 個の PC-3-RFP 細胞を骨孔内に注射することにより前立腺癌の骨転移モデルを作成した。腫瘍の成長について、1 週毎に iBOX Scientia Small Animal Imaging System (UVP, LLC, Upland, CA) により腫瘍の蛍光領域を評価した。二次転移の評価として、5 週後に鼠

径リンパ節と肺を小動物用蛍光イメージング装置 OV100 により観察した。統計学的解析には analysis of variance (ANOVA) またはカイ二乗検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意ありと判定した。統計解析には EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University) を用いた。

4. 研究成果

GSK-3 β 阻害薬 AR-A014418, SB216763 で 10 日間刺激したところ、濃度依存的に増殖を抑制していた。PC-3-RFP 細胞をヌードマウス 36 匹の脛骨に注射し、1 週後にコントロール群 (12 匹)、AR-A014418 刺激群 (12 匹)、SB216763 治療群 (匹) に分類した。

蛍光イメージングによりコントロール群のマウスにおいて腫瘍の増大を継続的に観察した。一方、GSK-3 β 阻害薬で治療したマウスでは腫瘍の増殖が抑制されていた。5 週後の蛍光領域はコントロール群で 160.9 ± 27.3 mm²、AR-A014418 群で 70.9 ± 6.9 mm²、SB216763 群で 56.4 ± 11.1 mm² であった。腫瘍の体積はコントロール群で 1030.0 ± 227.6 mm³、AR-A014418 群で 485.1 ± 92.1 mm³、SB216763 群で 414.3 ± 99.2 mm³ であった。腫瘍の重量はコントロール群で 1.9 ± 0.3 g、AR-A014418 群で 0.8 ± 0.1 g、SB216763 群で 0.7 ± 0.2 g であった。

GSK-3 β のリンパ節転移、肺転移に対する影響の評価ではコントロール群 8 匹、AR-A014418 群 7 匹、SB216763 群 6 匹でリンパ節転移を観察した。また、肺転移をきたしたのはコントロール群の 1 匹のみであった。リンパ節、肺への二次転移については有意差を認めなかった。

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 33 件)

1. Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Elliott IA, Russell TA, Eckardt MA, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Temozolomide regresses a doxorubicin-resistant undifferentiated spindle-cell sarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX): precision-oncology nude-mouse model matching the patient with effective therapy. *J Cell Biochem.* 2018 May 8. [Epub ahead of print]
2. Higuchi T, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Takeuchi A, Kimura H, Miwa S, Abe K, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Treatment outcomes of the simple bone cyst: A comparative study of 2 surgical techniques using artificial bone substitutes. *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(18):e0572.

3. Higuchi T, Takeuchi A, Munesue S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Inatani H, Shimozaki S, Kato T, Aoki Y, Abe K, Taniguchi Y, Aiba H, Murakami H, Harashima A, Yamamoto Y, Tsuchiya H. Anti-tumor effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen on chondrosarcoma via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma and suppressing matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Med.* 2018 May;7(5):1944-1954.
4. Igarashi K, Kawaguchi K, Li S, Han Q, Tan Y, Gainor E, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Higuchi T, Oshiro H, Singh AS, Eckardt MA, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Recombinant methioninase combined with doxorubicin (DOX) regresses a DOX-resistant synovial sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model. *Oncotarget.* 2018 Apr 10;9(27):19263-19272.
5. Igarashi K, Li S, Han Q, Tan Y, Kawaguchi K, Murakami T, Kiyuna T, Miyake K, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Elliott IA, Russell TA, Eckardt MA, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Growth of doxorubicin-resistant undifferentiated spindle-cell sarcoma PDOX is arrested by metabolic targeting with recombinant methioninase. *J Cell Biochem.* 2018 Apr;119(4):3537-3544.
6. Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Singh AS, Eckardt MA, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Singh SR, Eilber FC, Hoffman RM. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R is a highly effective general therapeutic for undifferentiated soft tissue sarcoma patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse models. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Mar 18;497(4):1055-1061.
7. Igarashi K, Kawaguchi K, Li S, Han Q, Tan Y, Murakami T, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Singh AS, Eckardt MA, Nelson SD, Russell TA, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Singh SR, Eilber FC, Hoffman RM. Recombinant methioninase in combination with doxorubicin (DOX) overcomes first-line DOX resistance in a patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse model of undifferentiated spindle-cell sarcoma. *Cancer Lett.* 2018 Mar 28;417:168-173.
8. Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Li S, Han Q, Tan Y, Zhao M, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Elliott IA, Russell TA, Eckardt MA, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R combined with recombinant methioninase and cisplatin eradicates an osteosarcoma cisplatin-resistant lung metastasis in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model: decoy, trap and kill chemotherapy moves toward the clinic. *Cell Cycle.* 2018;17(6):801-809.
9. Takeuchi A, Suwanpramote P, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Higuchi T, Abe K, Tsuchiya H. Mid- to long-term clinical outcome of giant cell tumor of bone treated with calcium phosphate cement following thorough curettage and phenolization. *J Surg Oncol.* 2018 Jan 8.
10. Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake K, Miyake M, Li Y, Nelson SD, Dry SM, Singh AS, Elliott IA, Russell TA, Eckardt MA, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Temozolomide combined with irinotecan regresses a cisplatin-resistant relapsed osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) precision-oncology mouse model. *Oncotarget.* 2017 Dec 4;9(8):7774-7781.
11. Miwa S, Nishida H, Tsuchiya H. Current status of immunotherapy for sarcomas. *Immunotherapy.* 2017 Dec;9(16):1331-1338.
12. Miwa S, Shirai T, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Tada K, Kajino Y, Inatani H, Higuchi T, Abe K, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Risk factors for postoperative deep infection in bone tumors. *PLoS One.* 2017 Nov 9;12(11):e0187438.
13. Igarashi K, Kawaguchi K, Murakami T, Kiyuna T, Miyake K, Singh AS,

- Nelson SD, Dry SM, Li Y, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. High Efficacy of Pazopanib on an Undifferentiated Spindle-Cell Sarcoma Resistant to First-Line Therapy Is Identified With a Patient-Derived Orthotopic Xenograft (PDOX) Nude Mouse Model. *J Cell Biochem.* 2017 Sep;118(9):2739-2743.
14. Igarashi K, Kawaguchi K, Murakami T, Kiyuna T, Miyake K, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Nelson SD, Dry SM, Li Y, Singh AS, Miwa S, Odani A, Eilber FC, Tsuchiya H, Hoffman RM. A novel anionic-phosphate-platinum complex effectively targets an undifferentiated pleomorphic sarcoma better than cisplatin and doxorubicin in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX). *Oncotarget.* 2017 Jun 28;8(38):63353-63359.
 15. Inatani H, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, Higuchi T, Abe K, Taniguchi Y, Yamada S, Asai K, Otsuka T, Tsuchiya H. Do Mesenchymal Stem Cells Derived From Atypical Lipomatous Tumors Have Greater Differentiation Potency Than Cells From Normal Adipose Tissues? *Clin Orthop Relat Res.* 2017 Jun;475(6):1693-1701.
 16. Igarashi K, Kawaguchi K, Murakami T, Kiyuna T, Miyake K, Nelson SD, Dry SM, Li Y, Yanagawa J, Russell TA, Singh AS, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Intra-arterial administration of tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R regresses a cisplatin-resistant relapsed osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model. *Cell Cycle.* 2017 Jun 18;16(12):1164-1170.
 17. Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, Takeuchi A, Hayashi K, Yamamoto N, Mizukoshi E, Nakamoto Y, Kaneko S, Tsuchiya H. Phase 1/2 study of immunotherapy with dendritic cells pulsed with autologous tumor lysate in patients with refractory bone and soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2017 May 1;123(9):1576-1584.
 18. Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Murakami T, Miwa S, Nelson SD, Dry SM, Li Y, Singh AS, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Temozolomide combined with irinotecan caused regression in an adult pleomorphic rhabdomyosarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse model. *Oncotarget.* 2017 Mar 24;8(44):75874-75880.
 19. Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Murakami T, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H, Hoffman RM. Antimetastatic Efficacy of the Combination of Caffeine and Valproic Acid on an Orthotopic Human Osteosarcoma Cell Line Model in Nude Mice. *Anticancer Res.* 2017 Mar;37(3):1005-1011.
 20. Hayashi K, Yamamoto N, Shirai T, Takeuchi A, Kimura H, Miwa S, Higuchi T, Abe K, Taniguchi Y, Aiba H, Kiyohara H, Imai R, Ikeda H, Tsuchiya H. Sequential histological findings and clinical response after carbon ion radiotherapy for unresectable sarcoma. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017 Feb 6;2:41-45.
 21. Rosario MS, Hayashi K, Yamamoto N, Takeuchi A, Miwa S, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Functional and radiological outcomes of a minimally invasive surgical approach to monostotic fibrous dysplasia. *World J Surg Oncol.* 2017 Jan 5;15(1):1.
 22. Igarashi K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Murakami T, Miwa S, Nelson SD, Dry SM, Li Y, Singh A, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Eilber FC, Hoffman RM. Patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model of adult rhabdomyosarcoma invades and recurs after resection in contrast to the subcutaneous ectopic model. *Cell Cycle.* 2017 Jan 2;16(1):91-94.
 23. Tome Y, Yano S, Sugimoto N, Mii S, Bouvet M, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM. Use of αv Integrin Linked to GFP to Image Molecular Dynamics in Trafficking Cancer-Cell Emboli. *J Cell Biochem.* 2017 Jan;118(1):26-30.
 24. Tome Y, Kimura H, Sugimoto N, Tsuchiya H, Kanaya F, Bouvet M, Hoffman RM. The disintegrin echistatin in combination with doxorubicin targets high-metastatic human osteosarcoma overexpressing $\alpha v \beta 3$ integrin in chick embryo and nude mouse models. *Oncotarget.* 2016 Dec 27;7(52):87031-87036.
 25. Shimozaki S, Yamamoto N, Domoto T,

- Nishida H, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, Kato T, Aoki Y, Higuchi T, Hirose M, Hoffman RM, Minamoto T, Tsuchiya H. Efficacy of glycogen synthase kinase-3 β targeting against osteosarcoma via activation of β -catenin. *Oncotarget*. 2016 Nov 22;7(47):77038-77051.
26. Miwa S, Toneri M, Igarashi K, Yano S, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Hoffman RM. Real-Time In Vivo Confocal Fluorescence Imaging of Prostate Cancer Bone-Marrow Micrometastasis Development at the Cellular Level in Nude Mice. *J Cell Biochem*. 2016 Nov;117(11):2533-7.
27. Hayashi K, Niu X, Tang X, Singh VA, Asavamongkolkul A, Kawai A, Yamamoto N, Shirai T, Takeuchi A, Kimura H, Miwa S, Tsuchiya H. Experience of total scapular excision for musculoskeletal tumor and reconstruction in eastern Asian countries. *J Bone Oncol*. 2016 Oct 15;9:55-58.
28. Igarashi K, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Kimura H, Miwa S, Hoffman RM, Tsuchiya H. Non-toxic Efficacy of the Combination of Caffeine and Valproic Acid on Human Osteosarcoma Cells In Vitro and in Orthotopic Nude-mouse Models. *Anticancer Res*. 2016 Sep;36(9):4477-82.
29. Tome Y, Uehara F, Miwa S, Yano S, Mii S, Efimova EV, Bouvet M, Kimura H, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM. Efficacy of the Combination of a PARP Inhibitor and UVC on Cancer Cells as Imaged by Focus Formation by the DNA Repair-related Protein 53BP1 Linked to Green Fluorescent Protein. *Anticancer Res*. 2016 Aug;36(8):3821-6.
30. Tome Y, Yano S, Sugimoto N, Mii S, Uehara F, Miwa S, Bouvet M, Tsuchiya H, Kanaya F, Hoffman RM. Use of α v Integrin Linked to Green Fluorescent Protein in Osteosarcoma Cells and Confocal Microscopy to Image Molecular Dynamics During Lung Metastasis in Nude Mice. *Anticancer Res*. 2016 Aug;36(8):3811-6.
31. Takeuchi A, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Miwa S, Munesue S, Yamamoto Y, Tsuchiya H. Clinical relevance of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in myxoid liposarcoma. *BMC Cancer*. 2016 Jul 11;16:442.
32. Tome Y, Kimura H, Kiyuna T, Sugimoto N, Tsuchiya H, Kanaya F, Bouvet M, Hoffman RM. Disintegrin targeting of an α v β 3 integrin-over-expressing high-metastatic human osteosarcoma with echistatin inhibits cell proliferation, migration, invasion and adhesion in vitro. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):46315-46320.
33. Abe K, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Inatani H, Higuchi T, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Balancing Prolonged Survival with QoL Using Low-dose Pazopanib Maintenance: A Comparison with the PALETTE Study. *Anticancer Res*. 2016 Jun;36(6):2893-7.
- (学会発表)(計 10 件)
1. 三輪真嗣, 土屋弘行. 難治性肉腫に対する樹状細胞を用いた免疫療法についての検討. 第 26 回がん転移学会 (大阪, 2017 年 7 月 27, 28 日)
 2. 三輪真嗣, 白井寿治, 山本憲男, 林克洋, 武内章彦, 土屋弘行. 骨腫瘍における術後感染の危険因子とヨード担持インプラントの有効性. 第 50 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (東京, 2017 年 7 月 13, 14 日)
 3. 三輪真嗣, 西田英司, 丹沢義一, 武内章彦, 山本憲男, 土屋弘行. 難治性肉腫に対する樹状細胞を用いた臨床試験. 第 50 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (東京, 2017 年 7 月 13, 14 日)
 4. Miwa S, Shirai T, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Tada K, Kajino Y, Higuchi T, Abe K, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Deep Infection After Bone Tumor Surgery: Risk Factors And New Preventive Technology. 18th EFORT Annual Congress. (Vienna, Austria, May 31-June 2, 2017)
 5. Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Higuchi T, Abe K, Taniguchi Y, Tsuchiya H. A novel combined radiological method for evaluation of the response to chemotherapy for primary bone sarcoma. 19th International Society of Limb Salvage General Meeting (Kanazawa, Japan, May 10-12, 2017)
 6. Miwa S, Shirai T, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Tada K, Kajino Y, Higuchi T, Abe K, Taniguchi Y, Tsuchiya H. Deep infection after

- bone tumor surgery: risk factors and new preventive technology. 19th International Society of Limb Salvage General Meeting (Kanazawa, Japan, May 10-12, 2017)
7. 三輪真嗣, 土屋弘行. 骨転移病変に対する液体窒素処理骨を用いた再建術の検討. 第 25 回がん転移学会(米子市, 2016 年 7 月 21, 22 日)
 8. 三輪真嗣, 山本憲男, 林克洋, 武内章彦, 稲谷弘幸, 樋口貴史, 阿部健作, 谷口悠太, 土屋弘行. 骨軟部病変の良悪性鑑別における 18F-FDG-PET の有用性の検討. 第 49 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会(東京, 2016 年 7 月 14, 15 日)
 9. Miwa S, Uehara F, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Hoffman RM, Tsuchiya H. Fluorescence-guided surgery improves outcome in an orthotopic osteosarcoma nude-mouse model. 17th EFORT Annual Congress. (Geneva, Switzerland, June 1-3, 2016)
 10. Miwa S, Uehara F, Kimura H, Hayashi K, Yamamoto N, Hoffman RM, Tsuchiya H. Efficacy of fluorescence-guided surgery on primary human osteosarcoma. 2016 AAOS Annual Meeting (Orlando, Florida, March 1-5, 2016)

6. 研究組織

(1)研究代表者

三輪 真嗣(MIWA, Shinji)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号:40753455

(2)研究分担者

土屋 弘行(TSUCHIYA, Hiroyuki)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 40227434