

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10541

研究課題名(和文) 網羅的遺伝子発現解析に基づいた甲状腺未分化癌の分子機構の解明と新規治療戦略の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular mechanism of anaplastic transformation by comprehensive gene expression analysis and development of novel therapeutic strategies for anaplastic thyroid cancer

研究代表者

伊藤 研一 (Ito, Ken-ichi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10334905

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)：難治性稀少癌である甲状腺未分化癌の新規治療戦略開発を目指し、未分化転化の分子生物学的機序を解析した。臨床検体の網羅的遺伝子発現解析で転写調節因子PATZ1を同定し、正常甲状腺濾胞上皮細胞株と分化癌細胞株でPATZ1を抑制すると、細胞の増殖、遊走、浸潤能が増加し、未分化癌細胞株でPATZ1を強制発現させると、細胞増殖、遊走、浸潤能の低下が認められ、さらに、uPAやMMPs活性のPATZ1による制御が*in vitro*で示された。一方、臨床検体での解析でも甲状腺腫瘍の脱分化の進展に伴うPATZ1発現の低下が認められ、PATZ1が甲状腺濾胞上皮細胞の発癌と脱分化に抑制的に関与している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

甲状腺癌未分化癌は極めて悪性度が高いにも関わらず、orphan diseaseでもあり治療戦略の開発が進んでいない。今回の研究結果から、転写調節因子PATZ1の発現低下が甲状腺濾胞上皮細胞の癌化や甲状腺癌の脱分化を促進していることが示された。濾胞上皮細胞や分化癌細胞でPATZ1の発現が低下する機序は不明であるが、PATZ1の発現を維持、または回復させることで、甲状腺癌の進展の抑制や「未分化転化」の制御が得られる可能性が示唆され、未分化癌に対する新たな治療戦略創出の端緒となる知見が得られた。今後、PATZ1の制御機構が解明できれば、甲状腺癌患者の予後改善に向けた臨床応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：To develop a novel therapeutic strategy for anaplastic thyroid cancer, we analyzed molecular mechanism of anaplastic transformation of thyroid cancer. We identified a transcriptional regulatory factor, PATZ1, by comprehensive gene expression analysis of clinical specimens. Suppression of PATZ1 in normal thyroid follicular epithelial cell line and differentiated cancer cell line increased cell proliferation, migration, and invasion. In contrast, the introduction of PATZ1 gene in anaplastic thyroid cancer cell lines decreased cell proliferation, migration, and invasion of the cells. Besides, the regulation of uPA and MMPs activity by PATZ1 was demonstrated *in vitro*. On the other hand, the analysis of clinical specimens also showed a decrease in PATZ1 expression in parallel with the progression of the dedifferentiation of thyroid tumors. These results indicated that PATZ1 might be suppressively involved in carcinogenesis and the dedifferentiation of thyroid follicular epithelial cells.

研究分野：外科腫瘍学(甲状腺癌・乳癌)

キーワード：甲状腺癌 未分化癌 未分化転化 新規治療戦略 網羅的遺伝子発現解析 稀少癌 分子腫瘍学 浸潤

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

本邦では年間約2万人が甲状腺癌に罹患し、その約1割の約1800人が死亡している。甲状腺癌の多くは比較的予後の良い分化癌(乳頭癌、濾胞癌)であるが、甲状腺癌の約2%を占めるに過ぎない未分化癌が、甲状腺癌による死亡の約50%を占めており、その予後はきわめて不良である。未分化癌は診断確定後の平均生存期間は約6ヶ月であり、有効性が証明された化学療法剤はなく放射線感受性も低い。また、「orphan disease」でもあるため、いまだ治療法は確立されていない。当科の過去25年間の症例の解析でも、その治療成績には全く改善が認められていない(①)。一方、未分化癌は緩徐に進行する分化癌が「未分化転化」して発生してくることが知られている。「未分化転化」が起こると腫瘍は短期間に増大すると同時に遠隔転移を生じることから、「未分化転化」に伴い癌細胞の分子生物学的性質が大きく変化していることが推測されるが、未だその詳細は解明できていなかった。

我々は、未分化癌の新規治療戦略の開発のためには、「未分化転化」の分子生物学的機序の解析が必須であり、そこから治療戦略の端緒が得られると考え研究を継続してきた。これまでに、臨床組織の免疫組織染色の解析で、未分化癌では糖転移酵素 GalNAcT3 やサイログロブリンの発現が有意に低下していることを報告し(②)、また、培養細胞株を用いた *in vitro* での解析で、甲状腺未分化癌細胞株では、EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule) やタイトジャンクションタンパク質である claudin-7 の発現の増加、CD44 の variant isoform (CD44v3 や v6) の発現増加および ALDH1 活性の上昇を認め、臨床未分化癌組織でも EpCAM、CD44v3 の発現増加を認めることを報告したが(③)、「未分化転化」の鍵となる分子を同定するには至らず、研究を継続していた。

## 2. 研究の目的

未分化癌が頸部で増大すると、呼吸困難、嚥下不能、腫瘍からの浸出液や出血に対する処置が終末期まで必要となり、時には大血管の破綻による突然死もあり、極めて悲惨な経過を辿る患者が少なくなく、患者の身体的・心理的負担に加え、家族や医療者の心理的負担も大きく、人道的な観点からも新規治療戦略の開発が必須と考えられる。

そこで本研究では、未分化癌の新規治療戦略の開発に繋がる知見を得るために、「未分化転化」の分子生物学的機序を解析することを目指した。具体的には、臨床病理学的に分化型甲状腺癌からの未分化転化が確認できる臨床検体から、マイクロダイセクション法を用いて「分化癌部」と「未分化癌に転化した部分」を採取し、「未分化転化」の過程での「遺伝子発現変化」をマイクロアレイ法を用いて網羅的に解析し、分化型甲状腺癌が「未分化転化」をおこす過程で重要な役割を果たす遺伝子を同定し、同定された遺伝子の機能解析を *in vitro* で行い、「未分化転化」の分子生物学的機構を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

- (1) 当院で手術を行った4症例の甲状腺未分化癌の切除検体から、レーザーマイクロダイセクション法を用いて「分化癌部」と「未分化癌部」を切り出し、RNAを抽出する。抽出したRNAを用いてマイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析を行った。
- (2) 「分化癌部」と「未分化癌部」で大きな発現の変動が認められた遺伝子を抽出した。
- (3) 上記で抽出された遺伝子産物(タンパク)が、実際に未分化癌臨床検体で発現しているか、免疫組織染色で確認した。
- (4) 臨床検体の「分化癌部」と「未分化癌部」で、発現の変化が確認された遺伝子の機能解析を、不死化正常甲状腺濾胞上皮細胞(Nthy-ori 3-1)、分化癌細胞株(TPC-1、FTC-133)、未分化癌細胞株(ACT-1、FRO)を用いて、siRNAを用いた遺伝子発現抑制、または遺伝子導入による

強制発現を行い、細胞の増殖能、遊走能、浸潤能が変化するか、増殖アッセイ、スクラッチ法、浸潤アッセイで定量的に解析した。また、形態変化の誘導の有無を、通常の培養プレート上、マトリゲル上でそれぞれ観察した。

(5) 上記アッセイで変化が認められた場合には、増殖や浸潤に関与する分子の発現をウェスタンブロット法で解析した。

#### 4. 研究成果

(1) 臨床未分化癌検体の「分化癌部」と「未分化癌部」の網羅的遺伝子発現解析

未分化癌 4 症例の切除検体の「分化癌部」と「未分化癌部」の遺伝子発現を、マイクロアレイ法で網羅的に解析し、転写調節因子 PATZ1 (POZ (BTB) and AT hook containing zinc finger 1, ZNF278) の発現が、全症例の「未分化癌部」で著明に発現が上昇していることが観察された。

文献的に検索すると、PATZ1 は複数の悪性腫瘍において、癌遺伝子または癌抑制遺伝子として機能していることや、p53 と複合体を形成して機能することが報告されていた。そこで、以後は、転写調節因子 PATZ1 に焦点を当てて解析を行った。

(2) 臨床甲状腺腫瘍検体での PATZ1 の発現 (表 1)

当院で甲状腺腫瘍の手術を行った 82 例、160 検体を用いて、免疫組織染色法で PATZ1 の発現を評価した。対象の内訳は、非腫瘍部甲状腺 50 例、腺腫様甲状腺腫 (過形成) 18 例、濾胞腺腫 5 例、乳頭癌 39 例、濾胞癌 8 例、低分化癌 12 例、未分化癌

表 1 甲状腺腫瘍での PATZ1 の発現

Histological type		NT	AG	FA	PTC	FTC	PDTC	ATC
		(N = 50)	(N = 18)	(N = 5)	(N = 39)	(N = 8)	(N = 12)	(N = 28)
PATZ1	positive (%)	50 (100)	18 (100)	4 (80.0)	35 (89.7)	5 (62.5)	7 (58.3)	3 <sup>*)</sup> (10.7)
	negative (%)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	4 (37.5)	3 (37.5)	5 (41.7)	25 (89.3)

NT; normal thyroid gland, AG; adenomatous goiter, FA; follicular adenoma, PTC; papillary thyroid cancer, FTC; follicular thyroid cancer, PDTC; poorly differentiated thyroid cancer, ATC; anaplastic thyroid cancer.

\* $p < 0.01$  vs. NT/AG, <sup>†</sup> $p < 0.01$  vs. DTC (PTC/FTC), <sup>‡</sup> $p < 0.01$  vs. PDTC.

28 例。非腫瘍部、腺腫様甲状腺腫は全例で核に PATZ1 発現を認めた。PATZ1 陽性率は、乳頭癌 89%、低分化癌 58.3%、未分化癌 10.7%と、脱分化の進行とともに低下しており、未分化癌では有意に PATZ1 の核での発現が低下していた。

(3) 甲状腺培養細胞株での PATZ1 および関連分子の発現

PATZ1 の機能解析を行うに際し、用いる細胞株での PATZ1 の発現と局在を確認した (図 1)。まず、蛍光免疫染色で、PATZ1 の局在 (緑色) を解析したところ、不死化正常濾胞上皮細胞 (Nthy-ori 3-1) では核に強い発現が認められ、細胞質にも発現が認められた。分化癌細胞株 (TPC-1、FTC-133) では核での発現が減少し、未分化癌細胞株 (ACT-1、FRO) ではさらに減少していた (図 1A)。ウェスタンブロットでも、Nthy-ori 3-1 と TPC-1 の核分画に強い PATZ1 発現が認められ (図 1B)、これらの細胞株の PATZ1 発現がヒト臨床組織と同様の状態であることが確認できた。p53 の発現を蛍光免疫染色で解析したところ、mutant p53 を有する FTC133 では発現を認めた。SV40 導入により不死化されてい

図 1 用いた細胞株での PATZ1 発現と局在および形態への作用

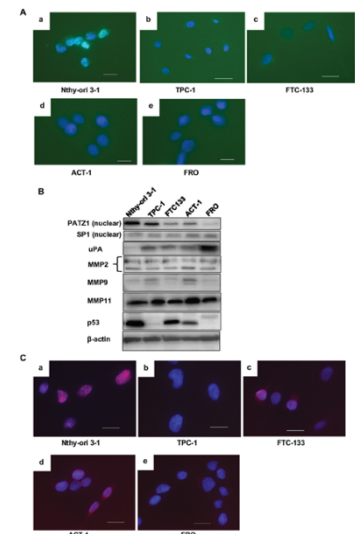


図 2 不死化正常濾胞上皮細胞での PATZ1 抑制の形態への作用

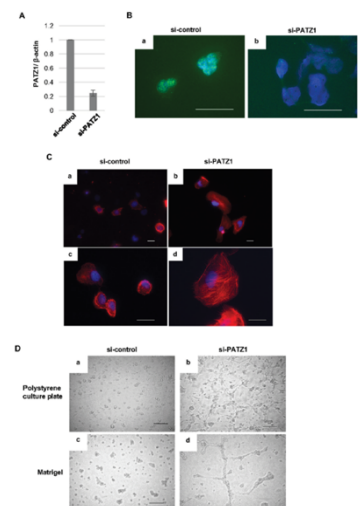
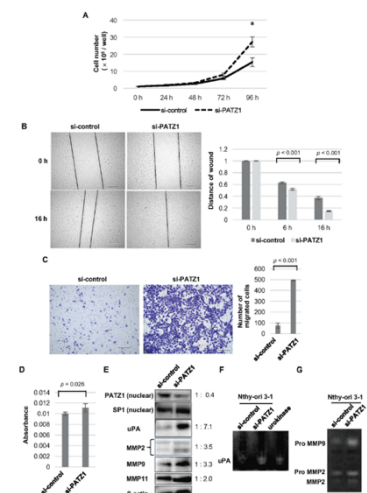


図 3 不死化正常濾胞上皮細胞での PATZ1 抑制が細胞の増殖、遊走、浸潤に及ぼす効果



る Nthy-ori 3-1 でも発現が認められた (図 1C)。

#### (4) 不死化正常濾胞上皮細胞株での PATZ1 の機能解析

不死化正常濾胞上皮細胞 (Nthy-ori 3-1) の PATZ1 発現を siRNA を用いて抑制した場合の変化を解析した (図 2)。siRNA による PATZ1 発現の抑制は、RT-PCR (図 2A)、蛍光抗体法 (図 2B、緑が PATZ1) で確認した。Nthy-ori 3-1 で、PATZ1 を抑制すると細胞の形態変化が誘導されたが、この際に F-actin (図 2C、赤が F-actin) の明瞭化と細胞径増大が観察された。さらに、siRNA で PATZ1 を抑制すると Nthy-ori 3-1 細胞の形態は、通常の培養プレート上では紡錘状に変化した、細胞外基質や増殖因子などを含むマトリゲル上では、細胞間の架橋形成が誘導された (図 2D)。また、PATZ1 発現を抑制すると、細胞増殖能は有意に増加し (図 3A)、スクラッチ法で解析した遊走能 (図 3B)、chamber migration 法で解析した遊走能 (図 3C)、chamber invasion 法で解析した浸潤能 (図 3D) とともに、有意な増加が認められた。そこで次に、細胞の遊走や浸潤に促進的に関与する urokinase-type plasminogen activator (uPA)、および matrix metalloproteinase (MMP) の発現と活性を解析したところ、PATZ1 の抑制により、uPA、MMP2、MMP9 の発現と活性の増加が誘導された (図 3E, F, G)。これらの結果から、正常濾胞上皮細胞で PATZ1 細胞の増殖、遊走及び浸潤を抑制的に制御していると考えられた。

#### (5) 分化癌細胞株での PATZ1 の機能解析

分化癌細胞株 (TPC-1, FTC-133) の PATZ1 の核内での発現を siRNA により抑制すると uPA および MMPs の発現は、両細胞株で増加し (図 4A)、細胞増殖の促進 (図 4B, C)、遊走能 (図 4D)、浸潤能 (図 4E) の増加が認められた。

#### (6) 未分化癌細胞株での PATZ1 の機能解析

未分化癌細胞株 (ACT-1, FRO) では、定常状態での PATZ1 発現が正常濾胞上皮細胞や分化癌細胞株より低いので、未分化癌細胞株に pcDNA3-Flag-PATZ1 を導入して PATZ1 を強制発現させた時に誘導される変化を解析した (図 5)。強制発現させた PATZ1 の発現は、Flag により確認した。未分化癌細胞株で PATZ1 を強制発現させると、uPA および MMPs の発現も低下した (図 5A)。PATZ1 を強制発現させると、未分化癌細胞株の増殖能は有意に低下し (図 5B, C)、細胞遊走能の有意な低下と浸潤能の低下が誘導された (図 5D, E)。

#### (7) 甲状腺腫瘍組織での uPA・MMPs の発現解析

これまでの *in vitro* での解析で、PATZ1 が uPA や MMPs を抑制的に制御している可能性が考えられたので、表 1 に提示した臨床検体を用いて、uPA、MMP2、MMP9 の発現を免疫組織染色法で解析した。uPA、MMP2、MMP9 は、非腫瘍部、腺腫様甲状腺腫のほぼ全例で陰性であったが、低分化癌、未分化癌では発現が陽性の症例の割合が高く (表 2)、PATZ1 と uPA

図 4 分化癌細胞株で PATZ1 抑制が細胞の増殖、遊走、浸潤に及ぼす効果

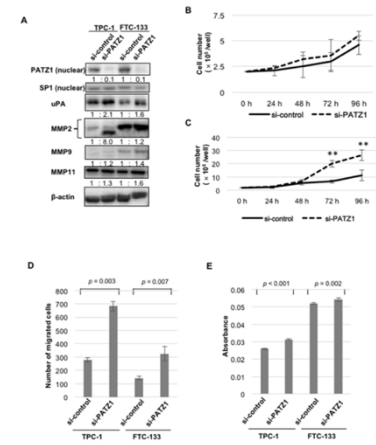


図 5 未分化癌細胞株で PATZ1 強制発現が細胞の増殖、遊走、浸潤に及ぼす効果

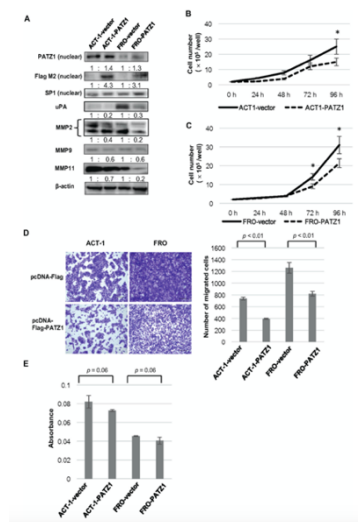
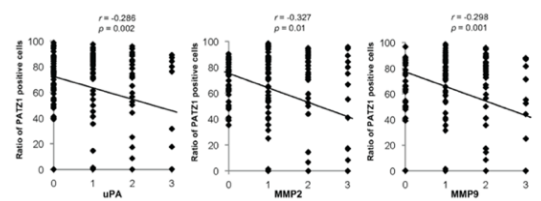


表 2 臨床甲状腺腫瘍組織での PATZ1、uPA、MMPs の発現

Histological type	NT (N=59)	AG (N=18)	FA (N=5)	FTC (N=39)	FTC (N=8)	PDTC (N=12)	ATC (N=28)
PATZ1	positive	50 (100%)	18 (100%)	4 (80%)	35 (89.7%)	5 (62.5%)	7 (25%)
	negative	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	4 (10.3%)	3 (41.7%)	3 (89.3%)
uPA	positive	0 (0%)	17 (94.4%)	4 (80%)	19 (48.7%)	6 (75%)	12 (60.7%)
	negative	50 (100%)	1 (5.6%)	1 (20%)	19 (48.7%)	2 (25%)	0 (17.9%)
MMP2	positive	0 (0%)	2 (11.1%)	4 (80%)	29 (74.4%)	6 (75%)	12 (82.1%)
	negative	50 (100%)	16 (88.9%)	1 (20%)	10 (25.6%)	2 (25%)	0 (17.9%)
MMP9	positive	1 (2%)	2 (11.1%)	4 (80%)	30 (76.9%)	5 (62.5%)	10 (71.4%)
	negative	49 (98%)	16 (88.9%)	1 (20%)	9 (23.1%)	3 (37.5%)	2 (14.3%)

NT; normal thyroid gland, AG; adenomatous goiter, FA; follicular adenoma, FTC; follicular thyroid cancer, PDTC; poorly differentiated thyroid cancer, ATC; anaplastic thyroid cancer.

図 6 甲状腺腫瘍組織での PATZ1 発現と uPA、MMPs の発現の相関





および MMPs 発現の間には有意な負の相関が認められた (図 6)。

#### (8) 臨床検体での p53・PATZ1 の発現解析

PATZ1 は p53 と複合体を形成することが知られており、一方甲状腺未分化癌では p53 変異が増加することが知られているので、臨床甲状腺腫瘍検体で p53 と PATZ1 の発現を解析した。脱分化が進行した低分化癌、未分化癌で p53 陽性症例の割合が増加していた (表 3)。しかし、脱分化の進行に伴って認められる PATZ1 の発現低下は、p53 変異の有無に関わらず認められており、脱分化に伴う PATZ1 発現の低下は、p53 に依存しない可能性が考えられた (図 7)。

#### (9) 得られた知見のまとめおよび考察と臨床における意義

正常甲状腺濾胞上皮細胞株、および分化癌細胞株で PATZ1 を抑制すると、細胞の増殖、遊走、浸潤能が増加し、未分化癌細胞株で PATZ1 を強制発現させると、細胞増殖、遊走、浸潤能の低下が認められた。さらに、細胞の遊走や浸潤に必須である uPA や MMPs 活性の PATZ1 による抑制的制御が *in vitro* で示された。一方、臨床検体での解析でも、甲状腺腫瘍の脱分化の進展に伴い、PATZ1 の発現の低下が認められ、PATZ1 が甲状腺濾胞上皮細胞の発癌と脱分化に関与している可能性が裏づけ

られた。さらに、PATZ1 による濾胞上皮細胞の形質転換や脱分化には、u-PA や MMPs が関与していることが示された。甲状腺癌の脱分化の進展を PATZ1 が抑制的に制御することは、既報告が 1 編あるが (4)、正常濾胞上皮細胞での形質変化や uPA、MMPs との関連の報告はなく新規知見と考えられた。また、脱分化の進行に伴う PATZ1 発現低下は、p53 の変異の有無に関わらず認められた。臨床的にも、p53 変異を有さない未分化癌は珍しくなく、甲状腺癌では p53 に依存しない機序で脱分化が生ずる可能性を示唆する結果であった。

今回の研究結果からは、転写調節因子 PATZ1 の発現低下が甲状腺濾胞上皮細胞の癌化や甲状腺癌の脱分化を促進していると考えられた。PATZ1 の発現を維持する、または回復させることで、甲状腺癌の進展の抑制や「未分化転化」の制御が得られる可能性が示唆され、未分化癌に対する新たな治療戦略の創出と臨床応用に繋がる可能性が期待できる。

#### <引用文献>

- ① Ito K, et al. Multimodality therapeutic outcomes to anaplastic thyroid carcinoma: An improved survival in subgroups of patients with localized primary tumors. *Head & Neck*. 34: 230-237, 2012.
- ② Mochizuki Y, Ito K, et al. Expression of polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase-3 and its association with clinicopathological factors in thyroid carcinomas. *Thyroid*. 23: 1553-1560, 2013.
- ③ Okada T, Nakamura T, Ito K, et al. Coexpression of EpCAM, CD44 variant isoforms and claudin-7 in anaplastic thyroid carcinoma. *PLoS One*. 9:e94487, 2014.
- ④ Chiappetta G, Valentino T, et al., PATZ1 acts as a tumor suppressor in thyroid cancer via targeting p53-dependent genes involved in EMT and cell migration. *Oncotarget*. 6:5310-5323, 2015.

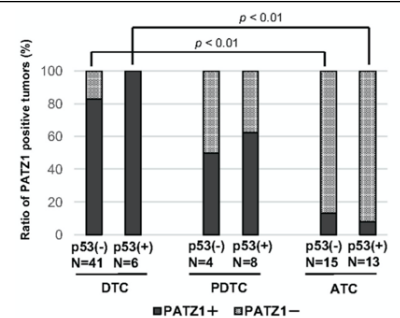
表 3 臨床甲状腺腫瘍組織での p53 の発現

Histological type		NT (N = 50)	AG (N = 18)	FA (N = 5)	PTC (N = 39)	FTC (N = 8)	PDTC (N = 12)	ATC (N = 28)
p53	positive (%)	0 (0)	0 (0)	2 (40.0)	6 (15.4)	0 (0)	8 (66.7)	13** (46.4)
	negative (%)	50 (100)	18 (100)	3 (60.0)	33 (84.6)	8 (100)	4 (33.3)	15 (53.6)

NT; normal thyroid gland, AG; adenomatous goiter, FA; follicular adenoma, PTC; papillary thyroid cancer, FTC; follicular thyroid cancer, PDTC; poorly differentiated thyroid cancer, ATC; anaplastic thyroid cancer.

\*p < 0.01 vs. NT/AG, \*\*p < 0.01 vs. DTC (PTC/FTC).

図 7 甲状腺癌臨床検体での p53 変異と PATZ1 発現



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Iesato A, Nakamura T, Izumi H, Uehara T, Ito K	4. 巻 8
2. 論文標題 PATZ1 knockdown enhances malignant phenotype in thyroid epithelial follicular cells and thyroid cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 82754-82772
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.19787	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 伊藤研一, 金井祐起子, 清水忠文, 相馬藍, 竹腰大也, 大場崇旦, 伊藤勅子, 金井敏晴, 前野一真
2. 発表標題 甲状腺癌培養細胞株を用いた分子標的薬耐性機序の解析
3. 学会等名 第 30 回日本内分泌外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iesato A, Nakamura T, Izumi H, Uehara T, Ito K
2. 発表標題 PATZ1 promotes migration and invasion of thyroid cancer cells through upregulation of the activity of plasminogen activator and matrix metalloproteinases
3. 学会等名 American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ito K
2. 発表標題 Insights of TKI use for thyroid cancer in Japan
3. 学会等名 Sorafenib DTC Medical Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 家里明日美、大野晃一、大場崇旦、福島優子、伊藤勅子、金井敏晴、前野一真、伊藤研一
2. 発表標題 転写調節因子PATZ1のuPAやMMP familyを介した甲状腺癌の遊走・浸潤への関与
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 家里明日美、中村輝郎、大場崇旦、大野晃一、福島優子、伊藤勅子、金井敏晴、前野一真、和泉弘人、伊藤研一
2. 発表標題 PATZ1はuPAやMMPの発現調節を介して、甲状腺濾胞上皮細胞の遊走・浸潤に関与する
3. 学会等名 第29回日本内分泌外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 家里明日美、大場崇旦、三浦健太郎、和泉弘人、伊藤研一
2. 発表標題 転写調節因子PATZ1は、甲状腺濾胞上皮細胞の発癌や、甲状腺癌細胞の遊走や浸潤に関与する
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 家里明日美、大場崇旦、三浦健太郎、伊藤勅子、前野一真、中村輝郎、北沢将人、和泉弘人、伊藤研一
2. 発表標題 PATZ1はp53 の発現状況にかかわらず、甲状腺癌において癌抑制遺伝子として機能する
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 家里明日美、中村輝郎、千野辰徳、山本佳那、大場崇旦、伊藤勅子、金井敏晴、前野一真、和泉弘人、伊藤研一
2. 発表標題 転写調節因子PATZ1は甲状腺濾胞上皮や甲状腺癌において癌抑制遺伝子的に機能する
3. 学会等名 第50回日本甲状腺外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	家里 明日美  (Iesato Asumi)		
研究協力者	中村 輝郎  (Nakamura Teruo)		
研究協力者	和泉 弘人  (Izumi Hiroto)		
研究協力者	上原 剛  (Uehara Takeshi)		