

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390292

研究課題名（和文）発症分子機構に基づいた小児固形腫瘍における疾患特異的な新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of disease specific novel therapeutic strategy of pediatric solid tumors based on the molecular pathogenesis

研究代表者

滝田 順子（TAKITA JUNKO）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00359621

研究成果の概要（和文）：難治性小児固形腫瘍の発症分子機構を解明し、新たな標的分子薬を開発することを目的に小児固形腫瘍419検体につきSNPアレイによる網羅的ゲノム解析を行った。その結果、神経芽腫の複数例において2p23上の*ALK*が高度増幅を来していることを見出し、さらに神経芽腫新鮮腫瘍の約6%、細胞株の約30%に*ALK*の機能獲得型変異を検出した。これらの結果より、*ALK*は神経芽腫の標的分子の一つであることが判明し、治療の標的となりうるものが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：To explore molecular pathogenesis and identify therapeutic gene targets of pediatric solid tumors, we performed genome-wide copy number analysis of 419 pediatric solid tumors using SNP-genotype microarrays. High-grade amplifications of 2p23 involving *ALK* locus were identified in several neuroblastoma cases. Of note, oncogenic mutations of *ALK* were also found in approximately 6% of fresh tumors and 30% of cell lines. Thus, our findings implicate that *ALK* is one of the gene targets of neuroblastoma and have potential as tractable targets for this intractable disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：小児科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児悪性腫瘍・神経芽腫・Ewing肉腫・横紋筋肉腫・ALK遺伝子・SNPアレイ

1. 研究開始当初の背景

近年、集学的治療の進歩により小児がんの治療成績は目覚ましい進歩を遂げ、総じて70%の治癒率が得られるようになった。その結果、小児がんを克服した長期生存者の割合が急増し、治療に伴う成長発達障害、内分泌障害、2次がんの発生などQOLを低下させる様々な副作用が

問題となってきた。このような副作用を回避するために最近、細胞遺伝学的に予後良好群に分類される小児がんに対しては治療を軽減する試みがなされるようになってきたが、大部分が予後不良群に分類される小児固形腫瘍に対しては、治療成績の向上が現時点における最優先課題であり、副作用の軽減を目指した

治療は後回しにせざるを得ない。一生のうちあらゆる臓器が急速に発達する小児期に強力な化学療法や放射線療法を受けることが、その後の成長発達に極めて重大な影響を与えることは明白であり、正常組織への影響を最小限にとどめた、かつ抗腫瘍効果が著しく高い新たな治療法の開発が小児固形腫瘍の克服のためには必須と考えられる。そのためには、腫瘍細胞への攻撃の選択性が高い分子標的薬の導入が最も効果的であり実現的と考えられるが、このような新規薬剤開発の基盤となる小児固形腫瘍の発症分子機構の研究は、その希少性から国内外の研究動向をみても成人癌にくらべて著しく立ち遅れている。

2. 研究の目的

小児の代表的な固形腫瘍である神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、肝芽腫およびラブドイド腫瘍について、SNP アレイなどゲノムワイドな手法を駆使して、発症や進展に関与する新規がん関連遺伝子を同定し、発症分子機構を解明する。これらの成果を基盤として最終的には疾患特異的な新たな分子標的療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

1. Affymetrix 社 250K/500K GeneChip microarray を用いたゲノム異常の網羅的探索：

検体としては、神経芽腫、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫、ラブドイド腫瘍、脳腫瘍を含む難治性小児固形腫瘍臨床体 419 検体を用いた。腫瘍試料から抽出したゲノム DNA を適切な制限酵素で消化し、断端に共通のアダプターを付加した後、PCR により増幅する。PCR 産物の精製後に DNaseI 処理によりさらに断片化し、biotin ラベルをした後、GenChip 50K/250K アレイ上でハイブリダイゼーションを行う。我々が開発した CNAG/AsCNAR アルゴリズムを用いてデータを分析し、平均解像度 24kb~6kb でゲノム全域にわたる網羅的なゲノムコピー数の解析を行った。

2. 標的遺伝子の同定と遺伝子性状の解析：

解析した腫瘍におけるゲノムコピー数の変化のうちホモ欠失、LOH、UPD、gain および amplification の共通領域内に存在する遺伝

子(群)につき、FISH 解析、real-time PCR 解析を行った。また Heteroduplex mobility assay 法、直接塩基配列決定法による変異解析により、腫瘍化との関連性のさらなる検証を行った。さらに培養細胞とヌードマウスを用いて、標的遺伝子の性状解析を試みた。

(倫理面への配慮)

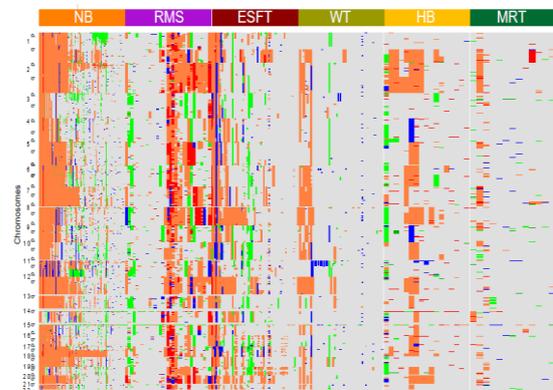
本研究で行った臨床検体を用いた実験は、東京大学の倫理審査委員会にて審査され、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(2003年3月)」を遵守することを条件に承認された。検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って本研究を実施した。

4. 研究成果

1) 小児固形腫瘍における Molecular allele-karyotype

アレル別のコピー数の変化に基づいた各染色体領域の増幅や欠失を molecular allele-karyotype と呼ぶ。GenChip 100K/500K アレイを用いて、小児固形腫瘍計 419 検体の(細胞株を含む)における molecular allele-karyotyping を行った。その結果、それぞれの疾患ごとにゲノム変異の傾向が異なり、ゲノム変異のパターンの差が悪性形質の表現型に強く関与していることが確認された(図 1)。小児固形腫瘍では全体として染色体の増加が欠失よりも高頻度に起こっている傾向が見られた。また 2q、20q の増幅や染色体 7 番の増幅など疾患に共通するゲノム変異も複数検出されており、これらの領域にはがん腫を超えて小児固形腫瘍の発生に関与する遺伝子が存在する可能性が考えられた。

図 1 小児固形腫瘍における molecular allele-karyotypes



2) 神経芽腫における molecular allelo-karyotype

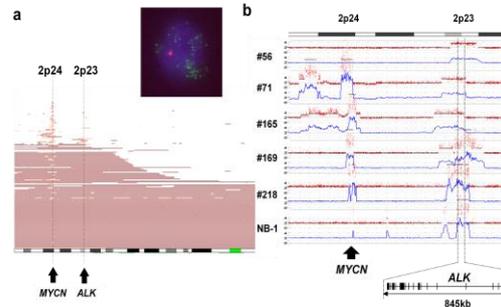
新鮮腫瘍 215 例中 50 例が *MYCN* 増幅群であり、残り 165 例が *MYCN* 非増幅群であった。*MYCN* 増幅群、非増幅群に共通する最も高頻度なゲノム変異は 17q の増幅であった。これは全検体中 80% に検出された。また *MYCN* 増幅群では 1p の LOH が 60%、UPD が 27% であったのに対し、非増幅群では 1p の LOH が 24%、UPD が 12% であった。従来の報告と同様に *MYCN* 増幅と 1p の LOH には有意な相関が認められた ($P < 0.001$)。染色体 2p、1q および 7q の増幅もそれぞれ全体のうち 58%、52% および 62% と高頻度に検出されたが、*MYCN* 非増幅群に頻度が高い傾向がみられた。ゲノム全体のコピー数が 2.5 コピー以上のいわゆる hyperploidy は stage1~3 の症例に有意に集積して認められ、一方、non-hyperploidy 群は stage4 と有意な相関が認められた ($P < 0.001$)。

3) 神経芽腫における高度増幅領域

ゲノムコピー数が 5 コピー以上の領域は高度増幅領域と定義されるが、しばしば腫瘍細胞では特定の領域の高度増幅が観察され、そこに存在する遺伝子の過剰発現ががん化に重要な役割を果たすこと知られている。今回の解析では、計 28 箇所腫瘍特異的な高度増幅が検出された。この中で最も頻度が高い領域は *MYCN* 遺伝子を含む 2p24 であった。次に集積する高度増幅領域はすぐ近傍の 2p23 であり、新鮮腫瘍 5 例、細胞株 1 株で検出された。この領域の共通増幅領域は約 850kb であり、*ALK* 遺伝子が唯一存在することが判明した。*ALK* は、インスリン受容体ファミリーに属する膜貫通型チロシンキナーゼであり、成人の未分化大細胞性リンパ腫でみられる 2;5 転座により生じる融合遺伝子として同定されたがん遺伝子である。5q35 上の *NPM1* と融合することにより、チロシンキナーゼの恒常的活性を来し、その下流である *RAS/ERK*、*JAK/STAT* または *PI3K/AKT* 経路を活性化して細胞増殖を促進する。稀な固形腫瘍である inflammatory myofibroblastic tumor でも複数の相手遺伝子と転座を起こしていることが報告されており、また最近では、肺非小細胞がんの約 6% で 2p23 逆位により *EML4-ALK* 融合遺伝子が生じることが見出された。神経芽腫では従来から *RAS/ERK*、*JAK/STAT* および *PI3K/AKT* の活性化が細胞株で高頻度に生じ

ていることが報告されており、*ALK* 経路は神経芽腫細胞の腫瘍化・悪性の機序に重要と考えられる。そこで、*ALK* が神経芽腫の発症に関与しているか否かの検討を行うこととした。

図 2 神経芽腫で検出された 2p23 の高度増幅



(Chen, Takita et al, Nature より改変)

4) 神経芽腫における *ALK* 遺伝子の変異解析

神経芽腫における *ALK* の変異の有無に関して、計 239 検体の神経芽腫につき Heteroduplex mobility assay 法、直接塩基配列決定法による変異解析を行った。その結果、新鮮腫瘍 13/215 例 (6.1%)、細胞株 8/24 株 (33%) でミスセンス変異が検出された (図 3)。このミスセンス変異の 11/13 個 (85%) は、キナーゼドメインに存在することが判明し、特にコドン F1174 と R1275 は変異が集中するホットスポットであることが見出された。キナーゼドメインに 3 箇所の変異部位が同定されたが、これの変異はいずれもキナーゼ活性に重要な activation loop に隣接して存在するために、変異が入ることにより activation loop 部位の構造的変化が生じる可能性が示唆された。また新鮮腫瘍で検出された 12/13 例 (92%) は stage3、4 の進行例であった。7/13 例 (54%) は *MYCN* 増幅例、8/13 例 (62%) が死亡例であった。新鮮腫瘍で変異が検出された 13 例中 10 例で自己正常細胞の変異解析も行ったところ、1 例 (NT126) で germ line 変異 (T1087I) が検出された。興味深いことに 1 例 (NT074) には F1174L と R1275Q の 2 箇所の変異が検出されたがいずれも somatic 変異であった (図 3)。

5) 変異 *ALK* の自己リン酸化と酵素活性

変異 *ALK* に過剰な酵素活性が生じているか否かを検討する目的で、kinase domain 内に検出された F1174 変異と kinase domain 外に

検出された K1062 変異の 2 種類の発現ベクターを作製して、NIH3T3 に導入し自己リン酸化の検討を行った。その結果、変異 *ALK* を導入した細胞ではいずれも *ALK* の自己リン酸化が確認された。これに対し、野生型 (正常) *ALK* を導入した細胞では自己リン酸化が検出されなかった。次に変異 *ALK* の酵素活性を測定したところ、野生型 *ALK* に比べて変異 *ALK* はいずれも有意な活性上昇が検出された。更に、変異 *ALK* の自己リン酸化による下流分子への影響を検討したところ、下流分子である *AKT*、*ERK*、*STAT3* はいずれもリン酸化されていることが見出された。

6) 変異 *ALK* の造腫瘍性

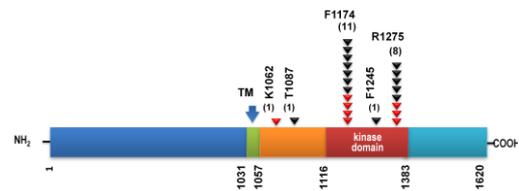
変異 *ALK* を強制発現させた NIH3T3 細胞を軟寒天培地で培養し、コロニーの生成能の検討を行ったところ、正常 *ALK* を導入した細胞と比べて F1174L 変異、K1062M 変異を導入した細胞では共に有意にコロニーの増生が観察された。このことから、2 種の変異 *ALK* は共に *in vitro* で造腫瘍性を有することが判明した。

さらに変異 *ALK* と正常 *ALK* を強制発現させた NIH3T3 細胞をそれぞれマウスの腹腔内に接種して腫瘍の形成が起こるかどうかを検討した。その結果、正常 *ALK* を発現する細胞を接種してもマウスに腫瘍は形成されなかったが、*ALK* 変異を導入した細胞および陽性コントロールのいずれにおいても、腫瘍の形成が認められた。従って、両変異は共に *EML-ALK* と同様に *in vivo* で腫瘍を増殖させる能力を有することが示された。

6. 変異 *ALK* の発現抑制による細胞増殖の変化
次に *ALK* 特異的 siRNA を用いたノックダウン実験を行い、*ALK* の発現を抑制することによる細胞増殖への影響も検討した。F1174L 変異を有する細胞株 (SK-N-SH) と野生型 *ALK* を発現する細胞株 (LAN-2) に *ALK* 特異的 二重鎖 siRNA を導入し、細胞の増殖を観察した。*ALK* 特異的 siRNA により変異 *ALK* の発現が抑制された SK-N-SH 細胞では、明らかな細胞増殖の抑制が認められたが、野生型 *ALK* を発現する LAN-2 では *ALK* の発現を抑制しても細胞増殖の抑制はごく軽度であった。また未処理の細胞や非特異的な siRNA を導入した細胞では、*ALK* の発現に変化はみられず、増殖抑制も認められなかった。このことから、変異 *ALK* キナーゼの発現は神経芽腫細胞の増殖を促進

していることが判明した。

図 3 神経芽腫で検出された *ALK* 変異



まとめと考察

本研究で神経芽腫における 2p23 領域の共通増幅領域に唯一 *ALK* が存在することが明らかとなった。この遺伝子は特に進行神経芽腫の約 10% で変異もしくは増幅を生じていることが判明し、これらの異常により酵素活性の過剰を生じることが示された。さらに機能解析により *ALK* 変異は造腫瘍性をもつことが明らかとなり、以上の結果よりこの遺伝子は神経芽腫の新たな標的分子であることが示された。Kinase domain 内の変異と外の変異は共に自己リン酸化と酵素活性の上昇を示したが、Kinase domain 内の変異 (F1174L) の方がより強い反応が認められたことから、変異部位によって臨床的な悪性度に差がみられる可能性が示唆された。Mosse らは神経芽腫の 1~2% にみられる家族性神経芽腫の家系でも *ALK* の germ line 変異を検出し、*ALK* は散発性のみならず家族性神経芽腫の標的分子の一つであることを明らかにした。これらの成果は、*ALK* の過剰な酵素活性を抑制することにより、難治性神経芽腫の新規治療薬を開発することができる可能性を示しており、*MYCN* の発見と並んで、基礎研究の成果を直接臨床分野に応用できる発見として非常に重要な意義をもつと言える。成長の過程にある小児期に強力な化学療法や放射線療法を受けることが、その後の成長発達に極めて重大な影響を与えることは明白である。従って、*ALK* 阻害剤のような正常組織への影響を最小限にとどめたかつ抗腫瘍効果が高い分子標的薬の開発こそ、小児がんの今後の治療に飛躍的な進歩をもたらすことが期待される。

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 24 件)

1. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 102:302-8, 2011, 査読有
2. Oki K, Takita J, Hiwatari M, 他 9 名. IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia.* 25:382-384, 2011, 査読有
3. Ogawa S, Takita J, 他 2 名. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 102:302-308, 2011, 査読有
4. Yoshida K, Sanada M, Kato M, Kawahata R, Matsubara A, Takita J, 他 4 名. A nonsense mutation of IDH1 in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia.* 25: 184-186, 2011, 査読有
5. Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, 他 5 名. Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain Dev.* 33:353-6, 2011, 査読有
6. Minobe K, Ono R, Matsumine A, Shibata-Minoshima F, Izawa K, Oki T, Kitaura J, Iino T, Takita J, 他 7 名. Expression of ADAMTS4 in Ewing's sarcoma. *Int J Oncol.* 37:569-581, 2010, 査読有
7. Okazaki K, Unemoto J, Kondo M, Kusaka T, Kozawa K, Yoshizumi M, Shimada A, Takita J, 他 3 名. Sustained cytokinemia and chemokineemia concomitant with juvenile myelomonocytic leukemia in an infant with Noonan syndrome. *Leuk Res.* 34:e226-228, 2010, 査読有
8. Tumurkhuu M, Saitoh M, Sato A, Takahashi K, Mimaki M, Takita J, 他 4 名. Comprehensive genetic analysis of overlapping syndromes of RAS/RAF/MEK/ERK pathway. *Pediatr Int.* 52:557-562, 2010, 査読有
9. Okamoto T, Koh K, Takita J, Ida K, Voriconazole-micafungin combination therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 52:137-141, 2010, 査読有
10. Kato M, Takita J, 他 9 名. Hepatoblastoma in a patient with sotos syndrome. *J Pediatr.* 155:937-939, 2009, 査読有
11. Ogawa S, Matsubara A, Onizuka M, Kashiwase K, Sanada M, Kato M, Nannya Y, Akatsuka Y, Satake M, Takita J, 他 7 名, Japan Marrow Donation Program (JMDP). Exploration of the genetic basis of GVHD by genetic association studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 15 (1 Suppl):39-41, 2009, 査読有
12. Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, 他 16 名. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature.* 460:904-908, 2009, 査読有
13. Takita J, Motomura A, 他 5 名. Acute megakaryoblastic leukemia in a child with the MLL-AF4 fusion gene. *Eur J Haematol.* 83:149-153, 2009, 査読有
14. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, 他 24 名. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature.* 459:712-716, 2009, 査読有
15. Fuji S, Kim SW, Yoshimura K, Akiyama H, Okamoto S, Sao H, Takita J, 他 2 名, Japan Marrow Donor Program. Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 15:73-82, 2009, 査読有
16. Takita J(*co-1st authors) Chen Y*, Choi YL*, 他 11 名. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature.* 455:971-974, 2008, 査読有
17. Ohnishi H, Taki T, Yoshino H, Takita J, 他 7 名. A complex t(1;22;11)(q44;q13;q23) translocation causing MLL-p300 fusion gene in therapy-related acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 81:475-480, 2008, 査読有
18. Suzuki M, Kato M, Yuyan C, Takita J, 他 8 名. Whole-genome profiling of chromosomal aberrations in hepatoblastoma using high-density single-nucleotide polymorphism genotyping microarrays. *Cancer Sci.* 99:564-570, 2008, 査読有
19. Amemiya S, Akahane M, Takita J, 他 2 名. Imaging findings of upper abdominal involvement by acute

megakaryoblastic leukaemia. *Pediatr Radiol.* 38:457-461, 2008, 査読有

〔学会発表〕(計 117 件)

1. Takita J, Nishimura R, Sanada M, Ohki K, Kato M, Chen Y, Kanegane H, Okita H, Fujimoto J, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: ALK gene aberrations in pediatric solid tumors. The 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51st Annual Meeting of Taiwan Pediatric Association, Taipei, Taiwan, April 15~18, 2010
2. Takita J, Okubo J, Nishimura R, Oki K, Uchisaka N, Chen Y, Sanada M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: Effects of selective ALK inhibitors to neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research*, Stockholm, Sweden, June 21-24, 2010
3. 滝田順子, 西村力, 大木健太郎, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊地陽, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司: Ewing/PNET family における ALK 遺伝子の解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010 年 4 月 23 日~25 日
4. 滝田順子, 西村力, 大木健太郎, 樋渡光輝, 大久保淳, 内坂直樹, 真田昌, 大喜多肇, 藤本純一郎, 金兼弘和, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司: 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の関与. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010 年 9 月 22 日~24 日
5. 滝田順子, 陳玉彦, 加藤元博, 大平美紀, 菊地陽, 中川原章, 間野博行, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司: 神経芽腫における ALK 遺伝子の解析. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009 年 4 月 17 日~19 日
6. 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊地陽, 五十嵐隆, 林康秀, 小川誠司: 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の増幅と変異. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009 年 10 月 1 日~3 日
7. 滝田順子, 西村力, 大木健太郎, 陳玉彦, 加藤元博, 真田昌, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊地陽, 五十嵐隆, 林康秀, 小川誠司: 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の解析. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009 年 12 月 9 日~12 日
8. Takita J, Chen Y, Kato M, Yamamoto G, Sanada M, Nannya Y, Kikuchi A, Igarashi T, Ogawa S, Hayashi Y: High-Resolution Copy Number Analysis

and Identification of Target Genes in Neuroblastoma Using High-Density SNP-genotyping Microarrays. *Advances in Neuroblastoma Research*, Chiba, May 21-24, 2008

9. 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 大木健太郎, 山本豪真田昌, 南谷泰仁, 滝智彦, 五十嵐隆, 林康秀, 小川誠司: 超高密度 SNP アレイを用いた MLL 再構成陽性小児白血病における molecular allelo-karyotyping. 第 70 回日本血液学会総会, 京都, 2008 年 10 月 10 日~12 日
10. 滝田順子, 陳玉彦, 加藤元博, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, 菊地陽, 小川誠司, 林泰秀, 五十嵐隆: 横紋筋肉腫における網羅的ゲノム解析. 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2008 年 10 月 28~30 日

〔図書〕(計 3 件)

1. 滝田順子: 悪性腫瘍. 小児科学レビュー 2010 (五十嵐隆 監修) pp117-121, 総合医学社
2. Takita J and Ogawa S: *Advanced Neuroblastoma: Role of ALK mutations. Tumors of the central nervous system* Ed. Eric Hayat, 5 vol. series, Springer New York, USA (in press)
3. 滝田順子, 五十嵐隆: 先天性異常. 臨床検査ガイド 2009~2010 (Medical Practice 編集委員会 編) pp1028-1030, 文光堂, 2009

〔その他〕

招待講演 (計 9 件)

1. 滝田順子: ゲノムワイドな手法による小児固形腫瘍の標的分子の同定. 第 143 回染色体研究会, 東京, 2010 年 10 月 16 日
2. 滝田順子: ゲノムワイドな手法を用いた小児固形腫瘍の発症分子機構の解明. 第 9 回東京慈恵会医科大学小児医学研究会, 東京, 2010 年 7 月 24 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

滝田 順子 (TAKITA JUNKO)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 00359621

(2) 研究分担者

南谷 泰仁 (NANYA YASUHITO)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60451811