

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390363

研究課題名（和文）

広範囲癌種に対する分子標的治療開発のための Gli1 分子の機能解析

研究課題名（英文）

Functional analysis of Gli1 molecule for developing a new inclusive therapy against many tumor species

研究代表者

片野 光男（KATANO MITSUO）

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：10145203

研究成果の概要（和文）：

Hedgehog (Hh) シグナル系の標的遺伝子かつ転写因子である Gli1 は、種々の癌種において高発現している。その理由の一つは、Hh シグナル系路が炎症や内分泌系路など種々のシグナル系とクロストークしていることによる。本研究においては、(1) 膵癌における NF- κ B 系路活性化による Shh 発現誘導を介する Gli1 発現亢進、(2) 大腸癌および胃癌における Gli1 発現誘導による Wnt シグナル系抑制、(3) 乳癌および胃癌における Estrogen レセプター経路活性化を介した Gli1 発現亢進、(4) 低酸素環境による Smo 発現亢進を介する Gli1 発現誘導、(5) 胃癌においては、癌組織浸潤単球による Shh 発現を介した胃癌細胞の Gli1 発現誘導などを明らかにした。また、Gli1 の生物学的機能として、(1) Gli1 発現亢進による膵癌、乳癌、胃癌の増殖能および浸潤能亢進、(2) 膵癌および乳癌における悪性化進展への関与、(3) 乳癌幹細胞の薬剤抵抗性および造腫瘍能への関与などを明らかにした。これら研究成果は、Gli1 が広範囲の癌種あるいは癌幹細胞に対する治療標的となる可能性を支持している。

研究成果の概要（英文）：

Gli1 is one of target genes in the hedgehog (Hh) pathway, and Gli1 also functions as a transcriptional factor. Importantly, Gli1 is reactivated in various types of malignancies. One of reasons of overexpression of Gli1 in many cancer species may be due to crosstalk between Hh pathway and several signaling pathways such as inflammation and endocrine pathways. During this research periods, we acquired following new findings on Gli1. (1) Ligand-dependent Gli1 induction through Shh overexpression via activation of nuclear factor- κ B pathway. (2) Suppression of Wnt pathway by Gli1 overexpression in the colon and gastric cancers. (3) Estrogen receptor pathway-dependent Gli1 induction in the breast and gastric cancers. (4) Ligand-independent but Smo-dependent Gli1 induction under hypoxic conditions. (5) Paracrine Gli1 induction through Shh produced by cancer tissue-infiltrating monocytes in the gastric cancer. We also clarified the following new biological functions of Gli1. (1) Increase of proliferation and invasion abilities in the pancreatic, breast, and gastric cancer cells. (2) Possible contribution of Gli1 to tumor initiation and/or progression in the pancreatic and breast cancers. (3) Contributions of Gli1 to drug resistance and tumorigenicity in the breast cancer stem cells. These findings indicate that Gli1 is a useful therapeutic target against not only many cancer species but also cancer stem cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,700,000	2,610,000	11,310,000
2010年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2011年度	2,200,000	660,000	2,860,000
総計	13,900,000	4,170,000	1,807,000

研究分野：

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：Gli1、Hedgehog シグナル、膵癌、胃癌、乳癌、腫瘍幹細胞、浸潤、

治療標的分子

1. 研究開始当初の背景

「形態形成シグナル系の癌治療標的としての可能性」は2000年頃より検討されるようになり (Pasca di Magliano M and Hebrok M: Nat Rev Cancer 3:903-911, 2003)、現在は、神経系の悪性腫瘍を中心に腫瘍幹細胞の治療標的としての可能性へと発展しつつある (Kato M. Stem Cell Rev 3:30-38, 2007)。我々も、これまで、同時進行で、様々な癌において、Hh シグナルや Wnt シグナルが新たな治療標的となること、さらには、各種癌は臓器特異的形態形成シグナルのネットワークを構築していることなどを報告してきた。この一連の研究は、Glioma-associated oncogene homolog 1 (Gli1) が Hh シグナルを超えた多機能分子であるという予想外の結果をもたらし、「Gli1 が、癌種を超えた予防および治療標的分子となりえる」という本研究テーマが誕生した。事実、最近の研究は、Gli1 が単なる Hh シグナルの標的分子ではなく、種々の癌種において発癌や進展に関与していることを示唆している (Zwerner JP et al. Oncogene 27:3282-3291, 2008 ; Neill GW et al. Carcinogenesis 29:738-746, 2008 ; Fernandez-Zapico ME. Pancreatology 8:227-229, 2008 ; Ninkovic J et al. Development 135:3137-3148, 2008)。しかし、本研究のように、治療標的分子としての Gli1 に焦点を当てた研究は殆ど見当たらない。すなわち、本研究は、我々の「種々の癌種の形態形成シグナル系を網羅的に解析する」という一連の研究を通して生まれた独自性の高いテーマであり、類似の研究は未だスタート前の状態にあると予想され、国際的視点から見ても新規性が高く、本研究の成果は標的癌種のスペクトラムの広い癌予防および抗癌剤開発へと展開する可能性が高い。

2. 研究の目的

現在実施中の「臓器特異的癌制御法開発のための形態形成シグナル系の網羅的解析：平成19-20年度基盤研究 (B)：代表 片野光男」

の結果、形態形成シグナル系の一つである Hedgehog (Hh) シグナル系の転写因子かつ標的分子である Gli1 が臓器を越えた発癌および癌の進展予防のためのユニークな標的分子となる可能性が示された。したがって、本研究の主目的は、広範囲の癌種に対する Gli1 分子の発癌予防および癌治療 (腫瘍幹細胞療法を含む) への応用の可能性を検証することである。本研究においては、①各臓器における Gli1 発現プロファイルを作成後、②各種癌細胞を用いて Gli1 発現制御による生物学的特性変化および Gli1 制御回路を解析し、③免疫不全マウス移植系において臨床応用の可能性を検証する。

3. 研究の方法

次の3段階の手法により研究を遂行する。
1) Gli1 の治療標的および発癌予防標的としての臨床応用を想定し、Gli1 の前癌病変および癌組織での特異的な発現を手術時摘出標本およびマウス組織を用いて確認する。2) 治療目標 (増殖抑制や浸潤抑制など) を明確にするために、Gli1 強制発現系と抑制系を用いて Gli1 の細胞生物学的特性に与える影響を解析する。同時に、Gli1 の発現により変動する遺伝子を解析し、臨床応用可能な新たな Gli1 制御回路を検索する。3) 高次癌組織モデルおよび免疫不全マウス移植モデルにより、臨床展開の可能性を検証する。

また、ステップ3の成果に予想外の時間を要した場合を想定し、Gli1 分子の臨床応用という主目的を達成するために、Gli1 発現 (特に、抑制) に影響を与える既知の薬剤検索および治療実験を早期より並行して実施する。

4. 研究成果

研究期間中の成果について、年次に沿って概要を記載する。

- 1) 正常組織および癌組織における Gli1 発現プロファイル作成：
手術時摘出組織を用いて、免疫染色および

RT-PCRにより正常部のGli1発現を解析した。その結果、皮膚、乳腺、神経系におけるGli1発現はほとんど認められないが、胃癌組織に浸潤した単球におけるShhおよびGli1発現が確認された。すなわち、癌組織間質におけるHedgehog (Hh)シグナル活性化が確認され、機序の一つとして炎症刺激によるNF-κB活性化の関与が明らかになった(論文10)。さらに、癌細胞においては、Smo発現のないGli1発現の症例が存在し、Gli1がHhシグナル非依存性に誘導される癌の存在が確認された(Hhシグナル系を越えた広範囲癌腫におけるGli1発現の可能性)。

2) 前癌病変におけるGli1発現プロファイル作成:

膵癌の前癌病変であるIPMN、乳癌の初期像である非浸潤性乳管癌(DCIS)でのGli1発現の増強、および大腸ポリープの異形性の強い細胞でのGli1発現の低下が確認された。特に、大腸癌ポリープにおいては、Gli1発現とb-catenin核内移行は強い逆相関が得られ、大腸癌同様、Hedgehogシグナル系とWnt系のクロストークが示唆された。DCISにおいてもShh発現のないGli1発現症例の存在が確認され、乳癌発生へのGli1の関与が示唆された(論文6)。

3) Gli1の癌細胞の生物学的特性に及ぼす作用の解析:

Gli1が胃癌細胞、乳癌細胞、膵癌細胞の浸潤能亢進に関与し、浸潤抑制の治療標的となることを確認した。特に、胃癌においては、乳癌同様Hedgehogシグナル系とEstrogen receptorシグナル系とのクロストークが確認された(論文9)。一方、Hedgehogシグナル系は、Estrogen receptorの発現に関係なく発現していることも判明し、Hedgehogシグナル系およびGli1が広範囲の乳癌に対する治療標的となる可能性が示された(論文12)。

4) 非浸潤性乳癌(DCIS)から浸潤性乳癌(IDC)への進展に及ぼすGli1の生物学的意義:

DCISの約30%で既にGli1発現が認められ、微小浸潤癌さらにIDCへと進展するに従い、Gli1発現強度は連続的に増加すること、およびGli1発現抑制の程度と浸潤能が逆相関を示すことから、Gli1発現がDCISからIDCへの進展に関与しており、Gli1が乳癌進展防止の治療標的となる可能性が示された(論文6)。さらに、DCISからIDCへの進展に、Estrogen receptorを介したGli1発現誘導の機序が補助的に作用していることも明らかとなった。

5) 乳癌転移リンパ節におけるGli1発現:

微小リンパ節転移を有するセンチネルリンパ節は高頻度にGli1を発現しており、Gli1核内移行率によるHedgehogシグナル活性化程度は、IDC原発巣と同程度であり、乳癌のリンパ節転移巣に対する治療標的の可能性が確認された(学会報告28)。

6) 乳癌幹細胞分画におけるGli1高発現と生物学的意義:

乳癌細胞において多分化能および造腫瘍能が高くGli1発現の高いCD24-/CD44+細胞が乳癌組織においても実際に存在するかを確かめるために、組織中のCD24-/CD44+細胞分布を半定量的に解析する方法を開発(疑似マイクロダイセクションと内部標準を置いた三重蛍光免疫染色法の組み合わせ)し、乳癌組織中にCD24-/CD44+細胞が約1%程度(0.1-5%)存在すること、およびCD24-/CD44+細胞がGli1を高発現する細胞であることを初めて確認した(論文2)。さらに、CD24-/CD44+細胞は抗癌剤抵抗性であり、手術前化学療法後に残存癌細胞に占めるCD24-/CD44+細胞の比率が増加すること(論文2)、および免疫不全マウスの系で造腫瘍能が高いことを確認した(論文2、11)。また、微小転移リンパ節におけるCD24-/CD44+細胞比は原発巣より高いことも明らかとなった。興味あることに、同一患者の原発巣同様、リンパ節転移巣においてもCD24-/CD44+細胞の分布は極めて不均一であった。このことは、乳癌幹細胞も分化度の異なる不均一な集団で構成されている可能性を示唆しており、乳癌幹細胞療法における新たな問題点となる可能性がある。

7) Gli1の乳癌幹細胞療法のための標的分子としての可能性:

上記乳がん組織でのGli1の高発現を確認した上で、臨床における治療を想定し、Gli1高発現CD24-/CD44+をセルソーターにて分取し免疫不全マウスに移植し、移植後5日目にHhシグナル阻害剤であるシクロパミンを移植腫瘍近傍に接種するという新たな免疫不全マウス移植系により治療実験を実施した。期待したように明らかな抗腫瘍効果を得ることができた(論文2)。現在、これらマウスより採取した移植細胞におけるGli1発現の変化を解析中である。

8) 低酸素環境におけるGli1発現誘導の新たな機序:

多くの固形癌組織は低酸素状態にあることが指摘されており、このことが癌細胞の悪性化に関与していると予想されている。低酸素状態は、Hedgehogシグナルの起動蛋白であるSmoの発現を誘導しリガンド非依存性にGli1発現を誘導するという新たな経路を見いだ

した(論文4)。このことは、Gli1が低酸素環境にある臨床癌における治療標的となりうることを支持している。事実、低酸素環境が誘導する浸潤能亢進は、Smo 発現抑制あるいは Gli1 発現抑制により抑制された。

9) Hedgehogシグナル経路阻害による抗癌剤抵抗性誘導の可能性:

膵癌において Hedgehog シグナル系は治療標的となり得るが、Hedgehog シグナル系を阻害すると細胞周期が G1 期に集積するようになり、5-FU や Gemcitabine など S 期の細胞に感受性の高い薬剤に対しては逆に感受性低下を誘導する可能性が示唆された(論文1)。この現象は、免疫不全マウス移植系においても確認された。これら薬剤は膵癌治療における中心的な薬剤である。現在、膵癌に対する Hedgehog シグナル阻害剤による臨床治験はこれら抗癌剤との併用が試みられており、今回の我々の結果は極めて重要な知見であり、今後の Hedgehog シグナルを標的とする治療法開発において注意すべき点である。

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 12 件)

(1) Onishi H, Morifuji Y, Kai M, Suyama K, Iwasaki H, Katano M. Hedgehog inhibitor decreases chemosensitivity to 5-FU and gemcitabine under hypoxic conditions in pancreatic cancer. *Cancer Science* 査読有 2012 in press

(2) Kai M, Onishi H(7人中2番目), Katano M(7番目) et al. Semi-quantitative evaluation of CD44+/CD24- tumor cell distribution in breast cancer tissue using a newly developed fluorescence immunohisto-chemical staining method. *Cancer Science* 査読有 102:2132-2138, 2011

(3) Onishi H, Katano M. Hedgehog signaling pathway as a therapeutic target in various types of cancer. *Cancer Science* 査読有 102:1756-1760, 2011

(4) Onishi H(9人中1番目), Katano M(9番目) et al. Hypoxia activates the hedgehog signaling pathway in a ligand-independent manner by up regulation of Smo transcription in pancreatic cancer. *Cancer Science* 査読有 102:1144-1150, 2011

(5) Chen G, Nomura M(10人中10番目) et al. GLI1, a crucial mediator of sonic hedgehog

signaling in prostate cancer, functions as a negative modulator for androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 査読有 404:809-815, 2011

(6) Souzaki M, Kubo M, Kai M, Kameda C, Tanaka H, Taguchi T, Tanaka M, Onishi H, Katano M. Hedgehog signaling pathway mediates the progression of non-invasive breast cancer to invasive breast cancer. *Cancer Science* 査読有 102:373-381, 2011

(7) Souzaki R, Katano M(9人中8番目) et al. Hedgehog signaling pathway in neuroblastoma differentiation. *Journal of Pediatric Surgery* 査読有 45:2299-2304, 2010

(8) Gushima M, Nomura M(5人中4番目) et al. Raloxifene induces nuclear translocation of the estrogen receptor. *Mol Cell Endocrinol* 査読有 319:14-22, 2010

(9) Kameda C, Nakamura M, Tanaka H, Yamasaki A, Kubo M, Tanaka M, Onishi H, Katano M. Oestrogen receptor- α contributes to the regulation of the hedgehog signaling pathway in ER α -positive gastric cancer. *British Journal of Cancer* 査読有 102:738-747, 2010

(10) Yamasaki A, Kameda C, Xu R, Tanaka H, Tasaka T, Chikazawa N, Suzuki H, Morisaki T, Kubo M, Onishi H, Tanaka M, Katano M. Nuclear factor kappaB-activated monocytes contribute to pancreatic cancer progression through the production of Shh. *Cancer Immunology Immunotherapy* 査読有 59:675-686, 2010

(11) Tanaka H, Nakamura M, Kameda C, Kubo M, Sato N, Kuroki S, Tanaka M, Katano M. The Hedgehog signaling pathway plays an essential role in maintaining the CD44+ CD24-/low subpopulation and the side population of breast cancer cells. *Anticancer Research* 査読有 29:2147-2157, 2009

(12) Kameda C, Tanaka H, Yamasaki A, Nakamura M, Koga K, Sato N, Kubo M, Kuroki S, Tanaka M, Katano M. The hedgehog pathway is a possible therapeutic target for patients with estrogen receptor-negative breast cancer. *Anticancer Research* 査読有 29:871-879, 2009

〔学会発表〕(計 32 件)

(1) 大西秀哉：低酸素環境における膵癌悪性化に対するヘッジホッグシグナル系の関与。第 24 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2011 年 12 月 1 日、ダイワロイネットホテル和歌山

(2) 森藤良浩：Reoxygenation による膵癌の悪性度亢進に Hedgehog シグナルが関与する。第 24 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2011 年 12 月 1 日、ダイワロイネットホテル和歌山

(3) 岩崎寛智：大腸癌における Gli3 の生物学的意義。第 24 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2011 年 12 月 1 日、ダイワロイネットホテル和歌山

(4) 中村雅史：Hedgehog シグナルに対する低分子ペプチドを用いた制御法の開発。第 24 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2011 年 12 月 1 日、ダイワロイネットホテル和歌山

(5) 片野光男：エクソソームの癌治療への応用(依頼講演：シンポジウム)。第 84 回日本生化学会。2011 年 9 月 22 日、国立京都国際会館

(6) 岩崎寛智：Hedgehog シグナル系を標的とした大腸癌治療法開発のための Gli1/Gli3 の生物学的意義の解析。第 111 回日本外科学会定期学術集会。2011 年 5 月、誌上開催

(7) 宗崎正恵：新規治療法開発のための Estrogen receptor α および Hedgehog シグナル系の乳癌進展における生物学的意義の解析。第 111 回日本外科学会定期学術集会。2011 年 5 月、誌上開催

(8) 宗崎正恵：乳癌進展における Estrogen receptor α 及び Hedgehog シグナル系の生物学的意義の解析。第 23 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2010 年 12 月 9 日、大阪国際会議場

(9) 甲斐昌也：半定量的蛍光免疫組織染色法開発と臨床応用の可能性～乳癌幹細胞制御療法へ向けて～。第 23 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2010 年 12 月 10 日、大阪国際会議場

(10) 大西秀哉：Hedgehog シグナル系は低酸素環境による膵癌悪性化に関与する。第 23 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2010 年 12 月 10 日、大阪国際会議場

(11) 甲斐昌也：定量的蛋白発現解析法の開発と癌幹細胞制御療法への応用の可能性：乳癌幹細胞解析例。第 48 回日本癌治療学会学術集会。2010 年 10 月 28 日、国立京都国際会館

(12) 大西秀哉：広範囲癌腫に対する浸潤制御のための新規標的分子：Gli1。第 65 回日本消化器外科学会総会。2010 年 7 月 15 日、海峡メッセ下関。

(13) 宗崎正恵：DCIS の発癌・浸潤における新たな予防標的 Hedgehog シグナル系の重要性。第 18 回日本乳癌学会学術総会。2010 年 6 月 24 日、ロイトン札幌

(14) 甲斐昌也：定量的免疫染色法の開発～乳癌幹細胞標的療法への応用の可能性～。第 18 回日本乳癌学会学術総会。2010 年 6 月 25 日、ロイトン札幌

(15) 田中晴生：Hedgehog (Hh) シグナル系を標的とした「乳癌幹細胞制御療法」の可能性。第 18 回日本乳癌学会学術総会。2010 年 6 月 25 日、ロイトン札幌

(16) Onishi H: Effect of TGF- β 1 expressed on tumor-derived exosomes on survival and function of regulatory T cells. ASCO Annual '10 Meeting. June 7, 2010, McCormick place, Chicago

(17) 大西秀哉：低酸素環境における膵癌浸潤能に対する hedgehog (Hh) シグナル経路関与の可能性。2010 年 5 月 21 日、ホテルニューオータニ大阪

(18) 岩崎寛智：広範囲癌腫に対する分子標的治療法開発のための Gli1 の分子機能解析。第 110 回日本外科学会定期学術集会。2010 年 4 月 9 日、名古屋国際会議場

(19) 亀田千津：胃癌における Estrogen receptor α (ER α) と Hedgehog 経路との新たな関連。第 110 回日本外科学会定期学術集会。2010 年 4 月 9 日、名古屋国際会議場

(20) 宗崎正恵：非浸潤性入管癌の進展・発育における Hedgehog signal 系の関与：治療への展開の可能性。第 110 回日本外科学会定期学術集会。2010 年 4 月 9 日、名古屋国際会議場

(21) 田中晴生：Hedgehog (Hh) シグナル系を標的とした「乳癌幹細胞制御療法」の可能性。第 110 回日本外科学会定期学術集会。2010 年 4 月 9 日、名古屋国際会議場

(22) 山崎章生：腫瘍浸潤単球および膀胱癌細胞の両者を標的とする膀胱癌組織治療法の開発：Hedgehog シグナル系制御法。第 110 回日本外科学会定期学術集会。2010 年 4 月 8 日、名古屋国際会議場

(23) 荻野利達：癌局所低酸素環境を考慮した癌免疫療法の可能性：Hedgehog シグナル系制御。第 110 回日本外科学会定期学術集会。2010 年 4 月 8 日、名古屋国際会議場

(24) 甲斐昌也：癌組織における腫瘍関連分子発現の定量的解析法の開発：乳癌幹細胞制御療法開発のための Hedgehog シグナル系解析例。第 110 回日本外科学会定期学術集会。2010 年 4 月 8 日、名古屋国際会議場

(25) Tanaka H: Hedgehog signaling pathway is a new target of cancer stem cell therapy for breast cancer patients. 32nd Annual CTCRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 10, 2009, San Antonio, Texas

(26) 亀田千津：胃癌における Estrogen receptor α (ER α) の治療標的としての新たな可能性：ER α シグナル経路と Hedgehog 経路とのクロストーク。第 22 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2009 年 11 月 27 日、スイスホテル南海大阪

(27) 田中晴生：Hedgehog (Hh) シグナル系を標的とした「乳癌幹細胞」制御療法の可能性。第 22 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2009 年 11 月 27 日、スイスホテル南海大阪

(28) 甲斐昌也：乳がん組織における Hedgehog シグナル活性化に及ぼす術前化学療法の影響：乳がん幹細胞療法への応用。第 22 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2009 年 11 月 27 日、スイスホテル南海大阪

(29) 森崎隆史：膀胱癌の hedgehog (Hh) シグナル系に及ぼす低酸素環境の影響。第 22 回日本バイオセラピー学会学術集会総会。2009 年 11 月 27 日、スイスホテル南海大阪

(30) Kameda C: Estrogen receptor α (ER α) signaling pathway is a new therapeutic target in ER α -positive gastric cancer: a possible crosstalk between ER and hedgehog signaling pathways. GASTRO 2009 UEGW/WCOG, Nov 24, 2009, London, United Kingdom

(31) Tanaka H: Novel peptides stabilizing tumor-suppressor ptc1 control the

growth of hedgehog pathway dependent cancers. 40th East Meets West, Nov 7, 2009, Honolulu, Hawaii

(32) 甲斐昌也：乳がん幹細胞を標的とした蛍光免疫染色法による簡易抗がん剤感受性試験法開発の可能性。第 47 回日本癌治療学会学術集会。2009 年 10 月 24 日、パシフィコ横浜

〔図書〕 (計 0 件)

〔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

<http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片野 光男 (KATANO MITSUO)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：10145203

(2) 研究分担者

中村 雅史 (NAKAMURA MASAFUMI)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：30372741

久保 真 (KUBO MAKOTO)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：60403961
(H21→H22.5)

野村 政壽 (NOMURA MASATOSHI)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：30315080

大西 秀哉 (ONISHI HIDEYA)
九州大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：30553276

(3) 連携研究者

なし