

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 14 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590409

研究課題名(和文) 固形癌の細胞内キナーゼカスケード特異的活性化様式の解析と個別化抗癌療法への応用

研究課題名(英文) Aberrant activations of cellular kinases and exploration of novel targeted therapy in human solid cancers

研究代表者

土橋 洋(Dobashi, Yoh)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90231456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌，骨軟部肉腫でAktの遺伝子増加、蛋白発現、活性化を包括的に解析した。肺癌，骨軟部肉腫ともAkt発現は約60%、活性化は40%で認め、肉腫では予後不良群であった(Clin. Can. Res., 2012, Hum. Pathol. 2014)。また肺癌のAkt3発現率はAkt1,2より低く、AKT1/2遺伝子増幅群はAktの活性化を伴い(Hum. Pathol. 2012)、AKT1増加は腫瘍径と、p-Akt/Akt2発現はリンパ節転移と相関した。AKT1、2の増幅で変動する因子をarray解析し、浸潤に関与するmRNA、メチル化や上皮間葉転換に関与するmicroRNAを得た。

研究成果の概要(英文)：In lung carcinomas and soft tissue sarcomas, Akt expression/activation, and AKT1-3 gene gains were investigated. In lung carcinomas, immunohistochemistry revealed expression of Akt in 60% and phosphorylated-Akt (p-Akt), Akt1, Akt2 in 40%, but expression of Akt3 was lower as 20% in approximate. A significant correlation between Akt2/p-Akt expression and lymph node metastasis was observed. In sarcomas, the cases showing activated Akt/mTOR pathway revealed worse prognosis in several histological types. FISH analysis indicated "FISH-positive" gene gain (amplification/high level polysomy) of AKT1/2 in 15 to 25% in both tumors. FISH-positive AKTs gene gain accompanied activation of Akt, but not EGFR gains. Microarray analysis revealed that AKT1/2 gene increase induced specific mRNA and microRNA, which are known to be involved in invasion or epithelial-mesenchymal transition. Moreover, a polymorphic site in AKT1 related to cancer predisposition was identified by SNP analysis.

研究分野：基盤研究(C)

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：肺癌 骨軟部肉腫 AKT mTOR 遺伝子増幅 遺伝子多型 シグナル伝達

### 1. 研究開始当初の背景

受容体型チロシンキナーゼ(RTK)は下流因子の解析と併せて国内外で癌研究の対象とされ、近年は“分子標的療法”の隆盛により更に注目されている。その視点からのゲノム創薬は癌研究の重要な柱の一つをなし、多数の分子標的療法剤が開発されたが、奏効した薬剤は少数である。我々は、一因は実験系とヒト体内の癌の性質の差異と考え、ヒト多臓器の腫瘍で RTK の増幅、蛋白過剰発現を報告し、必ずしも下流因子が恒常的に活性化されない事、予後と相関しない症例も多い事などを報告し、細胞内下流因子の活性化の研究の必要性を考えるに到った。結果、肺癌、骨軟部肉腫で Epidermal growth factor receptor (EGFR)の遺伝子、蛋白発現異常と下流因子の活性化の特異的関連を報告し (Mod Pathol. 2006, Human Pathol. 2007)。我々も含めた国内外の研究では、更に細胞周期抑制系(CKI)の不活化、抑制系蛋白質の分解亢進なども明らかになり、シグナル伝達経路の相互作用の解析も必要とする新しい局面を迎えた。

### 2. 研究の目的

我々が専門に研究を続けてきた肺癌を主に、骨軟部肉腫と対照させ、RTKの中でも特にEGFRとそのシグナル伝達経路の下流の蛋白質群に関する遺伝子変化、活性化を含む包括的解析から個々の癌のプロファイルを解析する。それにより悪性形質(増殖、浸潤、転移)を規定する(複数の)重要な因子を抽出することで、“個別化抗癌療法”の標的を同定することを主たる目的とする。

従来の研究成果を基盤に本研究では、成果を臨床応用へ近づけるために、EGFRの系、下流因子(特にAkt)の遺伝子増幅、多型にも注目し、多因子の多種変化を同時に解析する。つまり個々の症例ごとに活性化しているエフェクターを特異的に抑制する多分子標的療法を目指して、分解系の関与も含めたシグナルネットワークを肺癌、肉腫で解析する。具体的には、1) EGFRの発現や遺伝子異常とその下流因子活性化の特異的関係と、変動する遺伝子の探索、2)下流のエフェクター(特にAkt)遺伝子の増幅と多型解析、3) mTORの組織型特異的機能、特に形態形成や浸潤に関与する下流因子の探索、を行う。

### 3. 研究の方法

癌における形質変化と EGFR -Akt 系の遺伝子異常、蛋白過剰発現、活性化の因果関係を解明するため、以下のような方法で研究を進めた。i) 手術材料での過剰発現、活性化、遺伝子の数的変化の解析、ii) AKT 遺伝子の多型解析と臨床病理学的パラメータとの関連検索、iii) Akt, mTOR 等の蛋白

質過剰発現群と非発現群を用いたアレイ解析で変動遺伝子を抽出する。以上、肺癌を中心に肉腫を対照として下流、周辺諸因子、分解系も含めた EGFR -Akt 系の中に一連の活性化異常の特異性を見出すことを目的に解析した。

#### [2011 年度]

**1. 病理組織検体における発現、活性化と変動遺伝子解析:** 収集した症例(肺癌、肉腫)で下記を検討した。解析に使用する肺癌試料等は遠藤が収集した。

**a) 抗体を用いた免疫組織染色:** A. RTK 蛋白 (EGFR とリン酸化型), B. 下流因子 (Akt, p-Akt, mTOR, S6K, S6, PTEN), C. 分解系 ligase (Pirh2, Skp2), D. p27 等について免疫組織染色, immunoblot で発現, 局在、リン酸化レベルと活性化を検討した。抗体は EGFR, p27, [Novocastra], p-EGFR, Skp2 [Invitrogen], Pirh2 [Calbiochem] 以外は Cell Signalling 社製である。

**b) 分解系の解析:** Pirh2, Skp2 による分解の検索には癌手術材料で免疫染色を用いた。

**c) 上記の系で変動する遺伝子の解析:** 上記の系で解析した Akt/mTOR の発現群、非発現群の比較から変動する遺伝子を 3D-gene(東レ)を使用して抽出した。mTOR+/-の系で有意に変化する候補を得たので、Akt+/-の系で変動するマーカー遺伝子も抽出した。

#### 2. 遺伝子増幅, 変異, 多型解析:

**a) 遺伝子増幅, EGFR 変異の解析:** EGFR, AKT の増幅の解析は、centromere, 標的遺伝子共に BAC clone (東京医歯大・稲沢教授より供与)由来のプロープで FISH 解析を行った。EGFR のシークエンスは exon 18-21 について行った。

**b) PI3-K /Akt 系異常と多型解析:** FISH 法で AKT1-3 の遺伝子増加の有無を検索した。また AKT1,2,3 には多型部位がそれぞれ 12, 6, 11 か所あり、SNP アレイ (affimetrix, Ver 6.0, Illumina 社製 SNP チップ) で連携研究者・榎村と共同で解析した。

#### [2012 年度以降]

**前年度の 1-a)免疫組織染色:** 研究開始後も症例を収集したため、同様の方法で検索を継続した。特に C. 分解系 ligase (Pirh2, Skp2), D. p27 等については 2013 年度から本格的な検討を開始した。

**1-c) 変動する遺伝子の解析:** AKT 遺伝子増加群、非増加群の比較から変動する遺伝子を 3D-gene(東レ)を使用して抽出した。また同様の群比較で変動する microRNA も抽出した。

上記で得た個々症例のデータと臨床的パラメータ (TNM 因子, 生存期間等)との相関を統計解析した。

### 4. 研究成果

肺癌，骨軟部腫瘍で前述の遺伝子、蛋白質の包括的な解析を行った結果は、以下の通りである。

1. 肺癌におけるEGFR-Akt-mTOR-pS6系の活性化：この系は小細胞癌での関与は低く、非小細胞癌(NSCLC)の約10%に構成的活性化が見られた。更にEGFR非依存性にAktが活性化されている症例も目立ち、Aktの過剰発現は小細胞癌も含めた肺癌全体の60%で、活性化は44%で認められた。isoformではAkt1,2は約40%に発現を見たが、Akt3は23%と有意に低かった。FISH解析により全肺癌の24%にAKT1, AKT2遺伝子の増加が見られ、全体の15%の症例に遺伝子増幅、あるいは高レベルpolysomyを認めた。この群は全例でAkt蛋白質の活性化を伴い、かつEGFR遺伝子の増加や変異が無く、両遺伝子変化の排他性を認め、AKT-addictionを示す一群である可能性が予想された(2011年、2012年、日本病理学会、日本癌学会発表、Human Pathol. 2011, 2012)。臨床病理学的にはAKT1の増加は腫瘍径と相関し、p-Aktの発現とAkt2の過剰発現はリンパ節転移と相関した(2014年 日本病理学会発表)。一方AKT3遺伝子に増幅は無く、polysomyによる増加は45%に認め、蛋白の過剰発現と必ずしも一致しなかった(2014年、日本病理学会発表、日本癌学会発表予定)。

2. 骨軟部肉腫におけるAkt-mTOR系の異常：軟部肉腫ではAkt-mTOR系の活性化の頻度が高く、特に平滑筋肉腫では70%以上で、悪性末梢神経鞘腫では40-60%にPten非依存性にこの系の活性化があり、pS6系も含めた活性化群は予後不良であった(Cancer, Clin. Can. Res., Human Pathol. 2012)。AKTに関しては、total-Aktの発現は84%、活性化は71%、Akt1, Akt2 isoformの発現は70%であった。AKT1/2遺伝子増加は13%、25%に見られ、全てpolysomyで、増幅例は無かった。臨床病理学的には、Aktの活性化は転移と有意に相関した(2013年 日本病理学会、癌学会発表、Human Pathol. 2014)。

3. Akt-mTORの系で変動する因子の解析：NSCLC でmTORの発現群、非発現群の比較から変動する遺伝子をmicroarrayで4個抽出した。その中で最も変動の大きい因子の発現は、扁平上皮癌でmTORと拮抗し、腺癌では相関していた。この蛋白は浸潤先端部で発現が高くなる傾向を認めた。

4. 培養細胞でのmTORの抑制系の確立：肺癌培養細胞株でmTORの多種siRNAを用いた効率的な発現抑制実験の系を構築した(Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2012)。

5. AKTで変動する因子：NSCLCにおいてmicroarrayで抽出したAKT1, AKT2 の増幅により変動するmRNA, microRNA(miRNA)には機能的にオーバーラップがあり、転移、間質との

相互作用に關与するmRNA, メチル化やK-rasを制御するmiRNAが得られた。特に上皮間葉転換(EMT)に關与するmiRNA200は組織型別、Stage別に、それを制御するAKTが異なり、更に多数症例での解析を実施するため26年度よりこの分野を専門とする秋田大学・後藤教授を共同研究者に加え、新たに助成を受けた基盤研究を開始した。

6. AKT1, 2, 3 の多型と臨床的パラメータとの関連解析: AKT1の1多型部位で癌易罹患性、AKT3の多型部位と高血圧、肥満、糖尿病に相関を認めた。多数症例での解析を浜松医大・楢村教授(連携研究者)と行っている。

## 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23件)

1. Dobashi, Y., Suzuki, S., Kimura, M., Matsubara, H., Tsubochi, H., Imoto, I. and Ooi, A. Paradigm of kinase-driven pathway downstream of EGFR/Akt in human lung carcinomas. (査読有)Hum. Pathol. 2011; 42(2): 214-26.
2. Toyoda, F., Kakehashi, A., Hashimoto, K., Kinoshita, N., Kambara, C., Yamagami, H., Tamemoto, H., Ishikawa, S., Dobashi, Y., Kawakami, M., Kanazawa, Y. Accumulation of AGEs and VEGF in eyes of SDT rats. (査読有) Open Diab. J. 4:41-44, 2011.
3. Toyoda, F., Kakehashi, A., Ohta, A., Kinoshita, N., Kambara, C., Yamagami, H., Tamemoto, H., Ueba, H., Dobashi, Y., Ishikawa, S., Kawakami, M., Kanazawa, Y. Prevention of proliferative diabetic retinopathy and cataract in SDT rats with aminoguanidine, an anti-advanced glycation end product agent. (査読有) Open Diab. J. 4:108-113, 2011.
4. Kinoshita, N., Kakehashi, A., Dobashi, Y., Ono, R., Toyoda, F., Kambara, C., Yamagami, H., Kitazume, Y., Kobayashi, E., Osakabe, Y., Kudo, M., Kawakami, M., Kanazawa, Y. Effects of topical nipradilol on early diabetic retinopathy in SDT rats. (査読有) Open Diab. J. 4:114-118, 2011.
5. Ugajin T, Miyatani H, Demitsu T, Iwaki T, Ushimaru S, Nakashima Y, Dobashi, Y., Yoshida Y. Regression of multiple duodenal hyperplastic polyps following Helicobacter pylori eradication. (査読有) Digestive Endoscopy 23(4):328,

- 2011.
6. Dobashi, Y., Koyama, S., Kanai, Y., and Tetsuka, K. Kinase-driven pathways downstream of EGFR in human lung carcinomas: perspectives on molecular targeting therapy. (査読有) *Front Biosci.* 16:1714-32, 2011.
  7. Dobashi, Y., Watanabe, Y., Miwa, C., Suzuki, S. and Koyama, S. Mammalian target of rapamycin: a central node of complex signaling cascades. (査読有) *Int J Clin Exp Pathol* 4(5):476-495, 2011.
  8. Matsubara, H., Sakakibara, K., Kunimitsu, K., Matsuoka, H., Kato, K., Oyachi, N., Dobashi, Y., Matsumoto, M. Non-small cell lung carcinoma therapy using mTOR-siRNA. (査読有) *Int J Clin Exp Pathol.* 5(2):119-125, 2012.
  9. Setsu, N., Yamamoto, H., Kohashi, K., Endo, M., Matsuda, S., Yokoyama, R., Nishiyama, K., Iwamoto, Y., Dobashi, Y., Oda, Y. The Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway Is Activated and Associated With Adverse Prognosis in Soft Tissue Leiomyosarcomas. (査読有) *Cancer.* 118(6):1637-48, 2012.
  10. Ooi, A., Inokuchi, M., Harada, S., Inazawa, J., Tajiri, J., Sawada-Kitamura, S., Ikeda, H., Kawashima, H. and Dobashi, Y. Gene amplification of *ESR1* in breast cancers - Fact or fiction? A fluorescence *in situ* hybridization and multiplex ligation-dependent probe amplification study. (査読有) *J. Pathol.* 227(1):8-16, 2012.
  11. Dobashi, Y., Kimura, M., Matsubara, H., Endo, S., Inazawa, J., and Ooi, A. Molecular alterations in *AKT* and its protein activation in human lung carcinomas. (査読有) *Human Pathol.* 43(12):2229-40, 2012.
  12. Suzuki, S., Dobashi, Y., Minato, H., Tajiri, R., Yoshizaki, T and Ooi, A. Immunohisto- chemical and genetic analyses of the EGFR and HER2 signaling pathways in salivary gland carcinomas. (査読有) *Virc hows Archiv* 461(3):271-82, 2012
  13. Watanabe, Y., Koyama, S., Miwa, C., Okuda, S., Kanai, Y., Tetsuka, K., Nokubi, M., Dobashi, Y., Kawabata, Y., Kanda, Y., Endo, S. Pulmonary Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) lymphoma in Sjögren's syndrome showing only the LIP pattern radiologically. (査読有) *Intern Med.* 51(5):491-5. 2012
  14. Dobashi, Y. Molecularly Targeted Therapy: Great progress or Evil cycle. (査読有) *Chemotherapy* 1(3):1-2, 2012.
  15. Dobashi, Y., Goto, A., Kimura, M., Nakano, T. Molecularly Targeted Therapy: Past, Present and Future. (査読有) *Chemotherapy* e1:105, 2012.
  16. Endo M, Yamamoto H, Setsu N, Kohashi K, Takahashi Y, Ishii T, Iida K, Matsumoto Y, Hakozaiki M, Aoki M, Iwasaki H, Dobashi Y., Nishiyama K, Iwamoto Y, Oda Y. Prognostic Significance of AKT/mTOR and MAPK Pathways and Antitumor Effect of mTOR Inhibitor in NF1-Related and Sporadic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. (査読有) *Clin. Cancer Res.* 19(2):450-61, 2013.
  17. Ota, A., Kakehashi, A., Toyoda, F., Kinoshita, N., Shinmura, M., Takano, H., Obata, H., Matsumoto, T., Tsuji, J., Dobashi, Y., Fujimoto, W.Y., Kawakami, M. and Kanazawa, Y. Effects of Long-Term Treatment with Ranirestat, a Potent Aldose Reductase Inhibitor, on Diabetic Cataract and Neuropathy in Spontaneously Diabetic Torii Rats. (査読有) *J Diab Res* 1, 1-8, 2013.
  18. Kimura, H., Dobashi, Y., Nojima, T., Nakamura, H., Yamamoto, N., Tsuchiya, H., Ikeda, H., Sawada-Kitamura, S., Oyama, T. and Ooi, A. Utility of Fluorescence *in situ* Hybridization to Detect *MDM2* Amplification in Liposarcomas and their Morphological Mimics. (査読有) *Int J Clin Exp Pathol* 6(7):1306-16, 2013.
  19. Tsubochi, H., Endo, S., Oda, Y. and Dobashi, Y. Carcinoid tumor of the lung with massive ossification: report of a case showing the evidence of osteomimicry and review of the literature. (査読有) *Int J Clin Exp Pathol* 6(5):957-961, 2013.
  20. Dobashi, Y., Sato, E., Oda, Y., Inazawa, J. and Ooi, A. Significance of Akt activation and *AKT* gene increases in bone and soft tissue tumors. (査読有) *Hum. Pathol.* 45(1):127-36, 2014.
  21. Tajiri, R., Ooi, A., Fujimura, T., Dobashi, Y., Oyama, T., Nakamura, R. and Ikeda, H. Intratumoral heterogeneous amplification of *ERBB2* and subclonal genetic diversity in gastric cancers revealed by multiple ligation-dependent probe amplification and fluorescence *in situ* hybridization. (査読有) *Hum Pathol.* 45(4):725-34, 2014.
  22. Dobashi, Y., Goto, A., Endo, T., and Ooi, A. Genetic aberrations as the targets of oncology research: Involvement of paraffin-embedded tissues. (査読有) *Histol.*

Histopathol. 29(2):191-205, 2014.

23. Tajiri, R., Inokuchi, M., Sawada-Kitamura, S., Kawashima, H., Nakamura, R., Oyama, T., Dobashi, Y., Ooi, A. Clonal profiling of mixed lobular and ductal carcinoma revealed by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence *in situ* hybridization. (査読有) Pathol. Int. In press.

〔学会発表〕(計15件)

1. 土橋 洋、鈴木 潮人、梶村 春彦、山田 茂樹、大井 章史. 肺癌におけるエフェクター分子 Akt の活性化と遺伝子変化. 第100回日本病理学会総会 2011年4月28日 東京
2. 大井 章史、鈴木 潮人、田尻 亮輔、土橋 洋、源 利成. FISH を用いた大腸癌における EGFR 遺伝子の増幅の検討. 第100回日本病理学会総会 2011年4月29日 東京
3. 鈴木 潮人、湊 宏、土橋 洋、田尻 亮輔、大井 章史. 唾液腺癌における EGFR, HER2 遺伝子増幅および蛋白過剰発現. 第100回日本病理学会総会 2011年4月30日 東京
4. 大井 章史、井口 雅史、原田 真市、鈴木 潮人、土橋 洋. HSR-like FISH signals of ESR1 in breast carcinomas do not reflect the gene amplification but correlate with the high gene expression status. 第70回日本癌学会総会発表 2011年10月4日 名古屋
5. 野首 光弘、大木 麻衣、中村 啓子、河野 哲也、土橋 洋: 術中胸水の細胞診標本に病原体と考えられる胞子虫様の原虫を認めた膿胸の一例. 第51回日本臨床細胞学会総会 2012年3月22日 千葉
6. 鈴木 潮人、土橋 洋、湊 宏、田尻 亮輔、大井 章史. 唾液腺癌における EGFR/HER2-Akt-mTOR シグナル伝達経路の解析. 第101回日本病理学会総会 2012年4月26日 東京
7. 大井 章史、田尻 亮輔、鈴木 潮人、北村 星子、池田 博子、土橋 洋. Multiplex ligation-dependent probe amplification 法を用いた乳癌の遺伝子増幅の検討. 第101回日本病理学会総会 2012年4月27日 東京
8. 土橋 洋、蛭田 昌宏、梶村 春彦、鈴木 潮人、山田 茂樹、大井 章史. ヒト肺癌における AKT 遺伝子の異常とその意義. 第101回日本病理学会総会 2012年4月27日 東京
9. 大井 章史、井口雅史、土橋 洋、田尻 亮輔. Comparative study of Multiplex

ligation-dependent probe amplification and FISH to determine gene amplification in breast cancers. 第71回日本癌学会総会 2012年9月21日 札幌

10. 土橋 洋、蛭田 昌宏、梶村 春彦、山田 茂樹、大井 章史. 骨軟部腫瘍における AKT 遺伝子の異常と蛋白活性化. 第102回日本病理学会総会 2013年6月6日 札幌
11. 大井 章史、土橋 洋、野島 孝之、池田 博子、北村 星子、尾山 武. Utility of FISH to Detect MDM2 Amplification in Liposarcomas and their Morphologic Mimics. 第102回日本病理学会総会 2013年6月6日 札幌
12. 大井 章史、田尻 亮輔、中村 律子、尾山 武、藤村 隆、土橋 洋. FISH と MLPA を用いた胃癌における HER2 遺伝子増幅の腫瘍内不均一性の検討. 第72回日本癌学会総会 2013年10月3日 横浜
13. 土橋 洋、小田 義直、稲澤 譲治、大井 章史. Significance of Akt activation and AKT gene increases in bone and soft tissue tumors. 第72回日本癌学会総会 2013年10月3日 横浜
14. 土橋 洋、梶村 春彦、山田 茂樹、大井 章史. ヒト肺癌における AKT 遺伝子、蛋白質の異常とその意義 第103回日本病理学会総会 2014年4月24日 広島
15. 大井 章史、田尻 亮輔、中村 律子、尾山 武、池田 博子、土橋 洋. Multiplex ligation-dependent probe amplification と FISH を用いた胃癌における遺伝子増幅の準網羅的検索 第103回日本病理学会総会 2014年4月24日 広島

〔図書〕(計2件)

1. 土橋 洋: Apoptosis (腫瘍等). 病理と臨床 [増刊号]: 病理診断に役立つ分子生物学 (金井弥栄、石川俊平、池田栄二 編)、文光堂、東京、2011、98-106頁.
2. Kakehashi, A., Ota, A., Toyoda, F., Kinoshita, N., Yamagami, H., Obata, H., Matsumoto, H., Tsuji, J., Dobashi, Y., Fujimoto, W.Y., Kawakami, M. and Kanazawa Y. Prophylactic Medical Treatment of Diabetic Retinopathy. Diabetic Retinopathy 291-304, InTech. 2012

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:

出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

土橋 洋 (Dobashi Yoh)  
自治医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：90231456

### (2)研究分担者

遠藤 俊輔 (Endo Shunsuke)  
自治医科大学・医学部・教授  
研究者番号：10245037  
柳川 天志 (Yanagawa Takashi)  
群馬大学・医学部・講師  
研究者番号：40400725  
北川 雅敏 (Kitagawa Masatoshi)  
浜松大学・医学部・教授  
研究者番号：50294971

### (3)連携研究者

松原 寛知 (Matsubara Hirochika)  
山梨大学・医学部・附属病院・講師  
研究者番号：00374166  
大井 章史 (Ooi Akishi)  
金沢大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：50160411  
梶村 春彦 (Haruhiko Sugimura)  
浜松医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00196742