

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24240117

研究課題名(和文)修復と排除：p53誘導性タンパク質MIEAPによる新規ミトコンドリア品質管理機構

研究課題名(英文)Mieap, a p53-inducible protein, controls mitochondrial quality by repairing or eliminating unhealthy mitochondria

研究代表者

荒川 博文(Arakawa, Hirofumi)

独立行政法人国立がん研究センター・研究所・分野長

研究者番号：70313088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,300,000円

研究成果の概要(和文)：Mieap制御性ミトコンドリア品質管理機構は、従来のオートファジーとは全く異なるミトコンドリアの品質管理機能であり、マウスからヒトまでの細胞に存在する低酸素応答性の生理的細胞機能である。また大腸がんや胃がんなど、ヒト臨床がんで高頻度に機能異常が発生しており、結果的に生体内のがん細胞には不良なミトコンドリアが蓄積し、そこから発生するミトコンドリア由来活性酸素種が、がんの発生・増殖・浸潤・転移にきわめて重要な役割を果たしている可能性が強く示唆された。p53の新しいがん抑制機能といえる。

研究成果の概要(英文)：The Mieap-regulated mitochondrial quality control is a universal, fundamental, and physiological function in the cell, which is completely different from canonical autophagy, and is conserved at least from mouse to human. The function is activated by hypoxic stress. The function is frequently inactivated in cancer tissues of human cancer patients including colorectal and gastric cancers, leading to the accumulation of unhealthy mitochondria in cancer cells. The reactive oxygen species generated by the unhealthy mitochondria play a critical role in cancer initiation, progression, invasion and metastasis. Therefore, the Mieap-regulated mitochondrial quality control is a new function of tumor suppressor p53.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：p53 ゲノム不安定性 ミトコンドリア タンパク質分解 酸化ストレス リソソーム ミトコンドリア品質管理 がん浸潤転移

1. 研究開始当初の背景

不良なミトコンドリアの蓄積は、ミトコンドリアの機能不全を引き起こし、がん、神経変性疾患、老化をはじめとした様々な疾患の原因となる。しかしながら、ミトコンドリアの品質管理がどのように行われているかのメカニズムについてその大部分は未だ不明である。我々は、約 12 年間にわたる p53 標的遺伝子の機能解析研究の結果から、p53 標的遺伝子 *Mieap* のコードするタンパク質が、ミトコンドリア品質管理 (MQC: mitochondrial quality control) 機構を制御し、ミトコンドリアの健全性維持に重要な役割を果たしている事実を見いだした(論文 : Miyamoto Y et al. *PLoS ONE* 6, e16054, 2011. [F1000: Rating 8, Must Read], 論文 : Kitamura N et al. *PLoS ONE* 6, e16060, 2011., 論文 : 荒川博文、実験医学 2012 年 6 月号特集「ミトコンドリアのヒト疾患学」vol.30, No. 9, p1407-1417)。

我々はこれまでの解析から、ミトコンドリアより生成される活性酸素 (ROS) に反応して、(1) *Mieap* が、ミトコンドリアの構造破壊を伴わずに、ミトコンドリア内ヘリソゾームタンパク質を集積させ (MALM: *Mieap*-mediated Accumulation of Lysosomes within Mitochondria)、ミトコンドリアの酸化蛋白質を特異的に分解し、不良なミトコンドリアを修復するか(論文)あるいは(2) *Mieap* が液胞形成を誘導し (MIV: *Mieap*-Induced Vacuole)、不良なミトコンドリアを液胞内へ丸ごと飲み込み分解し排除するという二つの機能を制御することでミトコンドリアの品質管理に重要な役割を果たす事実を確認した(論文)。

2. 研究の目的

この研究の目的は、p53 標的遺伝子の中で最も重要と考えられる *Mieap* の、細胞レベル、個体レベル、及び臨床がんの解析を行うことで、永らく不明であった動物細胞におけるミトコンドリア品質管理のメカニズムを明らかにし、その破綻によるがんの発生・浸潤・転移のメカニズムを解明し、がんの特異的な異常ミトコンドリアを標的とした新しいがん診断・治療・予防戦略の基盤を作り出し、これらの成果をもって人類の健康福祉に貢献することにある。

3. 研究の方法

この研究課題で行うべき研究項目は、分子レベル (1, 2)、個体レベル (3)、臨床がんレベル (4) の 3 つのレベルにおける次の 4 点である。

- (1) MALM の解析
- (2) MIV の解析
- (3) ノックアウトマウスの作成と解析
- (4) 臨床がん組織における解析

これらを解明するために、次の実験を遂行し

てゆく。

Mieap 蛋白質の生化学的解析 (抗体作成、蛋白質修飾、ドメイン機能)

Mieap 蛋白質の細胞生物学的解析 (機能喪失及び亢進実験、免疫染色、低酸素応答)

マイクロアレイによる発現解析

2DICAL による網羅的プロテオーム解析

2DICAL (Ono et al. *Molecular & Cellular Proteomics* 5, 1338-1347, 2006; 2-dimensional image-converted analysis of liquid chromatography and mass spectrometry)

結合蛋白質の同定 (免疫沈降物の 2DICAL による解析: IP-2DICAL)

同定された個々の結合蛋白質の機能解析 (実験 1, 2 に準じる)

電子顕微鏡解析 (形態学的解析及び免疫学的解析)

ミトコンドリア機能評価実験 (ATP 合成活性測定、ROS レベル解析、酸化蛋白質)

Mieap ノックアウトマウス解析 (発がん実験、MEF 解析、組織学的解析)

臨床がん組織における *Mieap* 及び関連分子の異常解析 (変異解析シーケンス、メチル化 PCR、免疫組織学的解析)

4. 研究成果

(1) 不良なミトコンドリアから産生される高いレベルの ROS に反応して、*Mieap* とミトコンドリア外膜蛋白質 BNIP3 及び NIX が結合し、複合体を形成して、ミトコンドリア二重膜に未知の pore を誘導することによって、リソソーム蛋白質のミトコンドリア内への移動・集積が誘導されることを見いだした。(Nakamura Y et al. *PLoS ONE* 7, e30767, 2012.)

(2) MALM 誘導の過程において、細胞質に局在する 14-3-3 蛋白質が *Mieap* と結合して、ミトコンドリア内へ移動し、MALM におけるミトコンドリア内酸化修飾蛋白質の分解に極めて重要な役割を果たしている事実を見いだした (Miyamoto T et al. *Scientific Reports* 2, 379, 2012.)

(3) *Mieap* ノックアウトマウスの作成に成功し、その表現型を解析したところ、*Mieap* 欠損精子が体内受精では、正常に受精が可能であったのに対し、体外受精は不可能である事実を見いだした。*Mieap* の恒常的発現部位が、精子の中片部 (精子のミトコンドリアが配置された部位) であることと、体外受精における不妊が、*Mieap* 欠損精子のミトコンドリアからの過剰な酸化ストレスであることが明らかとなった。(中村、常木、荒川論文発表準備中)

(4) *Mieap* ノックアウトマウスからマウス胎児線維芽細胞 (MEF) 細胞を樹立した。これを用いた実験から、マウスの正常線維芽細胞である MEF 細胞において、低酸素刺激で

MALM が誘導される事実を見いだした。ヒト正常線維芽細胞及び正常乳腺上皮細胞を用いた実験でも全く同様の結果を得た。各種ノックアウト MEF を用いた実験から、この低酸素誘導性の MALM は、p53 と Mieap に依存していたが、ATG5・ATG7・PINK1 のいずれにも全く依存していなかった。このことから、この機能は少なくともマウスからヒトまで保存された細胞の生理的機能である可能性が示された。さらには、従来のいわゆるオートファジーとは全く異なる細胞機能であることが示された。(中村、荒川論文発表準備中)

(5)大腸がん患者の 57 症例について、Mieap 制御性 MQC 機構に必要な不可欠な分子である p53, Mieap, BNIP3 の異常の有無について解析したところ、全症例の 80%以上の患者で、p53 の変異、あるいは Mieap/BNIP3 のプロモーターメチル化が生じており、Mieap 制御性 MQC 機構が不活性化されている事が明らかとなった。これらの症例では、生体内のがん低酸素微小環境において、がん細胞に不良なミトコンドリアが蓄積し、そこから高いレベルの ROS が産生され、この ROS ががん細胞の低酸素環境下における増殖・浸潤・転移を促進することを見いだした。(加美野、荒川論文発表準備中)

(6) Mieap ノックアウトマウスと大腸がんモデルマウスである ApcMin/+マウスを交配して、Mieap 欠損 ApcMin/+マウスを作成して、消化管腫瘍の発生・進展における Mieap の役割を調べた。結果として、Mieap 欠損 ApcMin/+マウスは ApcMin/+マウスに比べ、より高度の貧血を生じ、顕著な寿命の短縮を認めた。この原因は、Mieap 欠損による消化管腫瘍の発生数の増加と、腫瘍の増大によるものであった。特に興味深い点は、通常の ApcMin/+マウスでは希な大腸腫瘍を高頻度かつ多数発生し、腫瘍の悪性を認めた。消化管粘膜とポリープに対する電子顕微鏡解析から、Mieap 欠損 ApcMin/+マウスの消化管粘膜及びポリープのミトコンドリアに顕著な形態異常を認めた。さらにこのミトコンドリアから高いレベルの ROS の産生を確認した。このことから、Mieap 制御性 MQC 機構は、消化管腫瘍に対するがん抑制機能である可能性が強く示唆された。(常木、中村、荒川論文投稿中)

これらの知見から、Mieap 制御性 MQC 機構は、細胞生物学におけるパラダイムシフトをおこしうる全く新しい細胞の生理的機能であるだけでなく、p53 の新しいがん抑制機能として様々ながんの発生進展に深く関与する新しいメカニズムと考えられる。今後は、他がん種を含めたさらなる解析の継続の必要性があると思われる。

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 4 件)

1. 荒川博文 「p53 誘導性蛋白質 Mieap による新規ミトコンドリア品質管理機構 - がん抑制遺伝子 p53 の新しい機能」 医学のあゆみ 250: 505-510 (2014). 査読無

2. Zhu Y, Li Y, Haraguchi S, Yu M, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Ushijima T, Isogai E, Koseki H, Nakamura Y, Kong C, Mehlen P, Arakawa H, Nakagawara A. Dependence Receptor UNC5D mediates nerve growth factor depletion-induced neuroblastoma regression. *J Clin Invest.* 123: 2935-2947 (2013). 査読有

3. Ohata H, Miyazaki M, Otomo R, Matsushima-Hibiya Y, Otsubo C, Nagase T, Arakawa H, Yokota J, Nakagama H, Taya Y, Enari M. NuMA is required for the selective induction of p53 target genes. *Mol Cell Biol.* 33: 2447-2457 (2013). 査読有

4. Miyamoto T, Kitamura N, Ono M, Nakamura Y, Yoshida M, Kamino H, Murai R, Yamada T, Arakawa H. Identification of 14-3-3 as a Mieap-interacting protein and its role in mitochondrial quality control. *Sci Rep.* 2: 379 (2012). 査読有

〔学会発表〕(計 41 件)

1. 中村康之、喜多村憲章、安田さや香、諸田沙織、常木雅之、中西るり、荒川博文 演題「消化管腫瘍の発生及び進展における Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の役割について」 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会 平成 26 年 12 月 3 日(福岡市)

2. 中村康之、荒川博文 演題「消化管腫瘍の発生及び進展における Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の役割について」 第 8 回オートファジー研究会 平成 26 年 11 月 10 日(札幌市)

3. Yasuyuki Nakamura, Noriaki Kitamura, Hiroki Kamino, Hitoya Sano, and Hirofumi Arakawa. Potential role of the Mieap-regulated mitochondrial quality control in mouse intestinal tumorigenesis. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, September 26, 2014, Yokohama.

4. Hirofumi Arakawa. Mieap-regulated mitochondrial quality control and its alteration in cancer. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, September 25, 2014, Yokohama.

5. Hirofumi Arakawa. Mitochondrial quality control and cancer. 2104 Soul National University Cancer Research Institute Cancer Symposium, April 17, Mokpo, Korea.

6. Yasuyuki Nakamura, Hiroki Kamino, Yuri Saito, Hitoya Sano, and Hirofumi Arakawa. p53-dependent and independent functions of Mieap. AACR Annual Meeting 2014, April 7, San Diego, USA.

7. Yasuyuki Nakamura, Hiroki Kamino, Yuri Saito, Noriaki Kitamura, Hitoya Sano, and Hirofumi Arakawa. Specific role of Mieap α in Mieap-induced vacuole generation through an interaction with UVRAG. AACR Annual Meeting 2014, April 6, San Diego, USA.

8. Hiroki Kamino, Yasuyuki Nakamura, Hitoya Sano, Ryuya Murai, Yuri Saito, Manabu Futamura, Kazuhiro Yoshida, Nobuyuki Hiraoka, Yae Kanai, Ryoji Kushima, Toyomasa Katagiri, and Hirofumi Arakawa. Frequent inactivation of the Mieap-regulated mitochondrial quality control in pancreatic and breast cancer. AACR Annual Meeting 2014, April 6, San Diego, USA.

9. 荒川博文

演題「Mieap制御性ミトコンドリア品質管理機構の生理的意義について」第72回日本癌学会学術総会シンポジウム 平成25年10月3日（横浜）

10. 加美野宏樹、中村康之、佐野仁哉、村井竜也、齋藤有理、二村学、吉田和弘、平岡伸介、金井弥栄、九嶋亮治、荒川博文
演題「膵がん及び乳がんで見られるMieapによるミトコンドリア品質管理機構の破綻とその意義について」第72回日本癌学会学術総会 平成25年10月3日（横浜）

11. 佐野仁哉、中村康之、加美野宏樹、村井竜也、齋藤有理、二村学、吉田和弘、荒川博文
演題「胃がんのがん抑制におけるMieap制御性ミトコンドリア品質管理機構の役割について」第72回日本癌学会学術総会 平成25年10月3日（横浜）

12. 齋藤有理、中村康之、加美野宏樹、佐野仁哉、村井竜也、吉田将紀、荒川博文
ポスター発表、演題「精子運動能におけるミトコンドリア品質管理機構を介したMieapの極めて重要な役割について」第72回日本癌学会学術総会 平成25年10月3日（横浜）

13. 中村康之、加美野宏樹、佐野仁哉、村井竜也、齋藤有理、荒川博文
演題「マウス消化管腫瘍の発生と進展におけ

るMieap制御性ミトコンドリア品質管理機構の役割について」第72回日本癌学会学術総会 平成25年10月3日（横浜）

14. 荒川博文

演題「ミトコンドリア品質管理のメカニズムとがん：がん抑制遺伝子p53の新規機能について」第86回日本生化学会大会 平成25年9月11日（横浜）

15. Yasuyuki Nakamura, Hiroki Kamino, Masaki Yoshida, Hitoya Sano, Hirofumi Arakawa. Hypoxia induces accumulation of lysosomal proteins within mitochondria. Cell Symposia "Mitochondria: from signaling to disease" May 6, 2013, Lisbon (Portugal)

16. Yasuyuki Nakamura, Hiroki Kamino, Yuji Miyamoto, Noriaki Kitamura, Hitoya Sano, Shizuko Ichinose, Hirofumi Arakawa. Possible existence of lysosome-like organella within mitochondria and its role in mitochondrial quality control. Cell Symposia "Mitochondria: from signaling to disease" May 5, 2013, Lisbon (Portugal)

17. Hiroki Kamino, Yasuyuki Nakamura, Noriaki Kitamura, Hitoya Sano, Shizuko Ichinose, Hirofumi Arakawa. Mieap, a p53-inducible protein, controls mitochondrial quality by repairing or eliminating unhealthy mitochondria. Cell Symposia "Mitochondria: from signaling to disease" May 5, 2013, Lisbon (Portugal)

18. Hiroki Kamino, Yasuyuki Nakamura, Noriaki Kitamura, Manabu Futamura, Masaki Yoshida, Ryuya Murai, Yuri Saito, Hitoya Sano, Yae Kanai, Yoshihiro Moriya, Hirofumi Arakawa. Frequent inactivation of the Mieap-regulated mitochondrial quality control in colorectal cancer. AACR Annual Meeting 2013. April 8, 2013, Washington D.C. (USA)

19. Yasuyuki Nakamura, Masaki Yoshida, Noriaki Kitamura, Hiroki Kamino, Ryuya Murai, Yuri Saito, Hitoya Sano, Hirofumi Arakawa. Hypoxia induces accumulation of lysosomal proteins within mitochondria. AACR Annual Meeting 2013. April 8, 2013, Washington D.C. (USA)

20. Yasuyuki Nakamura, Hiroki Kamino, Hitoya Sano, Hirofumi Arakawa. Mieap, a p53-inducible protein, controls mitochondrial quality by repairing or eliminating unhealthy mitochondria. AACR

Annual Meeting 2013. April 8, 2013, Washington D.C.(USA)

21. Hitoya Sano, Hiroki Kamino, Yasuyuki Nakamura, Masaki Yoshida, Ryuya Murai, Yuri Saito, Manabu Futamura, Kazuhiro Yoshida, Hirofumi Arakawa. Frequent inactivation of the p53/Mieap/BNIP3 mitochondrial quality control pathway in gastric cancer. AACR Annual Meeting 2013. April 8, 2013, Washington D.C.(USA)

22. 村井竜也、中村康之、吉田将紀、加美野宏樹、齋藤有理、佐野仁哉、荒川博文
演題「ミトコンドリア由来活性酸素種のがん治療標的としての意義」第 12 回日本ミトコンドリア学会年会 平成 24 年 12 月 20 (つくば市)

23. 齋藤有理、中村康之、喜多村憲章、吉田将紀、加美野宏樹、佐野仁哉、荒川博文
演題「Mieap 誘導性液胞様構造物の形成における UVRAG との結合を介した Mieap- の役割について」第 12 回日本ミトコンドリア学会年会 平成 24 年 12 月 20 日 (つくば市)

24. 加美野宏樹、中村康之、喜多村憲章、二村学、吉田将紀、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、金井弥栄、荒川博文
演題「大腸がんでみられる Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の破綻とその意義について」第 12 回日本ミトコンドリア学会年会 平成 24 年 12 月 19 日 (つくば市)

25. 佐野仁哉、加美野宏樹、中村康之、吉田将紀、村井竜也、齋藤有理、二村学、吉田和弘、荒川博文
演題「Analysis of the p53/Mieap/BNIP3 mitochondrial quality control pathway in esophageal and gastric cancer」第 12 回日本ミトコンドリア学会年会 平成 24 年 12 月 19 日 (つくば市)

26. 吉田将紀、中村康之、喜多村憲章、加美野宏樹、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、荒川博文
演題「低酸素ストレスはリソソームタンパク質のミトコンドリア内集積を誘導する」第 12 回日本ミトコンドリア学会年会 平成 24 年 12 月 19 日 (つくば市)

27. 中村康之、尾野雅哉、宮本嵩史、喜多村憲章、加美野宏樹、吉田将紀、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、山田哲司、荒川博文
演題「Mieap 結合タンパク質としての 14-3-3 の同定とそのミトコンドリア品質管理における役割について」第 12 回日本ミトコンドリア学会年会 平成 24 年 12 月 19 日 (つくば市)

28. 吉田将紀、中村康之、喜多村憲章、加美

野宏樹、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、荒川博文

演題「低酸素ストレスはリソソームタンパク質のミトコンドリア内集積を誘導する」第 35 回日本分子生物学会年会 平成 24 年 12 月 12 日 (福岡市)

29. 中村康之、尾野雅哉、宮本嵩史、喜多村憲章、加美野宏樹、吉田将紀、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、山田哲司、荒川博文
演題「Mieap 結合タンパク質としての 14-3-3 の同定とそのミトコンドリア品質管理における役割について」第 35 回日本分子生物学会年会 平成 24 年 12 月 11 日 (福岡市)

30. 加美野宏樹、中村康之、喜多村憲章、二村学、吉田将紀、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、金井弥栄、荒川博文
演題「大腸がんで高頻度に生じる Mieap 制御性ミトコンドリア品質管理機構の不活性化」第 35 回日本分子生物学会年会 平成 24 年 12 月 11 日 (福岡市)

31. 齋藤有理、中村康之、喜多村憲章、吉田将紀、加美野宏樹、佐野仁哉、荒川博文
演題「Mieap 誘導性液胞様構造物の形成における UVRAG との結合を介した Mieap- の役割について」第 35 回日本分子生物学会年会 平成 24 年 12 月 11 日 (福岡市)

32. Yasuyuki Nakamura, Masaki Yoshida, Noriaki Kitamura, Hiroki Kamino, Ryuya Murai, Yuri Saito, Hitoya Sano, Hirofumi Arakawa. Hypoxia induces accumulation of lysosomal proteins within mitochondria. The 6th International Symposium on Autophagy 2012, Oct 29, 2012, Okinawa

33. Hiroki Kamino, Yasuyuki Nakamura, Masaki Yoshida, Noriaki Kitamura, Ryuya Murai, Yuri Saito, Hitoya Sano, Shizuko Ichinose, Hirofumi Arakawa. Mieap controls mitochondrial quality by repairing or eliminating unhealthy mitochondria. The 6th International Symposium on Autophagy 2012, Oct 29, 2012, Okinawa

34. 吉田将紀、中村康之、喜多村憲章、加美野宏樹、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、荒川博文
演題「低酸素環境下におけるミトコンドリア品質管理機構を介した Mieap の腫瘍抑制作用について」第 71 回日本癌学会学術総会 平成 24 年 9 月 20 日 (札幌市)

35. 加美野宏樹、中村康之、喜多村憲章、二村学、吉田将紀、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、金井弥栄、荒川博文
演題「大腸がんで高頻度に生じる Mieap によ

るミトコンドリア品質管理機構の破綻について」第 71 回日本癌学会学術総会 平成 24 年 9 月 20 日（札幌市）

36. 中村康之、尾野雅哉、宮本嵩史、喜多村憲章、加美野宏樹、吉田将紀、村井竜也、齋藤有理、佐野仁哉、山田哲司、荒川博文
演題「Mieap 結合タンパク質としての 14-3-3 の同定とそのミトコンドリア品質管理における役割について」第 71 回日本癌学会学術総会 平成 24 年 9 月 20 日（札幌市）

37. 荒川博文
演題「ミトコンドリア品質管理のメカニズムとがん：p53誘導性タンパク質Mieapによる新規ミトコンドリア品質管理機構」第71回日本癌学会学術総会 平成24年9月19日（札幌市）

38. 村井竜也、中村康之、吉田将紀、加美野宏樹、齋藤有理、佐野仁哉、荒川博文
演題「ミトコンドリア由来活性酸素種のがん治療標的としての意義」第 71 回日本癌学会学術総会 平成 24 年 9 月 19 日（札幌市）

39. 齋藤有理、中村康之、喜多村憲章、吉田将紀、加美野宏樹、佐野仁哉、荒川博文
演題「Mieap が誘導する液胞様構造物の形成においてUVRAGと結合して働くMieap- の特異的な役割」第 71 回日本癌学会学術総会 平成 24 年 9 月 19 日（札幌市）

40. 佐野仁哉、加美野宏樹、中村康之、吉田将紀、村井竜也、齋藤有理、二村学、吉田和弘、荒川博文
演題「食道がん及び胃がんにおけるミトコンドリア品質管理に関わる p53/Mieap/BNIP3 経路の解析」第 71 回日本癌学会学術総会 平成 24 年 9 月 19 日（札幌市）

41. 荒川博文
演題「p53誘導性タンパク質Mieapによる新規ミトコンドリア品質管理機構とヒトがんにおけるその破綻について」第21回日本 Cell Death 学会 平成24年9月24日（名古屋市）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ncc.go.jp/jp/nccri/divisions/06biop/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

荒川 博文 (ARAKAWA, Hirofumi)

国立がん研究センター・研究所・分野長

研究者番号：70313088

(3)連携研究者

中村 康之 (NAKAMURA, Yasuyuki)

国立がん研究センター・研究所・主任研究

員

研究者番号：90569063

加美野 宏樹 (KAMINO, Hiroki)

国立がん研究センター・研究所・研究員

研究者番号：00625692

吉田 将紀 (YOSHIDA, Masaki)

国立がん研究センター・研究所・リサーチ

レジデント

研究者番号：20625686