

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300338

研究課題名(和文)ゲノム情報に基づく乳癌内分泌療法反応性関連遺伝子の同定及びタンパク機能解析

研究課題名(英文)Identification and functional analysis of the gene(s) associated with endocrine therapy for breast cancer.

研究代表者

前佛 均(ZEMBUTSU, HITOSHI)

独立行政法人国立がん研究センター・研究所・ユニット長

研究者番号：90372820

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円

研究成果の概要(和文)：乳がんタモキシフェン治療を受けた240症例のDNAを用いてゲノムワイド関連解析を行った結果C10orf11上の遺伝子多型rs10509373がタモキシフェン治療後の予後と強い関連を示した。この遺伝子の機能を解明するためヒト正常組織における発現状況、細胞増殖への影響および結合タンパクを検索した。ヒト正常臓器では副腎等での発現を認めたが細胞増殖への影響は認めなかった。またマイクロアレイによる遺伝子発現情報解析によりwntシグナルとの関連が示唆され、今後乳がんにおけるwntシグナルとエストロゲン受容体との関連について検討を進めることでタモキシフェン感受性メカニズムが解明されるものと期待された。

研究成果の概要(英文)：We observed strong association between rs10509373 in C10orf11 and clinical outcome of 240 patients treated with tamoxifen through genome-wide association study. To clarify the function of C10orf11, whose function is unknown, we carried out some assays for investigation of gene expression of C10orf11, the effect on cell growth and screening of the interacting protein. We did not observe the expression of this gene in normal human tissues except adrenal gland, nor its effect on the cell growth. However, C10orf11 was suggested to be related to the wnt signaling in breast cancer. Further analysis focusing on the relationship between wnt signaling and estrogen receptor would clarify the mechanism of regulation of sensitivity to tamoxifen.

研究分野：ゲノム医学、薬理遺伝学、遺伝医学

キーワード：タモキシフェン 乳がん 個別化医療 遺伝子機能解析

1. 研究開始当初の背景

抗エストロゲン薬として知られているタモキシフェンは、乳がん細胞に発現しているエストロゲンレセプターに対してエストロゲンと競合的に結合し、抗腫瘍作用を発揮すると考えられている¹⁾。タモキシフェンはエストロゲンレセプター陽性乳がんに対し主に術後投与される内分泌治療薬であるが、タモキシフェンの効果が不十分なために再発を来してしまう症例が少なくない。タモキシフェンは代謝酵素の活性によりエンドキシフェンという物質に変換されて抗腫瘍効果を発揮するが、その代謝経路において主にCytochrome P450 2D6(CYP2D6)が重要な働きをすることが知られている。近年、この代謝酵素の活性減少または活性消失をきたす遺伝子多型(SNP)を持つ症例において、タモキシフェンの有効性が低いために有意に再発率が高くなっているという検討結果が発表されている²⁾、³⁾。一方、近年ホルモン受容体陽性乳癌の中で、特に閉経後乳癌の治療として、アロマターゼ阻害薬が用いられるようになりタモキシフェン治療との比較検討の結果、従来から使用され続けているタモキシフェンよりも有効性が優れているという報告が多数存在している⁴⁾。しかしながら、関節痛などの副作用発現率が高いことや比較的高額な薬価により手術後の補助治療薬としてアロマターゼ阻害剤を長期間服用することは必ずしも受け入れやすい治療とはなっていないのが現状である。

現在のところ、両薬剤ともエストロゲンレセプター発現陽性乳癌に対しある一定の効果を示すことは共通しているが、その詳細な作用機序、耐性機序、副作用発現機序(活性代謝・解毒代謝・輸送等)などについては不明な点が多い。

参考文献)

- 1) Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):29-40.
- 2) Impact of CYP2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M et al. Cancer Sci. 2008 May;99(5):995-9
- 3) The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ et al. Breast Cancer Res Treat. 2007 Jan;101(1):113-21.
- 4) Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a

randomised controlled trial. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Lancet. 2007 Feb 17;369(9561):559-70.

2. 研究の目的

ホルモン感受性乳癌に対する内分泌療法(抗エストロゲン療法)は効果的な治療法として従来より乳がんに対し行われ続けている治療法である。近年タモキシフェンに代わる内分泌治療薬として開発・実用化されているアロマターゼ阻害剤は有効性においてタモキシフェンよりやや勝るものの関節痛などの副作用発現率が決して低くないことや高額な薬価から治療困難になってしまいうケースも少なくない。本研究においては、タモキシフェン及びアロマターゼ阻害剤投与症例から抽出したゲノムDNAを用いて網羅的な遺伝子多型情報解析を行い、この2薬剤の有効性及び副作用と有意な関連を示す遺伝子多型を同定し、更に同定された遺伝子多型が遺伝子発現や機能に及ぼす影響を検討する。更に、同定された遺伝子そのものがどのようなメカニズムで有効性や副作用にかかわっているのかを解明し、副作用の回避及び有効性の期待できる治療を行うといった選択的治療を可能にすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は“乳癌内分泌療法の有効性・副作用と関連する遺伝子多型のスクリーニング”及び“同定された遺伝子・タンパク質の機能解析”の2ステップに分かれる。初年度(平成24年度)はのスクリーニングを610K SNPsについて行い、統計解析により有効性および副作用と有意な相関をもつSNPsを同定する。また、平成25年度から平成26年度にかけてはの遺伝子機能解析として、スクリーニングで同定された遺伝子の機能解析を行う。創薬標的としての可能性を検討するため、ヒト正常組織における同遺伝子の発現量をRT-PCRまたはmultiple tissue northern blotting法にて検討する。また細胞増殖能への影響を検討するため、過剰発現系、発現抑制系での増殖能への影響を検討する。細胞内局在の検討や免疫組織染色のため同遺伝子の特異抗体を作成し、結合タンパク同定のための免疫沈降などにも用いる。

4. 研究成果

浸潤性乳癌に対し根治手術が施行され術後補助療法としてタモキシフェンによるホルモン療法がなされ、本研究に対する文書による同意が取得された240症例について、各症例の血液から抽出されたゲノムDNAを用いてイルミナ社製の610K SNPsシステムによりゲノム全体にわたるSNP(遺伝子多型、一塩基多型)スクリーニングが行われた。また、研究協力医療機関に依頼し、臨床情報

の整備をおこない、有効性（再発率、無再発生存率等）や副作用情報のデータベース化を行った。SNP スクリーニングにより得られた遺伝子多型情報と有効性の間で Fisher の正確検定および 2 検定、log-rank test による Kaplan-Meier 生存分析を施行した。その結果、ゲノムワイド有意水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たす、有効性と非常に強い関連が示唆される 15 SNP が同定された。これらの SNP についてはデータの再現性確認のため、追加症例として 2 つの独立した乳がんサンプルセット 222 例を用いて検証試験を行った。その結果、タモキシフェンによる治療効果との関連が検証できた SNP を複数認められた。これらの SNP は他の術後療法を受けた症例群では予後との関連が見られなかったため、タモキシフェンの治療効果のマーカー SNP である可能性が示唆された。また、ゲノムワイド SNP スクリーニングにより、術後治療の種類とは無関係に乳がん全体の予後と関係すると考えられる SNP を複数同定することができた。

タモキシフェンの効果マーカーとして再現性が確認された遺伝子の中で、最も関連が強かったのは、機能がほとんど分かっていない遺伝子 C10orf11 上の rs10509373 であった (\log -rank $P = 1.26 \times 10^{-10}$, Hazard ratio = 4.51)。C10orf11 遺伝子はメラノサイトの分化に関係している可能性が報告されているが、その機能はほとんど知られていない遺伝子である。この遺伝子の正常組織における発現状況を検討したところ、副腎、肝において比較的高い発現を認められたが、正常乳腺組織においては高い発現を認めなかった。また、同遺伝子の細胞増殖能への影響を検討するため、一過性強制発現系で C10orf11 遺伝子を過剰発現し、MTT assay にて検討を行ったが、明らかな細胞増殖能への影響を認めなかった。さらに C10orf11 遺伝子の発現抑制系での細胞増殖能の変化を検討するため si-RNA oligo を作成し検討を行ったが、細胞増殖能への影響を認めなかった。

C10orf11 の特異抗体を用いた免疫細胞染色および乳がん臨床検体を用いた免疫染色を行ったところ、C10orf11 は細胞周期に関わらず、細胞核には存在せず、細胞質内に存在することが判明した。また乳がんおよび正常乳腺臨床検体 53 例を用いてゲノム網羅的遺伝子発現情報解析を行ったところ、正常乳腺に比べほとんどの乳がん組織において C10orf11 の発現が低下していることが明らかとなった。C10orf11 の機能は未だ十分に解明されていないものの、本研究におけるゲノム網羅的遺伝子発現情報を用いた関連解析の結果、細胞増殖シグナル(wnt signal)との関連が示唆された。

また C10orf11 結合タンパクについて、STRING による解析を行った結果、PRPF6, SF3B4, SNRPD3, PRPF19, PLRG1 が相互作用候補タンパクとして同定された。これらの結合

タンパクと C10orf11 がどのような相互作用によりエストロゲンを標的とした分子標的治療薬タモキシフェンの治療効果に影響するのか未解明な部分もあるが、本研究により乳がん内分泌療法の個別化をさらに促進し得るのと同時に、乳がん内分泌治療の耐性克服にも貢献し得るものと期待される。

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 23 件)

1. Zembutsu H, Pharmacogenomics toward personalized tamoxifen therapy for breast cancer. *Pharmacogenomics*. 2015;16(3):287-96, DOI:10.2217/pgs.14.171 査読有
2. Zembutsu H, Precision Medicine for Cancer and Pharmacogenomics(がんのオーダーメイド医療とファーマコゲノミクス). *血液内科* 70 巻 527-532, 2015, <http://www.kahyo.com/item/KS201504-704> 査読無
3. Kutomi G, Ohmura T, Zembutsu H et al(他 7 名, 8 番目), Lymph node shape in computed tomography imaging as a predictor for axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. *Exp Ther Med*. 2014 Aug;8(2):681-685 DOI:10.3892/etm.2014.1787, 査読有
4. Aguilar H, Urruticoechea A, Zembutsu H et al(他 42 名, 42 番目), VAV3 mediates resistance to breast cancer endocrine therapy. *Breast Cancer Res*, 2014 May 28;16(3):R53 DOI: 10.1186/bcr3664, 査読有
5. Chhibber A, Mefford J, Zembutsu H et al(他 16 名, 10 番目), Polygenic inheritance of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy driven by axon outgrowth gene sets in CALGB 40101 (Alliance). *Pharmacogenomics J*, 2014 Aug;14(4):336-42, DOI:10.1038/tj.2014.2, 査読有
6. Province MA, Goetz MP, Zembutsu H, et al(他 51 名, 10 番目), CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Feb;95(2):216-27 DOI:10.1038/clpt.2013.186 査読有
7. Chung S, Low SK, Zembutsu H, et al(他 4 名, 3 番目) A genome-wide association study of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2013;15(5):R81. DOI: 10.1186/bcr3475 査読有

8. Kiyotani K, Mushiroda T, Zembutsu H, Nakamura Y, Important and critical scientific aspects in pharmacogenomics analysis: lessons from controversial results of tamoxifen and CYP2D6 studies. *J Hum Genet*, 2013 Jun;58(6):327-33 DOI:10.1038/jhg.2013.39 査読有
9. Low SK, Chung S, Zembutsu H, et al(他 4 名, 4 番目) Genome-wide association study of chemotherapeutic agent-induced severe neutropenia/leucopenia for patients in Biobank Japan. *Cancer Sci*. 2013 Aug;104(8):1074-82 DOI:10.1111/cas.12186 査読有
10. 前佛 均, 清谷 一馬, 宇野 智子, 木村 康利, 薙田 泰誠, 光畑 直喜, 伊奈 志乃美, 鬼原 史, 山上 裕機, 平田 公一, 中村 祐輔. 遺伝子解析による薬物反応性有害事象ゲノムワイド関連解析によるゲムシタピン副作用関連遺伝子の同定. *Surgery Frontier*, 20 巻 198-201, 2013
http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ai1srfre/2013/002002/014&name=0198-0202j&UserID=160.190.244.5&base=jamas_pdf 査読無
11. 加藤 陽一郎, 高田 亮, 岩崎 一洋, 小原 航, 藤岡 知昭, 前佛 均, 中村祐輔 遺伝子解析による薬物反応性抗腫瘍効果 浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法 感受性予測システムの構築. *Surgery Frontier*, 20 巻 194-197, 2013
http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ai1srfre/2013/002002/013&name=0194-0198j&UserID=160.190.244.5&base=jamas_pdf 査読無
12. 宇野 智子, 前佛 均, 中村 祐輔, ゲノムワイド関連解析による疾病関連遺伝子の同定 子宮内膜症 *Surgery Frontier*, 20 巻 184-187, 2013 査読無
http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ai1srfre/2013/002002/011&name=0184-0188j&UserID=160.190.244.5&base=jamas_pdf
13. 中島 光子, 前佛 均, ゲノムワイド関連解析による疾病関連遺伝子の同定 ケロイド *Surgery Frontier*, 20 巻 178-183, 2013 査読無
http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ai1srfre/2013/002002/010&name=0178-0187j&UserID=160.190.244.5&base=jamas_pdf,
14. Wheeler HE, Gamazon ER, Kubo M, Zembutsu H, Dolan ME et al(他 15 名,12 番目). Integration of cell line and clinical trial genome-wide analyses supports a polygenic architecture of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res*. 2013 Jan 15;19(2):491-9, DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-2618, 査読有
15. Nyholt DR, Zembutsu H, Montgomery GW et al(他 20 名,22 番目). Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet*. 2012 Oct 28;44(12):1355-9. DOI:10.1038/ng.2445, 査読有
16. Elgazzar S, Zembutsu H, Takahashi A, Nakamura Y et al(他 10 名,2 番目). A Genome-wide association study identifies a genetic variant in the SIAH2 locus associated with hormonal receptor-positive breast cancer in Japanese. *J Hum Genet*. 2012 Dec;57(12):766-71. DOI:10.1038/jhg.2012.108. 査読有
17. Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, Nakamura Y, Ratain MJ, Kroetz DL et al(他 13 名, 3 番目). A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 15;18(18):5099-109. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-1590 査読有
18. Cha PC, Zembutsu H, Takahashi A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y. A genome-wide association study identifies SNP in DCC is associated with gallbladder cancer in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2012 Apr;57(4):235-7. DOI:10.1038/jhg.2012.9 査読有
19. Kiyotani K, Nakamura Y, Zembutsu H et al(他 10 名,10 番目). A genome-wide association study identifies four genetic markers for hematological toxicities in cancer patients receiving gemcitabine therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Apr;22(4):229-35. DOI:10.1097/FPC.0b013e32834e9eba. 査読有
20. Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y. Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet*. 2012 May 1;21(9):2102-10. DOI:10.1093/hmg/dds020. 査読有
21. Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y, Zembutsu H et al(他 14 名,14 番目). A genome-wide association study identifies locus at 10q22 associated with clinical outcomes of adjuvant

tamoxifen therapy for breast cancer patients in Japanese. Hum Mol Genet. 2012Apr1;21(7):1665-72.DOI:10.1093/hmg/ddr597. 査読有

〔学会発表〕(計 16 件)

1. 前佛 均、中村 清吾、明石 定子、桑山 隆志、渡邊 知映、武井 寛幸、石川 孝、長谷川 善枝、リー スーチン、松方 絢美、松本 広志、九富 五郎、中村祐輔 CYP2D6 genotype とタモキシフェン治療反応性の関係を解明する多施設共同前向き研究、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 09 月 25 日～09 月 27 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
2. 高田 亮、加藤 陽一郎、前佛 均、片桐 豊雅、角田 達彦、藤岡 知昭、中村 祐輔、小原 航、網羅的遺伝子発現解析による筋層浸潤性膀胱がんのオーダーメイド医療、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 09 月 25 日～09 月 27 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
3. 清谷 一馬、蒔田 泰誠、前佛 均、中村 祐輔、PGx によるタモキシフェン治療効果予測：CYP2D6 研究から学ぶこと、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 09 月 25 日～09 月 27 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
4. 前佛 均、中村 清吾、明石 定子、桑山 隆志、渡邊 知映、武井 寛幸、石川 孝、長谷川 善枝、リー スーチン、松方 絢美、松本 広志、九富 五郎、中村祐輔、CYP2D6 genotype とタモキシフェン治療反応性の関係を解明する多施設共同前向き研究、第 59 回日本人類遺伝学会、2014 年 11 月 19 日～11 月 22 日、タワーホール船堀(東京江戸川区)
5. Goro Kutomi, Koichi Hirata, Kazuma Kiyotani, Taisei Mushiroda, Tatsuhiko Tsunoda, Fuminori Aki, Yuichi Takatsuka, Minoru Okazaki, Shozo Ohsumi, Takashi Yamakawa, Mitsunori Sasa, Yusuke Nakamura and Hitoshi Zembutsu, A replication study of a GWAS identified three genetic loci associated with clinical outcomes of patients with invasive breast cancer、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 03 日～10 月 05 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
6. Yoichiro Kato, Hitoshi Zembutsu, Ryo Takata, Kazuhiro Iwasaki, Wataru Obara, Yusuke Nakamura, Tomoaki Fujioka, A prospective study to examine the availability of the prediction system of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Bladder Cancer、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 03 日～10 月 05 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
7. Hitoshi Zembutsu, Pei-Chieng Cha, Akira Hirasawa Atsushi Takahashi, Tomoko Akahane, Siew-Kee Low, Michiaki Kubo, Daisuke Aoki, Yusuke Nakamura, Genome-wide association studies identify different susceptibility loci for various subtypes of epithelial ovarian cancer in the Japanese population、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 03 日～10 月 05 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
8. Hitoshi Zembutsu, Seigo Nakamura, Sadako Akashi, Takashi Kuwayama, Tomoko Takamaru, Yusuke Nakamura et al, Prospective Clinical Study to Clarify the Relationship between CYP2D6 Genotype and the Therapeutic Effects of Preoperative Tamoxifen Therapy, 第 58 回日本人類遺伝学会、2013 年 11 月 20 日～11 月 23 日、江陽グランドホテル(宮城県仙台市)
9. 前佛 均、平田 公一、岡崎 稔、安藝 史典、高塚 雄一、大住 省三、山川 卓、笹三徳、中村 祐輔、ゲノムワイド関連解析によるタモキシフェン反応性診断、第 113 回大会日本外科学会、2013 年 04 月 11 日～04 月 13 日、福岡国際会議場他(福岡県福岡市)
10. Daniel Louis Hertz, Kouros Owzar, Susan Halabi, William Kevin Kelly, Hitoshi Zembutsu et al, A genome-wide association study (GWAS) of docetaxel-induced peripheral neuropathy in CALGB 90401 (Alliance), ASCO Annual Meeting, 2013 年 05 月 31 日～06 月 04 日、Chicago(USA)
11. 前佛 均、清谷 一馬、宇野 智子、蒔田 泰誠、光畑 直喜、木村 康利、山上 裕機、平田 公一、中村 祐輔、ゲノムワイド関連解析によるジェムザール副作用関連遺伝子の同定、第 57 回日本人類遺伝学会、2012 年 10 月 24 日～10 月 27 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)
12. 前佛 均、口羽 文、Siew-Kee Low, 清谷 一馬、宇野 智子、蒔田 泰誠、久保 充明、平田 公一、木村 康利、山上 裕機、吉田 輝彦、坂本 裕美、中村 祐輔、ゲノムワイド関連解析による膀胱癌発症関連遺伝子およびジェムシタピン副作用関連遺伝子の同定、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 09 月 19 日～09 月 21 日、ロイトン札幌(北海道札幌市)
13. 加藤 陽一郎、前佛 均、高田 亮、岩崎 一洋、小原 航、角田 達彦、中村 祐輔、藤岡 知昭、局所浸潤性膀胱癌に対するネオアジュバント療法感受性予測前向き試験、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 09

月 19 日～09 月 21 日、ロイトン札幌(北海道札幌市)

14. 鈴木 やすよ、前佛 均、西舘 敏彦、植木 知身、九富 五郎、高丸 智子、平田 公一、
遺伝子発現プロファイルに基づく乳がん術前化学療法感受性予測システムの構築、
第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 09 月 19 日～09 月 21 日、ロイトン札幌(北海道札幌市)
15. 前佛 均、平田 公一、安井 寛、神津 英至、和田 卓郎、
遺伝子診断による乳癌オーダーメイド医療、第 3 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、
2012 年 09 月 1 日～09 月 2 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
16. 笹 三徳、清谷 一馬、筵田 泰誠、今村 知世、
谷川原 佑介、細野 直哉、前佛 均、中村 祐輔、
CYP2D6 遺伝子多型による TAM 投与量調節治療、
第 20 回日本乳癌学会総会、2012 年 06 月 28 日～06 月 30 日、
熊本市市民会館他(熊本県熊本市)

〔図書〕(計 1 件)

1. Hitoshi Zembutsu, Tamoxifen Pharmacogenetics, The McGraw-Hill Companies 2013 In press

〔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：
出願年月日：
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

前佛 均 (ZEMBUTSU, Hitoshi)
国立がん研究センター・研究所・ユニット長
研究者番号：90372820