

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590471

研究課題名(和文) がん細胞におけるDNA脱メチル化技術の開発と早期診断バイオマーカー探索への応用

研究課題名(英文) Development of DNA demethylation technology in cancer cells and its application for discovering biomarkers for early diagnosis

研究代表者

福重 真一 (Fukushige, Shinichi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90192723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、メチルCpG結合ドメイン(MBD)とTET1蛋白の触媒ドメイン(TET1-CD)からなる融合遺伝子を用いることによってゲノムワイドにメチル化遺伝子を脱メチル化し、再活性化する方法を開発した。本方法は、癌細胞で高度メチル化により転写抑制された遺伝子を簡便に探索し、同定することに役立つ。本方法を前立腺癌および大腸癌細胞株に適用したところ、癌細胞の増殖抑制が引き起こされた。これらの結果は、DNAメチル化が癌細胞の増殖促進に働くこと、また、その原因遺伝子のメチル化がバイオマーカーとして利用できる可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：We have developed a novel method that globally demethylates and reactivates hypermethylated genes by using a fusion gene comprising of methyl-CpG binding domain (MBD) and the catalytic domain of Ten-eleven translocation protein 1 (TET1-CD). This method is useful for identifying hypermethylation-mediated silenced genes in cancer cells. We have applied it to prostate and colorectal cancer cell lines and found that DNA demethylation suppressed the growth of cancer cells. These results suggest that DNA methylation confers the ability of cancer cells to facilitate the growth and DNA methylation of gene(s) responsible for cell growth may be useful as a biomarker.

研究分野：実験病理学

キーワード：腫瘍 DNAメチル化 DNA脱メチル化

1. 研究開始当初の背景

癌特異的なDNAメチル化異常をゲノム網羅的に検出する方法として、1) DNA 脱メチル化剤を用い発現上昇する遺伝子を解析する方法や2) 5-メチルシトシン (5-mC) 抗体、メチル CpG 結合ドメイン (MBD) に対する親和性をもつ DNA 断片をプロモーター配列にマップする方法が知られる。DNA 脱メチル化剤は DNA メチル基転移酵素 (DNMT) の阻害によりメチル化遺伝子の転写を再活性化させるが、DNMT がメチル化非依存的転写抑制にも関与するため、1) の方法では、多くの非メチル化遺伝子も同時に活性化してしまう。一方、2) はメチル化 DNA 断片の転写への関与が不明なため、さらに詳細な解析が必要となる。これらの問題を解決し、転写抑制に関わるメチル化遺伝子を簡便・効率的に探索する方法として申請者らは MeTA (methyl-CpG targeted transcriptional activation) という方法を考案した。

MeTA では、転写因子 NFκB の転写活性化ドメイン (AD) と MBD を繋いだ DNA コンストラクトを細胞にトランスフェクションすることによって、細胞内で NFκB(AD)-MBD 融合蛋白を生成させ、MBD でメチル化プロモーターに結合し、NFκB(AD) によって転写コアクチベーター p300/CBP をリクルートする。p300/CBP はプロモーター周辺のヒストンアセチル化や様々な転写関連因子をリクルートすることによって転写抑制された下流遺伝子を再活性化することができる。実際、ヒト胎児腎細胞株 HEK293T に NFκB(AD)-MBD の発現ベクターをトランスフェクションしたところ、高密度 CpG アイランドを含む多くのメチル化遺伝子の転写が強く再活性化された。また、3種の膀胱癌細胞株とコントロールとして正常膀胱上皮細胞株に MeTA 法を施行し、DNA 脱メチル化剤では見出せなかった3種の癌特異的なメチル化遺伝子を同定することができた。これらの結果は MeTA 法の有用性を示すものであるが、高メチル化により、MeTA 法で転写再活性化できない遺伝子も相当数あることが判明した。

最近の研究から 5-ヒドロキシメチル化修飾酵素 TET1、脱メチル化酵素 DEMETER (DME) がそれぞれ哺乳動物、植物の発生初期において 5-mC をシトシン (C) に変換する能動的脱メチル化経路で重要な役割を果たすことが明らかになってきた。そこで、TET1 の触媒ドメインや DME の触媒ドメインを MBD に繋いだ DNA コンストラクトを作製し、プロモーター領域における 5-mC を修飾、変化させることによってメチル化遺伝子を再活性化することを考案した。

2. 研究の目的

DNA メチル化の変化は、癌における重要なエピジェネティック変化の一つであり、遺伝子の転写活性化あるいは不活性化を引き起こし、癌の発生、進展に関与する。し

たがって、癌特異的な高メチル化および低メチル化遺伝子を見つけ出し、癌との関係を見明らかにすることは、癌の発生、進展を理解する上で重要なだけでなく、癌のリスク評価、早期診断、予後予測、治療への応用の可能性をもつ。本研究では、メチル化プロモーターにおける特異的な DNA 脱メチル化技術の開発により、メチル化遺伝子を簡便に探索できる手法を確立し、癌における DNA メチル化を指標とする新しい早期診断バイオマーカーの探索をおこなうことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) TET1、DME を用いた DNA 脱メチル化技術の開発

TET1 は哺乳類の ES 細胞、小脳などで高発現し、5-メチルシトシン (5-mC) を酸化し、5-ヒドロキシメチルシトシン (5-hmC) に変換する酵素である。最近、5-hmC は TET 蛋白によってさらに、5-ホルミルシトシン (5-fC) 5-カルボキシルシトシン (5-caC) に変換され、チミン DNA グリコシラーゼ (TDG) を始めとする細胞内の塩基除去修復 (BER) によってシトシン (C) に変換できることが明らかとなった。また、DME はシロイヌナズナの雌性配偶体で発現し、ゲノムインプリンティングに関わる 5-mC 特異的な DNA グリコシラーゼで、脱メチル化の最初のステップに関与し、哺乳動物には相同遺伝子は存在しない。

まず、細胞内のメチル化プロモーターを脱メチル化するため、MBD に TET1、DME の野生型触媒ドメイン (CDwt) およびアミノ酸置換により不活性化させた変異型触媒ドメイン (CDmut) を繋いだ DNA コンストラクトを作製した。また、対照として MBD のない DNA コンストラクトも作製した。次に、これらの DNA コンストラクトをヒト胎児腎細胞株 HEK293T にトランスフェクションし、プロモーター領域の高度メチル化により転写抑制されたメチル化遺伝子の転写再活性化を RT-PCR 法により解析した。MBD-TET1-CDwt によるメチル化遺伝子プロモーター領域の脱メチル化については、バイサルファイトシークエンシングによって詳細に解析した。また、MBD-TET1-CDwt によるメチル化遺伝子プロモーターの 5-ヒドロキシ化は 5-hmC に特異的なグリコシルトランスフェラーゼを利用したアッセイにより確認した。これらの解析によりメチル化遺伝子の転写再活性化に伴うプロモーター領域の 5-ヒドロキシ化、脱メチル化の知見を得た。さらに HEK293T 細胞におけるメチル化修飾、脱メチル化によって発現が変化する遺伝子を網羅的に解析するため、total RNA を抽出し、遺伝子発現マイクロアレイをおこなった。これまでに、脱メチル化剤、MeTA 法を施行した際に発現が変化する遺伝子について詳細な解析をおこなっているため、これらを比較し、本法が有効かどうか検討した。

(2) 脱メチル化技術の膵癌細胞株への応用

(1)の基礎的データをもとに、MBD-TET1-CDwtによるメチル基修飾、脱メチル化技術を用い、難治がんの代表である膵癌の高メチル化 DNA バイオマーカーの探索を計画した。そのため、膵癌については3種類の膵癌細胞株 (AsPC-1、MIA PaCa-2、PANC-1) とコントロールとして正常膵管上皮細胞株 HPDE に MBD-TET1-CDwt 発現ベクターをトランスフェクションした。AsPC-1、MIA PaCa-2、PANC-1 の3種の細胞株についてはすでに DNA メチル化阻害剤および MeTA 法により発現が亢進する遺伝子について解析がなされており、これらの結果と比較することにより、それぞれの解析法による違いを見出すことができる。また、コントロールとして HPDE を用いることにより、癌化に関係のない、例えば膵管上皮細胞の発生に関係するようなメチル化遺伝子を除外することができる。

(3) MBD-TET1-CDwt の発現誘導系の開発と前立腺癌、大腸癌細胞株における DNA 脱メチル化の影響

(2)において膵癌細胞株を用いた MBD-TET1-CDwt ステابل細胞株の作製が困難であったため、テトラサイクリン遺伝子発現誘導系を用い、MBD-TET1-CDwt によるゲノムワイドな DNA 脱メチル化の効果を調べることにした。まず、前立腺癌細胞株 LNCaP と大腸癌細胞株 DLD1 に Tet リプレッサー発現ベクターと Tet オペレーターの下流に MBD-TET1-CDwt を繋いだ発現ベクターをトランスフェクションし、MBD-TET1-CDwt の発現誘導細胞株を作製した。これらの細胞株は、テトラサイクリン投与によって MBD-TET1-CDwt の発現が誘導される。次に、テトラサイクリン投与の有無による細胞増殖能の変化をアラマブルーアッセイによって解析した。また、細胞増殖抑制の原因を探るため、フローサイトメトリーによる細胞周期解析もおこなった。

4. 研究成果

(1) DNMT 非依存的な DNA 脱メチル化技術の開発

細胞内のメチル化プロモーターを脱メチル化するため、5-ヒドロキシメチル化修飾酵素 TET1、脱メチル化酵素 DME の野生型触媒ドメイン (CDwt)、アミノ酸置換により不活化した変異型触媒ドメイン (CDmut) およびこれらのドメインをメチル CpG 結合ドメイン (MBD) に繋いだ DNA コンストラクトを用いた。まず、これら DNA コンストラクトをヒト胎児腎細胞株 HEK293T にトランスフェクションし、一過性の発現によりエピジェネティックに転写抑制された *MLH1* や *MAL* 遺伝子の転写に与える影響を調べた。その結果、MBD に野生型の TET1 触媒ドメインあるいは DME 触媒ドメインを繋いだ DNA コンストラクト (MBD-TET1-CDwt あるいは MBD-DME-CDwt)

を細胞に導入した場合のみ *MLH1*、*MAL* の弱い転写再活性化が見られた。MBD-TET1-CDwt 導入細胞の方が MBD-DME-CDwt 導入細胞に比べ強い転写再活性化能をもつこと、また、MBD-DME-CDwt 導入細胞では、多くの細胞死が観察されたため、以後の研究は、MBD-TET1-CDwt を中心に進めることにした。一過性の発現系で MBD-TET1-CDwt によるメチル化遺伝子の転写再活性化能が弱かった原因は、トランスフェクションの低い効率によると考えられたため、HEK293T 細胞を用い、様々な DNA コンストラクトを含むステーブル細胞株を作製し、再度、メチル化遺伝子の転写再活性化を解析した。その結果、MBD-TET1-CDwt ステابل細胞株においてのみ、解析した5つのメチル化遺伝子 (*SOX17*、*MLH1*、*MAL*、*MT1M*、*TRH*) すべてにおいて転写再活性化が引き起こされ、そのうちパイサルファイトシークエンスによりプロモーター領域でのメチル化を解析した *MAL*、*MT1M*、*TRH* の3つの遺伝子すべてでプロモーター領域の脱メチル化亢進を確認した。また、*MAL* 遺伝子プロモーター領域については、5-hmC のグリコシル化、制限酵素を利用したアッセイにより、MBD-TET1-CDwt ステابل細胞株において、脱メチル化だけでなく、低レベルの5-hmC の存在が確認された。一方、MBD に TET1 変異型触媒ドメイン (TET1-CDmut) を繋いだ融合遺伝子や MBD を欠く TET1-CDwt、TET1-CDmut のみを発現する HEK293T 細胞株ではメチル化遺伝子の転写活性化およびプロモーター領域の脱メチル化は見られなかった。

(2) MBD-TET1-CDwt による DNA 脱メチル化の特徴

HEK293T 細胞において MBD-TET1-CDwt 発現によって転写再活性化されるメチル化遺伝子の特徴を明らかにするため、ベクター、TET1-CDwt、MBD-TET1-CDwt、MBD-TET1-CDmut 導入細胞の遺伝子発現マイクロアレイをおこなった。ベクター導入細胞に比べ、5倍以上発現上昇する遺伝子数は、TET1-CDwt で1、MBD-TET1-CDwt で60、MBD-TET1-CDmut で6であり、MBD-TET1-CDwt 発現により多くの遺伝子が再活性化していることが明らかとなった。また、MBD-TET1-CDwt 導入細胞で発現上昇した遺伝子は90%という高い頻度で転写開始点周辺1kbに CpG アイランドを含んでいた。

HEK293T 細胞を用いた DNA 脱メチル化剤アザシチジン (Aza-CR) および、MeTA 法との結果を比較するため、それぞれ対照に比べ、5倍以上発現上昇する遺伝子の重複をベン図解析により調べた。その結果、MBD-TET1-CDwt 発現により転写再活性化される遺伝子の約65%は、Aza-CR により転写再活性化される遺伝子に含まれることが明らかとなった。また、Aza-CR で2倍以上発現上昇する遺伝子を調べると MBD-TET1-CDwt で5倍

以上発現上昇する遺伝子の 88%が含まれることがわかった。一方、MeTA 法で発現上昇する遺伝子と MBD-TET1-CDwt で発現上昇する遺伝子はあまり重複しなかった (12%)。このことは、DNA メチル化阻害剤と MBD-TET1-CDwt が DNA 脱メチル化により転写再活性化する方法であるのに対し、MeTA 法は転写コアクチベーターにより転写再活性化する方法であるという違いを反映しているのかもしれない。

(3) 脱メチル化技術の膵癌細胞株への応用
3 種類の膵癌細胞株 (AsPC-1, MIA PaCa-2, PANC-1) と正常膵管上皮細胞株 HPDE に MBD-TET1-CDwt 発現ベクターおよび対照として MBD-TET1-CDmut 発現ベクターをトランスフェクションし、ステابلな細胞株を作製することを試みた。薬剤により選択されたステابل細胞株から調製した細胞抽出液を用い、MBD-TET1-CDwt、MBD-TET1-CDmut 蛋白を確認するため、抗 FLAG 抗体によるウエスタンをおこなったところ、MBD-TET1-CDwt ステابل細胞株においてのみ非常に弱いバンドしか観察できなかった。このことは、MBD-TET1-CDwt 発現が細胞にとって都合の悪いものであることを示すと考えられる。

(4) MBD-TET1-CDwt の発現誘導系の開発と前立腺癌、大腸癌細胞株における脱メチル化の影響
前立腺癌細胞株 LNCaP に加え、大腸癌細胞株 DLD1 を用い、メチル CpG 結合ドメイン (MBD) と 5-ヒドロキシメチル化修飾酵素 TET1 の野生型触媒ドメイン (TET1-CDwt) の融合遺伝子 (MBD-TET1-CDwt) を誘導発現させる系を構築した。また、同時に、対照として TET1 の変異型触媒ドメイン (TET1-CDmut) を繋いだ融合遺伝子 (MBD-TET1-CDmut) を誘導発現させる系も構築した。これら遺伝子誘導発現系を用いた研究により、どちらの癌細胞株においても、MBD-TET1-CDwt でのみ、1) メチル化遺伝子の脱メチル化、2) メチル化遺伝子の転写再活性化、3) 癌細胞の増殖抑制が引き起こされることを明らかにした。また、フローサイトメトリーによる解析から、MBD-TET1-CDwt 発現により S 期の減少、G1 期の増加が見られた。これらの結果は、これまで DNMT 阻害剤や DNMT 遺伝子の破壊による DNA メチル基転移酵素 (DNMT) 阻害という間接的な方法でしか見ることでできなかった癌細胞における DNA メチル化の意義を直接的な方法で明らかにしたという点で重要な意味をもつ。

(5) 今後の展望
本研究では MBD と TET1 の触媒ドメインを用いた DNMT 非依存的な方法でゲノムワイドな DNA 脱メチル化を引き起こすことに成功した。DNMT は DNA メチル化非依存的転写抑制にも関与するため、その阻害剤である DNA 脱メチル化剤は非メチル化遺伝子も転写活性化する。

また、主要な DNA 脱メチル化剤はシトシンの誘導体であり、DNA に取り込まれ、DNA 合成阻害を引き起こす。そのため、DNA 脱メチル化剤の細胞への作用が DNA 脱メチル化によって引き起こされたものか単純に判断することはできなかった。一方、MBD-TET1-CDwt による DNA 脱メチル化は、DNMT を全く介していないため、DNA 低メチル化の効果のみを調べることが可能にする。前立腺癌細胞株 LNCaP、大腸癌細胞株 DLD1 で観察された DNA 脱メチル化による細胞増殖抑制は、癌細胞で一般に見られる DNA メチル化の癌細胞増殖における重要な働きを示す結果と言える。DNA メチル化により細胞増殖を促進する機能をもつ遺伝子を明らかにするため、他の前立腺癌、大腸癌細胞株の検討をおこない、候補遺伝子を絞り込むことが今後、重要となる。また、膵癌細胞株においても同様に MBD-TET1-CDwt の発現誘導系を作製することによって膵癌における DNA メチル化の意義を明らかにすることが可能になると考えられる。本研究により開発された DNA 脱メチル化技術を用い、様々な癌細胞での DNA メチル化の役割の解明が必要であり、重要な DNA メチル化異常については、臨床検体等での解析を経て癌の診断や治療への応用が今後、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7件)

1. Chen N, Sato D, Saiki Y, Sunamura M, Fukushige S, Horii A. S100A4 is frequently overexpressed in lung cancer cells and promotes cell growth and cell motility. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、447 巻、2014 年、459-464、10.1016/j.bbrc.2014.04.025.
2. Fukushige S, Horii A. Road to early detection of pancreatic cancer: Attempts to utilize epigenetic biomarkers. *Cancer Lett.* 査読有、342 巻、2014 年、231-237、10.1016/j.canlet.2012.03.022.
3. Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Morishita K, Abe K, Mizuguchi Y, Saiki Y, Fukushige S, Kaneko N, Sase T, Nagase H, Sunamura M, Motoi F, Egawa S, Shibata C, Unno M, Sasaki I, Horii A. Suppressed expression of NDRG2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、441 巻、2013 年、102-107、10.1016/j.bbrc.2013.10.010.
4. Fukushige S, Horii A. DNA methylation in cancer: A gene silencing mechanism and the clinical potential of its biomarkers. *Tohoku J. Exp. Med.* 査読有、229 巻、2013 年、173-185、

- 10.1620/tjem.229.173.
5. Sekine H, Chen N, Sato K, Saiki Y, Yoshino Y, Umetsu Y, Jin G, Nagase H, Gu Z, Fukushige S, Sunamura M, Horii A. *S100A4*, frequently overexpressed in various human cancers, accelerates cell motility in pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、429 巻、2012 年、214-219、10.1016/j.bbrc.2012.10.048.
 6. Ogawa T, Saiki Y, Shiga K, Chen N, Fukushige S, Sunamura M, Nagase H, Hashimoto S, Matuura K, Saijo S, Kobayashi T, Horii A. miR-34a is downregulated in *cis*-diamminedichloroplatinum treated sinonasal squamous cell carcinoma patients with poor prognosis. *Cancer Sci.* 査読有、103 巻、2012 年、1737-1743、10.1111/j.1349-7006.2012.02338.
 7. Saiki Y, Yoshino Y, Fujimura H, Manabe T, Kudo Y, Shimada M, Mano N, Nakano T, Lee Y, Shimizu S, Oba S, Fujiwara S, Shimizu H, Chen N, Nezhad ZK, Jin G, Fukushige S, Sunamura M, Ishida M, Motoi F, Egawa S, Unno M, Horii A. *DCK* is frequently inactivated in acquired gemcitabine-resistant human cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 査読有、421 巻、2012 年、98-104、10.1016/j.bbrc.2012.03.122.

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 福重真一、齋木由利子、堀井明、Methyl-CpG targeted DNA demethylation by TET hydroxylase activity suppresses the growth of cancer cells、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年、9 月 25 日～9 月 27 日、パシフィコ横浜(横浜)
2. 陳娜、齋木由利子、砂村眞琴、福重真一、堀井明、S100A4 is frequently overexpressed in lung cancer cells and promotes cell motility、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25 日～9 月 27 日、パシフィコ横浜(横浜)
3. Fukushige S, Mizuguchi Y, Horii A. TET oxidase activity accumulated on methyl-CpG sites extensively upregulates methylated genes through DNA demethylation. 105th American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2014 年 4 月 5 日～4 月 9 日, San Diego, CA, USA.
4. Chen N, Saiki Y, Sekine H, Sunamura M, Fukushige S, Motoi F, Egawa S, Unno M, Horii A. IFI27 and NOV, downstream regulated genes by S100A4, are playing important roles in pancreatic carcinogenesis. 105th American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2014 年 4 月 5 日～4 月 9 日, San Diego, CA, USA.
5. 福重真一、水口康彦、堀井明、TET1 蛋白のヒドロキシラーゼ活性はエピジェネティックに転写抑制された遺伝子の再活性化を引き起こす、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3 日～10 月 5 日、パシフィコ横浜(横浜)
6. 陳娜、齋木由利子、砂村眞琴、福重真一、元井冬彦、江川新一、海野倫明、堀井明、S100A4 の下流で制御される IFI27、NOV の膵癌の発生、進展における役割の解析、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3 日～10 月 5 日、パシフィコ横浜(横浜)
7. Fukushige S, Horii A. MeTA-array, a useful method to identify genes transcriptionally silenced by tumor-specific hypermethylation in cancer. 104th American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2013 年 4 月 6 日～4 月 10 日, Washington DC, USA.
8. Mizuguchi Y, Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Morishita K, Abe K, Saiki Y, Fukushige S, Kaneko N, Sase T, Motoi F, Egawa S, Shibata C, Unno M, Sasaki I, Horii A. Suppressed NDRG2 expression correlates with poor prognosis in pancreatic cancer, and suppression mechanism is different from colorectal and gastric cancer. AACR-JCA Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research, 2013 年 2 月 21 日～2 月 25 日, Maui, HI, USA.
9. 福重真一、堀井明、ヒト癌において腫瘍特異的な高度メチル化により転写抑制された遺伝子の MeTA-array による効率の探索法の開発、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19 日～9 月 21 日、ホテルロイトン札幌(札幌)
10. 齋木由利子、吉野優樹、福重真一、砂村眞琴、石田晶玄、元井冬彦、江川新一、海野倫明、堀井明、ゲムシタピン耐性ヒト癌細胞株における deoxycytidine kinase の不活化、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19 日～9 月 21 日、ホテルロイトン札幌(札幌)
11. 小川武則、齋木由利子、志賀清人、松浦一登、加藤健吾、西條茂、小林俊光、福重真一、堀井明、miR-34a 発現低下は鼻副鼻腔癌におけるシスプラチン化学療法の後規定因子である、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19 日～9 月 21 日、ホテルロイトン札幌(札幌)

〔図書〕(計 1 件)

1. Fukushige S, Horii A. Biomarkers in Cancer. DNA methylation as a biomarker in

cancer. Preedy VR, Patel VB (eds),
Netherlands: Springer 2015 pp1-22. ISBN:
978-94-007-7744-6 (Online), DOI:
10.1007/978-94-007-7744-6

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

東北大学大学院医学系研究科病理学講座

分子病理学分野

<http://www.molpath.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福重 真一 (FUKUSHIGE SHINICHI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90192723

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：