

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591971

研究課題名(和文)腫瘍関連マクロファージによる大腸癌の化学療法薬耐性獲得機構の解明

研究課題名(英文)Role of tumor-associated macrophages on response to chemotherapy in colon cancer

研究代表者

米田 操 (Yoneda, Misao)

鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・准教授

研究者番号：60600492

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)：腫瘍微小環境には腫瘍関連マクロファージTAMsが存在し、癌幹細胞活性化因子を産生することで癌幹細胞の活性化や増殖に働く癌幹細胞ニッチを形成する。現在、我々はTAMsの発生を抑制する薬剤で大腸癌の化学療法薬耐性獲得を阻止することを目指している。前立腺肥大症治療薬であり、フェニルピペラジン骨格を有するナフトピジルは、ヒト大腸癌HT29細胞と共培養したマクロファージ様PMA-THP-1細胞で生じるIL1B mRNA発現増加を完全に阻害した。よって、ナフトピジルはHT29細胞が産生・分泌し、PMA-THP-1細胞にTAMs様分化を誘導するパラクライン因子の産生や働きを阻害する薬剤であることが示された。

研究成果の概要(英文)：In the tumor microenvironment, tumor-associated macrophages (TAMs) are considered to play a critical role in the regulation of cancer stem/initiating cells. In this study, we hypothesized that TAMs may be involved in the response to chemotherapy. To explore the effective drug for inhibiting induction of TAMs-like differentiation in normal macrophages by cancer cells, we performed in vitro co-culture experiments. In in vitro co-culture of PMA-THP-1 cells with human colon cancer cell lines, IL1B mRNA was upregulated by co-culturing with HT29 cells. Among 4 phenylpiperazine derivatives, only naftopidil showed anti-proliferative activity on human colon cancer cell lines. Induction of TAMs-like differentiation in PMA-THP-1 cells by co-culturing with HT29 cells was completely cancelled by naftopidil. Our data suggested strongly that naftopidil might be effective in inhibiting induction of TAMs-like differentiation in normal macrophages by colon cancer cells.

研究分野：医歯薬学

キーワード：大腸癌 化学療法薬耐性獲得 腫瘍関連マクロファージ 癌幹細胞ニッチ IL1B ナフトピジル スフレロイド形成

## 1. 研究開始当初の背景

化学療法薬治療初期には効果を認めるものの、癌の治療継続期間中に生じる耐性の獲得は、臨床的に非常によく遭遇する大きな問題である。我々は癌の化学療法薬耐性獲得には癌幹細胞の存在だけでなく、癌幹細胞を取り巻く微小環境（癌幹細胞ニッチ）が重要な働きを担うと考えている。よって、癌幹細胞ニッチを標的として、癌幹細胞の除去あるいは癌幹細胞の未分化性を維持できれば、癌の再発防止や浸潤・転移を含む悪性化を阻止することが可能となる他に類を見ない治療法の開発につながると期待された。

腫瘍組織にはマクロファージや好中球など多くの免疫細胞が浸潤している。長い間、これらの免疫細胞は癌細胞の排除に働くと考えられてきたが、実際の腫瘍組織には発癌や悪性化を促進する機能を獲得した腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophages: TAMs) が存在していることが判ってきた。近年、DeNardo らはヒト乳癌組織で TAMs が多く、細胞障害性 T 細胞が少ない場合は腫瘍が再発するリスクが高く、乳癌による死亡が多いこと、さらに術前の化学療法薬に対する反応性も低いことを報告している (DeNardo *et al.*, *Cancer Discovery*, 2011)。TAMs は癌幹細胞活性化因子を産生することで、癌幹細胞の活性化や増殖に働く癌幹細胞ニッチを形成する。しかし、癌の微小環境において正常マクロファージから TAMs が発生するメカニズム、すなわち癌細胞が特異的に産生し、マクロファージの機能転換を引き起こす分子の同定と、その役割は解明されていない。

大腸癌は長い大腸の中でも肛門に近い直腸と、そのすぐ奥にある S 状結腸での発生率が高く、それぞれ 30% 程度に上る。直腸と S 状結腸に癌が発生しやすい理由は肛門に近いとためと考えられる。すなわち、便が長時間蓄積される場所のため、炎症発癌のリスクが高くなる。事実、大腸癌における炎症発癌の要因として、炎症性大腸疾患 (ulcerative colitis, Crohn's disease) や日本住血吸虫 (*Schistosoma japonicum*)、腸内細菌 (*Clostridium septicum*) が報告されている。局所浸出した炎症細胞/免疫細胞 (マクロファージや好中球) が産生する活性酸素・活性窒素、サイトカイン、ケモカイン、プロスタグランジン、タンパク質分解酵素、抗菌ペプチドは単独で、あるいは協調して癌幹細胞の維持や癌細胞の増殖、浸潤・転移などを制御すると考えられる。

これまでの癌治療では、癌細胞自身を死滅させる薬剤や治療法の開発が進められてきたが、癌の再発を免れないケースが少なくないのも事実である。その理由の 1 つとして癌幹細胞の存在が考えられる。本研究課題を計画するにあたり、我々は腫瘍組織において癌細胞が正常マクロファージから TAMs を誘導

し、TAMs 由来の癌幹細胞活性化因子が癌幹細胞の活性化や増殖に働くというパラクラインループが、大腸癌の化学療法薬耐性獲得メカニズムの 1 つになると仮定した。そのため、癌細胞による正常マクロファージの TAMs への機能転換を抑制できれば、癌幹細胞の活性化や増殖に働く TAMs 由来の癌幹細胞活性化因子の産生を阻止することが可能となり、治療抵抗性の改善や再発防止につながると期待された。

## 2. 研究の目的

化学療法薬による治療への抵抗性、すなわち耐性の獲得や再発の大きな要因として癌幹細胞の存在が挙げられる。癌幹細胞の維持や活性化には癌幹細胞ニッチと呼ばれる微小環境が働いていると考えられるが、その詳細については不明な点が多い。本研究課題では免疫細胞の 1 つ、マクロファージに着目し、腫瘍組織に存在する TAMs が癌幹細胞ニッチとして化学療法薬耐性獲得に関わるメカニズムを解明する。すなわち、我々は大腸癌細胞が正常マクロファージを TAMs へと機能転換させるメカニズムを解明し、TAMs の発生を抑制する薬剤で大腸癌の化学療法薬耐性獲得を阻止することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 細胞株

ヒト大腸癌細胞株として HT29, HCT116, SW480 を使用した。分化マクロファージの誘導にはヒト単球生白血球細胞株である THP-1 を使用した。

### PMA-THP-1 細胞の作製

Daigneault らの方法に従い、ヒト単球性白血病細胞株 THP-1 にプロテインキナーゼ C を活性化させる phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) を 4 日間、作用させることでマクロファージ様 PMA-THP-1 細胞を作製した (Daigneault *et al.*, *PLoS ONE*, 2010)。この時、THP-1 細胞の形態はマクロファージ様に変化するとともに、産生されるサイトカイン、ケモカイン (走化因子)、増殖因子、接着因子の発現プロファイルも変化し、マクロファージ様細胞に分化誘導した。

### ヒト大腸癌細胞株と PMA-THP-1 細胞の *in vitro* 共培養実験

下部のウェル内で PMA-THP-1 細胞を、上部のセルカルチャーインサート内にはヒト大腸癌細胞株 HT29, HCT116, SW480 を培養し、PMA-THP-1 細胞における遺伝子発現変化をリアルタイム PCR 法にて解析した。

#### ヒト大腸癌細胞株の *in vitro* 細胞増殖試験

各癌細胞株を 96 穴プレートに播種し、24 時間後からフェニルピペラジン誘導体であるナフトピジルとその周辺化合物 (RS100329, BMY7378, KN-62) (すべて終濃度: 10  $\mu$ M) で 72 時間、処理した。生細胞数の割合は Cell Counting kit-8 を用いて評価した。

#### ヒト大腸癌細胞株と PMA-THP-1 細胞の *in vitro* 3 次元培養実験

HT29 細胞単独、もしくは PMA-THP-1 細胞と混合した HT29 細胞をタンパク質低吸着処理した専用プレートで一晩培養し、顕微鏡下でスフェロイドの形態像を観察した。

### 4. 研究成果

#### 平成24年度

初年度は、基礎実験的なマクロファージ様細胞の作製を含めた下記の2点について研究を実施した。

##### 【検討1】 PMA-THP-1 細胞の作製

分化マクロファージは増殖性が乏しく、株化して性質を維持することが極めて難しいため、ヒト単球性白血球細胞株 THP-1 をマクロファージへ分化誘導して使用した。本研究課題では、この方法にて得られる THP-1 細胞由来マクロファージ様細胞を PMA-THP-1 細胞と表記する。

##### 【検討2】 ヒト大腸癌細胞株による PMA-THP-1 細胞の TAMs 様分化誘導

下部のウェル内で PMA-THP-1 細胞を、上部のセルカルチャーインサート内には HT29, HCT116, SW480 細胞を培養し、PMA-THP-1 細胞における遺伝子発現変化をリアルタイム PCR 法にて解析した。癌幹細胞活性化因子としての働きが考えられる TAMs 由来の液性因子のうち、*IL1B* mRNA 発現量が有意に増加することを見出した。このとき、*IL1B* mRNA 発現量増加の割合は共培養する癌細胞株で異なっていた (HT29 > SW480 >>> HCT116)。一方、*IL6*, *IL10*, *TNFA*, *COX2* mRNA の発現変化は認められなかった。

#### 平成25年度

本年度はヒト大腸癌細胞株を用いて、細胞周期阻害作用を有するフェニルピペラジン誘導体の薬理作用メカニズム検討を含めた下記の2点について研究を実施した。

##### 【検討3】 ヒト大腸癌細胞株における $\alpha_1$ アドレナリン受容体の発現

HT29, HCT116, SW480 細胞における  $\alpha_1$  アドレナリン受容体サブタイプの発現パターンを検討した。HCT116 細胞は  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$ ,  $\alpha_{1c}$  すべてのサブタイプを、SW480 細胞は  $\alpha_{1b}$  と  $\alpha_{1c}$  のサブタイプを発現していたが、HT29

細胞においては何れの  $\alpha_1$  アドレナリン受容体サブタイプも発現していなかった。

##### 【検討4】 ヒト大腸癌細胞株の細胞増殖に対するフェニルピペラジン誘導体の薬理作用

フェニルピペラジン誘導体のうちナフトピジルは前立腺肥大症治療薬として使用されている。ナフトピジルは HT29 細胞と HCT116 細胞の細胞増殖を有意に抑制したものの、SW480 細胞に対する増殖抑制作用は認められなかった。ナフトピジル以外のフェニルピペラジン誘導体 RS100329, BMY7378, KN-62 のうち BMY7378 は HCT116 細胞の細胞増殖を有意に抑制した。つまり、フェニルピペラジン誘導体のなかでもナフトピジルはヒト大腸癌細胞株の細胞増殖を効果的に抑制できる薬剤であることが判明した。【検討3】の結果と併せて考えると、ナフトピジルによる細胞増殖抑制作用は本来の標的である  $\alpha_1$  アドレナリン受容体を介していない、つまり他の細胞内シグナル伝達経路が重要であることが示唆された。

#### 平成26年度

本年度は、ヒト大腸癌細胞株との共培養で正常マクロファージに誘導される TAMs 様分化をフェニルピペラジン誘導体ナフトピジルが阻害できるか否かを、さらにヒト大腸癌細胞株と PMA-THP-1 細胞を *in vitro* で 3 次元培養したときのスフェロイド形態像を検討した。

##### 【検討5】 ヒト大腸癌細胞株による TAMs 様分化誘導に対する阻害剤の探索

我々は初年度の検討で、下部のウェル内で PMA-THP-1 細胞を、上部のセルカルチャーインサート内に HT29 細胞を培養し、PMA-THP-1 細胞における遺伝子発現変化をリアルタイム PCR 法で解析した。この時、HT29 細胞と共培養した PMA-THP-1 細胞では *IL1B* mRNA 発現量が有意に増加することを見出した。つまり、HT29 細胞が産生・分泌する何らかのパラクライン因子が PMA-THP-1 に作用し、PMA-THP-1 細胞が TAMs 様分化誘導という機能転換を引き起こしている可能性が示唆された。そこで、この共培養実験系を活用して、HT29 細胞による TAMs 様分化誘導という現象に対するナフトピジルの作用を検証した。その結果、ナフトピジルの添加により、HT29 細胞と共培養した PMA-THP-1 細胞にて観察された *IL1B* mRNA 発現増加が完全に阻害された。つまり、ナフトピジルは HT29 細胞が産生・分泌し、PMA-THP-1 細胞に TAMs 様分化を誘導するパラクライン因子の産生や働きを阻害する作用があることを見出した。

## 【検討6】ヒト大腸癌細胞株のスフェロイド形成に対するPMA-THP-1細胞の影響

HT29 細胞単独で3次元培養すると球状のスフェロイドを形成した。一方、HT29 細胞とPMA-THP-1細胞を混合して3次元培養すると、スフェロイド表面から足を延ばすような形で外へ向かって腫瘍が成長していく特徴的な形態像を示した。この時、病理組織学的には顕著な差を認めなかった。

### 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 15 件)

- 1) Uraki S, Sugimoto K, Shiraki K, Tameda M, Inagaki Y, Ogura S, Kasai C, Nojiri K, Yoneda M, Yamamoto N, Takei Y, Nobori T, Ito M. Corrigendum: Human  $\beta$ -defensin-3 inhibits migration of colon cancer cells via downregulation of metastasis-associated 1 family, member 2 expression. *International Journal of Oncology*, 46: 18588, 2015. (査読有り) DOI: 10.3892/ijo.2015.2868
- 2) Yoneda M, Kanayama K, Imai H, Shiraishi T. Report of a case of acinar cell carcinoma with its differential diagnosis on endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Journal of Cytology*, 31: 93-95, 2014. (査読有り) DOI: 10.4103/0970-9371
- 3) Yamanaka T, Takaki H, Nakatsuka A, Uchida K, Junji U, Fujimori M, Hasegawa T, Yoneda M, Shiraishi T, Sakuma H, Yamakado K. Radiofrequency ablation after arterial injection of miriplatin-iodized oil suspension into swine liver: ablative zone size and tissue platinum concentration. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 37: 1047-1052, 2014. (査読有り) DOI: 10.1007/s00270-013-0779-8
- 4) Masuya M, Shiraki K, Sugimoto K, Yamamoto N, Yoneda M, Kanayama K, Nishikawa K, Ino K, Tawara I, Ohishi K, Sakurai H, Usui M, Shiraishi T, Isaji S, Takei Y, Katayama N. Splenectomy increases the number of circulating hematopoietic stem/progenitor cells in patients with hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Hepatology Research*, 44: E376-E385, 2014. (査読有り) DOI: 10.1111/hepr.12319
- 5) Hayashi A, Hirokawa YS, Kagaya M, Fujiwara M, Yoneda M, Kanayama K, Uchida K, Ishii K, Shiraishi T. Inflammatory suppressive effect of prostate cancer cells with prolonged exposure to transforming growth factor  $\beta$  on macrophage-differentiated cells via downregulation of prostaglandin E2. *Oncology Letters*, 8: 1513-1518, 2014. (査読有り) DOI: 10.3892/ol.2014.2402
- 6) Tsujimura Y, Inada H, Yoneda M, Fujita T, Matsuo K, Yasutomi Y. Effects of mycobacteria major secretion protein, Ag85B, on allergic inflammation in the lung. *PLoS One*, 9: e106807, 2014. (査読有り) DOI: 10.1371/journal.pone.0106807
- 7) Nojiri K, Sugimoto K, Shiraki K, Tameda M, Inagaki Y, Ogura S, Kasai C, Kusagawa S, Yoneda M, Yamamoto N, Takei Y, Nobori T, Ito M. Sorafenib and TRAIL have synergistic effect on hepatocellular carcinoma. *International Journal of Oncology*, 42: 101-108, 2013. (査読有り) DOI: 10.3892/ijo.2012.1676
- 8) Shiraishi T, Kanayama K, Yoneda M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology with on-site diagnosis by pathologist. *Rinsho Byori*, 61: 835-837, 2013. (査読有り)
- 9) Yoneda M, Inada H, Kanayama K, Shiraishi T. A case of ductal adenocarcinoma with marked infiltration with IgG4-positive cells. *Journal of Cytology*, 30: 75-77, 2012. (査読有り) DOI: 10.4103/0970-9371
- 10) Yoneda M and Kanayama K. Cytological study of Liquid-based cytology (LBC) method in pancreas EUS-FNA. *Journal of Medical Technology*, 62: 10-14, 2012. (査読有り)
- 11) Yoneda M, Kanayama K, Shiraishi T, Azuma M. Studies on antigen retrieval of human equilibrative nucleoside transporter 1. *Memoirs of Osaka Kyoiku University Natural Science and Applied Science*, 61: 41-45, 2012. (査読有り)
- 12) Beppu T, Sugimoto K, Shiraki K, Tameda M, Inagaki Y, Ogura S, Kasai C, Kusagawa S, Nojiri K, Yoneda M, Fuke H, Yamamoto N, Takei Y, Fujimori M, Hasegawa T, Yamanaka T, Uraki J, Kashima M, Takaki H, Nakatsuka A, Yamakado K, Takeda K. Clinical utility of transarterial infusion chemotherapy using cisplatin-lipiodol emulsion for unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research*, 32: 4923-4930, 2012. (査読有り) <http://ar.iijournals.org/content/32/11/4923.1> ong
- 13) Inagaki Y, Sugimoto K, Shiraki K, Yoshizawa N, Tameda M, Ogura S, Yoneda M, Takei Y, Fuke H, Hashimoto A, Yamamoto N, Shimizu A. Sarcomatous hepatocellular carcinoma with remittent fever. *Internal Medicine*, 51: 3025-3029, 2012. (査読有り) DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7421

- 14) Nojiri K, Sugimoto K, Shiraki K, Tameda M, Inagaki Y, Kusagawa S, Ogura S, Tanaka J, Yoneda M, Yamamoto N, Okano H, Takei Y, Ito M, Kasai C, Inoue H, Takase K. The expression and function of Toll-like receptors 3 and 9 in human colon carcinoma. *Oncology Report*, 29: 1737-1743, 2012. (査読有り) DOI: 10.3892/or.2013.2322
- 15) Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S.  $\alpha$ -Synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 71: 625-630, 2012. (査読有り) DOI: 10.1097/NEN.0b013e31825b9680
- [学会発表] (計 15 件)
- 1) 平成26年度 日本臨床検査学会近畿支部一般検査分野研修会 (平成27年1月25日・京都府京都市)  
リウマチ性疾患と関節液診断  
米田 操
- 2) 第53回 日本臨床細胞学会・秋期大会 (平成26年11月8-9日・山口県下関市)  
EUS-FNA標本作成の工夫と細胞像 (膝領域)  
米田 操、金山 和樹、今井 裕、白石 泰三
- 3) 第53回 日本臨床細胞学会・秋期大会 (平成26年11月8-9日・山口県下関市)  
膝EUS-FNAにおける良性病変の細胞学的検討-従来法とLBC法の比較の細胞像の比較-  
金山 和樹、米田 操、今井 裕、北山 美佳、柴原 亜希子、藤田 良浩、内田 克典、小塚 祐司、広川 佳史、白石 泰三
- 4) 第55回 日本臨床細胞学会 (平成26年6月6-7日・神奈川県横浜市)  
上部消化管GISTのEUS-FNA診断における影響因子の検討  
金山 和樹、今井 裕、米田 操、北山 美佳、柴原 亜希子、藤田 良浩、藤原 雅也、林 昭伸、広川 佳史、白石 泰三
- 5) 第52回 日本臨床細胞学会・秋期大会 (平成25年11月2-3日・大阪府大阪市)  
乳腺Mucocoele-like tumorの検索  
北山 美佳、今井 裕、柴原 亜希子、金山 和樹、藤田 良弘、米田 操、内田 克典、小塚 祐司、福留 寿生、小川 明子、白石 泰三
- 6) 第52回 日本臨床細胞学会・秋期大会 (平成25年11月2-3日・大阪府大阪市)  
EUS-FNA 検体での膝 Neuroendocrine neoplasmsのgrade分類の可能性について  
金山 和樹、今井 裕、米田 操、福留 寿生、内田 克典、小塚 祐司、林 昭伸、藤田 良弘、北山 美佳、柴原 亜希子、広川 佳史、白石 泰三
- 7) The 65<sup>th</sup> Annual Fall Meeting of the Korean Society of Pathologies (平成25年9月5-8日・韓国釜山)  
A case of pancreatic acinar cell carcinoma diagnosed by endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration  
Yoneda M, Kanayama K, Imai H, Shiraishi T
- 8) 第54回 日本臨床細胞学会 (平成25年5月31日-6月2日・東京都新宿区)  
EUS-FNAにおけるスマートフォンを利用した施設内テレサイトロロジーの検討  
米田 操、金山 和樹、今井 裕、北山 美佳、柴原 亜希子、藤田 良浩、白石 泰三
- 9) 第54回 日本臨床細胞学会 (平成25年5月31日-6月2日・東京都新宿区)  
EUS-FNA 検体での膝 Neuroendocrine neoplasmsのgrade分類の可能性について  
金山 和樹、今井 裕、米田 操、福留 寿生、内田 克典、小塚 祐司、林 昭伸、藤田 良弘、北山 美佳、柴原 亜希子、広川 佳史、白石 泰三
- 10) 第11回 日本テレパソロジー・バーチャルマイクロコピー研究会 (平成24年12月14-15日・沖縄県南風原町)  
スマートフォンを利用した施設内テレサイトロロジーの有用性の検討  
米田 操、金山 和樹、渡邊 匠、白石 泰三
- 11) 第51回 日本臨床細胞学会・秋期大会 (平成24年11月9-10日・新潟県新潟市)  
膝 EUS-FNAにおける鑑別困難であった腺房細胞癌の細胞学的検討  
米田 操、金山 和樹、今井 裕、北山 美佳、柴原 亜希子、藤田 良浩、白石 泰三
- 12) 第51回 日本臨床細胞学会・秋期大会 (平成24年11月9-10日・新潟県新潟市)  
膝EUS-FNAにおける良性病変の細胞学的検討-従来法とLBC法の細胞像の比較  
金山 和樹、米田 操、今井 裕、北山 美佳、柴原 亜希子、藤田 良浩、白石 泰三
- 13) 第71回 日本癌学会総会学術総会 (平成24年9月19-21日・北海道札幌市)  
フェニルピペラジン誘導体ナフトピジルの消化器がん化学予防に向けた新規治療戦略  
石井 健一朗、広川 佳史、米田 操、藤原 雅也、今井 裕、白石 泰三
- 14) 第71回 日本癌学会総会学術総会 (平成24年9月19-21日・北海道札幌市)  
TGF $\beta$ により前立腺癌細胞が腫瘍微小環境に及ぼす影響とその病理学的検討  
広川 佳史、石井 健一朗、藤原 雅也、今井 裕、米田 操、白石 泰三

- 15) 第61回 日本臨床検査学会(平成24年6月9  
-10日・三重県津市)  
血清反応陰性抗GBM抗体型腎炎について  
米田 操、金山 和樹、柴原 亜希子、藤  
田 良浩

[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]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

米田 操 (Yoneda, Misao)  
鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・  
准教授  
研究者番号：60600492

### (2) 研究分担者

白石 泰三 (Shiraishi, Taizo)  
三重大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：30162762

広川 佳史 (Hirokawa, Yoshifumi)  
三重大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：30322738

石井 健一郎 (Ishii, Kenichiro)  
三重大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：90397513

### (3) 連携研究者