

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592171

研究課題名(和文) 悪性グリオーマに対する放射線増感による新たな治療法の開発

研究課題名(英文) Mre11-Rad50-Nbs1 complex inhibitor Mirin enhances radiosensitivity in human glioblastoma cells

研究代表者

三島 一彦 (MISHIMA, KAZUHIKO)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：00282640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：悪性神経膠腫(グリオーマ)は難治性であり本研究は、グリオーマ細胞の放射線治療抵抗性克服を目指し、照射後DNA二重鎖切断修復において最初に機能するMRE11-RAD50-NBS1(MRN)分子を抑制し、DNA損傷修復の阻害によるグリオーマの放射線増感を目指した新たな治療法の開発を目的とした。本研究によりMRNを阻害する低分子化合物はグリオーマ細胞に対して有効な放射線増感剤であることが確認され、MRNはグリオーマの放射線治療抵抗性克服につながる新たな治療標的分子となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Radiation therapy plays a central part in the treatment of glioblastoma, however, it is not curative due to the high tumor radioresistance. The Mre11, Rad 50 and Nbs1 proteins form a complex (MRN) that has a critical role in DNA damage detection and signaling. Here, we investigated the effects of the MRN complex inhibitor, Mirin, on radiation response of human glioma cells. Glioma cell lines were irradiated with and without Mirin and then clonogenicity, apoptosis, and cell cycle change were examined. Glioblastoma cells pretreated with Mirin demonstrated an enhanced sensitivity to radiation. FACS analysis revealed that the combination of Mirin and radiation treatments significantly increased the G2/M fraction of the glioma cells. Mirin enhanced radiation-induced apoptotic cell death and mitotic catastrophe. These results indicate that Mirin can effectively enhance glioma cell radiosensitivity. It suggests that Mirin is a potent radiosensitizer for treating glioma cells.

研究分野：脳神経外科

キーワード：glioma radiation therapy radiosensitivity Mre11-Rad50-Nbs1 DNA damage

### 1. 研究開始当初の背景

悪性神経膠腫(グリオーマ)は脳腫瘍の中で、最も治療困難かつ予後不良な腫瘍である。悪性グリオーマの中でも膠芽腫は特に予後不良であり、放射線治療と化学療法剤: テモゾロミドの併用による標準治療を行なっても、生存期間中央値が1.5年程度、5年生存割合は10%以下であり、腫瘍再発を免れない。悪性グリオーマが予後不良である理由として、治療の中心的役割を果たす放射線治療に対して腫瘍が抵抗性を示すことが挙げられる。グリオーマは様々な遺伝子異常の蓄積により悪性化することが知られている。なかでも頻度の高い遺伝子異常が上皮増殖因子受容体: Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子の変異であり、EGFR 蛋白の量的質的な異常が生じ、EGFR 細胞外ドメインを欠失した mutant EGFR ( EGFR, EGFRvIII) が悪性グリオーマ細胞では高発現している。この mutant EGFR は恒常的に活性化しており腫瘍形成や浸潤に関与しているほか、放射線治療抵抗性にも関係していることが示唆されている。すなわち、mutant EGFR を発現するグリオーマ細胞は、これを発現しないグリオーマ細胞に比べて放射線治療抵抗性であることが報告されている。また悪性グリオーマ細胞の中で自己複製能と多分化能、そして強い腫瘍形成能を有するグリオーマ幹細胞の存在が最近注目されているが、このグリオーマ幹細胞が放射線治療抵抗性を示すことも示唆されている。グリオーマ細胞の中にはこのように放射線治療抵抗性を示す複数の細胞群が存在するため、再発・治療抵抗性の原因となることが考えられる。一方、腫瘍細胞に対する放射線の効果は DNA 損傷により引き起こされ、DNA 損傷が修復されないと細胞死が誘導される。放射線による DNA の 2 重鎖切断 (DSB) に対して修復の反応する経路の中で、MER11-RAD50-NBS1(MRN)は複合体を作り、DNA の損傷を最初に認識するセンサーとして機能すると考えられている。MRN 複合体は DNA の 2 重鎖切断部位へ最初に集積されると同時に、毛細血管拡張性運動失調症 (AT)の原因遺伝子産物である ATM を DSB 部位へ誘導する。ATM は MRN 複合体依存的に活性化され、活性化した ATM は下流に位置する様々な分子をリン酸化することによって生体の DNA 損傷に対応する細胞周期チェックポイント機構が働き始める。従って MRN-ATM 系の働きを抑制することにより DNA 損傷の修復を阻害し、放射線治療感受性を増強する効果が期待される。最近 ATM を阻害する低分子化合物が膠芽腫細胞に対して放射線効果を増強し、さらに腫瘍浸潤能を抑制する効果もあることが報告された。我々はこの研究結果に着目し、上述のように「放射線治療に抵抗性を示す種々の悪性グリオーマ細胞に対して ATM より上流に位置する MRN 複合体の機能を阻害することで、より強い放射線治療増感効果が期待できる」という仮説をたてた。

### 2. 研究の目的

悪性グリオーマが治療困難である理由として悪性グリオーマ細胞が放射線照射に抵抗性を示すことがあげられ、予後の改善には、放射線抵抗性の克服が必須である。本研究では放射線照射による DNA の 2 重鎖切断(DSB)を修復する経路の中で最初に機能する MRN を抑制することで DNA 損傷の修復を阻害し、悪性グリオーマ細胞の放射線増感を目指した新たな治療法の開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 1) 細胞株、培養、抗体

ヒト悪性グリオーマ細胞株: U251, LN229, LN428は10%FBS添加DMEM培養液で、ヒト線維芽細胞AG1522は15% FBS添加EME培養液で 37℃, 5%CO<sub>2</sub>下で培養した。

Mirin は Sigma 社 (St.Louis, MO)より、抗 Akt 抗体、抗 phospho-Akt (Ser473)抗体、抗 phospho-Histone H2AX (Ser 139) 抗体、抗 Caspase-3 抗体、抗 PARP 抗体は Cell Signaling Technology 社より入手した。抗 -Actin 抗体は Sigma 社、抗マウス IgG 二次抗体、抗ラビット IgG 二次抗体は Dako 社より入手した。細胞への照射は MBR-1520R 照射装置(Hitachi Medical )を用い 2 Gy/分で行った。

#### 2) 細胞生存アッセイ

96well のプレートを用い各 well に 5000 個の細胞を培養し、Mirin を 10, 25, 50 or 100 μM 濃度で 3 時間処理後、CCK-8 assay キット (Dojindo, Kumamoto, Japan)を用いて行った。

#### 3) Clonogenic survival assay

悪性グリオーマ細胞を 10cm dish に 24 時間培養後、Mirin をそれぞれ 10, 25, 50 or 100 μM で投与し 3 時間培養し、Mirin を除去して細胞を 14 日間培養した。コントロールは Mirin の代わりに DMSO を添加し同様の処理を行った。

#### 4) Western blotting

悪性グリオーマ細胞に対し Mirin(25 μM)を投与し 3 時間後 4Gy で照射、24 時間後 PBS で洗浄後細胞を集めた。細胞はプロテアーゼインヒビターを加えた RIPA lysis buffer (150 mM NaCl, 10 mM Tris: pH 7.4, 5mM EDTA, 1.0% NP-40 0.1% SDS)で処理し、タンパク濃度を測定、SDS-PAGE で電気泳動し、PVDF メンブレンにトランスファーし 5%スキムミルク TBS-T でブロッキングした後、前述の 1 次抗体、2 次抗体と反応させ、ECL キットを用いて標的タンパク質の発現を化学発光させ、SYNGENE G: BOX Chemi XR5 imaging system (SYNGENE UK)を用いて検出した。

#### 5) 細胞周期

10cm dish に悪性グリオーマ細胞を培養し、Mirin (25 μM)を投与し 3 時間後 4Gy で照射し 48 時間後に細胞を集め 70% エタノールで固定した。Propidium iodide (PI)で染色した細胞を Gallios™ (Beckman Coulter, Brea

CA, USA) FACScan で測定し、Kaluzza v1.3 (Beckman Coulter, Brea CA, USA)で解析した。

6) Annexin V-PI アポトーシス アッセイ  
10cm dish に悪性グリオーマ細胞を培養し、Mirin (25  $\mu$ M)を投与し3時間後に4Gy照射し48時間後に接着細胞と浮遊細胞を集めPBSで洗浄後 binding buffer に浮遊させ、Annexin V-FITC (BioVision, Milpitas, CA)とPIを15分反応させ、FACScanでAnnexin V FITC 陽性細胞を測定した。

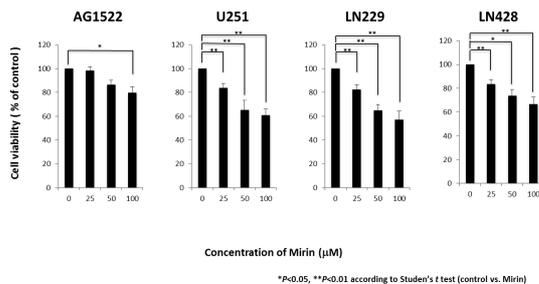
7) Mitotic catastrophe の検出  
グリオーマ細胞をLab-Tek Chamber スライド上に培養し、Mirin (25  $\mu$ M)の投与3時間後、4Gyで照射し72時間後に細胞を4%パラホルムアルデヒドで固定し、DAPI染色を行い、蛍光顕微鏡下で2核以上の多核細胞数を計測した。

#### 4. 研究成果

1) MRN 阻害剤: Mirinによるグリオーマ細胞増殖抑制効果

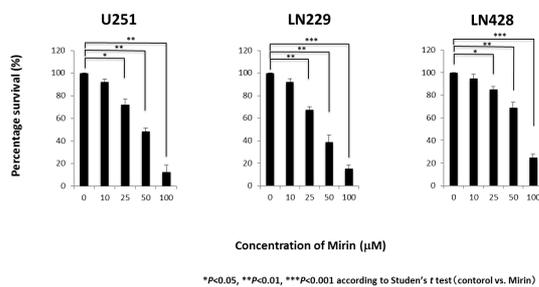
3種類のヒト悪性グリオーマ細胞株: U251, LN229, LN428と正常ヒト線維芽細胞株: AG1522にMirinを0~100  $\mu$ Mで添加し各細胞の生存率をみた。Mirin: 25  $\mu$ Mで線維芽細胞の生存は抑制されず、一方Mirin: 25  $\mu$ Mですべての悪性グリオーマ細胞株において生存率は82-84%と有意に抑制された(図1-A)

(図1-A)



次に悪性グリオーマ細胞にMRN低分子阻害剤Mirinを25  $\mu$ M添加し増殖能をcolony formation assay法により検討した。Mirin: 25  $\mu$ Mですべての悪性グリオーマ細胞株においてコロニー形成能が有意に抑制された(図1-B)

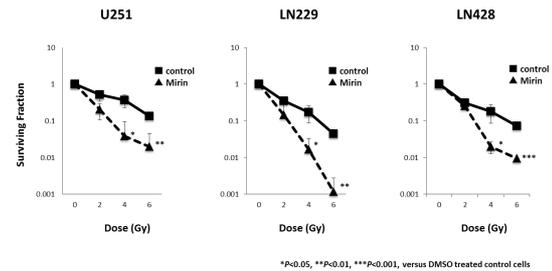
(図1-B)



2)グリオーマ細胞に対するMirinの放射線増感作用

1)の実験結果をもとに、25  $\mu$ M濃度のMirinを各悪性グリオーマ細胞に3時間作用させ、その後放射線を照射しコロニー形成能を検討した。その結果、Mirinで処理し放射線照射を行なうと、照射単独に比べいずれの悪性グリオーマ細胞株においてもコロニー形成能が有意に抑制された(図2)。

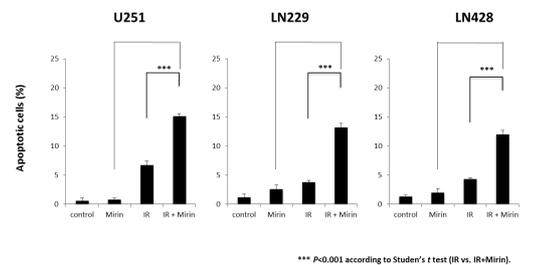
(図2)



3)悪性グリオーマ細胞に対するMirinと照射によるアポトーシスの誘導

いずれの悪性グリオーマ細胞株に対しても、Mirin単独投与、照射単独に比較し、Mirinと照射の併用によりアポトーシスが有意に誘導された(図3)。

(図3)

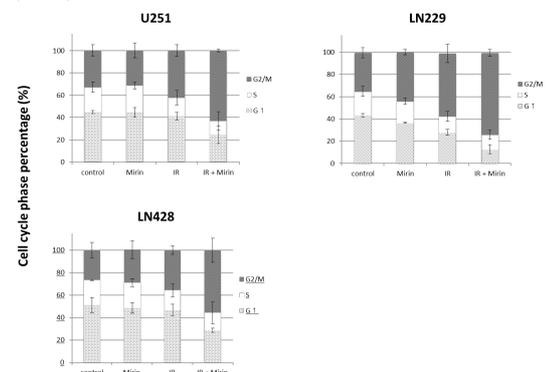


4)悪性グリオーマ細胞に対するMirinと照射による細胞周期の検討、mitotic catastropheの誘導

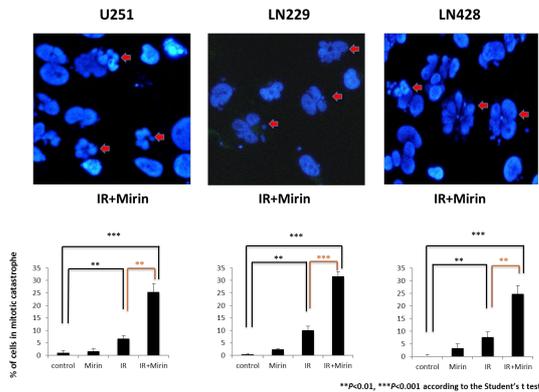
いずれの悪性グリオーマ細胞株においても、Mirinと照射併用により、Mirin単独、照射単独に比較し、G2/M期に細胞周期が集積した(図4)。

またMitotic catastropheに陥った細胞がMirinや照射単独に比べMirinと照射併用により有意に増加した(図5)。

(図4)



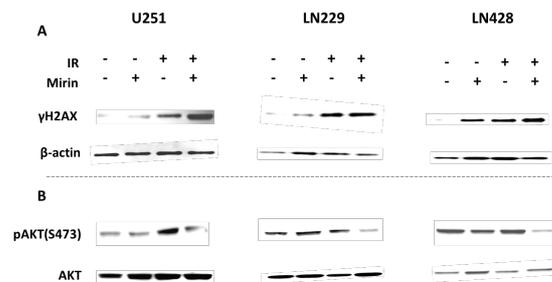
(図5)



### 5) Mirinと照射による DNA DSB 修復の増強とリン酸化 AKT の抑制

DNA DSB のマーカーである  $\gamma$ -H2AX の発現をウエスタンブロット法で検討した。Mirin 単独、照射単独に比べ Mirin と照射の併用では  $\gamma$ -H2AX が 24 時間後でも高く発現しており、Mirin は照射によりもたらされた DSB の修復過程において、DSB 修復を阻害していることが示唆された(図 6-A)。また照射抵抗性や細胞の生存に重要なシグナル分子である、AKT の活性化状態(p-AKT)をウエスタンブロット法で検討した。照射単独治療に比較し、Mirin と照射の併用により、p-AKT の発現は抑制されることが確認された(図 6-B)。

(図6)



### 結論

MRN を阻害する低分子化合物 (Mirin) は悪性グリオーマ細胞に対して有効な放射線増感剤となることが確認された。以上より MRN は悪性グリオーマの放射線治療抵抗性克服につながる新たな治療標的分子となる可能性が示唆された。

### 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 17 件)

Mishima K, Masayo Mishima-Kaneko M, Saya H, Naozumi Ishimaru N, Yamada K, Fukada J, Nishikawa R, Kawata T: MRE11-RAD50-NBS1 COMPLEX INHIBITOR MIRIN ENHANCES RADIOSENSITIVITY IN

HUMAN GLIOBLASTOMA CELLS. Neuro-Oncol. 査読有 16 (suppl 5):v192, 2014

三島一彦, 甲賀智之、白畑充章、鈴木智成、安達淳一、福岡講平、柳澤隆昭、渡辺裕子、西川 亮: 高齢者初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射回避免疫化学療法の治療成績. Geriatric Neurosurgery 査読無 26: 71-76,2014 Fukushima S, Mishima K (計 17 名第 5 番目), et al.: Mutually exclusive

mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. Acta Neuropathol. 査読有 127:911-25,2014

Fukuoka K, Yanagisawa T, Suzuki T, Shirahata M, Adachi JI, Mishima K, Fujimaki T, Matsutani M, Nishikawa R: Duration between onset and diagnosis in CNS tumors: impact on prognosis and functional outcome. Pediatr Int. 査読有 56:829-33, 2014

Fukuoka K, Yanagisawa T, Watanabe Y, Suzuki T, Shirahata M, Adachi J, Mishima K, Fujimaki T, Matsutani M, Wada S, Sasaki A, Nishikawa R: Brainstem oligodendroglial tumors in children: two case reports and review of literatures. Childs Nerv Syst. 査読有 31:449-55,2015

三島一彦: 中枢神経系原発悪性リンパ腫治療. update. Clinical Neuroscience 査読無、31:1205-1208,2013

Aoki T, Nishikawa R, Sugiyama K, Nonoguchi N, Kawabata N, Mishima K(計 21 名第 6 番目) et al.: NPC-08 study group. A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel®) Wafer for Japanese patients with malignant gliomas. Neurol Med Chir (Tokyo) 査読有、54(4):290-301, 2014.

Suzuki T, Wada S, Eguchi H, Adachi J, Mishima K, Matsutani M, Nishikawa R, Nishiyama M: Cadherin 13 overexpression as an important factor related to the absence of tumor fluorescence in 5-aminolevulinic acid-guided resection of glioma. J Neurosurg. 査読有、119:1331-9.2013

Mishima K, Adachi J, Suzuki T, Uchida E, Yanagawa T, Watanabe Y, Fukuoka K, Yanagisawa T, Wakiya K, Fujimaki T, Nishikawa R: Immunochemotherapy with rituximab and methotrexate with deferred radiotherapy for newly

overexpression as an important factor related to the absence of tumor fluorescence in 5-aminolevulinic acid-guided resection of glioma. J Neurosurg. 査読有、119:1331-9.2013

Mishima K, Adachi J, Suzuki T, Uchida E, Yanagawa T, Watanabe Y, Fukuoka K, Yanagisawa T, Wakiya K, Fujimaki T, Nishikawa R: Immunochemotherapy with rituximab and methotrexate with deferred radiotherapy for newly

overexpression as an important factor related to the absence of tumor fluorescence in 5-aminolevulinic acid-guided resection of glioma. J Neurosurg. 査読有、119:1331-9.2013

Mishima K, Adachi J, Suzuki T, Uchida E, Yanagawa T, Watanabe Y, Fukuoka K, Yanagisawa T, Wakiya K, Fujimaki T, Nishikawa R: Immunochemotherapy with rituximab and methotrexate with deferred radiotherapy for newly

overexpression as an important factor related to the absence of tumor fluorescence in 5-aminolevulinic acid-guided resection of glioma. J Neurosurg. 査読有、119:1331-9.2013

Mishima K, Adachi J, Suzuki T, Uchida E, Yanagawa T, Watanabe Y, Fukuoka K, Yanagisawa T, Wakiya K, Fujimaki T, Nishikawa R: Immunochemotherapy with rituximab and methotrexate with deferred radiotherapy for newly

overexpression as an important factor related to the absence of tumor fluorescence in 5-aminolevulinic acid-guided resection of glioma. J Neurosurg. 査読有、119:1331-9.2013

Mishima K, Adachi J, Suzuki T, Uchida E, Yanagawa T, Watanabe Y, Fukuoka K, Yanagisawa T, Wakiya K, Fujimaki T, Nishikawa R: Immunochemotherapy with rituximab and methotrexate with deferred radiotherapy for newly

diagnosed primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Neuro-Oncol.* 査読有、15: iii 121, 2013

Adachi J, Totake K, Shirahata M, Mishima K, Nishikawa R: Application of rapid IDH1 gene mutation analysis for pathological diagnosis during glioma surgery. *Neuro-Oncol* 査読有、15: iii 176, 2013

Shibui S, Mishima K (計39名第9番目) et al.: Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemother Pharmacol.* 査読有、71: 511-521, 2013

Ohe Y, Hayashi T, Mishima K, Nishikawa R, Sasaki A, Matsuda H, Uchino A, Tanahashi N: Central nervous system lymphoma initially diagnosed as tumefactive multiple sclerosis after brain biopsy. *Intern Med* 査読有、52: 483-488, 2013

三島一彦: 再発中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療。癌と化学療法 査読無、39: 898-905, 2012

Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, Houkin K, Terasaka S, Shuin T: Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir (Wien).* 査読有、155: 1-7, 2012

Fukuoka K, Sasaki A, Yanagisawa T, Suzuki T, Wakiya K, Adachi J, Mishima K, Fujimaki T, Matsutani M, Nishikawa R: Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation with marked elevation of MIB-1 labeling Index. *Brain Tumor Pathol.* 査読有、29: 229-234, 2012

Mishima K, Suzuki T, Adachi J, Koga T, Fukuoka K, Yanagisawa T, Fujimaki T, Nishikawa R: Salvage immuno-chemotherapy with a combination of rituximab and high-dose methotrexate for patients with primary CNS lymphoma. *Neuro-oncology* 査読有、14: iii84, 2012

Motomura K, Natsume A, Watanabe R, Ito I, Kato Y, Momota H, Nishikawa R, Mishima K. et al.: Immunohistochemical analysis-based proteomic

subclassification of newly diagnosed glioblastomas. *Cancer Sci.* 査読有、103: 1871-1879, 2012

[学会発表](計 17 件)

三島一彦: BCNU wafers 留置後の留意点と使用経験。日本脳腫瘍学会 (招待講演), 東京, 2014.11.30.

三島一彦、白畑充章、鈴木智成、安達淳一、内田栄太、藤巻高光、西川 亮: 再発・治療抵抗性中枢神経原発悪性リンパ腫に対する治療: Pemetresed 療法の有効性。第32回日本脳腫瘍学会学術集会, 東京, 2014.11.30-12.2

Mishima K, Mishima-Kaneko M, Saya H, Ishimara N, Yamada K, Fukada J, Nishikawa R, Kawata T: Mre11-Rad50-Nbs1 complex inhibitor Mirin enhances radiosensitivity in human glioblastoma cells. 19<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology Miami, Florida, USA, 2014.11.13-16

三島一彦: 悪性神経膠腫に対するアバスチン治療。北総脳腫瘍研究会 (招待講演), 千葉, 2014.10.14

三島一彦、白畑充章、鈴木智成、安達淳一、内田栄太、藤巻高光、西川 亮: 再発・治療抵抗性中枢神経原発悪性リンパ腫に対する Pemetrexed 療法の経験。第73回日本脳神経外科学会総会, 東京, 2014.10.9-11

Mishima K, Mishima-Kaneko M, Kawata T, Saya H, Ishimara N, Yamada K, Nishikawa R, Shigematsu N: Mre11-Rad50-Nbs1 complex inhibitor Mirin enhances radiosensitivity in human glioblastoma cells. 20<sup>th</sup> International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. The Ritz-Carlton, Lake Tahoe, California, USA, 2014.7.20-23

三島一彦: 悪性神経膠腫に対するアバスチン治療 第34回日本脳神経外科コンGRES総会 (招待講演), 大阪, 2014.5.16

Mishima K, Adachi J, Suzuki T, Uchida E, Yanagawa T, Watanabe Y, Fukuoka K, Yanagisawa T, Wakiya K, Fujimaki T, Nishikawa R: Immunochemotherapy with rituximab and methotrexate with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. 4<sup>th</sup> Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology, San Francisco, USA,

2013.11.21-24

三島一彦、安達淳一、白畑充章、鈴木智成、内田栄太、渡辺 祐子、福岡講平、柳澤隆昭、西川 亮: 悪性神経膠腫摘出術における BCNU Implant (Gliadel® Wafer) の使用経験. 第31回日本脳腫瘍学会, 宮崎, 2013.12.9

三島一彦: 中枢神経原発悪性リンパ腫の治療: Up to date. 日本脳神経外科学会第72回学術総会 (基調講演), 横浜, 2013.10.17

三島一彦: 5-ALA を用いた神経膠腫摘出術・脳神経外科領域での有用性 日本脳神経外科学会 第72回学術総会 (招待講演), 横浜, 2013.10.17

三島一彦、甲賀智之、白畑充章、安達淳一、鈴木智也、福岡講平、渡辺祐子、柳澤隆昭、西川 亮: 高齢者初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射を回避した免疫化学療法の治療成績. 第26回日本老年脳神経外科学会, 東京, 2013.3.1

三島一彦、甲賀智之、鈴木智也、安達淳一、柳澤隆昭、藤巻高光、西川 亮: 高齢者初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射を回避した免疫化学療法の治療成績. 第71回日本脳神経外科学会, 大阪, 2012.10.19

三島一彦: 悪性脳腫瘍の標準 最新治療. 奈良脳腫瘍カンファレンス (招待講演), 大阪, 2012.10.12

Mishima K, Suzuki T, Adachi J, Koga T, Fukuoka K, Yanagisawa T, Fujimaki T, Matsutani M, Nishikawa R: Salvage immuno-chemotherapy with a combination of rituximab and high-dose methotrexate for patients with primary CNS lymphoma. The 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference. Niagara Falls, Canada, 2012.6.21 -24

三島一彦、甲賀智之、白畑充章、鈴木智也、安達淳一、福岡講平、柳澤隆昭、藤巻高光、西川 亮: 高齢者初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射を回避免疫化学療法の治療成績. 第30回日本脳腫瘍学会学術集会, 広島, 2012.11.25

Mishima K, Suzuki T, Adachi J, Koga T, Fukuoka K, Yanagisawa T, Fujimaki T, Nishikawa R: Salvage immuno-chemotherapy with a combination of rituximab and high-dose methotrexate for patients with primary CNS lymphoma. 10th Congress of European Association of NeuroOncology. Marseille, France, 2012.9.- 9

〔図書〕(計 1 件)

三島一彦: 中枢神経系原発悪性リンパ腫. 神経症候群 (第2版) 日本臨床 (28) 323-331, 2014

〔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

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三島 一彦 (MISHIMA KAZUHIKO)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 00282640

(2) 研究分担者

川田 哲也 (KAWATA TETSUYA)  
慶應義塾大学・医学部・講師  
研究者番号: 60234077

(3) 連携研究者 なし