

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25290048

研究課題名(和文) がん細胞のエピゲノムリプログラミングに関わる調節機構とその制御法の開発

研究課題名(英文) Study of regulatory mechanism controlling cancer cell reprogramming

研究代表者

近藤 豊 (KONDO, Yutaka)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00419897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、膠芽腫が組織不均一性を獲得する背景に、がん細胞の可塑性のあるエピジェネティックな制御機構が関与していると考え、細胞外シグナルにより制御されるがん細胞のエピゲノムおよびその人為的制御法の開発を目指した。特に長鎖非翻訳RNAに着目して、TUG1を同定し、その機序の詳細を明らかにした。TUG1に対するアンチセンスオリゴ(ASO)とドラッグデリバリーシステム(DDS)の検討を行い、anti-TUG1-DDSが膠芽腫に対して個体レベルで抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Plastic epigenetic regulation might be linked to the morphological and lineage heterogeneity. However, knowledge about how epigenome is altered specifically at certain loci and how this affects the phenotypes of tumor is largely unknown. In the current project, we found that the notch-regulated long non-coding RNA, TUG1, promotes self-renewal by quenching microRNA in the cytoplasm and recruiting polycomb to repress differentiation genes in the nucleus. Intravenous treatment with antisense oligonucleotides targeting TUG1 coupled with drug delivery system induces glioma cell differentiation and efficiently represses glioma cell growth in vivo. Our data provide a strong rationale for targeting TUG1 as a specific and potent therapeutic approach to eliminate the glioma cells.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：エピジェネティクス 非翻訳RNA がん がん治療

1. 研究開始当初の背景

固形がんは複数の細胞集団から形成され、各細胞集団は様々な表現型を呈している。こうしたがん組織多様性の形成には、がん細胞個々のゲノム変異の蓄積に加えて、エピゲノムの多様性が深く関与している可能性が高い。特にエピゲノムは可塑性を有しているため、浸潤・増殖時に周囲環境との相互作用を介して、新たながん細胞形質を獲得していく可能性が予測される。

我々はこれまで、ポリコームタンパク EZH2 (ヒストンメチル化酵素) を介したヒストン H3 リシン 27 のトリメチル化 (H3K27me3) 修飾による遺伝子不活化機構 (EZH2-H3K27me3) に着目し、発がんへの関与を明らかにしてきた。特に脳がん幹細胞をグリオブラストーマから樹立し解析した結果、EZH2-H3K27me3 を介したエピジェネティック機構は、がん細胞の未分化 - 分化を可塑的に制御し、がん組織内の多様な組織形成に貢献することを見出した。こうした可塑的なプロセスは、がん細胞が巧みに生体防御機構をくぐり抜け、増殖・進展していく過程で利用されると考える。

エピゲノム関連タンパクには、a) エピゲノム情報の書き手 (Writer) である“エピゲノム修飾酵素”、b) エピゲノムの読み手 (Reader) である、“エピゲノム認識タンパク”、そして c) エピゲノムの消し手 (Eraser) である“エピゲノム除去酵素”が存在する。これらのタンパクは、特定の遺伝子座のエピゲノム情報を決定すると考えられるが、その詳細なメカニズムはいまだ明らかではない。

本研究では、これまでの脳がん幹細胞 (GSC) の分化誘導時におけるエピゲノム解析をさらに発展させ、細胞の周囲環境とエピゲノムリプログラミングを結ぶ機構の解明、およびその分子基盤を標的とした、より特異性の高い人為的エピゲノム制御を目指す。

2. 研究の目的

今回我々は、(1) 細胞外シグナルによるエピゲノム関連タンパク質の制御、(2) Writer、Reader、Eraser に複合体形成としての足場を与え、特定遺伝子領域に誘導する非翻訳 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、に焦点を絞り解析を行う。特に解析モデルとして、ヒト脳がん幹細胞 GSC モデル、および脳腫瘍発生マウスモデルを用いることで、がん細胞と周囲環境との相互作用に関わる解析を試みる。エピゲノム制御に関わるこれらのパスウェイを明らかにすることで、がん細胞が細胞外からの情報をいかにエピゲノムに反映させ、細胞の機能制御を行っているかの理解につながり、加えて、ゲノムの部位特異的なエピゲノム修飾のメカニズムを解明することが期待できる。さらに、(3) その分子基盤を標的とした人為的制御を目指すことで、より特異性の高いエピゲノムに作用する治療薬の開発を目指す。

3. 研究の方法

これまで固形腫瘍が組織多様性を獲得する機序の解明を目指し、がん細胞の周囲環境に依りて変化する可塑性の高いヒストン修飾に焦点を絞り解析を行ってきた。本研究ではこれまでの研究をさらに発展させ、細胞外シグナルから部位特異的なエピゲノムリプログラミングへのプロセスを明らかにし、さらにその分子機構を標的としたエピゲノム制御治療薬のシーズ同定を目指した研究基盤を構築する。

(1) 細胞外シグナルによるエピゲノム関連タンパク質の制御

lncRNA はヒストン修飾酵素 (Writer, Reader, Eraser) と結合し、特定のエピゲノム複合体を特定の遺伝子座にリクルートすることによって、その領域の発現制御に関わる可能性が示唆されている。本研究では、GSC、および MADM マウスモデルから得られたがん細胞において、発がん過程における lncRNA とエピゲノム修飾との関連を明確にすることを試みる。GSC の分化誘導系を用いて RNA-seq、RNA immunoprecipitation (RIP) により、外部シグナルにより発現変化し、エピゲノムに影響を与える lncRNA を同定する。

(2) 非翻訳 RNA によるエピゲノム修飾タンパク複合体の特定遺伝子部位へのリクルート

同定した lncRNA について BrU-ChIP、RIP-seq 等で解析を行う。

(3) 細胞外シグナル - エピゲノムパスウェイを標的としたエピゲノム的人為的制御

同定した lncRNA に対する治療法の開発を試みる。特にドラッグデリバリーシステムについて考察・解析する。

4. 研究成果

(1) 細胞外シグナルによるエピゲノム関連タンパク質の制御

Notch シグナルに誘導される lncRNA の絞り込み

脳がん幹細胞 GSC の維持には、Notch シグナルの重要性が報告されている。そこで Notch1 および JAG1 に対する siRNA、または、Notch シグナルの阻害として働く γ セクレターゼ阻害薬 (DAPT, RO4929097) で GSC

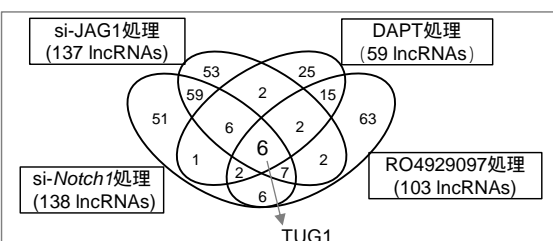
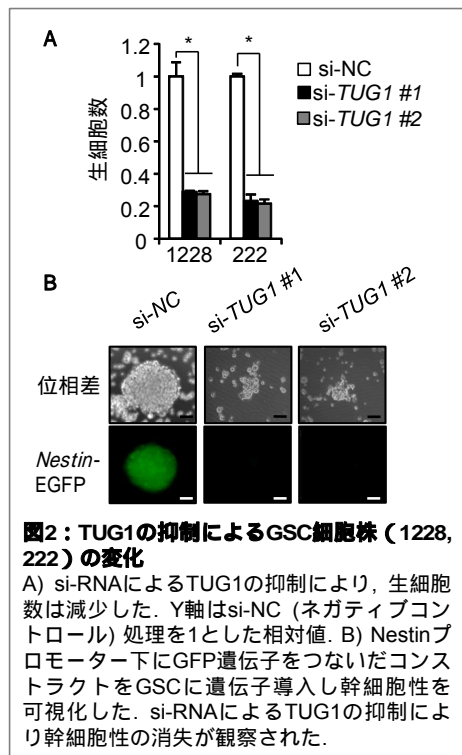


図1: Notchシグナルに制御されるlncRNAの網羅的解析
si-RNAによるJAG1, Notch1の抑制、および γ セクレターゼ阻害薬 (DAPT, RO4929097) により、発現低下するlncRNAの数。さらに共通の6つのlncRNAから、GSCで高発現し、プロモーター領域にRBPJKモチーフを持つTUG1を同定した。

を処理し、発現が減少する lncRNA について lncRNA マイクロアレイを用いて解析した (図 1)。まず GSC の 3 細胞株を用いて RNA-seq を行った結果、Notch 応答配列を有する 64 の lncRNA が 3 つの細胞株で共通して高発現であった。さらに lncRNA マイクロアレイと RNA-seq の結果を対比した結果、GSC で高発現を示し、Notch の下流で制御されている lncRNA として TUG1 を同定した。

TUG1 の機能解析

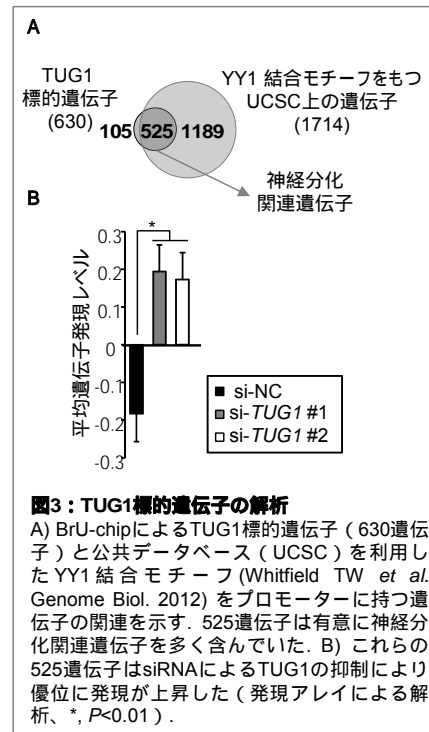
BrU でラベルした TUG1 を用いて免疫沈降を行い、EZH2/PRC2 および DNA 結合タンパク質 YY1 が TUG1 と相互作用することを明らかにした。さらに細胞質内では TUG1 とマイクロ RNA (miR-145) が相互作用し、スポンジ効果で、miR-145 の作用を抑制することを見出した。miR-145 はその標的遺伝子として SOX2 や MYC が知られており miR-145 の高発現により SOX2、MYC の発現が抑制される。したがって miR-145 は抗幹細胞として働く。TUG1 の発現が亢進している場合は、miR-145 が抑制され幹細胞性の維持に働くことが考えられる。実際に TUG1 を siRNA で抑制すると GSC の幹細胞性の消失と細胞死の誘導が観察された (図 2)。



(2) 非翻訳RNAによるエピゲノム修飾タンパク複合体の特定遺伝子部位へのリクルート

TUG1 は PRC2、および YY1 と複合体を形成する。BrU でラベル化した TUG1 がどの遺伝子領域にリクルートされるのかにつき BrU-Chip で解析した結果、630 遺伝子領域を同定した。興味深いことにこれらのうち、525 遺伝子は、Whitfield らの報告した YY1 結合モチーフ (Genome Biol, 2012) をプロモーター領域に有することを in silico 解析

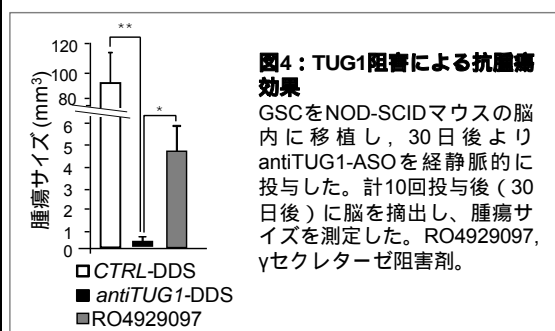
から見出した (図 3A)。Gene ontology 解析から、TUG1 標的遺伝子群には、神経分化に関わる遺伝子が集積していた。さらに発現マイクロアレイを用いて、TUG1 標的遺伝子群の発現様式を検討した結果、525 遺伝子は、TUG1 の抑制により有意に発現上昇することがわかった (図 3B)。



以上の結果から、TUG1 は、細胞質では miR145 との相互作用により幹細胞性の維持に関与し、細胞核では PRC2 等のポリコームタンパク質との相互作用により分化抑制に関わることを見出した。

(3) 細胞外シグナル - エピゲノムパスウェイを標的としたエピゲノム的人為的制御

TUG1 に対するアンチセンスオリゴ (ASO) を設計し (antiTUG1-ASO)、抗腫瘍効果を検討した。antiTUG1-ASO は効果的に GSC 細胞株の増殖抑制、さらにアポトーシスを誘導した。次に組み合わせる複数のドラッグデリバリーシステム (DDS) の検討を行い、そのうち一つを決定した (antiTUG1-DDS)。antiTUG1-DDS 個体はレベルで抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした (図 4)。



(4) 結語

本研究で、がん細胞の幹細胞性の維持機構として Notch シグナルで誘導される長鎖非翻訳 RNA、TUG1 を同定した。Notch シグナルは、がん幹細胞ニッチでの重要性が報告されており、その下流で TUG1 の発現が誘導され幹細胞性を維持していると考えた。さらに TUG1 を標的とした ASO は、膠芽腫移植モデルにおいて、著明な抗腫瘍効果を示した。今後、膠芽腫に対する核酸医療の開発に向けた基盤データを確立し治療薬としての応用を目指す。

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)

Katsushima K, Natsume A, Ohka F, Shinjo K, Hatanaka A, Ichimura N, Sato S, Takahashi S, Kimura H, Totoki Y, Shibata T, Naito M, Kim HJ, Miyata K, Kataoka K, Kondo Y, Targeting the Notch-regulated non-coding RNA TUG1 for glioma treatment, Nat Commun, 査読有、Vol.7, 2016, 13616

DOI: 10.1038/ncomms13616

Murakami-Tonami Y, Ikeda H, Yamagishi R, Inayoshi M, Inagaki S, Kishida S, Komata Y, Jan Koster, Takeuchi I, Kondo Y, Maeda T, Sekido Y, Murakami H, Kadomatsu K, SG01 is involved in the DNA damage response in MYCN-amplified neuroblastoma cells, Sci Rep, 査読有、Vol.6, 2016, 31615

DOI: 10.1038/srep31615

Fujii S, Shinjo K, Matsumoto S, Harada T, Nojima S, Sato S, Usami Y, Toyosawa S, Morii E, Kondo Y, Kikuchi A, Epigenetic upregulation of ARL4C, due to DNA hypomethylation in the 3'-untranslated region, promotes tumorigenesis of lung squamous cell carcinoma, Oncotarget, 査読有、Vol.7, 2016, 81571 - 87

DOI: 10.18632/oncotarget.13147

Torigata K, Okuzaki D, Mukai S, Hatanaka A, Ohka F, Motooka D, Nakamura S, Ohkawa Y, Yabuta N, Kondo Y, Nojima H, LATS2 positively regulates Polycomb repressive complex 2, PLoS One, 査読有、Vol.11, 2016, e0158562

DOI: 10.1371/journal.pone.0158562

Sato S, Katsushima K, Shinjo K, Hatanaka A, Ohka F, Suzuki S, Naiki-Ito A, Soga N, Takahashi S, Kondo Y, Histone deacetylase inhibition in prostate cancer triggers

miR-320-mediated suppression of the androgen receptor, Cancer Res, 査読有、Vol.76, 2016, 4192 - 204

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3339

Ichimura N, Shinjo K, An B, Shimizu Y, Yamao K, Ohka F, Katsushima K, Hatanaka A, Tojo M, Yamamoto E, Suzuki H, Ueda M, Kondo Y, Aberrant TET1 Methylation Closely Associated with CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer, Cancer Prev Res, 査読有、Vol.8, 2015, 702 - 11

DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0306

Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S, Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas, Nat Genet, 査読有、Vol.47, 2015, 458 - 68

DOI: 10.1038/ng.3273

Shinjo K, Kondo Y, Targeting cancer epigenetics: Linking basic biology to clinical medicine, Adv Drug Deliv Rev, 査読有、Vol.95, 2015, 56 - 64

DOI: 10.1016/j.addr.2015.10.006

Ishikawa K, Tsunekawa S, Ikeniwa M, Izumoto T, Iida A, Ogata H, Uenishi E, Seino Y, Ozaki N, Sugimura Y, Hamada Y, Kuroda A, Shinjo K, Kondo Y, Oiso Y, Long-Term Pancreatic Beta Cell Exposure to High Levels of Glucose but Not Palmitate Induces DNA Methylation within the Insulin Gene Promoter and Represses Transcriptional Activity, PLoS One, 査読有、Vol.10, 2015, e0115350

DOI: 10.1371/journal.pone.0115350

Gao W, Gu Y, Li Z, Cai H, Peng Q, Tu M, Kondo Y, Shinjo K, Zhu Y, Zhang J, Sekido Y, Han B, Qian Z, Miao Y, miR-615-5p is epigenetically inactivated and functions as a tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma, Oncogene, 査読有、Vol.34, 2015, 1629 - 40

DOI: 10.1038/onc.2014.101

Katsushima K, Kondo Y, Non-coding RNAs as epigenetic regulator of glioma stem-like cell differentiation, Front Genet, 査読有、Vol.5, 2014, 1 - 8

DOI: 10.3389/fgene.2014.00014

Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, An B, Shureiqi I, Toyota M, Kondo Y, Estécio MR, Issa JP, Fusobacterium in colonic flora and

molecular features of colorectal carcinoma, *Cancer Res*, 査読有、Vol.74, 2014, 1311 - 8
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1865
Kondo Y, Shall we crosstalk? - The relationship between DNA methylation and histone H3 lysine 27 trimethylation, *Bioessays*, 査読有、Vol.36, 2014, 128
DOI: 10.1002/bies.201300164
Fukatsu A, Ishiguro F, Tanaka I, Kudo T, Nakagawa K, Shinjo K, Kondo Y, Fujii M, Hasegawa Y, Tomizawa K, Mitsudomi T, Osada H, Hata Y, Sekido Y, RASSF3 downregulation increases malignant phenotypes of non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 査読有、Vol.83, 2014, 23 - 9
DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.10.014
Tahara T, Yamamoto E, Madireddi P, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, Kondo Y, Toyota M, Issa JP, Estécio MR, Colorectal carcinomas with CpG island methylator phenotype 1 frequently contain mutations in chromatin regulators, *Gastroenterology*, 査読有、Vol.146, 2014, 530 - 38
DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.060
Okamoto Y, Shinjo K, Shimizu Y, Sano T, Yamao K, Gao W, Fujii M, Osada H, Sekido Y, Murakami S, Tanaka Y, Joh T, Sato S, Takahashi S, Wakita T, Zhu J, Issa JP, Kondo Y, Hepatitis virus infection affects DNA methylation in mice with humanized livers, *Gastroenterology*, 査読有、Vol.146, 2014, 562 - 72
DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.056
Natsume A, Ito M, Katsushima K, Ohka F, Hatanaka A, Shinjo K, Sato S, Takahashi S, Ishikawa Y, Takeuchi I, Shimogawa H, Uesugi M, Okano H, Kim SU, Wakabayashi T, Issa JP, Sekido Y, Kondo Y, Chromatin regulator PRC2 is a key regulator of epigenetic plasticity in glioblastoma, *Cancer Res*, 査読有、Vol.73, 2013, 4559 - 70
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0109

[学会発表](計 15 件)

近藤 豊, 非翻訳 RNA を標的とした新規エピゲノム治療法の開発、日本環境変異原学会第 45 回大会、2016 年 11 月 17 日、「つくば国際会議場(茨城県・つくば市)」
近藤 豊, 非翻訳 RNA を標的とした新規がん治療法の開発、第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 6 日、「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」
近藤 豊, Targeting Long Non-coding RNA as an Effective Treatment for

Glioma、第 89 回日本生化学会大会、2016 年 9 月 27 日、「仙台国際センター(宮城県・仙台市)」
近藤 豊, 膠芽腫に対する新規エピゲノム治療法の開発、第 20 回日本がん分子標的治療学会、2016 年 6 月 1 日、「別府国際コンベンションセンター B-Con Plaza(大分県・別府市)」
近藤 豊, Inhibition of histone deacetylase induces miRNA-mediated androgen receptor suppression in prostate cancer, KSBMB International Conference 2016, 2016 年 5 月 20 日、「Seoul (Korea)」
近藤 豊, がんのエピゲノム解読による新たながん治療開発、第 53 回日本癌治療学会学術集会、2015 年 10 月 29 日、「国立京都国際会館(京都府・京都市)」
近藤 豊, グリオーマの発がんに関わるエピゲノム異常、第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 8 日、「名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)」
近藤 豊, Interaction between Microenvironment and Epigenome in Gliomagenesis, The 40th Naito Conference on Epigenetics - From Histone Code to Therapeutic Strategy, 2015 年 9 月 17 日、「シャトレーゼガトーキングダムサッポロ(北海道・札幌市)」
近藤 豊, TUG1, a Notch-regulated Non-coding RNA Maintains Stemness in Gliomas, The 10th Asian Epigenomics Meeting, 2015 年 9 月 9 日、「Seoul (Korea)」
近藤 豊, Interaction between Microenvironment and Epigenetics in Glioma, The 34th Sapporo International Cancer Symposium, 2015 年 6 月 25 日、「ロイトン札幌ホテル(北海道・札幌市)」
近藤 豊, A Study of novel DNA methylation biomarkers and assays to detect circulating tumor DNA, The 19th Japan-Korea Cancer Research Workshop, 2014 年 11 月 29 日、「Jeju (Korea)」
近藤 豊, 細胞外環境による脳腫瘍幹細胞のエピジェネティック制御、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25 日、「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」
近藤 豊, Long Non-coding RNA Regulation of the Epigenome in Glioblastoma, Epigenetics in Development & Diseases 9th Asian Epigenomics Meeting, 2014 年 8 月 25 日、「Biopolis (Singapore)」
近藤 豊, New technology to detect DNA methylation in plasma sample from lung cancer patients, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2014, 2014 年 4 月 6 日、「San Diego (USA)」
近藤 豊, Epigenetic Plasticity

Regulated by Polycomb Repressive Complex 2 in Human Glioblastoma, Gordon Research Conference - Cancer Genetics & Epigenetics, 2013年4月22日、「Lucca (Italy)」

〔図書〕(計8件)

近藤 豊 他、科学評論社、血液内科、2016、9 (pp.524 - 532)
近藤 豊 他、公益財団法人 日本薬理学会、日本薬理学雑誌、2016、5 (pp.357 - 361)
近藤 豊 他、Academic Press、Epigenetic Cancer Therapy、2015、12 (pp.339 - 50)
Kondo Y、OXFORD JOURNALS、THE JOURNAL OF BIOCHEMISTRY、2014、9 (pp.249 - 57)
近藤 豊、株式会社羊土社、実験医学増刊 個別化医療を拓くがんゲノム研究 解き明かされるがんの本質と分子診断・治療応用への展開、2014、7 (pp.144 - 50)
近藤 豊 他、The official journal of the Japanese Cancer Association、Cancer Science、2014、7 (pp.363 - 9)
近藤 豊 他、株式会社メディカルドゥ、遺伝子医学MOOK 25号エピジェネティクスと病気、2013、6 (pp.76-81)
近藤 豊、株式会社南山堂、がん基盤生物学 革新的シーズ育成に向けて、2013、11 (pp.209-19)

〔産業財産権〕

出願状況(計5件)

名称：抗腫瘍剤
発明者：近藤 豊、勝島啓佑
権利者：公立大学法人名古屋市立大学
種類：特願
番号：2015-024713
出願年月日：2015年2月10日
国内外の別：国内
名称：抗腫瘍剤
発明者：近藤 豊、勝島啓佑
権利者：同上
種類：PCT 国際出願
番号：PCT/JP2016/053960
出願年月日：2016年2月10日
国内外の別：国外
名称：膵臓癌の検出のための方法及びキット
発明者：近藤 豊、新城恵子
権利者：公立大学法人名古屋市立大学
種類：特願
番号：2015-224268
出願年月日：2015年11月16日
国内外の別：国内
名称：抗腫瘍性ドラッグデリバリー製剤
発明者：近藤 豊、勝島啓佑、片岡一則、宮田完二郎、キム ヒョンジン
権利者：公立大学法人名古屋市立大学、国立大学法人東京大学

種類：特願
番号：2015-226895
出願年月日：2015年11月19日
国内外の別：国内
名称：抗腫瘍性ドラッグデリバリー製剤
発明者：近藤 豊、勝島啓佑、片岡一則、宮田完二郎、キム ヒョンジン
権利者：公立大学法人名古屋市立大学、国立大学法人東京大学
種類：PCT 国際出願
番号：PCT/JP2016/084328
出願年月日：2016年11月18日
国内外の別：国外

取得状況(計2件)

名称：悪性胸膜中皮腫の検出のための方法及びキット
発明者：近藤 豊、関戸好孝
権利者：愛知県 (病院事業庁長 二村雄次)
種類：特許
番号：第5659342号
取得年月日：平成26年12月12日
国内外の別：国内
名称：消化管間質腫瘍患者の予後予測のためのキット及び方法
発明者：近藤 豊、関戸好孝
権利者：愛知県 (病院事業庁長 二村雄次)
種類：特許
番号：第5776051号
取得年月日：平成27年7月17日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/molbio.d.ir/index.html>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
近藤 豊 (KONDO, Yutaka)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：00419897
- (2)研究分担者
なし
- (3)連携研究者
夏目敦至 (Natsume Atsushi)
名古屋大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：30362255
新城恵子 (Shinjo Keiko)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：40641618
勝島啓佑 (Katsushima Keisuke)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：00754053
- (4)研究協力者
なし