

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461172

研究課題名(和文) ドライバー遺伝子変異依存肺癌に対する finishing blow 治療に関する研究

研究課題名(英文) Finishing blow therapy in lung cancer with driver gene mutation

研究代表者

弦間 昭彦 (Gemma, Akihiko)

日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20234651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：driver gene 変異肺癌の治療を目指し、同時期に攻撃するセカンドターゲットを検討した。「セカンドターゲット」として、第一に、治療直後生き残る腫瘍細胞、特に、cancer stem cell 様性格関連因子群、第二に、p53 周辺シグナル関連因子に焦点をあてた。この戦略で、cancer stem cell 様性格を有する耐性株は5株樹立した。それらの株の耐性に関わる因子を単離している。また、EGFR-TKI を投与したのち、変動するPI3K-mTOR シグナルに関する転写因子とBH3-mimetic ABT-263とBax-Bak の抗癌治療におけるアポトーシスへの関与を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In order to cure lung cancer with driver gene mutation, we searched second targets of the tumors. We focused on the molecules concerning with the cancer stem cell properties in the resistant cell subpopulations after drug exposure and the molecules in p53 signaling. At first, we established five resistant subpopulations with cancer stem cell like properties of lung cancer cell lines with driver gene mutation and identified the key molecules of the resistance. In addition, we identified the transcriptional molecules in PI3K-mTOR signaling varied in the process of EGFR-TKI treatment. Drug induced apoptosis was dependent on Bax- and Bak-induction pathway and activated by BH3-mimetic ABT-263.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：ドライバー遺伝子 セカンドアタック 肺癌 cancer stem cell アポトーシス 転写因子

1. 研究開始当初の背景

肺癌は、癌による死亡の中でも多くの割合を占め、その治療の開発は医療における重要な課題である。我々の研究グループは、肺癌の成立過程で起こる遺伝子変異と肺癌細胞の薬剤感受性の関係を基礎的に分析し、これらの成果を実際の肺癌症例における治療に実現してきた。例を挙げると、肺癌の臨床試験において、EGFR 遺伝子変異陽性例における初回治療での gefitinib の有効性を無作為化比較試験で示し、世界の肺癌治療に影響を与えた (N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2380-8)。しかし、同時に、この治療の限界も明らかにしたと言える。今回の研究は、EGFR 遺伝子、ALK 遺伝子、MET 遺伝子など、driver gene 変異のある腫瘍に焦点を当て、その治療を視界に入れている。現在、上記の限界の克服が一つの研究のターゲットと言えるが、今回の研究は、世界で行われている多くの研究と異なり、耐性のメカニズムの研究を経ての耐性克服と言う戦略ではなく、同時期に攻撃するセカンドターゲットの攻撃という戦略にたっている。このような戦略にたつ理由は、耐性機序の克服と言う戦略は終わりのない戦いを強いられ、やがて手詰まりに陥る様相が想定されるからである。「同時期に攻撃されるべきセカンドターゲット」の方向性は、第一に、治療後残りうる腫瘍細胞の解析が挙げられる。第二に、生物学的に重要な因子でありながら、driver gene 変異のある腫瘍では考えられてこなかった因子を見落とさず解析する方針が挙げられる。具体的には、small population である cancer stem cell であり、EGFR-RAS 系と別に考えるべき p53 周辺のシグナルである。今まで、肺の cancer stem cell の同定がされていないこと、非喫煙者に p53 遺伝子変異がないことから、重要であるべきこれらの分子の検討は後回しになってきた。我々は、この cancer stem cell の性格を有する細胞、p53 と解糖系の関連などの研究が通じ、エピジェネティックレギュレーションが一つのキーワードと考えてきている。

2. 研究の目的

今回の研究は、EGFR 遺伝子、ALK 遺伝子、MET 遺伝子など、driver gene 変異のある腫瘍に焦点を当て、同時期に攻撃するセカンドアタックの標的研究という戦略をたてた。正に、治療を目指した研究である。今まで、「肺癌の cancer stem cell の同定がされていないこと」、「非喫煙者に p53 遺伝子変異がないこと」から、検討されてこなかった重要であるべき分子、「治療後残りうる small population である cancer stem cell の性格に関連した因子」、「EGFR-RAS 系と

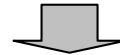
別に考えるべき p53 周辺のシグナル関連因子」に焦点を当て、その状況と現象を加味し、標的腫瘍が曖昧で十分に活用されていないエピジェネティックな遺伝子異常を標的とした薬物に、「driver gene 治療の補助」という新たな役割の視点で、薬効を十分に発揮させることを目的とした研究である。このような細胞増殖シグナルに直結しない薬物の新たな併用療法開発の方向は、新しいコンセプトの治療を登場させると考える。

3. 研究の方法

(1) driver 遺伝子変異を有する肺癌細胞株に対し driver 遺伝子分子標的治療薬に対する耐性細胞株を樹立

(2) 依存シグナル阻害薬剤をそれぞれの細胞株に短期間暴露し、残存した細胞を主に colony 形成細胞を用いて選択し増殖した細胞を収集

(3) DNA、発現パネル作成



(4) cancer stem cell の性格を有する細胞と p53 関連シグナル修飾に焦点を当てる。

(5) 遺伝子異常制御による間接的標的分子コントロールを利用した新しい併用療法開発システムの構築、

(6) driver gene 標的治療との併用療法を中心に模索する

4. 研究成果

今回の研究は、EGFR 遺伝子、ALK 遺伝子、RET 遺伝子、ROS 遺伝子など、driver gene 変異のある腫瘍の治療を目指し、ほぼ同時期に攻撃するセカンドターゲットを検討し、耐性獲得の基を断ち治療を目指す戦略にたっている。「同時期に攻撃されるべきセカンドターゲット」として、大きく、以下の方向の研究を行なった。第一に、治療直後生き残る腫瘍細胞、特に、cancer stem cell 様性格関連と分化関連の因子群、第二に、driver gene シグナルと独立した生物学的に重要な因子、特に、p53 周辺シグナル関連因子である。解析対象は、driver gene 変異腫瘍の親株-耐性株と依存シグナル阻害薬剤をそれぞれの細胞株に短期間暴露し、残存した細胞を主に colony 形成細胞を用いて選択し増殖した細胞を用いた。この戦略で、driver 遺伝子変異を有する肺癌細胞株に対し driver 遺伝子分子標的治療薬に対する耐性細胞株を樹立した。その中で、cancer stem cell 様性格を有する耐性株は 5 株樹立出来た。その耐性機序について検討し、すでに論文で報告して

いる様に、MYC-eIF4E axis (BMC Cancer. 2015 Apr 9;15:241.)、MET (BMC Cancer. 2015 Feb 6;15:31)、ABC1 (Mol Cancer Ther. 2015 Nov;14(11):2433-40)、miR-200/ZEB axis (Int J Oncol. 2016 Mar;48(3):937-44)な新たな機序を報告した。他の driver 遺伝子変異に関しても driver 遺伝子分子標的治療薬に対する耐性細胞株を樹立し検討している。また、EGFR-TKI を投与したのち、変動するPI3K-mTOR シグナルに関する転写因子とBH3-mimetic ABT-263 と Bax-Bak が抗癌治療におけるアポトーシスに關する事を明らかにした。

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 35 件) 査読有

1. Cisplatin-induced apoptosis in non-small-cell lung cancer cells is dependent on Bax- and Bak-induction pathway and synergistically activated by BH3-mimetic ABT-263 in p53 wild-type and mutant cells. Matsumoto M, Nakajima W, Seike M, Gemma A, Tanaka N. Biochem Biophys Res Commun. 2016 Apr 29;473(2):490-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.03.053.
2. Identification of adverse events that have a negative impact on quality of life in a clinical trial comparing docetaxel versus S-1 with cisplatin in lung cancer. Aotani E, Hamano T, Gemma A, Takeuchi M, Takebayashi T, Kobayashi K. Int J Clin Oncol. 2016 Feb 15. [Epub ahead of print]
3. miR-200/ZEB axis regulates sensitivity to nintedanib in non-small cell lung cancer cells. Nishijima N, Seike M, Soeno C, Chiba M, Miyanaga A, Noro R, Sugano T, Matsumoto M, Kubota K, Gemma A. Int J Oncol. 2016 Mar;48(3):937-44. doi: 10.3892/ijo.2016.3331.
4. Identification of haptoglobin peptide as a novel serum biomarker for lung squamous cell carcinoma by serum proteome and peptidome profiling. Okano T, Seike M, Kuribayashi H, Soeno C, Ishii T, Kida K, Gemma A. Int J Oncol. 2016 Mar;48(3):945-52. doi: 10.3892/ijo.2016.3330.
5. Unique intravascular tumor microenvironment predicting recurrence of lung squamous cell carcinoma. Hisakane K, Saruwatari K, Fujii S, Kirita K, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Kuwata T, Ochiai A, Gemma A, Tsuboi M, Goto K, Ishii G. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 Mar;142(3):593-600. doi: 10.1007/s00432-015-2068-1.
6. Inhibition of ABC1 Overcomes Cancer Stem Cell-like Properties and Acquired Resistance to MET Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. Sugano T, Seike M, Noro R, Soeno C, Chiba M, Zou F, Nakamichi S, Nishijima N, Matsumoto M, Miyanaga A, Kubota K, Gemma A. Mol Cancer Ther. 2015 Nov;14(11):2433-40. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0050.
7. Podoplanin-expressing cancer-associated fibroblasts inhibit small cell lung cancer growth. Takahashi A, Ishii G, Neri S, Yoshida T, Hashimoto H, Suzuki S, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Nagai K, Gemma A, Ohe Y, Ochiai A. Oncotarget. 2015 Apr 20;6(11):9531-41.
8. A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial. Kubota K, Sakai H, Katakami N, Nishio M, Inoue A, Okamoto H, Isobe H, Kunitoh H, Takiguchi Y, Kobayashi K, Nakamura Y, Ohmatsu H, Sugawara S, Minato K, Fukuda M, Yokoyama A, Takeuchi M, Michimae H, Gemma A, Kudoh S; Tokyo Cooperative Oncology Group. Ann Oncol. 2015 Jul;26(7):1401-8. doi: 10.1093/annonc/mdv190.
9. Hippo pathway gene mutations in malignant mesothelioma: revealed by RNA and targeted exon sequencing. Miyanaga A, Masuda M, Tsuta K, Kawasaki K, Nakamura Y, Sakuma T, Asamura H, Gemma A, Yamada T. J Thorac Oncol. 2015 May;10(5):844-51. doi: 10.1097/JTO.0000000000000493.
10. Effective Crizotinib schedule for an elderly patient with ALK rearranged non-small-cell lung cancer: a case report. Fukuizumi A, Miyanaga A, Seike M, Kato Y, Nakamichi S, Chubachi K, Matsumoto M, Noro R, Minegishi Y, Kunugi S, Kubota K, Gemma A. BMC Res Notes. 2015 Apr 23;8:165. doi: 10.1186/s13104-015-1126-8.
11. MET FISH-positive status predicts short progression-free survival and

- overall survival after gefitinib treatment in lung adenocarcinoma with EGFR mutation. Noro R, Seike M, Zou F, Soeno C, Matsuda K, Sugano T, Nishijima N, Matsumoto M, Kitamura K, Kosaihira S, Minegishi Y, Yoshimura A, Kubota K, Gemma A. *BMC Cancer*. 2015 Feb 6;15:31. doi: 10.1186/s12885-015-1019-1.
12. Control of the MYC-eIF4E axis plus mTOR inhibitor treatment in small cell lung cancer. Matsumoto M, Seike M, Noro R, Soeno C, Sugano T, Takeuchi S, Miyanaga A, Kitamura K, Kubota K, Gemma A. *BMC Cancer*. 2015 Apr 9;15:241. doi: 10.1186/s12885-015-1202-4.
 13. Efficacy of chemotherapy after first-line gefitinib therapy in EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer-data from a randomized Phase III study comparing gefitinib with carboplatin plus paclitaxel (NEJ002). Miyauchi E, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Jul;45(7):670-6. doi: 10.1093/jjco/hyv054.
 14. Nintedanib modulates surfactant protein-D expression in A549 human lung epithelial cells via the c-Jun N-terminal kinase-activator protein-1 pathway. Kamio K, Usuki J, Azuma A, Matsuda K, Ishii T, Inomata M, Hayashi H, Kokuho N, Fujita K, Saito Y, Miya T, Gemma A. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 Jun;32:29-36. doi: 10.1016/j.pupt.2015.03.001. E
 15. Factors associated with a poor response to gefitinib in the NEJ002 study: smoking and the L858R mutation. Fukuhara T, Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. *Lung Cancer*. 2015 May;88(2):181-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.02.004.
 16. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. Sugawara S, Oizumi S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, Maemondo M, Yoshizawa H, Ito K, Gemma A, Nishitsuji M, Harada M, Isobe H, Kinoshita I, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K, Kurihara M, Nukiwa T; North East Japan Study Group and Tokyo Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol*. 2015 May;26(5):888-94. doi: 10.1093/annonc/mdv063.
 17. First-line gefitinib for elderly patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations. A combined analysis of North-East Japan Study Group studies. Morikawa N, Minegishi Y, Inoue A, Maemondo M, Kobayashi K, Sugawara S, Harada M, Hagiwara K, Okinaga S, Oizumi S, Nukiwa T, Gemma A; North-East Japan Study Group. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Mar;16(4):465-72. doi: 10.1517/14656566.2015.1002396.
 18. Prognostic significance of PIK3CA and SOX2 in Asian patients with lung squamous cell carcinoma. Iijima Y, Seike M, Noro R, Ibi T, Takeuchi S, Mikami I, Koizumi K, Usuda J, Gemma A. *Int J Oncol*. 2015 Feb;46(2):505-12. doi: 10.3892/ijo.2014.2742.
 19. Phase II study of carboplatin, docetaxel and bevacizumab for chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. Takiguchi Y, Iwasawa S, Minato K, Miura Y, Gemma A, Noro R, Yoshimori K, Shingyoji M, Hino M, Ando M, Okamoto H. *Int J Clin Oncol*. 2015 Aug;20(4):659-67. doi: 10.1007/s10147-014-0755-6.
 20. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebina M, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M. *Cancer Sci*. 2014 Dec;105(12):1584-90. doi: 10.1111/cas.12550.
 21. A phase II study of erlotinib monotherapy in pre-treated non-small cell lung cancer without EGFR gene mutation who have never/light smoking history: re-evaluation of EGFR gene status (NEJ006/TCOG0903). Matsumoto Y, Maemondo M, Ishii Y, Okudera K, Demura Y, Takamura K, Kobayashi K,

- Morikawa N, Gemma A, Ishimoto O, Usui K, Harada M, Miura S, Fujita Y, Sato I, Saijo Y; North-East Japan Study Group. *Lung Cancer*. 2014 Nov;86(2):195-200. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.019. Epub 2014 Sep 16.
22. MiR-379/411 cluster regulates IL-18 and contributes to drug resistance in malignant pleural mesothelioma. Yamamoto K, Seike M, Takeuchi S, Soeno C, Miyanaga A, Noro R, Minegishi Y, Kubota K, Gemma A. *Oncol Rep*. 2014 Dec;32(6):2365-72. doi: 10.3892/or.2014.3481.
 23. Incidence and clinical features of drug-induced lung injury in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab: results of a prospective multicenter registry. Satoh T, Gemma A, Kudoh S, Sakai F, Yamaguchi K, Watanabe T, Ishiguro M, Inoshiri S, Izawa M, Sugihara K, Sakata Y. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Nov;44(11):1032-9. doi: 10.1093/jjco/hyu128
 24. A descriptive analysis of post-chemotherapy development of interstitial lung disease using spontaneous reporting data in Japan. Hirakawa A, Yonemori K, Kuwatsuka Y, Kodaira M, Yamamoto H, Yunokawa M, Hamada A, Shimizu C, Tamura K, Gemma A, Fujiwara Y. *Curr Drug Saf*. 2014;9(3):220-6.
 25. Clinical features, anti-cancer treatments and outcomes of lung cancer patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. Minegishi Y, Kokuho N, Miura Y, Matsumoto M, Miyanaga A, Noro R, Saito Y, Seike M, Kubota K, Azuma A, Kida K, Gemma A. *Lung Cancer*. 2014 Aug;85(2):258-63. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.05.016.
 26. Significance of osteopontin in the sensitivity of malignant pleural mesothelioma to pemetrexed. Takeuchi S, Seike M, Noro R, Soeno C, Sugano T, Zou F, Uesaka H, Nishijima N, Matsumoto M, Minegishi Y, Kubota K, Gemma A. *Int J Oncol*. 2014 Jun;44(6):1886-94. doi: 10.3892/ijo.2014.2370.
 27. Randomized phase II trial comparing carboplatin plus weekly paclitaxel and docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: north japan lung cancer group trial 0801. Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Harada T, Minegishi Y, Usui K, Miwa K, Morikawa N, Kambe M, Ube K, Watanabe K, Ishimoto O, Sakakibara T, Gemma A, Nukiwa T. *Oncologist*. 2014 Apr;19(4):352-3. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0411.
 28. Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients. Boku N, Sugihara K, Kitagawa Y, Hatake K, Gemma A, Yamazaki N, Muro K, Hamaguchi T, Yoshino T, Yana I, Ueno H, Ohtsu A. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Mar;44(3):214-23. doi: 10.1093/jjco/hyt196
 29. Nestin regulates proliferation, migration, invasion and stemness of lung adenocarcinoma. Narita K, Matsuda Y, Seike M, Naito Z, Gemma A, Ishiwata T. *Int J Oncol*. 2014 Apr;44(4):1118-30. doi: 10.3892/ijo.2014.2278.
 30. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Isobe H, Harada M, Ishii Y, Gemma A, Hagiwara K, Kobayashi K. *J Thorac Oncol*. 2014 Feb;9(2):189-94. doi: 10.1097/JTO.0000000000000048.
 31. Bortezomib therapy-related lung disease in Japanese patients with multiple myeloma: incidence, mortality and clinical characterization. Yoshizawa K, Mukai HY, Miyazawa M, Miyao M, Ogawa Y, Ohyashiki K, Katoh T, Kusumoto M, Gemma A, Sakai F, Sugiyama Y, Hatake K, Fukuda Y, Kudoh S. *Cancer Sci*. 2014 Feb;105(2):195-201. doi: 10.1111/cas.12335.
 32. MiR-134/487b/655 cluster regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and drug resistance to gefitinib by targeting MAGI2 in lung adenocarcinoma cells. Kitamura K, Seike M, Okano T, Matsuda K, Miyanaga A, Mizutani H, Noro R, Minegishi Y, Kubota K, Gemma A. *Mol Cancer Ther*. 2014 Feb;13(2):444-53. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0448.
 33. Distinct outcome of stage I lung adenocarcinoma with ACTN4 cell motility gene amplification. Noro R, Honda K, Tsuta K, Ishii G, Maeshima AM, Miura N, Furuta K, Shibata T,

Tsuda H, Ochiai A, Sakuma T, Nishijima N, Gemma A, Asamura H, Nagai K, Yamada T. Ann Oncol. 2013 Oct;24(10):2594-600. doi: 10.1093/annonc/mdt293.

34. Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting EGFR mutation. Miyanaga A, Shimizu K, Noro R, Seike M, Kitamura K, Kosaihiru S, Minegishi Y, Shukuya T, Yoshimura A, Kawamoto M, Tsuchiya S, Hagiwara K, Soda M, Takeuchi K, Yamamoto N, Mano H, Ishikawa Y, Gemma A. BMC Cancer. 2013 May 29;13:262. doi: 10.1186/1471-2407-13-262.
35. Alternating chemotherapy with amrubicin plus cisplatin and weekly administration of irinotecan plus cisplatin for extensive-stage small cell lung cancer. Noro R, Yoshimura A, Yamamoto K, Miyanaga A, Mizutani H, Minegishi Y, Seike M, Kubota K, Kosaihiru S, Hino M, Ando M, Nomura K, Okano T, Kobayashi K, Uematsu K, Gemma A; East Japan Chesters Group. Anticancer Res. 2013 Mar;33(3):1117-23.

〔学会発表〕(計4件)

1. 清家 正博、肺癌における microRNA 異常の解明と新規治療法の開発に向けた研究、第 55 回日本肺癌学会(学会賞受賞講演)(招待講演)、2014 年 11 月 15 日、京都
2. 清家 正博、EMT による耐性、第 54 回日本呼吸器学会(招待講演)、2014 年 4 月 16 日、大阪
3. 清家 正博、シンポジウム 最近の分子生物学の進歩とがん研究 低分子 RNA とがん研究、第 53 回日本呼吸器学会(招待講演) 2013 年 4 月 19 日、東京
4. 清家 正博、肺がん治療の最前線 肺癌治療感受性予測研究の展開、第 51 回日本肺癌治療学会(招待講演) 2013 年 10 月 24 日、京都

〔図書〕(計4件)

1. 弦間 昭彦、南山堂、オンコロジークリニカルガイド「肺癌化学療法」、2014、432
2. 弦間 昭彦、総合医学社、呼吸器疾患診療 最新ガイドライン、2014、395
3. 弦間 昭彦、中外医学社、分子標的治療薬マスターガイド、2014、255
4. 弦間 昭彦、中外医学社、肺癌診療 Q&A、2013、421

〔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：
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

弦間 昭彦 (GEMMA, Akihiko)
日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授
研究者番号：20234651

(2)研究分担者

清家 正博 (SEIKE, Masahiro)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：30366687

(3)研究分担者

田中 信之 (TANAKA, Nobuyuki)
日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授
研究者番号：80222115

(3)連携研究者

()

研究者番号：