

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460436

研究課題名(和文) 肺癌におけるR-spondin-Lgr6シグナル系の発現・機能解析

研究課題名(英文) Expression and functional analyses of R-spondin-Lgr6 signaling pathway in lung cancer

研究代表者

橋本 修一 (Hashimoto, Shuichi)

福岡歯科大学・口腔歯学部・教授

研究者番号：00243931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：1. Lgr6は正常気管支上皮においては明確な発現がみられなかったが、肺腺癌、肺・口腔扁平上皮癌において明確な発現がみられ、発癌との関連が示唆された。2. Lgr6は上皮間葉転換(EMT)への関与も示唆された。3. ヒト肺腺癌細胞株PC9においてLgr6遺伝子のExon3, 20に有意な変異が認められ、Exon16, 20にはサイレント変異も認められた。4. Lgr6プロモーター領域におけるメチル化がヒト肺腺癌細胞株A549において認められた。以上の結果より、Lgr6の遺伝子変異、プロモーター領域のメチル化、EMTへの関与が、肺癌や口腔癌の発癌・進展機序に加担していることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：1. Lgr6 was faintly expressed in the non-neoplastic bronchial and oral squamous epithelium, but distinctively expressed in lung adenocarcinoma and both lung and oral squamous cell carcinomas (SCCs). 2. Lgr6 expression was also considered to be related to epithelial-mesenchymal transition (EMT). 3. Two mutations were identified in Exon3 and 20 in Lgr6 gene in human lung adenocarcinoma cell line PC9. Three silent mutations, one in Exon16 and two in Exon20, were also recognized. 4. Methylation in Lgr6 promoter region was recognized in human lung adenocarcinoma cell line A549. In summary, mutations in Lgr6 gene, methylation in Lgr6 promoter region and relation of Lgr6 to EMT, which were newly recognized in this study, may contribute to one of the mechanisms of carcinogenesis or progression of cancer cells in lung and oral carcinomas.

研究分野：病理学

キーワード：肺癌 幹細胞 Lgr6 R-spondin Wnt beta-catenin

1. 研究開始当初の背景

肺癌は世界中で著しい増加傾向にあり、わが国でも 1993 年以降男性では癌死の第一位となり、女性においても大腸癌、胃癌に次いで第 3 位を占めている。肺癌の発生においては多段階発癌説が仮定され、また、病理学的には多彩な亜型の像を呈することから、中枢気道、末梢気道、および肺胞のそれぞれを構築する上皮を母細胞として肺癌が発生し得ると考えられている。中でも、肺腺癌は主に末梢気道に局在しチトクローム P-450 を産生し外来物質の代謝に関係するとされる Clara 細胞、および、サーファクタント・アポ蛋白の産生にかかわる肺胞 II 型上皮が主な発生母細胞であると考えられている。実際、我々もこれら母細胞に類似し肺胞隔壁に沿って非浸潤性に増殖する病変である異型腺腫様過形成病変 (Atypical Adenomatous Hyperplasia: AAH) を経験し、その生物学的、p53 癌抑制遺伝子解析の結果から AAH が肺腺癌の前癌病変であるとする説を報告した (Koga, Hashimoto et al., *Am J Clin Pathol* 117, 2002)。また、肺癌の WHO 分類 (第 3 版, 1999) からは AAH が肺腺癌の前癌病変 (Preinvasive lesion) として新たに分類に追加された。

一方で、化学療法、放射線療法、等、肺癌の治療においては、その奏効率に目立った改善の発展は見られていない。即ち、これら総合的治療において、一旦は肺癌の縮小傾向を認めても結局は再発性増殖、転移性増殖を来たして死に至るからである。近年、これら癌細胞の特性の基盤となる考え方として癌幹細胞説が唱えられ注目を集めている。すなわち、癌細胞の中には、化学療法、放射線療法などに抵抗性の癌細胞があり、self-renewing, slow cycling, tumorigenesis の性質を持つことからこれらの癌細胞が癌幹細胞であると考えられ、これらが存在する限り腫瘍の増殖が継続すると考えられている。さらには、これら癌幹細胞の発生母細胞に相当するものはその存在する臓器における組織の体性幹細胞 (somatic stem cells)、あるいはそれに近い前駆細胞 (progenitor cells) であると考えられている。したがって、これら癌幹細胞をターゲットとした新たな治療法が注目されている。このような意味においても肺の体性幹細胞の同定が重要であり、近年、c-kit+ (Kajstura et al., *N Engl J Med* 364, 2011) および E-Cadherin/Lgr6+ (Oeztuerk-Winder et al., *EMBO J* 31, 2012) 細胞群が Clara 細胞、肺胞 II 型および I 型上皮細胞へと分化する能力を有することからヒト肺幹細胞として同定された。現在、正常幹細胞から癌幹細胞への変化、特にイニシエーション期において関与する遺伝子群として、Bmi-1、Notch、Sonic hedgehog (SHH)、Wnt/-catenin 系が注目されている。

Wnt/-catenin シグナル系では Wnt 刺激下において細胞内 -catenin は GSK-3 によ

るリン酸化を受けず、プロテアソームによる分解を免れ、細胞内に蓄積、核内へと移行し、転写因子 Tcf/Lef と相互作用することでターゲット遺伝子の活性化を促す。Wnt/-catenin シグナル系は臓器の発達や、幹細胞の増殖・分化のバランスを規定するなど様々な細胞機能を調節している。Lgr6 (leucine rich-repeat containing, G protein-coupled receptor 6) は、rhodopsin 類似 7 回膜貫通型受容体である糖タンパクホルモン受容体サブファミリーのメンバーであり、LGR4、LGR5 とアミノ酸レベルで約 50% の相同性を有する。LGR4-5 は Wnt/-catenin シグナルを増強する幹細胞因子の R-spondin ファミリー受容体として機能することが明らかにされている (De lau et al., *Genome Biology* 13, 2012)。これら LGR4-6 は大きな N 末細胞外ドメインを有し、17 個のロイシン豊富繰り返し配列がシステイン豊富配列により挟まれる特徴的構造をもつ。また、これら LGR4-6 は成熟組織の幹細胞の特殊なタイプに発現が見られ、LGR5+細胞は、胃、小腸、大腸、皮膚において、Lgr6+細胞は皮膚、肺において幹細胞としての性質を有することが報告されている。R-spondins (RSPOs) は 4 つの分泌蛋白 (RSPO1-4) のグループであり、アミノ酸配列において 40-60% の相同性を有し、Wnt/-catenin シグナルにおいて強い、正の効果に基づく Wnt アゴニストとして同定された。これら N 末側には 2 つの Furin 様の特徴的繰り返しがあり、Wnt シグナルの増強作用に必要な欠くべからざるものであることが報告されている。近年、R-spondin-Lgr シグナル軸自体は Wnt シグナルを開始できないが、Wnt リガンドの低容量刺激からのシグナルを増強する機能を有することが明らかとなり、また、RSPO1-4 は Lgr-4,-5,-6 と結合可能であることが示された (de Lau et al., *Nature* 476, 2011)。この際、Wnt コレセプター-LRP6 の Ser-1490 のリン酸化を伴うことも明らかにされ、R-spondin-Lgr シグナルが LRP リン酸化キナーゼの活性増強に関与することも示唆されている。臓器発達における機能解析からは、胎児肺初期における肺原基形成部位においては R-spondin2 のみが発現があり、そのホモ欠失マウスの発達肺においては気管支分枝形成の減少が見られ、この変化は Wnt ターゲットで気管支分枝促進遺伝子である Irx 遺伝子の発現減少を伴うことも明らかにされた。

近年、無作為に抽出された大腸癌症例の全エクソン配列解析から、Lgr6 の 3 つの変異 (299-300insGRS, G725C および P928H) が見つかり、このうち P928H 変異はホモ接合性変位であることが示された。また、大腸癌の 20~50% に Lgr6 プロモーター領域のメチル化も示されており、Lgr6 が腫瘍抑制効果を有することが示唆されている。これまで、大腸癌以外でも、卵巣癌および膵臓癌においても Lgr6 の体細胞変異があることが報告さ

れている。したがって、癌における Lgr6 変異が癌にどのような影響あるいは機能をもたらしているのかを同定することが重要であると考えられる。一方で Wnt/ β -catenin シグナル系は大腸癌を含め多くのタイプの癌においてイニシエーションおよび増殖に関して非常に重要な役割を担っている。我々は肺腺癌において β -catenin の低発現群が高発現群より予後が悪い結果を報告した (Nozawa, Hashimoto et al., Pathol Res Pract 202, 2006)。近年、Gong らは、Lgr6 が、特に、R-spondin2 と高親和性を持って結合し Wnt/ β -catenin シグナルを促進することを示した。また、大腸癌で見られた変異 Lgr6 の HEK293T 細胞へのトランスフェクション発現解析から、これら変異 Lgr6 は RSPOs と結合できずその機能が失活することを見出し、R-spondin-Lgr6-Wnt/ β -catenin シグナル系が腫瘍抑制的に作用することを報告した (Gong et al., ProsOne 7, 2012)。この結果は我々の、 β -catenin 高発現肺腺癌患者群が予後の良い結果と合致する結果であると考えられる。しかしながら、肺癌においてはこれまで Lgr6 変異の検索報告はない

2. 研究の目的

1. 研究開始当初の背景の項で示したように、肺癌における R-spondin-Lgr6-Wnt/ β -catenin シグナル系の機能は不明であるため、当該研究において肺癌における Lgr6 および関連遺伝子の発現・変異解析を行い、R-spondin-Lgr6-Wnt/ β -catenin シグナル軸の機能解析を行うことは、肺癌における新たな治療法の開発にもつながることが予想され意義のあるものと考えられる。そこで、本研究では肺癌における当シグナル系の遺伝子変異解析と機能を明らかにすることを主な目的とする。

一方、我々は GSK-3 リン酸化部位を含む N 末を欠失した β -catenin E3 をマウス発達肺内胚葉に安定高発現させる *Sftpc-Cre; Ctnnb1^{(ex3)lox}* マウスを用いた解析で、Wnt/ β -catenin シグナルが Sox2 依存的シグナル伝達プログラムを負に制御することにより発達細気管支上皮の系統分化を制御していることを明らかにした。また、 β -catenin 高発現がアポトーシスとは別の機序によると考えられる著明な細胞増殖抑制を誘起することも報告した (Hashimoto et al., J Cell Science 125, 2012)。さらには、H23 ~ 25 科研基盤研究 C において Sox2/Sox9/p63/Notch1 の肺癌各組織型における発現を明らかにし、特に Sox2/Sox9 は各組織型に広く発現が見られることから発癌、癌幹細胞維持への関与を示唆する結果を得ている。従って、R-spondin-Lgr6-Wnt/ β -catenin シグナルの腫瘍抑制機構が Sox2/Sox9 の抑制を介するかどうかについても解析を行う。

3. 研究の方法

1. 平成 26 年度の研究計画 (橋本)

1) 対象症例と標本収集

初年度は、肺癌症例での R-spondin-Lgr6-Wnt/ β -catenin シグナル系関連因子の蛋白・遺伝子発現解析を行う。肺癌症例は当院病理部に提出される手術標本を中心に、インフォームドコンセントの了解を得られた症例を対象とし、症例数は腺癌 30 例、扁平上皮癌 20 例、小細胞癌 5 例、大細胞癌 5 例を目安とする。標本抽出に当たっては基本的にそれぞれの肺癌組織型の連続手術症例から性、年齢、ステージ、病理学的分化度等の項目にできるだけ偏りのないよう抽出する。

2) 蛋白発現解析

抽出症例を対象に、RSP01-4, Lgr6, LRP6 (Ser-1490-P), β -catenin, Tcf/Lef, Sox2, Sox9, Cyclin D, TGF- β , 等の蛋白発現を中心に酵素抗体免疫染色法および蛍光免疫染色法によりそれぞれの単染色および必要と思われる組み合わせによる多重染色を行う。尚、ヒトにおけるこれら各因子を認識する抗体が各社から市販されていることも確認済みである。また、各症例における各因子の発現解析における判定は、Distribution score: DS を 0-3 の 4 段階に、Intensity score: IS を 0-3 の 4 段階に分け、Total score: TS=DSxIS の値をもって代表値とし各肺癌組織型 TS 間で比較検討を行う。特徴的染色態度を呈するものは別途それらの発現意義につき検討を行う。さらには、生組織から蛋白抽出を行い Western blotting 法により各因子の蛋白発現解析を行い、各組織型間、および癌部-非癌部間において各因子発現について半定量的に発現比較解析を行う。

3) 遺伝子発現解析

各組織型から統計解析を念頭に最低 3 例ずつからは RNA 抽出を行い、cDNA を作成し、我々所有の LightCycler NanoTM (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) を使用し、各因子に対するプライマー (例: Lgr6: Forward; 5' -CTCTCCCTTCCTCTC-3', Reverse; 5' -CTGAGTTTTGGTTGATTTG-3', R-spondin2: Forward; 5' -GAATGTGTGAAGGATG-3', Reverse; 5' -GTGCGATTATTTCTGTA-3') を用いた CYBR Green I あるいは既製の FAM プローブ (Qiagen から入手可) を用いたアッセイ法による Real-Time qPCR を行い、各因子の遺伝子発現定量解析から得られた結果間での比較検討を行う。

11. 平成 27 年度以降の研究計画 (橋本)

1) 遺伝子変異解析

背景の項で記したように大腸癌においてはこれまでに Lgr6 の 299-300insGRS, G725C および P928H の三つの変異の報告があるが、肺癌においては Lgr6 遺伝子の変異解析の報告は現時点で調べた限りではまだなされていない。したがって、未知の部位の変異解析となるため、まず、各肺癌組織からゲノム DNA を調整する。その後、Lgr6 の各エクソン領域につき PCR を行い、得られたアンプリコンに対しダイレクトシーケンシングを行い、レ

ファレンス配列、あるいは個人による発現差を考慮する必要が出てきた場合は、非癌部から同様に得られたシーケンスと比較し、変異解析を行う。R-spondin2 についても同様の変異解析を行う。得られた変異部位に対し、各組織型間、あるいは癌部-非癌部間の変異遺伝子の定量発現比較解析を Digital PCR (dPCR) の手法により行う。dPCR は高い精度と感度で遺伝子発現の絶対定量を行うことができ、1 コピーの解像度で解析することが可能である (Baker, Nat Methods 9, 2012)。このため、CNV (コピー数多型) 解析、遺伝子発現解析および Rare Variant の検出等において有用であり、本研究の遺伝子解析にも適していると考えられる。装置はまだ高価 (安いもので、Life Technologies 社製 QuantStudio 3D で 580 万円) であるが、最近、北海道システム・サイエンス社が 2 遺伝子 × 2 サンプル解析で ¥238,000 の価格で dPCR システムの受託を開始しているため、このサービスを利用して変異遺伝子の定量発現比較解析が可能である。もし dPCR の解析が行い得ない場合でも、リアルタイム qPCR による定量発現比較解析は可能であるため実験自体の遂行に支障はないものと考えられる。

2) プロモーター領域のメチル化解析

Lgr6 および R-spondin2 のプロモーター領域のメチル化解析を定量的 Methylation-specific PCR (MSP) 法を用いて行う。この方法では、まず、各肺癌組織から得られたゲノム DNA に対しバイサルファイト処理を行うと非メチル化シトシン (C) はウラシル (U) へと変換されるが、メチル化 (C) はそのまま残る。シーケンス解析をもとにメチル化配列特異的プライマー (M プライマー)、非メチル化配列特異的プライマー (U プライマー) を用い各サンプルに対し PCR を行う。その結果、M プライマーではメチル化 DNA のみが増幅され、U プライマーでは非メチル化 DNA のみが増幅される。産物をゲル電気泳動するとそれぞれの発現パターンでメチル化の状態が検出できる。また、リアルタイム qPCR 解析から非癌部と癌部におけるメチル化のレベルが比較できる。次に、プロモーター領域のメチル化が遺伝子発現抑制の原因であるかどうかの解析を 5-aza-dC 処理法を用いて行う。5-aza-2'-deoxycytidine (5-aza-dC) は DNA methyltransferase (Dnmt) の阻害剤であり、この処理により維持メチル化酵素 Dnmt1 を強力に阻害することで脱メチル化を誘導する。したがって、Lgr6 および R-spondin2 プロモーター領域メチル化を示す肺癌細胞を 5-aza-dC 処理、非処理下で培養し、処理後に対象遺伝子の発現が回復あるいは増強するかどうかをリアルタイム qPCR で解析する。最後に以上の蛋白・遺伝子発現、遺伝子変異解析結果から各肺癌組織型における R-spondin-Lgr6-Wnt/ -catenin シグナル系の発現動態あるいは制御機構につき総括を行う。

3) 肺癌幹細胞特異的遺伝子解析

EGFR に変異を有する肺癌細胞株、PC9 (del E746_A750)、HCC827 (del E746_A750)、H1975 (L858R/ T790M double mutation) を Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) 存在下で培養すると、ほとんどの細胞は死滅し少数の残存細胞がコロニーを形成し得、癌幹細胞マーカー CD133 を発現することから、これら残存癌細胞が幹細胞的性質を持つことが報告されている。従って、これらの肺癌細胞を TKI の存在、非存在下で培養後、それぞれの残存肺癌細胞から RNA を抽出し DNA マイクロアレイ解析を行い、肺癌幹細胞における特異的発現増加および減少を呈する遺伝子の解析を行う。

4) 野生型、変異型 Lgr6 発現による関連遺伝子発現解析

Lgr6 の全長 open reading frame を含むプラスミドが Open Biosystems から入手可能である。ヒト成熟 Lgr6 (AA25-957) をコードするシーケンスを pIRESpuro3 (Clontech) に組み込みクローニングを行う。この野生型 Lgr6 をもとに QuikChange site-directed mutagenesis kit (Stratagene) を用いて変異型 Lgr6 の作成を行う。我々は、ヒト気管支基底細胞より樹立された細胞株 (VA10) (In Vitro Cell.Dev.Biol., 2007) を入手済みであるため、VA10 細胞および PC9 肺癌細胞に野生型および変異型 Lgr6 遺伝子を導入し、RSP0s/Wnt3a 刺激による Wnt/ -catenin 発現動態と生物学的特性の解析および DNA マイクロアレイによる関連遺伝子発現解析を行う。これら関連遺伝子群と 3. の解析で得られた肺癌幹細胞特異的遺伝子群との比較から、R-spondin-Lgr6-Wnt/ -catenin シグナル系における肺癌幹細胞関連遺伝子群の特定を行い、肺癌における機能につき総括を行う。

4. 研究成果

1) 免疫組織化学的解析結果

A. ヒト肺癌組織における発現解析結果

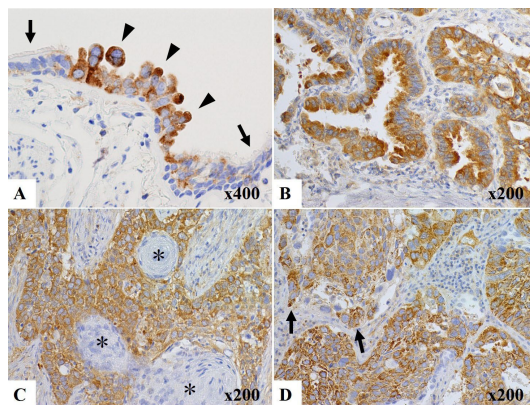


図 1. 肺癌における Lgr6 発現

Lgr6 発現を肺癌の早期病変および各組織型において免疫組織化学的に解析を行った。まず、早期癌病変 (非浸潤癌) においては、気管支上皮の高度異型を呈する細胞の細胞質に明らかな発現を認められた (図 1.A 矢頭)。

周囲の正常上皮においては発現がみられないかごく弱い発現しかみられなかった(図1.A 矢印)。腺癌(浸潤癌)においては、癌細胞の細胞質に明らかな強い反応を認めた(図1.B)。肺扁平上皮癌(浸潤癌)においても、高分化型(図C)および低分化型(図D)のどちらにおいても癌細胞の細胞質に明らかな強い反応を認めた。高分化型の癌巣中心部の角化傾向の強い部分においては発現がみられないか低下していた(図C.*)。低分化型の癌巣先端部の小胞巣部分あるいは個々にばらけて癌細胞が浸潤する部分でも癌細胞の細胞質に明らかな陽性像を認めた(図1.D 矢印)。

B. ヒト口腔癌組織における発現解析結果

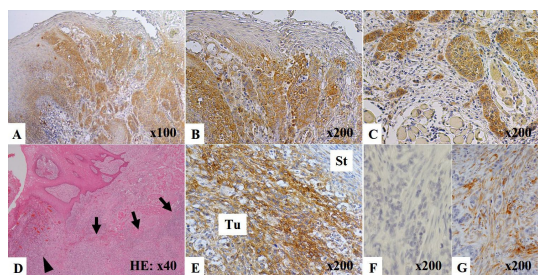


図2. 口腔癌における Lgr6 発現

他の癌における Lgr6 発現との比較を行うために、口腔扁平上皮癌における Lgr6 の発現解析を行い肺癌での発現との比較解析を行った。口腔扁平上皮内の高度異型細胞と連続する浸潤扁平上皮癌(図2.A,B)および小胞巣状に筋層に浸潤する癌細胞(図2.C)の細胞質に強い発現を認めた。これらの発現パターンは肺癌の扁平上皮癌のそれに類似しており、Lgr6 が発生部位に依存せず癌に特異的な発現を呈することが考えられた。また、低分化型で特に紡錘形を呈し(図2.D 矢印)、e-cadherin の発現低下と(図2.F) vimentin に陽性を呈する(図2.G)上皮間葉転換(EMT)を示す癌の部分においても、Lgr6 はこれら癌細胞の細胞質に強い発現を認めた(図2.E)。このことより、Lgr6 発現が EMT に関与していることも示唆された。

2) Lgr6 遺伝子の変異解析

次に、癌における Lgr6 発現に関し、Lgr6 遺伝子そのものに異常があるかどうかの変異解析を行った。

Exon #	Variant #	AA #	Mutation in CCDS
Exon 3	Variant 3	9	S(TCA) → L(TTA)
Exon 16	Variant 1	415	P(CCC) → P(CCT) *
Exon 20	Variant 1	592	V(GTC) → A(GCC)
	Variant 1	702	A(GCG) → A(GCA) *
	Variant 1	794	F(TTC) → F(TTC) *

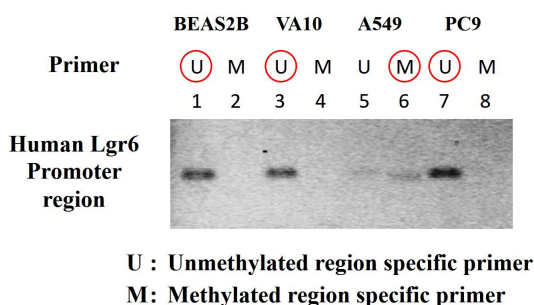
表1. 肺腺癌細胞株 PC9 における変異解析

肺腺癌細胞株 PC9 の Lgr6 遺伝子における全

エクソンに対する direct sequencing 解析結果から、exon3 から翻訳される 9 番目の serine(S)が leucine(L)に代わる 1 塩基置換(TCA TTA)型変異と、exon20 から翻訳される valine(V)が alanine(A)に代わる 1 塩基置換(GTC GCC)型変異の、新たな 2 つの変異が認められた(表1.赤字)。また、Exon16 から翻訳される 415 番目の proline(P)、exon20 から翻訳される 702 番目の alanine(A)および 794 番目の phenylalanine(F)、の計 3 カ所にサイレント変異も認められた(表1.*)。

3) メチル化解析

Lgr6 遺伝子発現制御機構の検討のため、Lgr6 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析を行った。



U : Unmethylated region specific primer
M : Methylated region specific primer

図3. 癌および非癌細胞株における Lgr6 プロモーター領域のメチル化解析

非癌細胞株である、気管支上皮細胞(BEAS2B)および気管支上皮基底細胞(VA10)株のいずれにおいても Lgr6 プロモーター領域のメチル化はみられなかった(図3.lane1-4)。癌細胞においては、EGFR に変異を持つ肺腺癌細胞株である PC9 においては Lgr6 プロモーター領域のメチル化はみられなかったが(図3.lane7-8)別の肺腺癌細胞株である A549 においては Lgr6 プロモーター領域のメチル化が確認できた(図3.lane5-6)。

以上の結果より、Lgr6 変異異常タンパクの高発現、あるいは Lgr6 プロモーター領域のメチル化による Lgr6 遺伝子発現の抑制が肺癌の発癌あるいは癌の進展に関与していることが考えられた。また、Lgr6 は癌浸潤における上皮間葉転換(EMT)にも関与してい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 0 件)

[学会発表](計 1 件)

“ Stem Cell marker Lgr6 Expression Analysis in Lung and Oral Cancers ”
Shuichi Hashimoto, Hidenori Shiraha,
Koichi Takayama, Kazunori Nakagawa,
Yoichi Nakanishi

第 23 回日本歯科医学会総会, 2016 年 10 月 21 日 ~ 2016 年 10 月 23 日, 福岡国際会議場

〔図書〕(計 0 件)

〔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 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 修一 (HASHIMOTO, Shuichi)
福岡歯科大学・口腔歯学部・教授
研究者番号：00243931

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

中西 洋一 (NAKANISHI, Yoichi)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：20172356
高山 浩一 (TAKAYAMA, Koichi)
京都府立医科大学・呼吸器内科学・教授
研究者番号：50274444

(4) 研究協力者

白羽 英則 (SHIRAHA, Hidenori)
岡山大学・大学病院・講師
研究者番号：40379748
中川 和憲 (NAKAGAWA, Kazunori)
九州大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号：50217668