

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462122

研究課題名(和文) 気管支鏡検体によるマルチプレックスバイオマーカー診断・抗がん剤感受性診断法の開発

研究課題名(英文) Development of multiplex biomarker testing and drug sensitivity testing using transbronchial biopsy samples.

研究代表者

中島 崇裕 (Nakajima, Takahiro)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：20400913

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)：針生検検体について標準化が可能な検体採取保存法を開発した。バイオマーカー診断では、リアルタイムPCRを基盤とした汎用性が高くかつ1変異検出あたり2500円という安価で検査可能なマルチプレックスバイオマーカー診断法を開発した(現在使用可能な分子標的薬はすべてカバーしている)。抗がん剤感受性試験では最低20,000個という比較的少数の腫瘍細胞でも検査が可能な方法を開発し、細胞障害性抗がん剤についても生検検体での効果予測を可能とした。さらにリンパ節転移を高感度に検出可能な分子診断候補遺伝子を同定した。また予後不良である微小乳頭状腺癌について遺伝子発現およびメチル化解析を行い、特徴的な遺伝子を同定した。

研究成果の概要(英文)：Multiplex gene mutation and amplification detection protocol was designed with original TaqMan probe. This protocol focused on currently available molecular targeted therapeutic agents. It was based on the real-time PCR technology, cost for detection is only 2,500JPY per one probe set. The drug sensitivity test for cytotoxic chemotherapeutic agents using endobronchial needle biopsy specimen was developed based on the CD-DST method. With the improvement of image analysis, the novel method only require >20,000 tumor cells for the test and the prediction for chemotherapeutic agents can be performed using the small biopsy specimen. We also identified the targeted miRNA for ultra-high sensitivity detection of lung cancer metastasis within lymph node. In addition, comprehensive gene expression and aberrant DNA methylation analysis was performed for micropapillary adenocarcinoma and found the several candidate gene sets for unique character of this adenocarcinoma subtype.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：バイオマーカー診断 抗がん剤感受性試験 超音波気管支鏡 肺がん リンパ節転移 微小乳頭状腺癌

1. 研究開始当初の背景

近年肺癌に対する分子標的薬が開発され、適切なバイオマーカー診断に基づいて治療介入がなされた症例では、有意に生存期間が延長することが示された。ガイドラインでは、進行肺癌症例におけるバイオマーカー診断は、肺癌治療開始前に施行すべき必須の検査であるが、実際の臨床ではバイオマーカー診断のための検体採取が困難なことも多い。また複数のバイオマーカーの同時検出法は、研究段階であり、特に生検検体を用いるバイオマーカー診断ではサンプル量が限られていることから、一般化には至っていない。生検検体の利用も含めたマルチプレックスバイオマーカー検索システムの開発は急務であり、従来の細胞障害性抗癌剤についても生検検体からの抗癌剤感受性検査法の開発が望まれていた。

2. 研究の目的

本研究では、我々がこれまでに培ってきた微小生検検体による分子生物学的解析技術を応用し、生検検体診断をもとにした個別化治療法の開発を目的とした。実際の臨床使用を念頭に置いた以下の4つの研究目標を置き、研究を開始した。

目標1：病理診断とバイオマーカー診断を両立させる生検検体処理の最適化。

目標2：微小検体を用いたマルチプレックスバイオマーカー診断法の開発。

目標3：微小生検検体を用いた抗がん剤感受性予測法（感受性試験）の開発。

目標4：リンパ節転移腫瘍細胞という検体の特殊性を活かした新規バイオマーカーの探索。

3. 研究の方法

本研究期間は3年とし、気管支鏡生検検体の採取および検体バンクを継続しながら、各目標に対して解析を行った。

目標1に関しては、各種検体採取保存液を生検検体に応用し、病理学的評価および拡散保存状態について解析を行った。

目標2に関しては、PCRをベースとした安価なマルチプレックス遺伝子異常検出法を開発し、臨床検体を用いた診断精度についての検討を行った。

目標3に関しては、生検検体を用いた腫瘍細胞の培養法の開発を行うとともに、培養腫瘍細胞を用いた抗癌剤感受性試験および臨床効果との比較検討を行った。

目標4については、超音波気管支鏡ガイド下針生検は、低侵襲かつ高精度な診断が可能であるが、針生検であるため、縦隔鏡生検と比較し陰性的中率が低い点、微小検体のため病理学的診断が困難な場合がある点、微小転移の検出において検出感度が低い点などが問題とされている。このため、バイオマーカーによる分子診断の可能性が模索されており、我々はホルマリン固定パラフィン検体でも

解析が可能であり、検体の取り扱いが容易であることなどから、miRNAによる超高感度リンパ節転移診断法の開発を行った。

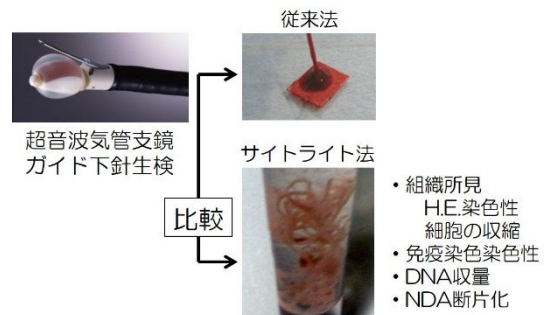
また、エピゲノム異常についてポリコム遺伝子を中心に網羅的メチル化解析を行うとともに、遺伝子発現についても予後不良組織亜型を対象に、とくにリンパ節転移に注目して、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。

4. 研究成果

(1) 生検検体処理の最適化

これまで生検検体は一般に生検検体用のカセットにろ紙と共に検体を保存し、その後ホルマリンで固定する方法が一般的であった。超音波気管支鏡検体においても、我々の開発したTissue Coagulation Clot法が一般に用いられてきたが、これらの方法ではとくに針生検検体において、検体のロスが多く、また長時間のホルマリン固定による核酸保存への影響が懸念された。

我々は複数の細胞保存液に注目し、サイトライト液を用いた針生検検体保存処理法を新たに開発し、報告した。



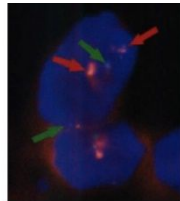
新たな方法では、組織の構築は従来法と比較しても遜色なく保たれ、H.E.および各種免疫染色での染色性も問題なかった。溶血により赤血球が除去されることから、血液混入の多い検体では、むしろ病理学的診断を行いやすいという利点がみられた。DNA収量および断片化についても従来法と差は無く、EGFR遺伝子変異解析の結果は従来法と差を認めなかった。さらに新たな方法では、サイトライト液中では核酸保存への影響を最小限に抑えられるため、長時間保存によるリスクを回避できるため、特に週末に行われる生検検査において有用であることを報告した。

(2) マルチプレックス診断法の開発

我々はかねてより、RT-PCRとHigh Resolution Melting (HRM)法を用いた、安価かつ迅速なバイオマーカー診断法を報告してきた。主に肺腺癌を念頭に置いた6種(EGFR・ALK・ROS-1・RET・KRAS・BRAF)のバイオマーカー診断に加え、主に肺扁平上皮癌を対象としたFGFR1・c-MET・c-MYC・MDM2・DDR2・PIK3CAの6つの遺伝子異常検出系を構築した。なお、遺伝子変異(DDR2・PIK3CA mutation)に関しては従

来通り HRM 法による検出を行ったが、遺伝子増幅の検出が必要な FGFR1・MDM2・c-met・c-myc に関しては RNaseP が CNV(コピー数多型)測定時に用いる二倍体コントロール遺伝子であり、これまでの文献・測定結果から (1 0.75~1.25 の範囲であることが分かっている)、/RNaseP ratio 1.25x2 = 2.50 以上が遺伝子増幅検出におけるカットオフ値と仮定した。この結果、73 検体(扁平上皮癌 53 検体、腺癌 20 検体)を対象に解析を行い、Ratio 3.0 以上であったものが、FGFR1 4 検体/73 (5.4%)、c-myc 2 検体/73 (2.7%)、MDM2 5 検体/73 (6.8%)、c-met 遺伝子増幅は検出されなかった。

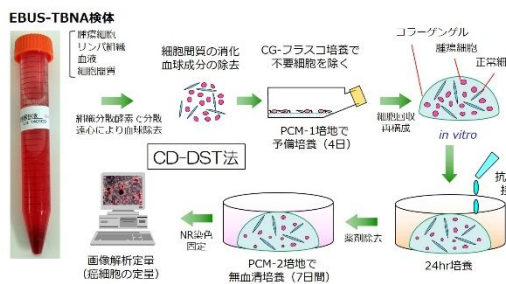
なお、H29 年度に FISH による遺伝子増幅の検証を行った。その結果、FGFR1 については全例で遺伝子増幅の確認であった。PCR をベースとした遺伝子増幅検出法が確立できたと考えられる。しかし、他の遺伝子に関してはシグナル不良のため検出ができなかった。検体およびプローブの問題があったと考えられ、今後、新たな検体での確認を行う予定である。



FGFR1 (8p11) FISH

(3) 微小生検検体を用いた細胞障害性抗がん剤に対する感受性試験の開発

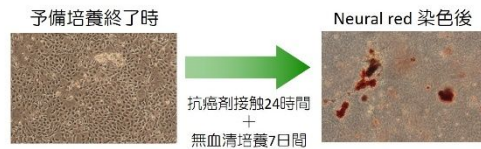
文書による同意が得られた 34 症例を対象に、超音波気管支鏡ガイド下針生検施行時に 3 回の追加穿刺を行い、腫瘍細胞の培養を行った後、CD-DST 法による抗がん剤感受性試験を行った。なお、迅速細胞診断にて悪性細胞を認め、診断に必要な分量の検体が得られたことを確認している。



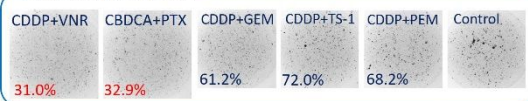
採取腫瘍細胞数の検討では、3 回の追加穿刺により平均 3.0×10^5 個の腫瘍細胞が採取された。腫瘍細胞培養は 27 例 (79%) で成功した。さらに CD-DST 法においては、解析時の画像解析法において撮像画像の解像度を改良することにより、 2.0×10^4 個程度の比較的少量の採取細胞においても CD-DST 法による抗がん剤感受性試験が可能となった。CD-DST 法による抗がん剤感受性試験では、有効と予測された薬剤に対する RECIST をもとにした臨床成績は、PR 4 例 (80%)、SD 1 例 (20%) であった一方で、無効と予測された薬剤に対しては、CR+PR 3 例 (33%)、PD 6 例 (66%) であり、抗癌剤感受性試験の化

学療法効果予測に関する感度は 62.5%、特異度は 83.3%であった。

73y.o. male, LLL lung cancer (adenocarcinoma), Stage IIIB (N3)



Drug sensitivity test



(4) リンパ節転移検体による新規バイオマーカーの探索

リンパ節転移に関する超高感度バイオマーカー診断法の開発

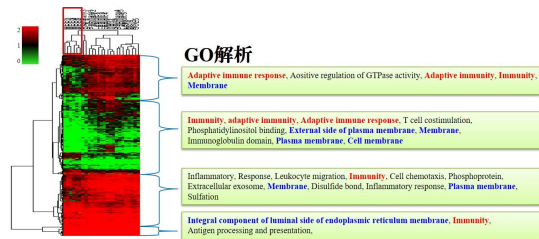
事前の超音波気管支鏡検体によるリンパ節転移陽性および陰性検体を用いた miRNA マイクロアレイ解析の結果から、転移の有無を鑑別しうる miRNA 候補として、miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、let-7e の miR-200 family に属する 5 種の miRNA を同定した。これらの候補遺伝子について、新たな検体サブセットで、確認を行った。その結果、すべての候補について良悪性で miR 発現に有意差を認めたものの、ROC 解析の結果 miR-200c が最も高感度にリンパ節転移を検出できることが判明した。また、miR-200c の発現は、凍結検体、パラフィン包埋検体のいずれでも有意な発現差を認めることが分かった。本法を、リンパ節転移診断が困難と考えられる術前導入療法後の再生検体例検体に適応したところ、針生検検体の病理診断では検出できなかった転移を検出できることが分かり、miR-200c によるリンパ節転移診断の可能性が示唆された。

微小乳頭状腺癌における遺伝子発現解析および網羅的メチル化解析

当科での臨床研究により、肺腺癌のうち微小乳頭状成分を有する肺腺癌では、臨床病期にて比較的早期と考えられた症例においても、リンパ節転移を高頻度に来することが判明した。しかし、微小乳頭状腺癌の診断は切除検体で行う事が一般的であり、生検検体での診断は困難である。このため、微小乳頭状成分の検出およびリンパ節転移や再発に関連する遺伝子検出を目的とし、遺伝子解析を行った。

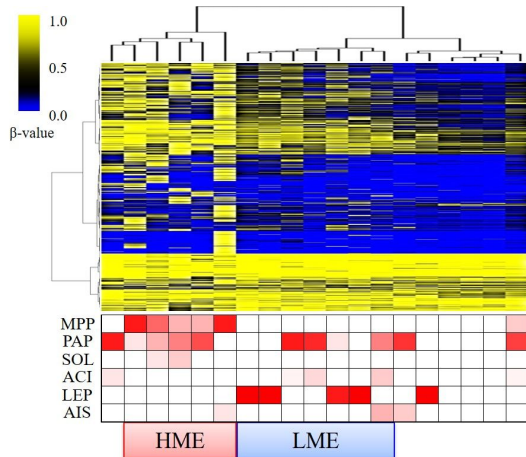
次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析では、GO 解析において Extracellular exosome、Extracellular space、Secreted、Signal 等に分類される遺伝子群が高発現していることが判明した。さらにこれらの遺伝子群から、微小乳頭状腺癌に特徴的な高発現遺伝子を見出し、スクリーニングし、現在までに 5 種類の遺伝候補遺伝子とし、real-time PCR による確認が終了した。今後、免疫染色

等も含め、診断バイオマーカーとしての有用

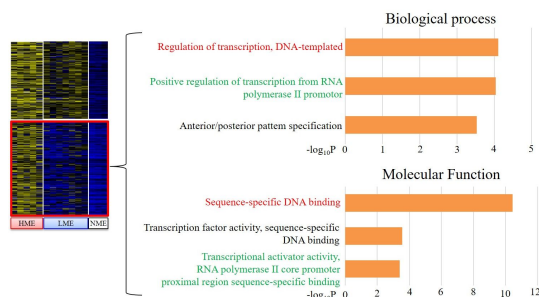


性について確認を進めていく方針である。

インフィニウムビーズチップアレイを用いた網羅的 DNA メチル化解析では、クラスタリング解析の結果、微小乳頭状腺癌は、高頻度にメチル化を有することが判明した。



GO 解析においては、Regulation of transcription, DNA-templated、Positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter、Sequence-specific DNA binding 等の遺伝子群が高頻度にメチル化していることが判明した。今後、遺伝子発現解析の結果と共に、これらの遺伝子の機能についての解析を進めていく予定である。



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 16 件)

Inage T, Nakajima T, Itoga S, Ishige T, Fujiwara T, Sakairi Y, Wada H, Suzuki H, Iwata T, Chiyo M, Yoshida S, Matsushita K, Yasufuku K, Yoshino I. Molecular nodal staging using miRNA expression in lung cancer patients by EBUS-TBNA. Respiration 2018 in press. 査読あり

Inage T, Nakajima T, Fujiwara T, Sakairi Y, Wada H, Suzuki H, Iwata T, Chiyo M, Nakatani Y, Yoshino I. Pathological diagnosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Thorac Cancer. 2018;9:273-277. doi: 10.1111/1759-7714.12576. 査読あり

Nakajima T, Fujiwara T, Saegusa F, Inage T, Sakairi Y, Wada H, Suzuki H, Iwata T, Yoshida S, Nakatani Y, Yoshino I. Specimen acquisition training with a new biosimulator in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Medicine (Baltimore). 2017;96:e6513. 査読あり

Hata A, Suzuki H, Nakajima T, Tanaka K, Fujiwara T, Wada H, Iwata T, Yoshida S, Yoshino I. Concomitant Interstitial Lung Disease Is a Risk Factor for Pleural Invasion in Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2017;103:967-974. 査読あり

中島 崇裕, 吉野 一郎. 超音波気管支鏡ガイド下針生検施行時における、困難症例への挑戦と工夫. 気管支学 2017;39:442-446. 査読なし

Nakajima T, Shingyoji M, Anayama T, Kimura H, Yasufuku K, Yoshino I. Spectrum Analysis of Endobronchial Ultrasound Radiofrequency of Lymph Nodes in Patients With Lung Cancer. Chest. 2016;149:1393-9. 査読あり

Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, Yoshino I. Recent advances in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Respir Investig. 2016;54:230-6. 査読あり

Yamamoto T, Nakajima T, Suzuki H, Tagawa T, Iwata T, Mizobuchi T, Yoshida S, Nakatani Y, Yoshino I. Surgical treatment of mucoepidermoid carcinoma of the lung: 20 years' experience. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2016;24:257-61. 査読あり

Morimoto J, Nakajima T, Suzuki H, Nagato K, Iwata T, Yoshida S, Fukuyo M, Ota S, Nakatani Y, Yoshino I. Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;152:64-72.e1. 査読あり

Iwata T, Yoshida S, Fujiwara T, Wada H, Nakajima T, Suzuki H, Yoshino I. Effect of Perioperative Pirfenidone Treatment in Lung Cancer Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Thorac Surg. 2016;102:1905-1910. 査読あり

中島 崇裕, 吉野 一郎. EBUS-TBNA. 気管支学 2016, 38 巻 5 号, Page415-421. 査読なし

中島 崇裕, 吉野 一郎. EBUS(中枢) 気管支学 2015, 37 巻 4 号 Page470-475. 査読なし

Nakajima T, Inage T, Sata Y, Morimoto J, Tagawa T, Suzuki H, Iwata T, Yoshida S, Nakatani Y, Yoshino I. Elastography for Predicting and Localizing Nodal Metastases during Endobronchial Ultrasound. Respiration. 2015;90:499-506. 査読あり

Sakairi Y, Sato K, Itoga S, Saegusa F, Matsushita K, Nakajima T, Yoshida S, Takiguchi Y, Nomura F, Yoshino I. Transbronchial biopsy needle rinse solution used for comprehensive biomarker testing in patients with lung cancer. J Thorac Oncol. 2014;9:26-32. 査読あり

van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, Steinfurt DP, Hwangbo B, Nakajima T, Gulldhammer-Skov B, Rossi G, Ferretti M, Herth FF, Yung R, Krasnik M; World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology, Task Force on Specimen Guidelines. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. Respiration. 2014, 88: 500-17 査読あり

Inage T, Nakajima T, Yoshino I. Staging lung cancer; role of endobronchial ultrasound. Lung Cancer: Targets and Therapy. 2014;5:67-72. 査読あり

〔学会発表〕(計 20 件)

中島崇裕. 「A New Era of EBUS-TBNA 「"ViziShot FLEX"19G 針 診断の新たな可能性」」第 40 回呼吸器内視鏡学会 ランチョンセミナー6 長崎 2017.6.10

中島崇裕, 藤原大樹, 稲毛輝長, 佐田諭己, 椎名裕樹, 畑敦, 豊田行英, 田中教久, 坂入祐一, 和田啓伸, 鈴木秀海, 岩田剛和, 千代雅子, 吉野一郎. 「超音波気管支鏡画像の周波数解析によるリンパ節転移予測システムの開発」第 40 回日本呼吸器内視鏡学会 学術集会 長崎 2017.6.10

中島崇裕. 「困難症例への挑戦と工夫」第 29 回気管支鏡セミナー 長崎 2017.6.8

中島崇裕, 吉野一郎. 「呼吸器内視鏡領域における超音波, これまでとこれから」日本超音波医学会第 90 回学術集会 宇都宮 2017.5.27

稲毛輝長, 中島崇裕, 藤原大樹, 糸賀栄, 石毛崇之, 伊藤祐輝, 小野里優希, 松本寛樹, 椎名裕樹, 佐田諭己, 畑敦, 豊田行英, 田中教久, 坂入祐一, 和田啓伸, 鈴木秀海, 岩田剛和, 松下一之, 千代雅子, 吉野一郎. 「microRNA 発現定量解析による高感度肺癌

リンパ節転移検出法の開発」第 34 回日本呼吸器外科学会 福岡 2017.5.19

中島崇裕, 稲毛輝長, 宮川功, 小林昶運, 浅野宏幸, 藤原大樹, 坂入祐一, 鈴木秀海, 岩田剛和, 岩澤俊一郎, 多田裕司, 滝口裕一, 巽浩一郎, 吉野一郎. 「EBUS-TBNA 検体を用いた CD-DST 法による抗癌剤感受性試験の開発」第 57 回日本肺癌学会学術集会 福岡 2016.12.19

中島崇裕, 稲毛輝長, 佐田諭己, 椎名裕樹, 畑敦, 豊田行英, 田中教久, 坂入祐一, 和田啓伸, 藤原大樹, 鈴木秀海, 岩田剛和, 吉野一郎. 「術前確定した cN1/pN1 症例の予後に関する検討と治療戦略」第 69 回日本胸部外科学会定期学術集会 岡山 2016.9.29

中島崇裕, 稲毛輝長, 多田裕司, 宮川功, 小林昶運, 浅野宏幸, 三枝文恵, 藤原大樹, 和田啓伸, 鈴木秀海, 岩田剛和, 吉田成利, 滝口裕一, 巽浩一郎, 吉野一郎. 「EBUS-TBNA 検体を用いた CD-DST 法による抗癌剤感受性試験の開発」第 39 回日本呼吸器内視鏡学会 学術集会 名古屋 2016.6.24

中島崇裕. 「超音波内視鏡 EBUS-TBNA 」第 28 回気管支鏡セミナー 名古屋 2016.6.22

Nakajima T, Sata Y, Inage T, Fujiwara T, Wada H, Suzuki H, Iwata T, Yoshida S, Yoshino I. "SHOULD ADDITIONAL SURGICAL STAGING BE PERFORMED ENSUING A NEGATIVE RESULT BY ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND-GUIDED TRANSBRONCHIAL NEEDLE ASPIRATION?" 2016 ESTS Annual Meeting Naples, Italy 2016.5.30

Nakajima T, Inage T, Tada Y, Miyagawa I, Kobayashi H, Asano H, Saegusa F, Fujiwara T, Wada H, Suzuki H, Iwata T, Yoshida S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. "Primary culture of cancer cells and chemosensitivity testing using samples obtained by EBUS-TBNA" 19th WCBIP/WCBE World Congress, Italy. 2016.5.9

中島崇裕, 稲毛輝長, 多田裕司, 宮川功, 小林昶運, 三枝文恵, 藤原大樹, 長門芳, 鈴木秀海, 岩田剛和, 吉田成利, 滝口裕一, 巽浩一郎, 吉野一郎. 「微小検体からの肺癌細胞の初代培養法の確立と抗癌剤感受性試験」第 56 回日本肺癌学会学術集会 横浜 2015.11.26-2015.11.28.

Nakajima T, Inage T, Saegusa F, Ooki S, Morimoto J, Nagato K, Suzuki H, Iwata T, Yoshida S, Nakatani Y, Yoshino I. The utility of liquid base cytology during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Chest annual meeting 2015 カナダ モントリオール 2015.10.28

稲毛輝長, 中島崇裕, 畑敦, 田中教久, 尹貴正, 山本高義, 鎌田稔子, 森本淳一, 長門芳, 鈴木秀海, 岩田剛和, 太田聡, 吉田成利, 中谷行雄, 吉野一郎. 「末梢肺病変

診断に対する TBNA 施行時の CytoLyt を用いたセルブロック作成の有用性」第 38 回日本呼吸器内視鏡学会 東京 2015.6.12.

中島崇裕, 稲毛輝長, 三枝文江, 大木昌二, 森本淳一, 長門芳, 鈴木秀海, 岩田剛和, 吉田成利, 中谷行雄, 吉野一郎. 「薬物治療の進歩と呼吸器内視鏡検体の評価 EBUS-TBNA 検体処理における液状細胞診検体作成の有用性に関する検討」第 38 回日本呼吸器内視鏡学会 東京 2015.6.11.

中島崇裕. 「「知っておくべき EBUS の知識と技術」EBUS (中枢)」第 27 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 気管支鏡セミナー 東京 2015.6.10

中島崇裕, 吉野一郎. 「共同企画 4(日本核医学会分科会呼吸器核医学研究会)呼吸器疾患の Bio-Imaging PET/CT による肺癌の診断と治療効果判定の進歩」 「肺癌 N 診断における、CT・PET-CT、EBUS-TBNA、切除病理検討の対比」第 55 回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2015.4.18.

中島崇裕, 吉田成利, 田中教久, 稲毛輝長, 山本高義, 尹貴正, 鎌田稔子, 森本淳一, 長門芳, 鈴木秀海, 岩田剛和, 吉野一郎. 「臨床 A 期 N2 非小細胞肺癌に対する外科治療の現状」第 115 回日本外科学会定期学術集会 名古屋 2015.4.18.

Nakajima T. 「Molecular biomarker testing using samples obtained by EBUS-TBNA」18th WCBIP/WCBE joint symposium. Kyoto, 2014.4.14

中島崇裕. 「EBUS - TBNA/生検検体(組織、細胞診、ROSE)」第 21 回日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医大会 千葉 2014.2.8

〔図書〕(計 3 件)

Nakajima T, Yoshino I. Molecular Targetted Therapy of Lung Cancer. Springer. 2017

中島崇裕. 「EBUS-TBNA(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration)」. 気管支鏡ベストテクニック改訂 2 版. 浅野文祐, 宮澤輝臣 編, 東京, 中外医学社, 2017.4;123-142.

中島崇裕, 稲毛輝長, 吉野一郎. 第 10 章 呼吸器内視鏡 第 1 節 EBUS-TBNA 呼吸器疾患診療の最先端(先端医療シリーズ, 46) 先端医療技術研究所, 東京, 2015:216-219.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 崇裕 (NAKAJIMA, Takahiro)
千葉大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号: 20400913

(2) 研究分担者

吉野 一郎 (YOSHINO, Ichiro)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 40281547

金田 篤志 (KANEDA, Atsushi)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 10313024

吉田 成利 (YOSHIDA, Shigetoshi)
千葉県がんセンター(研究所)・その他部局等・その他
研究者番号: 90334200

松下 一之 (MATSUSHITA, Kazuyuki)
千葉大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 90344994

(3) 連携研究者

岩田 剛和 (IWATA, Takekazu)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 30586681

鈴木 秀海 (SUZUKI, Hidemi)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60422226

山本 高義 (YAMAMOTO, Takayoshi)
千葉大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 20648349

稲毛 輝長 (INAGE, Terunaga)
千葉大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 40706909

(4) 研究協力者

()