

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22130009

研究課題名（和文）システム生物学的手法を用いた癌幹細胞の新規分子標的の同定

研究課題名（英文）Analysis of novel molecular targets of cancer stem cells by systems analysis

研究代表者

後藤 典子（Gotoh, Noriko）

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：10251448

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 67,400,000円

研究成果の概要（和文）：乳癌幹細胞スフェア培養の系で、HER2-NFκBパスウェイもしくはHER2-PI3Kパスウェイを阻害し、詳細な時系列をとってRNAを抽出し、DNAマイクロアレイ解析を行った。得られた分子IGF2, AR, GDF15などが癌幹細胞維持に重要な役割を果たしていることを、乳癌臨床検体を用いて確かめた。HER2/ErbB2乳癌自然発症モデルMMTV-ErbB2マウスとFRS2betaノックアウトマウスを交配させたマウスを用いて解析を行い、FRS2betaによってErbBシグナルを効果的に減弱させることにより、癌幹細胞の自己複製能が維持させる仕組みを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In order to analyze HER2/ErbB2-PI3K-NFκB pathway in breast cancer stem cells, DNA microarray analysis was performed by using breast cancer cells stimulated with HER2 in the presence or absence of NFκB inhibitor or PI3K inhibitor. We identified several candidate molecular targets in breast cancer stem cells, IGF2, AR, GDF15, for example. We confirmed that these molecules play important roles for stemness of breast cancer cells.

We analyzed FRS2beta knockout mice in the background of MMTV-ErbB2 mammary tumor model. We found that FRS2beta play important roles for stemness of mammary tumors through fine-tuning of ErbB2 signaling.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：がん幹細胞 受容体 チロシンキナーゼ 乳がん 増殖因子 アダプター

1. 研究開始当初の背景

癌の病態は、癌幹細胞の発生、ニッチによる癌幹細胞の制御とその破綻、浸潤、増殖、そして転移へと時間経過とともに推移する複雑性がその本体である。この全貌を明らかにするためには、癌を「癌幹細胞システム」としてとらえ、統合的に解明する必要がある。癌幹細胞の特異的な性質を明らかにする手法として、一般に網羅的遺伝子発現プロファイルが行われている。マイクロアレイを用いた発現プロファイルの解析には、発現量の大小比較を用いることが多い。しかし、生命現象に関わる分子の重要性は、それをコードする遺伝子の発現量と必ずしも相関するわけではないため、重要な遺伝子が抜け落ちることが多く、この手法のボトルネックになっている [Physiol. Genomics 25: 355-363, 2006]。例えば、正常から癌幹細胞への時系列変化における key event を明らかにするなど、分子機構の詳細を明らかにするには不十分である。

近年、生物学に応用することを目的に開発された数理統計学理論 (バイオインフォマティクス) が飛躍的に向上し、これを活用した「システム生物学」が注目されている。申請者は数年前から、この萌芽期にあるシステム生物学を癌の生物学に取り入れ、癌の統合的解明を試みてきた。その結果、網羅的遺伝子発現プロファイル情報を元に、癌に関わる増殖因子のシグナル伝達を時系列で推移する複数のパスウェイに分解する手法として **1) MetaGP 法** や **2) Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)**、さらには、時系列で推移する遺伝子発現パターンを予測 (シミュレーション) する **3) 状態空間数理モデル** などが、特に有用であることを、世界に先駆けて見出してきた。これらの方法に依れば、先に述べたマイクロアレイのボトルネックを大きく広げることができる。

2. 研究の目的

本研究では、システム生物学的手法を癌幹細胞システムの解明に適用することにより、従来法では見だし得ない鍵分子を同定する。これらの鍵分子が癌幹細胞システムを制御する分子機構を明らかにし、癌の根治につながる新規分子標的を見いだすことを目指す。

- (1) in vitro 乳癌スフェア培養系の解析からは、癌幹細胞の自己複製能や未分化性維持に働く転写因子などの内因性鍵分子や、分泌蛋白質などの外因性鍵分子を明らかにする。生体内ホメオスタシスの制御を受けて存在する組織幹細胞と異なり、癌幹細胞は、自分自身のみが生き残るために、ニッチを利己的に制御していると考えられる。得られた鍵分子を手がかりに、その分子機構の詳

細を明らかにする。これらの情報を基に、癌幹細胞特異的な新規分子標的を抽出する。

- (2) 乳癌モデルマウスの解析からは、HER2 陽性乳癌が癌幹細胞から癌化する分子機構の詳細を明らかにし、新規分子標的を明らかにする。
- (3) 本学術領域メンバーの解析を共同して推進することにより、それぞれの系の癌幹細胞システムを制御する鍵分子の同定を加速し、最終的に癌根治への分子基盤を確立する。

3. 研究の方法

(1) 乳癌幹細胞システムを制御する鍵分子の同定

① in vitro 乳癌幹細胞システムの系における鍵分子の同定

具体的には、乳癌細胞株のスフェア形成培地に、NFkB の特異的阻害剤 DHMEQ を添加して、乳癌幹細胞内で活性化される NFkB パスウェイを阻害する。この条件下で乳癌スフェアを形成させ、詳細な時系列 (少なくとも数時間おき) をとって RNA を抽出し、DNA マイクロアレイ解析を行い、網羅的に mRNA の発現情報を取得する。この詳細な時系列遺伝子発現データを状態空間モデル、MetaGP 解析並びに GSEA にて解析し、鍵分子の抽出を行う。

② HER2 乳癌の自然発症モデルの鍵分子同定

MMTV-neu マウスは、マウス乳腺特異的に活性化するプロモーターの下流に HER2 遺伝子が組み込まれたトランスジェニックマウスであり、妊娠、出産、授乳後の乳腺リモデリングの時期に乳癌を自然発症する。このマウスと FRS2beta ノックアウトマウスを交配させたマウスの解析を行った。その結果、FRS2beta が癌幹細胞化を促進することが示唆されている。そこで、このマウスを詳細に解析し、鍵分子を同定する。

(2) 得られた鍵分子の評価

得られた鍵分子候補については、まず、先に述べた in vitro 乳癌幹細胞培養の系や、免疫不全マウスを用いた移植の系を用いて、機能解析を行う。cDNA 過剰発現あるいは shRNA を用いたノックダウンを行い、乳癌幹細胞の自己複製能や未分化性維持に与える影響について詳細に調べる。ヒト臨床検体を用いた発現解析も行う。新規分子標的候補となり得る分子に絞り込めたら、遺伝子破壊マウスの作製を行い、個体レベルの機能評価を行う。

(3) 他の人工癌幹細胞モデルへの展開

乳癌幹細胞プロジェクトと共に、他の実験室内癌幹細胞モデルにこの手法を展開する。腫瘍形成細胞群と、非腫瘍形成細胞群の遺伝

子発現プロファイリングデータに、GSEA や MetaGP 解析を適用し、腫瘍形成細胞群において活性化するパスウェイ群を抽出する。そこから鍵分子候補を同定し、その評価を行う。

4. 研究成果

(1) 乳癌幹細胞システムを制御する鍵分子並びにパスウェイの同定

乳癌幹細胞スフェアの系を用いて、Heregulin のみの添加にて、自己複製能が維持されることを見いだした。そして、Heregulin が PI3 kinase-AKT-NFκB 経路を介して、IL-8 の産生を起し、これが自己複製能の維持に重要であることがわかった。さらに、ヒト乳癌臨床検体を用いて、Heregulin-ErbB2/3-PI3 kinase-Akt-NFκB パスウェイの活性化による自己複製能維持パスウェイを確認することができた。

(2) 乳癌幹細胞スフェア培養の系に、PI-3 kinase あるいは NFκB の特異的阻害剤を添加して、PI-3 kinase あるいは NFκB パスウェイを阻害し、この条件下で乳癌スフェアを形成させ、詳細な時系列をとって RNA を抽出し、DNA マイクロアレイ解析を行い、網羅的に mRNA 発現情報を取得した。約 200 個の鍵分子候補が得られた。さらに、ヒト新鮮臨床検体の乳癌幹細胞スフェアの系を用いて、Heregulin-ErbB2/3-PI3 kinase-Akt-NFκB パスウェイの活性化によって、自己複製能を維持するとともに、癌幹細胞ニッチを熟成させる分子機構を見いだした。これらの分子が癌幹細胞の新規分子標的となる可能性について、詳細な解析を行った。同時に、バイオインフォマティクス解析に供して、乳癌幹細胞シグネチャーが乳癌の悪性度に強く関わることがわかった。

(3) 乳癌幹細胞シグネチャーである HRG-HER-NFκB シグネチャーならびに HRG-HER-PI3K シグネチャーから、得られた鍵分子候補である、IGF2, AR, GDF15 などについて、乳癌臨床検体のスフェア培養の系を用いて解析した結果、癌幹細胞維持に重要な役割を果たしていることがわかった。分子機構を詳細に解析した結果、IGF2-ID1-IGF2 サーキットの形成が、乳癌幹細胞の幹細胞性の維持に重要であることがわかった。

(4) AR は、EGFR のリガンドである。そこで、EGFR の代表的なリガンドである EGF とスフェア形成能を比較した。その結果、AR のほうに、EGF よりも強いスフェア形成能が認められた。その分子機構を詳細に調べたところ、リガンド刺激に伴う EGFR の蛋白レベルのダ

ウンレギュレーションが、EGF 刺激ではおこるが、AR 刺激ではほとんどおこらないことがわかった。蛋白質のダウンレギュレーションに重要な役割を果たす E3 ユビキチンリガーゼ Cbl が、EGF 刺激によって EGFR との結合が促進される一方、AR 刺激によっては EGFR との結合が促進されないことがわかった。Cbl と EGFR との結合の違いによって、AR と EGF のスフェア形成能の違いが生じることが示唆された。

(5) 癌幹細胞とニッチの相互作用を調べるには、個体の発癌モデルを用いることが重要である。そこで、HER2/ErbB2 乳癌自然発症モデルである MMTV-neu マウスと FRS2beta ノックアウトマウスを交配させたマウスを用いて解析を行い、FRS2beta によって ErbB シグナルを効果的に減弱させることにより、癌幹細胞が自己複製能を維持する機序が考えられた。FRS2beta は、乳腺幹細胞あるいは前駆細胞にもともと発現しており、この細胞が癌幹細胞化する可能性が示唆された。

(6) FRS2beta は、正常乳腺では luminal 細胞の前駆細胞に発現する一方、がん組織では癌幹細胞に発現していることがわかった。FRS2beta が発現している細胞は、ERK の活性が比較的 low、そのために細胞の未分化性が保たれていることがわかった。その際に、ID3, Hes1 の発現が上昇することがわかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 2 件)

- 1) Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Yoda J, Tochigi T, Yoshimoto G, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Mizuno S, Goto N, Akashi K.: The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell. *Exp Hematol*, 42, 955-965, 2014. 査読有
- 2) Hamabe A, Konno M, Tanuma N, Shima H, Tsunekuni K, Kawamoto K, Nishida N, Koseki J, Mimori K, Gotoh N, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Ishii H.: Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 111, 15526-31, 2014. 査読有
- 3) Hasegawa S, Eguchi H, Nagano H, Konno M, Tomimaru Y, Wada H, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Nishida N, Koseki J, Nishimura T, Gotoh N, Ohno S, Yabuta N, Nojima H, Mori M, Doki Y, Ishii H.: MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer. *Br J*

- Cancer*, 111, 1572-80, 2014. 査読有
- 4) Kohsaka S, Hinohara K, Wang L, Nishimura T, Urushido M, Yachi K, Tsuda M, Tanino M, Kimura T, Nishihara H, Gotoh N, Tanaka S.: Epiregulin enhances tumorigenicity activating ERK/MAPK pathway in glioblastoma. *Neuro. Oncol.*, 16, 960-70, 2014. 査読有
 - 5) Ono K, Kita T, Sato S, O'Neill P, Mak S-S., Paschaki M, It, M, Gotoh, N, Kawakami K, Ladher RK.: Fgfr1-Frs2/3 Signalling Maintains Sensory Progenitors during Inner Ear Hair Cell Formation. *PLOS Genetics.*, 10, e1004118, 2014. 査読有
 - 6) Li H, Ta, C, Cai Z., Hertzler-Schaefer K, Collins TN, Wang F, Feng G-S, Gotoh N, Zhang X.: Frs2alpha and Shp2 signal independently of Gab to mediate FGF signaling in lens development. *J. Cell Sci.*, 127, 571-582, 2014. 査読有
 - 7) Tomokuni A, Eguchi H, Hoshino H, Dewi DL, Nishikawa S, Kano Y, Miyoshi N, Tojo A, Kobayashi S, Gotoh N, Hinohara K, Fusaki N, Saito T, Suemizu H, Wada H, Kobayashi S, Marubashji S, Tanemura M, Doki Y, Mor, M, Ishii H, Nagano H. Effect of in vivo administration of reprogramming factors in the mouse liver. *Oncol. Lett.* 6, 323-328, 2013. 査読有
 - 8) Hashimoto M, Suizu F, Tokuyama W., Noguchi H, Hirata N, Matsuda-Lennikov M, Masuzawa M, Gotoh, N, Tanaka S. & Noguchi M.: Protooncogene TCL1b functions as an Akt kinase co-activator which exhibits oncogenic potency in vivo. *Oncogenesis*, 2, e70, doi: 10.1038/oncsis.2013.30. 査読有
 - 9) Minegishi Y, Shibagaki Y, Mizutani A, Fujita F, Tezuka T, Kinoshita M, Kuroda M, Hattori S. & Gotoh N.: An adaptor protein complex of FRS2beta and CIN85/CD2AP provides a novel mechanism for ErbB2/HER2 protein downregulation. *Cancer Sci.*, 104, 345-352, 2013. 査読有
 - 10) Yamauchi, M., Yamaguchi, R., Nakata, A., Kohno, T., Nagasaki, M., Shimamura, T., Imoto S., Saito A., Ueno, K., Hatanaka, Y., Yoshida, R., Higuchi, T., Nomura, M., Beer, D.G., Yokota, J., Miyano, S. & Gotoh, N.: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase defines critical prognostic genes of stage I lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*, 7, e43923, 2012. 査読有
 - 11) Nakata, A. & Gotoh, N.: Recent understanding of the molecular mechanisms for the efficacy and resistance of EGF receptor-specific tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Ther. Targets*, 16, 771-781, 2012. 査読有
 - 12) Hinorara K, Kobayashi S, Kanauchi H, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Tada K, Umezawa K, Mori M, Ogawa T, Inoue J, Tojo A. & Gotoh N: ErbB/NF-kB signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 109, 6584-6589, 2012. 査読有
 - 13) Okayama, H., Khono, T., Ishii, Y., Shimada, Y., Shiraishi, K., Iwakawa, R., Furuta, K., Tsuta, K., Shibata, T., Yamamoto, S., Watanabe, S., Sakamoto, H., Kumamoto, K., Takenoshita, S., Gotoh, N., Mizuno, H., Sarai, A., Kawano, S., Yamaguchi, R., Miyano, S. & Yokota, J.: Identification of genes up-regulated in ALK-positive and EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinoma. *Cancer Res.*, 72, 100-111, 2012. 査読有
 - 14) Yamauchi, M., Yoshino, I., Yamaguchi, R., Shimamura, T., Nagasaki, M., Imoto, S., Niida, A., Koizumi, F., Kohno, T., Yokota, J., Miyano, S. & Gotoh, N.: N-cadherin expression is a potential survival mechanism of gefitinib-resistant lung cancer cells. *Am. J. Cancer. Res.*, 1, 823-833, 2011. 査読有
 - 15) Gotoh, N.: Somatic mutations of the EGF receptor and their signal transducers affect the efficacy of EGF receptor-specific tyrosine kinase inhibitors. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 4, 403-409, 2011. 査読有
 - 16) Hinohara, K. and Gotoh, N.: Inflammatory signaling pathways in self-renewing breast cancer stem cells. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 10, 650-654, 2010.(1) 査読有 (論文の図がこの号の表紙に採用されました)
 - 17) Shimamura, T., Imoto, S., Nagasaki, M., Yamauchi, M., Yamaguchi, R., Fujita, A., Tamada, Y., Gotoh, N., Miyano, S. Collocation-based sparse estimation for constructing dynamic gene networks. *Genome Inform.*, 24, 164-178, 2010. 査読有
 - 18) Sato, T., Shimazaki, T., Naka, H, Fukami, S., Okano, H., Lax, I., Schlessinger, J. and Gotoh, N.: FGF-FRS2a-Erk axis controls a self-renewal target Hes1 and growth of neural stem/progenitor cells. *Stem Cells.*, 28, 1661-1672, 2010.(2) 査読有
 - 19) Kojima, K., Yamaguchi, R., Imoto, S., Yamauchi, M., Nagasaki, M., Yoshida, R., Shimamura, T, Ueno, K., Higuchi, T., , Gotoh, N., Miyano, S.: A state space representation of VAR models with sparse learning for dynamic gene networks. *Genome Inform.*, 22, 56-68, 2010. 査読有
 - 20) Iejima, D., Minegichi, Y., Takenaka, K., Siswanto, A., Watanabe, M., Huang, L., Watanabe, T., Tanaka, F., Kuroda, M. and

- Gotoh, N. : FRS2b, a potential prognostic gene for non-small cell lung cancer, encodes a feedback inhibitor for EGF receptor family members via ERK binding. *Oncogene*, 29, 3087-3099, 2010. (2) 査読有
- 21) Murohashi, M., Hinohara, K., Kuroda, M., Isagawa, T., Tsuji, S., Kobayashi, S., Umezawa, K., Tojo, A., Aburatani, H. and Gotoh, N.: Gene set enrichment analysis provides insight into novel signaling pathways in breast cancer stem cells. *British J. Cancer*, 102, 206-212, 2010. (5) 査読有
- 22) Murohashi, M., Nakamura, T., Tanaka, S., Ichise, T., Yoshida, N., Yamamoto, T., Shibuya, M., Schlessinger, J. and Gotoh, N.: An FGF4-FRS2a-Cdx2 axis in trophoblast stem cells induces BMP4 to regulate proper growth of early mouse embryos. *Stem Cells*, 28, 113-121, 2010. (8) 査読有

[学会発表] (計30件)

- 1) 後藤典子 Prognostic gene signature and novel molecular targets derived from EGF receptor tyrosine kinase signaling.
Korea-Japan Cancer Symposium
2014年11月29日 岐阜
- 2) 後藤典子 「乳がん幹細胞を標的とした治療戦略」
腫瘍別シンポジウム、第73回日本癌学会学術総会
乳がん研究の新展開：基礎科学から臨床医学へ 2014年9月25日 横浜
- 3) 後藤典子 Insulin-like growth factor regulates breast cancer stem cell properties
2014 SUNCRI Cancer Symposium
2014年4月15日 Korea
- 4) 後藤典子 「EGF 受容体チロシンキナーゼ制御遺伝子による肺癌の予後予測診断と乳癌幹細胞の分子標的」
シンポジウム：翻訳後修飾に着目したシグナル伝達研究と創薬の最前線
第134回日本薬学会年会
2014年3月30日 熊本
- 5) 後藤典子 「増殖因子制御遺伝子による予後予測診断と癌幹細胞の分子標的」
“Prognostic gene signature and novel molecular targets derived from growth factor signaling”
分子標的治療のカッティングエッジ
JCA-JSMO 合同シンポジウム、第72回日本癌学会学術総会
2013年10月3日 横浜
- 6) 後藤典子 “Growth factor signaling regulates breast cancer stem cells.”
Seminar series in School of

Medicine, Yale University

2013年9月19日 New Haven, CT, USA

- 7) 後藤典子「増殖因子制御遺伝子による肺癌の予後予測診断と乳癌幹細胞の分子標的」
がん・ゲノム・脳 支援活動 合同シンポジウム 2013年8月6日 東京
- 8) 後藤典子「増殖因子による乳がん幹細胞制御の分子機構」
Breast Cancer Conference
2013年7月26日 東京
- 9) 後藤典子 “Receptor tyrosine kinase signaling controls breast cancer stem cells”
SNUCRI & KUCRI Symposium
2013年7月10日 ソウル 韓国
- 10) 後藤典子「Receptor tyrosine kinase signaling controls breast cancer stem cells and their niche」
第35回日本分子生物学会年会
ワークショップ「がん研究の新局面～Akt シグナルと癌幹細胞」
オーガナイザー
「早期肺がん予後予測シグネチャーと gefitinib 耐性の分子機構」
2012年12月12日 福岡
- 11) 後藤典子 「乳癌幹細胞スフェア培養が解き明かす腫瘍形成の分子機構」
“Discovery of potential molecular targets for breast cancer stem cells by using cultured tumor spheres”
第71回日本癌学会総会 ランチョンセミナー 2012年9月20日 札幌
- 12) 後藤典子 「増殖因子受容体による癌幹細胞とニッチ制御の分子機構」
“Growth factor receptor signaling controls breast cancer stem cells and their niche”
第71回日本癌学会総会 シンポジウム「がん幹細胞の分子標的」
2012年9月19日 札幌
- 13) 後藤典子 「増殖因子による乳がん幹細胞制御の分子機構」
第22回日本サイトメトリー学会 シンポジウム
2012年6月30日 大阪
- 14) 後藤典子 “ErbB/EGF receptor signaling is a key pathway for self-renewing breast cancer stem cells” “Cancer and stem cells”
第34回日本分子生物学会年会
シンポジウム オーガナイザー
2011年12月16日 横浜
- 15) 後藤典子 “がん幹細胞の新規分子標的の同定”
第49回 日本癌治療学会
“がん幹細胞研究の進展と治療展開” パネルディスカッション3
2011年10月27日 名古屋
- 16) 後藤典子 ErbB/NFκB signaling controls self-renewal of breast cancer stem cells”

13th Japanese-German Cancer Workshop

2011年9月18日 広島

- 17) 後藤典子 “Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase-responsiveness provides critical prognostic genes of lung adenocarcinoma”

Lecture series of the Lung Cancer Oncogenome Group (LCOG)

2011年3月28日

Memorial Sloan Kettering Cancer Center USA, ニューヨーク

- 18) 後藤典子 “A potential role of NF-kB pathways in breast cancer stem cells for tumorigenesis”

The 7th Global COE International Symposium 2011年2月11日

University of Singapore シンガポール

- 19) 後藤典子 「新規バイオインフォマティクス手法を用いた癌幹細胞内シグナル伝達経路の解明」

創薬薬理フォーラム 第18回シンポジウム 2010年9月16日 東京

- 20) 後藤典子 ワークショップ 「システム生物学とゲノム研究による癌の予防、診断、治療戦略」

第33回日本分子生物学年会第83回日本生化学会大会合同大会

ワークショップ オーガナイザー

2010年12月9日 神戸

[図書] (計3件)

- 1) Gotoh, N.: Growth factor signaling regulates breast cancer stem cells. In *Practical molecular target for suppression of cancer. Publication in Forum on Immunopathological Diseases and Therapeutics, Begell House Inc. Publisher, CT, USA, 4, 1-10, 2013.*
- 2) Gotoh, N.: FRS2. In: *Encyclopedia of Signaling Molecules. Springer, Heidelberg, Germany, 675-661, 2012.*
- 3) Gotoh, N.: Possible signaling pathways in cancer stem cells in breast cancer. In: *Cancer Stem Cells Theories and Practice, Chapter 13, Nikolic, A. (Ed.), INTECH, NY, USA, 261-272, 2011.*

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

名称: メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ-2阻害薬に対する反応性を予測する方法

発明者: 東條有伸、後藤典子、土岐忠史

権利者: 東京大学法人、第一三共株式会社

種類: 特願

番号: 2014-244956

出願年月日: 2014年12月3日

国内外の別: 国内

名称: CXCL1 の発現量に基づく肺癌患者の予

後判定方法およびキット

発明者: 後藤典子、中田飛鳥

権利者: コニカミノルタ株式会社

種類: 特願

番号: 2013-207513号

出願年月日: 2013年10月2日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/department/mccb/02.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 典子 (GOTOH, noriko)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号: 10251448

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: