

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：22701

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23112003

研究課題名(和文)組織幹前駆細胞の極性制御と運命決定

研究課題名(英文)Regulation of cell polarity and cell fates in tissue stem/progenitor cells

研究代表者

大野 茂男(OHNO, Shigeo)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：10142027

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 118,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、乳腺組織をモデルとして、細胞極性タンパク質(様々な細胞の極性を制御する普遍機構(aPKC-PAR系)が、乳腺組織幹細胞及び前駆細胞の自己亢進・増殖などにおける役割を解析しました。そして、幹細胞の自己更新にaPKCが正の役割を持っていること、さらにを媒介する新たな転写因子の同定に成功しました。一方、管腔前駆細胞では、aPKCはその抑制的な役割を果たしており、ErbB2の転写を抑制している事を見いだしました。それらの異なったタイプの乳がんで、上述の各々のケースがある事を示唆しました。診断に役立つことが期待されます。

研究成果の概要(英文)：The cellular and molecular mechanisms governing the formation and the maintenance of epithelial architecture remains unclear. By using the mammary gland as a model, we have succeeded in clarifying the positive role of a polarity protein, aPKC, on stem cell proliferation. Interestingly, the same protein play a negative role on proliferation of luminal precursor cells. we further explored the mechanism; aPKC regulates different transcription factors positively, and negatively in each cases. These results seems to explain part of the mechanism for different mammary cancer types and can be used as a diagnostic marker.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：幹細胞 シグナル伝達 細胞極性 上皮組織 発生・分化 がん 乳腺 再生医学

1. 研究開始当初の背景

様々な組織の基本型の一つとも言える上皮管腔組織の形成・維持と破綻の仕組みを理解するためには、組織を構成する多様な分化段階の細胞群の起源となっている組織幹細胞や前駆細胞（幹前駆細胞）の理解が必要です。しかし、組織幹細胞の実態の同定、その自己更新の細胞及び分子機構、分化との関わりなどの肝心な点は、ほとんど不明です。さらに、組織の形態形成及びその維持に関わる細胞及び分子機構、それらの幹前駆細胞の維持と分化との関わりもほとんど不明です。一方において、組織の形態形成及び維持に、細胞間及び細胞と基質との接着を起点とした、個々の細胞の極性化が、本質的な役割を果たしている事が明らかとなってきました。そして、それが、上皮組織の細胞シートの形態形成、上皮組織の維持に必須の役割を果たしている事が明らかとなりつつあります。

2. 研究の目的

本研究では、乳腺組織をモデルとして、組織幹前駆細胞の実態に迫ることを目的としました。乳腺組織は、幹前駆細胞とがん幹細胞の実験系や研究成果が蓄積しているからです。

同時に、解析の切り口として、細胞極性タンパク質（様々な細胞の極性を制御する普遍的な因子）に着目しました。細胞極性因子は、上皮管腔組織の機能に必須であると同時に、形成と維持に必要なものであるとの証拠がマウスモデルの研究から多数集積しているからです。また、幹細胞の非対称細胞分裂に関わる事が、線虫受精卵やショウジョウバエ神経芽細胞で示されているからです。この点は、哺乳動物ではほとんど未解明の分野です。

そして、「組織幹前駆細胞の自己更新と運命決定の分子機構」、「組織幹前駆細胞とがん幹細胞との関係」を、「細胞極性制御」という独自の切り口で解析する事を目的としました。

細胞極性の制御系は細胞骨格や小胞輸送の制御を通じて、細胞骨格や細胞接着を制御している事がわかっています。この「細胞の形の制御系」と細胞の増殖・分化・死・老化などの「細胞の運命の制御系」がどのように関わっているのか、その解析を通じて、これまで不明であった上皮管腔組織の形成・維持と破綻の機構に関わる新たな側面を分子レベルで明らかにできると考えま

した。

本研究では、具体的に以下の点を明らかにすることを目的として設定しました。1. 乳腺組織幹細胞及び前駆細胞の本態 2. 両者の増殖制御機構 3. 乳がんとの関わり 4. 細胞極性の制御機構 これらの解析を通じて、上皮管腔組織の形成・維持と破綻の根底にある普遍的な機構に迫ることを最終的な目標としました。

3. 研究の方法

本研究では、マウス乳腺組織の細胞をバラバラにして得たプライマリー細胞を、三通りの条件で培養しました。第一は、遊培養系でのスフィア形成、第二は単層培養系でのコロニー形成、第三は、三次元マトリゲル内でのオルガノイド形成です。各構造体の生細胞を、様々な細胞マーカーで染色して構造体の性質を検討すると同時に、それを形成している細胞群の構成比を解析しました。グルーピングにより、各構造体について、その起点となった一つの細胞の増殖と分化の様相を解析しました。場合によっては、各構造体の生細胞を、様々な細胞マーカーを利用してセルソーターで分離して、再び上記の培養系で培養しました。

上述のプライマリー細胞に対して、aPKCの阻害剤、aPKC及び他の様々な遺伝子のshRNAを発現するレンチウィルスを感染させ、遺伝子発現を抑制しました。そして、その効果を、上記の培養系で検討しました。最終的には、正常マウスの乳腺への移植実験により、組織幹細胞の最終的な証明としました。

平行して、aPKCのコンディショナルKOマウスと誘導可能なCREを有するトランスゲニックマウスを用意し、異なった方法での証明を進めました。

一方で、ヒト乳がん細胞の様々な細胞株を用いて、aPKCの発現状況が高いもの、低いものを選択し、それらの代表例を用いて、上述の系で示された仮説のヒト乳がんでの検証を進めました。

4. 研究成果

1. 乳腺組織幹細胞及び前駆細胞の本態について マウス乳腺組織の細胞をバラバラにして、浮遊培養系でのスフィア形成、単層培養系でのコロニー形成、三次元マトリゲル内でのオルガノイド形成の三通りの条件で培養し、サイズ、CD44、Ki67、K18の

発現などで、パターン化すると、単一の幹細胞からできた様々なスフィアの中で、最もサイズが大きく CD44 陽正細胞を多数含むものが出現します。様々な解析の結果、これは幹細胞に由来するものと判断できました。また、K18 陽正の小さなスフィアはコロニーを形成し、管腔前駆細胞に由来するものと判断できました。一方、セルソーターを用いて分離した幹細胞のマーカーCD49 と CD29 強陽性の細胞分画からは充填したオルガノイドが形成されました。管腔前駆細胞の濃縮した CD24 陽正 CD29 弱陽正の細胞分画からは、内腔が抜けたアシナーオルガノイドが形成されました。これらの培養系を用いて、幹細胞と管腔前駆細胞とを明確に区別して、それらの性質を調べる事が出来るようになりました。また、分子レベルでの様々な解析を進めました。

2. 幹細胞と管腔前駆細胞の増殖制御機構
上述の系を用いて、極性タンパク質 aPKC の阻害剤を用いて aPKC のキナーゼ活性を抑制したり、或いは aPKC-shRNA を発現するレンチウイルスを導入して aPKC をノックダウンして発現を抑制する事により、幹細胞に由来するスフィア形成と充填型オルガノイド形成、或いは管腔前駆細胞に由来するアシナー様オルガノイド形成とコロニー形成などを調べました。その結果、aPKC の抑制が幹細胞に由来するスフィア及びオルガノイド形成を強く抑制する事を見いだしました。このことは、aPKC が幹細胞の自己更新に正の役割を持っていることを示しています。一方、aPKC の抑制は、管腔前駆細胞に由来するコロニーの巨大化と充填型の異常な形状を有するオルガノイドの形成を誘導しました。このことは、管腔前駆細胞では、aPKC はその増殖に抑制的な役割を果たしている事を示しています。つまり、極性タンパク質 aPKC が、幹細胞と管腔前駆細胞とで、逆の役割を果たしている事がわかりました。さらなる研究から、幹細胞の増殖・自己更新における aPKC の促進的役割を媒介する新たな転写因子の同定に成功しました。前駆細胞での aPKC の抑制的な役割に関しても、マウスの乳腺で aPKC 遺伝子をノックアウトする事により生じる異常を解析する事により明らかにすることができました。そこでは乳管上皮細胞の異常増殖に起因する前がん病変が表れ、細胞レベル及び分子生物学的な解析から、ErbB2 遺伝子の

転写亢進と増殖シグナル活性化が起きていることを見つけました。分子レベルでは、通常の乳腺前駆細胞において aPKC は ErbB2 を介する増殖を抑制している事がわかりました(aPKC-ErbB2 枢軸)。なお、このマウスでは幹細胞 aPKC 遺伝子がノックアウトされていないらしく、幹細胞の異常は見られませんでした。

3. 乳がんとの関わり ErbB2 は、一部の乳がんで遺伝し増幅している事がわかっており、ErbB2 の抑制抗体が、著効を示します。しかし、一部の症例では遺伝子増幅はないにも関わらず、発現が亢進しています。上述の管腔前駆細胞における aPKC-ErbB2 枢軸の発見は、この種の乳がんを説明できる可能性が浮上しました。そこで、乳がんの症例における aPKC、ErbB2、がん幹細胞マーカーALDH などの発現を調べ、一部の乳がんで、aPKC 陰性、ErbB2 陽正、ALDH 陽正細胞が増加している事を確認しました。これは、ヒト乳がんの一部の症例では、aPKC の消失により ErbB2 を起点とする増殖異常が生じている事がわかりました。管腔前駆細胞の増殖抑制機構の破綻がこのがんの発症の原因となっていることを明確に示しています。なお、これまでに、様々ながんで、aPKC の発現が亢進している事、そしてそれががんの悪性度と相関していることが、我々及び他のグループによって報告されています。乳がんでも半分以上の症例では、aPKC が高発現しています。また、子宮頸がんの前がん病変 CIN では、aPKC の核移行が予後判定に利用可能であることも見いだしました。

4. 細胞極性の制御機構

細胞極性タンパク質 aPKC-PAR3 系を介した上皮細胞極性の制御機構についても、腎尿細管上皮細胞の二次元培養系を用いて、新たな媒介因子 Girdin を見つけました。aPKC-PAR 系の抑制因子 Lgl が細胞増殖を直接制御している事も見つけました。

以上の解析を通じて、aPKC-PAR 系が、様々な細胞の極性制御に加えて、幹細胞や前駆細胞の増殖に様々な形で影響を与えていることがわかりました。更に、その分子機構の一端が見えてきました。また、培養上皮細胞系を用いて、aPKC-PAR 系の制御機構について新規の標的タンパク質を多数見いだすなど、分子機構に関して深い理解を得ることができました。つまり、上皮

管腔組織において、aPKC-PAR 系は、細胞(と組織)のかたち(極性)のみならず、幹細胞や前駆細胞の増殖を様々な機構で制御していることが明らかになったこととなります。さらに、これらを踏まえてヒトがんの臨床検体を解析した結果、aPKC の発現と核局在とが、子宮がん、乳がんなどの前がん病変、悪性度と予後の判定に利用できる可能性を提示することができました。aPKC の発現は、同じ乳がんでも症例により、逆の役割を果たしている事も明らかとなりました。今後、aPKC の発現や核局在は、乳がんを初めとする様々ながんの精密診断の基準として利用できる可能性があります。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 31 件)

- Mizushima T, Asai-Sato M, Akimoto K, Nagashima Y, Taguri M, Sasaki K, Nakaya M. A, Asano R, Tokinaga A, Kiyono T, Hirahara F, Ohno S, Miyagi E: Aberrant Expression of the Cell Polarity Regulator aPKClambda/iota is Associated With Disease Progression in Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN): A Possible Marker for Predicting CIN Prognosis. *Int J Gynecol Pathol*, 査読有, 35(2): 2016, 106-17:10.1097/PGP.0000000000000228.
- Metz P. J, Lopez J, Kim S. H, Akimoto K, Ohno S, Chang J. T: Regulation of Asymmetric Division by Atypical Protein Kinase C Influences Early Specification of CD8(+) T Lymphocyte Fates. *Sci Rep*, 査読有, 6: 2016, 19182:10.1038/srep19182.
- Osada S, Minematsu N, Oda F, Akimoto K, Kawana S, Ohno S: Atypical Protein Kinase C Isoform, aPKClambda, Is Essential for Maintaining Hair Follicle Stem Cell Quiescence. *J Invest Dermatol*, 査読有, 135(11): 2015, 2584-92:10.1038/jid.2015.222.
- Sasaki K, Kakuwa T, Akimoto K, Koga H, Ohno S: Regulation of epithelial cell polarity by PAR-3 depends on Girdin transcription and Girdin-Galphi3 signaling. *J Cell Sci*, 査読有, 128(13): 2015, 2244-58:10.1242/jcs.160879.
- Yamashita K, Ide M, Furukawa K. T, Suzuki A, Hirano H, Ohno S: Tumor suppressor protein Lgl mediates G1 cell cycle arrest at high cell density by forming an Lgl-VprBP-DDB1 complex. *Mol Biol Cell*, 査読有, 26(13): 2015, 2426-38:10.1091/mbc.E14-10-1462.
- Horikoshi Y, Kitatani K, Toriumi K, Fukunishi N, Itoh Y, Nakamura N, Ohno S, Matura T, Takekoshi S: Aberrant activation of atypical protein kinase C in carbon tetrachloride-induced oxidative stress provokes a disturbance of cell polarity and sealing of bile canalicular lumen. *Am J Pathol*, 査読有, 185(4): 2015, 958-68:10.1016/j.ajpath.2014.12.015.
- Metz P. J, Arsenio J, Kakaradov B, Kim S. H, Remedios K. A, Oakley K, Akimoto K, Ohno S, Yeo G. W, Chang J. T: Regulation of Asymmetric Division and CD8+ T Lymphocyte Fate Specification by Protein Kinase C ζ and Protein Kinase C λ /iota. *J Immunol*, 査読有, 194(5): 2015, 2249-59:10.4049/jimmunol.1401652.
- Sato Y, Hayashi K, Amano Y, Takahashi M, Yonemura S, Hayashi I, Hirose H, Ohno S, Suzuki A: MTCL1 crosslinks and stabilizes non-centrosomal microtubules on the Golgi membrane. *Nat Commun*, 査読有, 5: 2014, 5266:10.1038/ncomms6266.
- Satoh D, Hirose T, Harita Y, Daimon C, Harada T, Kurihara H, Yamashita A, Ohno S: aPKClambda maintains the integrity of the glomerular slit diaphragm through trafficking of nephrin to the cell surface. *J Biochem*, 査読有, 156(2): 2014, 115-28:10.1093/jb/mvu022.
- Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Akimoto K, Hirose T, Ohno S, Hattori N, Nukina N: Loss of aPKClambda in differentiated neurons disrupts the polarity complex but does not induce obvious neuronal loss or disorientation in mouse brains. *PLoS One*, 査読有, 8(12): 2014, e84036:10.1371/journal.pone.0084036.
- Sato Y, Akitsu M, Amano Y, Yamashita K, Ide M, Shimada K, Yamashita A, Hirano H, Arakawa N, Maki T, Hayashi I, Ohno S, Suzuki A: The novel PAR-1-binding protein MTCL1 has crucial roles in organizing microtubules in polarizing epithelial cells. *J Cell Sci*, 査読有, 126(Pt 20): 2013, 4671-83:10.1242/jcs.127845.
- Kato S, Akimoto K, Nagashima Y, Ishiguro H, Kubota K, Kobayashi N, Hosono K, Watanabe S, Sekino Y, Sato T, Sasaki K, Nakaigawa N, Kubota Y, Inayama Y, Endo I, Ohno S, Maeda S, Nakajima A: aPKClambda/iota is a beneficial prognostic marker for pancreatic neoplasms. *Pancreatol*, 査読有, 13(4): 2013, 360-8:10.1016/j.pan.2013.05.006.
- Hirate Y, Hirahara S, Inoue K, Suzuki A, Alarcon V. B, Akimoto K, Hirai T, Hara T, Adachi M, Chida K, Ohno S, Marikawa Y, Nakao K, Shimono A, Sasaki H: Polarity-dependent distribution of angiominin localizes Hippo signaling in preimplantation embryos. *Curr Biol*, 査読有, 23(13): 2013, 1181-94:10.1016/j.cub.2013.05.014.
- Satake T, Otsuki K, Banba Y, Suenaga J, Hirano H, Yamanaka Y, Ohno S, Hirai S:

- The interaction of Kinesin-1 with its adaptor protein JIP1 can be regulated via proteins binding to the JIP1-PTB domain. *BMC Cell Biol*, 査読有, 14: 2013, 12:10.1186/1471-2121-14-12.
15. Nakayama M, A, van Lessen M, Yamamoto H, Hoffmann S, Drexler H. C, Itoh N, Hirose T, Breier G, Vestweber D, Cooper J. A, Ohno S, Kaibuchi K, Adams R. H: Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis. *Nat Cell Biol*, 査読有, 15(3): 2013, 249-60:10.1038/ncb2679.
 16. Yoshihama Y, Izumisawa Y, Akimoto K, Satoh Y, Mizushima T, Satoh K, Chida K, Takagawa R, Akiyama H, Ichikawa Y, Kunisaki C, Inayama Y, Endo I, Nagashima Y, Ohno S: High expression of KIBRA in low atypical protein kinase C-expressing gastric cancer correlates with lymphatic invasion and poor prognosis. *Cancer Sci*, 査読有, 104(2): 2013, 259-65:10.1111/cas.12066.
 17. Iden S, van Riel W. E, Schafer R, Song J. Y, Hirose T, Ohno S, Collard J. G: Tumor type-dependent function of the par3 polarity protein in skin tumorigenesis. *Cancer Cell*, 査読有, 22(3): 2012, 389-403:10.1016/j.ccr.2012.08.004.
 18. Yoshihama Y, Chida K, Ohno S: The KIBRA-aPKC connection: A potential regulator of membrane trafficking and cell polarity. *Commun Integr Biol*, 査読有, 5(2): 2012, 146-51:10.4161/cib.18849.
 19. Hayashi K, Suzuki A, Ohno S: PAR-1/MARK: a kinase essential for maintaining the dynamic state of microtubules. *Cell Struct Funct*, 査読有, 37(1): 2012, 21-5:JST.JSTAGE/csf/11038 [pii].
 20. Hayashi K, Suzuki A, Hirai S, Kurihara Y, Hoogenraad C.C, Ohno S: Maintenance of dendritic spine morphology by partitioning-defective 1b through regulation of microtubule growth. *J Neurosci*, 査読有, 31(34): 2011, 12094-103:10.1523/JNEUROSCI.0751-11.2011.
 21. Ishiguro H, Akimoto K, Nagashima Y, Kagawa E, Sasaki T, Sano J. Y, Takagawa R, Fujinami K, Sasaki K, Aoki I, Ohno S, Kubota Y, Uemura H: Coexpression of aPKC λ /iota and IL-6 in prostate cancer tissue correlates with biochemical recurrence. *Cancer Sci*, 査読有, 102(8): 2011, 1576-81:10.1111/j.1349-7006.2011.01972.x
 22. Yoshihama Y, Sasaki K, Horikoshi Y, Suzuki A, Ohtsuka T, Hakuno F, Takahashi S, Ohno S, Chida K: KIBRA suppresses apical exocytosis through inhibition of aPKC kinase activity in epithelial cells. *Curr Biol*, 査読有, 21(8): 2011, 705-11:10.1016/j.cub.2011.03.029.
- [学会発表] (計 78 件)
1. Ohno S: Regulation of epithelial cell polarity by PAR3 depends on Girdin transcription and Girdin-Galphi3 signaling. COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES Dynamics of Cellular Behavior During Development and Disease, 2014-11-17?, Grand Dushu Lake hotel, (China Suzhou), 2014, 11.
 2. Ohno S: aPKC suppresses the growth of mammary luminal progenitors through a novel mechanism involving ErbB2. 14th Japanese-German Cancer Workshop, 2014-11-15, Charité Comprehensive Cancer Center, (Germany Berlin), 2014, 11.
 3. Ohno S: aPKC λ maintains the integrity of the glomerular slit diaphragm through trafficking of nephrin to the cell surface. The Fourth Shanghai International Forum on Acute and Chronic Kidney Injury, 2014-10-24, Renaissance Pudong Hotel (China Shanghai), 2014, 10.
 4. Ohno S: Atypical PKC connects cell polarity and cancer. Federation of American Societies for Experimental Biology, 2014-07-28, Steamboat Grand Resort, (ColoradoUSA Steamboat Springs), 2014, 7,8.
 5. Akitsu M, Satoh Y, Amano Y, Yamashita K, Yamashita A, Maki T, Hayashi I, Hirano H, Ohno S, Suzuki A: A novel microtubule binding protein, MARKAP1, cooperates with PAR-1 for the development of the lateral microtubule bundles in epithelial cells. American Society for Cell Biology (ASCB) 2012 Annual Meeting, 2012-12-18, Moscone Center, San Francisco, (USA), 2012, 12.
 6. Satoh Y, Hayashi K, Amano Y, Takahashi M, Hayashi I, Ohno S, Suzuki A: A Novel Microtubule Binding Protein, MARKAP1, Regulates Stability of the Golgi-Nucleated Microtubules and Directional Cell Migration. American Society for Cell Biology (ASCB) 2012 Annual Meeting, 2012-12-15-19, Moscone Center, San Francisco, (San Francisco, USA), 2012, 12.
 7. Ohno S: Epithelial cell polarity and the PAR-aPKC complex. Molecular Structure and Function of the Apical Junctional Complex in Epithelia and Endothelia, 2012-11-02, Hyatt Regency, (Merida, Mexico), 2012, 11.
 8. Ohno S: The regulators and the effectors of the aPKC-PAR. SFB Symposium 2012 "Molecular Cell Dynamics", 2012-06-01, Max Planck Institut, (Münster, Germany), 2012, 5-6.
 9. Hayashi K, Suzuki A, Hoogenraad C. C, Ohno S: Maintenance of Dendritic Spine Morphology by PAR1b through Regulation

- of Microtubule Growth. 2011 The American Society for Cell Biology Annual Meeting, 2011-12-03-07, Colorado Convention Center, (Denver, Colorado, USA), 2011, 12.
10. Ohno S: Cell polarity and cancer. 2011 International Symposium on Infectious Disease and Signal Transduction, 2011 Taiwan-Japan Joint Symposium on Cell Signaling and Gene Regulation, 2011-11-19-20, College of Medicine, National Cheng Kung University, (Tainan City, Taiwan), 2011, 11.
 11. Ohno S: Epithelial cell polarity and the Par-aPKC complex. 5th International Epithelial-Mesenchymal Transition Meeting, 2011-10-10-13, College of Medicine, National Cheng Kung University Taipei Medical University, (Biopolis, Singapore), 2011, 10.
 12. Sasaki K, Kakuwa T, Koga H, Ohno S: PAR-3 mediates the expression of Girdin/GIV/Ccdc88a to regulate epithelial cell polarity. US-Japan Conference on Inflammation, Diabetes and Cancer, 2011-08-03-05, Beckman Center Lecture Hall, (Duarte, CA, USA), 2011, 8.
 13. Ohno S: Cell polarity and the maintenance and disruption of epithelial tissues. US-Japan Summer Conference on Cancer, Diabetes and Inflammation, 2011-08-03-05, Beckman Center Lecture Hall, (Duarte, CA, USA), 2011, 8.
 14. Akimoto K, Nagashima Y, Ishiguro H, Zheng Y W, Osato N, Sasaki K, Kojima Y, Tamura T, Taniguchi H, Noda T, Ohno S: aPKC λ regulates mammary luminal progenitor cell propagation and its disruption in a subpopulation of breast cancer. US-Japan Summer Conference on Cancer, Diabetes and Inflammation, 2011-08-03-05, Beckman Center Lecture Hall, (Duarte, CA, USA), 2011, 8.

〔図書〕(計7件)

1. Ohno S, Goulas S, Hirose T: The PAR3-aPKC-PAR6 Complex. Cell Polarity 1 Biological Role and Basic Mechanisms, 3-23, 2015.
2. 山下和成, 大野 茂男: 細胞極性制御因子と Hippo シグナルの接点. 医学のあゆみ, 251(5): 351-356, 2014.
3. 平野 久, 大野 茂男: 翻訳後修飾のプロテオミクス. 講談社, 2011.

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：子宮頸がんの予防を目的とした前がん病変の増悪および軽快を予見する検査方法
 発明者：大野茂男、水島大一、宮城悦子、佐藤美紀子、平原史樹、中谷雅明
 番号：特願 2014-019201
 出願年月日：平成 26 年 2 月 4 日
 国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ohnos/Japanese/indexJ.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大野 茂男 (OHNO, Shigeo)
 横浜市立大学・医学研究科・教授
 研究者番号：10142027

(2)連携研究者

廣瀬 智威 (HIROSE, Tomonori)
 横浜市立大学・医学部・講師
 研究者番号：20381668
 佐々木 和教 (SASAKI, Kazunori)
 横浜市立大学・医学部・助教
 研究者番号：50438131
 中谷 雅明 (NAKAYA, Masaaki)
 横浜市立大学・医学部・助教
 研究者番号：70422095
 Spyros Goulas (GOULAS, Spyros)
 横浜市立大学・医学研究科・特任助教
 研究者番号：90644352

(4)研究協力者

飯田 直子 (IIDA, Naoko)
 佐藤 大輔 (SATO, Daisuke)
 佐藤 由典 (SAROH, Yoshinori)
 田村 可奈 (TAMURA, Kana)
 峰松 尚子 (MINEMATSU, Naoko)
 高柳 亜由美 (TAKAYANAGI, Ayumi)
 藤田 龍平 (FUJITA, Ryouhei)