

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14404

研究課題名(和文)Crispr/Cas9ゲノム編集技術を基盤とした抗原特異的免疫細胞療法の確立

研究課題名(英文)Development of antigen specific immune cell therapy based on Crispr/Cas9 genome editing system

研究代表者

植松 智(Uematsu, Satoshi)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：50379088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：マウスCD8+T細胞に、T細胞受容体を標的として、改良型SpCas9リコンビナントタンパク質/gRNA複合体を電気穿孔法を用いて細胞内に導入し、TCR欠損CD8+T細胞を作成した。その細胞に、hgp100がん抗原特異的TCR遺伝子を導入し、hgp100がん抗原特異的CTLを作出した。この細胞は、悪性黒色腫に対して高い細胞傷害性を示した。我々は、CRISPR/Cas9ゲノム編集システムを用いて、TCR遺伝子の除去に成功した。そしてTCR欠損CD8+T細胞にがん抗原特異的TCRsを遺伝子導入することで、がん抗原特異的細胞傷害性T細胞を作成することに成功した。

研究成果の概要(英文)：We generated T cell receptors-deficient CD8+ T cell delivering modified spCas9 recombinant protein/gRNA complex targeting on T cell receptors by electroporation. We further insert hgp100 specific T cell receptor genes to T cell receptors-deficient CD8+ T cells and generated hgp100-specific CD8+ T cells. These hgp100-specific CD8+ T cells showed good cytotoxic activity against malignant melanoma. We successfully generated the method to delete TCR genes by CRISPR/Cas9 genome editing system and could make antigen-specific cytotoxic T cells by delivering tumor antigen-specific TCR genes to TCR-deficient cells.

研究分野：免疫学

キーワード：CRISPR Cas9 ゲノム編集 がん抗原 細胞傷害性T細胞

1. 研究開始当初の背景

抗原特異的な免疫細胞を適切に誘導しそれらを有効に用いることによって、様々な疾患において新たな治療を行うことが可能であると考えられる。がんの治療法の一つとして、がん細胞が持つ特異抗原に対する免疫を誘導することによって排除を行う特異的療法がある。特異的療法の根底にある概念は、がん細胞が正常細胞と区別されるがん抗原を発現し、それががん特異的細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte;CTL)の標的となるということである。そのため、CTLの頻度を上昇させるがんワクチンの開発や、腫瘍特異的T細胞受容体遺伝子を遺伝子導入したCTLを用いた細胞治療などが積極的に行われているが、がんは様々なメカニズムを用いて免疫を回避するため、その治療効果は限定的であった。そのため、がんによる免疫抑制の解除ががん治療に必要不可欠であることが明らかになり、T細胞表面に発現する免疫チェックポイント分子のCTLA-4やPD-1に対する阻害剤を用いた新しい治療が開始されている。抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体治療とCTL療法の併用は非常に有効ながん治療となると考えられており、がん抗原に非常に特異性の高いCTLをいかにして誘導するかが、再度注目されている。

また、自己免疫疾患やアレルギー疾患においても抗原特異的な免疫細胞を用いた新たな治療法が開発が期待されている。制御性T細胞(regulatory T cell;Treg)は、自己及び外来抗原に対する免疫寛容の誘導において中心的な役割を果たす。制御性T細胞の制御に異常を来すと自己免疫疾患の発症に至ることが知られている。自己免疫疾患における自己抗原やアレルゲンに特異的な制御性T細胞を誘導することによって、能動的な抑制作用による新しい免疫細胞療法が望まれている。

近年、「人工ヌクレアーゼ」を用いて、ゲノム中の標的配列を切断し遺伝子修復のエラーを利用して遺伝子ノックアウト、あるいは相同組換えによる修復を利用してノックインを行うゲノム編集が注目を集めている。人工ヌクレアーゼは、細胞内で任意の標的DNA配列に対して二重鎖切断(DSB)あるいはニックを導入出来る人工制限酵素である。人工ヌクレアーゼの中でも、CRISPR/Casシステムは、哺乳類細胞で簡便に使い、設計が容易であり、高効率にゲノムに改変を入れられるだけでなく複数の遺伝子座位を同時に標的に出来るという利点がある。

2. 研究の目的

がん治療において、免疫チェックポイント阻害剤(抗CTLA4抗体、抗PD-1/PD-L1抗体)などの治療が近年実施され、再びがん特異的なCTLを用いた治療法に注目が集まっている。がんワクチンによってがん抗原特異的なCTLの出現頻度を上げる努力等が行われているが、人為的に簡便にがん抗原特異的なCTLを誘導する技術が切望されている。また、自己免疫

疾患やアレルギーにおいて、自己抗原やアレルゲンに対するTregを誘導し、抗原特異的な免疫抑制の観点からの治療も非常に期待されている。しかしながら、これまでがん特異抗原、自己免疫疾患における自己抗原やアレルゲンにおけるアレルゲンの同定は困難であった。しかしながら、フローサイトメーターによるソーティング技術の向上により、1細胞の単離が可能となった。さらに、次世代シーケンサーを用いることによって、1細胞ごとに単離した免疫細胞の全ゲノム情報を解析出来るようになった。これにより、抗原特異的なT細胞、B細胞において再構成を受けて抗原特異的になったシーケンス配列を同定できると考えられる。こういった現状において、昨今非常に注目を集めているCRISPR/CAS9によるゲノム編集技術を用いて、人為的に抗原特異的なT細胞を作成する本研究課題の試みは世界中で誰も行っていない非常に挑戦的かつ独創的な研究テーマである。世界初の革新的な免疫細胞療法の基盤が構築出来ると考えられる。

本研究課題においては、CRISPR/CAS9による抗原特異的な免疫細胞療法の基盤をマウスで速やかに構築し、ヒトでも実施出来る体制を整備する必要があると考えられる。Tregに関しては、より強い免疫抑制作用の発揮にはゲノム特定領域のエピジェネティックな変化(メチル化)が必要と考えられている。最近、ゲノム編集技術を応用してTALEsのような特異的配列認識部位にDNAメチル化酵素を融合させることにより、標的配列のメチル化の状態を変化させる技術が開発されている(Nat Biotechnol. 31(12):1133-6, 2013)。CAS9の変異体でnuclease活性のない変異体dCas9が開発されており、ゲノムの特定部位にエピジェネティックな修飾を入れるツールとしての可能性が議論されている(Nat Methods 11(1):28, 2014)。Tregに対してTCRの改変のみならずCAS9の変異株を用いてエピジェネティックな修飾を加えられるシステムを構築し、より強力な免疫抑制のあるTregの人為的な作成を目指す。また、CTLに関しては、これまで知られている癌特異的抗原に対するTCRの α 鎖、 β 鎖のシーケンスを解読しておき、切除癌組織での癌特異的抗原の発現プロファイルをもとに、発現している癌特異的抗原に対する複数のCTLをCRISPR/CAS9のシステムによって作成し、術後速やかにCTL療法が施行出来る体制作りを目指す。本研究課題の遂行によって、安全に抗原特異的な正と負の免疫応答を自在に制御出来る革新的な免疫細胞療法の確立が出来ると考えられる。

3. 研究の方法

(1)B16メラノーマモデルを用いた新規の癌に対するCTL療法の開発

①gp100特異的CTLのクローン化(平成27年度)

gp100は、メラノソームタンパクの一つで、メラノサイトの分化やメラニンの形成に関与

し、メラノーマをはじめとするメラニン形成腫瘍で発現が報告されている。human gp100 ペプチドを抗原とし、完全フロイントアジュバントを用いて C57BL/6 マウスに免疫を行う。免疫をしてから 4 週間後に、脾臓から H-2D^b human gp100 tetramer[®] (MBL)を用いて human gp100 特異的 CTL を単離する。γ線照射をした樹状細胞に human gp100 ペプチドをパルスして、単離した human gp100 特異的 CTL と共培養を行う。1 週間に 1 回、γ線照射をした新しい樹状細胞を入れ替え、3 週間共培養し、human gp100 特異的 CTL をクローン化する。細胞傷害活性の指標として、培養上清中の IFN-γ が高濃度に保たれているものを選択する。このクローンを、B16 メラノーマを移入したマウスに系静脈投与を行い、B16 メラノーマに対する抗癌作用（細胞傷害活性）があるかを確認する

②human gp100 特異的 CTL の T 細胞受容体シークエンス配列の決定（平成 27 年度）

クローン化した抗癌作用のある human gp100 特異的 CTL の全ゲノムシークエンス、およびターゲットシークエンスを行い、このクローンの human gp100 特異的 T 細胞受容体配列(α鎖、β鎖)を決定する。

③CRISPR/Cas9 を用いてナイーブ CD8T 細胞の TCR 遺伝子座を human gp100 特異的配列に置換するノックインシステムの構築(平成 27 年度)

CRISPR/Cas9 を用いてナイーブ CD8T 細胞の TCR 遺伝子座を human gp100 特異的配列に置換するノックインシステムの構築を行う。TCR の α 鎖、β 鎖のそれぞれに対するマルチプレックスガイド (g) RNA と Cas9/Csy4 を組み込んだレンチウイルスベクターを作成する。さらに、human gp100 特異的 CTL クローンのシークエンスデータから、プライマーを設計し、gp100 特異的 CTL クローンの α 鎖、β 鎖の配列を PCR で作成を行う。CD8T 細胞の TCR ゲノム領域に対するマルチプレックス gRNA と Cas9/Csy4 を組み込んだレンチウイルスベクターと human gp100 特異的 α 鎖、β 鎖のドナー配列を組み込んだレンチウイルスベクターを作成する。

④human gp100 特異的 CTL の誘導と細胞傷害活性の評価（平成 28 年度）

ナイーブ CD8T 細胞に TCR に対するマルチプレックス gRNA と Cas9/Csy4 を組み込んだレンチウイルスベクターと human gp100 特異的 α 鎖、β 鎖のドナー配列を組み込んだレンチウイルスベクターを導入する。導入後、放射線照射した樹状細胞に human gp100 ペプチドと CpG DNA (アジュバント) をパルスしてレンチウイルスベクターを導入した T 細胞と共培養を行う (1 週間に 1 回、γ線照射をした新しい樹状細胞を入れ替える)。適切に TCR の α 鎖、β 鎖領域に、human gp100 特異的 α 鎖、β 鎖の配列がノックイン出来た CD8T 細胞は human gp100 ペプチドを認識でき、生存シグナルが入りクローン化出来ると考えられる。細胞傷害活性の指標として、培養上清中の IFN-

γ が高濃度に保たれているものを選択する。クローン化に成功した CTL は、全ゲノム解析もしくは PCR によって TCR の遺伝子配列およびオフターゲット変異を確認する。

最後に、得られた human gp100 特異的クローンを、B16 メラノーマを移入したマウスに系静脈投与を行い、B16 メラノーマに対する抗癌作用（細胞傷害活性）があるか確認を行う。

(2) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルを用いた新規自己免疫疾患に対する Treg 細胞療法の開発

CRISPR/Cas システムを用いて、抗原特異的な Treg を誘導し、自己免疫疾患に対する新規免疫細胞療法を構築する。

①MOG35-55 特異的 Treg のクローン化(平成 27 年度)

MOG35-55 ペプチドを抗原とし、完全フロイントアジュバントを用いマウスに免疫を行い、実験的自己免疫性脊髄炎 (EAE) を誘導する。Treg の単離、クローン化を行うために、Treg のマスター転写因子である FoxP3 の遺伝子座に red fluorescent protein (RFP) をノックインしたヘテロマウス (FoxP3^{RFP/+}) を用いる。免疫をしてから 4 週間後に、脾臓から I-Ab MOG35-55 Tetramer[®] (MBL)を用いて MOG35-55 特異的 CD4T 細胞を FACS によってソーティングする。この際、RFP+ と RFP- の細胞を分離し、Treg と non-Treg を分ける。γ線照射をした樹状細胞に MOG35-55 ペプチドをパルスして、単離した細胞と共培養を行う。1 週間に 1 回、γ線照射をした新しい樹状細胞を入れ替え、3 週間共培養し、MOG35-55 ペプチド特異的 CD4T 細胞をクローン化する。制御活性の指標として、RFP が強陽性のものを選択する。この、MOG35-55 特異的制御性 T 細胞クローンを、EAE を誘導したマウスに系静脈投与し、免疫抑制効果があるかを確認する。

②MOG35-55 特異的制 Treg の T 細胞受容体シークエンス配列の決定（平成 27 年度）

次に、クローン化した MOG35-55 特異的制 Treg の全ゲノムシークエンス及びターゲッティングシークエンスを行い、このクローンの MOG35-55 特異的 T 細胞受容体配列(α鎖、β鎖)を決定する。

③CRISPR/Cas9 を用いてナイーブ CD4T 細胞の TCR 遺伝子座を MOG35-55 特異的配列に置換するノックインシステムの構築(平成 27 年度)

CTL と同様の手法で、CRISPR/Cas9 を用いてナイーブ CD4T 細胞の TCR 遺伝子座を MOG35-55 特異的配列に置換するノックインシステムを構築する。

④MOG35-55 特異的 Treg の誘導と免疫抑制効果の評価（平成 28 年度）

FoxP3^{RFP/+}マウスから単離したナイーブ CD4T 細胞に TCR に対するマルチプレックス gRNA と Cas9/Csy4 を組み込んだレンチウイルスベクターと MOG35-55 特異的 α 鎖、β 鎖のドナー配列を組み込んだレンチウイルスベクターを導入する。導入後、放射線照射した樹状細胞に

MOG35-55 ペプチドをパルスしてレンチウイルスベクターを導入した T 細胞と共培養を行う (1 週間に 1 回、 γ 線照射をした新しい樹状細胞を入れ替える)。制御活性の指標として、RFP が強陽性のものを選択する。クローン化に成功制御性 T 細胞は、全ゲノム解析もしくは PCR によって TCR の遺伝子配列を確認する。

最後に、得られた MOG35-55 特異的クローンを、EAE を誘導したマウスに系静脈投与し、免疫抑制効果があるかを確認する。

4. 研究成果

抗原特異的な免疫細胞を適切に誘導しそれらを有効に用いることによって、様々な疾患において新たな治療を行うことが可能であり、特になん細胞が持つ特異抗原に対する免疫を誘導することによって排除を行うがん免疫細胞療法が近年注目されている。本研究課題では、CRISPR/Cas9 システムを用いてナイーブ T 細胞の T 細胞受容体 α 鎖、 β 鎖のゲノム編集を行い、人為的にがん抗原特異的 CTL を作成する技術開発を行い、本細胞の抗腫瘍効果の検討を行なった。

まずナイーブ CD8+T 細胞に対するゲノム編集を実現するため、一般的な spCas9 および gRNA を導入したウイルスベクター、Plasmid ベクターを用いてゲノム編集を試みたが、遺伝子導入効率が非常に低く、これらの方法では実現できなかった。そこで in vitro 条件下で形成させた改良型 SpCas9 リコンビナントタンパク質/人工合成 gRNA 複合体を、電気穿孔法を用いて細胞内に導入する技術の開発を進めてきた。その結果、マウス CD8+T 細胞において超高効率で Cas9/gRNA 複合体を導入し、標的遺伝子のゲノム編集を可能とするゲノム編集技術の開発に成功した。一方、ヒト悪性黒色腫に対するがん抗原 human (h) gp100 ペプチドを抗原とし、C57BL/6 マウスに免疫を行い、得られた hgp100 特異的 CTL 集団から、hgp100 がん抗原特異的 TCR クローンを同定することに成功した。続いて前述のゲノム編集技術により得た TCR 欠損 CD8+T 細胞に対して、本 hgp100 がん抗原特異的 TCR 遺伝子を導入することで hgp100/H-2Db 反応性の CTL の作成に成功した。本細胞に対して B16メラノーマ細胞株を用いて in vitro, in vivo 条件下における抗腫瘍効果の検討の結果、本細胞は高い抗腫瘍活性を有することが明らかとなった。

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 11 件)

1. Maruzuru Y, Koyanagi N, Takemura N, Uematsu S, Matsubara D, Suzuki Y, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y. p53 is a Host Cell Regulator during Herpes Simplex Encephalitis. *J Virol.* 2016 Jul 11;90(15):6738-45. doi: 10.1128/JVI.00846-16. (査読あり)
2. Takemura N, Uematsu S. Isolation and Functional Analysis of Lamina Propria Dendritic Cells from the Mouse Small Intestine. *Methods Mol Biol.* 2016;1422:181-8. doi: 10.1007/978-1-4939-3603-8_17. (査読あり)
3. Kuroda E, Ozasa K, Temizoz B, Ohata K, Koo CX, Kanuma T, Kusakabe T, Kobari S, Horie M, Morimoto Y, Nakajima S, Kabashima K, Ziegler SF, Iwakura Y, Ise W, Kurosaki T, Nagatake T, Kunisawa J, Takemura N, Uematsu S, Hayashi M, Aoshi T, Kobiyama K, Coban C, Ishii KJ. Inhaled Fine Particles Induce Alveolar Macrophage Death and Interleukin-1 α Release to Promote Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Formation. *Immunity.* 2016 Dec 20;45(6):1299-1310. doi: 10.1016/j.immuni.2016.11.010. (査読あり)
4. Goto Y, Uematsu S, Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nat Immunol.* 2016 Oct 19;17(11):1244-1251. doi: 10.1038/ni.3587. (査読あり)
5. Kawano Y, Fukui C, Shinohara M, Wakahashi K, Ishii S, Suzuki T, Sato M, Asada N, Kawano H, Minagawa K, Sada A, Furuyashiki T, Uematsu S, Akira S, Uede T, Narumiya S, Matsui T, Katayama Y. G-CSF-induced sympathetic tone provokes fever and primes anti-mobilizing functions of neutrophils via PGE2. *Blood.* 2017 Feb 2;129(5):587-597. doi: 10.1182/blood-2016-07-725754. (査読あり)
6. 武村 直紀, 植松 智. Toll 様受容体を標的とした急性放射線性消化管症候群の新たな予防戦略. 臨床免疫 臨床免疫・アレルギー科 2016;66, 267-73. (査読なし)
7. 武村 直紀, 植松 智. 放射線誘導性細胞死が引き起こす臓器障害に対する自然免疫学的治療戦略. 実験医学増刊号 2016;34:110-15. (査読なし)
8. Inada M, Takita M, Yokoyama S, Watanabe K, Tominari T, Matsumoto C, Hirata M, Maru Y, Maruyama T, Sugimoto Y, Narumiya S, Uematsu S, Akira S, Murphy G, Nagase H, Miyaura C. Direct Melanoma Cell Contact Induces Stromal Cell Autocrine Prostaglandin E2-EP4 Receptor Signaling that Drives Tumor Growth, Angiogenesis and Metastasis. *J Biol Chem.* 2015 Oct 16. pii: jbc.M115.669481. [Epub ahead of print] (査読あり)

9. Matsuda H, Hosono K, Tsuru S, Kurashige C, Sekiguchi K, Akira S, Uematsu S, Okamoto H, Majima M. Roles of mPGES-1, an inducible prostaglandin E synthase, in enhancement of LPS-induced lymphangiogenesis in a mouse peritonitis model. *Life Sci*. 2015 Dec 1;142:1-7. doi: 10.1016/j.lfs.2015.10.008. (査読あり)
 10. Flores-Langarica A, Bobat S, Marshall JL, Yam-Puc JC, Cook CN, Serre K, Kingsley RA, Flores-Romo L, Uematsu S, Akira S, Henderson IR, Toellner KM, Cunningham AF. Soluble flagellin co-immunization attenuates Th1 priming to Salmonella and clearance by modulating dendritic cell activation and cytokine production. *Eur J Immunol*. 2015 Jun 2. doi: 10.1002/eji.201545564. [Epub ahead of print] (査読あり)
 11. Maruyama K, Fukasaka M, Uematsu S, Takeuchi O, Kondo T, Saitoh T, Martino M, Akira S. 5-azacytidine-induced protein 2 (AZI2) regulates bone mass by fine-tuning osteoclast survival. *J Biol Chem*. J Biol Chem. 2015 Apr 10;290(15):9377-86. doi: 10.1074/jbc.M114.631374. (査読あり)
- [学会発表] (計 17 件)
1. 植松智、消化管自然免疫からみた食物アレルギーの成立機構。(口頭)、第 4 6 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会シンポジウム、H27.7.3、東京(国内)
 2. 植松智、Resident myofibroblasts and eosinophils create a mutual activation loop for submucosal fibrosis in small intestine after abdominal irradiation。(ポスター)、Toll 2015、H27.10.2、マルベラ、スペイン(海外)
 3. 植松智、Acute and chronic radiation injury in small intestine。(口頭)、第 4 4 回日本免疫学会学術集会。シンポジウム、H27.11.20、札幌(国内)
 4. 植松智、粘膜免疫応答を誘導する次世代ワクチンの開発、口頭、一般財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所セミナー 招待講演、H28.5.23、香川県観音寺市(国内)
 5. 武村直紀、植松智、Development of a new vaccine strategy to induce antigen-specific immune responses in intestine、ポスター、第 24 回マクロファージ分子生物学国際シンポジウム、H28.6.4-5、東京都(国内)
 6. 植松智、慢性放射線腸障害における好酸球の必須の役割、口頭、第 40 回日本リンパ学会総会 シンポジウム発表、H28.6.24、東京都文京区(国内)
 7. 植松智、急性、慢性放射線腸障害における自然免疫の役割、口頭、第 53 回日本消化器免疫学会総会 特別講演、H28.7.14、大阪府大阪市(国内)
 8. 植松智、急性、慢性放射線腸障害におけるダイニングコードの解明、口頭、第 25 回日本 Cell Death 学会学術集会 シンポジウム発表、H28.9.10、東京都品川区(国内)
 9. 武村 直紀、植松 智。放射線性小腸繊維症は上皮細胞死を起因とする好酸球性炎症によって誘導される、ポスター、第 25 回日本 Cell Death 学会学術集会、H28.9.10。東京都品川区(国内)
 10. 植松智、Function of innate immune cells in intestine、口頭、SATREPS Kick-Off symposium、H28.9.27、アクラ、ガーナ(国外)
 11. Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Immunization with GM-CSF-induced RALDH2-expressing dendritic cells induce antigen-specific IgA and Th responses in intestine. 口頭、第 45 回日本免疫学会学術集会。H28.12.5。沖縄県宜野湾市(国内)
 12. Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Immunization with GM-CSF-induced RALDH2-expressing dendritic cells induce antigen-specific IgA and Th responses in intestine. ポスター、第 45 回日本免疫学会学術集会。2016.12.5。沖縄県宜野湾市(国内)
 13. 植松智、粘膜免疫応答を誘導する新規アジュバントの開発、口頭、第 10 回次世代アジュバント研究会シンポジウム発表、H29.1.24、大阪府豊中市(国内)
 14. Naoki Takemura, Satoshi Uematsu. Combination adjuvant containing TLR and Dectin-1 agonists strongly induces mucosal and systemic immunity. ポスター、第 10 回次世代アジュバント研究会。2017.1.24。大阪府吹田市(国内)
 15. 植松智、The first line of intestinal microorganism analysis、口頭、奈良先端科学技術大学院大学「宿主・微生物の生物間相互作用を考える会」にて招待講演、H29.2.6、奈良県生駒市(国内)

16. 植松智、急性、慢性放射線腸障害における自然免疫の役割、口頭、京都大学ウイルス・再生医学研究所セミナーにて招待講演、H29. 2. 10、京都府京都市（国内）

17. 植松智、Development of new mucosal adjuvant which can induce antigen-specific sIgA、口頭、The Inaugural Chiba University-UCSD Symposium on Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines: Impact on Mucosal Diseases and Global Health、H29. 2. 23 サンディエゴ、アメリカ（国外）

〔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

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/mucosa/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植松 智 (UEMATSU SATOSHI)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：50379088

(2) 研究分担者

なし（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし（ ）

研究者番号：

(4) 研究協力者

なし（ ）