

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04401

研究課題名（和文）RNA安定化機構を応用した腫瘍溶解ウイルスの口腔がんへの応用

研究課題名（英文）Applied of RNA stabilization system-based oncolytic virus to oral cancer

研究代表者

東野 史裕（Higashino, Fumihiro）

北海道大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：50301891

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新たに開発した腫瘍溶解アデノウイルスAd+AUの効果を検討した。Ad+AUは正常細胞に比べてがん細胞の方が効率よく複製し、さらに細胞死が誘導された。また、Ad+AUは臨床応用されているウイルスONYX-015よりも有効な腫瘍溶解ウイルスであることが示唆できた。Ad+AUの効果を動物を用いて検討した結果、Ad+AUは担癌モデルでも腫瘍溶解効果があることを解明した。さらに、抗がん剤とAd+AUとの併用効果を検討し、パクリタキセルなどと併用した場合、Ad+AUの抗がん活性が増強した。以上の結果より、Ad+AUは有用な腫瘍溶解ウイルスであることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、Ad+AUの腫瘍溶解効果を確立することができた。多くの種類の腫瘍溶解ウイルスが開発されたが、mRNAの安定化機構を応用したウイルスは我々独自の研究である。抗がん剤など、これまでのがんの治療法は、患者に対して苦痛や副作用が伴うことが多いが、Ad+AUを用いた治療法は、副作用がなく、使用法も簡便で、他のがん治療法との併用も容易なので、非常に有用な治療法になると期待できる。また、アデノウイルスは病原性が低く、遺伝子治療用のベクターとしての実績もあり、安全性が非常に高く、実用化しやすい。さらに、アデノウイルスは複製効率も高く、生産方法も簡便で安価なため、企業化の面でもメリットが高い。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effects of the newly developed oncolytic adenovirus Ad + AU. Ad + AU replicated more efficiently in cancer cells than in normal cells, and further induced cell death. Ad + AU was suggested to be an oncolytic virus that is more effective than the clinically applied virus ONYX-015. As a result of examining the effect of Ad + AU using animals, it was clarified that Ad + AU has an oncolytic effect even in a cancer-bearing model. Furthermore, the combined effect of the anticancer drug and Ad + AU was examined, and when used in combination with paclitaxel, the anticancer activity of Ad + AU was enhanced. These results indicate that Ad + AU is a useful oncolytic virus.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：アデノウイルス 口腔がん 腫瘍 溶解 ARE-mRNA

## 1. 研究開始当初の背景

### 腫瘍溶解アデノウイルス

腫瘍溶解ウイルスによるがんの治療法は近年急速に発展しており、アデノウイルスやヘルペスウイルスなど、ヒト細胞を宿主に複製するウイルスをがん細胞に感染、増殖させ、最終的にはがん細胞を死滅させるメカニズムを利用した治療法である。ウイルス学の進展、及び最近の分子生物学的技術の発達に伴い、大きなウイルスゲノム中の遺伝子も改変が可能になり、ウイルスの病原性を排除し、正常細胞では増殖できず、がん細胞では増殖できるウイルスが開発可能になった。現在、世界中で盛んに臨床研究が進められており、中国では遺伝子改変アデノウイルスがすでに実用化されており、アメリカでも腫瘍溶解効果を持つヘルペスウイルスが FDA に承認を得るまでになっている。今後、腫瘍溶解ウイルス療法は、外科的切除、抗がん剤、放射線照射などと同様ながん治療法の大きな柱となることが期待されている。

これまで、大きく分けて2タイプの腫瘍溶解アデノウイルスが作成されている。Type I はウイルス遺伝子の一部が欠失したアデノウイルスである。例えば、E1B55k 遺伝子を欠失したウイルスがこれにあたる。E1B55k タンパクは p53 に結合しウイルス感染時のアポトーシスを阻害しウイルス増殖を導くので、このウイルスは p53 に変異がない正常細胞では増殖できないが、変異型 p53 を持つがん細胞では増殖可能になり、がん細胞特異的に細胞を破壊できる。一方、type II はウイルスの増殖に最も重要な E1A 遺伝子の転写調節領域に、がん細胞特異的に活性化される転写調節領域(プロモーター)を挿入したウイルスである。前立腺がんでは特異的に発現する遺伝子のプロモーターを E1A 遺伝子上流に挿入し、前立腺がん特異的に増殖できるウイルスなどが開発されている。

### ARE-mRNA と細胞がん化

ポストゲノム時代をむかえた現在、様々な RNA と発がんとの関わりが指摘されている。AU-rich element (ARE)を持つ mRNA も細胞がん化との関連が注目されており、ARE-mRNA が核外輸送され安定化されると細胞がん化に寄与することを申請者を含む多くの研究グループが解明した。ARE はがん遺伝子など主に細胞の増殖に関わる遺伝子から転写される mRNA の 3' 非翻訳領域に存在するアデニンとウラシルに富んだエレメントで、ARE-mRNA は正常細胞では転写後すぐに分解されるが、ストレス等の刺激で一時的に核外輸送・安定化され、しばらくするとまた元の分解サイクルに戻る。そして、何らかの発がん刺激が細胞に加わると、ARE-mRNA は恒常的に安定化され、細胞がん化を誘発する。そして、申請者らは、口腔がん細胞でも ARE-mRNA が核外輸送・安定化されていることを確認した。

この現象を背景に、申請者は上述したような Type I や Type II などの既存のウイルスとは異なる、新しい理論基盤に基づく腫瘍溶解アデノウイルスを開発した。このウイルス(Ad+AU)は、アデノウイルスの複製に必須の E1A 遺伝子の 3' 非翻訳領域に ARE を持つため、正常細胞では E1A-ARE mRNA はすぐに分解されるのでウイルス増殖は制限されるが、ARE-mRNA が安定化されているがん細胞では E1A-ARE mRNA も核外輸送・安定化され、その結果アデノウイルスの増殖が起こり、がん細胞が破壊される。申請者は、平成 26 年度に採用された挑戦的萌芽研究により Ad+AU の開発に成功し、肺がん細胞など、いくつかのがん細胞でこのウイルスが効果を持つことを予備実験で確認した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、我々が開発した腫瘍溶解アデノウイルス Ad+AU が口腔がん及び多くの種類のがん細胞に対して腫瘍溶解効果を持つか検討することである。そのために Ad+AU が口腔がんやその他のがんの培養細胞や、ヌードマウスに移植したがんに対して有効か検討し、さらに、他のがん治療法との併用や、転移がんに対する効果など、臨床応用を想定した検討も加え、がんを標的とした Ad+AU の実用化のための基礎検討をする。また、ARE-mRNA が安定化されている口腔がん細胞でより特異的に腫瘍溶解効果を示す可能性があるハイブリッドウイルスを開発することも目的に加える。

## 3. 研究の方法

### (1) 口腔がん細胞への効果検証

#### 口腔がん及びその他のがん細胞に対する Ad+AU の効果

a. HSC2、HSC3、HSC4、Ca9.22、SAS 等の口腔がん細胞や、肺がん、子宮頸がん、などのがん細胞と、正常細胞に、Ad+AU を感染させ、感染後 24 - 48 時間後の増殖ウイルス数を titer 測定キット（クローンテック社の Adeno-X rapid titer kit など）で確定する。この実験で Ad+AU ががん細胞で増殖し、正常細胞ではその増殖が制限されることを確立させる。

b. 同様の細胞を用いて、XTT assay（Roche 社の Cell Proliferation kit II など）により細胞死を検討する。この検討によりがん細胞のほうがよりウイルス増殖後の細胞死が促進されることを確認する。

この研究から、Ad+AU が、各がんに対して効果があるか解明できる。

#### 既存の腫瘍溶解アデノウイルスと比較

現在、臨床応用されている ONYX-015 と Ad+AU の腫瘍溶解効果を比較する。

a. 上述の A と同様の方法で、ONYX-015 の口腔がんへの腫瘍溶解効果を検討し、Ad+AU と比較する。

b. ONYX-015 の効果がない、U2OS（骨肉腫）、MCF7（乳がん）細胞などを使い、A と同様の方法で Ad+AU の腫瘍溶解効果を検討し ONYX-015 のそれと比較する。

### (2) 動物実験

Ad+AU を用いて、ヌードマウスに移植したヒトのがん腫瘍に対する腫瘍溶解効果を検証する。

#### ヌードマウスに移植した口腔がんに対する効果

ヌードマウスの皮下に HSC3 などの細胞を移植し、形成できた腫瘍に Ad+AU を直接腫瘍内投与することにより腫瘍溶解効果を検討する。具体的には以下の様な手順で実験を行う。

a. ヌードマウス（athymic nu/nu: 6 週令）を購入し、1 週間順化（馴化）させる、b. 約 107 個程度の HSC3 を皮下に移植し経過観察する、c. 直径が 10mm 程度になったら腫瘍に直接 1010 virus particles の Ad+AU を投与する、d. 3 日間連続で投与し 2 日おきに腫瘍の体積を測定する、e. 3 ~ 4 週間後終了する。

時間経過とともに変化する腫瘍の大きさをグラフにし、コントロール（ウイルスが入っていない溶液を投与した群）と比較して、Ad+AU の腫瘍溶解効果を決定する。

#### Ad+AU の動態解析

投与した Ad+AU が、腫瘍中で増殖したか解析する。

a. で縮小した腫瘍を摘出し、増殖した Ad+AU の存在をウイルスタンパク（ヘキソタンパク）の抗体を用いて、免疫組織化学的に解析する。

### Ad+AU の効果及び安全性等を検討

- a.ヌードマウスの腹腔に口腔がん細胞を移植して腫瘍を形成し、Ad+AU を腹腔に投与し、 Kaplan-Meier 法により生存率を解析する。
- b.単回投与毒性試験を行う。  
ヌードマウスに皮下、腹腔もしくは尾静脈から Ad+AU を投与し、数日おきに体重を測定し続け、マウスに対する Ad+AU の毒性を検討する。

### (3) 臨床応用を想定した検討

他のがん治療法との併用を検証し、臨床応用を目指した検討を加える。

#### 抗がん剤との併用

がん細胞を用いて、Ad+AU とパクリタキセルなどの抗がん剤を投与し、腫瘍溶解効果が相乗的に活性化されるか検討する。

#### 放射線療法との併用

Ad+AU を感染させたがん細胞に、放射線照射し、腫瘍溶解効果が活性化されるか検討する。放射線照射により、ARE-mRNA が安定化されるので相乗効果が期待できる。

## 4. 研究成果

### (1) Ad+AU の複製能検討

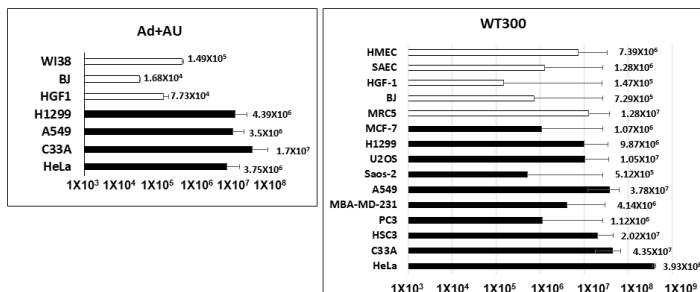


Figure 1 Ad+AUの複製能  
がん細胞と正常細胞での複製能の検討。単位はifu/ml。

Ad+AU のがん細胞と正常細胞での複製能を検討した。がん細胞では、H1299(肺がん)、A549(肺がん)、C33A(子宮頸がん)、HeLa(子宮頸がん)細胞で Ad+AU の増殖能は高く、正常細胞の WI38(肺線維芽細胞)、BJ(陰茎上皮)、HGF(歯肉線維芽細胞)細胞では低く、100 倍から 1000 倍くらい複製能に差があった(Fig. 1)。一方、野生型の 5 型アデノウイルス(WT300)で同様の解析を行うと、Ad+AU ほどがん細胞と正常細胞とで

その差がなかった。従って、Ad+AU 複製能は、がん細胞と正常細胞とでその差が大きいことが明らかになった。

### (2) Ad+AU の腫瘍溶解能検討

Ad+AU の腫瘍溶解能をがん細胞と正常細胞を用いて検討した。A549、H1299、C33A などのがん細胞では、低い MOI でも細胞死が CPE assay で認められたのに対して、正常細胞の BJ、WI38 細胞ではほとんど細胞は死ななかった(Fig. 2)。この結果は、Ad+AU ががん細胞特異的に細胞を溶解したことを示しており、Ad+AU が腫瘍溶解ウイルスとして有用であることを示している。

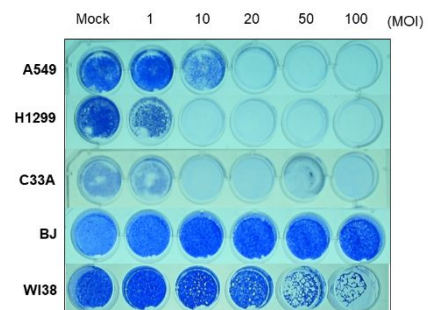


Figure 2 Ad+AUの腫瘍溶解能

### (3) Ad+AU と既存のウイルスとの比較

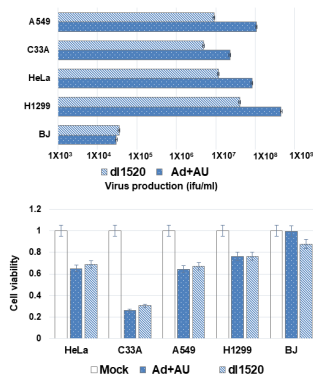


Figure 3 Ad+AUと既存の腫瘍溶解ウイルス(dl1520)のウイルス複製能(上)と細胞溶解能(下)との比較

これまでに E1B55k 遺伝子を欠失したアデノウイルス ONYX-015( dl1520 )が腫瘍溶解アデノウイルスとして知られている。このウイルスは E1B55k タンパクが宿主細胞の p53 と結合し、その機能を抑制することによりウイルス増殖を導くことを応用している。即ち、p53 の機能が欠失したようながん細胞では、p53 の機能を抑制する必要がないので、ONYX-015 が効率良く複製され、p53 が正しく機能する正常細胞ではその増殖が厳しく制限される。

そこで、Ad+AU と ONYX-015 との腫瘍溶解効果を比較するため、各種がん細胞及び正常細胞でのウイルス複製と、細胞溶解能を検討した。Fig. 3 に示すように、測定した全てのがん細胞で、Ad+AU の方が複製効率が高いことがわかった。特に、A549 細胞など、p53 遺伝子に損傷を持たない細胞で、よりその傾向が強かった。しかし、細胞溶解能に関しては、Ad+AU の方が若干強かったが、複製効率で見られたような差はなかった (Fig. 3)。以上の結果より、Ad+AU は既存の腫瘍溶解アデノウイルス ONYX-015 に勝るとも劣らない腫瘍溶解効果を持つことが示された。

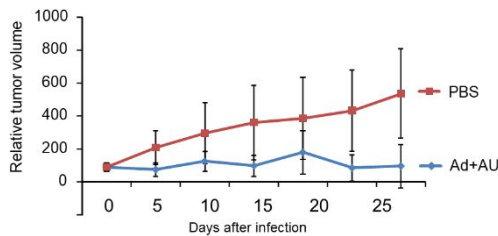


Figure 4 Ad+AUの動物実験

### (4)動物実験

次に、ヌードマウスに形成した、HeLa 細胞の腫瘍に対して、Ad+AU が溶解効果を持つか検討した。その結果、PBS を投与したコントロール群に比べて、Ad+AU を投与した群では明らかに腫瘍の体積が小さくなった (Fig. 3)。この結果は、Ad+AU が in vivo でも有効であることを示している。

### (5)腫瘍溶解アデノウイルスとパクリタキセルとの併用効果

次に、Ad+AU とパクリタキセルとの併用効果を検討した。パクリタキセル、ウイルス単独で処理したときよりも併用したときの方がウイルス複製効率が高く、同様に、細胞溶解能も併用した方が高かった (Fig. 5)。これらの結果は、パクリタキセルとウイルスの併用が、がん細胞溶解に有用であることを示しており、パクリタキセルに対して抵抗性を持つがん細胞でも Ad+AU を併用することにより、治療効果が期待できる可能性を示している。

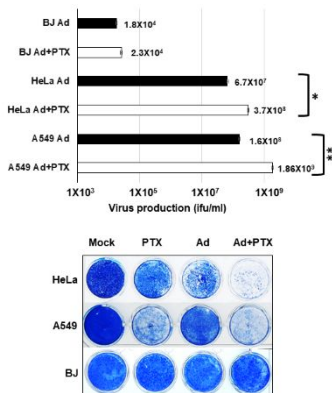


Figure 5 Ad+AUとパクリタキセル(PTX)のウイルス複製能(上)と細胞溶解能(下)

以上の検討より、Ad+AU は非常に有用な腫瘍溶解ウイルスであることが明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Ahmed I., Towfik Alam M., Yanagawa-Matsuda A., Hossain E., Kitamura T., Minowa K., Higashino F.	4. 巻 529
2. 論文標題 Enhanced oncolytic activity of E4orf6-deficient adenovirus by facilitating nuclear export of HuR.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 494-499
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mikawa Y., Towfik Alam M., Hossain E., Yanagawa-Matsuda A., Kitamura T., Yasuda M., Habiba U., Ahmed I., Kitagawa Y., Shindoh M., Higashino F.	4. 巻 12
2. 論文標題 Conditionally Replicative Adenovirus Controlled by the Stabilization System of AU-rich Elements Containing mRNA.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12051205.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hossain E., Habiba U., Yanagawa-Matsuda A., Alam A., Ahmed I., Towfik Alam M., Yasuda M., Higashino F.	4. 巻 12
2. 論文標題 Advantages of Using Paclitaxel in Combination with Oncolytic Adenovirus Utilizing RNA Destabilization Mechanism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12051210.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Habiba U, Hossain E, Yanagawa-Matsuda A, Chowdhury AFMA, Tsuda M, Zaman AU, Tanaka S, Higashino F.	4. 巻 12
2. 論文標題 Cisplatin Relocalizes RNA Binding Protein HuR and Enhances the Oncolytic Activity of E4orf6 Deleted Adenovirus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 E809
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12040809.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hatanaka T, Higashino F, Tei K, Yasuda M.	4. 巻 517
2. 論文標題 The neural ELAVL protein HuB enhances endogenous proto-oncogene activation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 330-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.07.089.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagawa-Matsuda A, Mikawa Y, Habiba U, Kitamura T, Yasuda M, Towfik-Alam M, Kitagawa Y, Minowa K, Shindoh M, Higashino F.	4. 巻 41
2. 論文標題 Oncolytic potential of an E4-deficient adenovirus that can recognize the stabilization of AU-rich element containing mRNA in cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 954-960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Habiba U., Kuroshima T., Yanagawa-Matsuda A., Kitamura T., Chowdhury A., Jehung J.P., Hossain E., Sano H., Kitagawa Y., Shindoh M., Higashino F.	4. 巻 369
2. 論文標題 HuR translocation to the cytoplasm of cancer cells in actin-independent manner.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Cell Res.	6. 最初と最後の頁 218-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Habiba U., Hida K., Kitamura T., Yanagawa-Matsuda A., Higashino F., Ito Y.M., Ohiro Y., Totsuka Y. and Shindoh M.	4. 巻 13
2. 論文標題 ALDH1 and podoplanin expression patterns predict the risk of malignant transformation in oral leukoplakia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 321-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2016.5379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jehung J.P., Kitamura T., Yanagawa-Matsuda A., Kuroshima T., Towfik A., Yasuda M., Sano H., Kitagawa Y., Minowa K., Shindoh M., Higashino F.	4. 巻 495
2. 論文標題 Adenovirus infection induces HuR relocalization to facilitate virus replication.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 1795-1800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hossain E, Higashino F.
2. 発表標題 Radiation therapy enhances the potential of oncolytic virus in the treatment of Osteosarcoma.
3. 学会等名 '21 AACR Radiation Science and Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤泰史、松田彩、間石奈湖、北村哲也、樋田京子、北川善政、東野史裕
2. 発表標題 新たに開発した腫瘍溶解アデノウイルスの効果の検討
3. 学会等名 第73回 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 養田稔、伊藤啓介、松田彩、北村哲也、鄭漢忠、東野史裕
2. 発表標題 破骨細胞の分化に対するRNA結合タンパクHuRの役割
3. 学会等名 第73回 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 養田稔、伊藤啓介、松田彩、間石奈湖、北村哲也、樋田京子、鄭漢忠、東野史裕
2. 発表標題 破骨細胞の分化・機能とRNA結合タンパクHuRの細胞質局在
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田彩、黒嶋雄志、北村哲也、東野史裕
2. 発表標題 アデノウイルスの感染によるP-bodyの形態変化とARE-mRNAの安定化
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hossain E, Habiba U, Kitamura T, Matsuda AY, Elora Hossain, Higashino F
2. 発表標題 Evaluation of the efficacy of newly developed oncolytic adenovirus.
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumihiro Higashino, Aya Yanagawa-Matsuda, Mohammad Towfik-Alam, Tetsuya Kitamura
2. 発表標題 Oncolytic potential of an E4-deficient adenovirus that can recognize the stabilization of AU-rich element containing mRNA in cancer cells.
3. 学会等名 第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東野史裕
2. 発表標題 新しいタイプの腫瘍溶解ウイルスの開発 腫瘍以外の疾患にも応用できるか
3. 学会等名 第50回北陸小児癌講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuda A., Mikawa Y., Kitamura T., Higashino F.
2. 発表標題 Oncolytic potential of an E4-deficient adenovirus.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jehung J. P., Kitamura T., Matsuda A., Higashino F.
2. 発表標題 Adenovirus infection regulates stress granules and P bodies.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ahmed I., Higashino F., Alam M. T., Kitamura T., Matsuda A., Minowa K.
2. 発表標題 Combination effect of oncolytic adenovirus with ethanol for human cancer cells.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田 彩、東野史裕、北村哲也、進藤正信
2. 発表標題 E4領域の遺伝子を欠失した新たな腫瘍溶解アデノウイルスの開発
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Habiba U, Kitamura T, Yanagawa-Matsuda A, Shindoh M, Higashino F
2. 発表標題 Evaluation of cytoskeleton dependent relocalization of HuR in cancer cells
3. 学会等名 第29回日本臨床口腔病理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金山純一、柳川-松田 彩、北村哲也、北川善政、東野史裕
2. 発表標題 腫瘍溶解アデノウイルスと5-FUとの併用効果の検討
3. 学会等名 第29回日本臨床口腔病理学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 改変アデノウイルス及びこれを含む医薬	発明者 2020/03/19	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/012196	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 眼内血管新生病または眼内増殖性疾患の治療または予防薬	発明者 2020/9/24	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-160184	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北村 哲也  (Kitamura Tetsuya)  (00451451)	北海道大学・歯学研究院・特任講師   (10101)	
研究分担者	松田 彩  (Matsuda Aya)  (60514312)	北海道大学・歯学研究院・特任助教   (10101)	
研究分担者	安田 元昭  (Yasuda Motoaki)  (90239765)	北海道大学・歯学研究院・准教授   (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------