

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07134

研究課題名(和文) 骨肉腫の腫瘍免疫誘導制御に関わる分子機構解明と新規がん免疫療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanisms involved in the regulation of tumor immunity in osteosarcoma

研究代表者

清水 孝恒 (Shimizu, Takatsune)

星薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：40407101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨肉腫には免疫療法が奏功せず、その分子機構解明が難治症例克服に必要なである。これまで独自の骨肉腫モデルとCRISPR-dCas9を用いたdropout screeningにより、骨肉腫が免疫回避するのに重要となる候補分子を抽出した。候補分子の発現を修飾した骨肉腫細胞を樹立し、C57BL/6野生型とSCIDマウスに移植し、野生型で特異的に腫瘍形成能が抑制される分子の絞り込みを行った。その結果、p53関連分子とアクチン結合タンパクは腫瘍免疫を阻害する可能性が示唆された。一方で、それら分子の発現低下によっても依然、原発巣や転移巣は形成され、今後は、腫瘍免疫側の疲弊に関係する分子機構の解明が課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨肉腫は免疫療法が奏功せず、その分子機構解明は、難治症例に対する有効な治療法開発に繋がる。本研究を通じて、腫瘍免疫回避に関わる骨肉腫側の分子(p53関連分子とアクチン結合タンパク)が明らかとなった。これらの分子は高発現により、腫瘍内のT細胞の減少と疲弊をもたらす可能性がある。さらなる検証を要するが、これらの結果は骨肉腫への効果的な腫瘍免疫療法確立に貢献すると考えられる。また、研究から派生し、変異型p53の骨肉腫病態における役割と転写制御に関する分子機構が解明された。さらに、nintedanibが新たな治療手段として使用できる可能性が示され、骨肉腫の新規治療法開発に貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Immunotherapy is not effective for osteosarcoma (OS), and elucidation of its molecular mechanisms is necessary to overcome refractory cases. Using our unique OS model and dropout screening, candidate molecules that are important for OS cells to evade the immune attack have been extracted. OS cells with modified expression of the candidate molecules were inoculated into C57BL/6 wild type and SCID mice to identify the molecules that were specifically involved in the decreased tumorigenicity in wild-type mice. The results indicated that p53-related molecules and an actin-binding protein might inhibit tumor immunity. Moreover, knockout of mutant p53 in OS cells decreased the primary lesion. However, primary and metastatic lesions still developed even with the reduced expression level of these molecules. Therefore, it is necessary to further narrow down of the promising candidate molecules and elucidate the molecular mechanisms related to the exhaustion of the tumor immunity.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：骨肉腫 腫瘍免疫 がん微小環境 転移巣

1. 研究開始当初の背景

骨肉腫は、若年者に発症が多い予後不良の難治性間葉系悪性腫瘍である。私たちは、これまでに、マウス骨髄ストローマ細胞から骨肉腫がん幹細胞モデル (AXT 細胞) を樹立した (*Oncogene* 29, 2010)。この細胞は免疫系が正常な個体 (C57BL/6) へ移植すると、2-3 週の短期で原発・転移巣を形成し、ヒト骨肉腫の病理・病態像を極めて模倣したマウスモデルである。

近年、各種悪性腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害薬が臨床的に大きな効果を上げている。しかし、骨肉腫では、阻害薬の臨床治験が行われているものの、顕著な奏功はみられていない (*Clin Cancer Res* 22, 2016, *Lancet Oncol* 18, 2017 など)。即ち、難治性骨肉腫では、腫瘍免疫誘導を阻害する機序の存在が示唆される。

以上の背景から、骨肉腫における腫瘍免疫誘導の制御に関与する分子機構の解明を目的として解析を行い、新たな治療法の確立を目指した。

2. 研究の目的

骨肉腫における腫瘍免疫抑制に関わるがん細胞側の因子を解明し、治療抵抗性骨肉腫に対する新規治療法の開発を目指す。本研究の基盤となる前研究において、CRISPR-dCas9 を用いた、sgRNA の library (Weissman Lab. (*Nature* 547, 2017)) を骨肉腫細胞に導入し、野生型 C57BL/6 マウスと C57BL/6SCID マウスで形成した腫瘍から gDNA を回収後、次世代シーケンサー (NGS) で残存する sgRNA を解析し両者で異なる遺伝子を抽出した。これらの候補分子をもとに、以下の事項を本研究の目的とした。

- 1) 骨肉腫細胞側に発現し、免疫担当細胞の機能制御に関わる候補遺伝子の抽出
- 2) 上記遺伝子発現修飾を行った骨肉腫細胞の樹立と腫瘍形成の検証
- 3) 腫瘍免疫抑制解除による新規治療法の開発

3. 研究の方法

[in vitro の解析] これまでの研究で独自に樹立したマウス骨肉腫細胞 (AXT, AX, A0 細胞)、マウス骨髄ストローマ細胞、ヒト骨肉腫細胞 (MG63, Saos2, U2OS) を用いた。

遺伝子の発現修飾は主に、レンチウイルス、レトロウイルスを用いた系で行った。組み換え DNA 実験に関しては、星薬科大学組み換え DNA 実験安全委員会にて承認を得て行った。ノックダウン細胞の作製は、Mission shRNA library (SIGMA-ALDRICH 社) を利用した。

変異型 p53 のノックアウト細胞は、lenti-CRISPRV2 プラスミドベクター (Addgene 社) に p53 に対する 2 種類の gRNA を組み込んだのち、レンチウイルスを介し、マウス骨肉腫細胞に感染させることで樹立した。薬剤、化合物や分子発現変化の細胞増殖への影響は、細胞を 96 穴培養皿に播種し、2 もしくは 3 日後に Cell Titer Glo kit (Promega 社) を用いて評価した。

遺伝子発現解析は、遺伝子発現修飾細胞や、薬剤添加など各条件下で培養した細胞から total RNA を回収し、網羅的遺伝子発現解析 (microarray) (Takara 社)、または、real time RT-PCR 法を用いて行った。タンパク発現解析は、各条件下で培養後の細胞を Laemmli バッファーで溶解しサンプル化したのちウェスタンブロット法で評価した。細胞表面抗原の発現や apoptosis の評価は、細胞を蛍光標識した抗原特異的抗体や AnnexinV-PI で染色したのち、フローサイトメトリー法を用いて評価した。

[in vivo の解析] マウスを用いた動物実験は、星薬科大学動物実験規定に従い、動物実験委員会の承認を得たうえで行った。

疾患モデル作成には、マウス骨肉腫細胞 (AXT 細胞, AX 細胞) や、AXT 細胞に遺伝子修飾を行った細胞を、イソフルラン麻酔下で C57BL/6 マウス (8-10 週齢、雌) 及び C57BL/6 SCID マウスの皮下 (側腹部) に移植した。治療効果の検討では、形成した骨肉腫から原発巣、肺転移巣を採取し、パラフィン包埋切片を作成して免疫染色を行った。肺転移巣や血中循環腫瘍細胞の定量化は、左肺と全血 200 μ L から total RNA を抽出し、相対的 GFP 発現量 (real time RT-PCR 法: GFP/Actb) を評価することにより行った。AXT 細胞は GFP を恒常的に強制発現しており、非がん細胞との鑑別が可能である。

4. 研究成果と考察

[dropout screening より抽出された分子の骨肉腫進展、腫瘍免疫に関する影響]

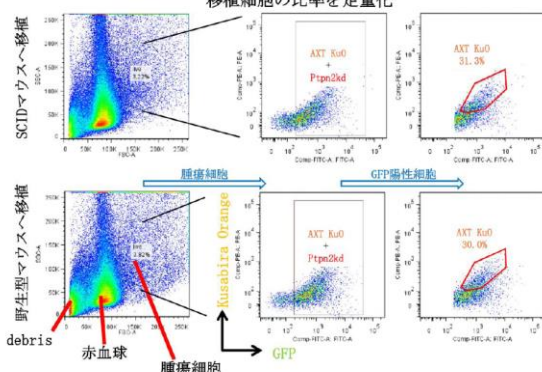
マウス骨肉腫 AXT 細胞を用いた検討では、免疫状態の異なる生体内環境下 (免疫が正常なマウス (野生型 C57BL/6 マウス) と T cell, B cell の機能がなく同系統の免疫不全マウス (C57BL/6 SCID)) における腫瘍形成の相違を比較することが可能である。これまで CRISPR-dCas9 を用いた、sgRNA の library (Weissman Lab. (*Nature* 547, 2017)) を骨肉腫細胞に導入し、WT と SCID で形成した腫瘍から gDNA を回収後、次世代シーケンサー (NGS) で残存する sgRNA を解析した (dropout screening)。そして、2 つの系統のマウスで遺伝子発現が異なる遺伝子を検討した結果、野生型で形成した腫瘍内で dropout し、腫瘍免疫回避に関連する可能性のある候補遺伝子が、細胞周期、Actin dynamics、代謝などに関するもので 6 2 種抽出された。本研究では、この候補遺伝子における腫瘍免疫における役割を解明する実験を行った。

1). 陽性対照として Ptpn2 を検討

本研究の基盤となった、dropout screening は他のがん種で先行例があり、抽出された分子の修飾により in vivo での抗腫瘍効果を上げている (*Nature* 547, 2017)。がん細胞の腫瘍免疫回避

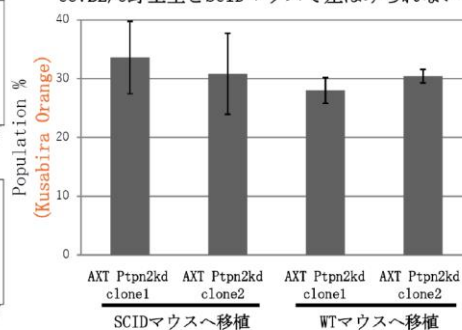
に、重要であることが示された TC-PTP (Ptpn2 遺伝子にコード) に関して、本研究でも陽性対照として機能するか検討を行った。もし、Ptpn2 をノックダウンした AXT 細胞と control 細胞を混合して移植した場合、野生型 C57BL/6 マウスでノックダウン細胞が減少し、一方、免疫不全マウスにおいて減少がなければ、先行報告と同様、Ptpn2 は骨肉腫においても腫瘍免疫の回避に働くことが示唆される。Ptpn2 を異なる 2 つの shRNA 配列を用いてノックダウンした細胞を樹立し、control 細胞には、移植後に識別可能なように、kusabira orange を発現させた (AXT KuO)。また、AXT 細胞は GFP を恒常的に強制発現しており、非がん細胞との鑑別が可能である。Ptpn2 ノックアウト細胞と control 細胞を等量混合し (6×10^5)、C57BL/6 マウス (n=3) と C57BL/6SCID (n=4) マウスへ移植した。移植後 7 日目に形成した腫瘍を回収し、コラゲナーゼ処理により細胞浮遊液を作成し、flow-cytometry で含有するノックダウン細胞と control 細胞の比率を定量化した (図 1)。その結果、野生型と SCID マウス移植における control 細胞と Ptpn2 ノックダウン細胞の比率に差が認められなかった (図 2)。このため、AXT 細胞においては、腫瘍免疫の回避に Ptpn2 が関わっていない可能性が示唆された。骨肉腫においては Ptpn2 以外の分子が腫瘍免疫回避に重要な可能性がある。

(図 1) C57BL/6野生型とSCIDマウスに形成された腫瘍を解析し、移植細胞の比率を定量化



(図 2)

C57BL/6野生型とSCIDマウスで差はみられない

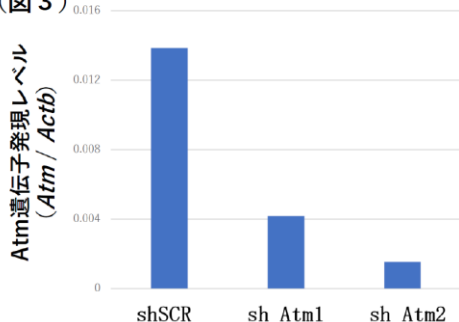


2). 抽出された分子のノックダウンによる腫瘍形成能の解析

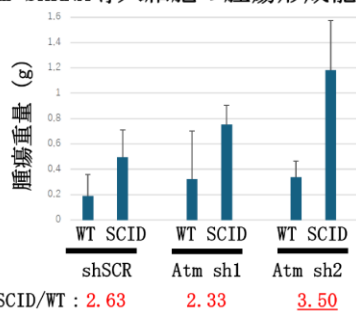
dropout screening から抽出された候補遺伝子 10 種に関し、shRNA を導入することによるノックダウン細胞を樹立した。ノックダウン細胞と control shRNA 導入細胞を用いて、in vitro の解析および、野生型 C57BL/6 マウスと C57BL/6 SCID の両者に移植後、腫瘍形成、肺転移巣を定量化する in vivo の比較解析を行った。以下に、Atm、アクチン結合タンパクの結果を示す。

DNA 傷害時に活性化し、p53 のリン酸化に関わる Atm が候補遺伝子として抽出されたため、骨肉腫腫瘍免疫に関する関与を解析した。AXT 細胞における Atm のノックダウン細胞を作成し (図 3)、移植 2 5 日後に評価を行った。control 細胞の腫瘍形成は、野生型マウスに比較し、C57BL/6 SCID マウスで約 2.6 倍腫瘍が大きかった (図 4)。

(図 3)



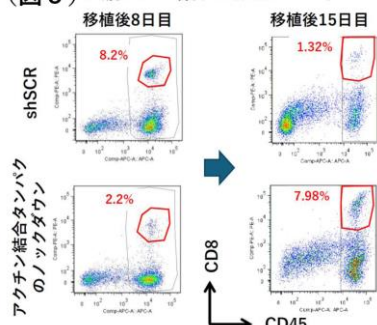
(図 4) Atm shRNA 導入細胞の腫瘍形成能



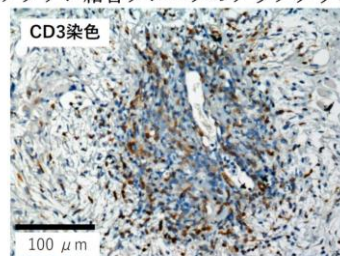
一方、Atm ノックダウン細胞では、より強いノックダウン効果の得られた sh2 細胞で、control 細胞と比較して、SCID マウス移植群に比較して、野生型マウスで腫瘍形成が抑制された。Atm のシグナル伝達経路として、p53 は重要であり、分子機構を解析する目的で、AXT 細胞における p53 の役割を解析した (結果を下記に記述)。Atm 自体の腫瘍免疫における役割は、追試を含めて引き続き継続している。

Atm と同様、ノックダウンした際に SCID マウス移植群に比較して、野生型マウスで腫瘍形成が抑制された遺伝子にアクチン結合タンパクがみられた。この分子に関しさらに解析を進めた結果、移植後 15 日目において、腫瘍血管に富んだ腫瘍が形成された際に、腫瘍内の CD8 陽性 T 細胞が、

(図 5) 腫瘍内 CD8 陽性 T 細胞の比率



(図 6) 小さい腫瘍には T 細胞が集簇
アクチン結合タンパクのノックダウン



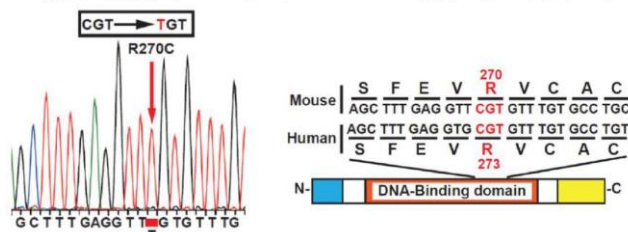
control 細胞では減少しているのに対し、ノックダウン細胞由来の腫瘍では保たれていることが示唆された (図 5)。また、ノックダウン細胞由来の小さな腫瘍では T 細胞の集簇がみられ、腫瘍免疫が働いている可能性が示唆された (図 6)。現在、さらにこの分子の腫瘍免疫回避における役割を解析中である。

抽出された候補遺伝子に関して、引き続き検討を行っているが、解析の経過から、腫瘍形成に伴い、PD-1 を高く発現するなど T 細胞の疲弊化が明らかとなった。このため、今後の解析では、抽出された分子が、腫瘍免疫の疲弊化にどのように関わるか、その分子機構の解明の重要性が浮き彫りとなった。

【変異型 p53 の骨肉腫進展、腫瘍免疫に関する影響】 (図は Cells 誌, 11:3614, 2022 を改変引用)

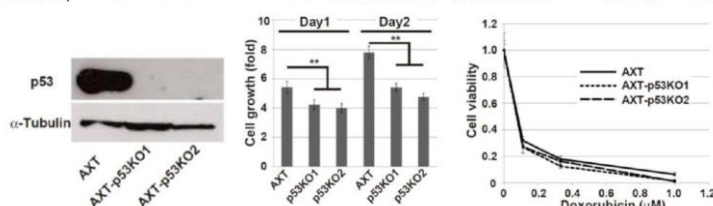
上記で解析結果を示した Atm をはじめ、抽出された複数の分子には、過去の報告で p53 と関連が示唆されたものが含まれていた。そこで、AXT 細胞における p53 の腫瘍免疫への影響を含めた骨肉腫形成への関与を解析した。AXT 細胞は変異型 p53 を有しており、正常の機能を喪失していた。変異は一塩基置換によりアミノ酸置換 R270C が起こっていた。この変異はヒトの悪性腫瘍で 2 番目に多くみられる R273C と同じく DNA 結合領域に存在する (図 7)。

(図 7) AXT細胞は変異型p53を有し、ヒトでは2番目に多い変異である



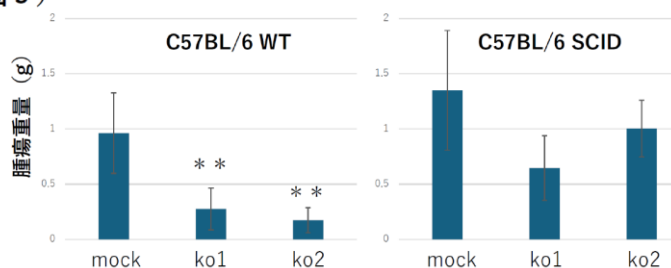
変異 p53 の骨肉腫腫瘍形成に与える影響、腫瘍免疫への関与、そしてその分子機構を解析するため変異 p53 を CRISPR-Cas9 によりノックアウト (KO) した。KO 細胞の *in vitro* における細胞増殖は親株に比較してやや低かった。一方、doxorubicin の感受性は変化しなかった (図 8)。

(図 8) 変異型p53をノックアウトし、細胞増殖、抗腫瘍薬への感受性を検証



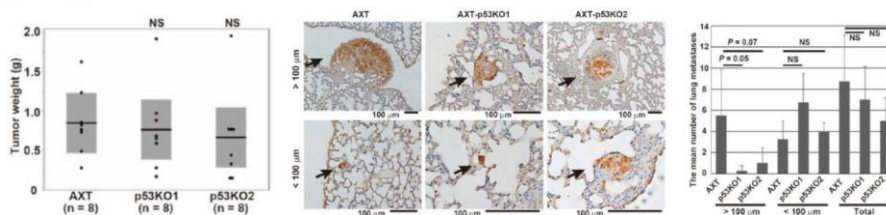
親株 AXT 細胞と変異 p53KO 細胞を野生型マウスに移植した結果、KO 細胞由来の骨肉腫は親株由来に比較して小さかった。一方で、SCID マウスに移植した結果と比較すると、親株由来の腫瘍重量を 1 とし、KO 細胞では 1.5~4 倍大きな腫瘍の形成がみられた (図 9)。即ち、変異 p53 が腫瘍免疫を抑制する可能性が示唆されるが、現在さらに検討を進めている。

(図 9) 免疫不全マウスへの移植では腫瘍形成は大きくなる傾向がある



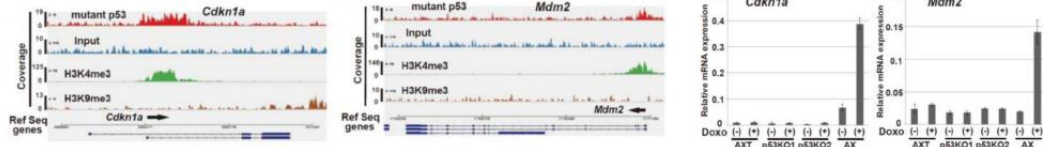
一方、細胞増殖を促進する可能性が明らかになったが *in vitro* での浸潤能、*in vivo* での転移能には影響をもたないことが示唆された (図 10)。転移能の評価では、親株と KO 細胞の原発巣が同じ大きさになってから、肺転移巣を定量化した。

(図 10) 肺転移巣の形成に関する変異型p53の関与はみられなかった



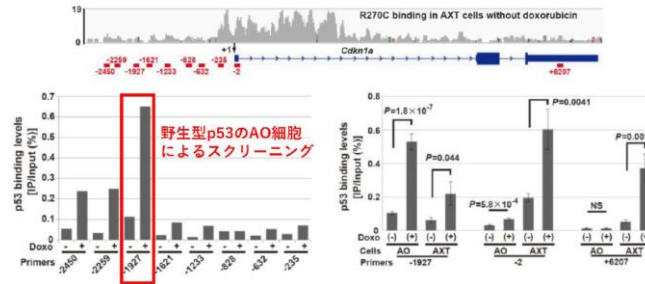
ChIP-seq 解析から変異 p53 は転写標的のプロモーター域周辺に結合していた (図 11)。しかし、変異 p53 は正常の転写活性をもたず、DNA 傷害時において、AXT 細胞における p21、Mdm2 の上昇はみられなかった (図 12)。

(図 1 1) ChIP-seq解析によるR270C変異型p53のDNA結合の評価 (図 1 2) R270C変異型p53は転写活性を示さない



ChIP assay の結果、変異 p53 は DNA には結合することが確認された。しかし、DNA 傷害時に転写活性に必要とされる結合部位には野生型 p53 と比較して結合量が少ないことが明らかとなった (図 1 3)。このことから、変異型 p53 は骨肉腫において、転写活性を喪失し、腫瘍抑制因子の機能は果たさないものの、腫瘍の浸潤、転移能を高めることはないことが明らかとなった。腫瘍免疫の活性化をもたらす可能性も示唆され、今後のさらなる検討が必要である。以上の変異 p53 の生物学的意味、分子機構に関する知見は Cells 誌に発表した。

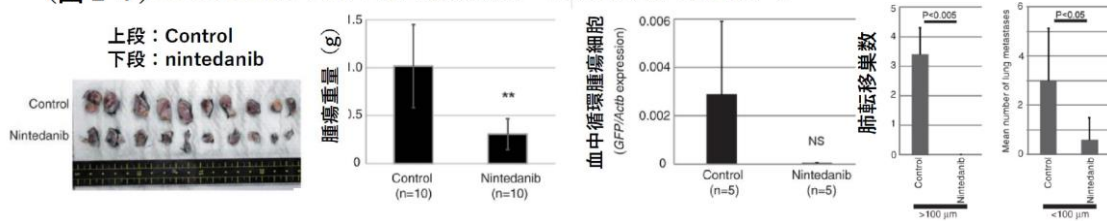
(図 1 3) ChIP-qPCRによる野生型p53とR270C変異型p53のDNA結合量の評価



[nintedanib の骨肉腫治療応用への可能性] (Oncology Letters 誌, 27:123, 2024 を改変引用)

dropout screening より抽出された分子には、線維芽細胞増殖因子 (FGF) ファミリーのシグナル伝達経路に関与が示唆されるものが含まれていた。そこで、AXT 細胞における FGF 受容体シグナル伝達の阻害が、腫瘍免疫活性化に関わるかどうか、分子標的療法薬を用いて治療効果を検証した。FGFR を阻害する nintedanib は、単剤投与により骨肉腫形成、転移を抑制した (図 1 4)。nintedanib は、標的分子である PDGFR の活性化を in vivo で抑制していた。

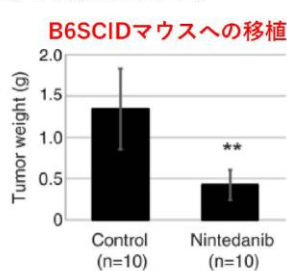
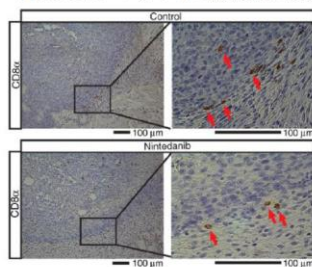
(図 1 4) nintedanibは単剤で骨肉腫原発巣・転移巣形成を抑制する



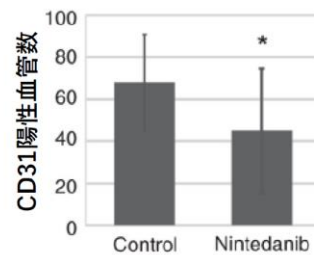
一方、nintedanib の in vitro での増殖抑制効果は弱く、腫瘍微小環境への影響が示唆された。しかし、nintedanib 投与群でも腫瘍への T 細胞浸潤は依然として低く、腫瘍形成の抑制は、B6SCID マウスと野生型マウスにおける腫瘍抑制効果は同程度であり、腫瘍免疫への影響は否定的であった (図 1 5)。解析の結果、腫瘍形成能の抑制は主に、腫瘍血管形成の抑制によるものであった (図 1 6)。

nintedanib は、肺線維症へすでに臨床応用されており、新規骨肉腫治療薬として活用できる可能性がある (Oncology Letter 誌に発表)。

(図 1 5) nintedanibは細胞傷害性T細胞の誘導を増加させない。B6SCIDマウスに形成した腫瘍でも効果を示す。



(図 1 6)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tanaka Kenichi, Kondo Takashige, Narita Michiko, Muta Takeru, Yoshida Sara, Sato Daisuke, Suda Yukari, Hamada Yusuke, Shimizu Takatsune, Kuzumaki Naoko, Narita Minoru	4. 巻 16
2. 論文標題 Cancer aggravation due to persistent pain signals with the increased expression of pain-related mediators in sensory neurons of tumor-bearing mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-023-01001-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Takatsune, Sugihara Eiji, Takeshima Hideyuki, Nobusue Hiroyuki, Yamaguchi Rui, Yamaguchi-Iwai Sayaka, Fukuchi Yumi, Ushijima Toshikazu, Muto Akihiro, Saya Hideyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Depletion of R270C Mutant p53 in Osteosarcoma Attenuates Cell Growth but Does Not Prevent Invasion and Metastasis In Vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3614 ~ 3614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11223614	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 Shimizu Takatsune, Sagara Atsunobu, Fukuchi Yumi, Muto Akihiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Single agent nintedanib suppresses metastatic osteosarcoma growth by inhibiting tumor vascular formation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 123-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2024.14254	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 Ikeda Hiroko, Yamagishi Aimi, Yonemochi Naomi, Yamamoto Shogo, Shimizu Takatsune, Muto Akihiro, Waddington John L., Kamei Junzo	4. 巻 in press
2. 論文標題 Keratinocyte-Derived Cytokine in the Hippocampus Disrupts Extinction of Conditioned Fear Memory in Tumor-Bearing Mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-024-03992-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 清水孝恒、杉原英志、信末博行、山口さやか、武藤章弘、佐谷秀行
2. 発表標題 R270C型のp53変異体は転写活性を失うも、骨肉腫の生体内進展には寄与しない
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水孝恒、木村聖美、武藤章弘、佐谷秀行
2. 発表標題 骨肉腫に対するMEK阻害療法の検証
3. 学会等名 第53回 日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村聖美、杉原英志、山口さやか、信末博行、サンペトラオルテア、大槻雄二、武藤章弘、佐谷秀行、清水孝恒
2. 発表標題 Investigation of therapeutic potential of MEK inhibition in osteosarcoma
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝恒
2. 発表標題 骨肉腫悪性化の分子基盤探索と薬物治療開発
3. 学会等名 2021年度 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水孝恒、木村聖美、杉原英志、信末博行、武藤章弘、佐谷秀行
2. 発表標題 骨肉腫腫瘍免疫の解析、新規免疫療法開発のための解析モデル基盤形成
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上瀧萌、國富晴子、清水孝恒、サンペトラオルテア、植野さやか、佐谷秀行、信末博行
2. 発表標題 転写調節因子MKL1は間質細胞からがん関連線維芽細胞への転換を制御する
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 信末博行、清水孝恒、上瀧萌、住吉清香、近藤由佳、山田勢至、塚本徹哉、佐谷秀行
2. 発表標題 ROCK阻害薬ファスジルは治療抵抗性骨肉腫細胞において化学療法による抗腫瘍効果を高める
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水孝恒、市川紗衣、市川穂菜美、唐鎌理子、高橋佑果、滝澤史織、飛田朱里、武藤章弘
2. 発表標題 ニンテグニブは骨肉腫の原発巣と転移巣の形成を抑制する
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水孝恒、市川紗衣、市川穂菜美、福地由美、武藤章弘
2. 発表標題 線維化抑制薬ニンテグニブは骨肉腫の生体内進展を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 成田年、加藤良規、清水孝恒、鳥越一宏	4. 発行年 2022年
2. 出版社 京都廣川書店	5. 総ページ数 327
3. 書名 統合分子薬理学vol.2 がんと緩和の分子レベル治療	

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap 清水孝恒 https://researchmap.jp/shimizutakatsune

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

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
---------	---------