

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462846

研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌に対するインテグリン機能を標的とした浸潤・転移抑制療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of anti-invasion/metastasis therapy targeting integrin-related molecules in oral squamous cell carcinomas

研究代表者

河野 憲司 (kawano, Kenji)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：50214664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平上皮癌に対する浸潤・転移抑制療法の確立を目的として、口腔扁平上皮癌におけるintegrin-linked kinase (ILK)、ラミニン5、hypoxia-induced factor 1 (HIF 1)、Her3/ErbB3の発現を検索した。ILKは67%の症例で過剰発現を示し、癌細胞の細胞膜上または細胞質内に局在していた。ILKはラミニン5と局在が一致せず、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンからのシグナル伝達への関与は小さいと考えられた。またILK過剰発現は浸潤態度、治療転帰と明らかな関連を示さなかった。現時点で、ILKをターゲットとした新規治療の可能性は見い出していない。

研究成果の概要(英文)：This research project aims at the establishment of anti-invasion/metastasis therapy against oral squamous cell carcinomas (OSCC). OSCC of the tongue and oral floor were examined for expression of integrin-linked kinase (ILK), laminin 5, hypoxia-induced factor 1 (HIF 1) and Her3/ErbB3. ILK was overexpressed in 67% of OSCC, and it was localized on cell membrane or in cytoplasm of cancer cells. Since ILK did not co-localized with laminin 5 in most of tumors, it was likely that ILK did not mediate the out-in signal via  $\alpha 3 \beta 1$  integrin. When ILK overexpression was compared with T classification, invasion pattern of cancer cells and treatment outcome, no clear correlations were observed between ILK and all of these factors. In conclusion, no molecular basis of the possibility of a novel molecular therapy targeting ILK has not been obtained yet.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔扁平上皮癌 浸潤・転移抑制療法 integrin ILK laminin 5 HIF 1 Her3/ErbB3

## 1. 研究の目的

接着分子群（主にインテグリンとカドヘリン）の相互作用の面から口腔扁平上皮癌の浸潤・転移機序を解明し、細胞外マトリックスからインテグリンを介して細胞内へ伝達されるシグナルの標的とした新しい癌治療法（浸潤・転移抑制療法）を確立することを目的とする。

## 2. 研究開始当初の背景

頸部リンパ節転移は口腔扁平上皮癌の予後を左右する重要な因子である。われわれは舌癌 140 例を分析し、頸部リンパ節転移が舌癌の独立する予後因子であることを報告した<sup>1)</sup>。従って口腔扁平上皮癌のリンパ節転移が成立するまでの浸潤・転移機序を解明し、その過程を抑制することが治療成績向上のための戦略のひとつとして注目される。

口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移が成立するには、まず癌細胞が癌巣から離脱し、細胞外マトリックスの中を移動してリンパ管内へ侵入する。次にリンパ管内で浮遊状態となった癌細胞は anoikis を回避して生存し、最終的にリンパ節に定着・増殖して転移巣を形成する。

この前半の過程について、われわれは口腔扁平上皮癌細胞表面の  $\alpha 3 \beta 1$  インテグリンが細胞外マトリックスのひとつであるラミニン 5 と結合すると、癌細胞の運動能が亢進し、同時にカドヘリンによる細胞間接着が減弱して癌細胞が分散することを示した<sup>2)</sup>。さらにラミニン 5 の高発現症例は有意にリンパ節転移の頻度が高かった<sup>3)</sup>。

転移過程後半においては、口腔扁平上皮癌細胞はリンパ管の中で浮遊状態となり足場を失うが、カドヘリンの働きにより OSCC 細胞は細胞集塊を作ることで anoikis を回避した<sup>4)</sup>。

このような所見から口腔扁平上皮癌細胞の浸潤・転移過程では、インテグリンによる細胞-ECM 間接着とカドヘリンによる細胞-細胞間接着が巧妙に相互作用しながら、癌細胞の運動能、生存能をコントロールしていることがわかる。

本研究ではインテグリンシグナルが最初に伝達されるタンパクである ILK (integrin-linked kinase) に注目した。ILK は  $\beta 1$  または  $\beta 3$  インテグリンサブユニットの細胞内領域に結合する<sup>5)</sup>。さらに ILK は E カドヘリンの発現抑制や anoikis 抑制などの働きをもち、癌細胞の浸潤・転移と深く関わっている<sup>6, 7)</sup>。また低酸素環境で誘導される HIF 1 $\alpha$  (hypoxia-induced factor 1 $\alpha$ ) が ILK 発現を亢進することが知られている<sup>8)</sup>。*in vitro* 細胞分散モデル<sup>2)</sup>を用いて  $\alpha 3 \beta 1$  インテグリンシグナルによる E カドヘリン細胞間接着の解除過程における ILK の役割を調べ、さらに口腔扁平上皮癌の臨床組織も用いて、免疫組織染色により ILK、ラミニン 5、HIF 1 $\alpha$  の発現を検索し、癌細胞の浸潤との関連を明らかにする。

### 引用文献：

1) Kawano, K. et al. Intratumoral expression of thymidylate synthase is an independent predictor of prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue: results from a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 35:258-264, 2006

2) Kawano, K. et al. Engagement of integrin  $\alpha 3 \beta 1$  in disruption of intercellular adhesion. *Exp Cell Res* 262:180-196, 2001

3) Kawano, K. et al. Predictive value of laminin-5 and membrane type 1-matrix metalloproteinase expression for cervical lymph node metastasis in T1 and T2 squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Head and Neck* 28:525-533, 2006

4) Kawano, K. et al. Roles of N-cadherin in invasion and metastasis of E-cadherin-negative oral squamous carcinoma cell lines. *ORAL ONCOLOGY* vol.10:171-174, 2005

5) Persad, S. et al. The role of integrin-linked kinase in cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews* 22:375-384, 2003

6) Tan, C. et al. Inhibition of ILK suppresses  $\beta$ -catenin-Lef/Tcf-dependent transcription and expression of the E-cadherin repressor, snail, in human colon carcinoma cells. *Oncogene* 20:133-140, 2001

7) Attwell, S. et al. The integrin-linked kinase suppresses anoikis. *Oncogene* 19:3811-3815, 2000

8) Chou, C.-C. et al. A novel HIF-1 $\alpha$ -integrin-linked kinase regulatory loop that facilitates hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer cells. *Oncotarget* 6:8271-8285 2014

## 3. 研究の方法

### 1) 口腔扁平上皮癌細胞株

当科で樹立した歯肉扁平上皮癌の細胞株 MOK201 のクローニングにより得られた細胞株 MOK205 と MOK215 を用いる。MOK205 は E カドヘリンを発現する細胞株、MOK215 は E カドヘリン発現がなく、N カドヘリンを発現する細胞株である。

これらの細胞は 10% 胎児ウシ血清 (FBS) 添加 D-MEM/F12 混合培地にて継代維持した。なお全ての実験は insulin-transferrin-selenium 添加 D-MEM/F12 培地で無血清下に行った。

### 2) 細胞外マトリックスプレート

・ラミニン 5 : OSCC 細胞株 SCC9 の産生する基質をコートしたプレート。  
・I 型コラーゲン : I 型 collagen (50  $\mu$ g/ml) をコートしたプレート。

### 3) 細胞集塊の作成

12 mg/ml poly 2-hydroxyethyl methacrylate (poly-HEMA) 溶液で処理した培養皿で口腔扁平上皮癌細胞を培養した。癌細胞は培養皿に接着せず、細胞同士が互いに接着して多数の細胞集塊を形成する。

### 4) 免疫組織学的染色

当科で治療を行った舌または口腔底原発の扁平上皮癌 42 例の生検または手術材料を用いた。検体を 10%ホルマリンにて固定後、パラフィン薄切切片を作成した。1次抗体の濃度、抗原賦活化処理は事項のとおりである。いずれの抗体も 4 $^{\circ}$ C、overnight で反応を行った。2次抗体で処理後、DABにて発色した。

### 5) 抗体

1次抗体：  
抗 laminin332(g2 鎖)抗体 : Chemicon 社 MAB19562、100 倍希釈、0.1%トリプシ溶液 30 分

抗 ILK 抗体 : Santa Cruz 社 sc-20019、100 倍希釈、pH6.0

citrate buffer autoclave 121°C 15分

抗 HIF-1α 抗体[EP1215Y] : Abcam 社 ab51608、100 倍希釈、pH6.0 citrate buffer autoclave 121°C 15分

抗 Her3/ErbB3 抗体(C-17) : Santa Cruz 社 sc-285、25 倍希釈、pH8.0 EDTA 溶液 15分沸騰

2 次抗体 :

ヒストファインジンプ ルステイン MAX-PO (M) : ニチレイ社

ヒストファインジンプ ルステイン MAX-PO (R) : ニチレイ社

#### 4. 研究成果

##### 1) 培養細胞株をもちいた研究

平成 26 年度に ILK ならびに関連分子の発現について MOK205 と MOK215 で違いがあるか否かを Western blot 法で検討した。明らかな違いを見出せず、実験を繰り返していたところ、長期休暇中に研究室の-90°Cディープフリーザーが故障し、保存細胞の移動が遅れた。このため凍結保存細胞株が障害を受け、増殖不良となった。その後、障害を受けた細胞株から実験に使用可能な細胞を採取する必要が生じ、長期間の実験中断を余儀なくされた。

さらに平成 27 年度には CO<sub>2</sub> インキュベーターの故障のために、培養槽内の CO<sub>2</sub> 濃度が不安定となり、細胞の維持が困難となった。

現在、ディープフリーザーと CO<sub>2</sub> インキュベーターは講座研究費から予算を捻出して、研究再開ができるようになっているが、予定の実験計画が中断した状態である。

この間、研究目的に対するアプローチを病理組織学的手法に変更し、以下の研究を遂行した。

##### 2) 口腔扁平上皮癌における ILK および関連分子の発現

###### (1) 健常口腔粘膜上皮における LIK とラミニン 5 の発現

ILK は主に有棘層に弱い陽性所見を示した。ラミニン 5 は基底膜に一致して陽性である(図 2)。

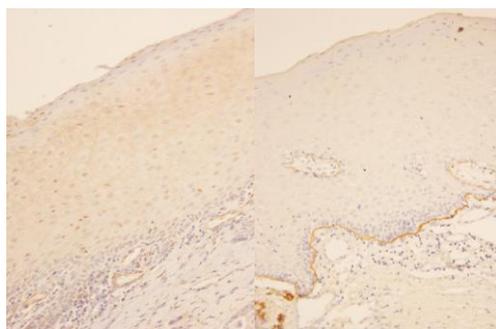


図 2 健常口腔粘膜上皮 右 : ILK、左 : ラミニン 5

###### (2) 口腔扁平上皮癌における ILK の発現

対象症例 42 例全てで ILK の評価が可能であった。

ILK は癌細胞の細胞膜に一致して局在するもの、細胞質が陽性の癌細胞が散在性に分布するもの、細胞質陽性の癌細胞がび慢性に分布するものを認め(図 3)、42 例中 28 例で健常上皮に比べて発現が亢進していた。なお細胞質が陽性を示すものでは、細胞膜が陽性である症例も認めた(図 4)。

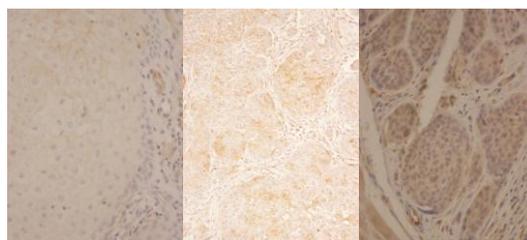


図 3 口腔扁平上皮癌における ILK の発現

左 : 細胞膜、中 : 散在性、右 : び慢性

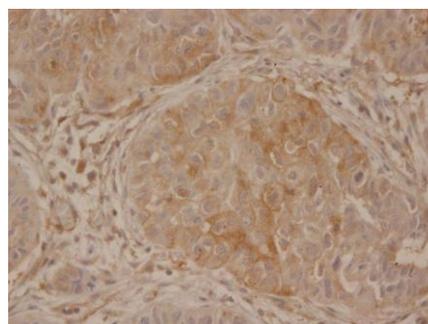


図 4 口腔扁平上皮癌における ILK 発現

細胞質および細胞膜が陽性の癌細胞が散在する。

###### (3) 口腔扁平上皮癌におけるラミニン 5 局在様式

対象症例 42 例全てでラミニン 5 の局在が評価できた。ラミニン 5 が癌胞巢の基底膜に一致して局在するもの、癌胞巢辺縁に陽性細胞が非連続性に分布するもの、癌胞巢辺縁に陽性細胞が連続性に分布するものを認め(図 5)、順に 6 例、13 例、23 例であった。

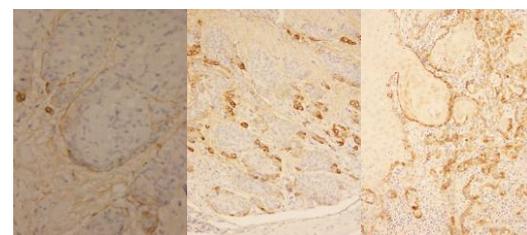


図 5 口腔扁平上皮癌におけるラミニン 5

左 : 基底膜、中 : 非連続性、右 : 連続性

###### (4) ILK 過剰発現とラミニン 5 局在の関連

次に LIK 過剰発現の有無とラミニン 5 の局在様式の関連を検討した(表 1)。

ILK 過剰発現の有無に関わらず、癌胞巢辺縁に連続性に陽性細胞が分布する症例を多く認め、両者間に明らかな相関性は認めなかった。

さらに同一癌胞巢における ILK とラミニン 5 の発現を検索したが、両者の発現部位は一致しなかった(図 6~図 8)。

しかし小胞巢がび慢性に浸潤する部位では、癌細胞は ILK とラミニン 5 の両方を発現していた(図 9)。

表 1 ILK 過剰発現とラミニン 5 局在様式の関連

	ラミニン 5 局在		
	基底膜	非連続性	連続性
ILK 過剰発現 (-)	1	7	6
(+)	5	6	17

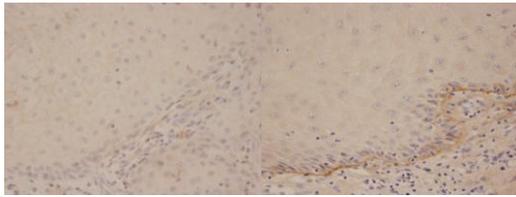


図 6 同一癌胞巣における ILK とラミニン 5 の発現  
左: ILK (細胞膜発現)、右: ラミニン 5 (基底膜発現)

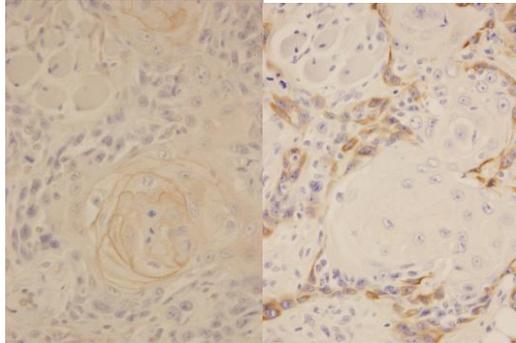


図 7 同一癌胞巣における ILK とラミニン 5 の発現  
左: ILK (細胞膜発現)、右: ラミニン 5 (連続性発現)  
ILK は癌胞巣中心部に、ラミニン 5 は胞巣辺縁部に陽性細胞を認める。

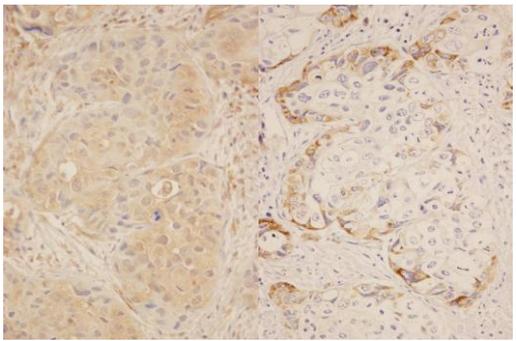


図 8 同一癌胞巣における ILK とラミニン 5 の発現  
左: ILK (び慢性発現)、右: ラミニン 5 (連続性発現)  
胞巣中心部の癌細胞は ILK のみに陽性である。

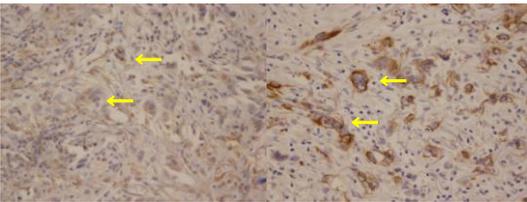


図 9 小胞巣のび慢性浸潤を示す部位  
左: ILK、右: ラミニン 5  
癌細胞は ILK とラミニン 5 の両方に陽性である。

(5) 健常口腔粘膜上皮、上皮性異形成、口腔扁平上皮癌における HIF 1 $\alpha$  の発現

健常口腔粘膜上皮と上皮性異形成における HIF 1 $\alpha$  の発現は図 10 示す。

口腔扁平上皮癌では対象症例 42 例中 33 例で評価できた。33 例中 23 例で癌細胞に HIF 1 $\alpha$  発現が見られた。一方、残り 10 例では明瞭な発現を認めなかった。

発現を認めた 23 例では、11 例は胞巣内に陽性癌細胞が散在性に、12 例はび慢性に分布していた(図 11)。び慢性分布を示すものでは、胞巣辺縁部の癌細胞の HIF 1 $\alpha$  発現は一定でなかった。

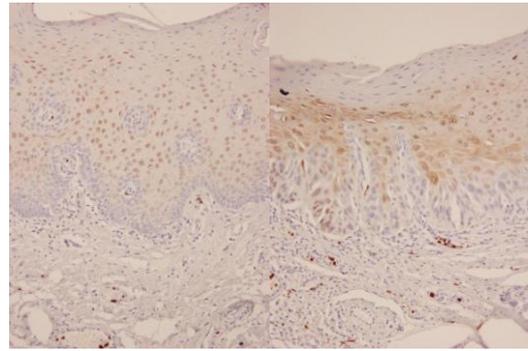


図 10 HIF 1 $\alpha$  の発現  
左: 健常口腔粘膜上皮、右: 上皮性異形成  
健常上皮の有棘細胞の核に陽性所見を認める。上皮性異形成では、さらに一部の有棘細胞の細胞質が陽性である。

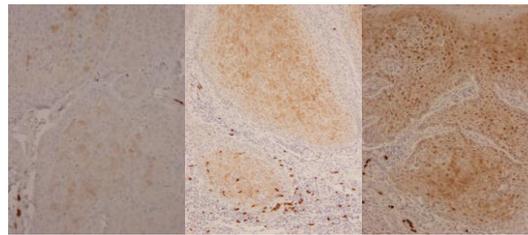


図 11 口腔扁平上皮癌における HIF 1 $\alpha$  の発現  
左: 散在性分布、中: び慢性分布、右: び慢性分布  
び慢性分布を示すものでは、胞巣辺縁部の癌細胞の HIF 1 $\alpha$  発現は様々である。

(6) 健常口腔粘膜上皮、口腔扁平上皮癌における Her3/ErbB3 の発現

Her3/ErbB3 は EGFR ファミリーのひとつで口腔扁平上皮癌の増殖に関与する。このタンパクの過剰発現は、低酸素環境下で HIF 1 $\alpha$  の発現亢進により惹起されることが報告されている (Huntsoe, J. O. et al. Oncogene, 2015)。そこで Her3/ErbB3 発現を検索し、HIF 1 $\alpha$  の発現と対比した。

まず健常上皮では有棘層に弱い発現を認めた(図 12)。

口腔扁平上皮癌では、対象症例 42 例中 38 例で評価ができた。Her3/ErbB3 は癌細胞の細胞質に陽性所見を呈し、38 例中 29 例で発現亢進を認めた。残り 9 例では有意な発現亢進は見られなかった。

発現亢進を認めた 29 例のうち 20 例では癌胞巣内に限局性に、残り 9 例ではび慢性に陽性であった(図 13)。

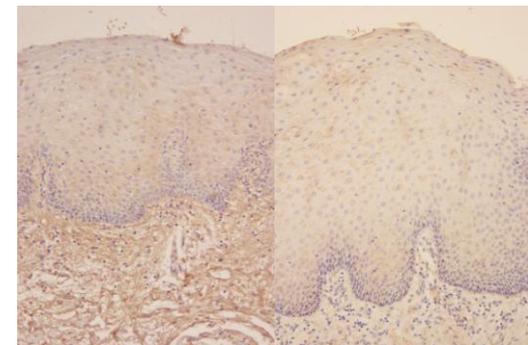


図 12 健常口腔粘膜上皮における Her3/ErbB3 の発現  
有棘層に弱い発現を認める。

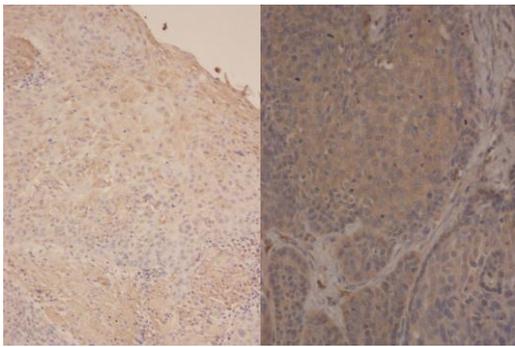


図 13 口腔扁平上皮癌における Her3/ErbB3 の発現  
左：限局性分布、右：び慢性分布 Her3/ErbB3 陽性  
癌細胞は限局性またはび慢性に分布している。

(7) HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 局在の関連

次に HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の両方の評価が可能であった口腔扁平上皮癌 33 例について、両者の局在様式を比較した。

まず癌周囲の上皮性異形成の部分では、基底細胞様細胞は HIF 1 $\alpha$  に陰性であったが、表層部の細胞は強い陽性所見を認めた (図 14、図 15)。Her3/ErbB3 も同部位に発現を認め、両タンパクの局在が一致していた (図 14、図 15)。口腔扁平上皮癌も HIF 1 $\alpha$  が発現する部位にほぼ一致して Her3/ErbB3 の発現を認めた (図 16~図 18)。

さらに両タンパクの発現様式を比較したところ、HIF 1 $\alpha$  の発現が強いほど Her3/ErbB3 の発現亢進を示す症例が多くなる傾向が捉えられた (表 2)。

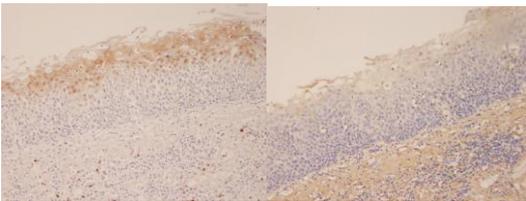


図 14 上皮性異形成における HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の局在  
左:HIF 1 $\alpha$ 、右:Her3/ErbB3  
HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の局在が一致している。

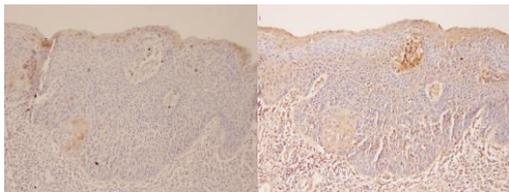


図 15 上皮性異形成における HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の局在  
左:HIF 1 $\alpha$ 、右:Her3/ErbB3  
両タンパクの局在が一致している。

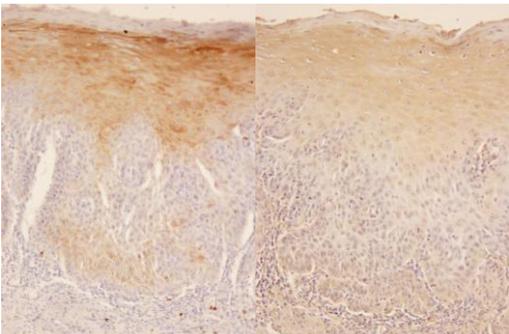


図 16 口腔扁平上皮癌における HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の局在  
左:HIF 1 $\alpha$ 、右:Her3/ErbB3  
HIF 1 $\alpha$  の発現部位に一致して Her3/ErbB3 の発現亢進を認める。両タンパクの局在が一致している。

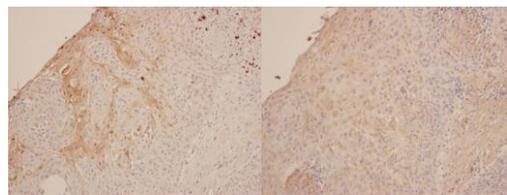


図 17 口腔扁平上皮癌における HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の局在  
左:HIF 1 $\alpha$ 、右:Her3/ErbB3  
HIF 1 $\alpha$  発現部位に一致して Her3/ErbB3 発現を認める。

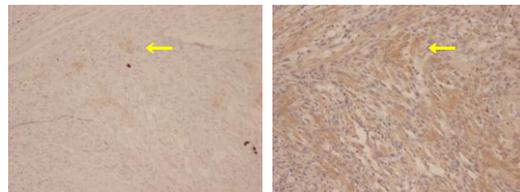


図 18 口腔扁平上皮癌における HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の局在  
左:HIF 1 $\alpha$ 、右:Her3/ErbB3  
HIF 1 $\alpha$  陽性細胞が Her3/ErbB3 発現亢進を示している。

表 2 口腔扁平上皮癌における HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の発現様式の比較

		Her3/ErbB3 発現亢進		
		(-) 5	(+) 限局性 4	(+) び慢性 1
HIF 1 $\alpha$ 発現	(-) 散在性	2	5	4
	(+) び慢性	1	9	2

(8) HIF 1 $\alpha$  と ILK の関連

HIF 1 $\alpha$  と ILK の局在が一致しているか否か、または発現様式に関連があるか否かを検索した。

まず局在については、症例により一致するもの (図 19) と、一致しないもの (図 20) がみられた。発現様式は、HIF 1 $\alpha$  の発現が強くなるほど ILK 過剰発現の割合が減る傾向であり (表 3)、既報告<sup>8)</sup>と一致しなかった。

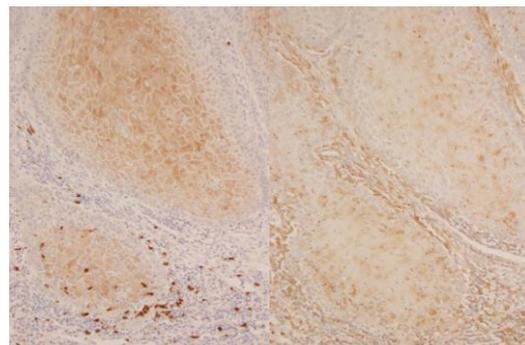


図 19 同一癌胞巣における HIF1 $\alpha$  と ILK の発現の比較  
左: HIF1 $\alpha$ 、右: ILK 両者の局在が一致している。

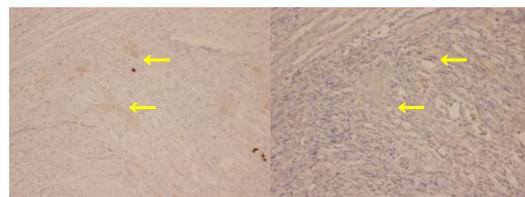


図 20 同一癌胞巣における HIF1 $\alpha$  と ILK の発現の比較  
左: HIF1 $\alpha$ 、右: ILK この症例では HIF 1 $\alpha$  発現部位に ILK の発現亢進は認めない。

表3 口腔扁平上皮癌におけるHIF 1 $\alpha$ とILKの発現様式の比較

		HIF 1 $\alpha$ 発現		
		(-)	(+) 散在性	(+) び慢性
ILK 過剰発現	(-)	3	4	5
	(+)	7	7	7

(9) ILK、ラミニン5、HIF 1 $\alpha$ 、Her3/ErbB3の発現と浸潤態度との関連

口腔扁平上皮癌の組織学的浸潤態度をexpansive型、intermediate型、infiltrative型の3型に分類し、ILK、ラミニン5、HIF 1 $\alpha$ 、Her3/ErbB3それぞれの発現との関連を検討した。

まずILKは、過剰発現症例と非過剰発現症例の間でinfiltrative型の比率に差をなかった。

ラミニン5については、陽性細胞が癌巣辺縁部に連続性に分布する症例は他の局在様式に比べてinfiltrative型の比率が高かった(表4)。

表4 ILK、ラミニン5の発現と組織学的浸潤態度の関連

		組織学的浸潤態度		
		expansive	intermediate	infiltrative
ILK 過剰発現	(-)	4	6	4(29%)
	(+)	3	18	7(25%)
ラミニン5	基底膜	2	4	0(0%)
	非連続性	2	9	2(14%)
	連続性	3	11	9(39%)

HIF 1 $\alpha$ とHer3/ErbB3については、両者とも発現例の方が非発現例に比べて、わずかながらinfiltrative型の比率が高い傾向であった(表5)。

表5 HIF 1 $\alpha$ 、Her3/ErbB3の発現と組織学的浸潤態度の関連

		組織学的浸潤態度		
		expansive	intermediate	infiltrative
HIF 1 $\alpha$ 発現	(-)	2	6	2(20%)
	(+) 散在性	3	7	1
	(+) び慢性	2	5	5(26%)
Her3/ErbB3	(-)	3	4	2(22%)
	(+) 限局性	3	12	5
	(+) び慢性	1	5	3(29%)

(10) ILK、ラミニン5、HIF 1 $\alpha$ 、Her3/ErbB3の発現と治療転帰との関連

対象症例42例のうち、無癌生存(A0)は29例、担癌生存(AC)は2例、原病死(DC)は10例、他病死(D0)は1例であった。それぞれの分子について評価可能であった症例数に応じて転帰をまとめた(表6)。

ラミニン5、HIF 1 $\alpha$ 、Her3/ErbB3では発現が強い症例ほど死亡症例(DC/AC)の比率が高かったが、ILKについては発現の違いによる死亡率の差は認めなかった。

表6 ILK、ラミニン5、HIF 1 $\alpha$ 、Her3/ErbB3の発現と転帰との関連

		転帰		
		A0	DC/AC	D0
ILK 過剰発現	(-)	10	3(27%)	1
	(+)	20	8(29%)	0
ラミニン5	基底膜	4	2	0
	非連続性	12	1(16%)	0
	連続性	14	8(36%)	1
HIF 1 $\alpha$ 発現	(-)	9	1(10%)	0
	(+) 散在性	8	3	0
	(+) び慢性	8	3(26%)	1
Her3/ErbB3	(-)	8	0(0%)	1
	(+) 限局性	14	6	0
	(+) び慢性	6	3(31%)	0

(11) ILKをターゲットとした治療戦略の可能性

口腔扁平上皮癌のリンパ節転移の予測因子であるラミニン5の発現亢進とILK過剰発現の間に明らかな関連はなく、 $\alpha 3\beta 1$ インテグリンを介する細胞内シグナル伝達におけるILKの関与を示す証拠を捉えることはできなかった。ILKは $\alpha 3\beta 1$ インテグリン以外のインテグリンからのシグナルを仲介しているものと考えられる。

またILKの過剰発現は癌細胞の浸潤態度、治療転帰と関連せず、今回の研究からはILKをターゲットとした口腔癌治療の可能性について十分な裏付けが得られなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計2件)

1) 河野憲司他、口腔扁平上皮癌における laminin 332 と integrin-linked kinase の発現, 第62回日本口腔外科学会, 平成29年10月20日~22日, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 発表予定

2) 河野憲司他、口腔扁平上皮癌における HIF 1 $\alpha$  と Her3/ErbB3 の発現とその臨床的意義, 第27回日本口腔粘膜学会, 平成29年9月8日・9日, 北海道大学学術交流会館(北海道・札幌市), 発表予定

[図書] (計0件)

[産業財産権] 出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

[その他] ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河野 憲司 (KAWANO KENJI)  
大分大学・医学部・教授  
研究者番号: 50214664

(2) 研究分担者

吉岡 俊一 (YOSHIOKA SHUN-ICHI)  
大分大学・医学部・客員研究員  
研究者番号: 20599659

高橋 喜浩 (TAKAHASHI YOSHIHIRO)  
大分大学・医学部・客員研究員  
研究者番号: 60347028

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし