

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：32660

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21115008

研究課題名(和文)非コードRNA作用マシナリーの医薬応用

研究課題名(英文)Medicinal Application of Functional Machinery for non-coding RNAs

研究代表者

和田 猛(Wada, Takeshi)

東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：90240548

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 95,600,000円、(間接経費) 28,680,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者の和田は、リン原子の立体が厳密に制御された光学活性ホスホロチオエートRNAの実用的合成法の開発に成功した。さらに、光学活性ホスホロチオエートRNAと相補的な塩基配列を有するRNAとの二本鎖形成能を調べ、リン原子の絶対立体配置がRNA二本鎖の熱力学的安定性に及ぼす効果を明らかにした。一方、研究分担者の竹下は、PS-siRNAのRNA分解酵素に対する安定性を検討し、PS結合はが1箇所ならばsiRNA配列の中央から3'末端側、光学活性体では、Rp体よりSp体、PS結合5箇所導入siRNAは、5'よりも3'末端側で安定性が向上し、生体へ投与した際もRNAi効果が高いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：A practical method for the synthesis of stereoregulated phosphorothioate RNA (PS-RNA) was established. By using novel nucleoside oxazaphospholidine monomers, various P-stereoregulated PS-RNAs including PS-siRNAs were successfully synthesized. Using the resultant PS-RNAs, we demonstrated that the PS-RNA with an all-Rp-phosphorothioate backbone formed a more stable duplex with the complementary RNA than the unmodified counterpart, whereas duplexes consisting of an all-Sp-PS-RNA or a stereo-random counterpart were significantly destabilized. The stability of PS-siRNA was assessed by treatment with RNA degradation enzymes. The siRNA harboring a single PS bond located from center to 3' side of its sequence and the Sp isomer of PS-siRNA showed higher stabilities compared with the Rp isomer. Furthermore, five consecutive PS bonds on the end of 3'-terminal side of siRNAs more contributed the stabilization of themselves and induction of RNAi activity on a mouse model of human breast cancer.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・生体関連化学

キーワード：非コードRNA 核酸医薬 ホスホロチオエートRNA 立体制御 siRNA がん

1. 研究開始当初の背景

siRNAをはじめとする非コード RNA を用いた核酸医薬の開発は、すでに臨床段階まで進んでおり、疾患に対する全く新しい治療法として大きな期待が寄せられている。一方で、核酸医薬の体内での安定性向上やデリバリー技術の確立など、解決されるべき課題も多い。研究代表者の和田は、合成可能な塩基配列に制限は有るものの、生体内で安定であり、核酸医薬として優れた性質を有するホスホロチオエート RNA (PS-RNA) の不斉合成に世界で初めて成功し、非コード RNA の医薬の医薬応用に突破口を開いた (*Org. Lett.* 2009)。一方、研究分担者の竹下は、独自にがん転位モデル動物および siRNA のデリバリー法を確立しており (*PNAS* 2005)、in vivo イメージング技術を駆使した非コード RNA 医薬の有効性、安全性に全臨床的解析を行う環境、技術を有していた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、非コード RNA 医薬の生体内における安定化に必須な、PS-RNA (図 1) の不斉合成法を実用レベルで確立し、ホスホロチオエート結合のリン原子の絶対立体配置が二本鎖形成能、生体内での安定性、核酸医薬の活性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。さらに、光学活性 PS-RNA を用いて非コード RNA の作用機序の解明を行い、その動作原理に基づいた優れた核酸医薬を創成することを目的とする。

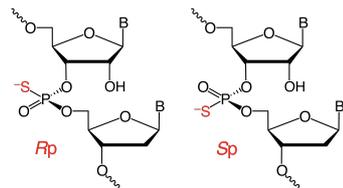


図 1. ホスホロチオエート RNA の立体異性体

3. 研究の方法

(1) **モノマーの立体選択的合成**: 長鎖 RNA の合成に適用可能な 2-シアノエトキシメチル (CEM) 基を 2'-水酸基の保護基として有する、リボヌクレオシド 3'-オキサザホスホリジンモノマーの立体選択的合成を検討した。

(2) **PS-RNA の立体選択的固相合成**: 立体化学的に純粋なモノマーを用い、4 種類の核酸塩基を有する光学活性ホスホロチオエート RNA の固相合成法を検討した。

(3) **光学活性 PS-RNA の物性評価**: 合成したリン原子の立体が制御された RNA を用い、相補的な塩基配列を有する RNA との二本鎖形成能を温度可変紫外吸収スペクトル (Tm 値の測定) により評価した。

(4) **PS-siRNA の RNase 処理による安定性および培養細胞における RNA 干渉効果の検討**: siRNA 溶液に RNase 溶液を添加し 37 に

てインキュベート後、3%アガロースゲル電気泳動にてインキュベーション時間毎の siRNA の残存を検討した。PS 結合導入 Luciferase siRNA (PS-Luc-siRNA) をリポソーム試薬によりヒト乳がん細胞株に導入し、48 時間後 RNA を抽出、cDNA を合成し、リアルタイム PCR 法にて Luc RNA の抑制効果を評価した。また、細胞からタンパクを抽出し Luc の発光抑制も評価した。

(5) **乳がんモデルマウスにおける PS-siRNA の RNAi 効果の検討**: ヒト乳がん細胞株をマウス乳腺に移植し、PS-Luc-siRNA を尾静脈から投与した。がん細胞における発光の抑制をイメージングにより評価した後、腫瘍および非がん組織を摘出、RNA を抽出し、Luc mRNA の発現および PS-Luc-siRNA の残存量を検討した。

4. 研究成果

(1) **モノマーの立体選択的合成**: CEM 基を 2'-水酸基の保護基として有する A, G, C, U の Rp および Sp 絶対立体配置を有するオキサザホスホリジンモノマー計 8 種類 (図 2) を高立体選択的に合成することができた。<sup>31</sup>P NMR による純度検定では、いずれのモノマーも立体化学純度は 99%以上であった。

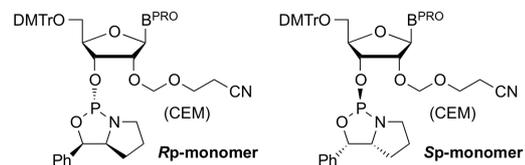


図 2. 2'-O-CEM オキサザホスホリジンモノマー

(2) **PS-RNA の立体選択的固相合成**: 立体化学的に純粋な 8 種類モノマーを用い、4 種類の核酸塩基を有する光学活性ホスホロチオエート RNA の固相合成を行い、縮合反応の立体選択性>99%でオリゴマー (12~21 量体) を合成することに成功した。

(3) **光学活性 PS-RNA の物性評価**: 合成したリン原子の立体が制御された 4 種類の塩基を含む RNA12 量体を用い、相補的な塩基配列を有する RNA と二本鎖を形成させ、Tm 値を測定した (図 3)。

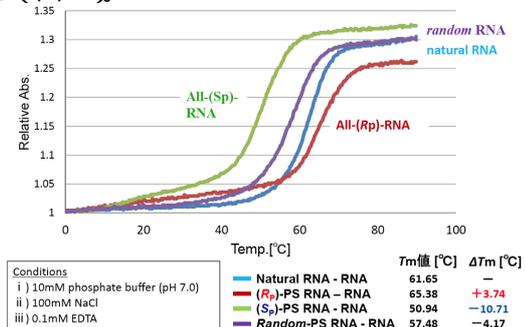


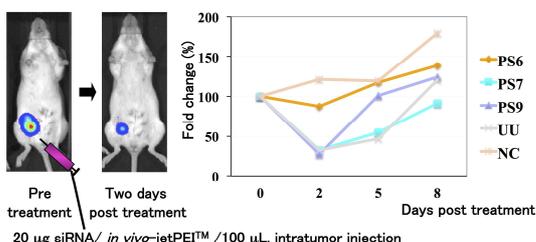
図 3. ホスホロチオエート RNA の二本鎖形成能

すべてのリン原子が Rp 体のオリゴマーは天然型の RNA 二重鎖よりも高い Tm 値を示した。一方、すべてのリン原子が Sp 体のオリゴマ

ーは天然型の RNA 二重鎖よりも低い Tm 値を示した。以上の検討により、リン原子の絶対立体配置が RNA 二本鎖の熱力学的安定性に及ぼす効果を明らかにすることができた。

#### (4)PS-siRNA の RNase 処理による安定性および培養細胞における RNA 干渉効果の検討:1

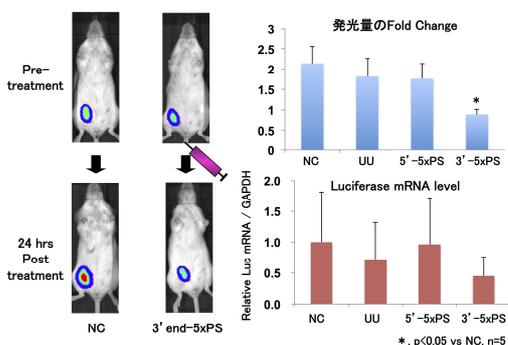
箇所 PS 結合導入における位置に関して、siRNA 配列の中央から 3' 末端側に配置した場合、RNase 分解に対する抵抗性と導入細胞における標的遺伝子の抑制効果が最も高いことが示唆された。また、光学活性体については、R 体と比較し S 体のほうが安定性が高いことが示されたが、RNA 干渉作用については差がみられなかった。



乳がん同所移植モデルマウスにおけるPS-Luc-siRNAの腫瘍内投与によるルシフェラーゼ抑制効果

#### (5)PS-siRNA の乳がんモデルマウスにおける検討:1

箇所 PS 結合導入 siRNA は、がんモデルマウスにおいて腫瘍内投与および尾静脈投与いずれにおいても未導入 siRNA と比べ RNA 干渉作用の持続日数の延長が確認された。さらに 5 箇所 PS 導入 siRNA を尾静脈投与した場合、がん細胞における抑制効果の向上がみられたが、非がん組織へ移行する量の増加もみられ、医療応用のためには、がん細胞特異的デリバリー方法との併用が必要であることが示唆された。



乳がん同所移植モデルマウスにおける5PS結合挿入siRNAの全身性投与によるルシフェラーゼ抑制効果

### 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 24 件)

Uehara S, Hiura S, Higashida R, Oka N, Wada T. Solid-phase synthesis of p-boronated oligonucleotides by the H-boranophosphonate method. **J.Org.**

**Chem.** 2014;79(8):3465-72. 査読有り  
 Iwata R, Nishina K, Yokota, T, Wada T. Synthesis and properties of double-stranded RNA-bindable oligodiaminogalactose derivatives conjugated with vitamin E. **Bioorg. Med. Chem.** 2014;22(4):1394-1403. 査読有り  
 Noro M, Fujita S, Wada T. Stereoselective synthesis of P-modified  $\alpha$ -glycosyl phosphates by the oxazaphospholidine approach. **Org. Lett.** 2013;15(23):5948-51. 査読有り  
 Oka N, Murakami R, Kondo T, Wada T. Stereocontrolled synthesis of dinucleoside phosphorothioates using a fluorine tag. **J. Fluor. Chem.** 2013; 150:85-91. 査読有り  
 Maeda Y, Iwata R, Wada T. Synthesis and properties of cationic oligopeptides with different side chain lengths that bind to RNA duplexes. **Bioorg. Med. Chem.** 2013;21(7):1717-23. 査読有り  
 Nagata S, Takagaki K, Wada T. Improved method for the solid-phase synthesis of oligoribonucleotide 5'-triphosphates. **Chem.Pharm.Bull.** 2012;60(9):1212-1215. 査読有り  
 Oka N, Takayama Y, Ando K, Wada T. Synthesis of nucleoside 5'-boranophosphorothioate derivatives using an H-boranophosphonate monoester as a precursor. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2012; 22(14):4571-4. 査読有り  
 Iwamoto N, Oka N, Wada T. Stereocontrolled synthesis of oligodeoxyribonucleoside boranophosphates by an oxazaphospholidine approach using acid-labile N-protecting groups. **Tetrahedron Lett.** 2012;53(33):4361-4364. 査読有り  
 Nukaga Y, Yamada K, Ogata T, Oka N, Wada T. Stereocontrolled solid-phase synthesis of phosphorothioate oligoribonucleotides using 2'-O-(2-cyanoethoxymethyl)-nucleoside 3'-O-oxazaphospholidine monomers. **J. Org. Chem.** 2012;77(18):7913-22. 査読有り  
 Oka N, Wada T. Stereocontrolled synthesis of oligonucleotide analogs containing chiral internucleotidic phosphorus atoms. **Chem. Soc. Rev.** 2011;40(12):5829-43. 査読有り  
 Arai K, Uchiyama N, Wada T. Synthesis and properties of novel 2'-O-alkoxymethylmodified nucleic acids. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2011; 21(21):6285-7. 査読有り  
 Oka N, Maizuru Y, Shimizu M, Wada T. Solid-phase synthesis of oligodeoxyribonucleotides without base protection

- utilizing O-selective reaction of oxaza-phospholidine derivatives. **Nucleos Nucleot Nucl Acids.** 2010; 29: 144- 145. 査読有り
- Iwamoto N, Oka N, Wada T. Stereo-controlled synthesis of oligodeoxy-ribonucleoside boranophosphates via stereodefined H-phosphonate intermediates. **Nucleic Acids Symp Ser.** 2009;(53):9-10.
- Oka N, Higashida R, Takayama Y, Ando K, Wada T. Chemical synthesis of nucleoside H-boranophosphonates and their application as precursors of P-modified nucleotide analogues. **Nucleic Acids Symp Ser.** 2009;(53): 111-2.
- Fujita Y, Takeshita F, 他 4 人: A novel platform to enable inhaled naked RNAi medicine for lung cancer. **Sci. Rep.,** 3: 3325, 2013. doi: 10.1038/srep03325. 査読有り
- Uchino K, Ochiya T, Takeshita F: RNAi therapeutics and applications of microRNAs in cancer treatment. **Jpn. J. Clin. Oncol.,** 43: 596-607, 2013. doi: 10.1093/jjco/hyt052. 査読有り
- Uchino K, Takeshita F, 他 12 人: Therapeutic effects of microRNA-582-5p and -3p on the inhibition of bladder cancer progression. **Mol Ther.,** 21, 610-619, 2013. doi: 10.1038/mt.2012.269. 査読有り
- Fujita T, Yanagihara K, Takeshita F, 他 11 人: Intraperitoneal delivery of a small interfering RNA targeting NEDD1 prolongs the survival of scirrhus gastric cancer model mice. **Cancer Sci.,** 104,214-222, 2013. doi: 10.1111/cas.12054. 査読有り
- Fujita Y, Takeshita F, Kuwano K, Ochiya T: RNAi Therapeutic Platforms for Lung Diseases. **Pharmaceuticals,** 6, 223-225, 2013. doi: 10.3390/ph6020223. 査読有り
- Takeshita F, Takahashi RU, Onodera J, Ochiya T: In vivo imaging of oligonucleotide delivery. **Methods Mol. Biol.,**872,243-253,2012.doi:10.1007/978-1-61779-797-2\_17.査読有り
- 21 Osaki M, Takeshita F, 他 11 人: MicroRNA-143 Regulates Human Osteosarcoma Metastasis by Regulating Matrix Metalloprotease-13 Expression. **Mol Ther.,** 19: 1123-1130, 2011. doi: 10.1038/mt.2011.53.査読有
- 22 Xu D, Takeshita F, 他 10 人: miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. **J. Cell Biol.,** 193: 409-424, 2011. doi: 10.1083/jcb.201010100. 査読有り
- 23 Takeshita F, 他 11 人: Systemic delivery of synthetic microRNA-16 inhibits the growth of metastatic prostate tumors via downregulation of multiple cell cycle genes. **Mol. Ther.,** 18: 181-187, 2010. doi: 10.1038/mt.2009.207. 査読有り
- 24 Takeshita F, Hokaiwado N, Honma K, Banas A and Ochiya T: Local and systemic delivery of siRNAs for oligonucleotides therapy. **Methods in Mol. Biol.,** 487: 83-92, 2009. doi: 10.1007/978-1-60327-547-7\_4. 査読有り
- 〔学会発表〕(計 26 件)
- 和田猛, リン原子修飾核酸医薬の立体制御、次世代医薬「核酸医薬」創出に向けた Strategy (招待講演) 次世代医薬「核酸医薬」創出に向けた Strategy、コクヨホール、東京 (2013 年 4 月)
- 和田猛, 有機合成で創り出す核酸医薬への新しいアプローチ (招待講演) 第 23 回万有福岡シンポジウム、九州大学、福岡 (2013 年 6 月)
- 和田猛, リン原子修飾核酸医薬の立体制御 (招待講演)、Symposium on Innovative Research at KUT Part 1 高知工科大学、高知 (2013 年 7 月)
- 和田猛, New synthetic strategies for RNA drugs (招待講演) 第 15 回 RNA ミーティング、愛媛県・県民文化会館、愛媛 (2013 年 7 月)
- 和田猛, 核酸医薬への合成化学的アプローチ (招待講演) 第 25 回歯工学連携講演会、九州工業大学、北九州 (2014 年 1 月)
- 和田猛, 医薬品を志向した機能性キラル核酸の創成 (招待講演) 第 40 回バイオインターフェース、全理連ビル、東京 (2012 年 12 月)
- 和田猛, Stereocontrolled synthesis and properties of P-chiral oligonucleotides (招待講演) 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society 2012、ハーバード大学、アメリカ (2012 年 10 月)
- 和田猛, リン原子修飾核酸医薬の化学的創製 (招待講演) 第 27 回日本 DDS 学会、東京大学、東京 (2011 年 6 月)
- 和田猛, 核酸医薬の新機軸 (招待講演) 第 38 回 BMB コンファレンス、箱根高原ホテル、神奈川 (2011 年 7 月)
- 和田猛, リン原子修飾核酸医薬の化学的創製 (招待講演) 第 8 回分子複合医薬研究会、産業技術総合研究所関西センター、大阪 (2011 年 7 月)
- 和田猛, P-Chiral Nucleic Acids as New

- Therapeutic Agents (招待講演) 第 34 回日本分子生物学会年会、バシフィコ横浜、横浜 (2011 年 12 月)
- 和田猛、薬として働く核酸分子を化学の力で組み立てる (招待講演) 第 7 回理研「バイオものづくり」シンポジウム、理化学研究所和光キャンパス、和光市 (2012 年 3 月)
- 和田猛、New aspects for the chemical synthesis of backbone-modified nucleic acids as therapeutic agents (招待講演) 2010 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、ハワイコンベンションセンター、アメリカ (2010 年 12 月)
- 竹下文隆 miRNA とエクソソームのがん診断への応用 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 東京 (2013 年 12 月) (招待講演)
- 竹下文隆、他 4 人、乳がん再発に關与する Long Non-Coding RNA の探索 第 72 回日本癌学会学術総会 横浜 (2013 年 10 月)
- 竹下文隆、他 4 人、乳がんの悪性化に關与する長鎖非コード RNA の探索 広島 第 4 回日本 RNAi 研究会 (2013 年 8 月)
- 内野慧太、竹下文隆、他 12 人、microRNA-582-5p および 3p 鎖の両鎖機能性による膀胱がん細胞の増殖、浸潤抑制効果 第 35 回日本分子生物学会年会 福岡市 (2012 年 12 月)
- K. Uchino, F. Takeshita, 他 3 人、Therapeutics application of microRNA-582-5p and -3p in the treatment of invasive bladder cancer Keystone Symposia: Non-Coding RNAs in Development and Cancer、バンクーバー、カナダ (2013 年 1 月)
- 内野慧太、竹下文隆、他 5 人、microRNA-582-5p/3p による膀胱がんの増殖および転移の抑制 第 71 回日本癌学会学術総会、札幌市 (2012 年 9 月)
- 内野慧太、竹下文隆、他 5 人、浸潤性膀胱がんに対する新規核酸医薬の開発 第 4 回日本 RNAi 研究会、広島市 (2012 年 8 月)
- 21 竹下文隆、他 7 人、ゲノムコピー数変化を指標としたヒト乳がん細胞株の薬剤耐性獲得に關与する microRNA の探索 第 4 回日本 RNAi 研究会、広島市 (2012 年 8 月)
- 22 内野慧太、竹下文隆、他 3 人、膀胱がんの悪性化に關与する microRNA の同定と機能解析 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋市 (2011 年 10 月)
- 23 内野慧太、竹下文隆、他 3 人、microRNA を用いた膀胱がんに対する新規核酸医薬の開発 第 3 回日本 RNAi 研究会、広島市 (2010 年 8 月)
- 24 Takeshita, F., 他 6 人、MicroRNA Therapy for Inhibition of Lung Metastasis of Osteosarcoma, Keystone Symposia-J5: MicroRNAs and Non-Coding, RNAs and Cancer バンプ、カナダ (2011 年 2 月)
- 25 Uchino, K., Takeshita, F., 他 4 人、Identification and functional analysis of deregulated microRNA located in aberrant genomic region in bladder cancer patients and cell lines 第 33 回日本分子生物学会年会、神戸市 (2010 年 12 月)
- 26 竹下文隆、落谷孝広 microRNA 投与による転移性前立腺がんに対する新規治療法の開発 第 2 回日本 RNAi 研究会、広島市 (2010 年 8 月)
- 〔図書〕(計 2 件)
- 和田猛 (共著) フルオラスケミストリーの基礎と応用、CMC 出版 (2010 年)
- 和田猛 (共著) 10. RNA 工学の基礎と応用、CMC 出版 (2010 年)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況 (計 16 件)
- 名称: 二重鎖核酸結合剤、当該結合剤 - 二重鎖核酸複合体、当該複合体を含有する医薬品組成物、及び、当該複合体の製造方法
- 発明者: 和田猛、他
- 権利者: 和田猛、他
- 番号: PCT/JP2014/5785
- 出願年月日: 2014 年 3 月 20 日
- 国内外の別: 国外
- 名称: ポラノホスフェート化合物、及び核酸オリゴマー
- 発明者: 和田猛、他
- 権利者: 和田猛、他
- 番号: 特願 2013-234384
- 出願年月日: 2013 年 11 月 12 日
- 国内外の別: 国内
- 名称: -Hairpin Peptides Which Bind to Nucleic Acid Duplexes
- 発明者: 和田猛、他
- 権利者: 和田猛、他
- 番号: US 61/888,200
- 出願年月日: 2013 年 10 月 8 日
- 国内外の別: 国外
- 名称: 二重鎖核酸結合剤、当該結合剤 - 二重鎖核酸複合体、当該複合体を含有する医薬品組成物、及び、当該複合体の製造方法
- 発明者: 和田猛、他
- 権利者: 和田猛、他
- 番号: 特願 2013-057521
- 出願年月日: 2013 年 3 月 21 日
- 国内外の別: 国内
- 名称: 中性条件下除去可能な 2'-水酸基保護基を用いる RNA の製造法
- 発明者: 和田猛、他
- 権利者: 和田猛、他
- 番号: US61/600,095

出願年月日：2012年2月19日  
国内外の別：国外  
名称：2'-O-修飾RNA  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：PCT/JP2011/077313  
出願年月日：2011年11月28日  
国内外の別：国外  
名称：リボスクレオシドホスホロチオエートの製造方法  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：PCT/JP2011/055018  
出願年月日：2011年3月9日  
国内外の別：国外  
名称：糖1-リン酸誘導体の立体選択的製造方法  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：特願2011-048824  
出願年月日：2011年3月9日  
国内外の別：国内  
名称：2'-O-修飾RNA  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：US61/418,384  
出願年月日：2010年11月30日  
国内外の別：国外  
名称：リボスクレオシドホスホロチオエートの製造方法  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：特願2010-048824  
出願年月日：2010年3月5日  
国内外の別：国内  
名称：リボスクレシドH-ボラノホスホネート  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：特願2010-048823  
出願年月日：2010年3月5日  
国内外の別：国内  
名称：リン酸化試薬  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：特願2010-010260  
出願年月日：2010年3月9日  
国内外の別：国内  
名称：オリゴアミノ糖化合物  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：PCT/JP2010/054282  
出願年月日：2010年3月9日  
国内外の別：国外  
名称：二重鎖RNA結合性オリゴアミノ糖  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：US/12/659425  
出願年月日：2010年3月9日

国内外の別：国外  
名称：糖1-リン酸化合物の製造方法  
発明者：和田猛、他  
権利者：和田猛、他  
番号：特願2010-050194  
出願年月日：2010年3月8日  
国内外の別：国内  
名称：COMPOSITIONS AND METHODS RELATED TO MIR-16 AND THERAPY OF PROSTATE CANCER  
発明者：D. Brown, T. Ochiya, F. Takeshita  
権利者：D. Brown, T. Ochiya, F. Takeshita  
番号：PCT/US2009/038399  
出願年月日：2009年3月26日  
国内外の別：国外(米国)

#### 取得状況(計 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://mcm.ncc.go.jp>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

和田 猛 (WADA, Takeshi)  
東京理科大学・薬学部・生命創薬科学科・教授  
研究者番号：90240548

##### (2) 研究分担者

竹下 文隆 (TAKESHITA, Fumitaka)  
独立行政法人国立がん研究センター研究所・分子細胞治療研究分野・主任研究員  
研究者番号：4066199

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：