

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22112005

研究課題名（和文）腫瘍微小環境によるがん細胞悪性変化の分子メカニズムの解明

研究課題名（英文）Analysis of malignant progression of cancer cells affected by the tumor microenvironment

研究代表者

高倉 伸幸（TAKAKURA, NOBUYUKI）

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：80291954

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 144,600,000円

研究成果の概要（和文）：がん組織におけるがん細胞の悪性化の誘導について、血管内皮細胞と筋線維芽細胞とがん幹細胞の細胞間相互作用に関する解析を行った。その結果、血管内皮細胞の周囲に筋線維芽細胞の豊富に存在する組織に存在するがん幹細胞ほど、抗がん剤抵抗性を示すことが判明した。この分子機序を解析する為に、筋線維芽細胞を株化して、低酸素、低栄養状態で発現が亢進する遺伝子を網羅的に解析した。その結果、低酸素で発現の亢進するCD44は周囲のがん幹細胞の幹細胞性を維持するとともに、抗がん剤抵抗性をがん幹細胞に誘導していることが判明した。また、アペリンによる血管成熟化は腫瘍の低酸素を軽減し、腫瘍の悪性化を抑制することを解明した。

研究成果の概要（英文）：In terms of malignant transformation in cancer cells, interaction of cancer stem cells with endothelial cells or myofibroblasts as tumor microenvironmental cells was analyzed. As a result, when tumor vasculature was focused, we found that cancer stem cells existing near myofibroblasts abundantly localizing at perivascular area show drug resistance. To assess this phenomenon, we established tumor myofibroblasts cell line and analyzed the up-regulating genes in myofibroblasts upon exposure with hypoxia and/or serum starvation. In this treatment, we identified that CD44 is up-regulated under the hypoxia and this molecule supports stemness of cancer stem cells and induces drug resistance of cancer cells. In order to improve the tissue hypoxia in the tumor microenvironment, it is required to normalize very leaky and immature tumor vasculature. In this experiment, we found that apelin normalizes tumor vasculature, resulting in improvement of drug delivery and tumor immunity.

研究分野：分子発生生物学

キーワード：癌 がん幹細胞 血管 ストロマ細胞

1. 研究開始当初の背景

がん細胞増殖に直接作用するいわゆる抗がん剤、放射線治療などの開発、臨床応用が実施されてきているが、未だがん根治は困難を極めている。一方で、がん組織の微小環境を標的とする治療法開発の重要性が再度認識されるようになってきており、その牽引は血管新生を抑制する治療薬により、がんの縮小および末期がん患者の平均余命を延長する臨床的エビデンスが明らかになったことによる。しかし、血管新生の阻害により原発巣の腫瘍塊は消失しても、原発巣の近傍に新たな腫瘍塊形成が加速度的に誘導されることが、動物モデルを用いた基礎医学的および臨床的研究により指摘されてきている。この原因として、血管新生の抑制の結果生じる低酸素、低栄養の誘因による、腫瘍環境を構成する細胞成分の形質変化およびがん細胞の幹細胞化誘導、あるいはがん(幹)細胞の転移能活性化などが考慮される。このことから、腫瘍環境要因の質的变化に影響される、がん細胞形質変化の詳細な分子機序の解明、つまり、がん細胞とそれを支持する腫瘍環境細胞との細胞間相互作用の解明が、がん根治の治療法開発には必要とされると考えられてきた。

2. 研究の目的

がん細胞増殖に直接作用する治療では、がん根治は困難を極めている。一方で、血管新生を標的とした治療薬の効果が臨床的に証明されてきており、がん組織の微小環境を標的とする治療法開発の重要性が唱えられている。しかし、血管阻害による低酸素・低栄養が、がんの悪性を誘発する恐れについても議論されてきているのも事実である。このことから、腫瘍環境要因の質的变化に影響される、がん細胞形質変化の詳細な分子機序の解明、つまり、がん細胞と腫瘍環境細胞との細胞間相互作用の解明が、がん根治の治療法開発にとって必要である。我々は従来、新たに開発したがん幹細胞マーカーを用いて、がん幹細胞の増殖現場は、腫瘍周辺領域であり、特に筋性線維芽細胞の集合する、成熟した血管領域で自己複製していることを突き止めてきた。また、がん細胞の悪性変化が、腫瘍周囲の血管近傍に集合した造血幹細胞によって誘導されうることを見いだしてきた。そこで、本研究では、がん細胞の悪性変化を誘導する腫瘍内微小環境要因を明確に定義し、いかなる分子が、がん細胞の幹細胞性を規定し、自己複製機構に関わるのかを解明することを研究の目的とした。

3. 研究の方法

我々は従来、発生医学的な観点から、特に血管を構成する細胞である、血管内皮細胞および血管壁細胞と、造血系細胞との相互作用を中心に、血管新生の分子機序の解明を行ってきた。その結果、造血幹細胞が新生血管の移

動方向を決定し、その過程で血管径の調節および血管透過性の制御を行い、また最終的には壁細胞様細胞に分化転換して、血管の成熟化に関わることを明らかにしてきた。そして、この血管新生メカニズムは腫瘍血管新生の際にも、利用されているメカニズムであることも証明してきた。さらに、正常組織の幹細胞が血管領域(血管ニッチ)で増殖するという発見からの着想で、新たに開発したがん幹細胞マーカーPSF1(DNA複製因子であるが、まだ詳細な機能は不明)を用いて、がん幹細胞の増殖現場も腫瘍組織内では、特に腫瘍周辺領域で、筋性線維芽細胞の集合する、成熟した血管領域であることを突き止めた。興味深いことに、このようなPSF1発現量に比例するがん細胞の悪性度の変化は、培養下のがん細胞では観察されないことである。がん細胞の悪性度変化については、がん細胞の内在性のgeneticおよびepigeneticな遺伝子発現変化が必要とされているが、少なくとも我々の研究成果により、腫瘍内組織の微小環境の変化が、がん細胞の悪性度における階層性の発現に重要な役割を果たすことが示唆されたと考えられる。そこで、本研究では、血管成熟化過程において、血管細胞(血管内皮細胞、壁細胞)そのものに加え、その周囲に集合する筋性線維芽細胞、血液(免疫)細胞のいかなる腫瘍微小環境構成細胞が、がん細胞に対するgeneticおよびepigeneticな遺伝子発現変化をもたらすのかを解明する。また、このようながんの微小環境を正常組織のように変化させることで、腫瘍に特徴づけられる低酸素を改善し、腫瘍の悪性が抑制されるかどうかを検討する。

4. 研究成果

がん組織におけるがん細胞の悪性の誘導について、特に環境細胞である血管内皮細胞と筋線維芽細胞とがん幹細胞の細胞間相互作用に関する解析を行った。その結果、腫瘍内の血管に注目すると、内皮細胞の周囲に筋線維芽細胞の豊富に存在する組織に存在するがん幹細胞ほど、抗がん剤抵抗性を示すことが判明した。この分子機序を解析する為に、筋線維芽細胞を株化して、低酸素、低栄養状態で発現が亢進する遺伝子を網羅的に解析した。その結果、低酸素で発現の亢進するCD44は周囲のがん幹細胞の幹細胞性を維持するとともに、抗がん剤抵抗性をがん幹細胞に誘導していることが判明した。このような腫瘍の低酸素状態を改善する為には、透過性の亢進した未熟な腫瘍血管の正常化を誘導する必要がある。当研究ではapelinが動静脈の走行性を誘導すること、そして血管腔を拡大化して血流を豊富にすることが判明し、apelinを担がんマウスに投与することで、腫瘍内薬剤送達を改善すること、また腫瘍内へのNK細胞の流入が可能になり、高い抗腫瘍効果を誘導できることが判明した。

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 40 件)

1. Kidoya K, Naito H, Muramatsu F, Yamakawa D, Jia W, Ikawa M, Sonobe T, Tsuchimochi H, Shirai M, Adams RH, Fukamizu A, Takakura N. APJ Regulates Parallel Juxtapositional Alignment of Arteries and Veins in the skin. *Dev Cell*, 査読あり inpress
2. Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Otani K, Kishimoto I, Shintani Y, Inoue M, Kimura T, Sawabata N, Minami M, Nakagiri T, Funaki S, Takeuchi Y, Maeda H, Kidoya H, Kiyonari H, Shioi G, Arai Y, Hasegawa T, Takakura N, Hori M, Ohno Y, Miyazato M, Mochizuki N, Okumura M, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 査読あり, 112, 2015, 4086-4091(doi: 10.1073/pnas.1417273112)
3. Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y. Cell-sheet Therapy With Omentopexy Promotes Arteriogenesis and Improves Coronary Circulation Physiology in Failing Heart. *Mol Ther* 査読あり, 23, 2015, 374-386 (doi: 10.1038/mt.2014.225)
4. Tahara H, Naito H, Kise K, Wakabayashi T, Kamoi K, Okihara K, Yanagisawa A, Nakai Y, Nonomura N, Morii E, Miki T, Takakura N. Evaluation of PSF1 as a prognostic biomarker for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 査読あり, 18, 2015, 56-62 (doi: 10.1038/pcan.2014.46.)
5. Arita Y, Nakaoka Y, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Kataoka-Hashimoto T, Iseoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nat Commun* 査読あり, 5, 2014, 4552 (doi: 10.1038/ncomms5552)
6. Yamamoto S, Yamazaki T, Komazaki S, Yamashita T, Osaki M, Matsubayashi M, Kidoya H, Takakura N, Yamazaki D, Kakizawa S. Contribution of calumen to embryogenesis through participation in the endoplasmic reticulum-associated degradation activity. *Dev Biol* 査読あり, 393, 2014, 33-43 (doi: 10.1016/j.ydbio.2014.06.024)
7. Gong Z-Y, Kidoya H, Mohri T, Han Y, Takakura N. DNA damage enhanced by the attenuation of SLD5 delays cell cycle restoration in normal cells but not in cancer cells. *PLoS One* 査読あり, 9(10), 2014, e110483 (doi: 10.1371/journal.pone.0110483)
8. Ishikura K, Misu H, Kumazaki M, Takayama H, Matsuzawa-Nagata N, Tajima N, Chikamoto K, Lan F, Ando H, Ota T, Sakurai M, Takeshita Y, Kato K, Fujimura A, Miyamoto K, Saito Y, Kameo S, Okamoto Y, Takuwa Y, Takahashi K, Kidoya H, Takakura N, Kaneko S, Takamura T. Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 査読あり, 57(9), 2014, 1968-1976 (doi: 10.1007/s00125-014-3306-9)
9. Kinugasa Y, Matsui T, Takakura N. CD44 expressed on CAFs is a functional molecule supporting the stemness and drug resistance of malignant cancer cells in the tumor microenvironment. *Stem Cells* 査読あり, 32, 2014, 145-156 (DOI:10.1002/stem.1556)
10. Kyutoku M, Nakagami H, Koriyama H, Tomioka H, Nakagami F, Shimamura M, Kurinami H, Zhengda P, Jo DH, Kim JH, Takakura N, Morishita R. Development of novel DNA vaccine for VEGF in murine cancer model. *Sci Rep* 査読あり, 29, 2013, 3380 (doi: 10.1038/srep03380)
11. Mohri T, Ueno M, Nagahama Y, Gong ZY, Asano M, Oshima H, Oshima M, Fujio Y, Takakura N. Requirement of SLD5 for Early Embryogenesis. *PLoS One* 査読あり, 8, 2013, e78961 (DOI:10.1371/journal.pone.0078961)
12. Sato Y, Yashiro M, Takakura N. Heregulin Induces Resistance to Lapatinib-mediated Growth Inhibition of HER2-Amplified Cancer Cells. *Cancer Sci* 査読あり, 104, 2013, 1618-1625 (DOI:10.1111/cas.12290)
13. Wakabayashi T, Naito H, Takara K, Kidoya H, Sakimoto S, Oshima Y, Nishida K, Takakura N. Identification of vascular endothelial side population cells in the choroidal vessels and their potential role in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 査読あり, 54, 2013, 6686-6693 (DOI:10.1167/iovs.13-12342)
14. Kawahara H, Naito H, Takara K, Wakabayashi T, Kidoya H, Takakura N.

- Tumor endothelial cell-specific drug delivery system using apelin-conjugated liposomes. *PLoS One* 査読あり, 8, 2013, e65499 (DOI:10.1371/journal.pone.0065499)
15. Yamakawa D, Kidoya H, Sakimoto S, Jia W, Naito H, Takakura N. Ligand-independent Tie2 dimers mediate kinase activity stimulated by high dose Angiopoietin-1. *J Biol Chem* 査読あり, 288, 2013, 12469-12477 (DOI: 10.1074/jbc.M112.433979)
 16. Jia W, Kidoya H, Yamakawa D, Naito H, and Takakura N. Galectin-3 accelerates M2 macrophage infiltration and angiogenesis in tumors. *Am J Pathol* 査読あり, 182, 2013, 1821-1831 (DOI:10.1016/j.ajpath.2013.01.017)
 17. Matsui T, Kinugasa Y, Tahara H, Kanakura Y, Takakura N. Possible role of mural cell covered mature blood vessels in inducing drug resistance in cancer-initiating cells. *Am J Pathol* 査読あり, 182, 2013, 1790-1799 (DOI:10.1016/j.ajpath.2013.01.019)
 18. Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, Takagi M, Muramatsu F, Takakura N. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes* 査読あり, 62, 2013, 1970-1980 (DOI:10.2337/db12-0604)
 19. Sakimoto S, Kidoya H, Kamei M, Naito N, Yamakawa, Sakaguchi H, Wakabayashi T, Nishida K, and Takakura N. An angiogenic role for adrenomedullin in choroidal neovascularization. *PLoS One* 査読あり, 8, 2013, e58096 (DOI:10.1371/journal.pone.0058096)
 20. Satoh T, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N, Takeuchi O, Akira S. Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature* 査読あり, 495, 2013, 524-528 (doi: 10.1038/nature11930)
 21. Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, Takakura N. microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin. *Oncogene* 査読あり, 32, 2013, 414-421 (DOI:10.1038/onc.2012.68)
 22. Maruyama K, Fukasaka M, Vandenbon A, Saitoh T, Kawasaki T, Kondo T, Yokoyama KK, Kidoya H, Takakura N, Standley D, Takeuchi O, Akira S. The Transcription Factor Jdp2 Controls Bone Homeostasis and Antibacterial Immunity by Regulating Osteoclast and Neutrophil Differentiation. *Immunity* 査読あり, 37, 2012, 1024-1036 (doi: 10.1016/j.immuni.2012.08.022)
 23. Komada Y, Yamane T, Kadota D, Isono K, Takakura N, Hayashi S, Yamazaki H. Origins and properties of dental, thymic, and bone marrow mesenchymal cells and their stem cells. *PLoS One* 査読あり, 7, 2012, e46436 (doi: 10.1371/journal.pone.0046436)
 24. Yoshioka K, Yoshida K, Cui H, Wakayama T, Takuwa N, Okamoto Y, Du W, Qi X, Asanuma K, Sugihara K, Aki S, Miyazawa H, Biswas K, Nagakura C, Ueno M, Iseki S, Schwartz RJ, Okamoto H, Sasaki T, Matsui O, Asano M, Adams RH, Takakura N, Takuwa Y. Endothelial PI3K-C2 α , a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. *Nat Med* 査読あり, 18, 2012, 1560-1569 (doi: 10.1038/nm.2928)
 25. Kidoya H, Kunii N, Naito H, Muramatsu F, Okamoto Y, Nakayama T, Takakura N. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy. *Oncogene* 査読あり, 31, 2012, 3254-3264 (doi: 10.1038/onc.2011.489)
 26. Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, Kamei M, Sakaguchi H, Goda N, Fukamizu A, Nishida K, Takakura N. A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice. *Development* 査読あり, 139, 2012, 1327-1335 (DOI: 10.1242/dev.072330)
 27. Kinugasa Y, Takakura N. Monoclonal Antibody Selectively Recognizing Murine But Not Human CD44. *Hybridoma* 査読あり, 31, 2012, 262-266 (DOI:10.1089/hyb.2012.0021)
 28. Naito H, Kidoya H, Sakimoto S, Wakabayashi T, Takakura N. Identification and characterization of a resident vascular stem/progenitor cell population in preexisting blood vessels. *EMBO J* 査読あり, 31, 2012, 842-855 (DOI:10.1038/emboj.2011.465)
 29. Naito H, Takara K, Wakabayashi T, Kawahara H, Kidoya H, Takakura N. Changes in blood vessel maturation in the fibrous cap of the tumor rim. *Cancer Sci* 査読あり, 103, 2012, 433-438 (DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02157.x)
 30. Kajiya K, Kidoya H, Sawane M, Matsumoto-Okazaki Y, Yamanishi H, Furuse M, Takakura N. Promotion of Lymphatic Integrity by Angiopoietin-1/Tie2 Signaling during Inflammation. *Am J Pathol* 査読あり, 180, 2012, 1273-1282 (doi: 10.1016/j.ajpath.2011.11.008)
 31. Sawane M, Kidoya H, Muramatsu F, Takakura N, Kajiya K. Apelin attenuates UVB-induced edema and inflammation by promoting vessel function. *Am J Pathol* 査読あり, 179, 2011, 2691-2697 (doi: 10.1016/j.ajpath.2011.08.024)

32. Yamakawa D, Kidoya H, Sakimoto S, Jia W, Takakura N. 2-Methoxycinnamaldehyde inhibits tumor angiogenesis by suppressing Tie2 activation. *Biochem Biophys Res Commun* 査読あり, 415, 2011, 174-180 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.053)
33. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, Takakura N, Kimura T, Okabe M. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 査読あり, 108, 2011, 1451-1455 (doi: 10.1073/pnas.1011293108)
34. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I. Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. *Circ Res* 査読あり, 108, 2011, 664-675 (doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.232223)
35. Kidoya H, Naito H, and Takakura N. Apelin induces enlarged and non-leaky blood vessels for functional recovery from ischemia. *Blood* 査読あり, 115, 2010, 3166-3174 (doi: 10.1182/blood-2009-07-232306)
36. del Toro R, Prahst C, Mathivet T, Siegfried G, Kaminker JS, Larrivee B, Breant C, Duarte A, Takakura N, Fukamizu A, Penninger J, Eichmann A. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood* 査読あり, 116, 2010, 4025-4033 (doi: 10.1182/blood-2010-02-270819)
37. Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Yamashita T, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 査読あり, 12, 2010, 483-495 (doi: 10.1016/j.cmet.2010.09.015)
38. Nakahara I, Miyamoto M, Shibata T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Mogushi K, Oda K, Ueno M, Takakura N, Mizushima H, Tanaka H, Ohta T. Up-regulation of PSF1 promotes the growth of breast cancer cells. *Genes Cells* 査読あり, 15, 2010, 1015-1024 (doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01442.x).
39. Murakami A, Takasugi H, Ohnuma S, Koide Y, Sakurai A, Takeda S, Hasegawa T, Sasamori J, Konno T, Hayashi K, Watanabe Y, Mori K, Sato Y, Takahashi A, Mochizuki N, Takakura N. Sphingosine 1-phosphate (S1P) regulates vascular contraction via S1P3 receptor: investigation based on a new S1P3 receptor antagonist. *Mol Pharmacol* 査読あり, 77, 2010, 704-713 (doi: 10.1124/mol.109.061481)
40. Nagahama Y, Ueno M, Haraguchi N, Mori M, Takakura N. PSF3 marks malignant colon cancer and has a role in cancer cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 査読あり, 392, 2010, 150-154 (doi: 10.1016/j.bbrc.2009.12.174)
- 〔学会発表〕(計 38 件)
1. Nobuyuki Takakura, Requirement of endothelial stem cell population for the maintenance and reconstitution of blood vessels、The 18th International Vascular Biology Meeting、2014 年 4 月 17 日、京都
 2. Nobuyuki Takakura, Requirement of endothelial stem-like cells and Tie2-APJ axis for mature blood vessel formation、The International Vascular Biology Meeting (IVBM)2012、2012 年 6 月 3 日、Rhein-Main-Hallen (ドイツ)
 3. Nobuyuki Takakura, Cancer stem cells and their vascular niche、第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 16 日、横浜
 4. 高倉伸幸、Cancer stem cells and their vascular niche、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 24 日、大阪大学
- 他、34 件
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
出願状況 (計 1 件)
- 名称：リゾリン脂質受容体を活性化する物質を含有する薬剤送達促進剤
発明者：高倉伸幸、高良和宏、内藤尚道
権利者：大阪大学
種類：特許
番号：PCT/JP2015/60666
出願年月日：2014 年 9 月 1 日
国内外の別：国内外
- 取得状況 (計 0 件)
- 名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://st.biken.osaka-u.ac.jp/>

6．研究組織

(1)研究代表者

高倉 伸幸 (TAKAKURA Nobuyuki)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：80291954