

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10613

研究課題名(和文) ドラッグ・リポジショニングによる革新的膀胱癌新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic methods for innovative bladder cancer by drug repositioning

研究代表者

後藤 章暢 (GOTOH, AKINOBU)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：70283885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：膀胱癌は、再発率が高い上、生存率は低く、治療による副作用や手術によりQOLの著しい低下が見られる。そこでドラッグ・リポジショニング(DR)の考え方を活用し、 α 1ブロッカー型経口排尿障害治療薬であるナフトピジルを応用したQOL重視の新規治療法、予防法の開発を目指した。血中のナフトピジルとその尿中代謝物による二方向からの抗腫瘍効果が期待できる製剤を作製できた。安全性が確立されているナフトピジルでの膀胱癌の新規治療法の確立や再発予防への応用ならびに新規抗癌剤の開発が期待できる成果であった。

研究成果の概要(英文)：Bladder cancer has a high recurrence rate and low survival rate, and patient's quality of life are significantly reduced due to side effects of treatment and surgical treatment. In response, we aimed to develop novel therapeutic and preventive methods focusing on QOL using naftopidil, an α 1 blocker-type oral dysuria treatment, by taking advantage of the idea of drug repositioning (DR). We were able to prepare a formulation that can expect antitumor effect from two directions by naftopidil in blood and its urinary metabolite. It is a promising achievement of establishing a novel therapeutic method for bladder cancer with safety- established naftopidil, its application for prevention of recurrence, and development of novel anticancer drugs.

研究分野：細胞・遺伝子治療、泌尿器系腫瘍

キーワード：膀胱癌 ナフトピジル ドラッグ・リポジショニング QOL

1. 研究開始当初の背景

膀胱癌は、罹患率自体はそれほど高くないが、経尿道的膀胱腫瘍切除術による治療のみでは再発率は45%程度と高く(*J. Urology.*, 1999)、再発を繰り返すと浸潤癌に進行しやすい。また、5年生存率は他の癌に比べると低いという大きな問題を抱えている。さらに、表在性膀胱癌の治療法としてはBCGや抗癌剤の膀胱内注入療法が行われ、その副作用が治療上の大きな問題となっている。また浸潤性膀胱癌の治療法としては膀胱全摘術が一般化しており、それに伴って尿路変更術が行われることで、患者のQOLが著しく低下するという問題もある。近年、高血圧患者や前立腺肥大患者において、 $\alpha 1$ ブロッカー投与群では非投与群に比べて膀胱癌の発症リスクが低下することが報告された(*Gene Ther Mol Biol.*, 2008)。また、近年、ある疾患の治療のために作製された薬物から、別の疾患に対する新しい効能を見つけるDRの概念が創薬の現場で注目を集めている。このことに着目した我々は、 $\alpha 1$ ブロッカー型排尿障害治療薬ナフトピジルの抗腫瘍効果に関する基礎研究を行ってきた。他の $\alpha 1$ ブロッカーは $\alpha 1A$ の選択的アンタゴニストであるが、ナフトピジルは $\alpha 1D$ アドレナリン受容体の選択的アンタゴニストとして排尿障害の治療に用いられている。 $\alpha 1D$ アドレナリン受容体は膀胱や前立腺に発現しておりこれらの組織はナフトピジルの標的となっている。また、ナフトピジルの副作用に重篤なものはない。本研究計画では、DRの概念から短期間で臨床応用できる新規経口膀胱癌治療薬の開発として、既存のナフトピジルを活用した基礎・臨床研究を行う。これまでに我々は次のような予備的な研究成果を得ている。

(1)膀胱癌細胞株を含む泌尿器系癌細胞株のすべてに対してナフトピジルは抗腫瘍効果を示した。

(2)他の $\alpha 1$ ブロッカー(テラゾシン、タムスロシン、フェントラミン、ヨヒンビン)とナフトピジルの抗腫瘍効果の比較(未発表)及び、プラゾシンとナフトピジルの泌尿器系癌細胞株における抗腫瘍効果の比較から、ナフトピジルは他の $\alpha 1$ ブロッカーと比べて抗腫瘍効果が著しく高いことを示した。

(3)癌において最も高頻度に変異が認められ、癌の進行に大きく関与しているp53遺伝子の変異は、ナフトピジルによる抗腫瘍効果に対して影響を与えないことを明らかにした。

(4)ナフトピジルにより誘導される細胞死の様式は、カスパーゼ活性化によるアポトーシスであることを、阻害剤による実験及びTUNEL法により明らかにした。

(5)ヒト膀胱癌皮下移植マウスに対するナフトピジルの治療効果を見たところ、*in vivo*においても有意に抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。なお、体重変化による副作用の有無も検討したが、重篤な副作用は見られなかった。

膀胱癌はナフトピジルの排泄経路である尿路内に存在しており、その際、膀胱癌はナフトピジルの尿中代謝物に曝露される。尿中代謝物の一部にはナフトピジルと同様の $\alpha 1$ ブロッカーとしての薬効を持つ化合物もあり、それらの化合物ではナフトピジルと同様の抗腫瘍効果を持つと思われる(臨床医薬, 1992)ため、血中のナフトピジルとその尿中代謝物による二方向からの抗腫瘍効果が期待で

きる。これらナフトピジル、尿中代謝物の細胞死誘導メカニズムを明らかにすることで、新規治療法に開発が進み、多くの膀胱癌患者に対して福音となると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、有効な治療法のない易再発性表在性膀胱癌に対するドラッグ・リポジショニング(DR)の考え方を活用しつつ既存薬剤を応用したQOL重視の新規治療法、予防法の開発を目指す。我々は、 $\alpha 1$ ブロッカー型経口排尿障害治療薬であるナフトピジルが膀胱癌に対して抗腫瘍効果を示すことを既に明らかにしている。ナフトピジルは肝臓で代謝され尿中へ排泄されるため、体内の膀胱癌は血中のナフトピジルだけでなく、尿中の代謝物にも曝露されることとなる。この代謝物にも抗腫瘍効果が認められた場合、膀胱癌は他臓器癌と比較してより高効率に抗腫瘍効果が発揮されると期待できる。本研究によって、安全性の確立されているナフトピジルでの膀胱癌の新規治療法の確立や再発予防への応用ならびに新規抗癌剤の開発を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、一年目にナフトピジルの尿中に排泄されている代謝物を合成して、ナフトピジル及び尿中代謝物の膀胱癌細胞株に対する*in vitro*、*in vivo*での抗腫瘍効果について検討した。二年目以降には、膀胱癌細胞株に対して、ナフトピジル及び代謝物の単独投与、あるいは他の薬剤との併用による抗腫瘍効果を*in vitro*で検討し、その後、膀胱癌担癌マウスを作製し、ナフトピジル及び代謝物の治療効果を比較検討した。同時にナフトピジル及び代謝物の単独投与、あるいは他の薬剤との併用時の細胞死誘導効果並びに細胞死の様式を検討し、抗腫瘍メカニズムを解明した。そしてナフトピジルの代謝物をもとにした新規抗癌剤の開発を目的として、その安全性や毒性試験、量産合成体制の確立の検討を行い、最終的に臨床研究計画の申請を目指している。

(1)ナフトピジルの尿中代謝物の合成

体内に入ったナフトピジルは急速に数種類の化合物に代謝されることが既に明らかになっており、尿中にはナフトピジルはほとんど含まれず、代謝物となって存在している。そこで、尿中に存在するとされる代謝物のいくつかを合成した。

(2)ナフトピジル代謝物の抗腫瘍効果の検討

我々は、ナフトピジルが膀胱癌細胞株でアポトーシスを誘導することを既に見出している(Nakagawa et al., 2016)。そこで、(1)で合成したナフトピジル代謝物がナフトピジルと同様の抗腫瘍効果を有するかどうかを確認するために、ナフトピジル代謝物を膀胱癌細胞株に対して*in vitro*において投与し、MTT法を用いた細胞死誘導効果も含めて検討した。また、同時にナフトピジルの投与も行い、代謝物投与群とナフトピジル投与群における抗腫瘍効果の比較を行った。更に、代謝物投与によって引き起こされる細胞死がアポトーシスであるかどうかの検討も行った。

(3)膀胱癌担癌マウスを用いたナフトピジル及び代謝物の投与による抗腫瘍効果の検討

*in vivo*におけるナフトピジル及び代謝物の投与による抗腫瘍効果の検討を行った。ナ

フトピジル代謝物は、(2)の *in vitro* の検討で、ヒト膀胱癌細胞株に対し最も高い細胞死誘導効果を示したのだけを使用した。

BALB/C-nu/nu マウスの皮下にヒト膀胱癌細胞株 KK47 (1×10^7 cells/個体)を移植し、マウス膀胱癌異種移植腫瘍モデルを作製して、ナフトピジル、HUHS190、効果の比較のための抗がん剤シスプラチン(CDDP)を移植一週間後から投与した。未治療コントロール及び各薬剤投与群には、それぞれ5-7匹のマウスを使用した。投薬を開始して5週間後(移植後6週間)、安楽死を実施し、腫瘍周辺の病理組織学的検討を行った。ナフトピジルその他の投与によりマウスの体重の減少率が正常な体重の20%以上となった場合は5週間を待たずに安楽死を実施し、腫瘍周辺の病理組織学的検討を行った。

(4) ナフトピジル及び代謝物による細胞死誘導メカニズムについての検討

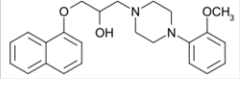
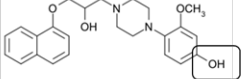
一般的にM-VAC療法やGC療法で使われる抗がん剤シスプラチンはDNAと結合することによる細胞増殖阻害である。ナフトピジルではDNAとの結合能については報告されておらず、ナフトピジルのアポトーシス誘導における分子メカニズムはシスプラチンなどとは異なる可能性が非常に高い。更に我々は、ヒト悪性中皮腫由来細胞を用いて、ナフトピジルによる細胞死誘導経路が既知の $\alpha 1$ アドレナリン受容体を介したシグナル伝達によるものではない可能性があることを明らかにしている(Masachika et al., 2013)。以上のことから、ナフトピジル、及びこれまでの実験で最も抗腫瘍効果が高いと考えられたナフトピジル代謝物がもたらす、アポトーシスシグナルへの影響について実験を行った。まず、アポトーシス関連因子の阻害剤の投与による影響をMTT法による細胞生存率測定や、Annexin V/PIアッセイによる細胞死の観察によって検討した。さらに、アポトーシスシグナルに影響する因子のリン酸化の程度をウェスタンブロッティングで確認した。また、オートファジーとの関連を調べるため、ナフトピジルとその代謝産物で処理した細胞の抗LC3抗体による免疫染色や、オートファジー阻害剤と併用した場合の細胞死をMTT法やAnnexin V/PIアッセイで調べ、これらによりナフトピジルとその代謝物による細胞死誘導のメカニズムについて解明した。

4. 研究成果

(1) ナフトピジルの尿中代謝物の合成

本研究で使用したナフトピジル抱合体7種(HUHS190, SH002, AT351, YI134, TS0191~0193)は、兵庫医療大学薬学部、田中明人教授により合成していただいた。なお、ナフトピジル以外の各化合物の名称は、便宜的に命名したもので正式名称ではない。

表 1. ナフトピジルとHUHS190の化学構造

chemical structure		name
		Naftopidil
	Phenyl hydroxylated naftopidil	HUHS190

(2) ナフトピジル代謝物の抗腫瘍効果の検討

ヒト膀胱癌由来細胞株3種(5637, KK47, T24)に対し、濃度30 μ M/48時間の条件でナフトピジル及び合成した7種類の代謝物を処理し、MTT法によって処理後の細胞生存率を測定した。その結果、ナフトピジルのフェニル水酸化体(HUHS190、表1)のみが、3種類の膀胱癌細胞全てに対してナフトピジルに匹敵する殺細胞効果を示した(図1)。また、正常細胞に対するHUHS190の毒性は、ナフトピジルや既存の抗がん剤に比べて著しく低いことも判明した(図2)。

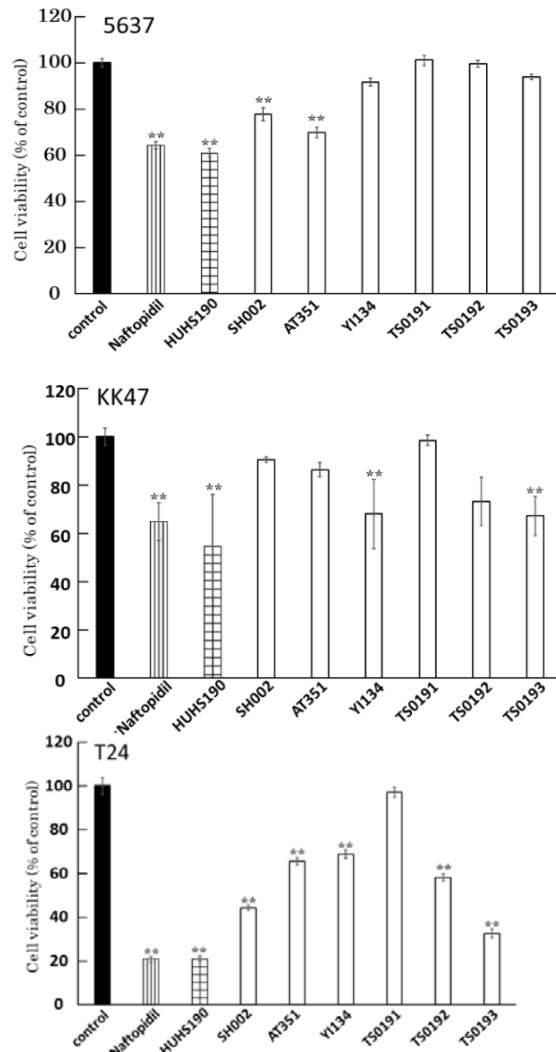
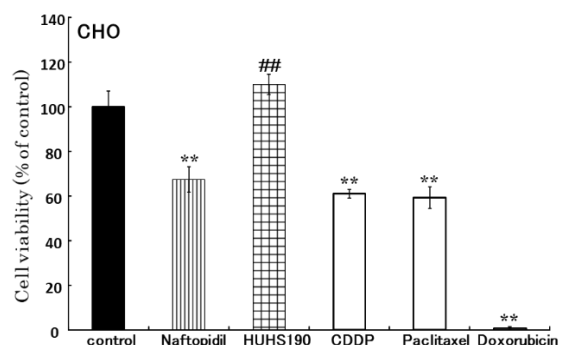


図 1. ヒト膀胱癌由来細胞株(5637, KK47, T24)に対するナフトピジル及びその代謝産物の殺細胞効果。3種類すべてにナフトピジルと同レベルの殺細胞効果を示したのは、HUHS190のみであった。(**, $p < 0.01$)



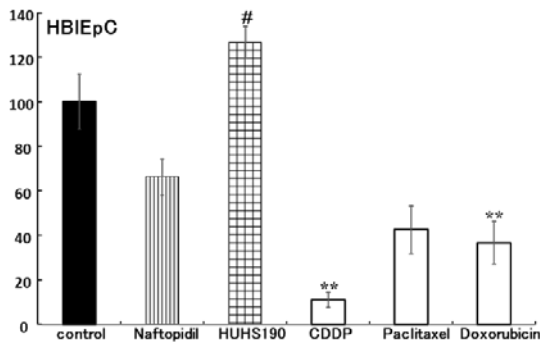


図 2. 正常細胞に対するナフトピジル、HUHS190 および抗がん剤の毒性比較。細胞を各薬剤 30 μ M、48 時間処理し、MTT 法により細胞生存率を測定した結果、HUHS190 は、ナフトピジルよりも正常細胞に対する毒性が低いことが判明した。vs. control; **:p<0.01 vs. Naftopidil; #:p<0.05, ###:p<0.01 CHO:チャイニーズハムスター卵巣細胞 HB1EpC:ヒト膀胱上皮細胞

さらに HUHS190 は、膀胱癌以外の多くの癌細胞株にも高い殺細胞効果を示した反面、正常細胞株に対する毒性は、ナフトピジル及びその他の代謝産物よりも低いものであった。また、HUHS190 は、ヒト胃癌細胞 HGC27 に対して最も強い感受性を示した ($IC_{50}=9.7\mu M$ at 48 hours)。これらの結果から、ナフトピジルの代謝物 HUHS190 は、安全性も高く抗癌剤として非常に有望であると思われる。

ナフトピジル代謝物の細胞死誘導については、HUHS190 でのみ検討することとし、FACS を用いた Propidium Iodide (PI) による死細胞検出と Hoechst33342 染色を行った。3 種の膀胱癌細胞のいずれにおいても、30 μ M/24 時間の HUHS190 処理後は G0/G1 停止の増加及びサブ G1 期の細胞有意な増加が見られ、また Hoechst33342 染色で核の凝集が観察されたことから、HUHS190 は膀胱癌細胞にアポトーシスを誘導していることが示唆された。

(3) 膀胱癌担癌マウスを用いたナフトピジル及び代謝物の投与による抗腫瘍効果検討

まずナフトピジルの抗腫瘍効果を *in vitro* で検討した。ヒト膀胱癌由来 KK47 細胞 (1×10^7 細胞) を皮下に移植した担癌マウスに対し、一週間後より生理食塩水もしくはナフトピジル (10, 100 mg/kg. bw) を毎日経口投与し、腫瘍体積を週に 3 回、体重を週に 1 回測定した。その結果、ナフトピジル 100 mg/kg 群では他の二群比べて腫瘍径の増加率が有意に抑えられていた (図 3A)。また、各群の体重には差が無いことから、ナフトピジル経口投与では、大きな体重減少を招くような重篤な副作用が発生しないと思われる (図 3B)。

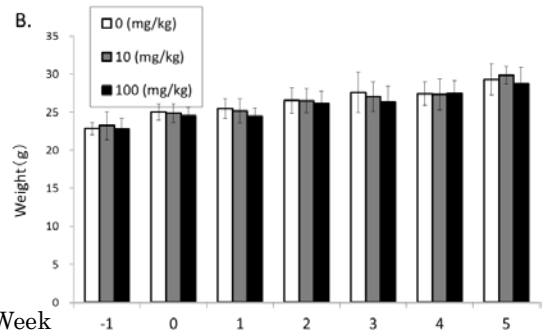
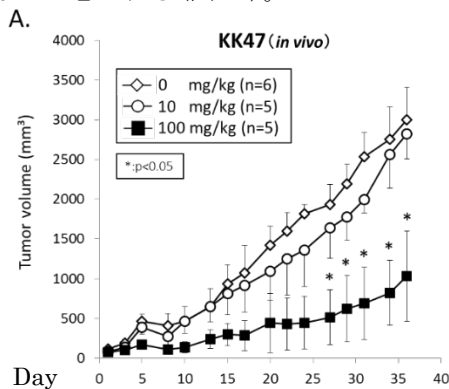


図 3. ナフトピジルの *In vivo* での治療効果 (Nakagawa et al., 2016 より 一部改変) ナフトピジル 100 mg/kg. b. w. を毎日経口投与すると、腫瘍体積は有意に小さくなっていった (図 3A)。また、体重は実験群間に有意な差は無かった (図 3B)。*: p<0.05

次に、上記と同様の KK47 細胞移植担癌マウスを用いて、HUHS190 の *in vivo* での治療効果を検討し、同時にナフトピジルおよび抗がん剤シスプラチン (CDDP) との比較を行った。CDDP の投与方法にあわせるため、この実験ではナフトピジル及び HUHS190 も腹腔内注射としている。それぞれの薬剤 10 mg/kg. bw を週 3 回投与し、腫瘍体積を 2-3 日ごとに、体重を週に 1 回測定したところ、投与開始後 15 日目において、HUHS190 投与群に有意な腫瘍体積の縮小がみられた (図 4A)。CDDP 投与群は、高い腫瘍縮小効果が得られたが、同時に著しい体重減少が観察された (図 4A, B)。このため、投与開始 15 日目を人道的エンドポイントとして実験を終了した。ナフトピジル投与群、HUHS190 投与群ともに、コントロール群に対する有意な体重減少は見られず、腹腔内投与でも大きな体重減少を招くような激しい副作用は無いものと考えられた (図 4B)。以上の実験から、ナフトピジルおよびその代謝物 HUHS190 は、*in vitro* でも抗腫瘍効果があり、なおかつ大きな副作用が無い事が示された。

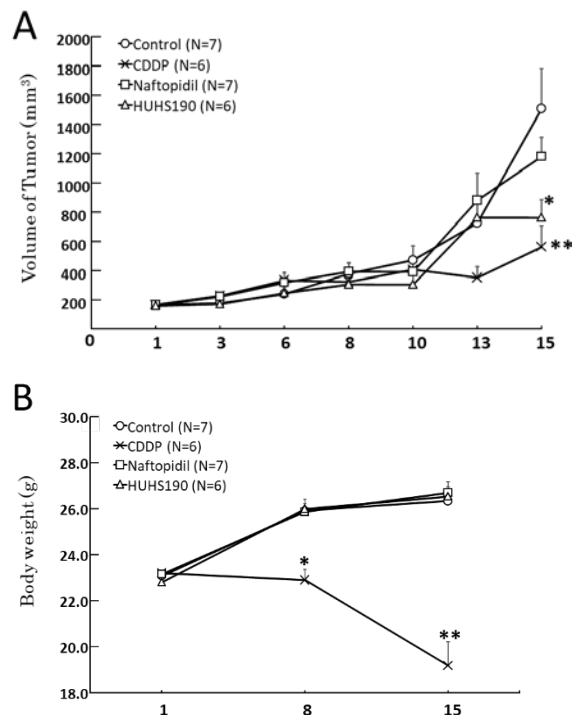


図 4. HUHS190 の *In vivo* での治療効果

HUHS190 (10mg/kg. b.w. 腹腔内投与)は、有為な腫瘍縮小効果を示すとともに(A)、体重減少は無かった(B)。一方、CDDPは治療効果は高い反面(A)、体重減少が激しい(B)。*； p<0.05, **； p<0.01

(4) ナフトピジル及び代謝物による細胞死誘導メカニズムについての検討

ここでは、ナフトピジルと HUHS190 による細胞死誘導メカニズムの詳細を検討しているが、一連の実験には、(2)で HUHS190 に対する感受性が最も高いことが分かったヒト胃癌由来細胞 HGC27 を使用した。なお、ここでの研究で得られた結果の一部は、既に発表している(Nakamura et al., 2018)。50 μ M のナフトピジルまたは HUHS190 で 24 時間処理した後、FACS を用いた Annexin V/PI 法で HGC27 細胞の細胞死を検討したところ(図 5)、ナフトピジル、HUHS190 ともに有意なアポトーシスの誘導が観察された。

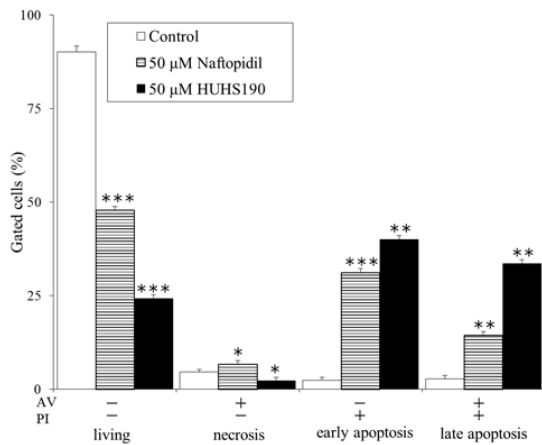


図 5. ヒト胃癌由来細胞 HGC27 における細胞死誘導。50 μ M/24 時間のナフトピジルもしくは HUHS190 で、アポトーシスとネクローシスが誘導される。*； p<0.05, **； p<0.01, ***； p<0.001

また、アポトーシス細胞に比べて少数ではあるが、コントロールに対して有意なネクローシスの誘導も観察された。また、アポトーシスの度合いは HUHS190 処理細胞の方が高い傾向が示された。アポトーシス関連のシグナル伝達経路では、リン酸化した Serine-Threonine キナーゼによって下流の因子がリン酸化され、アポトーシスが阻害されることが分かっている。そこで 0-30 μ M のナフトピジル(図 6A)または HUHS190(図 6B)で処理した HGC27 細胞で、代表的な Serine-Threonine キナーゼである AKT(別名 Protein kinase B)、GSK3b(Glycogen synthase kinase 3 β)、mTOR(mammalian target of rapamycin)それぞれのリン酸化レベルをウェスタンブロット法で調べた。その結果、ナフトピジル、HUHS190 共に、濃度依存的に AKT リン酸化レベルを低下させることが分かった(図 6C, D)。このことから、ナフトピジル及び HUHS190 はアポトーシスを誘導していることが示唆された。

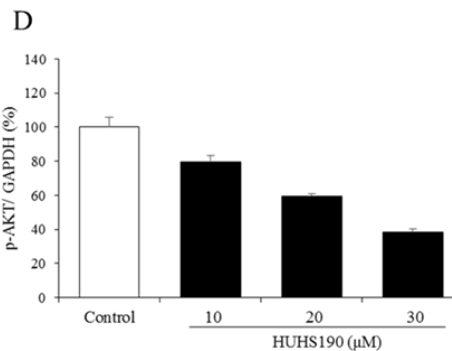
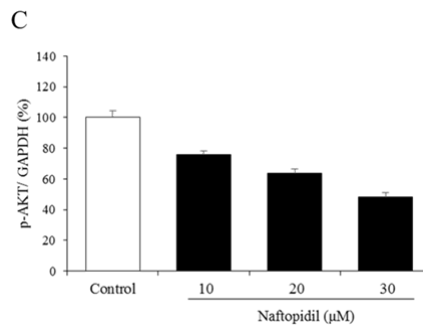
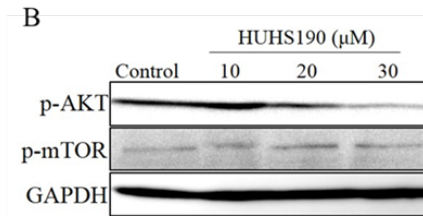
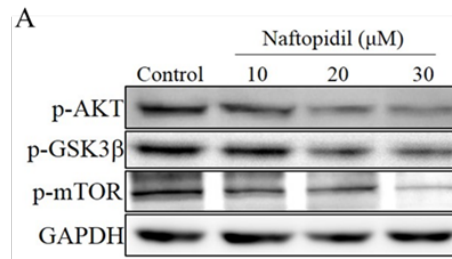


図 6. ナフトピジルまたは HUHS190 処理後のタンパク質レベルの変化

(A-B) 0、10、20、30 μ M のナフトピジルまたは HUHS190 で 24 時間処理した後、AKT、GSK3b(ナフトピジルのみ)、mTOR のリン酸化レベルは低下している。(C-D) ナフトピジルと HUHS190 による AKT リン酸化レベルの変化をグラフ化したもの。

さらに、アポトーシス阻害剤 z-VAD-FMK、ネクローシス阻害剤 Nec-1 をナフトピジルもしくは HUHS190 と共処理して、細胞死誘導への影響を検討した。50 μ M のナフトピジルまたは HUHS190 と共に、アポトーシス阻害剤 z-VAD-FMK(50 μ M)またはネクローシス阻害剤 Nec-1(20 μ M)を HGC27 細胞の培地に加えた 24 時間後に、FACS で細胞の状態を測定すると、ナフトピジル+z-VAD-FMK 処理では、ナフトピジル単独処理に比べて生存細胞が増加し、後期アポトーシス細胞とネクローシス細胞が有意に減少していた(図 7A)。HUHS190+z-VAD-FMK 処理では、HUHS190 単独処理に比べて生存細胞とネクローシス細胞が有意に増加し、後期アポトーシス細胞が有意に減少していた(図 7B)。これらの結果は、ナフトピジルと HUHS190 による細胞死が、主としてアポトーシス誘導によるものであることを証明している。

一方、ナフトピジル+Nec-1 処理時では、ナフトピジル単独処理に比べて有意に生存細胞が減少した(図 7A)。HUHS190+Nec-1 処理時には、HUHS190 単独処理時に比べて生存細胞が増加し、ネクロシス細胞が有意に減少した(図 7B)。

さらに、ナフトピジル及び HUHS190 とオートファジーとの関連を調べるため、抗 LC3 抗体による免疫染色を行ったところ、ナフトピジル、HUHS190 処理共にオートファジー誘導が観察された。癌細胞でのオートファジーは、細胞死の促進と細胞死からの防御の両方の効果が見られることから、ナフトピジル/HUHS190 で誘導されるオートファジーがどちらのタイプかを検討した。

ナフトピジル及び HUHS190 に、オートファジー阻害剤のクロロキンを共処理して、MTT 法で細胞生存率を測定したところ、クロロキン処理は、ナフトピジル/HUHS190 単独処理に比べて有意に細胞生存率を減少させた。このことは、ナフトピジル/HUHS190 で誘導されるオートファジーが防御的なものである事を示唆しており、オートファジー阻害剤の併用によって、より高い抗腫瘍効果が得られる可能性を示している。

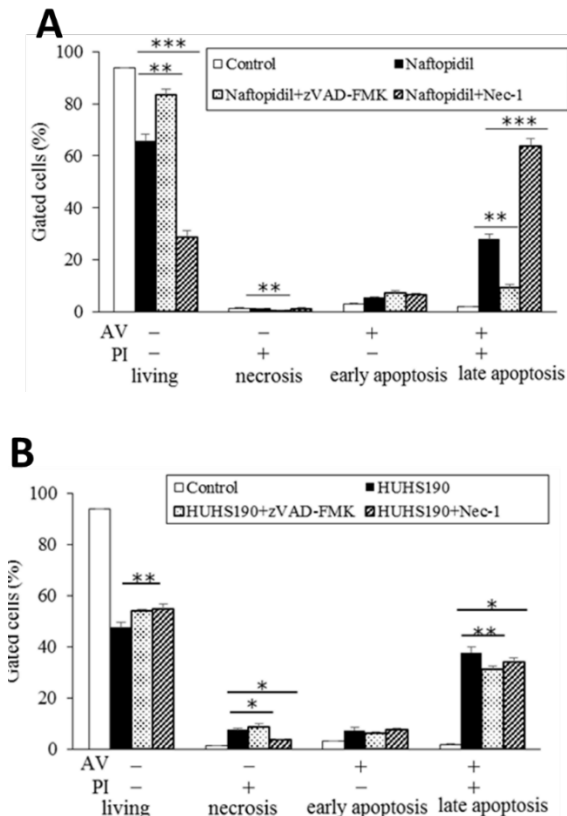


図 7. 50 μ M のナフトピジルまたは HUHS190 と、50 μ M の zVAD-FMK (アポトーシス阻害剤)、20 μ M の Nec-1 (ネクロシス阻害剤) を共に処理した時の細胞形態。*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$

5. 主な発表文等

(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 3 件)

1. Nakamura Azumi, Matsunaga Wataru, Gotoh Akinobu. Autophagy induced by naftopidil inhibits apoptosis of human gastric cancer cells. *Anticancer Res.* 2018;38(2):803-809.
2. Nakagawa Yusuke U, Nagaya Hisao, Miyata

Takeaki, Wada Yoshitaka, Oyama Tsunehiro, Gotoh Akinobu. Piperazine-based alpha-1 AR blocker, naftopidil, selectively suppresses malignant human bladder cells *via* induction of apoptosis. *Anticancer Res.* 2016;36(4):1563-1570

3. Nagaya Hisao, Nakagawa Yusuke U, Gotoh Akinobu. Repositioned alpha-1 adrenoceptor blockers as anti-tumor drugs. *Personalized Medicine Universe.* 2015;4:23-2

[学会発表] (計 6 件)

1. 中村安澄, 松永渉, 宮田剛彰, 小山倫浩, 後藤章暢. 未分化胃がん細胞においてナフトピジルはオートファジーを誘導する (Naftopidil induces autophagy in undifferentiated gastric cancer cells.) 第 76 回日本癌学会学術総会 2017. 9. 30, 横浜
2. 中村安澄, 長屋寿雄, 和田義孝, 小野義春, 後藤章暢. 排尿障害治療薬による抗腫瘍メカニズムの解明 第 22 回国際個別化医療学会学術集会 2016. 10. 29, 東京
3. 中村安澄, 長屋寿雄, 宮田剛彰, 小山倫浩, 松本浩彦, 後藤章暢. 未分化胃がん細胞に対するナフトピジルの抗腫瘍効果 (Antitumor effect of naftopidil against undifferentiated gastric cancer cells) 第 75 回日本癌学会学術総会 2016. 10. 7, 横浜
4. 中村安澄, 長屋寿雄, 中川佑介, 宮田剛彰, 小山倫浩, 松本浩彦, 後藤章暢. ナフトピジルの新規抗がん剤としての適応拡大に関する研究 第 21 回国際個別化医療学会学術集会 2015. 10. 17
5. 長屋寿雄, 中川佑介, 馬淵美雪, 宮田剛彰, 小山倫浩, 松本浩彦, 後藤章暢. ドラッグリポジショニング法を用いた新規抗がん剤の開発 (Development of the new anti-cancer drug using drug repositioning methods.) 第 74 回日本癌学会学術総会 2015. 10. 9 名古屋
6. 中川佑介, 長屋寿雄, 何筠綺, 清水忠, 馬淵美雪, 田中明人, 後藤章暢. 革新的膀胱癌新規治療法の開発 第 103 回日本泌尿器科学会総会 2015. 4. 19 金沢

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 新規抗がん剤

発明者: 後藤章暢、長屋寿雄、中川佑介、田中

明人、所美雪、清水忠

権利者: 学校法人兵庫医科大学

種類: 特許 番号: 特願 2015-162835

出願年月日: 2015. 8. 20

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤章暢 (Gotoh, Akinobu)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号: 70283885

(2) 研究分担者

長屋 寿雄 (Nagaya, Hisao)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号: 60464343

(退職に伴い平成 29 年 3 月 21 日に削除)