

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06250

研究課題名(和文) Exhaustion関連分子による白血病幹細胞制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the function of exhaustion-related molecules in human leukemic stem cells

研究代表者

菊繁 吉謙 (Kikushige, Yoshikane)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：40619706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、ヒト急性骨髄性白血病(AML)におけるがん幹細胞である白血病幹細胞(LSC)特異的表面抗原TIM-3分子の機能解明に取り組んだ。TIM-3分子はT細胞においてはPD-1分子と共にexhaustion関連分子として知られているが、T細胞における抑制性シグナル分子であるTIM-3のLSCにおける機能はこれまで不明であった。本研究の遂行により、LSCにおけるTIM-3シグナル伝達機構は、T細胞と異なりTIM-3分子の下流にHCK分子が結合し、canonical Wnt pathwayシグナルをWnt ligand非依存的に活性化させることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Canonical Wnt pathway関連遺伝子変異によるカテニン活性化機構が多くの固形腫瘍では知られている一方で、ヒト急性骨髄性白血病においてはそのような遺伝子変異が認められないことから全く異なるメカニズムでカテニン活性化が生じていると考えられてきたが詳細は不明であった。本研究により、白血病幹細胞特異的分子であるTIM-3シグナルとその下流の分子群がCanonical Wnt pathwayを直接活性化する新しい分子機構であることを見出した。すなわち、ヒト急性骨髄性白血病における遺伝子変異非依存的カテニン活性化機構としてTIM-3シグナルとその下流分子群の同定に至った。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we tried to clarify the function of TIM-3 signaling in human acute myeloid leukemia stem cells. TIM-3 has been originally identified as a T-cell exhaustion marker; however, its function and signaling in leukemic stem cells are still elusive. We identified that galectin-9, a ligand for TIM-3, ligation to TIM-3 recruits HCK to its cytoplasmic tail and HCK is subsequently activated in leukemic stem cells, leading to the activation of canonical Wnt pathway through the interaction with p-120 catenin even in the absence of Wnt ligands. TIM-3 signaling directly activates the canonical Wnt pathway and induces the aberrant beta-catenin accumulation independent of conventional Wnt ligands. Thus, TIM-3 signaling is a novel and specific canonical Wnt pathway regulator in human leukemic stem cells.

研究分野：血液内科

キーワード：TIM-3 白血病幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

腫瘍組織は、自己再生能力を持つ一部の腫瘍性幹細胞を起源とする。この腫瘍性幹細胞を有効に死滅させることが出来れば、理論的には癌の根治が得られる。しかしながら、急性骨髄性白血病(AML)における腫瘍性幹細胞である白血病幹細胞は、正常造血幹細胞と非常に類似した表面形質、遺伝子発現プロファイルを有しており、真に白血病幹細胞特異的な分子を同定することが容易ではなかった。我々は、AML 白血病幹細胞のみを特異的に標的とする治療法を確立すべく、表面抗原の差に注目して研究を進め、正常造血幹細胞には全く発現せずに、AML 白血病幹細胞にのみ発現する表面抗原として TIM-3 を同定し、TIM-3 を標的とした *in vivo* 治療法の有効性を世界に先駆けて報告した (Kikushige et al., *Cell Stem Cell*, 2010)。さらに TIM-3 を発現する骨髄系白血病幹細胞が TIM-3 のリガンドである galectin-9 を自身で分泌する autocrine 機構により、白血病幹細胞の自己複製能力を強化し、白血病幹細胞のクローン拡大に寄与するというユニークな機構を同定した (Kikushige et al., *Cell Stem Cell*, 2015)。我々が白血病幹細胞特異的表面抗原として同定した TIM-3 は exhausted T 細胞に発現し、T 細胞の機能を負に制御する exhaustion 関連分子としても知られており、第二世代の免疫チェックポイント阻害療法の治療標的分子の一つと考えられている。本研究では、T 細胞 exhaustion 関連分子群が協調して白血病幹細胞の生存、維持を制御するという非常にユニークなメカニズムの解明を行うことを目的とする。

### 2. 研究の目的

$\beta$ -catenin は結腸直腸癌を中心とした多くの癌種において、過剰に細胞内に蓄積し、癌幹細胞の自己複製能の獲得における重要な役割を果たす事が知られている (Schwitalla et al. *Cell* 2012)。同様に、マウス AML モデルにおいても  $\beta$ -catenin が白血病化及び白血病幹細胞(LSCs)の維持、自己複製能の獲得に必須である事が示されており (Wang et al. *Science* 2010)、診断時 AML 細胞において細胞内に  $\beta$ -catenin が過剰に蓄積された症例は、無再発生存期間が有意に短縮する事が報告されている (Ysebaert et al. *Leukemia* 2006)。生理的条件下において、 $\beta$ -catenin は常に産生されては分解されており、細胞内で極めて低値を維持している。多くの癌種において  $\beta$ -catenin の過剰な蓄積は、 $\beta$ -catenin の分解に関わる分子における機能喪失型変異によって生じるとされているが、AML 症例において同様の変異はほとんど検出されない (Kandoth et al. *Nature* 2013)。即ち、AML においては mutation 非依存性の機構による  $\beta$ -catenin 蓄積・活性化機構が存在する事が示唆される。我々はその一つのメカニズムとして、TIM-3/Gal-9 autocrine 機構による恒常的な下流シグナル活性化が  $\beta$ -catenin の過剰な蓄積を誘導することを報告し、Gal-9 中和抗体によるこの autocrine loop の遮断が LSC の自己複製能を著明に低下させることを示した (Kikushige et al., *Cell Stem Cell* 2015)。しかし、TIM-3 シグナルによって  $\beta$ -catenin の活性化が誘導されるメカニズムについては依然不明な点が多く残されている。本研究では、Galectin-9 によって活性化される TIM-3 シグナルが、 $\beta$ -catenin の過剰な蓄積・活性化を誘導する詳細なメカニズムを明らかにすることによって、TIM-3 シグナルの遮断に有用な新規治療標的を見出すことを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) TIM-3/Gal-9 autocrine loop 遮断による TIM-3 陽性細胞における変化を調べる目的で、TIM-3 陽性 AML 細胞株 KASUMI-3 において、TIM-3 をノックダウン(KD)した。TIM-3 KD 細胞とスクランブル配列を導入したコントロール細胞について、細胞培養アッセイ、異種移植アッセイにて比較した。また、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、2つの細胞における遺伝子発現プロファイルの違いを Gene Set Enrichment Analysis(GSEA)を用いて解析した。

(2) TIM-3 シグナルの下流で canonical Wnt pathway が実際に活性化されるか否かを検討するため、recombinant human Galectin-9 (rhGal-9)を用いて患者由来 TIM-3 陽性 AML 細胞を刺激し、canonical Wnt pathway 関連分子におけるリン酸化の変化等をウエスタンブロット(WB)等の手法により検討した。また、canonical Wnt pathway の阻害剤である DKK-1 の存在下において、TIM-3 シグナルによる  $\beta$ -catenin 活性化がどのように変化するかについて検討した。

(3) AML 細胞における TIM-3/Gal-9 signal の下流分子を検索することを目的として、はじめに TIM-3 の細胞内ドメインに結合する分子を検索した。TIM-3 は細胞内に SH2 基結合ドメインが存在する事が既に報告されており、同部位にて SH2 基を有する分子が活性化する事が知られている。既報において、T 細胞では Src family kinases(SFKs)がシグナル伝達に関わる事が報告されていたため、複数の SFKs インヒビターを用いたスクリーニングアッセイを行い、AML 細胞において TIM-3 に直接結合してシグナル伝達を行う分子として、SFKs の一員である hematopoietic cell kinase(HCK)を同定した。

(4) HCK をはじめとする SFKs が直接的に canonical Wnt pathway を活性化するという報告はこれまでに存在しない。このため、HCK 活性化と canonical Wnt pathway 活性化を「橋渡しする」メカニズムとして、HCK をはじめとする SFKs の主要な基質の一つであり、かつ、canonical Wnt pathway の構成分子でもある p120-catenin に注目した。KASUMI-3 において p120-catenin の KD

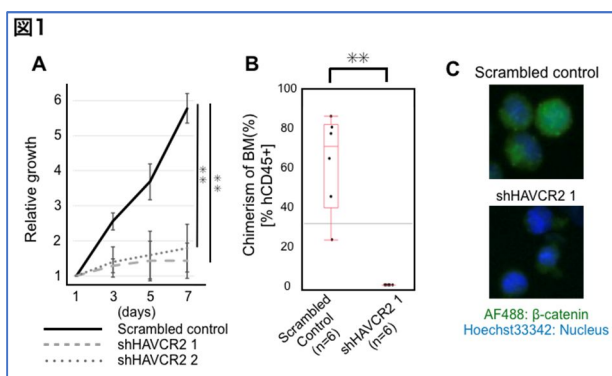
を行い、細胞培養アッセイで成長率を評価した他、HCK 抗体を用いた免疫沈降アッセイにより HCK と p120-catenin の直接的な関係について評価した。

(5)TIM-3 シグナルにおける新規 canonical Wnt pathway 活性化機構が、LSC において活性化しているかを検討するため、患者由来 TIM-3 陽性 AML 細胞を、cell sorter (FACS)を用いて CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>領域に分布する細胞(LSC)と CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>領域に分布する細胞(blast)に分けて解析を行った。具体的には、本研究にて同定した TIM-3 シグナルの構成分子である HCK, p120-catenin の発現量及びリン酸化、 $\beta$ -catenin の蓄積について qPCR、WB 等による比較を行った。

(6)TIM-3 陽性の Exhausted T-cell を作成し、TIM-3 シグナルについて AML 細胞との比較を行うため、健常ドナーの T 細胞を抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体及び rhIL-2 の存在下で 14 日間培養し、PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup>の exhausted phenotype を示す T 細胞を作成した。同細胞と TIM-3 陽性 AML 細胞の rhGal-9 刺激に対する反応性を WB にて比較し、その違いを生み出す原因について検討した。

#### 4. 研究成果

(1)shRNA によって TIM-3 を KD した KASUMI-3 はスクランブルコントロールと比較して、*in vitro* における細胞培養にて成長率が低下し、NSG マウスを用いた異種移植においてマウス骨髄への生着率が有意に低下した(図 1A,B)。さらに、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析の結果から、TIM-3 KD KASUMI-3 においてはコントロールと比較して白血病幹細胞及び正常造血幹細胞に共通して高く発現する遺伝子群(EPPERT\_CE\_HSC\_LSC)の発現が有意に低下することを見出した。また、canonical Wnt pathway に関連する遺伝子群(BIOCARTA\_WNT\_PATHWAY)が著明に低下しており、実際に TIM-3 KD KASUMI-3 において明らかに細胞内  $\beta$ -catenin の蓄積と核内移行が低下していた(図 1C)。以上より、AML 細胞において、TIM-3 シグナルは stem cell signature の獲得に寄与し、また、canonical Wnt pathway を活性化することを見出した。



(2)TIM-3 陽性患者由来 AML 細胞に対して recombinant human Galectin-9 (rhGal-9) 10 ng/mL による刺激を加えると、canonical Wnt pathway が活性化した結果として見られる LRP6 のリン酸化(Thr1479, Ser1490)と  $\beta$ -catenin の蓄積が誘導された。この反応は、表面に TIM-3 の発現がない AML 細胞では見られず、また、LRP6 のインヒビターである DKK-1(200ng/mL)の存在下では生じなかった。Canonical Wnt signaling の LRP6 リン酸化における重要なステップである LRP6-signalosome 形成が rhGal-9 の刺激によって生じることを示すために、LRP6 抗体を用いた免疫沈降アッセイを行った。その結果、rhGal-9 刺激により LRP6-signalosome 形成の結果である LRP6 のリン酸化、及び、LRP6 と Axin1 の結合が誘導された。以上より、TIM-3 陽性 AML 細胞において、TIM-3 と Gal-9 の結合は Wnt ligand 非依存性に canonical Wnt pathway を活性化し、 $\beta$ -catenin の蓄積をもたらすことを示した。

(3)複数の種類の SFKs 阻害剤を用いて、AML における TIM-3 シグナルに関わる SFKs をスクリーニングした結果、TIM-3 陽性細胞株である KASUMI-6 において、HCK を阻害可能な条件下でのみ、rhGal-9 による canonical Wnt pathway 活性化が阻害された。さらに、選択的 HCK 阻害剤である A-419259 の存在下において、rhGal-9 による患者由来 TIM-3 陽性 AML 細胞における canonical Wnt pathway の活性化は効率的に阻害された。また、HCK 抗体を用いた免疫沈降アッセイによって、患者由来 TIM-3 陽性 AML 細胞において、rhGal-9 刺激は速やかに HCK と TIM-3 の結合を誘導し、HCK 自体の活性化を意味する Tyr410 部位のリン酸化をきたした。以上より、TIM-3 陽性 AML 細胞に対する Gal-9 による刺激は、HCK と TIM-3 の結合を促進し、その結果として、HCK 自身の活性化を誘導することを見出した。

(4)KASUMI-3 において p120-catenin を KD すると、LRP6 のリン酸化は低下し、細胞内  $\beta$ -catenin の蓄積量は低下した。また、細胞培養アッセイにおいて成長率は低下した。さらに rhGal-9 による刺激が、Tyr228 部位で p120-catenin をリン酸化することを見出した (同部位は EGF-EGFR シグナルの下流で活性化する事が知られ、上皮系悪性腫瘍において過剰にリン酸化している事が知られる部位である)。この、rhGal-9 刺激によって誘導される Tyr228 部位のリン酸化は、患者由来 TIM-3 陽性 AML 細胞において、選択的 HCK 阻害剤である A-419259 により効果的に阻害された。HCK 抗体を用いた免疫沈降アッセイによって TIM-3 陽性 AML 細胞においては、Gal-9 刺激により HCK と p120-catenin は会合することを示した。以上より、p120-catenin は AML における TIM-3 シグナルによる  $\beta$ -catenin 蓄積・活性化に必須

の分子であり、TIM-3 シグナルの下流で活性化した HCK と直接結合して Tyr228 部位をリン酸化されることで、canonical Wnt pathway の活性化を「橋渡し」していることを見出した。

(5)TIM-3 陽性 AML 患者において、CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>領域と CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>領域に存在する幼若な細胞集団において、蛋白レベルにおける細胞表面 TIM-3 及び HCK の発現に大きな差異はみとめなかった。しかし、p120-catenin については、mRNA、蛋白レベルにおいて、明らかに CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>領域に存在する細胞集団で高い発現を認めた。さらに、TIM-3 シグナルにおいて p120-catenin の下流に位置する LRP6 のリン酸化及び  $\beta$ -catenin の蓄積は、p120-catenin の発現同様、CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>領域の細胞集団において強く見られた。

以上より、本研究にて同定した TIM-3 陽性 AML 細胞における  $\beta$ -catenin を活性化するための TIM-3 シグナルは、LSCs が enrich するとされる CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>領域で特に強く活性化している事が示唆された。

(6)健常ドナー由来の T 細胞から作成した exhausted T-cell に対して、TIM-3 陽性 AML 細胞と同様に rhGal-9 による刺激を加えたが、canonical Wnt pathway の活性化は起こらなかった。この違いを生み出す原因として、AML 細胞と比較して、exhausted T-cell において p120-catenin の mRNA、蛋白レベルが明らかに低いことを見出した。TIM-3 シグナルにおける p120-catenin の重要性を明らかにするため、p120-catenin を発現していない TIM-3 陽性 T 細胞性リンパ腫細胞株である KI-JK において p120-catenin を強制発現すると、rhGal-9 の刺激によって AML と同様に canonical Wnt pathway の活性化が生じた。しかし、p120-catenin の 228 番目のアミノ酸であるチロシンをフェニルアラニンに置換した p120-catenin を強制発現した KI-JK 細胞 (F228) においては、rhGal-9 刺激による canonical Wnt pathway の活性化は誘導されなかった。

以上より、TIM-3 陽性 exhausted T-cell においては、TIM-3 陽性 AML 細胞と異なり p120-catenin の発現が低く、Tyr228 部位のリン酸化が生じないため、TIM-3 シグナルによる  $\beta$ -catenin 活性化が生じないことを明らかにした。

#### 【本研究の意義】

(1)TIM-3 陽性 AML 細胞における TIM-3 シグナルが、Wnt ligand 非依存性に canonical Wnt pathway を活性化することを見出した。

LSC と HSC における網羅的遺伝子発現解析を用いた比較では、LSC において canonical Wnt pathway が異常に活性化していることが既に報告されている (Majeti et al., PNAS 2009)。しかし、先述の通り他の固形腫瘍と異なり、AML では  $\beta$ -catenin の異常蓄積を導くような遺伝子変異はほとんど見られず、その driving force については不明なままであった。一方で、造血幹細胞をはじめとする正常幹細胞においては、細胞外因子である Wnt ligand によってのみ canonical Wnt pathway は活性化され、細胞内  $\beta$ -catenin 蓄積・活性化の中心的役割を担う事が知られていた。本研究にて我々は、TIM-3/Gal-9 autocrine loop が、LSC における canonical Wnt pathway の恒常的活性化をもたらす細胞自律的メカニズムの一つであり、Wnt ligand 非依存的に  $\beta$ -catenin 異常活性化をもたらす driving force であることを示した。従って、他の癌幹細胞における canonical Wnt pathway 関連の mutation と同様の役割を果たしていると考えられる。これまで、canonical Wnt pathway は正常組織幹細胞等において、組織の修復等重要な役割を担うため、治療標的とする事が難しいと考えられていた。本研究にて、LSC 特異的な driving force を同定した事により、LSC にとって重要な役割を担う canonical Wnt pathway に対する治療的アプローチが可能になると考えられる。

(2)TIM-3 シグナルが CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>TIM-3<sup>+</sup>で規定される LSC において特に強く活性化することを見出した。

本研究にて示したように、AML 細胞における TIM-3 シグナルは  $\beta$ -catenin を活性化し、stem cell signature の発現に寄与する機能を有した分子である。特に、 $\beta$ -catenin の異常蓄積は AML 再発のリスクである事が報告されている。我々はすでに multicolor flow cytometry (MFC) を用いて、CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> fraction において、TIM-3 陽性細胞を LSC として同定できることを報告している (Kikushige et al., Cell Stem Cell 2010)。従って、TIM-3 はより再発リスクの高い細胞集団を標識する微小残存病変 (minimal residual disease (MRD)) マーカーとして応用できる可能性がある。

(3)TIM-3 陽性 AML 細胞において、TIM-3 シグナルを遮断するための新規治療標的として、HCK を同定した。

本研究において、我々は AML 細胞における TIM-3 シグナルの下流分子として、HCK と p120-catenin を同定した。TIM-3 シグナルは、LSCs 排除のための重要な治療標的であるが、特に HCK は TIM-3 と同じく HSC と比較して LSC において高く発現する事が既に報告されており (Saito et al., STM 2010)、TIM-3 シグナルを遮断する上で重要な治療標的となり得る。HCK 阻害剤は、既報にて *in vitro*, *in vivo* において LSC の排除に寄与する事が報告されており (Saito et al., STM 2013)、TIM-3 シグナルの遮断作用はその作用機序の一つである可能性がある。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

1. Nakano, M., **Kikushige, Y.**, Miyawaki, K., Kunisaki, Y., Mizuno, S., Takenaka, K., Tamura, S., Okumura, Y., Ito, M., Ariyama, H., *et al.* (2019). Dedifferentiation process driven by TGF-beta signaling enhances stem cell properties in human colorectal cancer. *Oncogene*. DOI (10.1038/s41388-018-0480-0)
2. Yoshimoto, G., Mori, Y., Kato, K., Shima, T., Miyawaki, K., **Kikushige, Y.**, Kamezaki, K., Numata, A., Maeda, T., Takenaka, K., *et al.* (2018). Human Herpes Virus-6-Associated Encephalitis/Myelitis Mimicking Calcineurin Inhibitor-Induced Pain Syndrome in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* **24**, 2540-2548.
3. Tamura, S., Isobe, T., Ariyama, H., Nakano, M., **Kikushige, Y.**, Takaishi, S., Kusaba, H., Takenaka, K., Ueki, T., Nakamura, M., Akashi, K. & Baba, E. (2018) Ecadherin regulates proliferation of colorectal cancer stem cells through NANOG. *Oncol Rep*, **40**, 693-703.
4. Miyawaki, K., Iwasaki, H., Jiomaru, T., Kusumoto, H., Yurino, A., Sugio, T., Uehara, Y., Odawara, J., Daitoku, S., Kunisaki, Y., Mori, Y., Arinobu, Y., Tsuzuki, H., **Kikushige, Y.**, Iino, T., Kato, K., Takenaka, K., Miyamoto, T., Maeda, T. & Akashi, K. (2017) Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis. *Blood*, **129**, 3332-3343.
5. Tochigi, T., Aoki, T., \***Kikushige, Y.**, Kamimura, T., Ito, Y., Shima, T., Yamauchi, T., Mori, Y., Yoshimoto, G., Kamezaki, K., Kato, K., Takenaka, K., Iwasaki, H., Akashi, K. & Miyamoto, T. (2017) Mobilization of human immature hematopoietic progenitors through combinatory use of bortezomib and immunomodulatory drugs. *Int J Hematol*, **105**, 423-432.  
\*corresponding author
6. Yurino, A., Takenaka, K., Yamauchi, T., Nunomura, T., Uehara, Y., Jinnouchi, F., Miyawaki, K., **Kikushige, Y.**, Kato, K., Miyamoto, T., *et al.* (2016). Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with Kit(Wv) Mutations. *Stem Cell Reports* **7**, 425-438.

(学会発表)

[学会発表](計16件)

### Invited International Scientific Meetings

1. **Y. Kikushige**. "Metabolic machineries for maintaining stemness in human acute leukemia-initiating cells" 2019 US-Japan Symposium on Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematological Malignancies, 21th, February, 2019, Hawaii, USA
2. **Y. Kikushige**. "Identification of leukemia-initiating cells of human acute promyelocytic leukemia using a functional leukemic stem cell marker TIM-3" JSPS-NUS joint 2<sup>nd</sup> symposium, 20<sup>th</sup>, January, 2018, IRCMS, Kumamoto, Japan
3. **Y. Kikushige**. "TIM-3/galectin-9 autocrine loop enhances self-renewal capacity of human leukemic stem cells through mimicking canonical Wnt signaling" 2017 US-Japan Symposium on Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologica Malignancies, 22th, February, 2017, Hawaii, USA
4. **Y. Kikushige**. "A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression" 45th Annual Scientific Meeting of International Society of Experimental Hematology (ISEH), 28th, August, 2016, San Diego, USA
5. **Y. Kikushige**. "Identification of TIM-3 as a functional leukemic stem cell surface molecule in primary human myeloid leukemia" 20th Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation. 26th, February, 2016, Pyeongchang, South Korea

### Invited Japanese Scientific Meetings

- 1 菊繁吉謙 第1回日本医学連合 若手リトリート 平成31年3月4日発表
- 2 菊繁吉謙 第41回分子生物学会 ワークショップ 平成30年11月29日発表
- 3 菊繁吉謙 第77回日本癌学会学術総会 コアシンポジウム 平成30年9月29日発表
- 4 菊繁吉謙 第77回日本癌学会学術総会 腫瘍別シンポジウム 平成30年9月28日発表
- 5 菊繁吉謙 第6回 がん代謝研究会 平成30年5月11日発表
- 6 菊繁吉謙 第16回 幹細胞シンポジウム 平成30年6月2日発表
- 7 菊繁吉謙 第79回日本血液学会学術集会 特別教育講演 平成29年10月21日発表
- 8 菊繁吉謙 第76回日本癌学会学術総会 若手シンポジウム 平成29年9月28日発表
- 9 菊繁吉謙 第3回リンパ腫分子病態研究会 平成29年9月23日発表
- 10 菊繁吉謙 第75回日本癌学会学術総会 平成28年10月8日発表
- 11 菊繁吉謙 第14回幹細胞シンポジウム 平成28年5月21日発表

〔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

## 6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。