

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007-2009

課題番号：19390222

研究課題名（和文）

肺組織幹細胞の増殖・分化制御による肺修復治療の開発

研究課題名（英文）

lung repair by lung endogenous stem cells

研究代表者

久保 裕司 (KUBO HIROSHI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20332504

研究成果の概要（和文）：

マウスおよびヒト肺組織より、肺構成細胞を全て single cell として分離する技術を確立した。この細胞群から、まず血球系マーカーである CD45 で negative selection をかけ、フィーダー細胞上で培養した。その結果、間葉系の性質を持つ肺組織幹細胞の分離培養に成功した。マウス肺組織幹細胞を用いた細胞治療を、エラスターゼ肺傷害モデルで検討した。その結果、幹細胞を投与することにより、肺傷害の軽減と、肺組織修復の促進が得られることを明らかにした。またこの細胞治療は、肺傷害が完成してからの治療開始でも十分な効果が得られることがわかった。ヒト肺組織より分離した幹細胞の解析では、この細胞が肺胞 II 型上皮細胞に分化できること、様々な肺疾患でその増殖が認められることを見いだした。また、この細胞は創薬スクリーニングの良い技術であるために、特許を取得しその産業化に取り組んでいる。これらの内容は現在論文作成中である。

研究成果の概要（英文）：

We established a method to isolate lung endogenous stem cells from human and murine lungs. These stem cells had differential potentials into multi-lineage. At the same time, they had an alveolar epithelial phenotype. In murine elastase-induced lung injury model, administration of lung endogenous stem cells attenuated the injury and improved the survival ratio, suggesting a potential cell therapy to lung diseases. In addition, lung endogenous stem cells, which have a potential to differentiate into alveolar epithelium, have been discovered from adult human lungs for the first time. These cells are useful for a drug discovery.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2009年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
総計	10,600,000	3,180,000	13,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：呼吸器病学

1. 研究開始当初の背景

組織の修復と再生は、傷害を受けた臓器の正常な治癒機転として重要である。反対に無秩序な修復は組織の線維化や癌化を引き起こす。また、修復機能の低下は、傷害臓器の正常な構築の破綻をもたらす。この組織修復・再生能力は、臓器ごとに大きく異なる。骨などのように細胞レベルの破壊と修復が常に繰り返されている臓器も有れば、肝臓のように傷害により組織の再生が生じる臓器もある。この修復・再生能力は臓器ごとに異なる。肺は、再生能力が低い臓器として知られている。

修復と再生には、傷害を受けた細胞に置き換わる新たな細胞の供給が必要である。この細胞としては、組織固有に存在する組織幹細胞と外部より供給される骨髄由来幹細胞が関与している。我々は、肺傷害後の急性期の修復に、骨髄由来幹細胞が関与し、またこの細胞の存在が正常な組織修復に重要であることを明らかにしてきた (*J Immunol* 172: 1266-1272, 2004; *Thorax* 60: 410-413, 2005; *Am J Respir Crit Care Med* 172: 794-795, 2005)。これらの細胞は肺胞上皮細胞・血管内皮細胞に分化して存在する。しかし、この肺修復にかかわった細胞の多くは、時間経過とともに消失し、肺の組織幹細胞とは成り得ないことを最近我々は明らかにした (*Proc Am Thorac Soc* 3: A556, 2006)。つまり、肺組織の修復には肺固有の組織幹細胞が重要であることを示している。このことは、我々の気腫化肺改善モデルにおいて、再構築した肺胞が骨髄由来細胞のみによって構成されているわけではなく、肺既存の細胞も含まれていることから示唆される (*FEBS Lett* 556: 249-252, 2004; *Biochem Biophys Res Commun* 324: 276-280, 2004)。

肺組織固有の幹細胞については、未だ明確な同定はされていない。今まで、気道上皮細胞、クララ細胞、肺胞 II 型上皮細胞が肺組織幹細胞と考えられてきたが、これらの細胞が多分化能を持つとは考えにくく、いわゆる組織幹細胞とは言い切れない。マウス肺においては、Sca-1⁺/CD45⁻/PECAM⁻/CD34⁺細胞分画が肺組織幹細胞であるとの報告がある (Kim et al. *Cell* 121: 823, 2005)。最近、我々は肺組織より肺構成細胞を全て single cell として分離する技術を確立した。そして、血球系のマーカーは陰性だが幹細胞マーカーが陽性である組織幹細胞をヒト肺組織およびマウス肺組織から分離培養することに成功した。これらの細胞はコロニーを形成し継代培養が可能である。ヒト由来細胞とマウス由来細胞とでは反応性が違うものの、肺胞上皮細胞、線維芽細胞、また一部は神経細胞へと分化する。これらの肺組織幹細胞の機能低下、または数の減少は、正常な肺組織修復

の妨げとなり、肺気腫など様々な肺疾患の原因となっている可能性も否定できない。本研究では、これら肺組織幹細胞の機能解析、分化を制御する因子の解明、ヒト肺組織幹細胞においては肺機能など原疾患との関連等を明らかにすることにより、肺を構成する細胞から見た呼吸器病学の構築を目指すものである。

2. 研究の目的

- (1) 肺傷害モデルにおける組織幹細胞・骨髄由来幹細胞の変移
- (2) 気腫化肺に対する HGF 吸入療法の効果
- (3) 気腫化肺に対する肺組織幹細胞を用いた細胞治療
- (4) ヒト肺組織からの組織幹細胞分離技術の確立、および分化法の樹立

3. 研究の方法

研究はヒト肺組織とマウス肺疾患モデルを用いて進めていく。肺組織幹細胞は以下の方法で分離培養する。

(ヒト肺組織幹細胞)

東北大学病院呼吸器外科の協力の下、後述するように同意が得られた肺癌症例、開胸肺生検症例、volume reduction surgery 症例より、3 x 3 x 3 cm 四方の肺組織の提供を受ける。この組織より、我々がすでに確立している肺細胞の single cell suspension を作成する。具体的には、我々が作成した collagenase/dispase による細胞分離溶液とともに肺組織を処理し、single cell suspension を作成。細胞洗浄後、抗体と反応させ、BD FACSAria®を用いて幹細胞分画を分離培養する。多数のマーカーを用いた細胞分離が必要なため、以前当講座の科研費で購入した autoMACS™を用い抗 CD45 抗体と抗 PECAM-1 抗体で negative selection をかけた後、BD FACSAria®での分離解析を行う。

(マウス肺組織幹細胞)

上記ヒト肺におけるプロトコールをマウス肺に至適化させた方法で、single cell suspension を作成し、FACSAria®を用いて幹細胞分画を分離培養する。

(1). 肺傷害モデルにおける組織幹細胞・骨髄由来幹細胞の変移

GFP トランスジェニックマウスの骨髄細胞を C57BL/6 マウスに移植し、骨髄由来細胞の同定が GFP の有無で解析できる GFP キメラマウスを作成。この GFP キメラマウスに、LPS、放射線、エラストーゼによる肺傷害モデルを作成。肺傷害修復期の骨髄由来細胞動態を FACS および組織染色で解析。同時に、内在性の肺組織幹細胞分画 Sca-1⁺/CD45⁻/PECAM⁻/CD34⁺を FACS および組織

染色で解析.

(2). 気腫化肺に対する HGF 吸入療法の効果

C57BL/6 マウスにエラストラーゼを気道内投与し, 肺気腫病変を作成. 気腫病変完成後, HGF を週 3 回, 3 週間にわたり気道内投与. その後, 肺組織を固定し, 気腫病変の変化を病理組織学的に解析. また, 内在性の肺組織幹細胞分画 $Sca-1^+/CD45^-/PECAM^-/CD34^+$ を FACS および組織染色で解析.

(3). 気腫化肺に対する肺組織幹細胞を用いた細胞治療

まず, マウス肺より組織幹細胞を分離するため, collagenase/dispase を用いてマウス肺 single suspension を作成. この細胞浮遊液から, 抗 CD45 抗体を用いて血球成分を除去. さらに, 抗 Sca-1 抗体を用いて, Sca-1 陽性肺細胞を分離. 次にこの Sca-1 陽性肺細胞をフィーダー細胞上で培養し, コロニー形成細胞を単離.

分離した幹細胞の分化能を, mesenchymal stem cell functional identification kit を用いて解析. また, 肺胞上皮細胞・血管内皮細胞への分化を, SP-C, AQP5, CC10, CK19, eNOS, CD31, Flk-1, vWF 発現の変化で確認.

次に, マウスにエラストラーゼ肺傷害モデルを作成し, この幹細胞を 0.5×10^6 個, 気道内投与し, 生存率を解析. 対象として, 培養液投与群, 線維芽細胞投与群をおいた. また, GFP トランスジェニックマウス由来の肺組織幹細胞も樹立し, 幹細胞気道内投与後の細胞動態を蛍光顕微鏡および免疫染色で解析.

(4). ヒト肺組織からの組織幹細胞分離技術の確立, および分化法の樹立

倫理委員会承認を受け, 同意書が得られた肺手術症例より肺組織をいただき, collagenase/dispase を用いてヒト肺 single suspension を作成. この細胞浮遊液から, 抗 CD45 抗体を用いて血球成分を除去. フィーダー細胞上で培養し, コロニー形成細胞を単離. その遺伝子発現, 分化能を解析. また, 疾患肺の免疫染色を行い, このヒト肺組織幹細胞の分布を同定.

4. 研究成果

本研究において, 以下の点を解明した.

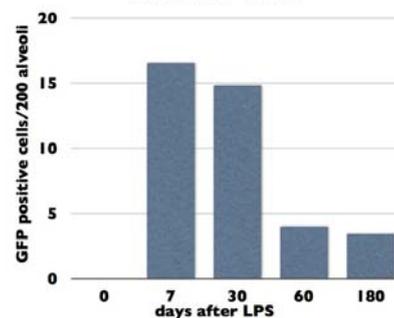
- (1) 肺傷害モデルにおける組織幹細胞・骨髄由来幹細胞の変移
- (2) 気腫化肺に対する HGF 吸入療法の確立
- (3) 気腫化肺に対する肺組織幹細胞を用いた細胞治療の可能性
- (4) ヒト肺組織からの組織幹細胞分離技術の確立, および分化法の樹立

(1). 肺傷害モデルにおける組織幹細胞・骨髄由来幹細胞の変移

我々はマウス肺傷害モデルにおいて骨髄

由来幹細胞が肺の修復に関与することを明らかにしてきた (*J Immunol* 172: 1266-1272, 2004; *FEBS Letter* 556: 249-252, 2004; *Biochem Biophys Res Commun* 324: 276-280, 2004). しかし, この骨髄由来細胞が肺修復後も肺細胞として機能していくのかは不明であった. そこで, 骨髄細胞を GFP トランスジェニックマウス由来の細胞の置換した GFP キメラマウスを用い, 骨髄由来細胞の推移を検討した. また, マウス肺内在性の組織幹細胞 $Sca-1^+/CD45^-/PECAM^-/CD34^+$ 細胞分画の変化も観察した. その結果, 骨髄由来細胞は, 肺傷害後 4 週間にわたり肺胞壁に存在するが, その後経時的に減少し, 24 週間には当初の約 20%まで減少

Number of bone marrow-derived cells in alveolar wall.



することを明らかにした (図 1).

図 1

この時, 内在性の幹細胞 $Sca-1^+/CD45^-/PECAM^-/CD34^+$ 細胞群は増加し, マウス肺傷害後の修復時は, 骨髄由来幹細胞だけではなく, 内在性の組織幹細胞も関与することを明らかにし, *Proc Am Thorac Soc* 5: 362-363, 2008 に報告した.

(2). 気腫化肺に対する HGF 吸入療法の確立

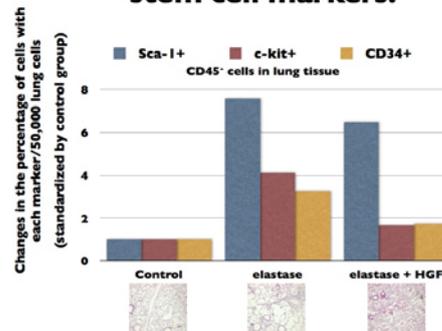
研究代表者が保有する特許 (肺胞分化誘導剤 (特願 2004-66410), A differentiation- or regeneration-inducing agent for alveoli.

(European Patent No. 05720655.9 -2107

-JP2005004384) を元に, 臨床応用可能な HGF の吸入療法によって肺内在性の組織幹細胞分化増殖を促し, 難治性肺疾患である肺気腫の治療ができないか検討した. その結果, HGF 吸入により内在性の $Sca-1^+/CD45^-/PECAM^-/CD34^+$ 組織幹細胞群の分化誘導が認められ, 気腫病変の改善が認められた (図 2).

図 2

Lung injury increase cells with stem cell markers.



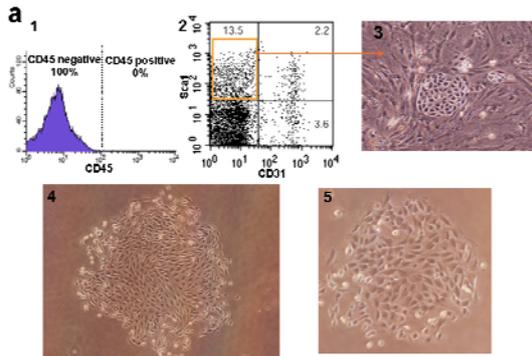
以上の結果は、 *Molecular Therapy* 16: 1417-1426, 2008. に報告した。

(3). 気腫化肺に対する肺組織幹細胞を用いた細胞治療の可能性

肺内に存在する組織幹細胞を用いることにより、肺修復治療が可能か検討した。

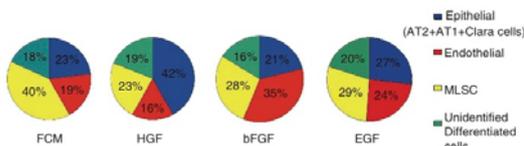
まず、マウス肺組織より Sca-1 陽性細胞を分離し、コロニーを形成する幹細胞群を樹立した (図 3)。

図 3



この新規細胞は、脂肪細胞や骨細胞などへの多分化能を有していた。それとともに、様々な増殖因子刺激により、肺胞上皮細胞や血管内皮細胞への分化能力も有していた (図 4)。

図 4

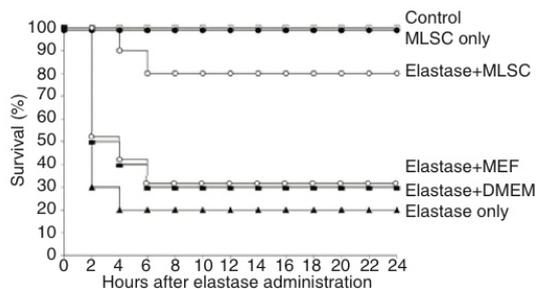


以上のことより、この細胞は肺組織由来の多能性幹細胞であることが明らかとなった。

そこで、この細胞を用いた細胞治療が、肺傷害に対して可能か検討した。

マウス肺にエラストラーゼを投与し、肺傷害を惹起した。この時、気道より上記の幹細胞を投与すると、死亡率の低減が認められた (図 5)。

図 5



この時、肺内に投与した幹細胞が気道・肺胞壁において、クララ細胞 (CC10 陽性) や肺

胞上皮細胞 (SP-C 陽性) に分化して存在していた。

以上のことより、肺傷害に対する幹細胞を用いた細胞治療の可能性が示唆され、 *Stem Cells Dev* 19: 523-535, 2010 に報告した。

(4). ヒト肺組織からの組織幹細胞分離技術の確立、および分化法の樹立

以上のマウス実験を踏まえ、ヒト肺組織中に同様の組織幹細胞が存在しないか検討した。

まず、倫理委員会の承認後、同意の得られた肺手術症例より肺組織をいただき、組織幹細胞の分離を行った。その結果、ヒト成人肺においても多分化能を持つ幹細胞が存在することが明らかとなった。

この幹細胞群は、様々な疾患肺に存在し、肺の修復および癌などの異常修復に関与していることが示唆された。

この細胞は、肺疾患に対する創薬のスクリーニングに大変有用であるため、特許を取得し (ヒト肺組織幹細胞の調製方法及び肺胞上皮細胞への分化誘導方法 (特願 2009-100548)), 難治性肺疾患に対する新規治療開発へ向けた研究を進めている。

以上の内容は、2009 International Conference of the American Thoracic Society で報告し (*Am J Respir Crit Care Med*. 179: A1996, 2009), 現在論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件) (査読有りのみ)

- Hegab AE, Kubo H, Fujino N, Suzuki T, He M, Kato H, Yamaya M. Isolation and characterization of murine multipotent lung stem cells. *Stem Cells Dev* 19: 523-535, 2010.
- Yamaya M, Yoshida M, Kubo H, Furukawa K. Seizure and pneumonia in an elderly patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of the American Geriatrics Society* 57: 1709-1710, 2009.
- Yoshida M, Nakayama K, Yasuda H, Kubo H, Kuwano K, Arai H, Yamaya M. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology* 14: 1027-34, 2009.
- Kobayashi S, Kubo H, Yanai M. Impairment of swallowing in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 481, 2009.
- Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Nakayama K, Nishimura H, Nagatomi R, Kubo H, Yamaya M. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Research*. 83: 191-200, 2009.

6. Yasuo M, Fujimoto K, Imamura H, Ushiki A, Kanda S, Tsushima K, Kubo H, Yamaya M, Kubo K. L-Carbocysteine reduces neutrophil elastase-induced mucin production. *Respir Physiol Neurobiol* 167: 214-216, 2009.
 7. Yamaya M, Fujino N, Kubo H, Arai H. Effects of pneumococcal vaccination on hospitalization and exacerbations in elderly Japanese chronic obstructive pulmonary disease patients. *Geriatr Gerontol Int* 9: 206-209, 2009.
 8. Hegab AE, Kubo H, Yamaya M, Asada m, He M, Fujino N, Mizuno S, Nakamura T. Intranasal HGF administration ameliorates the physiologic and morphologic changes in lung emphysema. *Molecular Therapy* 16: 1417-1426, 2008.
 9. Nakao I, Kanaji S, Ohta S, Matsushita H, Arima K, Yuyama N, Yamaya M, Nakayama K, Kubo H, Watanabe M, Sagara H, Sugiyama K, Tanaka H, Toda S, Hayashi H, Inoue H, Hoshino T, Shiraki A, Inoue M, Suzuki K, Aizawa H, Okinami S, Nagai H, Hasegawa M, Fukuda T, Green ED, Izuhara K. Identification of Pendrin as a Common Mediator for Mucus Production in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Immunol* 180: 6262-6269, 2008.
 10. Kubo H, Hegab AE, He M, Ishizawa K, Yamada M. Endogenous lung stem cells increased after lung injury. *Proc Am Thorac Soc* 5: 362-363, 2008.
 11. Inoue D, Kubo H, Sasaki T, Yasuda H, Numasaki M, Sasaki H, Yamaya M. Erythromycin attenuates MUC5AC synthesis and secretion in cultured human tracheal cells with RV14 infection. *Respirology* 13:215-220, 2008.
 12. Inoue D, Kubo H, Watanabe M, Sasaki T, Yasuda H, Numasaki M, Sasaki H, Yamaya M. Submucosal gland cells in human lower airways produce MUC5AC protein. *Respirology* 13:285-287, 2008.
 13. Yanagi S, Kishimoto H, Kawahara K, Sasaki T, Sasaki M, Nishio M, Yajima N, Hamada K, Hori Y, Kubo H, Whitsett JA, Mak TW, Nakano T, Makazato M, Suzuki A. Pten controls lung morphogenesis, bronchioalveolar stem cells, and onset of lung adenocarcinomas in mice. *J Clin Invest* 117:2929-2940, 2007.
 14. He M, Kubo H, Ishizawa K, Hegab AE, Yamamoto Y, Yamamoto H, Yamaya M. The role of the receptor for advanced glycation end-products in lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: L1427-L1436, 2007.
 15. Kobayashi S, Kubo H, Yanai M. Impairment of the swallowing reflex in exacerbations of COPD. *Thorax* 62: 1017, 2007.
- [学会発表] (計 22 件)
1. Kubo H. Endogenous lung stem cells increased after lung injury (Aspen Lung Conference, Aspen, USA 6/6-8/2007)
 2. Kubo H. 12th Concurrent Symposia: Critical Care. ARDS: Basic and Clinical Science. Regeneration of ARDS lungs. (Congress of the APSR, Queensland, Australia 11/30-12/4/2007)
 3. Kubo H, et al. Hyperoxia induces Toll-like receptor 4 upregulation on both hematopoietic and lung parenchymal cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 177: A76, 2008. (ATS International Conference, Toronto, Canada 5/17-21/2008).
 4. Fujino N, Kubo H, et al. Role of Neutrophil Elastase In the Repair Phase of Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 177: A725, 2008. (ATS International Conference, Toronto, Canada 5/17-21/2008).
 5. Suzuki T, Kubo H, et al. New Preservation Solution for Endogenous Tissue Stem Cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 179: A2007, 2009. (ATS International Conference, San Diego, USA 5/16-20/2009).
 6. Suzuki T, Kubo H, et al. CD117 Positive Cells without Mast Cell Lineage Are Localized in the Lung Parenchyma and Alveolar Wall in Adult Human Lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 179: A1997, 2009. (ATS International Conference, San Diego, USA 5/16-20/2009).
 7. Fujino N, Kubo H. Mesenchymal Stem Cells with Alveolar Epithelial Phenotype Were Isolated from Adult Human Lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 179: A1996, 2009. (ATS International Conference, San Diego, USA 5/16-20/2009).
 8. 久保裕司. 第6回山形COPD研究会 (2007年6月1日, 山形) COPDにおける肺の修復と再生.
 9. 久保裕司. 第35回箱根呼吸討論会 (2007年6月16日, 福岡) 「喘息とCOPD - 類似点と相違点 -」
 10. 久保裕司. 第13回東北老年医療シンポジウム (2007年9月22日, 仙台) 肺の老化.
 11. 久保裕司. 移植遺伝子工学シンポジウム (2007年11月23日, 仙台) 肺における細胞治療の可能性
 12. 久保裕司. 第9回武蔵呼吸カンファレンス (2008年1月19日, 大宮). 肺損傷と

修復メカニズムの解明を元にしたトランスレーショナルリサーチへの展開。

13. 久保裕司. 第38回北陸呼吸器シンポジウム(2008年2月1日, 金沢) 肺病変の修復と再生へのアプローチ
14. 久保裕司. 第60回日本呼吸器学会九州地方会(2008年4月26日, 宮崎) 招請講演 肺胞の再生と治療への展望.
15. 久保裕司. 第48回日本呼吸器学会総会(2008年6月15-17日, 神戸) シンポジウム 肺血管損傷と修復機構. ARDSにおける肺血管修復
16. 久保裕司. 第28回六甲カンファレンス(2008年9月20日, 神戸) COPD
17. 久保裕司. 第7回肺研究フォーラム21(2009年6月13日, 東京) 肺損傷と修復のダイナミズム. 肺損傷と修復における組織幹細胞の関与
18. 久保裕司. 第59回日本アレルギー学会秋学期学術大会(2009年10月29-31日, 秋田) 教育講演 炎症損傷における組織幹細胞の関与
19. 久保裕司. 第63回呼吸器合同北陸地方会(2009年11月8日, 富山) 教育セミナー 肺修復と肺胞II型上皮前駆細胞
20. 久保裕司. 「学都仙台コンソーシアム」サテライトキャンパス公開講座(2009年12月19日, 仙台) 肺再生医療への挑戦
21. 久保裕司. 第9回 Organ Microcirculation Forum(2010年1月14日, 東京) 特別講演. 肺再生の可能性.
22. 久保裕司. 第80回閉塞性肺疾患研究会(第100回肺気腫研究会)(2010年1月23日, 東京) ミニシンポジウム. 幹細胞より見たCOPD-肺再生へのアプローチ

[図書] (計12件)

1. 石沢興太, 久保裕司. 肺胞の再生と治療への展望. 日本老年医学会雑誌. 44: 79-82, 2007.
2. 久保裕司. 特集: 慢性閉塞性肺疾患-最近の動向- 再生医療の展望. 最新医学. 62:455-461, 2007.
3. 久保裕司. 特集: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)-最新の基礎・臨床研究-. 特論 細胞治療の可能性. 日本臨床. 65: 740-747, 2007.
4. 久保裕司. 特集: ALI/ARDSの病態と治療. ALI/ARDSにおける肺の修復と再生. 呼吸と循環. 55:623-628, 2007.
5. 久保裕司. 肺の修復と再生. 呼吸 27: 190-202, 2008.
6. 久保裕司. 肺の再生と幹細胞. 呼吸と循環 56:285-291, 2008.
7. 久保裕司. 特集-「各臓器・組織における細胞・幹細胞移植の現状と可能性」肺における細胞治療の可能性. 移植 43:

113-118, 2008.

8. 久保裕司. 肺損傷と修復のメカニズム. Annual Review 呼吸器 2008 (p113-119) 中外医学社, 2008.
9. 久保裕司. 初学者に必要なARDS診療ノウハウ. 病態生理 (p17-23). 診断と治療社. 2008
10. 久保裕司. 特集-肺再生医学-現状と将来-COPDにおける再生医学. The LUNG Perspective. 17:386-392, 2009.
11. 久保裕司. ARDS-新しい治療標的. Annual Review 呼吸器 2010 (p265-271) 中外医学社, 2010.
12. 久保裕司. 老年医学の展望 肺の再生. 日老医誌, 46: 380-387, 2009.

[産業財産権]

○出願状況(計1件)

1. 名称: ヒト肺組織幹細胞の調製方法及び肺胞上皮細胞への分化誘導方法
発明者: 久保裕司, 藤野直也, 鈴木隆哉, 山谷陸雄
権利者: 東北テクノアーチ社
種類: 特許
番号: 特願 2009-100548
取得年月日: 平成21年4月17日
国内外の別: 国内

[その他]

<http://www.apmid.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 裕司 (HIROSHI KUBO)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 20332504

(3) 連携研究者

加藤 英政 (HIDEMASA KATO)

埼玉医科大学・ゲノム医学研究センター・講師

研究者番号: 50292123