

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 10日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659246

研究課題名（和文） 難治性悪性腫瘍へ臨床応用可能な分子のメス：バイオナイフの開発

研究課題名（英文） Development of 'BioKnife', a uPA-targeted oncolytic Sendai virus to treat intractable malignancies.

研究代表者

前原 喜彦 (MAEHARA YOSHIHIKO)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：80165662

研究成果の概要（和文）：

がんに対する標準治療の進歩により、治療成績は格段に向上したが、一方で一部の難治性悪性腫瘍は未だ予後不良である。悪性胸膜中皮腫（MPM）はその代表的疾患であり、胸腔を這うように進展し、その浸潤機構にはウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ（uPA）が重要であることが知られている。我々は独自の組換えウイルス技術により、uPA 選択性に腫瘍を殺傷する新規ウイルス（バイオナイフ）を構築し、その治療効果をヒト MPM マウス同所性モデルにより検討した。バイオナイフは異なる二種のヒト悪性中皮腫（MSTO-211H、H226）に対し有効であり、強力なアポトーシス誘導効果を示した。興味深いことに H226 は uPA 受容体（uPAR）の発現は認めるが uPA の発現は検出できないにも拘わらず、バイオナイフに感受性であり、バイオナイフの感染自身により uPA 発現が強力に誘導された。興味深いことに、この作用は NF-κB 活性阻害剤および RNA ウイルスセンサーである RIG-I ヘリカーゼの dominant negative である RIG-IC を発現するウイルスにより消失した。以上から、バイオナイフは uPA 活性を標的にしているにも関わらず腫瘍細胞に必ずしも uPA が発現を要せず、がんが特異的に発現する uPAR があれば強い抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。現在以上の知見をもとに、臨床試験用 GMP 製剤の準備を開始している。

研究成果の概要（英文）：

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is highly intractable and readily spreads throughout the surface of the pleural cavity, and these cells have been shown to express urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR). We here examined the potential of our new and powerful recombinant Sendai virus (rSeV), which shows uPAR-specific cell-to-cell fusion activity (rSeV/dMFct14 (uPA2), named "BioKnife"), for tumor cell killing in two independent orthotopic xenograft models of human. Multicycle treatment using BioKnife resulted in the efficient rescue of these models, in association with tumor-specific fusion and apoptosis. Such an effect was also seen on both MSTO-211H and H226 cells in vitro; however, we confirmed that the latter expressed uPAR but not uPA. Of interest, infection with BioKnife strongly facilitated the uPA release from H226 cells, and this effect was completely abolished by use of either pyrrolidine dithiocarbamate or BioKnife expressing the C-terminus-deleted dominant negative inhibitor for retinoic acid-inducible gene-I (RIG-IC), indicating that BioKnife-dependent expression of uPA was mediated by the RIG-I/NK-κB axis, detecting RNA viral genome replication. Therefore, these results suggest a proof of concept that the tumor cell-killing mechanism via BioKnife may have significant potential to treat patients with MPM that is characterized by frequent uPAR expression in a clinical setting.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	0	1,800,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	2,900,000	330,000	3,230,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：悪性胸膜中皮腫、バイオナイフ、センダイウイルス、NF-κB、RIG-I へリカーゼ

1. 研究開始当初の背景

がんの治療成績が向上してきた現在においてもなお予後不良な悪性腫瘍の代表として、悪性胸膜中皮腫 (MPM) があげられる。

MPM が「難治性」である理由は、

- ①手術、放射線療法が困難、かつ化学療法に対する反応性が不良であること、
- ②遠隔転移が局所に留まっている場合においてさえ、腫瘍細胞を全て取り切れず早期の再発を来し死に至ることが多いことが現場の臨床医の最大のジレンマとなっている。

我々はセンダイウイルスの組換え技術の改良を進め、より多くの悪性腫瘍が発現するウロキナーゼ (uPA) を標的化することで汎用性を高め、また膜融合に重要な F 遺伝子の細胞質内ドメインを遺伝子操作することにより、膜融合活性 (=腫瘍殺傷能力) を 6 倍以上に高めた製剤を開発し (Kinoh H, et al. Gene Ther 2009)、これを「バイオナイフ (BioKnife)」と命名した。

2. 研究の目的

本研究では、ウロキナーゼ標的化腫瘍融解型 M 遺伝子欠損組換えセンダイウイルス (通称「バイオナイフ」) について、MPM に対する抗腫瘍効果を、特にヒト MPM におけるマウス同所性モデルにより検証する。

さらにバイオナイフの MPM への感受性規定因子を明らかとし、その分子メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) バイオナイフの構築：

既報 (Kinoh et al. Gene Ther 2009) のごとく、テンプレートであるクローン化センダイウイルスゲノムの M 遺伝子部位に GFP 遺伝子を挿入し、F 遺伝子に対する変異を挿入した。F/M 遺伝子を恒常的に発現する LLC-MK2 細胞に遺伝子導入し、シードウイルスを得た。これを本製造に供し、カラム精製の後に力価を測定し、-80 °C にて保存した。

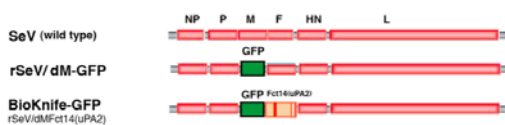


図 1：バイオナイフのゲノム構築

(2) 同所性ヒト中皮腫モデルの構築と治療・評価系：

対数増殖期にあるヒト中皮腫細胞株 (H226 : epithelioid type および MSTO-211H : biphasic type) を balb/c nu/nu の胸腔内へ投与する事により臨床病態に類似したモデルマウスを作成した。これらのモデルマウスに対して腫瘍接種後 7 日目より治療を開始した。皮下腫瘍モデルは、ルシフェラーゼを恒常的に発現する腫瘍細胞を用い、IVUS バイオイメージングシステムにより経時的に腫瘍量を計測した。バイオナイフ投与後 2 日の検体においては、蛍光実体顕微鏡にて GFP 蛍光の広がりを記録した後に、TUNEL 染色によりアポトーシスの状況を検討した。

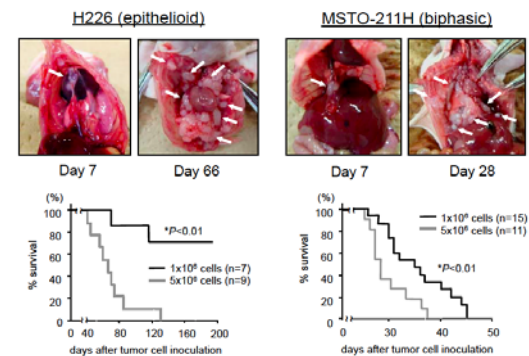
(3) 培養系における諸検討：

バイオナイフによるアポトーシスの誘導に関わるカスパーゼ 3/7 活性測定には Apo-One™ Homogeneous Caspase-3/7 Assay キット (プロメガ社) を使用した。細胞障害性定量には、WST-8 法を使用した。uPAR 蛋白の発現検出には通常の Western blot 法、uPA 活性測定には Casein zymography 法、uPA 抗原量測定には ELISA 法、uPA 遺伝子発現量には real-time RT-PCR 法をそれぞれ実施した。

4. 研究成果

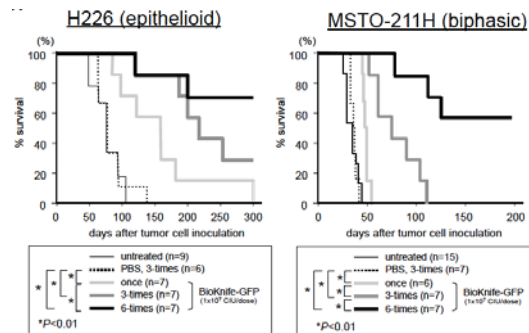
(1) 同所性モデルの自然経過：

H226、MSTO-211H いずれにおいても、胸腔内投与後 7 日において肉眼的に検出し得る腫瘍結節を形成し、その後はさらに進展後、宿主の死に至ることが確認された。

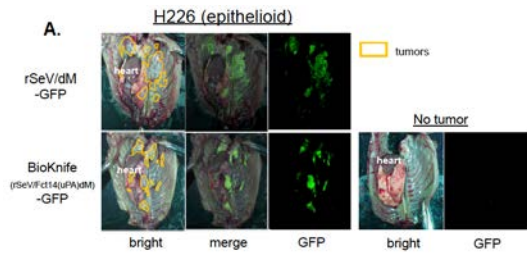


(2) バイオナイフの治療効果：

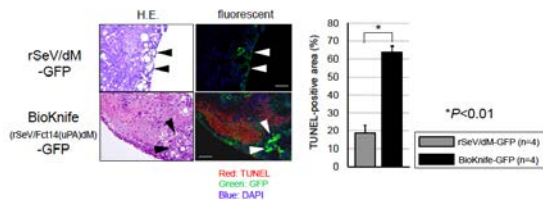
いずれのモデルにおいても、バイオナイフは 1 回投与で有意な生存率の改善を示し、以後投与回数依存的に生存率は延長した。



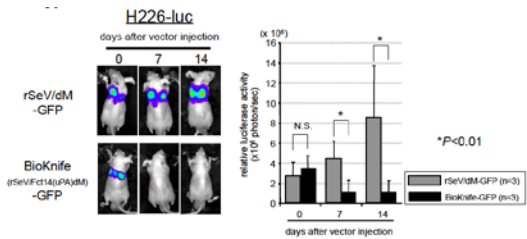
(3) 腫瘍におけるバイオナイフの進展：
腫瘍形成後、バイオナイフを胸腔内投与し、2 日後に胸腔内を蛍光実態顕微鏡で観察した。腫瘍塊に一致して GFP の蛍光が観察された。



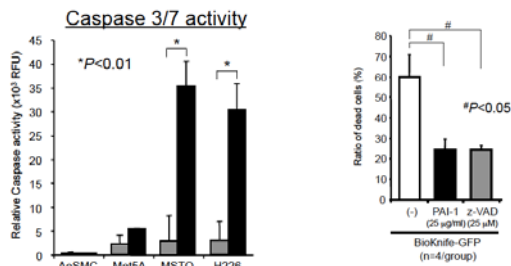
また、腫瘍の組織切片を作成し、TUNEL 染色を実施したところ、バイオナイフ群で後半なアポトーシスが観察された。



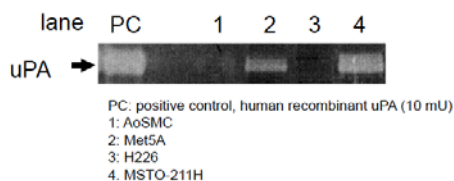
またライブイメージングでは、バイオナイフ投与後に経時的に腫瘍量が減少することが明らかとなった。



(4) バイオナイフの腫瘍殺傷メカニズムに関する *in vitro* における検討：

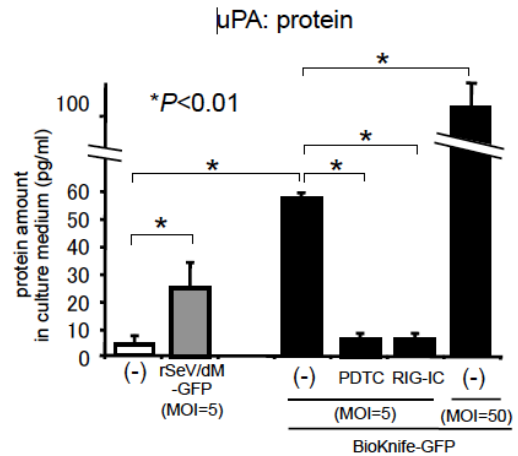


バイオナイフの感染により Caspase 3/7 が顕著に活性化し、細胞障害性は uPA の活性を阻害する PAI-I および z-VAD にて有意に低下することが証明され、バイオナイフの抗腫瘍効果はアポトーシスにより、さらに uPA 活性に依存性であることが裏付けられた。



一方、H226 細胞は uPAR は発現するが uPA を発現せず、baseline においても uPA の蛋白発現は無く、活性も無い (上図) ことがわかった。

uPA の発現が無いにも拘わらず、バイオナイフが H226 に高い抗腫瘍活性を示す理由として、「バイオナイフの感染そのものが uPA の発現を刺激する」という仮説を立て、検討した。



その結果、バイオナイフ (のみならずセンダイウイルス感染を含め) が感染するのみで、uPA の遺伝子発現 (略) および蛋白発現 (上図) が顕著に更新し、これは PDTC および RIG-IC を発現するバイオナイフにより消失することから、ウイルスゲノム複製のセンサーである RIG-I およびその下流の NF-κB 系の活性化が主たるメカニズムであることが明らかとなった。

以上の成績を、以下の論文として報告した。
Morodomi Y, et al.

BioKnife, a uPA activity-dependent oncolytic Sendai virus, eliminates pleural spread of malignant mesothelioma via simultaneous stimulation of uPA expression.
Mol Ther. 2012;20:769-777.

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 295 件)

- Yoshimatsu M, Maehara Y, et al. Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, Type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers. *Int J Cancer* 128: 562-573,2011
- Morita K, Maehara Y, et al. Clinical significance and potential of hepatic microRNA-122 expression in hepatitis C. *Liver Int* 31: 474-484,2011
- Fukuhara T, Maehara Y, et al. Intracellular delivery of serum-derived hepatitis C virus. *Microbes Infect* 13: 405-412,2011

4. Ueda S, Maehara Y, et al. Evaluation of ERCC1 expression for cisplatin sensitivity in human hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18:1204-1211,2011
5. Sanefuji K, Maehara Y, et al. Significance of DNA polymerase delta catalytic subunit p125 induced by mutant p53 in the invasive potential of human hepatocellular carcinoma. *Oncology* 79: 229-237,2011
6. Sugimachi K, Maehara Y, et al. Prognostic significance of preoperative imaging in recipients of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 91: 570-574,2011
7. Aishima S, Maehara Y, et al. Histological and immunohistological findings in biliary intraepithelial neoplasia arising from a background of chronic biliary disease compared with liver cirrhosis of non-biliary aetiology. *Histopathology* 59: 867-75,2011
8. Okano S, Maehara Y, et al. Provision of continuous maturation signaling to dendritic cells by RIG-I-stimulating cytosolic RNA synthesis of Sendai virus. *J Immunol* 186: 1828-1839,2011
9. Shirabe K, Maehara Y, et al. Hepatic aflatoxin B1-DNA adducts and TP53 mutations in patients with hepatocellular carcinoma despite low exposure to aflatoxin B1 in southern Japan. *Liver Int* 31: 1366-1372,2011
10. Hisamatsu Y, Maehara Y, et al. Impact of FOXA1 Expression on the Prognosis of Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 19: 1145-1152,2011
11. Tokunaga E, Maehara Y, et al. Low incidence of methylation of the promoter region of the FANCF gene in Japanese primary breast cancer. *Breast Cancer* 18: 120-123,2011
12. Sugiyama M, Maehara Y, et al. Antagonism of VEGF by genetically engineered dendritic cells is essential to induce antitumor immunity against malignant ascites. *Mol Cancer Ther* 10: 540-549,2011
13. 沖 英次, 他. 胃癌の個別化医療—遺伝子異常を中心に. *外科* 73: 1045-1050,2011
14. 沖 英次, 他. 胃癌における PKC. *Surgery frontier* 18,2011
15. Egashira A, Maehara Y, et al. Loss of p53 in esophageal squamous cell carcinoma and the correlation with survival: analyses of gene mutations, protein expression, and loss of heterozygosity in Japanese patients. *J Surg Oncol* 104: 169-175,2011
16. Saeki H, Maehara Y, et al. Copy-neutral loss of heterozygosity at the p53 locus in carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinomas associated with p53 mutations. *Clin Cancer Res.* 17 : 1731-1740,2011
17. Yoshida R, Maehara Y, et al. Concurrent genetic alterations in DNA polymerase proofreading and mismatch repair in human colorectal cancer. *Eur J Hum Genet.* 19: 320-325,2011
18. Okano S, Maehara Y, et al. Provision of Continuous Maturation Signaling to Dendritic Cells by RIG-I-Stimulating Cytosolic RNA Synthesis of Sendai Virus. *J Immunol.* 186: 1828-39,2011
19. Koga T, Maehara Y, et al. CHFR hypermethylation and EGFR mutation are mutually exclusive and exhibit contrastive clinical backgrounds and outcomes in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer.* 128: 1009-1017,2011
20. Yoshimatsu M, Maehara Y, et al. Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, Type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers. *Int J Cancer.* 128: 562-573,2011
21. 江頭健輔, 他. 血管医学から先端医療研究開発への展開. *血管医学* 11: 55-62, 2010
22. Ueda S, Maehara Y, et al. Evaluation of ERCC1 Expression for Cisplatin Sensitivity in Human Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* Epub ahead of print,2010
23. Uchiyama H, Maehara Y, et al. Dual hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation using a left hepatic graft with 2 hepatic arterial stumps. *Surgery* 147: 878-886, 2010
24. Fujita N, Taketomi A, et al. Down-regulation of artery in moderately differentiated hepatocellular carcinoma related to tumor development. *Hum Pathol.* 41: 838-47,2010
25. Fukuhara T, Maehara Y, et al. Impact of amino acid substitutions in the core region of HCV on multistep hepatocarcinogenesis. *Hepato Res.* 40: 171-178,2010
26. Taketomi A, et al. Improved results of a surgical resection for the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Ann Surg Oncol.* 17: 2283-2289,2010
27. Ando K, Maehara Y, et al. High expression of BUBR1 is one of the factors for inducing DNA aneuploidy and progression in gastric cancer. *Cancer Sci.* 101: 639-645,2010
28. Zhao Y, Maehara Y, et al. The impact of a high-frequency microsatellite instability phenotype on the tumor location-related

- genetic differences in colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 196: 133-139,2010
29. Maehara Y, et al. Molecular mechanisms of esophageal squamous cell carcinogenesis: clues to improve treatment outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 16: 387-388,2010
 30. Suda K, Maehara Y, et al. Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 16: 5489-5498, 2010
 31. Maehara Y. Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 15: 543,2010
 32. Suzuki H, Maehara Y, et al. Podoplanin in cancer cells is experimentally able to attenuate prolymphangiogenic and lymphogenous metastatic potentials of lung squamoid cancer cells. *Mol Cancer.* 9: 287,2010
 33. Harimoto N, Maehara Y, et al. The significance of fibroblast growth factor receptor 2 expression in differentiation of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 78: 361-368, 2010
 34. Aishima S, Maehara Y, et al. p62+ Hyaline inclusions in intrahepatic cholangiocarcinoma associated with viral hepatitis or alcoholic liver disease. *Am J Clin Pathol.* 134: 457-465,2010
 35. Fukuhara T, Maehara Y, et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology.* 139: 1577-1585,2010
 36. Yotsumoto F, Maehara Y, et al. HB-EGF orchestrates the complex signals involved in triple-negative and trastuzumab-resistant breast cancer. *Int J Cancer.* 127: 2707-2017,2010
 37. Kayashima H, Maehara Y, et al. Intratumoral neoadjuvant immunotherapy using IL-12 and dendritic cells is an effective strategy to control recurrence of murine hepatocellular carcinoma in immunosuppressed mice. *J Immunol.* 185: 698-708,2010
 38. Fukuhara T, Maehara Y, et al. Mutations in hepatitis C virus genotype 1b and the sensitivity of interferon-ribavirin therapy after liver transplantation. *J Hepatol.* 52: 672-680,2010
 39. Ueda Y, Yonemitsu Y, et al. Sendai Virus for cancer immunotherapy. *Methods in Molecular Biology* 515: 1-10,2009
 40. Kimura S, Egashira K, et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Nuclear Factor- κ B Decoy Into Lungs Ameliorates Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension. *Hypertension* 53: 877-883,2009
 41. Koga JI, Egashira K, et al. Soluble Flt-1 Gene Transfer Ameliorates Neointima Formation After Wire Injury in flt-1 Tyrosine Kinase-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 133: 139-143,2009
 42. Murakami Y, Yonemitsu Y, et al. Inhibition of choroidal neovascularization via brief subretinal exposure to a newly developed lentiviral vector pseudotyped with Sendai virus envelope proteins. *Human Gene Therapy* 21: 199-209,2009
 43. Onimaru M, Yonemitsu Y, et al. VEGF-C regulates lymphangiogenesis and capillary stability by regulation of PDGF-B. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol* 297: H1685-1696,2009
 44. Komaru A, Yonemitsu Y, et al. Sustained and NK/CD4⁺T- cell-dependent efficient prevention of lung metastasis induced by dendritic cells harboring recombinant Sendai virus. *The Journal of Immunology* 183: 4211-4219,2009
 45. Matsuura M, Yonemitsu Y, et al. Autocrine loop between VEGF-C and VEGF receptor-3 positively regulates tumor-associated lymphangiogenesis in oral squamoid cancer cells. *The American Journal of Pathology* 175: 1709-1721,2009
 46. Kinoh H, Yonemitsu Y, et al. Generation of optimized and urokinase-targeted oncolytic Sendai virus vectors applicable for various human malignancies. *Gene Therapy* 16: 392-403,2009
 47. Fukuhara T, Maehara Y, et al. Impact of amino acid substitutions in the core region of HCV on multistep hepatocarcinogenesis. *Hepatology Res.* 40: 171-178, 2009
 48. Iguchi T, Maehara Y, et al. Fascin expression in progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 100: 575-579,2009
 49. Iguchi T, Maehara Y, et al. Both fibrous capsule formation and extracapsular penetration are powerful predictors of poor survival in human hepatocellular carcinoma: a histological assessment of 365 patients in Japan. *Ann Surg Oncol* 16:2539-2546,2009
 50. Iguchi T, Maehara Y, et al. A Comprehensive analysis of immunohistochemical studies in intrahepatic cholangiocarcinoma using the survival tree model. *Oncology* 76: 293-300,2009
 51. Sanefuji K, Maehara Y, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma developed after achieving sustained virological response to interferon therapy for hepatitis C. *J Surg Oncol* 99: 32-37,2009
 52. Iguchi T, Maehara Y, et al. Fascin overexpression is involved in carcinogenesis and prognosis of human intrahepatic cholangiocarcinoma: immunohistochemical and

- molecular analysis. Hum Pathol 40:174-180,2009
53. Ando K, Maehara Y, et al. High expression of BUBR1 is one of the factors for inducing DNA aneuploidy and progression in gastric cancer. Cancer Sci: 639-645,2009

[学会発表] (計 110 件)

1. 前原喜彦. 「講演：がん分子標的治療とがん診療ガイドライン」日本医学会シンポジウム. 2011年12月8日東京
2. 武富紹信, 他. 「肝細胞癌に対する外科治療における分子標的治療薬の役割」第49回日本癌治療学会学術集会. 2011年10月27-29日名古屋
3. 前原喜彦. 「講演：われわれが取り組んでいる消化器癌の研究－染色体不安定性の解析－」第20回日本癌転移学会. 2011年6月30日静岡
4. Taketomi A, et al. 「Lon-term outcomes of the patients with hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation using left lobe graft. 」ASCO 2011. 2011年6月3-7日 Chicago,USA
5. 武富紹信, 他. 「ゲノム解析による肝移植後再発 C 型肝炎に対する高精度 IFN 治療効果予測法の開発 / Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peginterferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C」第111回日本外科学会. 2011年5月25日誌上開催
6. Takeji Y, et al. 「Strategies for Treating Liver Metastasis from Gastric Cancer」9th International Gastric Cancer Congress. 2011年4月20-23日 Seoul, Korea
7. 掛地吉弘, 他. 「消化器がんに対する診断・治療の新しいアプローチ」第28回日本医学会総会. 2011年4月8-10日東京
8. 江頭健輔. 「DES の血管内皮修復不全に対する生体吸収性ナノ粒子溶出ステントの役割」第18回日本血管生物医学会学術集会、2010年12月3日大阪
9. Egashira K. 「NPC1L1 Inhibition with Ezetimibe Prevents Accelerated Plaque Destabilization and Rupture Induced by Dietary Cholesterol Oxidation Products in ApoE-deficient Mice」Scientific Sessions 2010 of the American Heart Association., 2010年11月13-17日 Chicago,USA
10. 前原喜彦. 「消化器外科の基礎研究：病態解明からの挑戦」JDDW2010、2010年10月15日横浜
11. 江頭健輔. 「DES の血管内皮修復不全に対する生体吸収性ナノ粒子溶出ステントの役割」CVIT2010 第19回日本心血管インターベンション治療学会学術集会、2010年8月23日仙台
12. Egashira K. 「Impact of Nanotechnology-based Drug Delivery on Treatment of Cardiovascular Disease」The Annual Scientific Meeting of

Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis 2010 and The 10th Taipei International Vascular Biology Symposium., 2010年8月15日 Taipei

13. 掛地吉弘, 他. 「可溶性 FLT1 発現センチダイウイルスベクター活性化樹状細胞を利用した抗腫瘍免疫治療」第20回日本サイトメトリー学会学術集会、2010年6月26-27日東京
 14. Takeji Y, et al. 「Staging laparoscopy and neoadjuvant chemotherapy of biweekly docetaxel and S-1 for gastric cancer with peritoneal dissemination.」American Society of Clinical Oncology 46th Annual Meeting 2010. 2010年6月4-8日 Chicago,USA
 15. 江頭健輔. 「血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術」を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究」第32回ヒューマンサイエンス、2010年5月19日東京
 16. 米満吉和. 「機能的血管再生のメカニズムとその治療への展開」第99回日本病理学会総会、2009年4月27日-29日東京
- [図書] (計 1 件)

1. Ueda Y, Yonemitsu Y, et al. Humana Press. U.S.A. Ed.by Hicks BW, Methods in Molecular Biology: Viral Applications of the GFP: 総ページ 12,2009 [産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：樹状細胞、及び抗癌剤

発明者：前原喜彦、米満吉和、杉山雅彦、

吉田久美、井上誠、長谷川護

権利者：九州大学、ディナベック株式会社

種類：公開特許公報 (A)

番号：特許公開 2010-263859

出願年月日：平成 21 年 5 月 1 5 日

国内外の別：国内

○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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前原 喜彦 (MAEHARA YOSHIHIKO)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：80165662

(2) 研究分担者

米満 吉和 (YONEMITSU YOSHIKAZU)

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号：40315065

(3) 連携研究者

()

研究者番号：