

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390199

研究課題名(和文)革新的新規治療法開発のための基盤創出ー消化器癌幹細胞と宿主細胞の再プログラムー

研究課題名(英文) Innovative therapeutic strategies: Cellular reprogramming of gastrointestinal cancer stem and host cells.

研究代表者

石井 秀始 (ISHII, Hideshi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10280736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,100,000円、(間接経費) 4,530,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌や肝臓癌などの「固形癌幹細胞」に対して、新しいiRP技術の開発導入等により、治療感受性を格段に増感させ、細胞死を誘導すると共に、免疫担当細胞(樹状細胞[DC]、ナイーブT細胞等)の宿主細胞に二次的癌化の回避等に配慮した新技術マイクロRNA及びセンダイウイルスによる直接RPを用い、癌幹細胞に対して攻撃する革新的・低侵襲の癌治療法の開発を行うことを目的として研究を実施した。癌細胞のリプログラミングに関して必要な条件を明らかにした。また宿主側の因子に対してはリンパ球のリプログラミング技術を応用した。将来の臨床試験に向けて基盤構築した。

研究成果の概要(英文)：By utilizing small compounds, we examined the effects of cellular reprogramming, which is supposed useful to suppression and eradication of human intractable malignancies including gastrointestinal cancers. Our data indicated that it is possible to reprogram cells to pluripotency by direct transfection of double-stranded miRNAs as a combination for immune cells, too. It holds significant potential for biomedical research and regenerative medicine. We examined the underlying mechanism of synthesized, or virus-mediated miRNA-based reprogramming and the possible application for cancer cell reprogramming as a novel therapeutic approach. It is expected that pharmacogenomics of targeting reprogramming machineries sensitize cancer cell populations that were largely refractory to conventional chemotherapy. These novel approaches are beneficial for cancer research and may open an avenue to clinical treat gastrointestinal cancers that are difficult to cure.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：癌幹細胞 マイクロRNA ニッチ 消化器癌

1. 研究開始当初の背景

癌はゲノム異常を本態とする疾患であり、それと同時に独特の幹細胞システムを基盤に多様性 (Heterogeneity) に富む。治療成績向上のためには、癌の発生、進展および治療感受性に関わる生命現象を解明し、画期的な疾病制御法を開発することが治療成績の向上に繋がる。(1)『癌ゲノム』: 1960年代には DNA 螺旋構造の発見、1980年代の遺伝子組み換え技術の進歩、1990年代の癌遺伝子 (K-ras 等)・癌抑制遺伝子 (TP53, APC 等) の発見、2001年のヒトゲノムプロジェクトによる基本地図の完成と、それに引き続く網羅的オーミックス解析、さらには次世代リ・シーケンスによる全ゲノム情報の包括的理解と、過去50年間で長足の進歩を遂げた。申請者らは科研費 (本申請前の基盤研究[代表]・他分担) の補助により癌関連遺伝子研究を進めた (Cancer Cell, Cancer Res. Oncogene, Ann. Surg. Oncol. 等過去5年間で30本余に報告)。(2)『癌幹細胞』: 1932年頃のウイルス発癌の研究に端を発し、胚性幹 [ES] 細胞および体性幹細胞の遺伝子操作・分離 (FACS) 技術の進歩、移植実験用免疫不全動物の整備により、1997年に癌幹細胞 (CSC) が造血器腫瘍で初めて報告された (Nat Med 1997)。2006年私達は消化器癌 CSC を初めて報告し (Stem Cell 2006)。最も治療抵抗性である CD13+CSC の機能を解明した (JCI 2010)。この癌幹細胞の研究は、科研費 (萌芽研究の分担) および厚生科研3次がん (落谷班[連携]) に依った。(3)『癌細胞のリプログラミング』: 2006年に京都大学 山中伸弥教授の人工多能性幹 (Induced pluripotent stem [iPS] cells) 細胞の樹立に成功した。私達は、独自に癌細胞に体細胞リプログラミング技術を応用し、癌細胞のリプログラミング誘導に伴い癌細胞に生じた癌抑制遺伝子プロモーターの異常メチル化を正常型に復帰させ、エピジェネティックを介して治療感受性を格段に増感、造腫瘍性を喪失させることが可能であることを発見した (PNAS 2010; BBR 2010; Ann. Surg. Oncol. 2009)。以上の背景を基に消化器癌の癌幹細胞と宿主細胞の再プログラムを基軸とした革新的新規治療法開発のための基盤創出を行う。

2. 研究の目的

固形癌幹細胞は周囲の微小環境 (ニッチ) 中に半休眠状態で生存し、そこから大量の娘がん細胞が発生する。現行の治療法では娘がん細胞のみを殺して副作用が増強し、残存する微量がん幹細胞から再発・転移が発生する点が問題である。近年、iPS 技術を応用した新しいリプログラミング (RP) 技術の開発等により、細胞の性質を根本から大きく変換させることが実現可能となってきたため、これら革新的新技術を応用し、画期的ながん治療研究開発を促進し、臨床応用に向けて基盤を構

築する。本研究の目標は、大腸癌や肝臓癌などの「固形癌幹細胞」に対して、新しい RP 技術の開発導入等により、治療感受性を格段に増感させ、細胞死を誘導すると共に、免疫担当細胞 (樹状細胞 [DC]、ナイーブ T 細胞等) の「宿主細胞」に二次的癌化の回避等に配慮した新技術 (マイクロ RNA [特許申請中]、およびセンダイウイルスによる直接 RP) を用い、癌幹細胞に対して攻撃する革新的・低侵襲の癌治療法を開発を実施する。

3. 研究の方法

近年、新しいリプログラミング技術の開発等により、細胞の性質を根本から大きく変換させることが実現可能となってきた。これら革新的新技術を応用し、画期的ながん治療研究開発を促進し、臨床応用に向けて基盤を構築する。以下の2つのアプローチ (癌幹細胞と腫瘍周辺宿主細胞) で有効に腫瘍を攻撃するための基盤を構築する。

大腸幹や肝臓幹などの「固形癌幹細胞」に対して、新しいリプログラミング技術の開発導入等により、治療感受性を格段に増感させ、細胞死を誘導する。

樹状細胞等の「宿主細胞」に二次的癌化の回避等に配慮した新技術を用い、癌幹細胞に対して攻撃する革新的・低侵襲の癌治療法を開発を行う。

この目的達成のために、特に、二次的癌化の回避に配慮した新技術として、マイクロ RNA による直接 RP の基盤研究を実施し、ゲノム挿入変異がない RP を実現する。私達は、消化器癌幹細胞 (CSC)

を初めて発見し (Stem Cell 2006) 高精度に精製するための分子マーカー群を同定した (Ann. Surg. Oncol. 2008)。本研究準備段階として、(1) 治療抵抗性 CSC の標識分子 CD13 の同定 [治療抵抗性の CSC は特徴的に CD13+CD90- であり、CD13 分子のアミノペプチダーゼ N 酵素活性に依存して、細胞内の活性酸素 (ROS) スカベンジャー回路を介して低 ROS・低細胞死・高 DNA 修復の環境にあることを示し、静止期 CSC という新しい概念を提唱した (JCI, 2010; 特許取得)]; (2) 消化器癌細胞が RP により治療感受性を獲得する機構を究明 [20 種類の消化器癌細胞に c-Myc, Sox2, Oct3/4, Klf4 の4因子及び癌抑制遺伝子をレトロ・レンチウイルスベクターで導入して iPSC (induced pluripotent stem cells) を誘導することにより、抗癌剤・分化誘導剤への治療抵抗性を克服した (PNAS 2010; 特許取得)]; (3) 消化器癌細胞の RP を促進する因子の解明 (低酸素、癌抑制遺伝子 p53 欠損及び癌遺伝子 K-ras 変異) [悪性度の高い癌で重要な因子である低酸素、HIF2a、p53 欠損、K-ras が、消化器癌細胞の RP と治療感受性の獲得を促進することから、特に悪性度の高い癌の創薬標的となることを明らかにした]。上記の準備状況を更に精度の高い研究成果として継続するとともに、

以下の2つの柱を打ち立てて新しい治療技術の確立を目指した基盤を構築する。

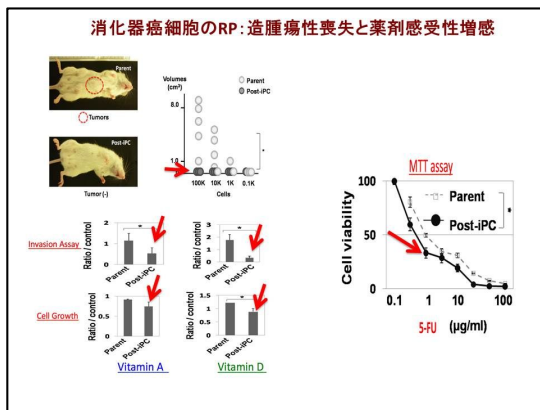
試験管内実験：上記より、「固形癌幹細胞」に対して挿入変異を生じない新技术で RP を実施し治療感受性を誘導することを目的として、本研究では、細胞株および新鮮臨床材料から消化器癌幹細胞 (CSC) (FACS によるマルチカラー-CD13, CD90, Lgr5, CD24 分離) を精製し、ゲノム挿入変異がないセンダイウイルス・合成オリゴマイクロ RNA による RP 実験を実施。

動物実験：免疫不全マウス (NODSCID, uPANOG[uPATG/NODSCID/IL2RcgK0]; 実験中央研究所から共同研究で入手) の同所移植 (肝臓、回盲腸部) および異所移植 (腎臓、皮下、精巣上体) を実施。CSC は非 CSC に比して上記 RP の効果が高い現象を研究。既知の癌遺伝子群、癌抑制遺伝子群の (半) 網羅的 PATHWAY 解析を qPCR、蛋白質から分子機構を究明。

4. 研究成果

(1) 「消化器癌幹細胞 (CSC)」に対して、新しいリプログラミング (RP)

難治度が高い消化器癌として膵臓癌及び転移性大腸癌の癌幹細胞に対して革新的なリプログラミング技術を開発した。試験管内実験として、FACS によるマルチカラー展開を行い癌幹細胞を濃縮して、ゲノム挿入変異がないセンダイウイルス及び合成オリゴマイクロ RNA による実験を実施した。その結果 ES 用遺伝子の発現が上昇し細胞表面マーカーも iPS 細胞と類似するレベルで発現上昇した。

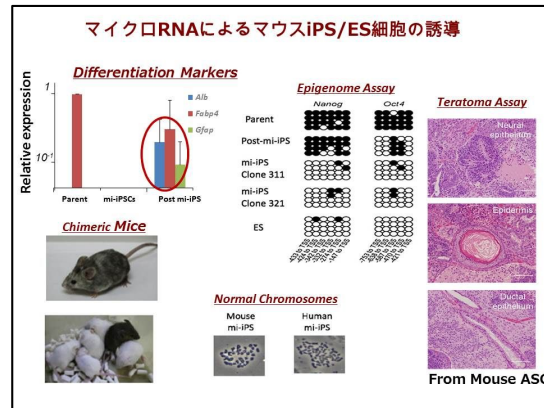


薬剤感受性試験の結果、抗癌剤及び分化誘導に対する感受性が増加した。さらに、動物実験として免疫不全マウスに対して同所移植及び異所移植を実施したところ、造腫瘍性が減弱した。腫瘍から採取した組織から遺伝子の網羅的 PATHWAY 解析を実施した結果、細胞リプログラミングが起こっていることが明らかとなった。

(2) ゲノム変異のないマイクロ RNA 単独による RP

高精度の誘導条件として細胞培養溶液中から TGF 蛋白質を除去する方法及び ES 用誘導培地による方法等が、有効であることが明らか

かとなった。さらに複数回の繰り返し導入法の基盤技術を整備した。またクローンバリエーションとして体細胞レベルの解析を実施し、ばらつきを最小にする技術を開発した。さらにバイオインフォマティクスによる解析を進め、オミックスの数理的統計的解析による正確予測の基盤技術を整備した。



(3) センダイウイルス・マイクロ RNA 単独による免疫担当細胞の RP

合成オリゴマイクロ RNA による ES と iPS で発現し脂肪由来細胞 ADSC で発現していないマイクロ RNA 群を抽出、Nanog プロモーター GFP トランスジェニックマウスから作成した ADSC に導入、GFP 発現を指標としてスクリーニング、その結果、3つのマイクロ RNA 群 (mir-200c, mir-302, mir-369) を抽出、ヒト・マウス ADSC およびヒト・マウス線維芽細胞において3つのマイクロ RNA 導入により ES 用遺伝子群の発現および免疫染色が誘導され、誘導された miPS からは、アルブミン (内胚葉), Sma (中胚葉), Tubb3 (外胚葉), Gfap (外胚葉) の分化が誘導可能であった。網羅的な遺伝子解析を試みても miPS は iPS や ES と類似した発現パターンを示した。宿主細胞のリプログラミングとして免疫担当細胞から標的 TCL を分離精製し、難治性消化器癌の癌幹細胞に照準をあてた特異的抗腫瘍能誘導を実験し、基盤技術を整備した。関連知的財産取得は着実に進捗している。

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 27 件)

- 1) Suzuki, Y., Haraguchi, N., Takahashi, H., Uemura, M., Nishimura, J., Hata, T., Takemasa, I., Mizushima, T., Ishii, H., Doki, Y., Mori, M., Yamamoto, H. SSEA-3 as a novel amplifying cancer cell surface marker in colorectal cancers. *Int. J. Oncol.* 42(1):161-167, 2013.
- 2) Ohta, K., Haraguchi, N., Kano, Y., Kagawa, Y., Konno, M., Nishikawa, S., Hamabe, A., Hasegawa, S., Ogawa, H., Fukusumi, T., Uemura, M., Nishimura,

- J., Hata, T., Takemasa, I., Nishimura, T., Noguchi, Y., Ozaki, M., Kudo, T., Sakai, D., Satoh, T., Fukami, M., Ishii, M., Yamamoto, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Depletion of Jarid1b induces cellular senescence in human colorectal cancer. **Int. J. Oncol.** 42(4):1212-1218,2013.
- 3) Takatsuno, Y., Mimori, K., Yamamoto, K., Sato, T., Niida, A., Inoue, H., Imoto, S., Kawano, S., Yamaguchi, R., Toh, H., Iinuma, H., Ishimaru, S., Ishii, H., Suzuki, S., Tokudome, S., Watanabe, M., Tanaka, J.I., Kudo, S.E., Mochizuki, H., Kusunoki, M., Yamada, K., Shimada, Y., Moriya, Y., Miyano, S., Sugihara, K., Mori, M. The rs6983267 SNP Is Associated with MYC Transcription Efficiency, Which Promotes Progression and Worsens Prognosis of Colorectal Cancer. **Ann. Surg. Oncol.** 20(4):1395-1402,2013.
 - 4) Kano, Y., Konno, M., Ohta, K., Haraguchi, N., Nishikawa, S., Kagawa, Y., Hamabe, A., Hasegawa, S., Ogawa, H., Fukusumi, T., Noguchi, Y., Ozaki, M., Kudo, T., Sakai, D., Satoh, T., Ishii, M., Mizohata, E., Inoue, T., Mori, M., Doki, Y., Ishii, H. Jumonji/Arid1b (Jarid1b) protein modulates human esophageal cancer cell growth. **Mol. Clin. Oncol.** 1(4): 753-757,2013.
 - 5) Watanabe, N., Mii, S., Asai, N., Asai, M., Niimi, K., Ushida, K., Kato, T., Enomoto, A., Ishii, H., Takahashi, M., Murakumo, Y. The REV7 subunit of DNA polymerase ζ is essential for primordial germ cell maintenance in the mouse. **J. Biol. Chem.** 288(15):10459-10471,2013.
 - 6) Tomokuni, A., Eguchi, H., Hoshino, H., Dewi, DL., Nishikawa, S., Kano, Y., Miyoshi, N., Tojo, A., Kobayashi, S., Gotoh, N., Hinohara, K., Fusaki, N., Saito, T., Suemizu, H., Wada, H., Kobayashi, S., Marubashi, S., Tanemura, M., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H., Nagano, H. Effect of in vivo administration of reprogramming factors in the mouse liver. **Oncol. Lett.** 6(2):323-328, 2013.
 - 7) Nishikawa, S., Konno, M., Hamabe, A., Hasegawa, S., Kano, Y., Ohta, K., Fukusumi, T., Sakai, D., Kudo, T., Haraguchi, N., Satoh, T., Takiguchi, S., Mori, M., Doki, Y., Ishii, H. Aldehyde dehydrogenase high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy. **Int. J. Oncol.** 42(4):1437-1442, 2013.
 - 8) Haraguchi, N., Ishii, H., Mimori, K., Ohta, K., Uemura, M., Nishimura, J., Hata, T., Takemasa, I., Mizushima, T., Yamamoto, H., Doki, Y., Mori, M. CD49f-positive cell population efficiently enriches colon cancer-initiating cells. **Int. J. Oncol.** 43(2):425-430, 2013.
 - 9) Konno, M., Hamabe, A., Hasegawa, S., Ogawa, H., Fukusumi, T., Nishikawa, S., Ohta, K., Kano, Y., Ozaki, M., Noguchi, Y., Sakai, D., Kudoh, T., Kawamoto, K., Eguchi, H., Satoh, T., Tanemura, M., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Adipose-derived mesenchymal stem cells and regenerative medicine. **Dev. Growth Differ.** 55(3):309-318,2013.
 - 10) Hashiguchi, Y., Nishida, N., Mimori, K., Sudo, T., Tanaka, F., Shibata, K., Ishii, H., Mochizuki, H., Hase, K., Doki, Y., Mori, M. Down-regulation of miR-125a-3p in human gastric cancer and its clinicopathological significance. **Int. J. Oncol.** 40(5):1477-1482, 2012.
 - 11) Nishida, N., Yamashita, S., Mimori, K., Sudo, T., Tanaka, F., Shibata, K., Yamamoto, H., Ishii, H., Doki, Y., Mori, M. MicroRNA-10b is a prognostic indicator in colorectal cancer and confers resistance to the chemotherapeutic agent 5-fluorouracil in colorectal cancer cells. **Ann. Surg. Oncol.** 19(9):3065-3071, 2012.
 - 12) Miyagaki, H., Yamasaki, M., Miyata, H., Takahashi, T., Kurokawa, Y., Nakajima, K., Takiguchi, S., Fujiwara, Y., Ishii, H., Tanaka, F., Mori, M., Doki, Y. Overexpression of PFTK1 predicts resistance to chemotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. **Br. J. Cancer.** 106(5):947-954, 2012.
 - 13) Ishimaru, S., Mimori, K., Yamamoto, K., Inoue, H., Imoto, S., Kawano, S., Yamaguchi, R., Sato, T., Toh, H., Iinuma, H., Maeda, T., Ishii, H., Suzuki, S., Tokudome, S., Watanabe, M., Tanaka, J., Kudo, S.E., Sugihara, K., Hase, K., Mochizuki, H., Kusunoki, M., Yamada, K., Shimada, Y., Moriya, Y., Barnard, G.F., Miyano, S., Mori, M. Increased risk for CRC in diabetic patients with the nonrisk allele of SNPs at 8q24. **Ann. Surg. Oncol.** 19(9):2853-2858, 2012.
 - 14) Yokobori, T., Mimori, K., Iwatsuki, M., Ishii, H., Tanaka, F., Sato, T., Toh, H., Sudo, T., Iwaya, T., Tanaka, Y., Onoyama, I., Kuwano, H., Nakayama,

- K.I., Mori, M.
Copy number loss of FBXW7 is related to gene expression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. **Int. J. Oncol.** 41(1):253-259, 2012.
- 15) Nishikawa, S., Ishii, H., Haraguchi, N., Kano, Y., Fukusumi, T., Ohta, K., Ozaki, M., Sakai, D., Satoh, T., Nagano, H., Doki, Y., Mori, M. Genotoxic therapy stimulates error-prone DNA repair in dormant hepatocellular cancer stem cells. **Exp. Ther. Med.** 3(6):959-962, 2012.
- 16) Ohkuma, M., Haraguchi, N., Ishii, H., Mimori, K., Tanaka, F., Kim, H.M., Shimomura, M., Hirose, H., Yanaga, K., Mori, M. Absence of CD71 transferrin receptor characterizes human gastric adenocarcinoma stem cells. **Ann. Surg. Oncol.** 19(4): 1357-1364, 2012.
- 17) Kim, H.M., Haraguchi, N., Ishii, H., Ohkuma, M., Okano, M., Mimori, K., Eguchi, H., Yamamoto, H., Nagano, H., Sekimoto, M., Doki, Y., Mori, M. Increased CD13 expression reduces reactive oxygen species, promoting survival of liver cancer stem cells via an epithelial-mesenchymal transition-like phenomenon. **Ann. Surg. Oncol.** 19:S539-S548, 2012.
- 18) Nishida, N., Nagahara, M., Sato, T., Mimori, K., Sudo, T., Tanaka, F., Shibata, K., Ishii, H., Sugihara, K., Doki, Y., Mori, M. Microarray analysis of colorectal cancer stromal tissue reveals upregulation of two oncogenic microRNA clusters. **Clin. Cancer Res.** 18(11):3054-3070, 2012.
- 19) Nishikawa, S., Dewi, D.L., Ishii, H., Konno, M., Haraguchi, N., Kano, Y., Fukusumi, T., Ohta, K., Noguchi, Y., Ozaki, M., Sakai, D., Satoh, T., Doki, Y., Mori, M. Transcriptome study of dormant gastrointestinal cancer stem cells. **Int. J. Oncol.** 41(3): 979-984, 2012.
- 20) Dewi, D.L., Ishii, H., Haraguchi, N., Nishikawa, S., Kano, Y., Fukusumi, T., Ozaki, M., Saito, T., Sakai, D., Satoh, T., Doki, Y., Mori, M. Dicer 1, ribonuclease type III modulates a reprogramming effect in colorectal cancer cells. **Int. J. Mol. Med.** 29(6): 1060-1064, 2012.
- 21) Hoshino, H., Nagano, H., Haraguchi, N., Nishikawa, S., Tomokuni, A., Kano, Y., Fukusumi, T., Saito, T., Osaki, M., Sakai, D., Satoh, T., Eguchi, H., Sekimoto, M., Doki, Y., Mori, M., Ishii, H. Hypoxia and TP53 deficiency for induced pluripotent stem cell-like properties in gastrointestinal cancer. **Int. J. Oncol.** 40(5):1423-1430, 2012.
- 22) Nishida, N., Mimori, K., Fabbri, M., Yokobori, T., Sudo, T., Tanaka, F., Shibata, K., Ishii, H., Doki, Y., Mori, M. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer, and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. **Clin. Cancer Res.** 17(9), 2725-2733, 2011.
- 23) Moon, J.H., Ishii, H., Dewi, D.L., Kano, Y., Yamamoto, K., Nishikawa, S., Fujiwara, Y., Doki, Y., Mori, M. Gain-of-function oncogenic mutations in TP53 enhance defined factor-mediated cellular reprogramming. **Nat. Preceding** 1-15, 2011.
- 24) Ota, D., Mimori, K., Yokobori, T., Iwatsuki, M., Kataoka, A., Masuda, N., Ishii, H., Ohno, S., Mori, M. Identification of recurrence-related microRNAs in the bone marrow of breast cancer patients. **Int. J. Oncol.** 38(4), 955-962, 2011.
- 25) Takahashi, H., Ishii, H., Nishida, N., Takemasa, I., Mizushima, T., Ikeda, M., Yokobori, T., Mimori, K., Yamamoto, H., Sekimoto, M., Doki, Y., Mori, M. Significance of Lgr5(+ve) Cancer Stem Cells in the Colon and Rectum. **Ann. Surg. Oncol.** 18(4), 1166-1174, 2011.
- 26) Kita, Y., Mimori, K., Iwatsuki, M., Yokobori, T., Ieta, K., Tanaka, F., Ishii, H., Okumura, H., Natsugoe, S., Mori, M. STC2: A Predictive Marker for Lymph Node Metastasis in Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. **Ann. Surg. Oncol.** 18(1), 261-272, 2011.
- 27) Hirose, H., Ishii, H., Mimori, K., Tanaka, F., Takemasa, I., Mizushima, T., Ikeda, M., Yamamoto, H., Sekimoto, M., Doki, Y., Mori, M. The significance of PITX2 overexpression in human colorectal cancer. **Ann. Surg. Oncol.** 18(10), 3005-3012, 2011.
- 〔学会発表〕(計 8 件)
- 1) 石井秀始、土岐祐一郎、森正樹：難治性消化器癌に対する革新的医療技術の創出、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 5 日 横浜
- 2) 石井秀始：難治性消化器癌を克服する新しい創薬展開、第 23 回日本サイトメト

リー学会学術集会、2013年6月22日 東京

- 3) 石井秀始 : Cancer stem cell research for innovative cell-modifying technologies、第74回日本血液学会学術集会、2012年10月19日 京都
- 4) 石井秀始 : 先端医療：がん幹細胞理論に基づく新規治療開発、第10回日本臨床腫瘍学会学術集会、2012年7月28日 大阪
- 5) 原口直紹、石井秀始、永野浩昭、土岐祐一郎、森正樹 : 肝臓癌幹細胞の分離・同定と治療標的化へ向けた検討、第21回日本サイトメトリー学会学術集会、2011年6月26日 京都
- 6) 友國晃、三森功士、和田浩志、小林省吾、丸橋繁、江口英利、種村匡弘、石井秀始、永野浩昭、土岐祐一郎、森正樹 : 肝細胞癌の再発・転移を制御する microRNA の探索、第21回日本サイトメトリー学会学術集会、2011年6月25日 京都
- 7) 山下晋也、石井秀始、山本浩文、三森功士、友國晃、西田尚弘、原口直紹、西村潤一、竹政伊知郎、水島恒和、池田正孝、関本貢嗣、土岐祐一郎、森正樹 : 転移性大腸癌患者における骨髄中細胞の分画分析、第21回日本サイトメトリー学会学術集会、2011年6月25日 京都
- 8) 石井秀始、大重秀行 : 癌・固形腫瘍の診断・治療、第21回日本サイトメトリー学会学術集会、2011年6月25日 京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井秀始 (ISHII Hideshi)
大阪大学大学院・医学系研究科・特任教授
研究者番号 : 10280736

(2) 研究分担者

森正樹 (Mori Masaki)
大阪大学大学院・医学系研究科・教授
研究者番号 : 70190999