

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659648

研究課題名（和文） 新たなヒト多能性幹細胞（iMuse細胞）の人工的作成

研究課題名（英文） Novel technology for imuse cell induction.

研究代表者

森 正樹 (Mori Masaki)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70190999

研究成果の概要（和文）：癌化のない新しい自己由来多能性幹細胞を誘導・作成（iMuse細胞）。この細胞はiPS細胞（induced pluripotent stem cells；人工的誘導型万能細胞）とは異なる。最近ヒトの皮膚や骨髄の組織中に含まれる新しい「多能性幹細胞（Muse細胞）」が発見され、多分化能を持つが癌原性（癌化の危険性）が極めて低く、天然型の観点から再生医学に優れた可能性を秘めるものとして注目される。しかしこのMuse細胞は増幅困難であり、再生医療に必要な細胞数を確保する上でそのままでは使用できない。従って増幅技術の開発が必須であり、本申請では、このMuse細胞をゲノムに優しい特殊な方法で誘導し（iMuse [induced-Muse]細胞）、将来の臨床応用に向けて基盤を構築した。

研究成果の概要（英文）：Given that multilineage differentiating stress enduring (Muse) cells exist in adult skin fibroblasts and bone marrow stroma and possess stress tolerance and endogenous pluripotency, we studied the possible induction of Muse-like cells by miRNAs (iMuse cells). The iMuse cells have a potentially usefulness for the regenerative medicine as safety and efficiency. While expression of SSEA-3 showed specifically the relationship of representative stem markers as well as with mesenchymal stem cell/Muse cell markers in normal and cancer cells. Further study would be necessary for the final clinical setting.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000円	840,000円	3,640,000円

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：再生医学、外科学、ES細胞

1. 研究開始当初の背景

今後 50 年間の再生医学領域の動向を大きく左右する独創的かつ先駆的研究の取り組み課題として、

（1）自己由来多能性幹細胞の有効活用：非自己免疫拒絶が無い、倫理的問題の回避、移植感染症の回避が可能

（2）癌化の無い細胞の開発：iPS細胞を始めとした人工幹細胞には癌化が問題
無脊椎動物からヒト等の高等生物に至るま

で生体内に天然型で少数ながらも多能性幹細胞が存在することは従来から指摘されてきたが、最近ヒトの皮膚や骨髄から細胞表面糖鎖分子 SSEA-3 陽性のストレス耐性細胞が iPS 細胞に匹敵する多分化能を有することが示され（Muse細胞；PNAS2010）、自己由来多能性幹細胞として注目を集めている。この細胞が iPS 細胞と異なる点は、天然型で体中に存在し癌化の危険性が極めて低い。将来の再生医学においては、非癌原性を担保しつつ

用可能なレベルにまで細胞数を確保する技術の開発が必須である。私達は、iPS 細胞を始めとした人工幹細胞の癌化問題を回避する誘導方法として、新しく合成核酸（マイクロ RNA）のみによる幹細胞の誘導方法を確立した（特許出願番号 2009-241605 ; Nature in revision)。本申請では、ゲノム挿入変異を来さない本法を用いて自己由来多能性幹細胞を誘導する (iMuse 細胞)。

2. 研究の目的

この細胞は iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells ; 人工的誘導型万能細胞) とは異なる。最近ヒトの皮膚や骨髄の組織中に含まれる新しい「多能性幹細胞 (Muse 細胞)」が発見され、多分化能を持つが癌原性 (癌化の危険性) が極めて低く、天然型の観点から再生医学に優れた可能性を秘めるものとして注目される。しかしこの Muse 細胞は増幅困難であり、再生医療に必要な細胞数を確保する上でそのままでは使用できない。従って増幅技術の開発が必須であり、本申請では、この Muse 細胞をゲノムに優しい特殊な方法で誘導し (iMuse [induced-Muse]細胞)、将来の臨床応用に向けて基盤を構築する。

3. 研究の方法

【自己由来の細胞からスタート】自己由来の細胞から幹細胞を調整できる技術の具現化は、感染、免疫、倫理等の移植に関連する諸問題を回避することができる。実験としては、リンパ球 (CD3-coated plates で培養し IL2 で刺激; Cell Stem Cell 2010 に原法) を主軸に据えて、線維芽細胞、脂肪細胞 (手術に際して入手が比較的容易、線維芽細胞型脂肪細胞 [ADSC] は私達の予備実験で多能性が示されている) から多リプログラミングした。この技術は上記で示されてように完成させた。この方法はゲノムに損傷を与えない。

【iMuse の誘導】上記マイクロ RNA により誘導される幹細胞群 (粗精製状態の iMuse 細胞群) の中から、更に iMuse 細胞を濃縮するために、糖鎖抗原 Ssea3 に対する抗体の FACS で positive selection する (約 10~1000 倍に濃縮)。ES (iPS, miPS) 細胞で蓄積した培養条件に基いて iMuse 細胞を増幅した。

【再生医学への応用】iMuse 細胞シートで欠損組織を補填する基礎実験を実施。iMuse 細胞シートを作製し、モデル動物実験にて、腸管粘膜 (炎症性超疾患、術後)、筋肉 (筋ジス)、神経 (脊髄損傷後) を機能補填できるか検討した。

【非癌原性の詳細な検討】試験管内および動物実験を実施。各細胞 (iMuse, Muse, ES, iPS, miPS) を極端に免疫欠損度の深い免疫不全マウス (NOG/IL2cgKO) まで使用し、iMuse や Muse では癌原性の無い事を確認。作製された細胞のゲノムを次世代シーケンサーにて、

遺伝子転写を網羅的発現解析にて検討し、再生医学ツールとして非癌原性が担保されている事を超高感度解析した。

【技術の発展】他の細胞ルールへ技術の発展を図る。ゲノムを守りながら iMuse 細胞を誘導することに焦点を当てるので、この技術を他の幹細胞 (肝臓、膵臓等の体性組織幹細胞) の誘導に応用する。そのために、まずこれらの他幹細胞のマイクロ RNA 発現プロファイルを検討し、iMuse と同様に他の幹細胞も安全で有効な増幅の対象として検討した。

以上の研究計画にそった内容により、癌化のない新しい自己由来多能性幹細胞を誘導・作成する (iMuse 細胞) が、再生医学研究および、癌研究において、重要である事が示された。

4. 研究成果

(1) imuse 細胞の誘導

マイクロ RNA により、imuse 細胞を効率よく誘導し、濃縮する事が出来た。

特に、糖鎖抗原 Ssea3 に対する抗体で再生した imuse 細胞は新たな癌化のうを獲得する事が認められず、再生医学のツールとして、安全で有効である事が示された。このような Muse 細胞をゲノムに優しい特殊な誘導法として、現在も開発研究を継続中である。

また、Muse 細胞の誘導記述は、未分化性及び多能性を維持した形で細胞を増幅挑戦する有効な手段である可能性がある。

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 49 件)

1. Kawamoto K., Pahuja A., Nettles A., Honkanen-Scott M., Bansal-Pakala P. Downregulation of TGF- β RII in T effector cells leads to increased resistance to TGF- β -mediated suppression of autoimmune responses in type I diabetes. *Autoimmunity*. 45 (4) : 310-319. 2012
2. Imamura H., Kurokawa Y., Tsujinaka T., Inoue K., Kimura Y., Iijima S., Shimokawa T., Furukawa H. Intraoperative versus extended antimicrobial prophylaxis after gastric cancer surgery: a phase 3, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 12 (5) : 381-387. 2012
3. Nishimura J., Handa R., Yamamoto H., Tanaka F., Shibata K., Mimori K., Takemasa I., Mizushima T., Ikeda M.,

- Sekimoto M., Ishii H., Doki Y., Mori M. microRNA-181a is associated with poor prognosis of colorectal cancer. *Oncol Rep.* 28(6) : 2221-2226. 2012
4. 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 miRNA clusters. *Clin Cancer Res.* 18(11) :3054-3070. 2012
 5. 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
 6. Miyazaki S. Yamamoto H., Miyoshi N., Takahashi H., Suzuki Y., Haraguchi N., Ishii H., Doki Y., Mori M. Emerging methods for preparing iPS cells. *Jpn J Clin Oncol.* 42(9) :773-779. 2012
 7. Sugimura K. Miyata H., Tanaka K., Hamano R., Takahashi T., Kurokawa Y., Yamasaki M., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., Doki Y. Let-7 expression is significant determinant of response to chemotherapy through the regulation of IL-6/STAT3 pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 18(18) :5144-5153. 2012
 8. Takahashi H., Haraguchi N. Nishikawa S., Miyazaki S., Suzuki Y., Mizushima T., Nishimura J., Takemasa I., Yamamoto H., Mimori K., Ishii H., Doki Y., Mori M. Biological and clinical availability of adipose-derived stem cells for pelvic dead space repair. *Stem Cells Transl Med.* 1(11) :803-810. 2012
 9. Miyagaki H. Yamasaki M., Takahashi T., Kurokawa Y., Miyata H., Nakajima K., Takiguchi S., Fujiwara Y., Mori M., Doki Y. DOK2 as a marker of poor prognosis of patients with gastric adenocarcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol.* 19(5) :1560-1567. 2012
 10. 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
 11. Yamashita S. Yamamoto H., Mimori K., Nishida N., Takahashi H., Haraguchi N., Tanaka F., Shibata K., Sekimoto M., Ishii H., Doki Y., Mori M. MicroRNA-372 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Oncology.* 82(4) :205-212. 2012
 12. Okada K. Fujiwara Y., Nakamura Y., Takiguchi S., Nakajima K., Miyata H., Yamasaki M., Kurokawa Y., Takahashi T., Mori M., Doki Y. Oncofetal protein, IMP-3, a potential marker for prediction of postoperative peritoneal dissemination in gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 105(8) :780-785. 2012
 13. Tomimaru Y. Eguchi H., Nagano H., Wada H., Kobayashi S., Marubashi S., Tanemura M., Tomokuni A., Takemasa I., Umeshita K., Kanto T., Doki Y., Mori M. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 56(1) :167-175. 2012
 14. Tomimaru Y. Eguchi H., Wada H., Kobayashi S., Marubashi S., Tanemura M., Umeshita K., Kim T., Wakasa K., Doki Y., Mori M., Nagano H. IGFBP7 downregulation is associated with tumor progression and clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 130(2) :319-327. 2012
 15. Hirota M. Nakajima K., Hara J., Takahashi T., Yamasaki M., Tsutsui T., Kobayashi E., Kurokawa Y., Miyata H., Takiguchi S., Mori M., Doki Y. A case

- of simultaneous transvaginal NOTES gastrectomy and vaginal hysterectomy in a patient with gastric submucosal tumor and uterine prolapse. *Asian J Endosc Surg.* 5(4):168-171. 2012
16. Yamada D. Kobayashi S., Yamamoto H., Tomimaru Y., Noda T., Uemura M., Wada H., Marubashi S., Eguchi H., Tanemura M., Doki Y., Mori M., Nagano H. Role of the Hypoxia-Related Gene, JMJD1A, in Hepatocellular Carcinoma: Clinical Impact on Recurrence after Hepatic Resection. *Ann Surg Oncol.* 19(3):355-364. 2012
 17. Takahashi Y. Mimori K., Yamamoto K., Watanabe M., Tanaka J., Kudo SE., Sugihara K., Hase K., Mochizuki H., Kusunoki M., Yamada K., Shimada Y., Moriya Y., Mori M. Genomic copy number of a carcinogenic single nucleotide polymorphism at 8q24 in non-risk allele colorectal cancer associated with insulin growth factor 2 receptor expression. *J Gastroenterol Hepatol.* 3:95-99. 2012
 18. 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
 19. Nishikawa S. Ishii H., Haraguchi N., Kano Y., Fukusumi T., Ohta K., Ozaki M., Dewi DL., Sakai D., Satoh T., Nagano H., Doki Y., Mori M. microRNA-based cancer cell reprogramming technology (Review). *Exp Ther Med.* 4(1):8-14. 2012
 20. Nishikawa S. Dewi D., Ishii H., Konno M., Haraguchi N., Kano Y., Fukusumi T., Ohta K., Noguchi Y., Ozaki M., Sakai D., Satoh T., Doki Y., Mori M. Transcriptomic study of dormant gastrointestinal cancer stem cells. *Int J Oncol.* 41(3):979-984. 2012
 21. 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 SE., Sugihara K., Hase K., Mochizuki H., Kusunoki M., Yamada K., Shimada Y., Moriya Y., Barnard GF., 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
 22. Inoue T. Iijima H., Tajiri M., Shinzaki S., Shiraishi E., Hiyama S., Mukai A., Nakajima S., Iwatani H., Nishida T., Mizushima T., Yasui T., Isaka Y., Kanto T., Tsujii M., Miyoshi E., Wada Y., Takehara T. Deficiency of N-acetylgalactosamine in O-linked oligosaccharides of IgA is a novel biologic marker for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 18(9):1723-1734. 2012
 23. Ohkuma M. Haraguchi N., Ishii H., Mimori K., Tanaka F., Kim HM., 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
 24. Okamoto Y. Sawaki A., Ito S., Nishida T., Takahashi T., Toyota M., Suzuki H., Shinomura Y., Takeuchi I., Shinjo K., An B., Ito H., Yamao K., Fujii M., Murakami H., Osada H., Kataoka H., Joh T., Sekido Y., Kondo Y. Aberrant DNA methylation associated with aggressiveness of gastrointestinal stromal tumour. *Gut.* 61(3):392-401. 2012
 25. Kim HM. 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.* 3:539-548. 2012
 26. Kondo M. Moriishi K., Wada H., Noda T., Marubashi S., Wakasa K., Matsuura Y., Doki Y., Mori M., Nagano H. Upregulation of nuclear PA28 γ

- expression in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med.* 3(3):379-385. 2012
27. Suzuki A, Kogo R., Kawahara K., Sasaki M., Nishio M., Maehama T., Sasaki T., Mimori K., Mori M. A new PICTURE of nucleolar stress. *Cancer Sci.* 103(4):632-637. 2012
 28. Song J., Hagiya H., Kurata H., Mizuno H., Ito T. Prevention of GVHD and graft rejection by a new SIP receptor agonist, W-061, in rat small bowel transplantation. *Transpl Immunol.* 26(2-3):163-170. 2012
 29. Noda T., Yamamoto H., Takemasa I., Yamada D., Uemura M., Wada H., Kobayashi S., Marubashi S., Eguchi H., Tanemura M., Umeshita K., Doki Y., Mori M., Nagano H. PLOD2 induced under hypoxia is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int.* 32(1):110-118. 2012
 30. 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
 31. Hinohara K, Kobayashi S., Kanauchi H., Shimizu S., Nishioka K., Tsuji E., Tada K., Umezawa K., Mori M., Ogawa T., Inoue J., Tojo A., Gotoh N. ErbB receptor tyrosine kinase/NF- κ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(17):6584-6589. 2012
 32. Hoshino H, Nagano H., Haraguchi N., Nishikawa S., Tomokuni A., Kano Y., Fukusumi T., Saito T., Ozaki 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
 33. Masuzawa T, Fujiwara Y., Okada K., Nakamura A., Takiguchi S., Nakajima K., Miyata H., Yamasaki M., Kurokawa Y., Osawa R., Takeda K., Yoshida K., Tsunoda T., Nakamura Y., Mori M., Doki Y. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer. *Int J Oncol.* 41(4):1297-1304. 2012
 34. Mori M., Moto S, Oka Y., Tsuboi A., Tanaka Y., Fujiki F., Nakajima H., Hosen N., Nishida S., Nakata J., Nakae Y., Maruno M., Myoui A., Enomoto T., Izumoto S., Sekimoto M., Kagawa N., Hashimoto N., Yoshimine T., Oji Y., Kumanogoh A., Sugiyama H. Biased usage of T cell receptor β -chain variable region genes of Wilms' tumor gene (WT1)-specific CD8+ T cells in patients with solid tumors and healthy donors. *Cancer Sci.* 103(3):408-414. 2012
 35. 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 KI., 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
- [学会発表] (計 18 件)
1. 森正樹: 教育講演、さまざまなストレスに対処する為に機能するオートファジー機構、第 16 回 日本統合医療学会、2012. 12. 8-12. 9(大阪)
 2. 森正樹、富田尚裕: パネルディスカッション 1、大腸癌の悪性度診断と臨床応用、第 67 回 日本大腸肛門病学会学術集会、2012. 11. 16-11. 17(福岡)
 3. 森正樹: 学術セミナー 7、がん医療における新しい治療パラダイム、第 50 回 日本癌治療学会学術集会、2012. 10. 25-10. 27(横浜)
 4. Mori M.: New Treatment Development Based on Cancer Stem Cell Theory. 2012 International Symposium on Recent Advances in Stem Cells and Cancer & The 8th Annual Meeting of Taiwan Society

for Stem Cell Research.
2012. 10. 13-10. 14 (高雄)

5. 賀川義規、西川恵三、前田栄、松本真司、奥崎大介、三森功士、山本浩文、関本貢嗣、菊池章、石井秀始、土岐祐一郎、森正樹、石井優：S5-6 新規の細胞周期依存性 RhoGAP「Celmobilin」によるヒト癌細胞の遊走と浸潤の制御、第 71 回 日本癌学会学術総会、2012, 9. 19-9. 21(札幌)
6. 森正樹：LS23 消化器系腫瘍における癌幹細胞研究の今後の展望、第 71 回 日本癌学会学術総会、2012. 9. 19-9. 21(札幌)
7. 森正樹：教育講演 I 最近の癌研究から分かったはつとすること、第 20 回 日本大腸検査学会九州支部会、2012. 8. 4(鹿児島)
8. 原口直紹、西川晋平、太田勝也、石井秀始、山本浩文、永野浩昭、土岐祐一郎、森正樹：シンポジウム 1 「癌発生と進展のメカニズム」、消化器癌幹細胞マーカーの開発と治療・診断への応用、第 21 回 日本癌病態治療研究会 2012. 7. 6-7. 7(群馬)
9. 森正樹：ランチョンセミナー2、分子標的治療薬の臨床薬理、第 16 回 日本がん分子標的治療学会、2012. 6. 27-6. 29(福岡)
10. 永原誠、三森功士、中川剛士、佐藤隆宣、杉原健一、森正樹：乳癌骨髄中の CD47 発現と乳癌サブタイプにおける予後・再発予測因としての意義、第 20 回 日本乳癌学会学術総会、2012. 6. 28-6. 30(熊本)
11. 賀川義規、西川恵三、前田栄、菊田順一、太田勝也、西村潤一、竹政伊知朗、水島恒和、池田正孝、山本浩文、関本貢嗣、石井秀始、土岐祐一郎、森正樹、石井優：W1-2 FACS を応用した生体イメージング関連分子の解析、第 22 回 日本サイトメトリー学会 学術集会、2012. 6. 29-6. 30(大阪)
12. 賀川義規、前田栄、太田勝也、菊田順一、西川恵三、西村潤一、竹政伊知朗、水島恒和、池田正孝、山本浩文、関本貢嗣、石井秀始、土岐祐一郎、森正樹、石井優：O2-3 癌の細胞周期蛍光イメージングによる抗腫瘍薬の効果ポイントの可視化、第 22 回 日本サイトメトリー学会 学術集会、2012. 6. 29-6. 30(大阪)

13. 森正樹：ランチョンセミナー I、癌幹細胞をめぐる研究の展開、第 33 回 癌免疫外科研究会、2012. 5. 17-5. 18(横浜)

14. 森正樹、渡辺守：2. 消化管 stem cell の新たな展開、第 98 回 日本消化器病学会総会、2012. 4. 19-4. 21(東京)

15. 原口直昭、石井秀始、森正樹：S2-4 消化器癌における癌幹細胞研究の現状と今後の展開、第 98 回 日本消化器病学会総会、2012. 4. 19-4. 21(東京)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

江口 英利 (Eguchi Hidetoshi)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：90542118

石井 秀始 (Ishii Hideshi)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：10280736