

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390244

研究課題名(和文) CML 幹細胞の特異的代謝経路と転写因子制御を標的とした新規治療法の開発

研究課題名(英文) Novel therapeutics targeting the specified metabolic pathway and transcription factor related to stem cells of chronic myelogenous leukemia

研究代表者

前川 平(MAEKAWA, TAIRA)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80229286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：白血病幹細胞は骨髄の低酸素環境に潜んで、治療抵抗性や再発の原因となっている。慢性骨髄性白血病(CML)幹細胞は細胞周期から逸脱して静止期という状態にあり、BCR-ABL非依存性に生存しているのではないと考えられ、チロシンキナーゼ阻害剤の標的にはなりにくい。われわれは転写因子C/EBP $\beta$ がCML幹細胞を分化させる方向に作用することを見出したが、低酸素環境ではその発現が低いと仮説を立て検討した結果、インターフェロン $\gamma$ がSTAT5を介して転写因子C/EBP $\beta$ をBCR-ABL非依存的に制御し、CML幹細胞を枯渇させる作用を有する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Leukemic stem cell hide in hypoxic bone marrow microenvironment and causes therapy resistance and the recurrence. Chronic myelogenous leukemia (CML) stem cells stay in G0 cell-cycle state. CML stem cells alive in such circumstances independent from BCR-ABL expression, so that they are hard to become the target of tyrosine kinase inhibitors (TKI). We found that transcription factor C/EBP $\beta$  acted toward differentiation of CML stem cells, and its expression was low in hypoxia. We hypothesized when the expression of C/EBP $\beta$  were low, CML stem cells would remain in the G0 state in hypoxia. We found that interferon $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), independently from BCR-ABL expression, enhanced the expression of C/EBP $\beta$  of CML stem cells through STAT5 pathway. In conclusion, IFN $\gamma$  could drive CML stem cells into cell-cycle state by enhancing their expression of C/EBP $\beta$  and differentiate them. These differentiated from CML stem cells proliferate in BCR-ABL dependent fashion, and could become the target of TKI.

研究分野：血液内科学

キーワード：白血病幹細胞 慢性骨髄性白血病 低酸素 C/EBP

1. 研究開始当初の背景

チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)は慢性骨髄性白血病(CML)患者の予後を劇的に改善した。しかし、治療抵抗性の問題、急性期(BP)CMLおよびフィラデルフィア染色体(Ph)陽性急性リンパ性白血病(ALL)の治療成績向上という大きな課題が残されている。この治療抵抗機序はBCR-ABL依存性と非依存性に大別される。BCR-ABL依存性機序の大半はT315Iなどの遺伝子異常や遺伝子増幅であり、第2、第3世代TKIがこの問題を解決しつつある。これらの分子標的治療薬によりCML治療は大きく改善されてきたが、TKI治療ではCML幹細胞は残存する。白血病細胞を永続的に生み出すCML幹細胞は、低酸素と言う骨髄の特殊な分子環境(ニッチ)に潜んで休止期(G<sub>0</sub>期)にあり、薬剤耐性を示し、再発の原因として残存すると推測されている。この低酸素環境に潜む白血病幹細胞を殲滅しなければ、CMLの治療は得られないと考えられる。

2. 研究の目的

CML幹細胞は低酸素環境に適合してBCR-ABL非依存性に生存するため自らの代謝を改変している。この特異的経路もCML幹細胞の治療標的になる。また我々は、転写因子C/EBPβの発現増強がCML幹細胞を枯渇させる方向に働くことを見出した。さらに低酸素適応CML細胞株ではC/EBPβの発現が低下しており、正酸素環境ではその発現が上昇することを認めた。C/EBPβの発現を人為的に制御してGo期にあるdormantなCML幹細胞をcell cycleに導入し、BCR-ABLを発現させればTKIの標的にすることができる。また、C/EBPβが負に制御された環境では、幹細胞の顆粒球系とBリンパ

球への分化が抑制されていることを見出している。ここに遺伝子異常が蓄積することが急性転化の引き金になっている可能性があり、C/EBPβを正に制御することでそれを防止したい。低酸素環境に潜むCML幹細胞を殲滅させる革新的治療法を開発するのが研究目的である。

3. 研究の方法

- (1) CML幹細胞特異的代謝経路を阻害する臨床応用可能な物質の探索：作製した高度の低酸素条件(1% O<sub>2</sub>)に適応し増殖可能となった種々のCML/HA(hypoxia adapted)亜株の幹細胞様特性を検討し、代謝学的な変化を明らかにした。
- (2) 低酸素環境下で抗がん作用の増強する標的薬剤の開発：今までの基礎研究成果で得られたリード化合物から、側鎖を改変することにより臨床応用可能な誘導体を合成して検討を進めた。
- (3) 低酸素環境におけるC/EBPβ発現制御とCML幹細胞の動態：低酸素環境下ニッチに潜むCML幹細胞のみを選択的に患者検体から得ることは技術的に難しい。我々はCML細胞株を1%O<sub>2</sub>の低酸素環境下で長期培養し、低酸素適応(HA)亜株を作製した。CML-HA細胞株の性状はSP(side population)分画やGo期の細胞が多く、β-cateninの発現が高いなど、いわゆる”幹細胞性”を示すことを確認した。CML/HA細胞株を用い、あるいはマウス細胞株32DやC/EBPβ-KOマウス由来の骨髄細胞でのBCR/ABL過剰発現系を作製し、BCR/ABL制御下のC/EBPβの低酸素下における機能を*in vitro*で検討した。

4. 研究成果

- (1) CML幹細胞特異的代謝経路を阻害する臨床応用可能な物質を開発する：CML幹

細胞は低酸素状態でも生き延びるために細胞内の代謝が改変されており、その代謝経路を標的とすることで白血病幹細胞も殲滅できると考えられる。通常の酸素分圧下で細胞は生存のために必要なエネルギーとしてミトコンドリアでの好氣的解糖系である TCA 回路から計 36 分子の ATP を、低酸素状態で酸素供給が十分でない場合は嫌氣的解糖系により 2 分子の ATP を獲得する。腫瘍細胞の ATP 産生は解糖系に依存している (Warburg 効果)。十分な量の ATP (親株の 70%前後) を得るために嫌氣的解糖系が活性化され、その結果細胞障害性副産物である methylglyoxal が蓄積し、酵素 glyoxalase-1 (Glo-1)により乳酸に分解される必要がある。Glo-1 阻害剤で酵素の働きを阻害すれば低酸素状態に潜む CML 幹細胞を殲滅できる可能性が示唆された。Glo-1 阻害剤として *S-p*-bromobenzylglutathione cyclopentyl diester (BBGC)を同定した。Glo-1 阻害剤 BBGC を CML-HA 細胞株を移植した NOG マウスに投与したところ、延命効果を認めた。

- (2) 低酸素環境下で抗がん作用の増強する標的薬剤を開発する：通常の抗がん剤は低酸素状態で活性が低下するが、例外的にマイトマイシン C (MMC) は低酸素条件下の方が通常の酸素分圧下より抗がん作用が増強される。MMC のアジリジン基が細胞内で「還元」されて活性化することが関係していると考えられる。我々は放線菌から分離した Rakicidin A が低酸素状態特異的に抗白血病活性を示すことを明らかにした。
- (3) 低酸素環境が C/EBPβの発現に及ぼす影響：骨髓内は低酸素環境にあり、なかでも骨内膜付近に存在するとされる白血病幹細胞が潜むニッチ近傍に存在する細胞や組織はピモニダゾール(Pimo)で染色さ

れ、きわめて高度の低酸素環境 (約 1% O<sub>2</sub>)にあった。実際、HA 細胞株の C/EBPβ 発現は親株に比べて低下していることを観察した。生体における酸素濃度勾配を図 9 に示すが、骨髓内の平均酸素濃度は約 6~10%である。低酸素により C/EBPβ の発現が増加するという論文(Yan et al *JBC* 1997)と、減少するという報告(Park et al *JBC* 2010)がある。前者の酸素濃度は約 6~10% (中程度の低酸素環境)、後者は約 1%(高度の低酸素環境)での検討である。HA 細胞株は高度の低酸素環境下で生存できる。これらの HA 細胞株では C/EBPβの発現が低下していることを認めた。

#### 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 23 件)

1. Hirai H, Yokota, A, Tamura A, Sato A, Maekawa T: Non-steady-state hematopoiesis regulated by the C/EBPβ transcription factor. *Cancer Sci* (in press, 2015) review
2. Ashihara E, Takada T, Maekawa T: Targeting the canonical Wnt /β-catenin pathway in hematological malignancies. *Cancer Sci* (in press, 2015) review doi: 10.1111/cas.12655.
3. Hirai H, Fujishita T, Kurimoto K, Miyachi H, Kitano S, Inamoto S, Itatani Y, Saitou M, Maekawa T, Taketo MM.: CCR1-mediated accumulation of myeloid cells in the liver microenvironment promoting mouse colon cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 31(8):977-989, 2014.
4. Aoyama T, Goto K, Kakinoki R, Ikeguchi R, Ueda M, Kasai Y, Maekawa T, Tada H, Teramukai S, Nakamura T, Toguchida J: An exploratory clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head by cultured autologous multipotent mesenchymal stromal cells augmented with vascularized bone grafts. *Tissue Eng Part B Rev.*, 20(4):233-242, 2014
5. Yao H, Miura Y, Yoshioka A, Miura M, Hayashi Y, Tamura A, Iwasa M, Sato A, Hishita T, Higashi Y, Kaneko H, Ashihara E, Ichinohe T, Hirai H, Maekawa T: Parathyroid hormone enhances hematopoietic expansion via upregulation of cadherin-11 in bone marrow mesenchymal

- stromal cells. *Stem Cells*. 32(8):2245-2255, 2014 Mar 19. doi: 10.1002/stem.1701.
6. Yoshioka S, Miura Y, Yao H, Satake S, Hayashi Y, Tamura A, Hishita T, Ichinohe T, Hirai H, Takaori-Kondo A, Maekawa T: C/EBP $\beta$  expressed by bone marrow mesenchymal stromal cells regulates early lymphopoiesis. *Stem Cells*, 32(3):730-740, 2014.
  7. Morimoto N, Ito T, Takemoto S, Katakami M, Kanda N, Tada H, Tanaka S, Teramukai S, Kawai K, Nakamura Y, Kasai Y, Masayuki Y, Maekawa T, Shimizu A, Suzuki S.: An exploratory clinical study on the safety and efficacy of an autologous fibroblast-seeded artificial skin cultured with animal product-free medium in patients with diabetic foot ulcers. *Int Wound J*, 11(2):183-189, 2014.
  8. Ebihara Y, Ishikawa K, Mochizuki S, Tanaka R, Manabe A, Iseki T, Maekawa T, Tsuji K: Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia developing from severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*, 164(3):459-461, 2014.
  9. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Kitahara T, Kimura S, Maekawa T, Ohyashiki K: Efficacy of the dual PI3K and mTOR inhibitor NVP-BEZ in combination with nilotinib against BCR-ABL-positive leukemia cells involves the ABL kinase domain mutation. *Cancer Biol Ther*, 15(2):207-15, 2014. doi: 10.4161/cbt.26725.
  10. Itatani Y, Kawada K, Fujishita T, Kakizaki F, Hirai H, Matsumoto T, Iwamoto M, Inamoto S, Hatano E, Hasegawa S, Maekawa T, Uemoto S, Sakai Y, Taketo MM: Loss of SMAD4 from colorectal cancer cells promotes CCL15 expression to recruit CCR1+ myeloid cells and facilitate liver metastasis. *Gastroenterol*, 145(5):1064-1075. e11, 2013. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.033.
  11. Miura Y, Yoshioka S, Yao H, Takaori-Kondo A, Maekawa T, Ichinohe T.: Chimerism of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells in allogeneic hematopoietic cell transplantation: Is it clinically relevant? *Chimerism*, 4(3):78-83, 2013. doi: 10.4161/chim.25609.
  12. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Mastuda F: Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the *IL12B* and *HLA-B* regions in a Japanese population. *Am J Human Genet*, 93(2):289-97, 2013.
  13. Fujii W, Ashihara E, Hirai H, Nagahara H, Fujioka K, Murakami K, Seno T, Yamamoto A, Ishino H, Kohno M, Maekawa T, Kawahito Y: Myeloid-derived suppressor cells play crucial roles in the regulation of mouse collagen-induced arthritis. *J Immunol*, 191(3):1073-1081, 2013.
  14. Yoshizawa A, Egawa H, Yurugi K, Hishida R, Tsuji H, Ashihara E, Miyagawa-Hayashino A, Teramukai S, Maekawa T, Haga H, Uemoto S: Significance of semiquantitative assessment of preformed donor-specific antibody using Luminex single bead assay in living related liver transplantation. *Clin Dev Immunol*, doi: 10.1155/2013/972705.
  15. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Kimura S, Maekawa T, Ohyashiki K: Activity of histone deacetylase inhibitors and an Aurora kinase inhibitor in BCR-ABL-expressing leukemic cells. *Cancer Cell Int*, 13(1):32, 2013. doi: 10.1186/1475-2867-13-32.
  16. Ohsumi A, Chen F, Yurugi K, Maekawa T, Shoji T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H.: Incidence and pattern of hemolytic anemia after minor ABO-mismatched living-donor lobar lung transplantation. *Surg Today*, 43(11):1250-3 2013.
  17. Katagiri S, Tauchi T, Okabe S, Minami Y, Kimura S, Maekawa T, Naoe T, Ohyashiki K: Combination of ponatinib with Hedgehog antagonist vismodegib for therapy-resistant BCR-ABL1 positive leukemia. *Clin Cancer Res* 19(6):1422-1432., 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1777.
  18. Koto K, Murata H, Kimura S, Sawai Y, Horie N, Matsui T, Ryu K, Ashihara E, Maekawa T, Kubo T, Fushiki S.: Zoledronic acid significantly enhances radiation-induced apoptosis against human fibrosarcoma cells by inhibiting radioadaptive signaling. *Int J Oncol*. 42(2):525-534, 2013. doi: 10.3892/ijo.2012.1735.
  19. Sawai Y, Murata H, Horii M, Koto K, Matsui T, Horie N, Tsuji Y, Ashihara E, Maekawa T, Kubo T, Fushiki S.: Effectiveness of sulforaphane as a radiosensitizer for murine osteosarcoma cells. *Oncol Rep*. 29(3):941-945, 2013. doi: 10.3892/or.2012.2195.
  20. Hirai H, Kamio N, Huang G, Matsusue A, Ogino S, Kimura N, Satake S, Ashihara E, Imanishi J, Tenen DG, Maekawa T: CREBs are involved in 'emergency' granulopoiesis through upregulation of C/EBP $\alpha$  and PLoS One, 8(1):e54862, 2013. doi:

- 10.1371/journal.pone.0054862.
21. Hayashi Y, Hirai H, Kamio N, Yao H, Yoshioka S, Miura Y, Ashihara E, Fujiyama Y, Tenen DG, Maekawa T: C/EBP $\beta$  promotes BCR-ABL-mediated myeloid expansion and leukemic stem cell exhaustion. *Leukemia*, 27(3):619-628. 2013. doi: 10.1038/leu.2012.258.
  22. Satake S, Hirai H, Nobuaki S, Hayashi Y, Miura Y, Inaba T, Fujita N, Ashihara E, Imanishi J, Sawa T, Maekawa T: C/EBP $\beta$  is involved in the amplification of early granulocyte precursors during candidemia-induced 'emergency' granulopoiesis. *J Immunol* 189(9):4546-4555, 2012.
  23. Maita, S., Yuasa, T., Tsuchiya, N., Mitobe, Y., Narita, S., Horikawa, Y., Hatake, K., Fukui, I., Kimura, S., Maekawa T., Habuchi, T.: Antitumor effect of sunitinib against skeletal metastatic renal cell carcinoma through inhibition of osteoclast function. *Int J Cancer*, 130(3):677-684, 2012.
- [学会発表](計 18 件)
1. Hirai H, Fujishita T, Kurimoto K, Saitou M, Maekawa T, Taketo MM: CCR1-mediated formation of liver microenvironment for colon cancer metastasis. 日本癌学会シンポジウム/共同利用・共同研究拠点シンポジウム「がん幹細胞・微小環境・分子標的～がん進展制御への挑戦」(金沢) 平成 27 年 1 月 21 日(2015)
  2. Ashihara E, Nakagawa Y, Yao H, Takada T, Yokota A, Miura Y, Takata K, Hirai H, Kitamura Y, Maekawa T: Hypoxia-adapted myeloma cells possess stem cell characters. 日本癌学会シンポジウム/共同利用・共同研究拠点シンポジウム「がん幹細胞・微小環境・分子標的～がん進展制御への挑戦」(金沢) 平成 27 年 1 月 21 日(2015)
  3. 横田明日美, 平位秀世, 林嘉宏, 田村彰広, 佐藤淳至, 岩佐磨佐紀, 藤城綾, 庄司月美, 三浦康生, 前川 平: CML に対する IFN $\alpha$  の作用における転写因子 C/EBP $\beta$  の関与. 平成 26 年度文部科学省新学術領域研究 がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 公開シンポジウム(東京)平成 27 年 1 月 28 日(2015)
  4. 前川 平: 低酸素環境に潜む白血病・骨髄腫幹細胞の殲滅を目指した革新的治療法の開発. 平成 26 年度第 2 回班会議. がん微小環境ネットワークの統合的研究(文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究)班会議(つくば国際会議場) 平成 27 年 1 月 14 日(2015)
  5. Yokota A, Hirai H, Shoji T, Maekawa T, Okuda K:  $\square$ C-Terminal Domain of ABL Family Kinases, ABL and ARG, Defines Their Distinct Leukemogenic Activities in Vivo.  $\square$  [Abstract #2368] (poster) American Society of Hematology, 56th Annual Meeting, San Francisco, CA, USA, December 7, 2014.
  6. Tamura A, Hirai H, Yokota A, Sato A, Yao H, Iwasa M, Fujishiro A, Miura Y, Maekawa T: Essential Roles of C/EBP $\beta$  in Survival of Ly6C- monocytes. [Abstract #224] (oral) American Society of Hematology, 56th Annual Meeting, San Francisco, CA, USA, December 8, 2014.
  7. 平位秀世, 田村彰広, 横田明日美, 佐藤淳至, 岩佐磨佐紀, 三浦康生, 前川 平: 単球造血における C/EBP $\beta$  の機能解析. 第 18 回造血器腫瘍研究会(兼、がん研究開発費「がん幹細胞に対する新規分子標的治療薬の開発を目指した基盤研究」班会議)(東京) 平成 26 年 2 月 7 日(2014)
  8. 前川 平: 低酸素環境下での骨髄腫細胞の増殖動態. 平成 26 年度第 1 回班会議. がん微小環境ネットワークの統合的研究(文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究)班会議(東京) 平成 26 年 6 月 5 日(2014)
  9. 横田明日美, 平位秀世, 林嘉宏, 田村彰広, 佐藤淳至, 八尾尚幸, 岩佐磨佐紀, 藤城綾, 三浦康生, 前川 平: BCR-ABL 発現白血病細胞に対する C/EBP $\beta$  を介した IFN $\alpha$  の作用. 第 73 回日本癌学会学術総会(横浜) 平成 26 年 9 月 26 日(2014)
  10. Sato A, Hirai H, Tamura A, Yokota A, Hayashi Y, Yao H, Yoshioka S, Iwasa M, Miura Y, Maekawa T: C/EBP $\beta$  promotes initial expansion and exhaustion of hematopoietic stem cells in response to stresses. The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (大阪) 2014 年 10 月 31 日(2014)
  11. Tamura A, Hirai H, Yokota A, Sato A, Yao H, Yoshioka S, Iwasa M, Miura Y, Ashihara E, Maekawa T: Critical roles of C/EBP $\beta$  for survival of Ly6C-Monocytes. The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (大阪) 2014 年 10 月 31 日(2014)
  12. Yokota A, Hirai H, Hayashi Y, Tamura A, Sato A, Yao H, Yoshioka S, Iwasa M, Miura Y, Maekawa T:  $\square$ Involvement of C/EBP $\beta$  in IFN $\alpha$ -induced differentiation of BCR-ABL-expressing leukemic cells. The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014 年 10 月 31 日(2014 $\square$ )
  13. Yoshioka S, Miura Y, Yao H, Hayashi Y, Tamura A, Hishita T, Ichinohe T, Hirai H, Takaori-Kondo A, Maekawa T: C/EBP $\beta$  in mesenchymal stromal/stem cells regulates early B cell lymphopoiesis. AsiaCORD 2013, Scientific Symposium I-1 "New

- Insights into Stem Cell Biology- Stem Cell Development & Differentiation” (Kobe, Japan)(April 19, 2013)
14. Yokota A, Hirai H, Hayashi Y, Tamura A, Sato A, Yao H, Yoshioka S, Iwasa M, Ashihara E, Miura Y, Maekawa T: Cytokine-STATs signalings upregulate endogenous C/EBPβ in BCR-ABL+ leukemic cells independently from BCR-ABL signaling. [Abstract #1468]. American Society of Hematology, 55th Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, December 7, 2013.
  15. Tamura A, Hirai H, Hayashi Y, Yokota A, Sato A, Yao H, Yoshioka S, Iwasa M, Ashihara E, Miura Y, Maekawa T: Cell-intrinsic and -extrinsic involvement of C/EBPβ in the regulation of hematopoietic stem cells. [Abstract #1202]. American Society of Hematology, 55th Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, December 7, 2013.
  16. Ashihara E, Nakagawa Y, Yao H, Yokota A, Miura Y, Takata K, Kitamura Y, Hirai H, Maekawa T: Hypoxia-Adapted Myeloma Cells Possess Stem Cell Character. [Abstract #3088]. American Society of Hematology, 55th Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, December 8, 2013.
  17. Tamura A, Hirai H, Hayashi Y, Yao H, Yoshioka S, Miura Y, Ashihara E, Maekawa T: C/EBPβ-mediated expansion of hematopoietic stem/progenitors precedes ‘emergency’ granulopoiesis induced by candidemia The 54th ASH Annual Meeting and Exposition (Blood (ASH annual meeting abstracts) 2012; 120(21): #2336) (Atlanta, GA, USA)(December 9, 2012)
  18. Hayashi Y, Hirai H, Tamura A, Yao H, Yoshioka S, Miura Y, Ashihara E, Fujiyama Y, Tenen DG, Maekawa T: C/EBPβ is upregulated through STAT5 and accelerates exhaustion of leukemic stem cells in chronic phase of chronic myeloid leukemia. The 54th ASH Annual Meeting and Exposition (Blood (ASH annual meeting abstracts) 2012; 120(21): #907)(Atlanta, GA, USA)(December 11, 2012)

〔産業財産権〕

出願状況（計1件）

名称：細胞選別器及び細胞選別方法  
 発明者：Munaka T, Abe H, Kanai M, Maekawa T, Kimura S, Ashihara E  
 番号：PCT/JP2012/070788  
 米国出願番号：14/342,583（出願日：2014/03/04）  
 米国公開番号：US2014-0227733（公開日：2014/08/14）  
 国内外の別： 国外

取得状況（計1件）

名称：細胞選別器及び細胞選別方法  
 発明者：務中達也、阿部浩久、叶井正樹、前川平、木村晋也、芦原英司、庄子習一  
 権利者：株式会社島津製作所、国立大学法人京都大学、学校法人早稲田大学  
 番号：特許第 5695753 号  
 出願年月日：平成 24 年 8 月 16 日  
 取得年月日：平成 27 年 2 月 13 日  
 国内外の別： 国内

〔その他〕

文部科学省科学研究費新学術領域「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」研究紹介・インタビュー  
<http://ganshien.umin.jp/research/main/maekawa/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

前川 平（Taira Maekawa）  
 京都大学・医学研究科・教授  
 研究者番号：80229286

(2)研究分担者

三浦康生（Yasuo Miura）  
 京都大学・医学研究科・助教  
 研究者番号：70605146

(3)連携研究者

平位秀世（Hideyo Hirai）  
 京都大学・医学研究科・助教  
 研究者番号：50315933