

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461961

研究課題名(和文) ペプチド修飾型Ago2/miRNA複合体によるがん特異的デリバリーシステムの開発

研究課題名(英文) Development of a miRNA delivery system using Ago2/miRNA complexes modified with cancer specific peptide.

研究代表者

上田 しのぶ (Ueda, Shinobu)

東京医科大学・医学部・助手

研究者番号：00521874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：microRNA(miRNA)はがんの発生や抑制に関与しており、血中のmiRNAはエクソソーム内に存在するだけでなくArgonaute 2 (Ago2) 蛋白質と複合体を作ることによってRNaseによる分解から逃れている。本研究では、miRNA/Ago2複合体を用いたmiRNAのデリバリー法を開発し、がん治療への実用化を目指した。細胞外に分泌されているAgo2は微量であったが、miR-27aを導入したAgo2高発現細胞培養上清を用いて乳がん細胞株(MCF-7)を培養するとコントロールに比べて細胞増殖を抑制した。以上より、miR-27a/Ago2複合体が乳がん細胞の増殖を抑制する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is known that dysregulation of microRNAs (miRNAs) contributes to the development and progression of cancers. The circulating miRNAs in the bloodstream escape from attacking of blood RNase activity by encapsulation in membrane-bound vesicles such as exosomes. However, Arroyo et al. reported that a significant portion of circulating miRNA is associated with Argonaute2 (Ago2), the effector component of the miRNA-induced silencing complex that directly binds to miRNAs and mediates messenger RNA repression in cells. In this study, we examined whether Ago2/miRNA complexes were new useful tools for gene delivery. The extracellular Ago2 complexes were in small amount of components in culture medium of breast cancer cells (MCF-7). The cell growth of MCF-7 cells was inhibited by using culture medium in miR-27a/Ago2 overexpressed HEK293 cells. Our study suggests that Ago2/miRNA complexes may be useful an effective miRNA delivery system for cancer therapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：乳がん miRNA ジーンデリバリー

1. 研究開始当初の背景

がんの原因分子に直接作用する分子標的治療薬 (ハーセプチン、グリーベックなど) が開発され、臨床での有効性を示すエビデンスが蓄積している。しかしながら、既存の分子標的治療薬が有効な腫瘍は限られていることに加え、抗体医薬、低分子化合物では完全に作用を阻害することが難しい。そのため、miRNA を含めた核酸医薬の開発が必要である。これまでに当研究室では、がん治療を目的とした核酸のデリバリー法の開発やがんを抑制する遺伝子の探索を行ってきた。また、miRNA の存在が明らかにされて以来、多くの分野で注目を集め、急速に研究が進められている。中でも、がんや心臓疾患、免疫疾患など様々な疾患と関連して血中の miRNA の発現変動が認められることが明らかとなり、診断や治療への応用が期待されている。これらの研究結果から、血中の miRNA が生体内において何らかの生理機能をもつことが予想できるが、がん患者における miRNA の発現変動の意義は明らかにされていない。我々は血中の miRNA がエクソソームに取り込まれて運ばれていることを利用し、新しい miRNA のデリバリー法を確立した。がん幹細胞の増殖を抑制する miRNA (let-7a) を内包させたエクソソームの膜表面に、がん細胞に結合する分子 (EGFR 結合ペプチド: GE11) を発現させ腫瘍移植マウスの血中に投与すると、がん細胞内に効率よく取り込まれ、がんの増殖を抑制することを示した。しかし、Arroyo らによって血中の miRNA はエクソソーム内に存在するだけでなく、90% もの miRNA が Ago2 との複合体を作ることによって RNase に抵抗性を示していることが報告された (PNAS. 2011)。さらに miRNA の種類によってエクソソームに被包化されやすいものと、Ago2 との複合体を作りやすいものがあることが示されている。また、Vickers らは血漿中の miRNA は HDL と結合して運ばれ、レシピエントとなる細胞に取り込まれることを報告している (Nat Cell Biol. 2011)。これらの報告より、細胞から分泌された miRNA は蛋白質などと複合体を作ることによって RNase 抵抗性を獲得し、血中でも分解されずに生体内を循環して、がんの増殖促進や抑制、あるいは悪性化などに関与していると考えられる。

2. 研究の目的

microRNA(miRNA)はがんの発生や抑制に関与しており、血中の miRNA はエクソソーム内に存在することで、RNase による分解か

ら逃れている。当研究室では、がん特異的に結合するペプチドを発現させたエクソソームの作製に成功し、がん幹細胞の増殖を抑制する miRNA を内包させ、腫瘍移植マウスの血中に投与すると、がんの増殖を抑制することを明らかにした。しかし、**血中の** miRNA はエクソソーム内だけでなく、Argonaute 2 (Ago2) 蛋白質と複合体を作ることによって安定的に存在していることが報告された。本研究では、ペプチド修飾型 miRNA/Ago2 複合体を用いたがん特異的な miRNA のデリバリー法を開発し、より効果的な**がん治療への実用化**を目指す。

3. 研究の方法

1) 乳がん細胞培養上清中の miRNA/Ago2 複合体の精製

Arroyo らは血中の miRNA はエクソソーム内に存在するだけでなく、90% もの miRNA が Ago2 との複合体を作ることによって RNase に抵抗性を示していることを報告した (PNAS. 2011)。しかし、血中の miRNA/Ago2 複合体の由来や、生体内での機能については不明である。まず、我々はがん細胞から分泌される miRNA/Ago2 複合体が存在するのかどうかを検討した。

乳がん細胞株 MDA-MB-231、MCF-7 を 2×10^6 コ/10 cm dish にて一晚培養後、PBS にて 2 回洗浄し、10 ml の 10% FBS (exosome free) medium に交換した。3 日後培養上清を回収した。培養上清は Amicon Ultra 10 kD で濃縮し、抗 Ago2 抗体にて免疫沈降反応を行った後 RNA 抽出し、RNA 量を測定し、さらには qPCR 法によって Ago2 に結合している miRNA の量を検討することとした。検出する miRNA は Arroyo らによって Ago2 に結合している割合が高いとされている miR-92a と exosome 内に存在している割合が高いと報告されている let-7a を用いることとした。RNA 抽出後 10 μ l の超純水に溶解し RNA 濃度を測定した。

2) Ago2 高発現細胞株の作製

Ago2 発現ベクターである pIRESneo-FLAG/HA Ago2 corrected とコントロールベクターとして EYFP を発現する pIRESneo-FLAG/HA-EYFP ベクターを Addgene より購入した。これらのベクターを HEK293 細胞にトランスフェクションしネオマイシンにてセレクションした後、クローニングすることで恒常発現株を作製した。トランスフェクション試薬は Fugene

HD (Promega) を用いた。

3) miRNA/Ago2 高発現細胞培養上清のがん細胞増殖抑制効果の検討

Ago2 を高発現させることで、培養上清中に分泌される miRNA/Ago2 の量が増え、がん細胞増殖抑制効果が上がるかどうかを検討した。作製した Ago2/HEK293 細胞 (pIRESneo-FLAG/HA Ago2 corrected/HEK293) と EYFP/HEK293 細胞 (pIRESneo-FLAG/HA-EYFP/HEK293) に let-7a および hsa-miR-27a をトランスフェクションし、翌日培地を交換した後、さらに 2 日間培養した。培養上清を回収後、1,000 rpm, 5 min 遠心し混入した細胞を除去した。培養上清はそれぞれ (1) let-7a/Ago2-sup.、(2) let-7a/EYFP-sup.、(3) miR-27a/Ago2-sup.、(4) miR-27a/EYFP-sup. とし、これらを加えた培養液にて MCF-7 を培養した。3 日後、Cell Count Reagent SF (ナカライテスク) を用いて細胞の生存率を検討した。

4) Ago2 高発現細胞株培養上清からの miRNA/Ago2 精製

Ago2/HEK293 細胞と EYFP/HEK293 細胞 (10⁶/dish 各 3 枚ずつ) に hsa-miR-27a を Hiperfect (Qiagen) を用いてトランスフェクションし、翌日培地交換した後、さらに 3 日間培養した。コントロール群としてトランスフェクション試薬処理群を用いた。それぞれの培養上清を回収し、FLAG による精製を行った。

Anti-FLAG M2 Affinity Gel (Sigma, A2220) を購入し、カラムベッド 200 μ l のカラムを作製した (anti-FLAG カラム)。

培養上清は 1,000 rpm, 5 min, 4°C で遠心後、上清を 0.45 μ m のフィルターに通しプロテアーゼインヒビターカクテル (Roche) を加え、使用まで 4°C にて保存した。培養上清を anti-FLAG カラムへ 3 回通し、1x TBS で 3 回洗浄した後、100 μ g/ml の FLAG ペプチド (Sigma, F3290) 1 ml で溶出し、使用するまで 4°C にて保存、蛋白定量を行った。

5) FLAG 精製蛋白質を用いた乳がん細胞増殖抑制効果の検討

4) と同様にして EYFP/HEK293 および Ago2/HEK293 細胞に hsa-miR-27a を Hiperfect 試薬にてトランスフェクションし、翌日 PBS にて洗浄、培地の交換を行った後、さらに 2

日間培養した。コントロールとしてトランスフェクション試薬のみを加えたサンプルを用いた。上清を回収した後、FLAG タグを利用して精製し、蛋白定量を行った。2x10³ cells/200 μ l /well になるように 96 well プレートに MCF-7 細胞をまき、0.2 μ g/well (=20 μ l /well) FLAG 精製蛋白質を加え、3 日間培養した。Cell Count Reagent SF により生細胞数を測定した。

4. 研究成果

1) 乳がん細胞培養上清中の miRNA/Ago2 複合体の精製

乳がん細胞株 MDA-MB-231、MCF-7 の 3 培養上清に含まれる RNA を回収、Amicon Ultra 10 kD で濃縮し、抗 Ago2 抗体にて免疫沈降反応を行った後 RNA 抽出し、Ago2 に結合している miRNA 量を nanodrop にて測定した結果、以下(表 1)のようになった。

表 1. 乳がん細胞株培養上清に含まれる Ago2 結合 RNA の精製

	Ab	total RNA (ng)
MCF-7	IgG	10
MCF-7	Anti-Ago2	13.4
MDA-MB-231	IgG	10
MDA-MB-231	Anti-Ago2	3.7

以上の結果から、乳がん細胞培養上清中に存在する miRNA/Ago2 複合体は極めて微量 (nanodrop での 10 ng/ μ l 以下は検出限界以下) であり、miR-92a および let-7a の qPCR による定量は中止した。よって、この方法では機能解析などの以後の実験に用いることができないと判断した。

2) Ago2 高発現細胞株の作製

培養上清に含まれる miRNA/Ago2 複合体は極微量であることが明らかとなったため、Ago2 過剰発現細胞株を作製し、その培養上清を用いることとした。

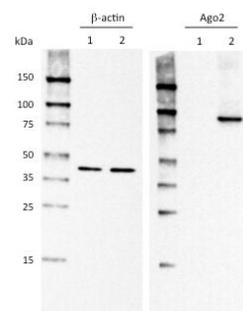


図 1. Ago2 発現細胞株の作製

1: pIRESneo-FLAG/HA-EYFP/HEK293
2: pIRESneo-FLAG/HA-Ago2 corrected/HEK293

pIRESneo-FLAG/HA Ago2 corrected と pIRESneo-FLAG/HA-EYFP ベクターを HEK293 細胞にトランスフェクションし、セクション、クローニングを行った。コントロールベクターについては顕微鏡下で EYFP の蛍光発現を確認した。Ago2 の発現はウエスタンブロット法にて確認した(図1)。以上の結果より、ヒト Ago2 を高発現する HEK293 細胞を樹立することができた。

3) miRNA/Ago2 高発現細胞培養上清のがん細胞増殖抑制効果の検討

hsa-miR-27a は当研究室にて乳がん細胞を分化方向に導き、がん幹細胞の維持を破綻させることを明らかにした miRNA であり(投稿準備中) Hiperfect を用いて let-7a-1, hsa-miR-27a を HEK293 細胞にトランスフェクションし、培養上清中に分泌されている let-7a/Ago2 および hsa-miR-27a/Ago2 のがん細胞増殖抑制効果について検討した。Hiperfect のみを加えた EYFP/HEK293 細胞培養上清(H/EYFP-sup.) を用いた時の MCF-7 の生存率を 100% として解析を行った。その結果、図2に示すように、H/EYFP-sup.、let-7a/EYFP-sup.、miR-27a/EYFP-sup. を用いた時の MCF-7 の生存率に有意差はなかった。しかし、Ago2/HEK293 細胞での Hiperfect コントロール群(H/Ago2-sup.)と miR-27a/Ago2-sup. を比較すると、わずかではあるが MCF-7 の生存率は miR-27a/Ago2-sup. 群で有意に減少した (P=0.011)。さらに miR-27a/EYFP-sup. と miR-27a/Ago2-sup. を比較したところ、miR-27a/Ago2-sup. を用いた場合に有意に MCF-7 細胞の増殖を抑制した (P=0.025)。

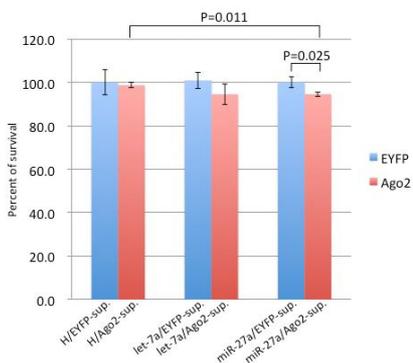


図2. Ago2/miRNA高発現細胞培養上清のがん細胞増殖抑制効果

以上の結果より、Ago2 高発現細胞株の培養上清に含まれる miR-27a/Ago2 複合体が乳がん細胞の増殖を抑制していることが考えられた。let-7a はがん細胞抑制効果が報告さ

れているにも関わらず、let-7a/Ago2-sup. では有意差が認められなかった。

4) Ago2 高発現細胞株培養上清からの miRNA/Ago2 精製

Ago2 高発現株の培養上清中に含まれる miRNA/Ago2 が乳がん細胞の増殖を抑制するかどうか検討するため、FLAG タグを利用して Ago2 の精製を行った。

その結果表2に示すように培養上清中から蛋白質を精製することができた。これを用いて乳がん細胞の増殖抑制効果について検討することとした。

表2. Ago2高発現細胞株培養上清からのAgo2/miRNA精製

		ng/ul	total (μg)
EYFP	Hiperfect	54	54
	miR-27a	78	78
Ago2	Hiperfect	69	69
	miR-27a	81	81

5) FLAG 精製蛋白質を用いた乳がん細胞増殖抑制効果の検討

高発現させた miRNA/Ago2 複合体を FLAG カラムにて精製し、0.2 μg/2x10³ cells になるように乳がん細胞培養液中に加えた結果、有意な差は認められなかった(図3)。

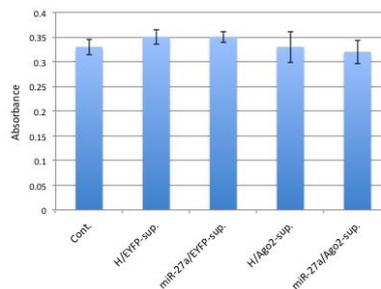


図3. FLAG精製蛋白質による乳がん細胞増殖への影響

今回の研究結果から、miR-27a/Ago2 複合体が乳がん細胞の増殖を抑制する可能性が示唆された。しかし、1)細胞外に分泌されている Ago2 は極わずかであり、機能的に分泌されているのか、物理的に壊されたかあるいは細胞死を起こした細胞から回収されたものなのか、由来が不明であること、2)精製した Ago2 に結合している miRNA 量が明らかにできていないこと、3)miR-27a/Ago2 複合体が乳がん細胞の増殖を抑制するならば、どのような機構で miR-27a/Ago2 複合体がとりこまれているのか、など問題点が多く、miRNA/Ago2 を治療に応用できる可能性を含めて検討の余地を残した。しかし、今後血中に含まれる miRNA の由来や機能が明らかにされるに従って、miRNA/Ago2 複合体の治

療を目的とした応用についても進歩する可能性があると考える。

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 24 件)

Yamada Y, Takanashi M, Sudo K, Ueda S, Ohno SI, Kuroda M. Novel form of miR-29b suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 査読あり, 12(2), 2017, e0171957, doi: 10.1371/journal.pone.0171957.

Oikawa K, Mizusaki A, Takanashi M, Ozaki T, Sato F, Kuroda M, Muragaki Y. PRG4 expression in myxoid liposarcoma maintains tumor cell growth through suppression of an antitumor cytokine IL-24. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読あり, 485(1), 2017, 209-214, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.055.

Kumagai K, Takanashi M, Ohno SI, Kuroda M, Sudo K. An improved Red/ET recombinering system and mouse ES cells culture conditions for the generation of targeted mutant mice. *Exp Anim*. 査読あり, 66(2), 2017, 125-136, doi: 10.1538/expanim.16-0075.

Nakaya M, Watari K, Tajima M, Nakaya T, Matsuda S, Ohara H, Nishihara H, Yamaguchi H, Hashimoto A, Nishida M, Nagasaka A, Horii Y, Ono H, Iribe G, Inoue R, Tsuda M, Inoue K, Tanaka A, Kuroda M, Nagata S, Kurose H. Engulfment by cardiac myofibroblasts contributes to recovery after myocardial infarction. *J Clin Invest*. 査読あり, 127(1), 2017, 383-401, doi: 10.1172/JCI83822.

Ohno SI, Itano K, Harada Y, Asada K, Oikawa K, Kashiwazako M, Okuyama H, Kumagai K, Takanashi M, Sudo K, Ikeda N, Kuroda M. Development of Novel Small Hairpin RNAs That do not Require Processing by Dicer or AGO2. *Mol Ther*. 査読あり, 24(7), 2016, 1278-1289, doi: 10.1038/mt.2016.81.

Matsumoto Y, Itami S, Kuroda M, Yoshizato K, Kawada N, Murakami Y. MiR-29a Assists in Preventing the Activation of Human Stellate Cells and Promotes Recovery From Liver Fibrosis in Mice. *Mol Ther*. 査読あり, 24(10), 2016, 1848-1859, doi:10.1038/mt.2016.127.

Mori A, Nishi H, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kawaguchi R, Okamoto A, Kuroda M, Isaka K. HLA-G expression is regulated by miR-365 in trophoblasts under hypoxic conditions. *Placenta*. 査読あり, 45, 2016,

37-41, doi:10.1016/j.placenta.2016.07.004. Fujinaga H, Fujinaga H, Watanabe N, Kato T, Tamano M, Terao M, Takada S, Ito Y, Umezawa A, Kuroda M. Cord blood-derived endothelial colony-forming cell function is disrupted in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 査読あり, 310(11), 2016, L1143-54, doi:10.1152/ajplung.00357.

Taketani Y, Usui T, Toyono T, Shima N, Yokoo S, Kimakura M, Yamagami S, Ohno S, Onodera R, Tahara K, Takeuchi H, Kuroda M. Topical Use of Angiopoietin-like Protein 2 RNAi-loaded Lipid Nanoparticles Suppresses Corneal Neovascularization. *Mol Ther Nucleic Acids*. 査読あり, 2016, 5, e292, doi: 10.1038/mtna.2016.1.

Kanekura K, Nishi H, Isaka K, Kuroda M. MicroRNA and gynecologic cancers. *J Obstet Gynaecol Res*. 査読あり, 42(6), 2016, 612-617, doi: 10.1111/jog.12995.

Kanekura K, Yagi T, Cammack AJ, Mahadevan J, Kuroda M, Harms MB, Miller TM, Urano F. Poly-dipeptides encoded by the C9ORF72 repeats block global protein translation. *Hum Mol Genet*. 査読あり, 25(9), 2016, 1803-1813, doi: 10.1093/hmg/ddw052.

Ohno SI, Drummen GP, Kuroda M. Focus on Extracellular Vesicles: Development of Extracellular Vesicle-Based Therapeutic Systems. *Int J Mol Sci*. 査読あり, 17(2), 2016, 172, doi: 10.3390/ijms17020172.

Yamada M, Saito A, Yamamoto Y, Cosatto E, Kurata A, Nagao T, Tateishi A, Kuroda M. Quantitative nucleic features are effective for discrimination of intraductal proliferative lesions of the breast. *J Pathol Inform*. 査読あり, 7, 2016 1, doi:10.4103/2153-3539.175380.

Takanashi M, Sudo K, Ueda S, Ohno S, Yamada Y, Osakabe Y, Goto H, Matsunaga Y, Ishikawa A, Usui, Kuroda M. Novel types of small RNA exhibit sequence- and target-dependent angiogenesis suppression without activation of Toll-like Receptor 3 in an age-related macular degeneration (AMD) mouse model. 査読有り *Mol. Ther. Nucleic Acid*. 20; 4:e258 2015

Yoon JH, Sudo K, Kuroda M, (16人中2、3番目). Phosphorylation status determines the opposing functions of Smad2/Smad3 as STAT3 cofactors in TH17 differentiation. 査読有り *Nat Commun*. 6:7600. 2015

Morita H, Arae K, Unno H, Sudo K, (29人中26番目). An Interleukin-33-Mast Cell-Interleukin-2 Axis Suppresses Papain-Induced Allergic Inflammation by

- Promoting Regulatory T Cell Numbers. 査読有り *Immunity*. 43 (1): 175-86. 2015
- Shimizu K, Nakajima A, Sudo K, (10 人中 3 番目). IL-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting IL-1 signal on macrophages. 査読有り *J Immunol*. 194 (7): 3156-3168. 2015
- Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson MJ, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, (27 人中 10 番目). The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . 査読有り *EMBO J*. 34 (8): 1042-1055. 2015
- Yabe R, Shimizu K, Shimizu S, Azechi S, Choi BI, Sudo K, (11 人中 6 番目). CCR8 regulates contact hypersensitivity by restricting cutaneous dendritic cell migration to the draining lymph nodes. 査読有り *Int Immunol*. 27(4):169-181. 2015
- Nakaya T, Ogawa S, Manabe I, Tanaka M, Sanada M, Sato T, Taketo MM, Nakao K, Clevers H, Fukayama M, Kuroda M, Nagai R. KLF5 regulates the integrity and oncogenicity of intestinal stem cells. 査読有り *Cancer Res*. 74 (10):2882-2891. 2014
- 21 Nakaya T, Morita K, Kurata A, Ushiku T, Igarashi T, Kuroda M, Fukayama M. Multifocal kaposiform hemangioendothelioma in multiple visceral organs: an autopsy of 9-day-old female baby. 査読有り *Hum Pathol* 45(8): 1773-7. 2014
- 22 Tajima K, Miyake T, Koike N, Hattori T, Kumakura S, Yamaguchi T, Matsumoto T, Fujita K, Kuroda M, Ito N, Goto H. In vivo challenging of polymyxins and levofloxacin eye drop against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. 査読有り *J Infect Chemother*. 20(6): 343-349. 2014
- 23 Nakaya T, Kurata A, Hashimoto H, Nishimata S, Kashiwagi Y, Fujita K, Kawashima H, Kuroda M. Young-age-onset pancreatoduodenal carcinoma in Shwachman-Diamond syndrome. 査読有り *Pathol Int*. 64(2): 75-80. 2014
- 24 Nakaya T, Ogawa S, Manabe I, Tanaka M, Sanada M, Sato T, Taketo MM, Nakao K, Clevers H, Fukayama M, Kuroda M, Nagai R. KLF5 regulates the integrity and oncogenicity of intestinal stem cells. 査読有り *Cancer Res*. 74(10): 2882-2891. 2014

〔学会発表〕(計 3 件)

上田しのぶ、高梨正勝、黒田雅彦、乳がん幹細胞の酸化ストレス抵抗性における miR-27a の作用、第 105 回日本病理学会総会、2016 年 5 月 12 日～14 日 (仙

台)

山田佑子、高梨正勝、須藤カツ子、上田しのぶ、黒田雅彦、肺線維症に対する miR-29b 補充療法、第 104 回日本病理学会総会、2015 年 4 月 30 日～5 月 2 日 (名古屋)

高梨正勝、上田しのぶ、須藤カツ子、石川章夫、黒田雅彦、自己細胞由来のエクソソームによるドラッグデリバリーシステムへの応用、第 103 回日本病理学会総会、2014 年 4 月 24 日～26 日 (広島)

〔図書〕(計 2 件)

上田しのぶ、黒田雅彦、文光堂、グリオーマ治療の Decision Making 脳神経外科診療プラクティス V. 将来の標準治療の基盤とナル最新脳腫瘍学 4. 脳腫瘍バイオマーカーとしての microRNA、2016、pp260-261

上田しのぶ、高梨正勝、黒田雅彦、文光堂、病理と臨床・別冊、ゲノム創薬と病理、第 II 部 シーズと実用化をつなぐ開発プロジェクト、糖尿病網膜症・肺線維症を対象とする RNA 干渉法を用いた核酸医薬開発、2014、vol.32、No.8、pp861-868

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tokyo-med.ac.jp/molpathol/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田しのぶ (UEDA, Shinobu)

東京医科大学・医学部・助手

研究者番号：00521874

(2) 研究分担者

須藤カツ子 (SUDO, Katsuko)

東京医科大学・医学部・兼任講師

研究者番号：50126091

黒田雅彦 (KURODA, Masahiko)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：80251304

高梨正勝 (TAKANASHI, Masakatsu)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：80312007

(3) 連携研究者

土田明彦 (TSUTCHIDA, Akihiko)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：50207396