

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26640101

研究課題名(和文) 新たなDDSを用いた多発性骨髄腫への新規治療法の開発

研究課題名(英文) A fundamental study to develop novel targeted drug delivery systems for multiple myeloma therapy

研究代表者

今井 浩三 (Imai, Kohzoh)

東京大学・医科学研究所・特任研究員

研究者番号：60117603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：難治性血液がんの多発性骨髄腫は、骨髄を増殖の首座とし、その微小環境と腫瘍細胞とが密接に関連しているため、薬剤を安定して作用部位へと送達するDrug delivery system (DDS) 技術の組合せが確立すれば薬効を十分に発揮することが期待できる。各病態に合わせたDDSを考案したのが本研究である。DDSとして高分子ミセルの粒径や標的細胞と親和性の高い分子の組み込みを検討、更に免疫細胞を動員し抗腫瘍細胞効果のある新しいタイプのDDSを考案し、評価した。最適なDDSの組合せが本研究により構築されつつある。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we developed novel therapeutics using drug delivery systems (DDS) for multiple myeloma (MM) treatment. Since MM cells closely interact with their bone marrow microenvironment, thereby contributing to their pathophysiology, we selected polymeric micelles suitable to MM cells and their microenvironment, as well as ligand molecules to be integrated with the micelles. In addition, we developed a novel DDS to induce anti-MM activities by recruiting immune cells to tumor cells. Thus, a fundamental system to develop novel therapeutics using DDS suitable for MM and its microenvironment was established in this study.

研究分野：腫瘍学

キーワード：多発性骨髄腫 Drug Delivery System 橋渡し研究 骨髄微小環境 免疫細胞

1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫は形質細胞を由来とし、多様な分子病態を呈する機能性の造血器悪性腫瘍である。米国のアカデミアもしくはベンチャー企業で発見された新規薬剤 5 剤 (bortezomib, lenalidomide, thalidomide, carfilzomib, pomalidomide) が、2003 年以降 11 年間に米国当局 (FDA) に承認され (うち 3 剤は日本でも承認)、奏効率のみならず生存率においても治療成績の向上が認められている。しかしながら、依然、経過中にほとんどの症例が治療抵抗性となり予後不良である。

多発性骨髄腫では、数々のゲノム・エピゲノム異常とそれに伴う多彩な分子異常に加え、増殖の首座とする骨髄の微小環境と腫瘍細胞との密接な相互作用が、がん進展や治療抵抗性の獲得と密接に関連するとされることが知られており、これらを直接標的する革新的医薬の開発が期待される (Yasui et al., Br J Haematol. 2006; Yasui et al., Cancer Sci 2012)。

一方、近年の医科学の進展により、従来型の細胞障害性抗がん剤のみならず、低分子化合物や抗体医薬ががん治療に続々と導入され、今後は核酸医薬の導入も期待される。それら医薬の薬効を十分に発揮させるには、薬剤を安定に作用部位へと送達する Drug delivery system (DDS) 技術との組合せが必要である。とくに核酸医薬では、生体内での安定性、標的細胞内へのデリバリーが、その実用化への課題であり、高機能な DDS の開発が望まれる。

これまでの DDS は、腫瘍血管新生に対する Enhanced Permeation and Retention (EPR) 効果を用いたりポソームやアルブミンを担体とした DDS 医薬が、固形腫瘍を中心に実用化されてきたが、その効果は十分とはいえない。最近では、ナノテクノロジーの進歩により、物理化学的特性に基づく機能性高分子の精密設計が DDS 開発で可能となり、高分子ミセルを担体とするより有用な DDS が開発中である。しかしながら、本研究課題である多発性骨髄腫では血管新生を伴う腫瘍形成が稀なため、従来、固形腫瘍を念頭とした EPR 効果を用いての DDS は不向きとされてきた。このため、多発性骨髄腫における DDS を再考し、最適な DDS を考案することが求められる。

2. 研究の目的

本研究では、低分子化合物や抗体医薬のみならず、今後の導入が期待される核酸医薬を用いたがん治療への実用化を念頭に、生体内での安定性と標的細胞への送達を可能とする多発性骨髄腫に最適な DDS を考案し、骨髄腫病態に密接に関連する分子を標的とした革新的 DDS 医薬の創出基盤を構築する。

3. 研究の方法

本研究では、多発性骨髄腫に有用な DDS を

考案するために、同疾患における DDS 創薬の開発の課題を抽出し、それを克服するための基盤的研究を行う。研究者らは、これまでに同疾患で関わってきた多数のシーズ開発の経験から、とくに骨髄微小環境を考慮した DDS を考案する。

はじめに、骨髄内の微少血管と腫瘍細胞との関連を検討し、物理化学的特性を考慮した高分子ミセルの選択を検討する。次に、標的指向性を高めるため、発現プロファイルを考慮したうえでの腫瘍細胞表面に結合するリガンド分子の DDS への組み込みを検討する。骨髄内腫瘍細胞に集積する DDS の評価系として、同系移植と異種移植のマウス骨髄腫モデルについて検討する。さらに、骨髄微小環境における免疫細胞とその腫瘍進展への関わりに着目し、免疫細胞と腫瘍細胞との相互作用を増強し抗腫瘍効果を誘導する新しいタイプの DDS を考案する。以上より、多発性骨髄腫の病態とその微小環境に適した DDS とその評価系を研究し、多発性骨髄腫に有用な DDS 創薬の開発を目指す基盤構築を進める

4. 研究成果

はじめに、骨髄の腫瘍細胞に集積する最適な DDS を開発するため、骨髄内の微少血管と腫瘍細胞との関連を検討し、物理化学的特性を考慮した高分子ミセルの選択を検討した。ヒトおよびマウス骨髄腫モデルにおける骨髄内の微少血管と腫瘍細胞との関連を骨髄腫症例の骨髄生検像および既報を用いて検討した (Vacca et al., Acta Haematol 2001; Moschetta et al., Leukemia 2016)。多発性骨髄腫では健常と比較して骨髄内に微小血管が豊富に存在し、それらは腫瘍関連血管といえる。マウス腫瘍モデルにおいて粒径 30nm の高分子ミセルの DDS が有効であったことから、そのデータと比較検討し、骨髄腫においても 30nm もしくはそれ以下の粒径の高分子ミセルが適していると考えられた (Cabral et al., PNAS 2013)。

次に、標的指向性を高めるため、骨髄腫の腫瘍細胞表面の発現プロファイルを検討し、それに対するリガンド分子の DDS への組み込みを検討した。その中でも、骨髄間質細胞との接着因子である $\alpha v \beta 3$ integrin や、骨髄腫症例の 95%以上を高発現する CD38, CD138, SLAMF7 は、腫瘍細胞表面に存在する有望な標的分子と考えられた。このうち、 $\alpha v \beta 3$ integrin に関しては、粒径 30nm の高分子ミセルにリガンドとしての RGD 配列を組み込むことが可能であり (Miura et al., ACS nano, 2013)、骨髄腫に対する DDS として実用可能と考えられた。

次に、骨髄内腫瘍細胞に集積する DDS の評価系として、同系移植と異種移植の骨髄腫モデルマウスについて検討した。異種移植マウスには、ヒト骨髄腫細胞株を用いた異種異所性移植モデルとして皮下腫瘍モデルや実験的転移モデルが一般的に使用されるが、骨髄

微小環境を反映していない。マウスに移植しヒト胎児骨にヒト骨髄腫細胞株を移植する SCID-hu モデル (Tassone et al., Blood 2004) は骨髄微小環境を反映するが、倫理上の観点から、国内では使用困難である。マウス骨髄腫細胞株を用いた同種移植モデルとして、マウス骨髄腫細胞 5T2MM を用いた同種移植モデルの実験系を確立するため、海外より 5T2MM を導入し、骨髄内腫瘍細胞に集積する DDS の評価系としての最適化を進めている。

次に、骨髄微小環境における免疫細胞とその腫瘍進展への関わりに着目し、免疫細胞と腫瘍細胞との相互作用を増強し抗腫瘍効果を誘導する新しいタイプの DDS 製剤として、免疫細胞と腫瘍細胞とを同時に標的とし、定常領域の Fc 部分を介して NK 細胞等のアクセサリ細胞とも結合する IgG 型二重特異性抗体を考案した。すなわち、2 つの抗原結合部位のうち、一方は T リンパ球に発現する CD3 抗原への結合性を有する OKT3 抗体由来の scFv とし、もう一方は骨髄腫細胞表面に高頻度に発現する抗原 X に対して結合性を有する scFv を選択し、ヒト IgG の定常領域と融合した IgG 型二重特異性抗体を作成した。この抗体は、CD3 陽性細胞、骨髄腫細胞との結合能が確認されるとともに、免疫細胞を含有するヒト末梢血単核球と骨髄腫細胞株との共培養下で強い細胞障害活性とマウスモデルにおける抗腫瘍効果が認められた。

以上、本研究において、多発性骨髄腫の病態とその微小環境に合わせた DDS を考案した。DDS として高分子ミセルの粒径や腫瘍細胞と親和性の高い分子の組込みを検討、更に免疫細胞を動員し抗腫瘍細胞効果のある新しいタイプの DDS を考案し、効果評価した。本研究により、多発性骨髄腫に最適な DDS 技術と革新的医薬との組合せを創出する基盤が構築されている。

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 25 件)

- ① Goto A, Noto H, Noda M, Ueki K, Kasuga M, Tajima N, Ohashi K, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Tajima K, Imai K, Nakagama H. Report of the Japan diabetes society/Japanese cancer association joint committee on diabetes and cancer, Second report. **Cancer Science**. 査読有, 107(3), 2016, 369-71.
DOI: 10.1111/cas.12889.
- ② Nosho K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Igarashi H, Maruyama R, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of

Fusobacterium nucleatum with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. **World J Gastroenterol**. 査読有, 22, 2016, 557-66.

DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.557

- ③ Kurihara H, Maruyama R, Ishiguro K, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Mitsuhashi K, Igarashi H, Ito M, Tanuma T, Sukawa Y, Okita K, Hasegawa T, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y, Nosho K. The relationship between EZH2 expression and microRNA-31 in colorectal cancer and the role in evolution of the serrated pathway. **Oncotarget**. 査読有, 7(11), 2016, 12704-17
DOI: 10.18632/oncotarget.7260.
- ④ Inazawa N, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Yoto Y, Nojima M, Yasui H, Suzuki N, Shimizu N, Tsutsumi H. HHV-6 encephalitis may complicate the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Detection by qualitative multiplex PCR and subsequent quantitative real-time PCR. **J Med Virol**. 査読有, 88(2), 2016, 319-323.
DOI: 10.1002/jmv.24340.
- ⑤ Ito M, Kanno S, Nosho K, Sukawa Y, Mitsuhashi K, Kurihara H, Igarashi H, Takahashi T, Tachibana M, Takahashi H, Yoshii S, Takenouchi T, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Maruyama R, Suzuki H, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of Fusobacterium nucleatum with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway. **Int J Cancer**. 査読有, 137, 2015, 1258-1268.
DOI: 10.1002/ijc.29488
- ⑥ Chijiwa T, Kawai K, Noguchi A, Sato H, Hayashi A, Cho H, Shiozawa M, Kishida T, Morinaga S, Yokose T, Katayama M, Takenaka N, Suemizu H, Yamada R, Nakamura Y, Ohtsu T, Takano Y, Imai K, Miyagi Y, Nakamura M. Establishment of patient-derived cancer xenografts in immunodeficient NOG mice. **Int J Oncol**. 査読有, 47, 2015, 61-70.
DOI: 10.3892/ijo.2015.2997.
- ⑦ Kamimae S, Yamamoto E, Kai M, Niinuma T, Yamano HO, Nojima M, Yoshikawa K, Kimura T, Takagi R, Harada E, Harada

- T, Maruyama R, Sasaki Y, Tokino T, Shinomura Y, Sugai T, **Imai K**, Suzuki H. Epigenetic silencing of NTSR1 is associated with lateral and noninvasive growth of colorectal tumors. **Oncotarget**. 査読有, 6(30), 2015, 29975-90.
DOI: 10.18632/oncotarget.5034.
- ⑧ Igarashi H, Kurihara H, Mitsushashi K, Ito M, Okuda H, Kanno S, Naito T, Yoshii S, Takahashi H, Kusumi T, Hasegawa T, Sukawa Y, Adachi Y, Okita K, Hirata K, Imamura Y, Baba Y, **Imai K**, Suzuki H, Yamamoto H, Nosho K, Shinomura Y. Association of microRNA-31-5p with clinical efficacy of anti-EGFR therapy in patients with metastatic colorectal cancer. **Annals of Surgical Oncology**. 査読有, 22(8), 2015, 2640-8.
DOI: 10.1245/s10434-014-4264-7.
- ⑨ Onodera K, Arimura Y, Issiki K, Kawakami K, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto E, Niinuma T, Naishiro Y, Suzuki H, **Imai K**, Shinomura Y. Low-frequency IL23R coding variant associated with Crohn's disease susceptibility in Japanese subjects identified by personal genomics analysis. **Plos One**. 査読有, 10(9), 2015, e0137801.
DOI: 10.1371/journal.pone.0137801
- ⑩ Mitsushashi K, Yamamoto I, Kurihara H, Kanno S, Ito M, Igarashi H, Ishigami K, Sukawa Y, Tachibana M, Takahashi H, Tokino T, Maruyama R, Suzuki H, **Imai K**, Shinomura Y, Yamamoto H, Nosho K. Analysis of the molecular features of rectal carcinoid tumors to identify new biomarkers that predict biological malignancy. **Oncotarget**. 査読有, 6(26), 2015, 22114-25.
DOI: 10.18632/oncotarget.4294.
- ⑪ Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H, **Imai K**, Shinomura Y. Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive biomarker for drug-free remission. **Modern Rheumatology**. 査読有, 26(3), 2015, 391-7.
DOI: 10.3109/14397595.2015.1089973.
- ⑫ Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Shimizu Y, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Yamashita K, Hashimoto M, Keira Y, Honda S, Abe T, Suzuki Y, Mukai M, Himi T, Hasegawa T, **Imai K**, Shinomura Y. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: Result from the SMART database. **Modern Rheumatology**. 査読有, 25(2), 2015, 199-204.
DOI: 10.3109/14397595.2014.950036.
- ⑬ Ishiki H, Iwase S, Shimada N, Chiba T, **Imai K**. Panitumumab for locally advanced head and neck squamous-cell carcinoma. **Lancet Oncology**. 査読有, 16(4), 2015, e156.
DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70101-4
- ⑭ Nakagaki S, Arimura Y, Nagaishi K, Isshiki H, Nasuno M, Watanabe S, Idogawa M, Yamashita K, Naishiro Y, Adachi Y, Suzuki H, Fujimiya M, **Imai K**, Shinomura Y. Contextual niche signals towards colorectal tumor progression by mesenchymal stem cell in the mouse xenograft model. **J Gastroenterol**. 査読有, 50(9), 2015, 962-74.
DOI: 10.1007/s00535-015-1049-0.
- ⑮ Mitsushashi K, Nosho K, Sukawa Y, Matsunaga Y, Ito M, Kurihara H, Kanno S, Igarashi H, Naito T, Adachi Y, Tachibana M, Tanuma T, Maguchi H, Shinohara T, Hasegawa T, Imamura M, Kimura Y, Hirata K, Maruyama R, Suzuki H, **Imai K**, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. **Oncotarget**. 査読有, 6(9), 2015, 7209-20.
DOI: 10.18632/oncotarget.3109
- ⑯ Yamamoto H, **Imai K**. Microsatellite instability: an update. **Archives of Toxicology**. 査読有, 89(6), 2015, 899-921.
DOI: 10.1007/s00204-015-1474-0.
- ⑰ Nosho K, Igarashi H, Ito M, Mitsushashi K, Kurihara H, Kanno S, Yoshii S, Mikami M, Takahashi H, Kusumi T, Hosokawa M, Sukawa Y, Adachi Y, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Maruyama R, Suzuki H, **Imai K**, Yamamoto H, Shinomura Y. Clinicopathological and molecular characteristics of serrated lesions in Japanese elderly patients. **Digestion**. 査読有, 91(1),

- 2015, 57-63.
DOI: 10.1159/000368820.
- ⑱ Yamamoto S, Otsu M, Matsuzaka E, Konishi C, Takagi H, Hanada S, Mochizuki S, Nakauchi H, **Imai K**, Tsuji K, Ebihara Y. Screening of drugs to treat 8p11 myeloproliferative syndrome using patient-derived induced pluripotent stem cells with fusion gene CEP110-FGFR1. **Plos One**. 査読有, 10(3), 2015, e0120841.
DOI: 10.1371/journal.pone.0120841.
- ⑲ Kagami H, Agata H, Inoue M, Asahina I, Tojo A, Yamashita N, **Imai K**. The Use of Bone Marrow Stromal Cells (Bone Marrow-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells) for Alveolar Bone Tissue Engineering: Basic Science to Clinical Translation. **Tissue Engineering Part B: Reviews**. 査読有, 20(3), 2014, 229-232.
DOI: 10.1089/ten.TEB.2013.0578
- ⑳ **Yasui H**, Tsurita G, **Imai K**. DNA synthesis inhibitors for the treatment of gastrointestinal cancer. **Expert Opin Pharmacother**. 査読有, 15(16), 2014, 2361-72.
DOI: 10.1517/14656566.2014.958074
- 21 Naito T, Nosho K, Ito M, Igarashi H, Mitsuhashi K, Yoshii S, Aoki H, Nomura M, Sukawa Y, Yamamoto E, Adachi Y, Takahashi H, Hosokawa M, Fujita M, Takenouchi T, Maruyama R, Suzuki H, Baba Y, **Imai K**, Yamamoto H, Ogino S, Shinomura Y. IGF2 differentially methylated region hypomethylation in relation to pathological and molecular features of serrated lesions. **World J Gastroenterol**. 査読有, 20(29), 2014, 10050-61.
DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.10050.
- 22 Harada T, Yamamoto E, Yamano H, Nojima M, Maruyama R, Kumegawa K, Ashida M, Yoshikawa K, Kimura T, Harada E, Takagi R, Tanaka Y, Aoki H, Nishizono M, Nakaoka M, Tuyada A, Niinuma T, Kai M, Shimoda K, Shinomura Y, Sugai T, **Imai K**, Suzuki H. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer. **Cancer Prevention Research**. 査読有, 7(10), 2014, 1002-10.
DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0162.
- 23 Adachi Y, Ohashi H, Imsumran A, Yamamoto H, Matsunaga Y, Taniguchi H, Nosho K, Suzuki H, Sasaki Y, Arimura Y, Carbone DP, **Imai K**, Shinomura Y. The effect of IGF-I receptor blockade for human esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. **Tumor Biol**. 査読有, 35(2), 2014, 973-85.
DOI: 10.1007/s13277-013-1131-2.
- 24 Ito M, Mitsuhashi K, Igarashi H, Nosho K, Naito T, Yoshii S, Takahashi H, Fujita M, Sukawa Y, Yamamoto E, Takahashi T, Adachi Y, Nojima M, Sasaki Y, Tokino T, Baba Y, Maruyama R, Suzuki H, **Imai K**, Yamamoto H, Shinomura Y. MicroRNA-31 expression in relation to BRAF mutation, CpG island methylation and colorectal continuum in serrated lesions. **Int J Cancer**. 査読有, 135(11), 2014, 2507-15.
DOI: 10.1002/ijc.28920.
- 25 Nasuno M, Arimura Y, Nagaishi K, Isshiki H, Onodera K, Nakagaki S, Watanabe S, Idogawa M, Yamashita K, Naishiro Y, Adachi Y, Suzuki H, Fujimiya M, **Imai K**, Shinomura Y. Mesenchymal stem cells cancel azoxymethane-induced tumor initiation. **Stem Cells**. 査読有, 32(4), 2014, 913-25.
DOI: 10.1002/stem.1594.
- [学会発表] (計7件)
- ① Kato Y, Hirata H, Tsujisaki M, Matsune T, Adachi Y, Hinoda Y, Sasaki S, **Imai K**. A new approach to the tumor suppression by an anti-erbB-2 trifunctional antibody, Poster Session. 10th Joint Conference of the AACR and the JCA. 2016年2月17日, Maui, Hawaii, U.S.A.
- ② Gunji H, Taniguchi H, **Imai K**, Kutomi G, Shima H, Miyagi Y, Zembutsu H. Serum biomarker screening for BRCTF1-targeted therapy, Poster Session. 10th Joint Conference of the AACR and the JCA. 2016年2月17日, Maui, Hawaii, U.S.A.
- ③ **今井浩三**. がんの新規分子診断・治療を目指したトランスレーショナル研究の展開, 日本癌学会・長興賞受賞記念講演(招待講演), 2015年10月10日, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

④ 安井 寛. がん治療の最前線と新薬実現へ向けて. 第3回がんに挑むバイオカフェ(招待講演), 2015年10月18日, 三鷹ネットワーク大学. (東京都三鷹市)

番号: 特願 2014-141278
出願年月日: 2014年7月9日
国内外の別: 国内

⑤ 今井浩三. がん治療認定医の到達点と今後, 朝日がん大賞受賞講演(招待講演), 2015年9月3日, 前橋市市民文化会館(群馬県前橋市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 浩三 (IMAI, Kohzoh)
東京大学・医科学研究所・特任研究員
研究者番号: 60117603

⑥ 今井浩三. 我が国におけるトランスレシヨナルリサーチの現状とこれからの展望. 第51回日本臨床分子医学会学術集会(招待講演), 2014年4月11日-12日, 東京国際フォーラム. (東京都千代田区)

(2) 研究分担者

安井 寛 (YASUI, Hiroshi)
東京大学・医科学研究所・特任准教授
研究者番号: 40448593

⑦ 今井浩三. 東大医科研における橋渡し研究とその発展. 第103回日本病理学会総会(招待講演), 2014年4月24日-26日, 広島国際会議場フェニックスホール. (広島県広島市)

[図書] (計1件)

① Yasui H, Ishida T, Imai K. The role of DNA methylation in the genetics and epigenetics of multiple myeloma. In: Steve Holt, editors. Multiple myeloma: risk factors, diagnosis and treatments. :**Series: Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments.** Hauppauge NY: Nova Science Publishers. 147-156, 2014.

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

① 名称: 膜型ムチン様タンパク質の認識とその医療応用
発明者: 辻祥太郎、今井浩三、ほか
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2016-25689
出願年月日: 2016年2月15日
国内外の別: 国内

② 名称: 結合体及びその使用
発明者: 辻祥太郎、今井浩三
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2015-043459
出願年月日: 2015年3月5日
国内外の別: 国内

③ 名称: がん幹細胞分子マーカー
発明者: 谷口博昭、今井浩三、片岡一則、西山伸宏、宮田完二郎、前田芳周
権利者: 同上
種類: 特許