

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：15501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893172

研究課題名(和文) 治療抵抗性の高い腫瘍幹細胞における代謝プロファイリング解析

研究課題名(英文) metabolic analysis of therapy resistant cancer stem cell

研究代表者

西川 晋平 (Nishikawa, Shimpei)

山口大学・共同獣医学部・助教

研究者番号：90730565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：癌幹細胞および正常組織幹細胞の解析を目的とし、マウスに正常脂肪由来幹細胞に関して、表面抗原やリン酸化タンパク、アルデヒド脱水素酵素活性に基づいてbulk細胞中の性状の異なった集団の同定を試みた。マウス脂肪由来幹細胞中にALDH活性の高い15%程度の細胞集団を同定し、分化能を検討したところ高い骨分化能を示すことが判明した。現在、この細胞集団に関してマイクロアレイおよびgene set enrichment analysisを用いて遺伝子発現の観点から解析中である。

研究成果の概要(英文)：To characterize cancer stem cell and normal tissue stem cell, we investigated marker expression in normal mouse adipose-derived stem cell. As a screening result of analysis for surface markers, phosphorylation-specific antibodies, and aldehyde dehydrogenase activity (ALDH), small subpopulation with high ALDH activity (ALDHhi cells) was found. ALDHhi cells showed higher ability to differentiate to osteogenic lineage. Further analysis on gene expression using microarray and gene expression enrichment analysis is in progress.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：間葉系幹細胞 癌幹細胞 マーカー ALDH

1. 研究開始当初の背景

手術不能な進行再発胃癌の患者に対しては、分子標的薬を含めた抗癌剤による延命が試みられているが、生存期間の延長は得られているものの、多くの患者が癌を原因として死亡する現状は、ほとんど改善しておらず、根本的な解決となる治療法は見いだせていない。これは、治療開始当初は腫瘍の縮小が得られていたとしても、いずれ治療に対する反応性が悪くなり、腫瘍の増大を抑えきれなくなる、「治療抵抗性」が生じるためである。近年、癌は癌組織中に少数存在する「癌幹細胞」によって形成・維持されていることが示唆されている(Science 1988, Nature 1997)。ヒト正常骨髄、あるいはヒト急性骨髄性白血病(AML)の患者骨髄中の Lin-CD34+CD38- の未分化な細胞分画を、それぞれ、細胞の表面マーカーを利用するフローサイトメトリー法により分離し、免疫不全である SCID マウスに対して移植する。すると、ヒト正常骨髄からはヒト造血系を構成する種々の細胞が作り出されるのに対し、AML 患者骨髄からは様々な分化度の白血病細胞が再現される。これらの現象はそれ以外の細胞集団(Lin+や CD34-, CD38+)では極めて低い頻度でしか見られない。両細胞群の分離操作法がほぼ同一であることを考えると、表面マーカー上は正常造血幹細胞に近い細胞が AML を作り出していることが示唆された。この報告を端緒に、申請者らによる肝癌、胃癌、大腸癌等での報告も含め、現在ではほぼ全ての腫瘍性疾患においてマウスへの移植実験を用いた癌幹細胞の存在が報告されている。しかしながら近年、抗癌剤投与後に生存する癌幹細胞は、癌幹細胞中のごく一部として存在する「増殖が遅い癌幹細胞」であることが、我々のグループによる肝癌での報告や、Toronto 大学の Dick らのグループによる大腸癌での報告において示されている(Cell Stem Cell 2014, Science 2013, J Clin Invest 2010)。治療抵抗性解明のストラテジーを考える場合に、Dick らの大腸癌での報告は、レンチウイルスを用いたゲノムへのマーキングを用いた報告であるため、細胞を破壊してゲノムのみ状態にした後でないと解析ができず、治療標的となる分子の同定は困難である。それに対して申請者らは、細胞表面抗原の網羅的発現解析を行うことで、癌幹細胞やその他の細胞を生きたままフローサイトメトリー法で分離、解析することに主眼を置いている。すでに胃癌手術標本からのマウス移植片を用いて252種類の表面抗原スクリーニングに基づき ALDH 陽性胃癌幹細胞において特異的に発現上昇あるいは低下している35種類の表面抗原を同定した(未発表データ)。

2. 研究の目的

申請者はこれまでも、大腸癌幹細胞のエピジェネティックな制御機構、増殖の遅い治療抵抗性幹細胞である CD13 陽性肝癌幹細胞におけるトランスクリプトーム解析、アルデヒド

ド脱水素酵素(ALDH)が胃癌幹細胞のマーカーとして有用であること、胃癌臨床検体を用いた網羅的細胞表面抗原解析により、CD26 および CD44 をマーカーとし、胃癌治療抵抗性癌幹細胞が濃縮されていることなどを明らかにしてきた。また、胃癌手術標本からのマウス移植片を用いて252種類の表面抗原スクリーニングに基づき ALDH 陽性胃癌幹細胞において特異的に発現上昇あるいは低下しているマーカーを、35種類の表面抗原まで絞り込んだ(未発表データ)。今回、癌幹細胞の最も重要な性質である治療抵抗性の観点から更なるマーカーの絞り込みを網羅的な表面抗原と組み合わせたマルチカラーフローサイトメトリー法で行う。その上、免疫不全マウスに対する移植実験により、造腫瘍能を確認し、幹細胞性を示し、転写・翻訳・代謝レベルでの細胞性状の解析、創薬スクリーニングを行い、新規治療薬同定を目指す。治療抵抗性幹細胞と治療感受性幹細胞の違いを、転写、翻訳、代謝レベルにおいて評価し、治療抵抗性を担う分子メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

細胞培養 4~6週齢のBL6マウスより皮下脂肪を回収し、ハサミやカミソリを用いてペースト状にし、type コラゲナーゼ(Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA)を加えた10%ウシ胎児血清 Fetal Bovine Serum (FBS) (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA)、抗生物質-抗真菌剤混合溶液 (penicillin: 100 U/ ml, Streptomycin: 100 µg/ ml, Amphotericin B: 0.25 µg/ ml 含有) (Antibiotic-Antimycotic Mixed Stock Solution(100x), NACALAI TESQUE, Kyoto, Japan) 添加 DMEM (D-MEM High-glucose, Wako, Osaka, Japan) (以下 DMEM) 10 ml を入れた 50 ml ファルコンチューブに加えた後、振盪機を用い 250 rpm、37.5 で1時間振盪、シングルセルの状態にした。その後、30 ml の1% FBS (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA)、1 mM エチレンジアミン四酢酸 EDTA 3Na (Wako, Osaka, Japan) 添加 Dulbecco 改変 PBS (DPBS) (Wako, Osaka, Japan) (以下 FACS Buffer) を加え 1,800 rpm、15 °C で5分間遠心分離した。この過程で成熟脂肪細胞は上清中に浮遊し、ADSC は血球や血管内皮とともにペレットに高率に含まれる。上清を取り除き 10 ml の DMEM に懸濁し、10 cm ディッシュ (Corning 100 mm × 20 mm style dish, Corning, NY, USA) で 37 °C、5 %CO₂ 存在下で単層培養した。2日おきに培地交換を行い、100%コンフルエントに達した時点で継代を行った。

フローサイトメトリー 10 ml の FACS Buffer に細胞を懸濁し、2 µl/test の抗 CD13/32 抗体 (FcX Blocker, biolegend, San Diego, CA, USA) を加え、氷上で5分間インキュベートし、Fc 受容体への蛍光抗体の結合をプロ

ックした。その後 1 µl/test の死細胞染色試薬 (Zombie NIR™, Biolegend, San Diego, CA, USA) を加え、室温で 20 分間インキュベートして死細胞を flowcytometry で除去できるようにした。その後 1 ml の FACS Buffer を加え、1,800 rpm、15 で 5 分間遠心し、再度 100 µl の FACS Buffer に再懸濁した。その後 ADSC に発現することが報告されている表面抗原である CD34、CD44、CD90.2 (Thy-1.2) に対する蛍光抗体である抗 CD34 抗体 (Anti-Mouse CD34 FITC, Affymetrix Japan, Tokyo, Japan)、抗 CD44 抗体 (FITC anti-mouse / human CD44, Sony Biotechnology, Champaign, IL, USA)、抗 CD90.2 (Thy-1.2) 抗体 (Anti-Mouse CD90.2(Thy-1.2)PE, Affymetrix Japan, Tokyo, Japan)、抗 CD98 (4F2) 抗体 (Alexa Fluor® 647 anti-mouse CD98(4F2), BioLegend, San Diego, CA, USA)、抗 CD62L 抗体 (APC anti-mouse CD62, BioLegend, San Diego, CA, USA)、抗 KLRG1 (MAFA) 抗体 (APC anti-mouse/human KLRG1(MAFA), Sony Biotechnology, Champaign, IL, USA) を各エッペンチューブに規定量加え、氷上、暗所で 30 分間インキュベートし、1 ml の FACS Buffer を加え、1,800 rpm、15 で 5 分間遠心して洗浄した後、100 µl の FACS Buffer に再懸濁した。その後、ø100 µm のセルストレイナー (EASYstrainer™ 100µm, greiner bio-one Japan, Tokyo, Japan) によって濾過後、flowcytometry を用いて発現を検出した。細胞内リン酸化タンパク解析 上記の方法で準備した懸濁液 1 に、エッペンチューブを揺らしながら 100 µl の IC fixation buffer (Affymetrix Japan, Tokyo, Japan) を加え、室温、暗所で 20 分間インキュベートした。その後、Permeabilization buffer (Affymetrix Japan, Tokyo, Japan) をそれぞれのエッペンチューブに 1 ml ずつ加え、20 , 400 g で 5 分間遠心し、洗浄を 2 回行った。その後、抗 β -catenin 抗体 (Alexa Fluor® 488 Mouse Anti- β -Catenin, BD, Tokyo, Japan)、抗 β -catenin (pS45) 抗体 (Alexa-Fluor® 647 Mouse anti- β -catenin(pS45), BD, Tokyo, Japan)、抗 Akt (pT308) 抗体 (PE Mouse Anti-Akt(pT308), BD, Tokyo, Japan)、抗 Akt (pS473) 抗体 (Alexa-Fluor® 647 Mouse anti-Akt(pS473), BD, Tokyo, Japan)、抗 CD140b (pY1009) 抗体 (PE Mouse anti-PDGFR (pY1009), BD, Tokyo, Japan)、抗 Stat1 (pY701) 抗体 (Alexa-Fluor® 488 Mouse Anti-Stat1(pY701), BD, Tokyo, Japan)、抗 Stat3 (pY705) 抗体 (PE Mouse Anti-Stat3 (pY705), BD, Tokyo, Japan)、抗 Stat4 (pY693) 抗体 (Alexa-Fluor® 647 Mouse Anti-Stat4(pY693), BD, Tokyo, Japan)、抗 Stat5 (pY694) 抗体 (Alexa-Fluor® 488 Anti-Stat5(pY694), BD, Tokyo, Japan)、抗

Stat6 (pY641) 抗体 (PE Mouse Anti-Mouse Stat6(pY641), BD, Tokyo, Japan)、抗 Smad2 (pS465/pS467) / Smad3 (pS423/pS425) 抗体 (Alexa-Fluor® 647 Anti-Smad2(pS465/pS467)/Smad3(pS423/pS425), BD, Tokyo, Japan)、抗 ERK1/2 (pT202/pY204) 抗体 (Alexa-Fluor® 488 Mouse Anti-ERK1/2(pT202/pY204), BD, Tokyo, Japan) および抗 p38 MAPK (pT180/pY182) 抗体 (PE Mouse Anti-p38 MAPK(pT180/pY182), BD, Tokyo, Japan) を各エッペンチューブに規定量加え、暗所、室温で 20 分間インキュベートした。その後 Permeabilization buffer (×1) を 1 ml 加え、20 , 400 g で 5 分間遠心し、上清をアスピレートした後、100 µl の FACS Buffer で再懸濁した。その後、セルストレイナーを用いて細胞凝集塊を除いたのち、フローサイトメーター (BD Accuri C6, BD) を用いて解析を行った。

アルデヒド脱水素酵素活性に関しては、ALDH 測定キット (ALDEFLOUR, Stem Cell Technologies, Tokyo, Japan) を用いて解析を行った。細胞懸濁液に 1 ml の Assay buffer を加えた (Test チューブ)。Control チューブを用意し、5 µl の DEAB を加え、Test チューブに 5 µl の Activated ALDEFLOUR Reagent を加え、すぐに Test チューブから Control チューブに 500 µl の懸濁液を加えた。暗所、室温で 40 分間インキュベートし、1,800 rpm、15 で 5 分間遠心し、上清をアスピレートした後、500 µl の Assay buffer を加え、再懸濁した。その後セルストレイナーに通し、flowcytometry を用いて ALDH 活性を検出した。

分化誘導と染色 過去に ADSC で報告がある脂肪分化能、骨分化能、軟骨分化能に関して検討を行った。セルソーター (SH800, Sony, Tokyo, Japan) を用いて二集団に分けた細胞集団に分化誘導キット (Mouse Mesenchymal Stem Cell Functional Identification Kit, R&D systems, Minneapolis, MN, USA) を用いて分化誘導を行った。分化誘導は製造元の指示に従い、まず α -MEM Basal Medium と D-MEM/F-12 Basal Medium を作製した。

α -MEM Basal Medium は α -MEM (MEM with L-Glutamine and Phenol Red, Wako, Osaka, Japan) 90ml に 10 ml (10%) の FBS と、1ml の抗生物質・抗真菌剤混合溶液を加えた。D-MEM/F-12 Basal Medium は D-MEM/F-12 (D-MEM/Ham 's F-12 with L-Glutamine and Phenol Red, Wako, Osaka, Japan) 49ml、ITS Supplement (インスリン、トランスフェリン、亜セレン酸、牛血清アルブミン、リノール酸含有) 0.5ml と 0.5ml の抗生物質・抗真菌剤混合溶液を混合した。

脂肪分化誘導に関しては、 α -MEM Basal Medium 5 ml に対し 50 µl の Adipogenic

Supplement(ハイドロコルチゾン、イソブチルメチルキサンテン、インドメタシン含有)を加え、Adipogenic differentiation mediumとした。3.7 x 10⁵ cells/5 mLのMEM Basal Mediumに懸濁したADSCを24wellプレートに0.5 mlずつまき、100%コンフルエントとなるまでMEM Basal Mediumで単層培養した。その後Adipogenic differentiation mediumに培地を交換し、3~4日おきに培地を交換しながら15日間37℃、5%CO₂存在下で培養した。

骨分化誘導 5 mLのMEM Basal Mediumに対し250 µLのMouse/Rat Osteogenic Supplement(アスコルビン酸2リン酸、β-グリセロ2リン酸、ヒト組み替えBMP-2)を加え、Osteogenic differentiation mediumとした。7.4 x 10⁴ cells/5 mLのMEM Basal Mediumに懸濁したADSCを24wellプレートに0.5 mlずつまき、50~70%コンフルエントとなるまでMEM Basal Mediumで単層培養した。その後Osteogenic differentiation mediumに培地を交換し、2~3日おきに培地を交換しながら15日間37℃、5%CO₂存在下で培養した。

ALP染色 ALP染色キット(TRACP & ALP double Stain kit, TakaraBio, Shiga, Japan)を用いてALP染色を行った。製造元の指示に従って培養上清を取り除き、滅菌PBSで1回洗浄し、細胞固定液(Fixiation solution)をウェルに250 µl加えて室温で5分間放置し、細胞をウェルに固定した。アルカリ性ホスファターゼ基質液(錠剤を精製水に溶かして調製)を、固定した細胞に250 µl加え、37℃で45分インキュベートした。その後、反応液を取り除き、滅菌水で3回洗浄して反応を止め、光学顕微鏡で観察した。

軟骨分化誘導 2.5 mLのD-MEM/F-12 Basal Mediumに対し25 µLのChondrogenic Supplement(デキサメタゾン、アスコルビン2リン酸、ピロリジン-2-カルボン酸、ピルビン酸、ヒト組み替えTGF-β3含有)を加え、Chondrogenic Differentiation Mediumとした。250,000 cellsのADSCを1 mlのD-MEM/F-12 Basal Mediumに再懸濁し、1,800 rpm、15分間で5分間遠心し、上清をアスピレートした。その後、0.5 mlのChondrogenic Differentiation Mediumを用い再懸濁し、1,800 rpm、15分間で5分間遠心した。そのままペレットが崩れないようにインキュベーターにおき、キャップを緩めて空気の循環が起こるようにし、上清を2~3日おきに交換しながら17日間37℃、5%CO₂存在下で培養した。免疫染色 チューブの上清をアスピレートし、1 mlのPBSで2回洗浄し、0.5 mlの10%ホルマリン(10% Formalin Solution, Wako, Osaka, Japan)に漬け、2~8日で一晩置き、固定した。その後、凍結組織切片作製用包埋剤(Embedding Medium for Frozen Tissue Specimens to ensure Optimal Cutting

Temperature(O.C.T), Sakura Finetek USA, Torrance, CA, USA)とCryostat(CM 1950, Leica, Melbourne, Australia)を用いてペレットを5 µmの凍結切片にした。アルシアンブルー染色 免疫染色と同様に厚さ5 µmの凍結切片にした後、パラホルムアルデヒドによって固定を行い、300 µlの精製水で3回洗浄した。その後300 µlの3%酢酸水(3% Acetic Acid, MUTO PURE CHEMICALS, Tokyo, Japan)を加え、1分間室温でインキュベートし、酢酸水を取り除いた後、アルシアンブルー染色液(Alcian Blue Stain Solution pH2.5, MUTO PURE CHEMICALS, Tokyo, Japan)を300 µl加え、20分室温でインキュベートした。その後300 µlの3%酢酸水を加え、3分間室温でインキュベートしたのち、300 µlの精製水で3回洗浄し、光学顕微鏡で観察した。

免疫染色 1 mlのPBSで洗浄し、0.5 mlの4%リン酸緩衝パラホルムアルデヒド(4% Paraformaldehyde Phosphate Buffer Solution, Wako, Osaka, Japan)を用いて室温で20分間インキュベートし、細胞を固定した。その後0.5 mlのPBSで3回洗浄し、0.5 mlの0.3%非イオン性界面活性剤(Triton™ X-100, SIGMA-ALDRICH, St Louis, MO, USA)、10%FBS加PBSを加え、室温で45分間インキュベートし、透過処理とブロッキングを行った。その後、10%FBS加PBSにGoat Anti-mouse FABP4抗体、Goat Anti-mouse Osteopontin抗体、Goat Anti-mouse collagenを最終濃度が10 µg/mlになるように調合し、300 µl加え、3時間室温でインキュベートした。その後0.5 mlのPBSで3回洗浄し、PBSに1:200の割合で調合したAnti-goat二次抗体(Rabbit F(ab)2 Anti-Goat IgG - H&L (PE), pre-adsorbed, Abcam® Japan, Tokyo, Japan)を300 µl加え、暗所、室温で1時間インキュベートした。その後0.5 mlのPBSで3回洗浄し、蛍光顕微鏡(BZ-9000, Keyence Japan, Osaka, Japan)で観察した。

Oil Red O染色 パラホルムアルデヒドで固定した細胞を0.5 mlの精製水で3回洗浄し、精製水で60%に希釈したイソプロピルアルコール(2-Propanol, Wako, Osaka, Japan) 0.5 mlを加え、室温で5分インキュベートした。その後Oil Red O液(Oil Red O Stain Stock Solution, MUTO PURE CHEMICALS, Tokyo, Japan)と精製水を6:4の割合で混合し、室温で10分間放置後、セルストレイナーでろ過したものを0.5 ml加え、15分室温でインキュベートした後、精製水で洗浄し、光学顕微鏡で観察した。

細胞増殖率 セルソーターを用いてADSCをALDHの高い集団と低い集団に分取し、それぞれの細胞集団における細胞増殖率をWST-8を用いて求めた。

4. 研究成果

flowcytometry法による細胞表面抗原解析、

細胞内リン酸化タンパク解析、および ALDH 活性解析を行ったところ、CD98 に関して、control と比較して強陽性集団と弱陽性集団が認められた。-catenin、-catenin (pS45)、Akt (pT308)、Akt (pS473)、CD140b (pY1009)、Stat3 (pY705)、Stat4 (pY693)、Stat5 (pY694)、Smad2 (pS465/pS467)/Smad3 (pS423/pS425)、ERK1/2 (pT202/pY204) が isotype control と比較して陽性が認められたが、2 つの集団に分離できるマーカーは同定されなかった。ADSC 中の 15%程度の細胞で高い ALDH 活性が認められた。分化誘導と染色 ALDH と CD98 について細胞集団のソーティングを行い、分化誘導について検討を行った。ALDH 活性に関しては、15%程度の明確な陽性集団が検出されたため、セルソーターを用いて ALDH 活性陽性集団と陰性集団にソーティングし、脂肪分化、骨分化、軟骨分化の分化誘導を行い免疫染色によってそれぞれのマーカー陽性に染色される面積を比較したところ、脂肪分化、骨分化において ALDH 活性陽性集団のほうが陰性集団と比較して有意にマーカー陽性面積が大きかった。同様にセルソーターを用いて CD98 強陽性集団と弱陰性集団にソーティングし、脂肪分化、骨分化、軟骨分化の分化誘導を行い、免疫染色によって面積率を比較したところ、脂肪分化効率 は CD98 強陽性集団の方が高く、骨分化効率は CD98 弱陽性集団の方が高い傾向が見られた。次に、セルソーターを用いて ADSC を ALDH の高い集団と低い集団に分取し、それぞれの細胞集団における細胞増殖率を WST-8 添加時の吸光度を用いて検討した。ADSC 中に存在する ALDH 活性の低い集団と比較して ALDH 活性の高い集団において吸光度の増加が有意に大きく、同細胞集団における細胞増殖が盛んであると考えられた。

現在、これらのデータに基づき、ALDH 陽性の細胞集団および陰性の細胞集団に関してマイクロアレイおよび gene set enrichment analysis を用いて遺伝子発現の観点から解析中であるが、ALDH 陽性集団においては、主に細胞増殖や有糸分裂に關与する遺伝子群の発現が上昇しており、反対に ALDH 陰性の集団においては分化に關与する遺伝子群の上昇が認められた。

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 5 件)

1. Munakata K, Uemura M, Tanaka S, Kawai K, Kitahara T, Miyo M, Kano Y, Nishikawa S, Fukusumi T, Takahashi Y, Hata T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikenaga M, Kato T, Murata K, Carethers JM, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. Cancer stem-like properties in colorectal cancer cells with low proteasome activity. *Clinical Cancer Research*.

査読あり、2016 May 10 (in press)

2. Nishikawa S, Konno M, Hamabe A, Hasegawa S, Kano Y, Fukusumi T, Satoh T, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Ishii H. Surgically resected human tumors reveal the biological significance of the gastric cancer stem cell markers CD44 and CD26. 査読あり、*Oncology Letters*. 2015 May;9(5):2361-2367.
3. Nakahata K, Uehara S, Nishikawa S, Kawatsu M, Zenitani M, Oue T, Okuyama H. Aldehyde Dehydrogenase 1 (ALDH1) Is a Potential Marker for Cancer Stem Cells in Embryonal Rhabdomyosarcoma. 査読あり、*PLoS One*. 2015 Apr 27;10(4):e0125454.
4. Fukusumi T, Ishii H, Konno M, Yasui T, Nakahara S, Takenaka Y, Yamamoto Y, Nishikawa S, Kano Y, Ogawa H, Hasegawa S, Hamabe A, Haraguchi N, Doki Y, Mori M, Inohara H. CD10 as a novel marker of therapeutic resistance and cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. 査読あり、*British Journal of Cancer*. 2014 Jul 29;111(3):506-14
5. Hayashi K, Tamari K, Ishii H, Konno M, Nishida N, Kawamoto K, Koseki J, Fukusumi T, Kano Y, Nishikawa S, Miyo M, Noguchi K, Ogawa H, Hamabe A, Seo Y, Doki Y, Mori M, Ogawa K. Visualization and characterization of cancer stem-like cells in cervical cancer. 査読あり、*International Journal of Oncology*. 2014 Dec;45(6):2468-74.

[学会発表](計 1 件)

1. 西川晋平、波多豪、今野雅允、西田尚弘、小関準、川本弘一、佐藤太郎、滝口修司、山本浩文、森正樹、土岐祐一郎、石井秀始、CD26 および CD44 をマーカーとした胃癌幹細胞の同定、第 73 回日本癌学会学術総会、2014.9.25、神奈川県横浜市、パシフィコ横浜、研究発表

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西川晋平 (Nishikawa, Shimpei)

山口大学 共同獣医学部 助教

研究者番号：90730565

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：