

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

(委託業務題目)

「人工核酸YB-1阻害アンチセンス：膵癌に対する新しい分子標的治療の開発」に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中野 賢二

平成27(2015)年 4月

本報告書は、厚生労働省の科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人九州大学総長 久保 千春（受託者の名称）が実施した平成26年度「人工核酸YB-1阻害アンチセンス：膵癌に対する新しい分子標的治療の開発」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I . 委託業務成果報告（総括）

「人工核酸YB-1阻害アンチセンス：膵癌に対する新しい分子標的治療の開発」に関する研究

中野 賢二 ----- 1

II . 委託業務成果報告（業務項目）

1 . 「人工核酸 YB-1 阻害アンチセンスの薬物動態解析法・品質分析法・製造方法の開発支援」に関する研究

小比賀 聡 ----- 2

2 . 「人工核酸 YB-1 阻害アンチセンスの代謝学的な観点からの安全性評価」に関する研究

斯波 真理子 ----- 3-4

3 . 「人工核酸 YB-1 阻害アンチセンスと放射線/ 放射線 + 抗癌剤併用効果の検討」に関する研究

本田 浩 ----- 5

4 . 「臨床・病理学的解析による膵癌の臨床研究対象としての妥当性の検討と人工核酸YB-1阻害アンチセンスの安全性評価」に関する研究

小田 義直 ----- 6

III . 学会等発表実績 ----- 7-9

IV . 研究成果の刊行物・別刷 ----- 10-76

「人工核酸YB-1阻害アンチセンス：膵癌に対する新しい分子標的治療の開発」
に関する研究

業務主任者 中野 賢二 九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点教授

研究要旨

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効・薬物動態・安全性の評価を行い、至適投与量・間隔を定める。更に、薬剤の品質及びGMP製造工程を確立し、GLP準拠動物安全性試験を行って、臨床研究に移行できる基盤を構築する。

中野 賢二・九州大学・教授

A．研究目的

担癌モデルにおける人工核酸YB-1阻害アンチセンスの抗腫瘍効果と安全性の評価を行い、非臨床安全性試験で検討する投与量・間隔を設定することを研究目的とする。加えて、非臨床安全性試験及び研究全体の進捗の統括も行う。

本研究は、橋渡し研究を推進する厚生科学研究行政の有用性を強く社会に発信する。

B．研究方法

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの構造最適化を小比賀らと共同で検討する。人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効を、担癌マウス血中投与後の腫瘍量をモニターして検討する。腫瘍・正常臓器の組織を採取して免疫染色・qRT-PCRにてYB-1発現抑制と血管新生阻害効果を検討する。

安全性に関する検討は斯波らと共同で、放射線・抗癌剤との併用効果は本田らと共同で、膵癌におけるYB-1発現の検討は小田らと共同で実施した（担当者報告書参照）。

（倫理面への配慮）

倫理面での問題は認めない。動物実験は動物実験委員会の承認を得て実施。

C．研究結果

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの配列・構造を最終確定した。

C．研究結果（続き）

人工核酸YB-1阻害アンチセンス血中投与（10 mg/kg BW）週1回×3回反復投与により膵癌皮下腫瘍モデルにおいて有意な腫瘍の増大抑制効果が認められた。腫瘍組織のYB-1発現抑制がqRT-PCRで確認され、血管新生マーカーCD31染色で評価した微小血管密度はYB-1アンチセンスにより低下した。

安全性、放射線・抗癌剤併用効果、膵癌におけるYB-1発現の検討結果は各担当者の成果報告にまとめた。

D．考察

安全性に問題ない投与量・間隔の血中投与で、人工核酸YB-1阻害アンチセンスは膵癌に対する抗腫瘍効果を発揮することを担癌マウスモデルで明らかにした。膵癌の対象疾患としての妥当性も確認できた。今後、非臨床安全性試験に向けた投与量を設定する。

E．結論

人工核酸YB-1阻害アンチセンスは膵癌の分子標的治療薬として有望である。

F．健康危険情報

健康危害は認めなかった。

G．研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
米国仮出願：62/023067（出願日2014.7.10）
Anticancer antisense reagents,
発明人：中野賢二、山本剛史、小比賀聡
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

「人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬物動態解析法・品質分析法・製造方法の開発支援」
に関する研究

担当責任者 小比賀 聡 大阪大学大学院薬学研究科教授

研究要旨

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効・薬物動態・安全性の評価を行い、至適投与量・間隔を定める。更に、薬剤の品質及びGMP製造工程を確立し、GLP準拠動物安全性試験を行って、臨床研究に移行できる基盤を構築する。

小比賀 聡・大阪大学・教授

A．研究目的

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬物動態解析の為に技術支援を行い、製剤としての品質分析法、GMP製造方法の開発を検討することを研究目的とする。

B．研究方法

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの構造最適化を中野らと共同で検討する。非臨床安全性試験用人工核酸YB-1阻害アンチセンスの製造方法・品質分析法の開発を製造委託企業に技術支援の形で行う。また、薬物動態解析の為に血中濃度分析法を斯波らと共同で開発する。

（倫理面への配慮）

倫理面での問題は認めない。

C．研究結果

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの配列・構造を最終確定した。血中濃度分析法としてELISA法を確立した。大動物スケールの場合の人工核酸YB-1阻害アンチセンス製造/精製における問題点を検出した。また、品質分析法として、製造原料となる人工核酸アミダイトの各種NMR分析、HPLC解析を実施するとともに、原薬であるアンチセンスオリゴヌクレオチドのHPLC分析およびLC-MASS法の開発を行った。

D．考察

今回、大量スケールでの人工核酸YB-1阻害アンチセンス製造に適した反応条件を見いだすことができたが、スケールアップに伴い、精製での課題が浮き彫りとなった。今後は、精製ステップにおける純度向上並びに回収量の増加を目指した方法を検討する。

E．結論

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの非臨床安全性試験に向けた製法・品質分析法開発の基盤構築に成功した。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

T. Yamamoto, A. Yahara, R. Waki, H. Yasuhara, F. Wada, M. H. Shiba, S. Obika: Amido-bridged Nucleic Acids with Small Hydrophobic Residues Enhance Hepatic Tropism of Antisense Oligonucleotides *in vivo*. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 3757-3765.

2. 学会発表：なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

「人工核酸YB-1阻害アンチセンスの代謝学的な観点からの安全性評価」
に関する研究

担当責任者 斯波 真理子 国立循環器病研究センター内分泌・代謝部長

研究要旨

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効・薬物動態・安全性の評価を行い、至適投与量・間隔を定める。更に、薬剤の品質及びGMP製造工程を確立し、GLP準拠動物安全性試験を行って、臨床研究に移行できる基盤を構築する。

斯波 真理子・国立循環器病研究センター・
部長

A．研究目的

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの担癌マウス投与後の代謝・遺伝子変化の観点から安全性評価を行い、至適な投与量、投与間隔等の設定の為の指標を得ることを研究目的とする。

B．研究方法

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの安全性を、血中投与後の体重変化、血液検査、腫瘍以外の正常臓器の所見で、中野らの治療実験のサンプルを用いて評価した。
(倫理面への配慮)
倫理面での問題は認めない。

C．研究結果

人工核酸YB-1阻害アンチセンス血中投与(10mg/kg BW)週1回×3回反復投与後の体重・血液一般・血液生化学検査に異常を認めなかった。

D．考察

上記投与量・間隔での人工核酸YB-1アンチセンスの安全性を土台にして、非臨床安全性試験での投与量として、10mg/kg BWを中心とした投与量域を検討する。

E．結論

治療効果の得られる投与量・投与間隔で、人工核酸YB-1アンチセンスの安全性が確認された。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

原著論文

1) Yamamoto T, Yahara A, Waki R, Yasuhara H, Wada F, Harada-Shiba M, Obika S: Amido-bridged nucleic acids with small hydrophobic residues enhance hepatic tropism of antisense oligonucleotides *in vivo*. *Organic & Bionuclear Chemistry, in press*

2) Yamamoto T, Fujii N, Yasuhara H, Wada S, Wada F, Shigesada N, Harada-Shiba M, Obika S: Evaluation of multiple-turnover capability of locked nucleic acid antisense oligonucleotides in cell-free RNase H-mediated antisense reaction and in mice. *Nucleic acid therapeutics*. 24: 283-290, 2014.

総説

1) 小倉正恒, 斯波真理子: 動脈硬化症の治療標的 - 脂質代謝を中心に, 臨床検査 Vol.59 No.2, 133-141, 2015.2

2) 安原秀典, 和田俊輔, 斯波真理子: 第6節 PCSK9, series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用 - 脂質代謝異常と関連疾患 <上巻> 180-194, 2015.1

3) 和田俊輔, 斯波真理子, 小比賀聡: 第5節 ARH, series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用 - 脂質代謝異常と関連疾患 <上巻> 169-179, 2015.1

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Wada S, Saito H, Endo K, Wada F, Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, Development of archaeal L7Ae-based siRNA delivery vehicle with apoE mimetic-like effect, 10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2014年10月12日~15日, San Diego, California, USA
- 2) Harada-Shiba M, Yamamoto T, Yasuhara H, Wada F, Wada S, Shibata M.A, Obika S, Long Term Effect of Bridged Nucleic Acid(BNA)-Based Antisense Targeting PCSK9 on Metabolism and Inflammation, 82nd European Atherosclerosis Society, ポスター発表, 2014年5月31日~6月3日, Madrid Spain

(国内学会)

- 1) 和田郁人, 山本剛史, 斯波真理子, 小比賀聡, フィブラート系薬剤との比較によるアンチセンス Apolipoprotein C- 阻害剤の脂質低下効果の評価, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, ポスター発表, 2014年9月8日~9日, 東京
- 2) 和田俊輔, 石井健, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロール修飾型 siRNA の肝臓における免疫惹起性の増大, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, ポスター発表, 2014年9月8日~9日, 東京
- 3) 山本剛史, 藤井奈緒子, 安原秀典, 斯波真理子, 小比賀聡, アンチセンス核酸の mRNA 切断反応における効率的回転に関する検討, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, シンポジウム 3, 2014年9月8日~9日, 東京
- 4) 斯波真理子, 脂質異常症に対するアンチセンス医薬の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, シンポジウム 1, 2014年9月8日~9日, 東京

(国内学会：続き)

- 5) 和田俊輔, 石井健, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロール修飾型 siRNA の肝臓における免疫惹起促進の機序について, 遺伝子・デリバリー研究会 第14回夏期セミナー, 2014年8月20日~21日, 一般発表, 熊本
- 6) 和田郁人, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロール修飾型アンチセンス核酸の薬理効果及び、体内分布解析, 遺伝子・デリバリー研究会 第14回夏期セミナー, 2014年8月20日~21日, 一般発表, 熊本
- 7) Wada F, Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, Effects of Selective Down-regulation of Apolipoprotein C- by Antisense Oligonucleotides, 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2014年7月10日~11日, 東京
- 8) Wada S, Yasuhara H, Wada F, Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, Conjugation approach toward anti-PCSK9 antisense oligonucleotide agent for getting further inhibitory effects, 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2014年7月10日~11日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

「人工核酸YB-1阻害アンチセンスと放射線/放射線＋抗癌剤併用効果の検討」
に関する研究

担当責任者 本田 浩 九州大学大学院医学研究院臨床放射線学教授

研究要旨

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効・薬物動態・安全性の評価を行い、至適投与量・間隔を定める。更に、薬剤の品質及びGMP製造工程を確立し、GLP準拠動物安全性試験を行って、臨床研究に移行できる基盤を構築する。

本田 浩・九州大学・教授

A．研究目的

人工核酸YB-1阻害アンチセンスと放射線あるいは放射線・抗癌剤併用による抗腫瘍効果増強の検討を研究目的とする。

B．研究方法

人工核酸 YB-1 阻害アンチセンスと放射線併用効果の検討：X線照射と人工核酸 YB-1 アンチセンス、更に抗癌剤およびX線照射・抗癌剤との併用効果を in vitro 培養細胞系において検討する。
（倫理面への配慮）

動物実験は動物実験委員会の承認を得て実施。

C．研究結果

低濃度YB-1アンチセンス導入により抗癌剤の感受性は2～5倍増加した。また、5 Gy2回X線照射に耐性の鱗癌細胞株に低濃度YB-1アンチセンスを導入したところ、殺細胞効果が認められた。

D．考察

YB-1アンチセンスは放射線・抗癌剤抵抗性を改善する可能性が示唆された。今後、動物実験での併用効果の検討を行う。

E．結論

人工核酸YB-1阻害アンチセンスと放射線・抗癌剤の併用はより有効性の高い集学的治療法となる可能性が示唆された。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

Hatakenaka M, Nakamura K, Yabuuchi H, Shioyama Y, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yoshiura T, Nakashima T, Mori M, Honda H: Apparent diffusion coefficient is a prognostic factor of head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. Jpn J Radiol 32:80-89. 2014.

2. 学会発表：なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

「臨床・病理学的解析による膵癌の臨床研究対象としての妥当性の検討と人工核酸YB-1阻害アンチセンスの安全性評価」に関する研究

担当責任者 小田 義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学教授

研究要旨

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効・薬物動態・安全性の評価を行い、至適投与量・間隔を定める。更に、薬剤の品質及びGMP製造工程を確立し、GLP準拠動物安全性試験を行って、臨床研究に移行できる基盤を構築する。

小田 義直・九州大学・教授

A．研究目的

患者膵癌のYB-1発現と臨床・病理学的因子との関連を検討し、臨床研究の対象としての膵癌の妥当性に関して検討すること、人工核酸YB-1阻害アンチセンス投与後の担癌マウス正常臓器の組織学的変化を観察し、安全性の検討を行うことを目的とする。

B．研究方法

患者膵癌組織切片を作成し、免疫染色にてYB-1発現を評価し、臨床・病理学的因子との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

学内倫理審査会の審査を受け実施。

C．研究結果

YB-1は膵癌症例の82%で高発現し、更にYB-1核内発現は癌にのみ陽性で、分化度・浸潤・予後不良因子との有意な相関が認められた。

D．考察

膵癌においてYB-1は高発現し、悪性化に関与することが明らかとなった。

E．結論

人工核酸YB-1阻害アンチセンス治療薬の臨床研究の対象疾患として膵癌は妥当と考えられる。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

Mizuuchi Y, Oda Y (10th of 10), et al: Anterior gradient 2 downregulation is mediated by epithelial mesenchymal transition and correlates with poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. Lab Invest. 2015; 95(2): 193-206.

Nakata K, Oda Y (5th of 7), et al: Micro RNA-373 is Down-regulated in Pancreatic Cancer and Inhibits Cancer Cell Invasion. Ann Surg Oncol. 2014; 21 Suppl 4: 564-74.

Fujiwara K, Oda Y (10th of 11), et al: CD166/ALCAM Expression Is Characteristic of Tumorigenicity and Invasive and Migratory Activities of Pancreatic Cancer Cells. PLoS One. 2014; 9(9): e107247.

Ideno N, Oda Y (13th of 15), et al: Clinical Significance of GNAS Mutation in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas With Concomitant Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Pancreas 2015; 44(2): 311-20.

2. 学会発表：なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

様式第 19

学会等発表実績

委託業務題目「人工核酸 YB-1 阻害アンチセンス：膵癌に対する新しい分子標的治療の開発」

機関名 国立大学法人九州大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Development of archaeal L7Ae-based siRNA delivery vehicle with apoE mimetic-like effect. ポスター発表	Wada S, Saito H, Endo K, Wada F, Yamamoto T, Obika S, <u>Harada-Shiba M</u>	San Diego, California, USA (10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society)	2014 年 10 月 12 日 ~ 15 日	外国
Long Term Effect of Bridged Nucleic Acid (BNA)-Based Antisense Targeting PCSK9 on Metabolism and Inflammation. ポスター発表	<u>Harada-Shiba M</u> , Yamamoto T, Yasuhara H, Wada F, Wada S, Shibata M.A, Obika S	Madrid, Spain (82 nd European Atherosclerosis Society)	2014 年 5 月 31 日 ~ 6 月 3 日	外国
フィブレート系薬剤との比較によるアンチセンス Apolipoprotein C- 阻害剤の脂質低下効果の評価, ポスター発表	和田郁人, 山本剛史, <u>斯波真理子</u> , 小比賀聡	東京（アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014）	2014 年 9 月 8 日 ~ 9 日	国内
コレステロール修飾型 siRNA の肝臓における免疫惹起性の増大, ポスター発表	和田俊輔, 石井健, 小比賀聡, <u>斯波真理子</u>	東京（アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014）	2014 年 9 月 8 日 ~ 9 日	国内
アンチセンス核酸の mRNA 切断反応における効率的回転に関する検討, シンポジウム	山本剛史, 藤井奈緒子, 安原秀典, <u>斯波真理子</u> , 小比賀聡	東京（アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014）	2014 年 9 月 8 日 ~ 9 日	国内
脂質異常症に対するアンチセンス医薬の開発, シンポジウム	<u>斯波真理子</u>	東京（アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014）	2014 年 9 月 8 日 ~ 9 日	国内
コレステロール修飾型 siRNA の肝臓における免疫惹起促進の機序について, 一般発表	和田俊輔, 石井健, 小比賀聡, <u>斯波真理子</u>	熊本（遺伝子・デリバリー研究会 第 14 回夏期セミナー）	2014 年 8 月 20 日 ~ 21 日	国内
コレステロール修飾型アンチセンス核酸の薬理効果及び、体内分布解析, 一般発表	和田郁人, 山本剛史, 小比賀聡, <u>斯波真理子</u>	熊本（遺伝子・デリバリー研究会 第 14 回夏期セミナー）	2014 年 8 月 20 日 ~ 21 日	国内
Effects of Selective Down-regulation of	Wada F, Yamamoto T,	東京（第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集	2014 年 7 月 10 日 ~ 11 日	国内

Apolipoprotein C- by Antisense Oligonucleotides. ポスター発表	Obika S, <u>Harada-Shiba M</u>	会)		
Conjugation approach toward anti-PCSK9 antisense oligonucleotide agent for getting further inhibitory effects. ポスター発表	Wada S, Yasuhara H, Wada F, Yamamoto T, Obika S, <u>Harada-Shiba M</u>	東京(第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会)	2014年7月10日~11日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Amido-bridged nucleic acids with small hydrophobic residues enhance hepatic tropism of antisense oligonucleotides <i>in vivo</i> .	Yamamoto T, Yahara A, Waki R, Yasuhara H, Wada F, <u>Harada-Shiba M</u> , Obika S	<i>Organic & Bionolecular Chemistry</i>	2015	外国
Evaluation of multiple-turnover capability of locked nucleic acid antisense oligonucleotides in cell-free rnaase h-mediated antisense reaction and in mice.	Yamamoto T, Fujii N, Yasuhara H, Wada S, Wada F, Shigesada N, <u>Harada-Shiba M</u> , Obika S	Nucleic acid therapeutics	2014	外国
Apparent diffusion coefficient is a prognostic factor of head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy.	Hatakenaka M, Nakamura K, Yabuuchi H, Shioyama Y, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yoshiura T, Nakashima T, Mori M, <u>Honda H</u>	Jpn J Radiol	2014	外国
Anterior gradient 2 downregulation is mediated by epithelial mesenchymal transition and correlates with poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma.	Mizuuchi Y, Aishima S, Ohuchida K, Shindo K, Fujino M, Hattori M, Miyazaki T, Mizumoto K, Tanaka M, <u>Oda Y</u>	Lab Invest.	2015	外国
Micro RNA-373 is Down-regulated in Pancreatic Cancer and Inhibits Cancer Cell Invasion.	Nakata K, Ohuchida K, Mizumoto K, Aishima S, <u>Oda Y</u> , Nagai E, Tanaka M	Ann Surg Oncol.	2014	外国
Clinical Significance of GNAS Mutation in Intraductal	Ideno N, Ohtsuka T,	Pancreas	2015	外国

Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas With Concomitant Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.	Matsunaga T, Kimura H, Watanabe Y, Tamura K, Aso T, Aishima S, Miyasaka Y, Ohuchida K, Ueda J, Takahata S, <u>Oda Y</u> , Mizumoto K, Tanaka M			
CD166/ALCAM Expression Is Characteristic of Tumorigenicity and Invasive and Migratory Activities of Pancreatic Cancer Cells.	Fujiwara K, Ohuchida K, Sada M, Horioka K, Ulrich CD 3rd, Shindo K, Ohtsuka T, Takahata S, Mizumoto K, <u>Oda Y</u> , Tanaka M	PLoS One	2014	外国

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式は excel 形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。