

令和 2 年 6 月 20 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08731

研究課題名(和文) BAP1遺伝子変異を基盤とした悪性中皮腫の発生機序および病態の解析

研究課題名(英文) Analysis of the oncogenesis mechanism and the pathology of malignant mesothelioma based on BAP1 gene mutation

研究代表者

辻村 亨 (Tsuji-mura, Tohru)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：20227408

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)：ゲノム編集技術を用いて、p16-KO中皮細胞、BAP1-KO中皮細胞、p16 & BAP1-DKO中皮細胞を作製した。p16-KO中皮細胞では細胞形態、増殖能、遊走能に変化を認めなかったのに対して、BAP1-KO中皮細胞では増殖能に変化はみられなかったが細胞は大型化し遊走能が抑制された。遺伝子発現プロファイル解析により、BAP1-KO中皮細胞で発現が著しく低下する細胞遊走因子Xを見出した。上皮型中皮腫をBAP1免疫染色したところ、BAP1陽性を示す症例の方がBAP1陰性を示す症例よりも予後不良であった。BAP1変異は上皮型中皮腫に高頻度に見出されているが、悪性度との関連性は低いと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、BAP1変異は細胞増殖能よりも細胞遊走能に関与していることが明らかになり、それを担う候補分子として細胞遊走因子Xを見出している点に学術的意義がある。これらの知見は、BAP1変異を基軸とした悪性中皮腫の治療開発の重要性を支持するものであり、悪性中皮腫患者への福音になると期待される点に社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Using the genome editing technique, p16-KO mesothelial cells, BAP1-KO mesothelial cells, and p16 & BAP1-DKO mesothelial cells were produced. In p16-KO mesothelial cells, no obvious change was observed in cell morphology, proliferative ability, and migratory ability, whereas in BAP1-KO mesothelial cells, the cells became larger and migratory ability, but not proliferative ability, was suppressed. By gene expression profile analysis, we found a cell migration factor X whose expression is markedly reduced in BAP1-KO mesothelial cells. BAP1 immunohistochemistry of epithelioid mesothelioma revealed that BAP1-positive cases had a poorer prognosis than BAP1-negative cases. BAP1 mutations are frequently found in epithelioid mesothelioma but appear to be less associated with malignancy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：悪性中皮腫 BAP1 細胞増殖 細胞遊走 予後

1 . 研究開始当初の背景

悪性中皮腫はアスベスト曝露によって引き起こされる難治性腫瘍であり、その発症は高度成長期に使用された多量のアスベストの影響を受けて増加の一途を辿っている。悪性中皮腫は多彩な組織像を呈し、類円形の異型細胞が乳頭腺管状に増殖する上皮型、紡錘形の異型細胞が花むしり状の構造を呈して増殖する肉腫型、上皮型と肉腫型の成分が混在する二相型に分類され、肉腫型が最も予後不良である (WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 2015)。悪性中皮腫では、CDKN2A (p16^{INK4a}/p14^{ARF}) ががん抑制遺伝子の欠失が報告されているが、がん遺伝子の活性化変異や転座型の融合遺伝子などの機能獲得性ゲノム異常の報告は殆ど無く、普遍的なドライバー遺伝子変異は見つかっていない。最近、悪性中皮腫では CDKN2A 欠失 だけでなく BAP1 (BRCA1-associated protein 1) 遺伝子も高頻度に変異していることが見出された (Cancer Sci, 103:868-874, 2012, J Hum Genet, 60:647-649, 2015)。BAP1 遺伝子を欠失する上皮型中皮腫細胞株 (Y-MES0-25) に野生型 BAP1 遺伝子を導入すると細胞増殖やコロニー形成能が抑制されることや、ヒト症例で発見された BAP1 変異をノックインした遺伝子改変マウスでは、卵巣の性索間質性腫瘍、肺がん、乳がんに加えて、悪性中皮腫が発生したことより、BAP1 はがん抑制遺伝子として機能し悪性中皮腫の原因遺伝子の 1 つであると考えられる (Cancer Sci, 106:990-999, 2015, Cancer Res, 76:2836-2844. 2016)。一方、CDKN2A 欠失は上皮型では 55.6% (10/18)、肉腫型では全例 100% (22/22) に認められたのに対して、BAP1 変異は上皮型では 81.3% (13/16)、二相型では 20% (1/5)、肉腫型では 0% (0/2) であり、検討症例数は少ないものの CDKN2A 欠失と BAP1 変異の頻度は組織型により大きく異なっていた。上皮型と肉腫型にはそれぞれ独自の発生機序や分子病態が存在する可能性があるが、BAP1 変異が悪性中皮腫、特に上皮型中皮腫の発生や病態にどのように関わっているのか解明されていない。

2 . 研究の目的

本研究は、遺伝子異常の頻度が悪性中皮腫の各組織型で異なることに着目して立案したもので、その目的は、BAP1 変異を基盤として、多彩な組織像を呈する悪性中皮腫の発生機序および病態の解明、それらに関わる分子を標的にした新規な治療法の開発を目指すことである。

3 . 研究の方法

(1) CRISPR-Cas9 システムと標的細胞への導入

pLenti-U6-p16 sgRNA-SFFV-Cas9-2A-Puro あるいは pLenti-U6-BAP1 sgRNA-SFFV-Cas9-2A-Puro をパッケージングプラスミドとともに 293T 細胞にトランスフェクションした。標的細胞をトランスフェクタントの培養上清 (組換えレンチウイルスを含む) を添加した培地で培養した後、puromycin 存在下で維持し、96 well plate を用いた限界希釈法によりシングルセルに分離した。Western blot で標的蛋白が発現消失していることを確かめ、シーケンスで標的遺伝子がノック

クアウトされていることを確認したクローンをスクリーニングした。対照細胞(sgControl 細胞) の作製には pLenti-U6-control sgRNA-SFFV-Cas9-2A-Puro を使用した。

(2) 細胞形態の解析 :

液状化検体細胞診 (liquid based cytology; LBC) 溶液に細胞を浮遊させ、Cellprep^{PLUS} (Roche Diagnostics K.K.)を用いて LBC 標本を作製した。Papanicolaou 染色を行い、明視野顕微鏡で細胞形態を観察した。

(3) 細胞増殖能の解析 :

96 well plate に細胞 (1000 個/well) を播種し、10%ウシ胎仔血清を含む RPMI 培地あるいは α -MEM 培地で 0、24、48、72 時間培養した後、各ウェルに Cell titer blue (Promega Corporation) を 10 μ l 添加して 1 時間培養した。Infinite M200 PRO (Tecan Japan Co., Ltd.) で吸光度を測定 (ex530nm /em590nm) し、細胞増殖能を評価した (CellTiter-Blue[®]Cell Viability Assay) 。

(4) 細胞遊走能の解析 :

6 well plat に細胞 (1-2 x 10⁶/well) を播種し、10%ウシ胎仔血清を含む RPMI 培地あるいは α -MEM 培地で一晚培養した後、200 μ l チップでウェル底に線を引くように引っかき傷をつけて無細胞の領域を設けた。培地交換して 48 時間培養した後、位相差顕微鏡で遊走した細胞により無細胞の領域が埋められていく様子を観察し、0 時間の状態と比較して細胞遊走能を評価した (Scratch Assay) 。

(5) 遺伝子発現の解析 :

細胞から RNA を抽出し、遺伝子発現プロファイルを SurePrint G3 Human GE v3 8x60K Microarray (Agilent Technologies)により取得し、それらのファイルを細胞間で比較した。

(6) 臨床病理学的検討 :

悪性中皮腫における BAP1 発現を BAP1 抗体 (C-4, Santa Cruz Biotechnology) を用いた免疫染色により検討した。上皮型中皮腫で胸膜切除/肺剥皮術 (pleurectomy/decortication; P/D) が行われた症例については、BAP1 陽性を示す症例 (BAP1 retained) と BAP1 陰性を示す症例 (BAP1 loss) に分類し、それぞれの Kaplan-Meier 生存曲線を描いて log-rank 検定を行った。

4 . 研究の成果

(1) 不死化中皮細胞 (Met5A) に pLenti-U6-p16 sgRNA-SFFV-Cas9-2A-Puro あるいは pLenti-U6-BAP1 sgRNA-SFFV-Cas9-2A-Puro 由来のレンチウイルス粒子をトランスダクションして、p16-K0

中皮細胞および BAP1-KO 中皮細胞を樹立した。更に、p16-KO 中皮細胞に、pLenti-U6-BAP1 sgRNA-SFFV-Cas9-2A-Puro 由来のレンチウイルス粒子をトランスダクションして、p16 & BAP1-Double KO (DKO)中皮細胞を樹立した。同様にして、不死化中皮細胞 (MesF) 野生型 BAP1 上皮型中皮腫細胞株 (MM26) および野生型 BAP1 肉腫型中皮腫細胞株 (MM46) を親株として、BAP1-KO 中皮細胞、BAP1-KO 上皮型中皮腫細胞および BAP1-KO 肉腫型中皮腫細胞を樹立した。また、Met5A 中皮細胞、MesF 中皮細胞、MM26 上皮型中皮腫細胞株および MM46 肉腫型中皮腫細胞株に、pLenti-U6-control sgRNA-SFFV-Cas9-2A-Puro 由来のレンチウイルス粒子をトランスダクションして、それぞれの sgControl 細胞 (対照細胞) を作製した。

(2) Met5A 由来の sgControl 細胞、p16-KO 中皮細胞、BAP1-KO 中皮細胞および p16 & BAP1-DKO 中皮細胞の Papanicolaou 染色標本を図 1 に示す。p16-KO 中皮細胞は、sgControl 中皮細胞と比較して細胞形態に明らかな変化を認めなかった。一方、BAP1-KO 中皮細胞では細胞が大型化し、核の膨化、核小体の数の増加と明瞭化を認めた。p16 & BAP1-DKO 中皮細胞では、p16-KO 中皮細胞や BAP1-KO 中皮細胞と比較して核の異型度が増大した。BAP1 変異は細胞形態に深く関与していると考えられる。

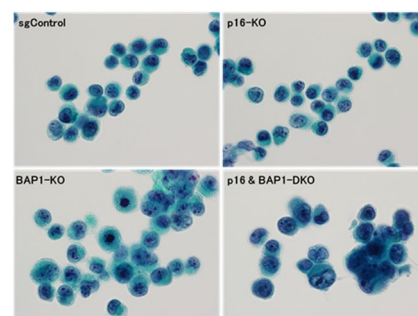


図 1 . Papanicolaou 染色

(3) Met5A 由来の sgControl 中皮細胞、p16-KO 中皮細胞、BAP1-KO 中皮細胞および p16 & BAP1-DKO 中皮細胞の細胞増殖能を図 2 に示す。p16-KO 中皮細胞は、sgControl 中皮細胞に比較して細胞増殖能はやや高い傾向を示すが有意差は無く、BAP1-KO 中皮細胞および p16 & BAP1-DKO 中皮細胞においても、sgControl 中皮細胞に比較して細胞増殖能に有意な変化はみられなかった。BAP1 変異の細胞増殖能への関与は低いと考えられる。

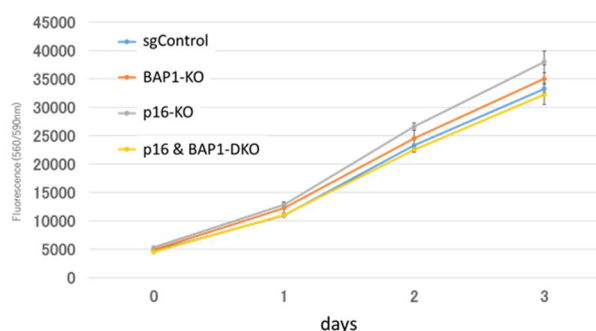


図 2 . 細胞増殖能 (CellTiter-Blue® Cell Viability Assay)

(4) Met5A 由来のsgControl中皮細胞、p16-KO中皮細胞、BAP1-KO中皮細胞およびp16 & BAP1-DKO中皮細胞の細胞遊走能を図3に示す。p16-KO中皮細胞はsgControl中皮細胞と同じように遊走したが、BAP1-KO中皮細胞およびp16 & BAP1-DKO中皮細胞では遊走能が低下していた。MesF由来のBAP1-KO中皮細胞においても、sgControl中皮細胞に比較して遊走能が低下していた。BAP1変異は細胞遊走能に深く関与していると考えられる。

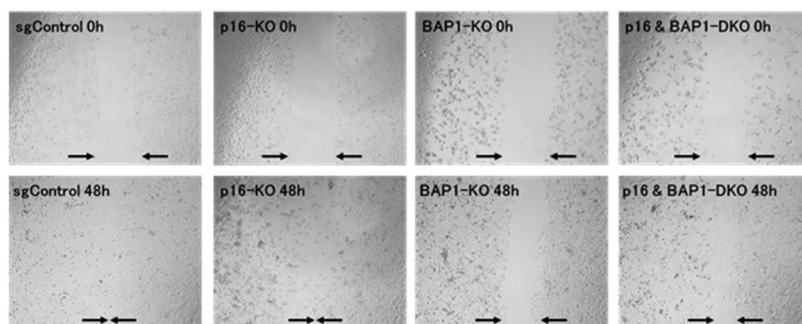


図3 . 細胞遊走能 (Scratch Assay)

(5) SurePrint G3 Human GE v3 8x60K Microarray (Agilent Technologies)により取得したMet5A由来のBAP1-KO中皮細胞とsgControl中皮細胞の遺伝子発現プロファイルと比較すると、BAP1-KO中皮細胞で発現が2倍以上に増加していたのは1332個の遺伝子、1/2以下に低下していたのは1050個の遺伝子であった。BAP1-KO中皮細胞で発現が低下する遺伝子群に注目して解析した結果、BAP1-KO中皮細胞で発現が著しく低下する細胞遊走因子Xを見出した。細胞遊走因子Xは、MesF由来のBAP1-KO中皮細胞においても発現が低下していた。

(6) BAP1免疫染色を用いて悪性中皮腫におけるBAP1発現を調べたところ、BAP1 陰性を示す症例 (BAP1 loss) は上皮型中皮腫で55% (77/141)、肉腫型中皮腫で28% (8/29)であった。上皮型中皮腫で胸膜切除/肺剥皮術が行われた症例について、BAP1陽性を示す症例 (BAP1 retained) とBAP1陰性を示す症例 (BAP1 loss) に分類し、それぞれのKaplan-Meier 生存曲線を描くと、BAP1陽性を示す症例 (BAP1 retained) の方がBAP1陰性を示す症例 (BAP1 loss) よりも予後不良であった (図4)。BAP1変異は上皮型中皮腫に高頻度に見出されているが、悪性度との関連性は低いと考えられる。

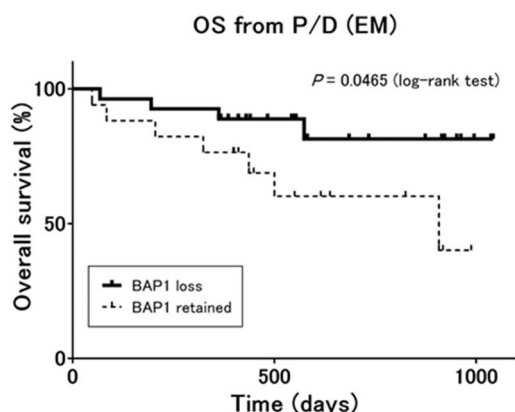


図4 . 上皮型中皮腫(EM)で胸膜切除/肺剥皮術(P/D)が施行された症例における全生存期間(OS)。BAP1 陽性を示す症例 (BAP1 retained) BAP1 陰性を示す症例 (BAP1 loss)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Kawahara K, Hiroshima K, Oda Y, Nabeshima K	4. 巻 126
2. 論文標題 A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Cytopathology	6. 最初と最後の頁 54 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncy.21928	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Y, Hamasaki M, Yoshimura M, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Ueda H, Makihata S, Kato F, Iwasaki A, Nabeshima K	4. 巻 125
2. 論文標題 A Combination of MTAP and BAP1 Immunohistochemistry Is Effective for Distinguishing Sarcomatoid Mesothelioma From Fibrous Pleuritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 198 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.09.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hmeljak J, TCGA Research Network (including Sato A, Tsujimura T) et al (他58名、48番目)	4. 巻 8
2. 論文標題 Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 1548 ~ 1565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-18-0804	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasegawa S, Kondo N, Matsumoto S, Takuwa T, Hashimoto M, Kuroda A, Nakamichi T, Kamikonya N, Tsujimura T, Nakano T	4. 巻 31
2. 論文標題 Surgical Risk and Survival Associated With Less Invasive Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 301 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.semtcvs.2019.01.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chapel DB, Churg A, Santoni-Rugiu E, Tsujimura T, Hiroshima K, Husain AN	4. 巻 127
2. 論文標題 Molecular pathways and diagnosis in malignant mesothelioma: A review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 69 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.11.032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hamasaki M, Kinoshita Y, Yoshimura M, Matsumoto S, Kamei T, Hiroshima K, Sato A, Tsujimura T, Kawahara K, Nabeshima K	4. 巻 75
2. 論文標題 Cytoplasmic MTAP expression loss detected by immunohistochemistry correlates with 9p21 homozygous deletion detected by FISH in pleural effusion cytology of mesothelioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 153 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13872	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda A, Matsumoto S, Fukuda A, Nakamichi T, Nakamura A, Hashimoto M, Takuwa T, Kondo N, Tsujimura T, Nakano T, Hasegawa S	4. 巻 39
2. 論文標題 The mTOR Signaling Pathway Is Associated With the Prognosis of Malignant Pleural Mesothelioma After Multimodality Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6241 ~ 6247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13833	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto M, Sato A, Kuroda A, Nakamura A, Nakamichi T, Kondo N, Yuki M, Nabeshima K, Tsujimura T, Hasegawa S	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical feature of diagnostic challenging cases for pleural biopsy in patient with malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-020-01295-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Tsujimura T, Sato A, Yuki M, Abe S, Shinohara Y
2. 発表標題 The role of EZH2 in the proliferation, migration, and tumorigenicity of malignant mesothelioma.
3. 学会等名 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nabeshima K, Kinoshita Y, Hamasaki M, Hida T, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Kawahara K, Hiroshima K, Iwasaki A, Oda Y
2. 発表標題 Immunohistochemical detection of MTAP or BAP1 protein loss in tissues and cell blocks for diagnosis of mesothelioma
3. 学会等名 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻村 亨, 佐藤 鮎子, 結城 美智子, 隅田 安由美, 阿部 晋也, 篠原 義康
2. 発表標題 中皮腫細胞診のupdate
3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会総会春期大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原 義康, 佐藤 鮎子, 阿部 晋也, 結城 美智子, 辻村 亨
2. 発表標題 悪性中皮腫におけるEZH2の生物学的作用についての解析
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鍋島 一樹, 濱崎 慎, 木下 義晃, 松本 慎二, 吉村 雅代, 樋田 知之, 佐藤 鮎子, 辻村 亨, 河原 邦光, 廣島 健三, 亀井 敏昭, 小田 義直
2. 発表標題 中皮腫の細胞像、組織像そして最近の話題
3. 学会等名 第57回日本臨床細胞学会秋期大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木下 義晃, 濱崎 慎, 吉村 雅代, 松本 慎二, 佐藤 鮎子, 辻村 亨, 鍋島 一樹
2. 発表標題 肉腫型悪性胸膜中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別におけるMTAP IHC及びBAP1 IHCの有用性
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻村 亨, 佐藤 鮎子, 隅田 安由美, 篠原 義康, 阿部 晋也
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫の胸水細胞診におけるBAP1免疫染色の有用性
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鍋島 一樹, 木下 義晃, 松本 慎二, 樋田 知之, 佐藤 鮎子, 辻村 亨, 河原 邦光, 廣島 健三, 亀井 敏昭, 小田 義直
2. 発表標題 中皮腫の細胞診update
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsujiura T, Sato A, Yuki M, Shinohara Y, Takeshita J, Aburatani H, Sekido Y
2. 発表標題 Malignant pleural mesothelioma with TRAF7 gene mutation
3. 学会等名 The 31st European Congress of Pathology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠原 義康, 佐藤 鮎子, 結城 美智子, 辻村 亨
2. 発表標題 悪性中皮腫細胞株におけるp62/SQSTM1の機能解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 鮎子, 結城 美智子, 篠原 義康, 竹下 純平, 油谷 浩幸, 辻村 亨
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫におけるTRAF7遺伝子変異の解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小畑 有未, 結城 美智子, 佐藤 鮎子, 篠原 義康, 辻村 亨
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫の早期発見 胸水セルブロックを用いた免疫染色の有用性
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 昌樹, 中道 徹, 中村 晃史, 黒田 鮎美, 松本 成司, 近藤 展行, 結城 美智子, 佐藤 鮎子, 辻村 亨, 長谷川 誠紀
2. 発表標題 胸水セルブロックによる悪性胸膜中皮腫確定診断の可能性確認試験
3. 学会等名 第1回日本石綿・中皮腫学会 (JAMIG) 学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱崎 慎, 木下 義晃, 松本 慎二, 佐藤 鮎子, 辻村 亨, 河原 邦光, 廣島 健三, 亀井 敏昭, 鍋島 一樹
2. 発表標題 呼吸器(ヨーロッパ細胞学会の内容から) 中皮腫の細胞診診断update 中皮腫の遺伝子変異に基づく補助診断法
3. 学会等名 第58回日本臨床細胞学会秋期大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 昌樹, 中道 徹, 中村 晃史, 黒田 鮎美, 松本 成司, 近藤 展行, 結城 美智子, 佐藤 鮎子, 辻村 亨, 長谷川 誠紀
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫診断における胸水セルブロック法の有用性についての単一施設後ろ向き研究
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 鮎子 (SATO Ayuko) (20419823)	兵庫医科大学・医学部・講師 (34519)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	阿部 晋也 (ABE Shinya) (70596725)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	削除：2018年10月19日
研究分担者	篠原 義康 (SHINOHARA Yoshiyasu) (60723509)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	