

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09404

研究課題名(和文) 肝臓におけるc-Junによるソラフェニブ耐性機序に関する研究

研究課題名(英文) Sorafenib resistance and c-Jun in hepatocellular carcinoma

研究代表者

神田 達郎 (KANDA, Tatsuo)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：20345002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 肝細胞癌においてc-Jun/AP-1シグナル活性化がソラフェニブ耐性に関与している。(2) 各種キナーゼ阻害剤がTLRを含む自然免疫に与える影響について解析した。(3) 肝臓細胞株を用いた検討でソラフェニブ耐性肝細胞癌の2次治療経口キナーゼ阻害剤レゴラフェニブはCXCL10発現増加やc-FosおよびUBE2N発現低下を介して作用していた。(4) 経口キナーゼ阻害剤レンバチニブはIL1AやTLR4発現増加を介して作用していた。レゴラフェニブやレンバチニブは肝臓細胞TLRシグナル伝達経路に影響を与えており、TLRシグナル伝達経路の修飾がソラフェニブ耐性患者治療に重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

c-Junの肝硬変、肝細胞癌における関与は多様性に富む。肝細胞癌のソラフェニブ耐性機序に関わる複雑なc-Jun/AP-1シグナル伝達経路の解明は重要である。本研究ではソラフェニブ耐性の2次治療薬剤レゴラフェニブがCXCL10発現増加やc-FosおよびUBE2N発現低下を介して作用し、レンバチニブはIL1AやToll-like receptor (TLR) 4発現増加を介して作用することを解明した。これら薬剤はTLRシグナル伝達に影響を与えて作用することを明らかにした。TLRシグナル伝達経路修飾がソラフェニブ耐性進行肝臓患者の治療に重要であることを解明した。新規薬剤開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Sorafenib has been used as an oral systemic chemotherapeutic agent for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). It is important to elucidate the mechanism of sorafenib resistance and improve the treatment efficacy. 1) Phosphorylation of c-Jun is involved in the sorafenib resistance of human hepatoma cell lines. 2) We examined whether oral tyrosine kinase inhibitors (TKIs) affect innate immunity including Toll-like receptor (TLR) signaling pathway, by real-time PCR arrays and cytotoxic assays. 3) Regorafenib upregulated C-X-C motif chemokine ligand (CXCL10) mRNA expression and downregulated Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit (c-Fos) and ubiquitin conjugating enzyme E2 N (UBE2N) mRNAs in both HepG2 and Huh7 cells. 4) Lenvatinib upregulated interleukin 1 alpha and TLR4 mRNAs.

TLR signaling pathway plays a role in the treatment response of TKIs. Modulation of TLR pathway may be important in the treatment of sorafenib-resistant patients with advanced HCC.

研究分野：消化器内科学

キーワード：ソラフェニブ耐性 肝細胞癌 TLR4 c-Fos c-Jun AP-1 レンバチニブ レゴラフェニブ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は主に肝硬変を発生母地とするため、本邦においても5年および10年生存率がそれぞれ約30%および約15%と予後不良な癌の一つである。近年C型肝炎の新規治療薬の登場によりC型肝炎の高率なウイルス持続陰性化が得られるようになったが、C型肝炎ウイルス感染に気付いていない患者も多く、今後も多数の肝細胞癌患者が見られることが予想され、新たな治療法の開発やその医療費削減対策は急務である。経口キナーゼ阻害剤ソラフェニブが進行肝細胞癌に対する全身化学療法薬剤として唯一有効な薬剤として使用されている。しかし、海外の既報(Llovet et al., *N Engl J Med* 2008; Cheng et al., *Lancet Oncol* 2009)に比して本邦では高齢者が多く、有害事象で治療中止に至り投与期間の短い実態が明らかにされている(森本ら, *肝臓* 2010)。ソラフェニブ耐性機序を明らかにし、新規治療法開発や有効症例のバイオマーカーを見出すことが重要と考える。

ソラフェニブは血中アルブミンと結合する。肝硬変患者ではアルブミン合成が低下するためソラフェニブ排泄に影響する(Tod et al., *Pharm Res* 2011)。肝臓内でCYP3A4やUGT1A9で代謝される(Lathia et al., *Cancer Chemother Pharmacol* 2006)ため、プロトンポンプ阻害剤の併用によりその薬効が低下することが知られている(Lind et al., *Clin Cancer Res*. 2010)。ソラフェニブの分子標的としてVEGFRやPDGFRのチロシンキナーゼと共にRafキナーゼの段階でRaf/MEK/MAPKを遮断し効果を発現すると考えられている(Thomas et al., *J Gastroenterol* 2009; Mandal et al., *Oncogene* 2016)。

申請者はこれまでにソラフェニブの有効性を高めるには肝細胞癌の耐性獲得機序を解明することが最善と考え、肝細胞癌が男性優位癌であることに着目し男性ホルモン Androgen receptor (AR)やその下流の小胞体ストレス応答分子シャペロン Glucose-regulated protein 78 kDa (GRP78)が肝発癌進展に寄与し(Kanda et al., *J Virol* 2008; Okitsu, Kanda et al., 2010; Wu, Kanda et al., *Cancer Lett* 2011; Kanda et al., *World J Gastroenterol* 2014; Jiang, Kanda et al. *Exp Cell Res* 2014; Kanda et al., *J Hepatocell Carcinoma* 2015)、さらに抗アポトーシス作用を介してソラフェニブ感受性にも影響を与えることを明らかにしてきた(Jiang, Kanda et al. *Exp Cell Res* 2014)。また近年肝癌においてARを介した自然免疫能の抑制が抗癌剤耐性獲得機序の一つとして注目されている(Shi et al., *Cancer Lett* 2016; Shi et al., *Mol Cancer Ther* 2016)。

血中ソラフェニブ最高濃度が10 μ Mであることから、我々はこの濃度で5種類の肝癌細胞株を処理し、アポトーシスが抑制されている条件下で、MAPKシグナル伝達経路関連遺伝子発現を網羅的に解析すると未処理群と比較し細胞でc-Junの発現上昇を確認した(Haga, Kanda et al., *PLoS One* 2017)。またsiRNAや阻害剤を用いてc-Jun発現を抑制するとソラフェニブ感受性が増加することやc-Junを過剰発現するとソラフェニブ耐性が増加することも確認し、c-Junがソラフェニブ耐性に重要であることを確認している(Haga, Kanda et al., *PLoS One* 2017)。

肝細胞癌におけるc-Jun/AP-1シグナル伝達経路の関与として、上流のPhosphorylated-JNK (p-JNK)やc-Jun/AP-1の活性化、さらにCD133発現と相関する(Guo et al., *Life Sci* 2005; Hagiwara et al., *Br J Cancer*. 2012)ことが報告されている。c-Jun抑制とtumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)の併用が肝細胞株のアポトーシスを増強することも報告されている(Koehler et al., *World J Gastroenterol*. 2009)。大規模治験の結果からソラフェニブ療法では非B型肝細胞癌と比較しB型肝細胞癌で生存率が低いとされる(Cheng et al., *Eur J Cancer* 2012)。またB型肝細胞癌ではソラフェニブのIC50が有意に高いとされる(Mao et al., *Cancer Lett* 2014)。肝細胞癌におけるc-Jun/AP-1シグナル伝達経路の抗癌剤耐性獲得機序として、Epithelial-mesenchymal transition (EMT)が薬剤耐性と関連し、EMTの誘導やc-Junと関連したアポトーシスが重要と考えられている(Huang et al., *Hepatology*. 2013; Lee et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2016)。また線維化をはじめとする腫瘍微小環境が抗癌剤耐性に関与し、JNKが重要であること

が示されている (Levental et al., Cell. 2009; Wang et al., Target Oncol. 2016 Jul 8.). 申請者らも B 型肝炎の肝線維化進展に c-Jun を介した肝星細胞のアポトーシス抑制が深く関与していることを報告している (Sasaki, Kanda et al., PLoS One 2016)。Cancer-associated fibroblasts (CAFs) を正常な fibroblast に戻すことが困難な場合に抗癌剤耐性を来す可能性も示唆されており (Haubeiss et al., Mol Cancer 2010)、さらなる検討が必要と考えられる。CAF による癌進展にも c-Jun/AP-1 の関与が示唆されており (Ting et al., Carcinogenesis 2016)、肝細胞癌のソラフェニブ耐性に CAF が関与している可能性がある。また、ソラフェニブ耐性における c-Jun/AP-1 の標的分子の同定も必要である。

2. 研究の目的

進行肝細胞癌に対する全身化学療法で有効とされる薬剤は少ない。本邦では経口キナーゼ阻害剤ソラフェニブが唯一保険適応薬として使用されている。この薬剤の奏功する症例は比較的少なく、有効性の改善や治療が奏功する症例を見出すことは急務であり、医療費削減に繋がるものと思われる。申請者らはこれまでに、細胞株を用いた基礎的検討により、男性ホルモン Androgen receptor (AR) や ER ストレス分子 GRP78 がソラフェニブ感受性に影響することや c-Jun が B 型肝炎の肝線維化進展に関与することを明らかにしてきた。本研究では、肝線維化や肝発癌に関与する c-Jun/AP-1 シグナル伝達経路の役割を検討し、ソラフェニブ耐性機序を明らかにし、新規治療法開発やバイオマーカーとしての可能性について検証する。

3. 研究の方法

- (1) ヒト肝癌細胞株 HepG2 および Huh7 細胞を用いた。ソラフェニブ、レゴラフェニブ、およびレンバチニブはそれぞれ AdooQ Bioscience (Irvine, CA, USA)、Cayman Chemical (Ann Arbor, MI, USA)、および ChemScene LLC (Monmouth Junction, NJ, USA) から購入した (引用文献 1,2)。
- (2) 細胞増殖能および細胞障害性の評価は MTS アッセイおよびトリパンプルーを用いて行った (引用文献 1,2)。
- (3) 自然免疫に対する影響を検討するために、Toll-like receptor (TLR) シグナル関連伝達経路に関しては 84TLR シグナル関連遺伝子発現を PCR アレイ (Qiagen, Hilden, Germany) にて行った (引用文献 2)。
- (4) 統計学的解析は Student's t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ にて有意差ありと判断した。

4. 研究成果

- (1) HepG2 細胞および Huh7 細胞を用いてそれぞれの薬剤に関して細胞障害性を検討したところ 2 μM レゴラフェニブ、および 2 μM レンバチニブで細胞障害性は少ないことが判明したため、PCR アレイはこの濃度の薬剤をそれぞれ用いて検討した (下図 Figure 1&2、文献 2 より引用)。

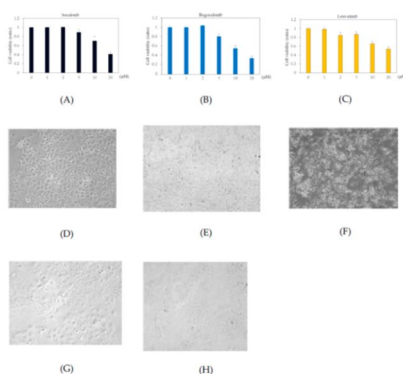


Figure 1. Effects of multiple kinase inhibitors on the Huh7 cell viability cells ($n = 3$). (A) sorafenib; (B) regorafenib; (C) lenvatinib. Huh7 cells were treated with sorafenib, regorafenib or lenvatinib at 0, 1, 2, 5, 10, or 20 μM for 48 h. Cell viability was measured by MTS assay. * $p < 0.05$, compared to Huh7 treated without multiple kinase inhibitors. Pictures taken by phase contrast microscopy ($\times 20$): (D) Huh7 control; (E) Huh7 cells treated with 2 μM regorafenib; (F) 20 μM regorafenib; (G) 2 μM lenvatinib; (H) 20 μM lenvatinib.

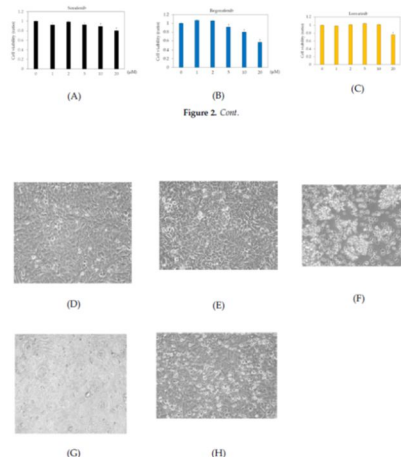


Figure 2. Effects of multiple kinase inhibitors on the HepG2 cell viability cells ($n = 3$). (A) sorafenib; (B) regorafenib; (C) lenvatinib. HepG2 cells were treated with sorafenib, regorafenib, or lenvatinib at 0, 1, 2, 5, 10, or 20 μM for 48 h. (A) sorafenib; (B) regorafenib; (C) lenvatinib. Cell viability was measured by MTS assay. * $p < 0.05$, compared to HepG2 treated without multiple kinase inhibitors. Pictures taken by phase contrast microscopy ($\times 20$): (D) HepG2 control; (E) HepG2 cells treated with 2 μM regorafenib; (F) 20 μM regorafenib; (G) 2 μM lenvatinib; (H) 20 μM lenvatinib.

- (2) レゴラフェニブが肝癌細胞株の TLR シグナル伝達経路に与える影響を PCR アレイにて評価した (引用文献 2)。HepG2 細胞および Huh7 細胞でレゴラフェニブは CXCL10 発現増加や c-Fos および UBE2N 発現低下を誘導していた (次頁左上図 Figure 3、文献 2 より引用)。

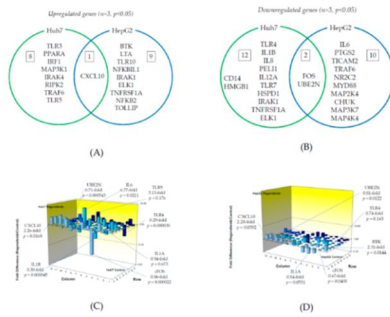


Figure 3. Effects of regorafenib treatment on Toll-like receptor (TLR)-related gene expression in human hepatoma Huh7 and HepG2 cells. (A) Upregulated genes ($p < 0.05$); (B) Downregulated genes ($p < 0.05$); (C) Changes of TLR-related gene expression in Huh7 cells treated with or without regorafenib; (D) Changes of TLR-related gene expression in HepG2 cells treated with or without regorafenib. Cells were treated with or without 2 μM regorafenib for 24 h and cellular RNA was extracted. Eighty-four TLR-related genes were evaluated by real-time PCR-based array ($n = 3$). p -values, compared to those of untreated cells.

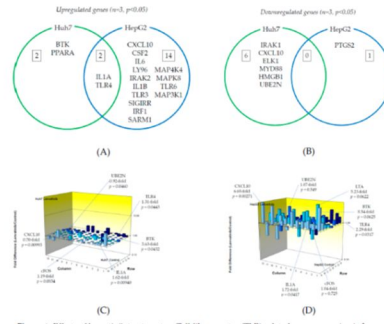


Figure 4. Effects of lenvatinib treatment on Toll-like receptor (TLR)-related gene expression in human hepatoma Huh7 and HepG2 cells. (A) Upregulated genes ($p < 0.05$); (B) Downregulated genes ($p < 0.05$); (C) Changes of TLR-related gene expression in Huh7 cells treated with or without lenvatinib; (D) Changes of TLR-related gene expression in HepG2 cells treated with or without lenvatinib. Cells were treated with or without 2 μM lenvatinib for 24 h and cellular RNA was extracted. Eighty-four TLR-related genes were evaluated by real-time PCR-based array ($n = 3$). p -values, compared to those of untreated cells.

(3) レンバチニブが肝癌細胞株の TLR シグナル伝達経路に与える影響を PCR アレイにて評価した(引用文献 2)。HepG2 細胞および Huh7 細胞でレンバチニブは IL1A や TLR4 発現増加させた(右上図 Figure 4、文献 2 より引用)。

(4) これら 5 つの遺伝子 CXCL10、c-Fos、UBE2N、IL1A および TLR4 を用いて Ingenuity Pathway Analysis (IPA)(Qiagen)を行ったところ、TGFB、MAPK、AP1、JNK、PI3K、RAS、ERK1/2、p38 など細胞増殖シグナル伝達経路と密接に関わっていた(下図 Figure 5、文献 2 より引用)。

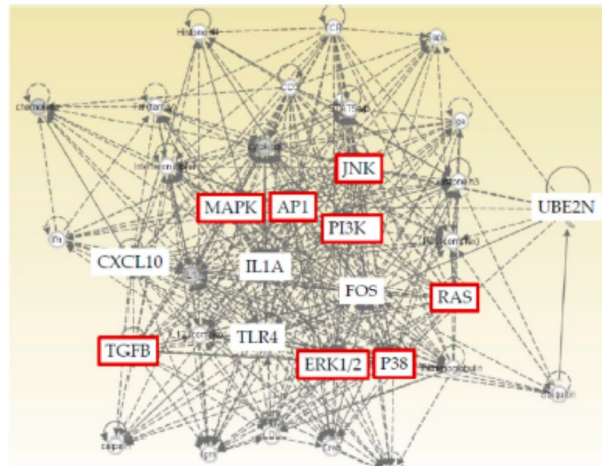


Figure 5. Ingenuity Pathway Analysis (IPA) of five genes (CXCL10, FOS, UBE2N, IL1A, and TLR4) that are commonly regulated by both regorafenib and lenvatinib showed a close association with cell proliferation signaling pathways (red color).

(5) 以上より、レゴラフェニブやレンバチニブは肝癌細胞 TLR シグナル伝達経路に影響を与えており、TLR シグナル伝達経路の修飾がソラフェニブ耐性患者治療に重要であると考えられた。

<引用文献>

- 1) Haga Y, Kanda T, Nakamura M, Nakamoto S, Sasaki R, Takahashi K, Wu S, Yokosuka O. Overexpression of c-Jun contributes to sorafenib resistance in human hepatoma cell lines. PLoS One. 2017 Mar 21;12(3):e0174153. doi: 10.1371/journal.pone.0174153.
- 2) Sasaki R, Kanda T, Fujisawa M, Matsumoto N, Masuzaki R, Ogawa M, Matsuoka S, Kuroda K, Moriyama M. Different Mechanisms of Action of Regorafenib and Lenvatinib on Toll-Like Receptor-Signaling Pathways in Human Hepatoma Cell Lines. International Journal of Molecular Sciences 2020, 21(9), 3349; doi: 10.3390/ijms21093349 (registering DOI) - 09 May 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Sasaki R, Kanda T, Fujisawa M, Matsumoto N, Masuzaki R, Ogawa M, Matsuoka S, Kuroda K, Moriyama M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Different Mechanisms of Action of Regorafenib and Lenvatinib on Toll-Like Receptor-Signaling Pathways in Human Hepatoma Cell Lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E3349
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21093349 (registering DOI) - 09 May 2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Masuzaki R, Moriyama M, Omata M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Molecular Mechanisms: Connections between Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E1525
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21041525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kanda T, Lau GKK, Wei L, Moriyama M, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, Lesmana CRA, Sollano J, Kumar M, Jindal A, Sharma BC, Hamid SS, Kadir Dokmeci A, Mamun-AI-Mahtab, McCaughan GW, Wasim J, Crawford DHG, Kao JH, Ooka Y, Yokosuka O, Sarin SK, Omata M.	4. 巻 13
2. 論文標題 APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Int.	6. 最初と最後の頁 649 ~ 661
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12072-019-09988-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ogawa M, Kanda T, Higuchi T, Takahashi H, Kaneko T, Matsumoto N, Nirei K, Yamagami H, Matsuoka S, Kuroda K, Moriyama M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Possible association of arrestin domain-containing protein 3 and progression of non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 909 ~ 921
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7150/ijms.34245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 KANEKO TOMOHIRO, KANDA TATSUO, NIREI KAZUSHIGE, MATSUMOTO NAOKI, YAMAZAKI MOTOMI, SHIBATA TOSHIKATSU, TAMURA AKINORI, OGAWA MASAHIRO, NAKAJIMA NORIKO, MATSUOKA SHUNICHI, KURODA KAZUMICHI, KOMORIYA TOMOE, YAMAMOTO TATSUO, TAKAYAMA TADATOSHI, MORIYAMA MITSUHIKO	4. 巻 39
2. 論文標題 Follow-up Results of HCV GT2 Patients After Sofosbuvir/Ribavirin Therapy: Careful Attention to Occurrence of HCC	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3855 ~ 3862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13535	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Reina, Kanda Tatsuo, Yokosuka Osamu, Kato Naoya, Matsuoka Shunichi, Moriyama Mitsuhiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Exosomes and Hepatocellular Carcinoma: From Bench to Bedside	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1406 ~ 1406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20061406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanda Tatsuo, Goto Taichiro, Hirotsu Yosuke, Moriyama Mitsuhiro, Omata Masao	4. 巻 20
2. 論文標題 Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1358 ~ 1358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20061358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanda T, Matsuoka S, Moriyama M	4. 巻 12
2. 論文標題 Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients after sustained virological response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 90-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-018-9862-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanda T, Nirei K, Matsumoto N, Higuchi T, Nakamura H, Yamagami H, Matsuoka S, Moriyama M	4. 巻 23
2. 論文標題 Retreatment of patients with treatment failure of direct-acting antivirals: Focus on hepatitis C virus genotype 1b	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 8120-8127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v23.i46.8120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 神田達郎, 高橋央, 金子朋弘, 本田真之, 有間修平, 上村慎也, 金澤芯依, 山名陽一郎, 水谷卓, 松本直樹, 中村仁美, 石井大雄, 楡井和重, 山上裕晃, 小川眞広, 松岡俊一, 森山光彦.
2. 発表標題 レゴラフェニブの肝癌細胞Toll-like receptor関連シグナルに対する影響.
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田達郎, 松岡俊一, 小川眞広, 松本直樹, 上村慎也, 水谷卓, 有間修平, 本田真之, 金澤芯依, 金子朋弘, 高橋央, 山名陽一郎, 石井大雄, 樋口晃久, 山上裕晃, 中村仁美, 楡井和重, 森山光彦.
2. 発表標題 レンパチニブが肝癌細胞Toll-like receptor関連シグナルに与える影響.
3. 学会等名 第55回日本肝癌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田達郎, 松本直樹, 森山光彦.
2. 発表標題 各種分子標的薬が肝癌細胞株自然免疫シグナル伝達経路に与える影響に関する検討.
3. 学会等名 第23回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuo Kanda, Naoki Matsumoto, Hiroaki Yamagami, Shunichi Matsuoka, Mitsuhiko Moriyama.
2. 発表標題 Effects of regorafenib on the toll-like receptor signaling pathways in HCC.
3. 学会等名 APASL Single Topic Conference on Liver Immunology and Genetics ((国際学会))
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanda T, Moriyama M.
2. 発表標題 Different mechanism of action of regorafenib and lenvatinib on toll-like receptor-signaling pathways in human hepatoma cell lines.
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2019, John B. Hynes Memorial Convention Center, Boston, MA, USA. (国際学会)
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	森山 光彦 (MORIYAMA Mitsuhiko) (50191060)	日本大学・医学部・教授 (32665)	
研究分担者	松岡 俊一 (MATSUOKA Shunichi) (80307842)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	
研究分担者	山本 敏樹 (YAMAMOTO Toshiki) (50409009)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	

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	楡井 和重 (NIREI Kazushige) (70350014)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	
研究 協力者	芳賀 祐規 (HAGA Yuki)		
研究 協力者	佐々木 玲奈 (SASAKI Reina)		
研究 協力者	高橋 幸治 (TAKAHASHI Koji)		