

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08318

研究課題名(和文) 難治性再生不良性貧血におけるトロンボポエチン受容体作動薬の効果反応予測因子の同定

研究課題名(英文) Identification of predictors of response to thrombopoietin receptor agonists in refractory aplastic anemia

研究代表者

山崎 宏人 (Yamazaki, Hirohito)

金沢大学・附属病院・准教授

研究者番号：50361994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：再生不良性貧血(AA)患者のHLAクラスIアレル欠失(HLA[-])血球とGPIアンカー型蛋白欠失(GPI[-])血球を同時に解析した結果、HLA欠失はPIGA変異をきたす造血幹細胞(HSC)よりも、より未分化なHSCで生じていることが示唆された。また、シクロスポリン(CsA)奏効例におけるHLA(-)血球やGPI(-)血球の割合の推移から、細胞傷害性T細胞(CTL)によるHSCへの攻撃はCsA中止後の寛解状態においても持続していると考えられる一方、PIGA変異幹細胞の生存優位性にはCTLによるHSC抑制とは別の機序が関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療抵抗性の特発性再生不良性貧血に対して、40～50%の奏効が得られるエルトロンボパグ(EPAG)の登場は、再生不良性貧血診療を大きく進展させた。しかし、一部の症例に治療前には認めなかった新たな染色体異常が出現することが明らかとなり、治療開始を躊躇う例も見受けられる。そのため、EPAGの効果予測マーカーを同定することは、適切な治療を迅速に選択するためにも重要である。

研究成果の概要(英文)：To gain insight into the origin of HLA class I allele-lacking (HLA[-]) and GPI-anchored membrane protein-deficient (GPI[-]) cells and mechanisms underlying escape of these marker(-) hematopoietic stem cells (HSCs) in patients with acquired aplastic anemia (AA), we analyzed the lineage diversity of these marker(-) cells using flow cytometry. Our study revealed that the HLA lacking occurred in more immature hematopoietic stem cells (HSCs) than HSCs with PIGA mutations. The percentage of HLA(-) granulocytes continued to increase in patients in remission off cyclosporine (CsA), suggesting that the cytotoxic T cell (CTL) attack against HSCs persists even after AA patients achieved remission not requiring CsA. On the other hand, mechanisms other than immune attack by CTLs was suspected to be involved in the survival advantage of PIGA mutated HSCs.

研究分野：血液内科学

キーワード：再生不良性貧血 トロンボポエチン受容体作動薬 HLAクラスI アレル欠失血球 GPIアンカー型蛋白欠失血球 エルトロンボパグ ロミプロスチム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

特発性再生不良性貧血 (AA) 患者の多くは、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) とシクロスポリン (CsA) による免疫抑制療法によって改善するが、約 30% の患者は造血が回復せず、輸血依存性が解消されない。トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) のエルトロンボパグ (EPAG) は、このような治療抵抗性 AA 患者の約 40~50% に奏効することが報告されている。ただし、アメリカの臨床試験では、EPAG が無効であった例の中に、7 番染色体異常を含む新たな染色体異常が約 18% の例に出現したことが報告された。このため、EPAG が奏効するかどうかを予測する方法を確立することが重要である。また、実際に効果が得られるのは約 50% の患者に限られていることから、EPAG が効果を発揮するメカニズムを明らかにすることによって、その有効率を高める必要がある。

われわれは、TPO-RA の一つ「ロミプロスチム (ROMI)」のみによって、6pUPD により HLA クラス I アレルが欠失した単一の造血幹細胞により、造血が完全に正常化している最重症 AA 例を経験した。この例の経験から、免疫抑制療法が不応であった AA 例であっても、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の攻撃を免れた造血幹細胞 (HSC) が残存していれば、EPAG によって改善が得られやすいのではないか、という仮説を立てた。ヒト HSC は、まず巨核球系造血前駆細胞 (Mk) に枝分かれし、その他の血球系統への分化は、その下流の多能性前駆細胞 (MPP) から枝分かれした各系統の前駆細胞が担っていること、また、AA で減少しているのは、巨核球前駆細胞への分化能を有する Mk-HSC であることが最近報告された¹⁾。免疫抑制療法が奏効する AA 患者では、まず血小板減少が起こることから、AA を引き起こす CTL の標的はこの Mk-HSC であると考えられる。また、CTL からの攻撃を免れる HLA クラス I アレル欠失 (HLA(-)) 血球も Mk-HSC であることが予想される。血小板上の HLA アレル発現を定量する方法を開発することによって、これまでは見過ごされていた HLA(-) 血球陽性例を新たに同定できる可能性がある。

2. 研究の目的

免疫抑制療法が無効であった重症 AA の約 50% は、TPO-RA の EPAG によって 1 系統以上の造血回復を得られることが知られているが、どのような例で改善が得られやすいかについては全く分かっていない。そこで、EPAG 療法を受ける難治例を対象として、AA 患者における HLA(-) 血小板の存在が、EPAG に対する反応性の予測因子になるか否かを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) HLA(-) 血小板の検出

EPAG を受けた AA 患者を対象として、EPAG に対する反応性と、HLA(-) 血小板の保有との関係を明らかにする。血小板は遠心の過程で容易に凝集するため、血小板表面の蛋白を解析することが困難であったが、Sloan Kettering 癌研究所の David Araten 博士らが開発した GPI(-) 血小板の検出方法²⁾を参考にして、HLA(-) 血小板を検出する方法を確立する。

(2) TPO-RA が奏効した患者顆粒球のターゲットシーケンシング

難治性 AA 患者のうち、EPAG が奏効する例では、CTL からの攻撃を免れた HLA(-)Mk-HSC が残存していることに加えて、TPO に対する感受性を高めるような体細胞変異が起こっており、その結果、EPAG による増殖刺激を受けやすくなっている可能性がある。そこで、TPO-R シグナリングに参与する、JAK-STAT 系、Ras-MAPK 系、PI3K-AKT 系などの遺伝子変異の有無をターゲットシーケンシングにより明らかにする。

4. 研究成果

(1) HLA(-) 血小板の検出

血小板は遠心の過程で容易に凝集するため、血小板表面の蛋白を解析することが困難であった。そこで、Sloan Kettering 癌研究所の David Araten 博士らが開発した方法を参考に、HLA(-) 血小板を検出する以下の方法を確立した。

全血を低速で遠心し platelet rich plasma (PRP) としたのち、アスピリンを加えてセファロース 2B に通すことにより凝集塊を取り除く。この処理を行った血小板に、市販の抗 HLA-A アレル抗体と、我々が作製した抗 HLA-B アレル抗体で反応させることにより、HLA(-) 血小板を検出する。

このアッセイの感度は、HLA-A2/24(-) 血小板で 0.1%、GPI(-) 血小板で 0.03% であった。また、HLA(-) 血球と GPI(-) 血球の少なくともいずれか一方を有する寛解状態の AA 患者 56 例について、それぞれの欠失細胞保有者数を検討したところ、21 人 (37.5%) に HLA(-) 血小板、42 人 (75%) に GPI(-) 血小板を検出した。

(2) HLA(-)とGPI(-)の両方のマーカーを持つ患者の欠失血球系統の多様性

上記のAA患者56例を対象として、顆粒球、単球、T細胞、B細胞、NK細胞、血小板のそれぞれにおけるHLAクラスIとGPI-APの発現をフローサイトメトリーで解析した。

56例中13例はHLA(-)血球とGPI(-)血球の両方を、9例はHLA(-)血球のみ、34例はGPI(-)血球のみを保有していた(図1)。両血球を有する症例を対象として、HLA(-)血球とGPI(-)血球が検出される血球系統を比較したところ、HLA(-)血球は13例中10例ですべての系統に検出されたのに対して、GPI(-)血球は13例中3例のみであった(図2)。また、欠失している顆粒球の割合はHLA(-)血球がGPI(-)血球に比べて有意に高かった(中央値21.2% vs 0.28%, $P < 0.05$)。

HLA(-)血球がより広範な血球系統で検出され、その欠失顆粒球割合も有意に高かったことから、HLA欠失はPIGA変異をきたす造血幹細胞(HSC)よりも、より未分化なHSCで生じていることが示唆された。

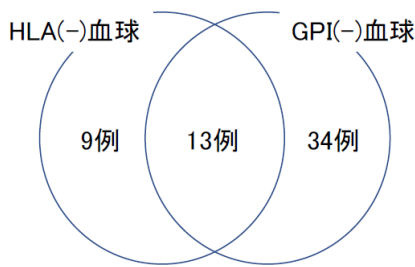


図1. 各血球を有する患者の分布(n=56)

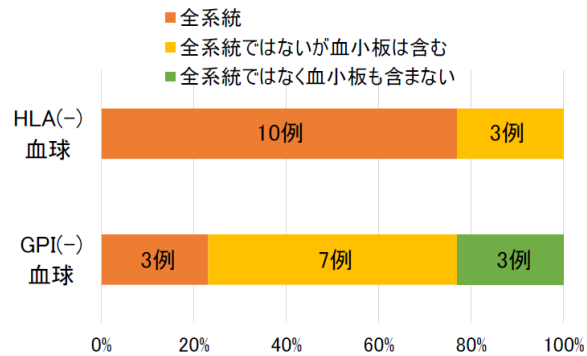


図2. 両血球を有する患者の欠失血球の多様性(n=13)

(3) CsA投与に伴うHLA(-)顆粒球とGPI(-)顆粒球の経時的変化

HLA(-)血球とGPI(-)血球の両者を認める7例について、顆粒球全体におけるそれぞれの割合を経時的に観察したところ、CsAを使用している4例ではHLA(-)血球が経過とともに減少し、GPI(-)血球が増加する傾向が見られた。一方、造血回復後にCsAを中止した3例ではHLA(-)血球の割合は徐々に増加したが、GPI(-)血球の割合は減少するか、または不変であった。

以上よりCsA中止後の寛解状態においても、CTLによるHSCへの攻撃が持続しており、それを免れたHLA(-)HSCが徐々に優勢になると考えられた。一方、GPI(-)血球の割合は、CTLによる攻撃の存在下でも変わらないか減少傾向を示すことから、CTLによるHSC抑制とは別の機序がPIGA変異幹細胞の生存優位性に関与していることが示唆された。

これらの検討結果から、両者が共存している例では、免疫抑制療法中止後にHLA(-)血球が優勢になるために溶血型の発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)に進展しにくいことが示唆された。

(4) TPO-RAが奏効した患者顆粒球のターゲットシーケンシング

末梢血のHSCを用いたRNA解析を3症例で試みたが、RNAの収量が少なく、有意な結果は得られなかった。

(5) 反応予測因子の検討

難治性AA38症例を対象としてEPAGに対する反応予測因子を検討したところ、治療開始時のPNH型血球(GPI[-]血球)の存在と血小板数高値の二つが有意な予測因子であった。したがって、難治性であっても、GPI(-)血球が存在しているような免疫病態がくすぶっているAA例ではEPAGが奏効しやすい可能性が示唆された。

TPO-RAのEPAGに不応あるいは効果不十分なAA患者に対して、別のTPO-RAであるROMIの治療効果を後方視的に検討したところ、76%(16/21)に1系統以上の反応が得られた。ROMI開始時の反応予測因子には治療前の網赤血球数・好中球数・Hb値が抽出されたが、GPI(-)血球の有無は予後予測マーカーではなかった。

< 引用文献 >

- Notta F, Zandi S, Takayama N, et al. Distinct routes of lineage development reshape the human blood hierarchy across ontogeny. *Science* 2016;351(6269): aab2116
- Araten DJ, Boxer D, Zamechek L, et al. Analysis of platelets by flow cytometry in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood Cells Mol Dis* 2020;80: 102372.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoroidaka Takeshi, Hosokawa Kohei, Imi Tatsuya, Mizumaki Hiroki, Katagiri Takamasa, Ishiyama Ken, Yamazaki Hirohito, Azuma Fumihito, Nanya Yasuhito, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 -
2. 論文標題 Hematopoietic stem progenitor cells lacking HLA differ from those lacking GPI-anchored proteins in the hierarchical stage and sensitivity to immune attack in patients with acquired aplastic anemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	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） 10.1038/s41375-021-01202-8	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 Hosokawa Kohei, Mizumaki Hiroki, Yoroidaka Takeshi, Maruyama Hiroyuki, Imi Tatsuya, Tsuji Noriaki, Urushihara Ryota, Tanabe Mikoto, Zaimoku Yoshitaka, Ishiyama Ken, Yamazaki Hirohito, Katagiri Takamasa, Takamatsu Hiroyuki, Hosomichi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Azuma Fumihito, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 -
2. 論文標題 HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	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） 10.1182/blood.2020010586	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 Hosokawa Kohei, Yamazaki Hirohito, Tanabe Mikoto, Imi Tatsuya, Sugimori Naomi, Nakao Shinji	4. 巻 35
2. 論文標題 High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 906 ~ 909
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-020-0950-6	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 Yamazaki H, Ohta K, Iida H, Imada K, Obara N, Tokumine Y, Tomiyama Y, Usuki K, Imajo K, Miyamura K, Sasaki O, Fanghong Z, Hattori T, Tajima T, Matsuda A, Nakao S.	4. 巻 110
2. 論文標題 Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 187-196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-019-02683-1	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 Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S	4. 巻 187
2. 論文標題 Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Haematol	6. 最初と最後の頁 227-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16055	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 山崎宏人	4. 巻 59
2. 論文標題 再生不良性貧血 - 最新の病態解析と治療法の進展 -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 711-715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.711	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 山崎宏人	4. 巻 59
2. 論文標題 再生不良性貧血の治療戦略	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1969-1978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.1969	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17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Hirohito Yamazaki, Kohei Hosokawa, Mikoto Tanabe, Tatsuya Imi, Naomi Sugimori, Wakana Takahashi, Keiji Aoshima, Shinji Nakao
2. 発表標題 Factors affecting response to romiplostim in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Mizumaki , Kohei Hosokawa , Ken Ishiyama , Hirohito Yamazaki , Shinji Nakao
2. 発表標題 PNH-type cells are clonal or oligoclonal, even when they account for <1% of the total granulocytes
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuya Imi , Yasuhito Nannya , Kohei Hosokawa , Noriko Iwaki , Hiroyuki Takamatsu , Ken Ishiyama , Hirohito Yamazaki , Seishi Ogawa , Shinji Nakao
2. 発表標題 Infrequent somatic mutations in patients with refractory aplastic anemia treated with TPO-RAs
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Noriaki Tsuji , Kohei Hosokawa , Ryota Urushihara , Mikoto Tanabe , Hiroyuki Takamatsu , Ken Ishiyama , Hirohito Yamazaki , Shinji Nakao
2. 発表標題 Selective HLA-DR loss on HSPCs in patients with CsA-dependent aplastic anemia carrying DR15
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kohei Hosokawa , Hiroki Mizumaki , Takeshi Yoroidaka , Hiroyuki Maruyama , Tatsuya Imi , Noriaki Tsuji , Ryota Urushihara , Mikoto Tanabe , Yoshitaka Zaimoku , Mai Anh Thi Nguyen , Dung Cao Tran , Ken Ishiyama , Hirohito Yamazaki , Takamasa Katagiri , Kazuyoshi Hosomichi , Atsushi Tajima , Fumihiro Azuma , Seishi Ogawa , Shinji Nakao
2. 発表標題 Clonal Hematopoiesis By HLA Class I Allele-Lacking Hematopoietic Stem Cells and Concomitant Aberrant Stem Cells Is Rarely Associated with Clonal Evolution to Secondary Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia in Patients with Acquired Aplastic Anemia
3. 学会等名 The 62th ASH annual meeting (第62回アメリカ血液学会) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Noriaki Tsuji, Kohei Hosokawa, Ryota Urushihara, Mikoto Tanabe, Hiroyuki Takamatsu, Ken Ishiyama, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao
2. 発表標題 Epigenetic Loss of the HLA-DR15 Expression on Hematopoietic Stem Progenitor Cells in Patients with Acquired Aplastic Anemia Characterized By Cyclosporine Dependency: A Novel Mechanism Underlying the Immune Escape of Hematopoietic Stem Progenitor Cells
3. 学会等名 The 62th ASH annual meeting (第62回アメリカ血液学会) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ken Ishiyama, Hirohito Yamazaki, Kohei Hosokawa, Tatsuya Imi, Hiroki Mizumaki, Mikoto Tanabe, Noriaki Tsuji
2. 発表標題 The erythropoietic reserve correlates with the response to eltrombopag in refractory aplastic anemia
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriaki Tsuji, Kohei Hosokawa, Mikoto Tanabe, Takeshi Yoroidaka, Hiroki Mizumaki, Hiroyuki Takamatsu, Ken Ishiyama, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao
2. 発表標題 Persistent immune selection of HLA-lacking HSPCs in convalescent patients with aplastic anemia
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikoto Tanabe, Noriharu Nakagawa, Kohei Hosokawa, Thinguyen Maianh, Espinoza Luis, Kana Maruyama, Takamasa Katagiri, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao
2. 発表標題 A GPI-anchored protein CD109 protects TF-1 cells from undergoing differentiation induced by TGF-
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Atsushi Narita, Hideki Muramatsu, Yinyan Xu, Motoharu Hamada, Daisuke Ichikawa, Eri Nishikawa, Nozomu Kawashima, Yusuke Okuno, Nobuhiro Nishio, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao, Seiji Kojima, Yoshiyuki Takahashi
2. 発表標題	The high NK cell count at diagnosis predicts a good response to IST in aplastic anemia
3. 学会等名	第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Tanabe Mikoto, Nguyen Hoang Maianh, Kohei Hosokawa, Noriharu Nakagawa, Luis Espinoza, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao
2. 発表標題	A GPI-Anchored Protein, CD109, Protects Hematopoietic Progenitor Cells from Erythroid Differentiation Induced By TGF-
3. 学会等名	The 61st ASH Annual meeting (第61回アメリカ血液学会) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Keijiro Sato, Ken Ishiyama, Masahisa Arahata, Kohei Hosokawa, Yukio Kondo, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao
2. 発表標題	Reticulocyte counts over 30,000/μL predict a good response to eltrombopag in refractory AA
3. 学会等名	第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Mikoto Tanabe, Hiroki Mizumaki, Tatsuya Imi, Takeshi Yoroidaka, Noriharu Nakagawa, Ken Ishiyama, Hirohito Yamazaki, Yoshiraka Zaimoku, Takamasa Katagiri, Kazuyoshi Hosomichi, Atsushi Tajima, Shinji Nakao
2. 発表標題	Limited class I HLAs are involved in the auto-antigen presentation in acquired aplastic anemia
3. 学会等名	第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Tatsuya Imi, Ryosuke Ogawa, Kazuyoshi Hosomichi, Hiroki Mizumaki, Noriharu Nakagawa, Takeshi Yoroidaka, Mikoto Tanabe, Noriaki Tsuji, Kohei Hosokawa, Hiroyuki Takamatsu, Ken Ishiyama, Yukio Kondo, Hirohito Yamazaki, Atsushi Tajima, Shinji Nakao
2. 発表標題	Familial acquired aplastic anemia diagnosed by aberrant leukocytes that lacked common HLA alleles
3. 学会等名	第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Noriharu Nakagawa, Mikoto Tanabe, Ishikazu Mizuno, Satoshi Morishige, Shuji Matsuzawa, Takahiko Ito, Masahiko Sumi, Nobuyuki Takayama, Ken Ishiyama, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao
2. 発表標題	Response to IST in PNH(+) BMF patients with a history of chemo- or radiotherapy
3. 学会等名	第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	山崎宏人
2. 発表標題	再生不良性貧血の治療戦略
3. 学会等名	第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Tanabe Mikoto, Noriharu Nakagawa, Kohei Hosokawa, Luis Espinoza, Kana Maruyama, Takamasa Katagiri, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao
2. 発表標題	The depletion of TGF- β co-receptor CD109 induces erythroid differentiation of TF-1 cells: a model of preferential commitment of PIGA-mutated hematopoietic stem cells in immune-mediated bone marrow failure.
3. 学会等名	The 60th ASH annual meeting (第60回アメリカ血液学会) (国際学会)
4. 発表年	2018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
連携研究者	中尾 眞二 (Nakao Shinji) (70217660)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------