

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08555

研究課題名(和文) 腎芽腫における術前画像リスク因子と血清遊離核酸による診断を用いた新規治療法の開発

研究課題名(英文) Image risk factors and liquid biopsy using serum free nucleic acids for risk classification of Wilms tumor

研究代表者

大植 孝治 (Oue, Takaharu)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：50314315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：Wilms腫瘍の手術リスクに関連する画像因子の解析に関しては、4施設で治療した限局性(病期～)の腎芽腫29例に関して術前のCT所見を詳細に検討し、腫瘍径は手術時間、出血量と有意に相関し、対側進展例および、大血管を圧迫する例は、手術高リスク例が多く、手術時間、出血量が有意に増加していた。Wilms腫瘍患者の血清中の核酸(miRNA)による血清診断に関しては、コロナの影響もあり協力施設との連携ができなかったため症例が3例しか集まらず、miRNAの解析を行ったが残念ながら有意な結果は得られなかった。今後は全国規模の多施設共同研究を計画する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎芽腫の手術リスクに関して系統的に検討した報告はまだなく、腫瘍径との関連などが、散発的に報告されている程度である。本研究により腫瘍径・対側進展、大血管の圧排高い患者で見られたことより、これらの因子を将来治療プロトコルに組み込むことで、手術の安全性向上、術後の化学療法、放射線治療の軽減が期待できる。

腎芽腫の血清診断に関してはmiRNAの検出による診断(liquid biopsy)の臨床応用を期待したが、残念ながら本研究でその有用性は証明できなかったが、今後日本小児がん研究グループの全国的な多施設臨床研究にて検証することにより、腎芽腫の診断や治療成績の向上に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Regarding the analysis of imaging factors associated with the surgical risk of Wilms tumor, the preoperative CT findings of 29 patients with localized (stage I,II,III) nephroblastoma treated at four institutions were examined in detail. Contralateral extension and compression of the great arteries was significantly correlated with operative time and bleeding volume, and considered to be high surgical risks. Regarding the nucleic acid (miRNA) levels in the serum of patients with Wilms tumor, due to the influence of corona, cooperation with cooperating facilities was not possible, so only 3 cases were collected. We analyzed miRNA, but unfortunately no significant results were obtained. In the future, we are planning to conduct a multi-center joint research on a nationwide scale.

研究分野：小児悪性腫瘍

キーワード：Wilms腫瘍 画像診断 手術リスク miRNA リキッドバイオプシー リスク因子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

小児固形腫瘍の中でも腎芽腫 (Wilms 腫瘍) は化学療法や放射線治療のみでの根治は難しく、完治を得るためには全摘が必要とされるため、外科治療は重要な役割を占める。腎芽腫の手術において、摘出不能例では生検、化学療法が選択されるが、どのような症例が摘出不能であるのかを術前に判定するのはしばしば困難である。また、手術中に腫瘍破裂すると病期 III となり、術後に化学療法の強化と腹部放射線治療が必要となる (Shamberger et al, Ann Surg 229:292-7, 1999)。従って、摘出不能、あるいは術中腫瘍破裂の可能性が高い手術のハイリスク症例を術前の画像所見から選別できれば、まず化学療法を施行し、腫瘍を縮小させてから摘出する治療方針を選択し、手術のリスクを軽減できると考えられる。実際、神経芽腫では既に Image defined risk factor (IDRF) という画像診断に基づくリスク分類が導入され (Monclair T, et al: Pediatr Blood cancer 62: 1536-42, 2015)、患者の QOL 向上をめざした治療プロトコールが既開始されている (Yoneda A, et al: Pediatr Surg Int 32: 209-14, 2016)。

もう一つの問題として、腎芽腫では腫瘍生検を行うと腹腔内に腫瘍が散布され (spillage: こぼれ)、再発率が高くなることが知られている (Shamberger et al, Ann Surg 229:292-7, 1999)。このため生検を行った症例は病期 III に up-stage してしまい、化学療法の強化と、腹部放射線照射の追加が必要になる。従って、他の小児腫瘍のようにまず腫瘍生検を行い、その後化学療法を施行して、腫瘍を縮小したのちに全摘する治療方針が成立せず、生検せずにいきなり全摘を試みるという治療方針となっている。

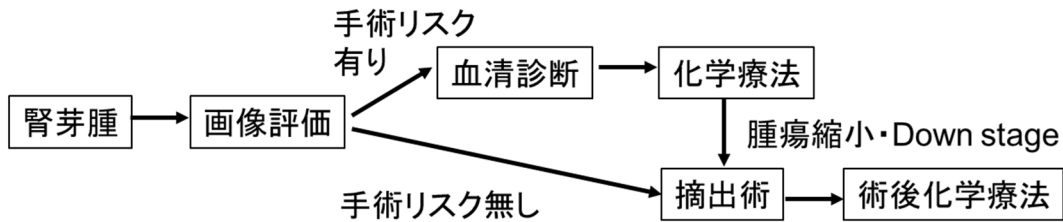
種々の悪性腫瘍で、血清中の遊離核酸 (遊離 DNA やマイクロ RNA (miRNA)) の上昇が認められ、腫瘍の血清診断の可能性が検討されているが、最近腎芽腫に特異的な血清 miRNA の存在が報告された (Ledwig M, et al: Pediatr Blood Cancer 62: 1360-67, 2015, de Carvalho IN et al: Med Oncol 33: 49, 2016)。また、最近血清遊離 DNA が種々の担癌患者で健常人より増加していることが報告されている (Diaz LA et al: J Clin Oncol 32: 579 - 586, 2014)。このような血清中の遊離核酸による悪性腫瘍の血清診断は "liquid biopsy" と呼ばれ、最近注目されているが、我々はこれに着目し、もしこれによって腎芽腫と診断できれば、画像上手術リスクの高い腫瘍では生検せずに血清診断にて腎芽腫と診断し、直ちに化学療法を開始、腫瘍を縮小させて安全に摘出術を行うことが可能と考えられた。

### 2. 研究の目的

腎芽腫の手術リスクに関して系統的に検討した報告はまだなく、腫瘍径との関連などが、散発的に報告されている程度である。また、腎芽腫の血清診断に関しても、まだ miRNA の有用性を示唆する報告が散見される程度であり、血清遊離核酸の検出による診断 (いわゆる、liquid biopsy) の臨床応用は未だ行われていない。

本研究の目的は、腎芽腫の術前画像を検討し、手術リスクに関連する画像所見を明らかにするとともに、腎芽腫患者の血清中の mRNA レベルを検討し、診断への応用の可能性を検討することである。本研究の成果が臨床応用されれば、画像上手術リスクの高い患者では血清診断にて悪性腫瘍と診断できれば生検せずに直ちに化学療法を開始し、腫瘍を縮小させてから安全に摘出術を行う、図 1 に示すような全く新しい治療方針が確立できる。これにより、手術の安全性向上、術後の化学療法、放射線治療の軽減が期待できる。

図1 限局性腎芽腫に対する新しい治療方針（案）



### 3. 研究の方法

#### 腎芽腫の手術リスクに関与する画像因子の検討

兵庫医科大学、大阪大学及び大阪府立母子保健総合医療センター、大阪市立総合医療センター等の関連施設にて過去10年間で経験した腎芽腫症例を対象に、後方視的研究として実施する。各施設にてIRBを取得後、手術に関する項目（手術時間、出血量、全摘の有無、術中腫瘍破裂の有無、術後合併症の有無）、術前の画像所見（腫瘍径（縦、横、高さ）、下大静脈、大動脈等大血管との関係、周囲臓器（肝臓や脾臓）との関連、リンパ節転移の有無、対側進展の有無椎体）、身長・体重、晩期合併症の有無などに関して調査を行う。

画像所見に関しては、計測の方法を詳述したマニュアルを作成し、それによって各施設にて計測を依頼するか、もしくは画像診断データをCDにて送付してもらい、兵庫医科大学にて計測する。計測する項目の例と、CT画像による、画像因子の計測例を図2に示す。症例を手術リスク（+）群（摘出不能症例と術中腫瘍破裂（被膜破綻）症例）、手術リスク（-）群に分け、両群間でどのような画像診断項目に差異があるかを多変量解析等ですることにより、手術リスクに関与する画像因子を検討する。また、術後合併症発症との関連についても検討する。手術時間、術中出血量と画像診断項目に差異があるかを検討し、手術リスクと画像因子の関連を多変量解析などで解析する。

図2 CTによる画像パラメーターの計測例



#### 腎芽腫の診断に有用な血清遊離核酸の検討

最近、Ludwigらは、腎芽腫患者の血清中のmiRNAを14種類検討した結果、miRNA-130b-3p, 1-00-5p, -143-3pの3種が腎芽腫の血清診断に最も有用であったと報告している(Ledwig M, et al: Pediatr Blood Cancer 62: 1360-67, 2015)。しかし、本邦の腎芽腫に関する血清miRNAの検討した報告はまだない。そこで、これらの血清miRNAの検出が、本邦の腎芽腫において術前診断に使用可能か否かを検討するため、兵庫医科大学小児外科及び大阪大学小児外科と、それらの関連施設にて新規に治療を行う腎芽腫症例を対象に、前向き臨床研究として術前の血清miRNA値を計測する。また、同時に血清遊離DNAについても定量を行い、データを集積する。

実際の測定手順の概略は以下に示すとおりである。

- (ア) 腎芽腫症例の診断時に、血清 1 ml を採取して -20℃ にて凍結し、保存する。保存した血清を miRNA 測定施設に送付し、測定施設に検体を集積する。
- (イ) 当初は、Ledwig M らが、腎芽腫の血清診断に最も有用であったと報告した、miRNA-130b-3p, 1-00-5p, -143-3p の 3 種に関して検討を行う予定であるが、今後腎芽腫に関連が予想される miRNA を順次追加して検討する予定である。
- (ウ) 測定法は Ledwig M らの報告に準じて行う。まず miRNeasy Serum/Plasma kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて、血清から miRNA を含む total RNA を精製する。次に、miScript II RT kit (Qiagen) 及び、miScript SYBR1-Green PCR Kit (Qiagen) を用い、各 miRNA に特異的なプライマーを用いて、定量的 Real-time PCR を行い、各 miRNA の定量を行う。定量化の内部標準には Spike-In cel-miR-39 または、miScript PCR Controls (Qiagen) を用い、これとの比率を計測する。
- (エ) 良性疾患の患児から、インフォームを得たうえで血清を採取し、コントロールとして保存する。これらの血清を用いて血清 miRNA と遊離 DNA の測定を行い、これらが腎芽腫に特異的に上昇するかどうかを解析することにより、腎芽腫の血清診断への応用の可能性を検討する。

#### 4. 研究成果

##### 腎芽腫の手術リスクに關与する画像因子の検討

2000 年から 2015 年の間に治療された腎芽腫患者 29 人を対象に、研究を行った。

患者の手術記録と CT スキャンの画像結果が収集し、後方視的に分析した。腫瘍の大きさ (a : 深さ、b : 幅、c : 高さ)、体の大きさ (A : 深さ、B : 幅)、腫瘍の面積、体積、太い血管との接触、および対側の広がり进行评估し、それらの關係进行评估し、手術時間、手術時の出血量、手術リスク (切除不能または腫瘍の流出) を統計的に評価した。

##### 1. 手術時間と腫瘍の大きさの關連

	相関係数		相関係数
・ 腫瘍縦径 a	0.5097**	a/A	0.2866
・ 腫瘍横径 b	0.4821**	b/B	0.4206*
・ 高さ c	0.4370*	c/H	0.1475
・ ab	0.5160**	ab/AB	0.3764*
・ abc	0.4462*	abc/BW	0.1825
・	* P < 0.05	** P < 0.01	

手術時間は、腫瘍径、断面積、および体積と有意に相關した。

## 2. 体重当たりの出血量と腫瘍の大きさの関連

	相関係数		相関係数
・ 縦径 a	0.6755**	a/A	0.4266*
・ 横径 b	0.6045**	b/B	0.5028**
・ 高さ c	0.5844**	c/H	0.2664
・ ab	0.6867**	ab/AB	0.5193**
・ abc	0.7955**	abc/BW	0.4852**

出血量、腫瘍径、断面積、および体積と有意に相関した。

## 3. 腹部大動脈または下大静脈との接触、および正中線を超えた対側への腫瘍進展は、手術のリスクがある患者で有意に多かった。

	圧排なし	圧排あり
OP リスクあり	1	6
OP リスクなし	13	9

カイ二乗検定： P= 0.038

	正中越えない	正中越える
OP リスクあり	0	7
OP リスクなし	11	11

カイ二乗検定： P = 0.0176

以上より、腫瘍の断面積、体積、大きな血管との接触、および対側の広がり、ウィルムス腫瘍患者の手術リスクを予測するのに有用であることが示唆され、巨大な腎芽腫の治療戦略として術前化学療法を行うかどうかの決定や、手術リスクの予測に有用と考えられた。

### 腎芽腫の診断に有用な血清遊離核酸の検討

研究開始後に、COVID-19 のパンデミックのため多施設での共同研究ができなくなり、共同研究施設の倫理審査や検体収集が当初の予定より大幅に遅れたため、検体数が 10 例以上集まることをしていたが、結局 3 例分しか集められなかった。3 例に介して解析を行ったが、十分 miRNA の上昇を検出することはできず、前年ながら優位な結果をだせなかった。

今後は検体数確保のため、日本小児がん研究グループ腎腫瘍委員会と連携して、全国的な多施設共同研究 (UMBRELLA-J) を開始したが、この研究の中で血清の集積を行い、近い将来再度腎芽腫の診断に有用な血清遊離核酸の検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 大植孝治	4. 巻 別冊腎臓症候群II
2. 論文標題 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】腫瘍性腎疾患 Wilms腫瘍(腎芽腫)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 328-331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 大植孝治	4. 巻 52
2. 論文標題 【最新のリスク・重症度分類に応じた治療】腎芽腫	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 461-465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 大植孝治	4. 巻 36
2. 論文標題 小児がん診療における放射線科の関り	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児放射線学会雑誌	6. 最初と最後の頁 18-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Jackson TJ, Brisse HJ, Pritchard-Jones K, Nakata K, Morosi C, Oue T, Irtan S, Vujanic G, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, Chowdhury T	4. 巻 69
2. 論文標題 How we approach paediatric renal tumour core needle biopsy in the setting of preoperative chemotherapy: A Review from the SIOP Renal Tumour Study Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e29702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.29702	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 Hol JA, Jewell R, Chowdhury T, Duncan C, Nakata K, Oue T, Gauthier-Villars M, Littooi AS, Kaneko Y, Graf N, Bourdeaut F, van den Heuvel-Eibrink MM, Pritchard-Jones K, Maher ER, Kratz CP, Jongmans MCJ	4. 巻 153
2. 論文標題 Wilms tumour surveillance in at-risk children: Literature review and recommendations from the SIOP-Europe Host Genome Working Group and SIOP Renal Tumour Study Group	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Cancer	6. 最初と最後の頁 51-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2021.05.014	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 Koshinaga T, Takimoto T, Okita H, Tanaka Y, Inoue E, Oue T, Nozaki M, Tsuchiya K, Haruta M, Kaneko Y, Fukuzawa M.	4. 巻 61
2. 論文標題 Blastemal predominant type Wilms tumor in Japan: Japan Children's Cancer Group	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 351-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13811	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 Nakata K, Williams R, Kinoshita Y, Koshinaga T, Moroz V, Al-Saadi R, Vujanic G, Oue T, Pritchard-Jones K	4. 巻 68
2. 論文標題 Comparative analysis of the clinical characteristics and outcomes of patients with Wilms tumor in the United Kingdom and Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e29143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.29143	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 Oue T, Fukumoto K, Souzaki R, Takimoto T, Koshinaga T;	4. 巻 35
2. 論文標題 Factors responsible for stage III disease in patients with Wilms tumor enrolled in the JWITS-2 study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int	6. 最初と最後の頁 1095-1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04531-z	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 Fajardo RD, van den Heuvel-Eibrink MM, van Tinteren H, Spreafico F, Acha T, Bergeron C, de Camargo B, Oldenburger F, Rbe C, Oue T, Vokuhl C, de Krijger RR, Vujanic G, Sebire N, Coulomb-L'Hermine A, Collini P, Gandola L, Pritchard-Jones K, Graf N, Janssens GO, van Grotel M	4. 巻 67
2. 論文標題 Is radiotherapy required in first-line treatment of stage I diffuse anaplastic Wilms tumor? A report of SIOP-RTSG, AIEOP, JWiTS, and UKCCSG	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e28039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.28039	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 Koshinaga T, Takimoto T, Oue T, Okita H, Tanaka Y, Nozaki M, Tsuchiya K, Inoue E, Haruta M, Kaneko Y, Fukuzawa M	4. 巻 65
2. 論文標題 Outcome of renal tumors registered in Japan Wilms Tumor Study-2 (JWiTS-2): A report from the Japan Children's Cancer Group (JCCG)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e27056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.27056	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 Jackson Thomas J., Brisse Herve J., Pritchard Jones Kathy, Nakata Kayo, Morosi Carlo, Oue Takahara, Irtan Sabine, Vujanic Gordan, van den Heuvel Eibrink Marry M., Graf Norbert, Chowdhury Tanzina, SIOP RTSG Biopsy Working Group	4. 巻 69
2. 論文標題 How we approach paediatric renal tumour core needle biopsy in the setting of preoperative chemotherapy: A Review from the SIOP Renal Tumour Study Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e29702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.29702	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 大植 孝治	4. 巻 1
2. 論文標題 腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】腫瘍性腎疾患 Wilms腫瘍(腎芽腫)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床別冊腎臓症候群	6. 最初と最後の頁 328-331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 大植 孝治	4. 巻 57
2. 論文標題 小児腎腫瘍の国際共同試験の現状と今後	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 92～95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.57.92	査読の有無 無
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 大植孝治	4. 巻 56
2. 論文標題 腎腫瘍におけるInitial Surgical Interventionに関する最近の話題	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 113-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 大植孝治	4. 巻 51
2. 論文標題 腎芽腫手術のリスク評価	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 487-489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Que T, Fukumoto K, Souzaki R, Takimoto T, Koshinaga T	4. 巻 35
2. 論文標題 Factors responsible for stage III disease in patients with Wilms tumor enrolled in the JWITS-2 study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1095-1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04531-z	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6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大植 孝治, 澤田 明久, 越永 従道
2. 発表標題 小児がんの国際共同臨床試験の現状と課題 小児腎腫瘍の国際共同臨床試験の現状と今後
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大植 孝治, 越永 従道, 木下 義晶, 中田 佳世
2. 発表標題 小児腎腫瘍に関する日英間の疫学比較研究における学会データ利用について
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大植 孝治, 越永 従道, 福本 弘二, 宗崎 良太
2. 発表標題 小児悪性固形腫瘍に対する initial surgical interventionのあり方 腎腫瘍におけるInitial Surgical Interventionに関する最近の話題
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大植孝治
2. 発表標題 小児がん診療における放射線科の関り
3. 学会等名 第55回日本小児放射線医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大植 孝治, 福本 弘二, 宗崎 良太, 越永 従道
2. 発表標題 JWiTS-2に登録された腎芽腫における病期IIIに関わる要因の検討
3. 学会等名 日本小児外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takaharu Oue
2. 発表標題 Clinical trials of Wilms Tumor
3. 学会等名 International Symposium of Pediatric Surgical Research (招待講演) (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	奥山 宏臣 (Okuyama Hiroomi)  (30252670)	大阪大学・医学系研究科・教授  (14401)	
研究分担者	臼井 規朗 (Usui Noriaki)  (30273626)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター (研究所)・その他部局等・副院長  (84408)	
研究分担者	米田 光宏 (Yoneda Akihiro)  (30372618)	地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター (臨床研究センター)・臨床研究センター・部長  (84427)	

6. 研究組織（つづき）

	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	銭谷 昌弘  (Zenitani Masahiro)  (40643531)	兵庫医科大学・医学部・非常勤講師    (34519)	
研究分担者	谷 岳人  (Tani Gakuto)  (60467561)	兵庫医科大学・医学部・助教    (34519)	

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