

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08998

研究課題名(和文) 脳腫瘍幹細胞の微小環境制御に基づいたprecision medicineの展開

研究課題名(英文) Development of precision medicine to control the microenvironment in glioma stem cells.

研究代表者

阿部 竜也 (Abe, Tatsuya)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：40281216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：悪性神経膠腫が治療抵抗性を獲得する原因として、さまざまな要因が考えられているが、我々は微小環境、中でも低酸素環境と腫瘍幹細胞に注目し、悪性神経膠腫の患者検体から腫瘍幹細胞株を単離・樹立し、低酸素環境における遺伝子変化を検討した。腫瘍幹細胞は、瘍幹細胞は微小環境下で多様性を獲得すること、腫瘍幹細胞が腫瘍微小環境を利用する分子機構などが分かってきた。そのような中、腫瘍幹細胞の非対称分裂の分子機構を検索し、またN-mycの発現を抑制するNDRG1遺伝子に着目することで、膠芽腫の新たな治療法の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性脳腫瘍は予後不良な疾患である。これまで様々な治療が行われてきたが、極めて治療抵抗性である。そこで、我々は腫瘍幹細胞株を単離・樹立していく過程で、NDRG1遺伝子に着目し研究を推進させた。この遺伝子は膠芽腫の予後を左右する因子でありこれまででない切り口での治療法開発に結び付く可能性を見出したことは、将来の治療発展に新展開をもたらすことが期待でき、学術的意義は極めて高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Malignant glioma showed treatment resistance due to various factors including hypoxic microenvironment and glioma stem cells. We isolated glioma stem cells in patients with glioblastoma (GBM) and examined the genetic changes under hypoxic condition. We found the gaining diversity under microenvironment and possible novel mechanism to utilize microenvironment in glioma stem cells. Above all, we examined both molecular mechanism of asymmetric cell division in glioma stem cells and NDRG1-dependent antitumor effects, suggesting the clinical benefits of NDRG1-targeted therapeutics against GBM.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍 遺伝子 治療 微小環境制御 幹細胞 precision medicine 非対称分裂 NDRG1

1. 研究開始当初の背景

原発性脳腫瘍は形態学的に多彩な像を示し、組織分類も非常に複雑で多岐に富む。国際的には腫瘍の形態学、細胞学、分子遺伝学、免疫組織学的特徴、特に遺伝子診断と組織診断を統合化した新 WHO 分類へと移行した。低悪性度神経膠腫は段階的に悪性化していく腫瘍であり、腫瘍が発生し進行していく中で遺伝子異常が蓄積していくことが知られているが、2009年に約80%の低悪性度神経膠腫は*IDH1*または*IDH2*の変異を持つことが分かった。一方、小児正中線上の脳腫瘍ではヒストン蛋白の一種である H3F3A の変異や、初発より膠芽腫で発症した成人症例では *PI3K(EGFR,PI3K,PTEN)*、*TP53*、*Rb pathway*などが関与しており、同じ組織型でも遺伝子異常は大きく異なっている。

近年、脳腫瘍細胞の薬剤抵抗性、放射線抵抗性、再発時の腫瘍原性、全ての統一的な原因になっているものとして、自身はほとんど増殖することなく、大量の腫瘍細胞を供給する脳腫瘍幹細胞の存在が指摘されている。これまで樹立できた脳腫瘍細胞株や幹細胞株では *IDH* の変異が見られなかったが、共同研究者である MGH の脇本浩明博士らは *IDH* 変異のある幹細胞株樹立に成功した (Clin Cancer Res. 2014, Cancer Cell, 2015)。また、我々は脳幹腫瘍の患者検体より、ヒストン蛋白 K27M 遺伝子異常を有する幹細胞株 Saga027 細胞樹立に成功している。腫瘍を取り巻く微小環境が、腫瘍の増殖や悪性化に関与することが指摘されているが、同一組織内における腫瘍微小環境の多様性が、腫瘍の難治性・治療抵抗性に繋がる腫瘍細胞自身の多様性創出にも関与していることが報告されている。実際、腫瘍幹細胞周囲にあって、腫瘍幹細胞の生存・分裂に関与するニッチ細胞が存在する。ニッチ細胞は酸素を供給する血管の細胞、腫瘍の間を埋める間質細胞、免疫細胞、そして娘細胞であるがん細胞からなり、腫瘍幹細胞が維持される分子機構の解明も進んでいる。そこで根治を目指した治療法開発には、腫瘍の微小環境を解明し、それに基づく革新的な治療法開発が不可欠となる。

このような背景のもと、患者検体から得られたさまざまな脳腫瘍幹細胞を用いて、脳腫瘍幹細胞のゲノム異常に基づいた微小環境を検討し、ゲノム異常と微小環境をターゲットにした precision medicine を実現するという発想に至った。

2. 研究の目的

腫瘍組織の中には腫瘍幹細胞が存在し、近年、腫瘍幹細胞が一度の細胞分裂で同じ腫瘍幹細胞と分化が進んだ細胞を生み出す『非対称分裂』をすることが報告されている。また、DNA メチル化は遺伝子転写の重要な調節装置であり、異常 DNA メチル化は、がん抑制遺伝子のプロモーター領域に作用し転写を抑制する主要なエピジェネティック修飾の 1 つであり、多くのヒト悪性腫瘍と関連している。腫瘍幹細胞は、非対称分裂と対称分裂を使い分け、ゲノムに加えエピゲノムな変化を生じ、自己複製能と多分化能のバランスをとり、様々な環境に適応している。それが腫瘍形成や増殖、さらには放射線治療や薬物治療に対する抵抗性に深く関わっている。

近年、正常組織はごく少数の組幹細胞を頂点としたヒエラルキーを持った細胞集団から構成されることが分かり、腫瘍組織でも同様にヒエラルキーの頂点にある腫瘍幹細胞と、そこから派生する腫瘍前駆細胞、さらに分化した腫瘍幹細胞から構成されている。これらの複数の腫瘍幹細胞を中心とする腫瘍細胞集団は、それぞれ異なる腫瘍幹細胞ニッチ (微小環境) により制御を受けている。いくつかはニッチを必要とせずに腫瘍細胞集団として自立的に増殖すると考えられる一方、ニッチ依存的に増殖する腫瘍細胞集団も存在し、腫瘍の増大や縮小をコントロールしていると考えられている。

3. 研究の方法

低酸素、サイトカインなどの様々な細胞環境ストレスが治療抵抗性に及ぼす影響

各細胞株を正常および低酸素環境で培養し、遺伝子発現(c-MYC、MYCN)、腫瘍幹細胞マーカー(CD133)、低酸素関連因子(HIFs)などについて検討する。非対称性分裂に関する遺伝子として知られている *tripartite motif- containing protein* 群(*TRIM*群)の中で、MYCNに関連して報告のある *TRIM32*、膠芽腫で報告のある *TRIM3* について詳細に検討する。

腫瘍幹細胞の遺伝子相違が、細胞環境ストレスがゲノム・エピゲノムに及ぼす影響非対称分裂関連因子についての検討

非対称性分裂に関する遺伝子として知られている *tripartite motif- containing protein* 群(*TRIM*群)の中で、MYCNに関連して報告のある *TRIM32*、膠芽腫で報告のある *TRIM3* などについて検討する。細胞株を正常酸素状態(21% O₂)と低酸素状態(1% O₂)で培養する。それぞれの細胞株から mRNA を抽出し qRT-PCR で mRNA の発現量を定量化、蛋白を抽出し、CD133、HIF-1、c-MYC、MYCN、Trim32、Trim3 について Western blotting を行う。更には、非対称分裂像を蛍光免疫染色(Indirect immunofluorescence法を用いて、fluorescence microscopeにて観察し、分裂機構(使用抗体: -Tubulin、Pan-Cadherin、NuMA、DAPI、ODF2)を可視化する。また、メチル化解析を行うとともに、メチル化阻害剤の効果について腫瘍細胞株間の相違を比較検討する。

脳腫瘍幹細胞をターゲットにした、NDRG1 の治療標的としての有用性の評価

NDRG1 は、様々ながん種において腫瘍増殖や血管新生、転移を抑制することが報告されており、神経組織を含む様々な組織・器官の分化に関与し、がん遺伝子として知られる N-myc や c-Myc によって負に制御される遺伝子である。さらに、GBM を含む Glioma 患者においても NDRG1 が高発現している患者は生存期間が長いことが報告されているが、NDRG1 が GBM の進展に関する詳細な機序は解明されていないことから、詳細な検討を行う。

4. 研究成果

非対称分裂についての検討

腫瘍幹細胞が一度の細胞分裂で同じ腫瘍幹細胞と分化が進んだ細胞を生み出す『非対称分裂』をすることが報告されている。腫瘍幹細胞は、非対称分裂と対称分裂を使い分けることで、幹細胞性の維持と腫瘍組織の不均一性のバランスをとり、様々な環境に適応する。それが腫瘍形成や増殖、さらには放射線治療や薬物治療に対する抵抗性に深く関わっている。分裂機構を制御して、腫瘍組織から腫瘍形成能を有する腫瘍幹細胞をできる限り排除し、より分化した細胞集団に導くことが有効な治療法のひとつと考えられる。Glioma stem-like cell: GSLC の幹細胞性の維持に TGF- β が関与し、TGF- β 阻害剤が GSLC の腫瘍形成能を著しく阻害することが報告されている。一方で同じく TGF- β ファミリーに属する骨形成因子 Bone morphogenetic protein 4: BMP4 は GSLC の腫瘍形成能を低下させることが報告されている。その機序については未解明な部分が多い。そこで我々は、BMP4 存在下での腫瘍幹細胞の分裂機構について検討した。スフェア培養した GSLC に BMP4 を作用させたところ、代表的な神経幹細胞の細胞表面マーカーである CD133 の発現が低下した。さらに細胞分裂時の CD133 の分布を蛍光顕微鏡で観察すると、GSLC の非対称分裂が誘発されていることが分かった。

脳腫瘍幹細胞における NDRG1 遺伝子を分子標的とした治療法の開発

NDRG1 発現は患者予後に正に相関することが分かり、NDRG1 遺伝子の抑制は膠芽腫細胞増殖を亢進し、GSK3、AKT/S6 活性を促進することを見出した。この効果は GSK3 阻害剤で相殺されることも分かった。また、NDRG1 過剰発現は GSK3、AKT/S6 活性や細胞周期進行、増殖を抑制しすることが分かり、NDRG1 は GSK3 の、GSK3 によるリン酸化は NDRG1 の安定性を低下させた。更に Differentiation inducing factor-1 (DIF-1) は NDRG1 発現を誘導し、同所移植腫瘍の増殖を抑制することを報告した。以上のことより、NDRG1 は GSK3 を介し、生存/増殖や細胞周期に関わるシグナルを抑制し、膠芽腫細胞の増殖を抑制する。更に DIF-1 は血液脳関門を通過することが可能であり、DIF-1 を用いた NDRG1 標的は新たな有効な膠芽腫治療になり得ることを報告した。

本研究の主な要旨は、下記に掲載された。

Koguchi M, Nakahara Y, Ito H, Wakamiya T, Yoshioka F, Ogata A, Inoue K, Masuoka J, Izumi H, **Abe T** BMP4 induces asymmetric cell division in human glioma stem-like cells. *Oncol Lett.* 19:1247-1254, 2020

Ito H, Watari K, Shibata T, Miyamoto T, Murakami Y, Nakahara Y, Izumi H, Wakimoto H, Kuwano M, **Abe T**, Ono M Bi-directional regulation between NDRG1 and GSK3 β controls tumor growth and is targeted by differentiation inducing factor-1 in glioblastoma. *Cancer Res* 80:234-248, 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Koguchi Motofumi, Nakahara Yukiko, Ito Hiroshi, Wakamiya Tomihiro, Yoshioka Fumitaka, Ogata Atsushi, Inoue Kohei, Masuoka Jun, Izumi Hideki, Abe Tatsuya	4. 巻 19
2. 論文標題 BMP4 induces asymmetric cell division in human glioma stem-like cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1247-1254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2019.11231	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 Ito Hiroshi, Watari Kosuke, Shibata Tomohiro, Miyamoto Tomofumi, Murakami Yuichi, Nakahara Yukiko, Izumi Hiroto, Wakimoto Hiroaki, Kuwano Michihiko, Abe Tatsuya, Ono Mayumi	4. 巻 80
2. 論文標題 Bidirectional Regulation between NDRG1 and GSK3 Controls Tumor Growth and Is Targeted by Differentiation Inducing Factor-1 in Glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 234 ~ 248
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/0008-5472.CAN-19-0438	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 Ogata Atsushi, Wakamiya Tomihiro, Nishihara Masashi, Tanaka Tatsuya, Mizokami Taichiro, Masuoka Jun, Momozaki Nobuaki, Sakata Shuji, Irie Hiroyuki, Abe Tatsuya	4. 巻 21
2. 論文標題 Association between Pericytes in Intraplaque Neovessels and Magnetic Resonance Angiography Findings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1980 ~ 1980
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21061980	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 Ogata Atsushi, Suzuyama Kenji, Ebashi Ryo, Takase Yukinori, Inoue Kohei, Masuoka Jun, Yoshioka Fumitaka, Nakahara Yukiko, Abe Tatsuya	4. 巻 161
2. 論文標題 Association between extracranial internal carotid artery tortuosity and thromboembolic complications during coil embolization of anterior circulation ruptured aneurysms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 1175 ~ 1181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00701-019-03903-7	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 -

1. 著者名 Ogata A, Oho K, Matsumoto N, Masuoka J, Inoue K, Koguchi M, Yoshioka F, Abe T.	4. 巻 161
2. 論文標題 Stabilization of vulnerable carotid plaques with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 597-600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-019-03825-4	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 Ogata Atsushi, Oho Kazuhiko, Matsumoto Noriaki, Masuoka Jun, Inoue Kohei, Koguchi Motofumi, Yoshioka Fumitaka, Abe Tatsuya	4. 巻 161
2. 論文標題 Stabilization of vulnerable carotid plaques with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 597 ~ 600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00701-019-03825-4	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 Ebashi Ryo, Ogata Atsushi, Nishihara Masashi, Inoue Kohei, Yoshioka Fumitaka, Takase Yukinori, Masuoka Jun, Yakushiji Yusuke, Irie Hiroyuki, Hara Hideo, Abe Tatsuya	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Significance of simulated conventional images on dual energy CT after endovascular treatment for ischemic stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of NeuroInterventional Surgery	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/neurintsurg-2018-014486	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 Koguchi Motofumi, Nakahara Yukiko, Ebashi Ryo, Ogata Atsushi, Shimokawa Shoko, Masuoka Jun, Abe Tatsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Status epilepticus induced by treatment with dopamine agonist therapy for giant prolactinoma: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-018-1939-x	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 Fujii Yuka, Mizoguchi Yoshito, Masuoka Jun, Matsuda Yayoi, Abe Tatsuya, Anzai Keizo, Kunitake Yutaka, Tateishi Hiroshi, Inaba Takayoshi, Murakawa Toru, Kato Takahiro A., Monji Akira	4. 巻 20
2. 論文標題 Cushing's Syndrome and Psychosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Primary Care Companion For CNS Disorders	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4088/PCC.18br02279	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 Yoshioka Fumitaka, Shimokawa Shoko, Masuoka Jun, Izaki Tomoko, Nakahara Yukiko, Kawashima Masatou, Sakata Shuji, Abe Tatsuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Extensive spinal epidural immature teratoma in an infant: case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Pediatrics	6. 最初と最後の頁 411 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2018.4.PEDS17676	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 Tanaka Tatsuya, Ogata Atsushi, Masuoka Jun, Mizokami Taichiro, Wakamiya Tomihiro, Nakahara Yukiko, Inoue Kohei, Shimokawa Shoko, Yoshioka Fumitaka, Momozaki Nobuaki, Sakata Shuji, Abe Tatsuya	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Possible involvement of pericytes in intraplaque hemorrhage of carotid artery stenosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2018.1.JNS171942	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 Kayama Takamasa, Japan Clinical Oncology Group 他	4. 巻 36
2. 論文標題 Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 3282 ~ 3289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.2018.78.6186	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 Wakabayashi Toshihiko、Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG) 他	4. 巻 138
2. 論文標題 JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 627 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-018-2831-7	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7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Koguchi Motofumi、Nakahara Yukiko、Ito Hiroshi、Wakamiya Tomihiro、Yoshioka Fumitaka、Ogata Atsushi、Inoue Kohei、Masuoka Jun、Izumi Hideki、Abe Tatsuya
2. 発表標題 BMP4 induces asymmetric cell division in human glioma stem-like cells
3. 学会等名 Society of Neurooncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abe T. 1), Morisaki I.2), Momii Y2), Fudaba H.2), Fujiki M.2), Koguchi M. 1), Ito H 1),Wakamiya T. 1),Wakimoto H.3) Nakahara Y. 1)
2. 発表標題 Hypoxic Microenvironment Detected by FRP-170 PET May Induce the Expression of Drug Resistance Genes in the Patient with Glioblastoma .
3. 学会等名 23rd ANNUAL SCIENTIFIC MEETING AND EDUCATION DAY OF THE SOCIETY FOR NEURO-ONCOLOGY (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 劉 軒(Xuan Liu),田中 達也,桃崎 宣明,緒方 敦之,増岡 淳,阿部 竜也
2. 発表標題 The efficacies and indication of direct carotid artery puncture for endovascular thrombectomy
3. 学会等名 日中脳神経外科連盟第2回学術集会(第10回日中友好脳神経外科学会)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 寛1、渡 公佑2、村上 雄一2,3、柴田 智博2、阿部 竜也1、小野 眞弓2
2. 発表標題 NDRG1 を標的としたグリオブラストーマのGSK3 /AKT/S6 活性制御による新規治療研究
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 寛1,2、渡 公佑2、村上 雄一2,3、柴田 智博2、桑野 信彦3、阿部 竜也1、小野 眞弓2
2. 発表標題 NDRG1 を標的としたGSK3 /AKT/S6シグナル阻害を介するグリオブラストーマ治療研究
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高口 素史1、泉 秀樹2、伊藤 寛1、吉岡 史隆1、井上 浩平1、緒方 敦之1、高瀬 幸徳1、下川 尚子1、中原 由紀子1、増岡 淳1、阿部 竜也1
2. 発表標題 BMP4 signaling はGlioma stem-like cell の非対称分裂を誘導し幹細胞性を阻害する
3. 学会等名 第36回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方 敦之1、若宮 富浩1、西原 正志2、田中 達也1,3、溝上 泰一朗4、増岡 淳1、中原 由紀子1、下川 尚子1、高瀬 幸徳1、井上 浩平1、吉岡 史隆1、桃崎 宣明1、坂田 修治4、阿部 竜也1
2. 発表標題 頸動脈プラーク内新生血管のペリサイトと放射線学的プラーク診断の関連性
3. 学会等名 第5回日本心血管脳卒中学会学術集会
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
研究 分担者	増岡 淳 (Masuoka Jun) (50359949)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	
研究 分担者	中原 由紀子 (Nakahara Yukiko) (50380770)	佐賀大学・医学部・講師 (17201)	

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
---------	---------