

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03529

研究課題名(和文)「高乳酸」シグナルによって形成されるがん免疫環境を打破する画期的治療法の開発

研究課題名(英文) Development of breakthrough therapies against hyper lactic acid signaling in cancer immune microenvironment

研究代表者

井上 徳光 (Inoue, Norimitsu)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：80252708

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、これまでに、世界に先駆けて、単なる解糖系の終末代謝産物であると考えられていたがんから放出される乳酸が、がんの異常な免疫環境を形成するのに関与する事を発見してきた。今回、乳酸による免疫細胞に対する効果として、B細胞において、乳酸によるヒストンH3K27のアセチル化が亢進し、Breg細胞数を増加させ、IL-10産生を増強した。また、乳酸によるTLR刺激依存的なIL-23/IL-17経路の亢進に関わるシグナル経路を明らかにするために、CRISPR/Cas9ライブラリーをスクリーニングし、5つの遺伝子を同定した。今後、乳酸シグナル経路の全容を解明し、がんの進展への関与を明らかにする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの代謝の変化は、がんの大きな特徴の1つであり、がんの環境を作り出すのに大きく関与している。それゆえ、第4の治療として確立された免疫チェックポイント阻害剤の効果を左右すると考えられる。我々は、解糖系の終末代謝産物であると考えられていたがんから放出される乳酸が、免疫細胞の機能に大きく影響を与える事を明らかにしており、今回、そのシグナル経路の一部を同定した。本研究は、がんの代謝の変化を標的にした第2、第3のがん免疫療法開発のために貢献できる研究となると考えられる。

研究成果の概要(英文)： We have previously discovered that tumor-secreted lactic acid, which has been thought to be simply a terminal metabolite of glycolysis, is involved in the formation of an abnormal immune environment around tumor. In this study, we found that lactic acid enhanced acetylation of histone H3K27 in B cells, increased the number of Breg cells, and enhanced IL-10 production. To elucidate the signaling pathways involved in the TLR signal-dependent enhancement of IL-23/IL-17 pathway by lactic acid, we screened CRISPR/Cas9 library and identified five genes. We will elucidate the entire lactic acid signaling pathway and clarify its involvement in cancer progression.

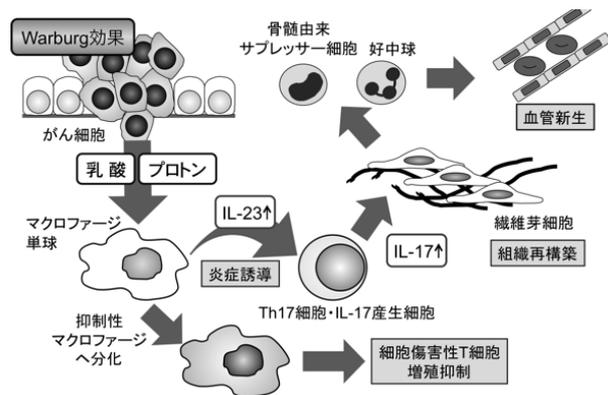
研究分野：がん免疫

キーワード：乳酸 ヒストン修飾 がんの微小環境 IL-23 IL-17 IL-10 Breg

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまでに、世界に先駆けて単なる解糖系の終末代謝産物であると考えられていたがんから放出される乳酸が、がんの異常な免疫環境を形成するのに関与する事を発見してきた。がんが代謝異常を示す事やがん組織に浸潤した免疫細胞が炎症を誘導し免疫を抑制する事は、Hanahan, D.と Weinberg, R.によって2011年にCell誌に発表されたHallmarks of Cancer: The next generationにおいて、がんの特徴として新たに加えられた。しかし、がんがどのようにそのような免疫環境を形成するかという問いに答えられる報告は少なく、まだまだ不明な点が多い。がんの微小環境には、がんの進展とともにたくさんの免疫細胞が集積していることが報告されており、多くのがんで共通の特徴である。免疫チェックポイント機構の解明やその阻害剤の開発によって、がんによる免疫抑制メカニズムの一端は確かにわかってきたが、その免疫細胞が、なぜ腫瘍組織内に集積して、腫瘍の進展を促進するのかその理由はよくわかっていない。

また、これまでに、IL-23が腫瘍の進展に大きく関与する事が報告されていたが、我々は、腫瘍細胞株の培養上清が、Toll-like receptor 2 (TLR2)のリガンド刺激によって誘導されるIL23p19 (IL23A)の発現を転写レベルで著しく促進する事を見つけ、その促進因子が乳酸である事を2008年に報告した(右図)。さらに、その後、IL-23の産生増強によって、Th17細胞やIL-17産生細胞からのIL-17産生が増加する事も示した。腫瘍におけるIL-23/IL-17経路の活性化は、線維芽細胞や内皮細胞に働き、がん組織の再構築に関与すると考えられる。さらに、乳酸は、HIF1αの活性化を介して、マクロファージのArginase Iを発現するM2様細胞に分化誘導を促進させ、抗がん免疫の抑制に働くことを明らかにした。また、すでに、我々は、未発表ながら、乳酸が、H3K27のアセチル化を特異的に促進する事を明らかにしている。これらの乳酸シグナルが、免疫細胞に対して大きな影響があることから、乳酸シグナルは、がんの微小環境形成に大きく関与していることが予想される。そこで、乳酸シグナルをを標的にした治療法をめざし、今回研究を開始した。



また、すでに、我々は、未発表ながら、乳酸が、H3K27のアセチル化を特異的に促進する事を明らかにしている。これらの乳酸シグナルが、免疫細胞に対して大きな影響があることから、乳酸シグナルは、がんの微小環境形成に大きく関与していることが予想される。そこで、乳酸シグナルをを標的にした治療法をめざし、今回研究を開始した。

2. 研究の目的

多くのがんに共通の性質である乳酸産生の亢進によって形成される異常な免疫環境の分子メカニズムを解明するために、乳酸シグナルの全容を解明し、それをターゲットにすることによって、がんの進展を促進する炎症の誘導と免疫抑制という一見相反する現象の両方を同時に標的とすることができる治療法を開発をめざす。乳酸シグナルの全容解明のために、今回、(1) 乳酸シグナルによるH3K27のアセチル化亢進メカニズムの解明 (2) 乳酸シグナル経路に関わる遺伝子のクローニング (3) 頭頸部がんにおけるFDG-PET/CTを用いた免疫状態の検討を行なった。

3. 研究の方法

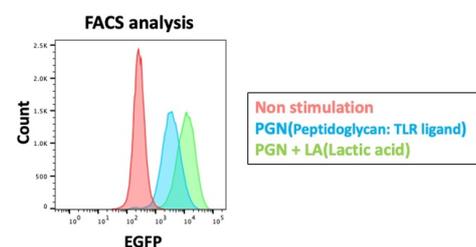
(1) 乳酸シグナルによるH3K27のアセチル化亢進メカニズムの解明

乳酸によるH3K27のアセチル化亢進メカニズムの解析を行うために、ヘルパーT細胞を解析するために開発されたMHC class IIに提示されたOvalbuminを認識するT細胞受容体を発現するマウスOT-IIマウスを用いて、どの細胞においてH3K27のアセチル化の亢進が誘導されるかをFACSで検討した。さらに、H3K27のアセチル化を誘導するシグナルがGPCRである可能性から、阻害剤による検討を行なった。また、サイトカイン産生に与える影響を調べるために、RNAseqを行い、乳酸によって誘導されるサイトカインの検討を行なった。

IL23Aプロモータープラスミド



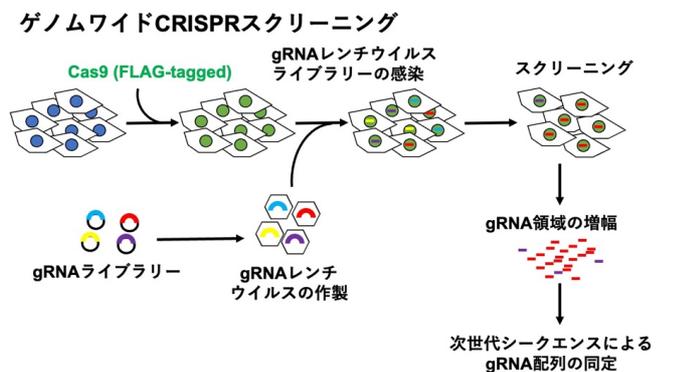
J774.1細胞 (マクロファージ細胞株)



(2) 乳酸シグナル経路に関わる遺伝子のクローニング

乳酸によるIL23A発現増強に関わる遺伝子を同定するために、EGFPの上流にIL23Aプロモーター領域のうち、乳酸応答部位を4個タンデムに繋いだプラスミドを作製し、マクロファージ細胞株J774.1細胞株に導入した。この細胞株で乳

酸応答性を確認したところ、TLR2 リガンドでの刺激に対して、乳酸を加えると、EGFP の発現が上昇することが明らかとなった。そこで、この細胞株を用いて、CRISPR/Cas9 を用いたゲノムワイド gRNA ライブラリースクリーニングを行なった (右図)。J774.1 細胞株に Cas9 を発現させ、そこに、gRNA レンチウイルスライブラリー (2 x10⁴ 遺伝子 約 1 x10⁵ 種類の gRNA を含む) を感染させた後、TLR2 リガンドおよび乳酸で刺激して、乳酸に応答しない細胞をセルソーターを用いて回収した。その細胞から gRNA 領域を PCR で増幅後、次世代シーケンスによって、濃縮された gRNA 領域から遺伝子を同定した。



(3) 頭頸部がんにおける FDG-PET/CT を用いた免疫状態の検討

FDG-PET/CT の指標のうち、pSUVmax, pSUVmean, pMTV, pTLG と末梢血の白血球数やその分画、CRP や組織におけるマクロファージの集積度を比較検討した。

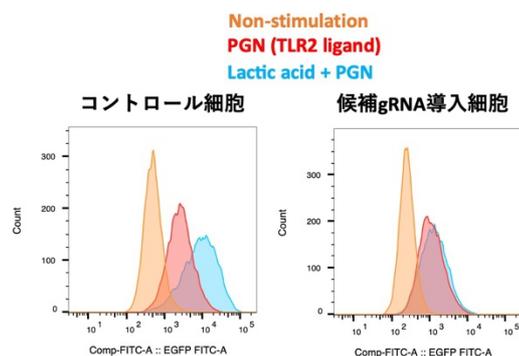
4. 研究成果

(1) 乳酸による B 細胞のヒストン H3K27 のアセチル化の誘導と IL-10 産生

我々は、乳酸が、転写をアクティブに調節する H3K27 を亢進することをこれまでに明らかにしてきた。そこで、どのような細胞が乳酸によって H3K27 のアセチル化を亢進するかを検討したところ、CD11b 陽性単球と B 細胞において亢進していたが、T 細胞では亢進は認められなかった。その他のヒストン修飾にも軽度の変化は認められたが、H3K27 のアセチル化が顕著であった。この B 細胞に対する H3K27 のアセチル化亢進は、CD40L-CD40 相互作用依存的であった。さらに、B 細胞に与える影響を解析するために、RNAseq を行なったところ、*Il10* が顕著に上昇し、*Breg* 細胞の割合が増加していた。それゆえ、乳酸は、IL-10 の産生を増強し、免疫応答を負に制御している可能性が示唆された。アセチル化の亢進や IL-10 の産生亢進は、G タンパク質共役受容体の下流タンパク質である EPAC1/2 の阻害剤で有意に抑制された。それゆえ、EPAC1/2 の阻害剤は、乳酸の効果を抑制し、担がん状態の免疫環境を改善する可能性が考えられた。本成果は、2021 年、2022 年のがん免疫学会で報告し、現在、論文を投稿準備中である。(Muraoka, S. et. al, Tumor-derived lactic acid promotes acetylation of Histone H3K27 and increases IL-10-producing B cells. *under preparation*)

(2) 乳酸シグナル経路に関わる遺伝子のクローニング

我々は、CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノムワイドスクリーニングの共同研究を、そのシステムの開発者の京都大学医生物学研究所の遊佐宏介教授とおこない、乳酸シグナル経路に関わる遺伝子のクローニングを行なった。その結果、乳酸に応答しない細胞を回収し、次世代シーケンサーによって gRNA 領域の配列を解読し、MAGeCK で解析をして、候補遺伝子を絞り込んだ。さらに、それらの中から、候補 gRNA を選び出し、再度、Cas9 を発現する J774.1 細胞株に導入したところ、右図に示すように 5 つの遺伝子が、再現よく、TLR2 リガンド刺激には応答するが、乳酸には応答しなくなった。これらの遺伝子に関して、今後、コンディショナルノックアウトマウスを作製して、個体レベルで、または細胞レベルで、腫瘍環境における機能を解析する予定で、すでに、マウスの作製を行なっている。



(3) 頭頸部がんにおける FDG-PET/CT を用いた免疫状態の検討

頭頸部がんにおいて、FDG-PET/CT の指標と免疫状態の解析を行なった。pSUVmax と pSUVmean は、糖の取り込みの高い腫瘍を示し、pMTV と pTLG は、腫瘍の大きさを反映していると考えられた。がん患者の末梢の白血球数とくに好中球数や CRP は、どの指標とも有意な差が観察された。さらに、組織中における M2 マクロファージのマーカーの CD163 と汎マクロファージのマーカーである CD68 の比 CD163/CD68 を FDG-PET/CT の指標で比較したところ、pSUVmax と pSUVmean の高い症例は、CD163/CD68 が高い傾向を示した。すなわち、解糖系が亢進し、Warburg 効果が進行した腫瘍は、M2 マクロファージの比率が高い傾向があることが示された (Ohashi et al, 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 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ohashi, T., Terasawa, K., Aoki, M., Akazawa, T., Shibata, H., Kuze, B., Asano, T., Kato, H., Miyazaki, T., Matsuo, M., Inoue N., Ito, Y.	4. 巻 47
2. 論文標題 The importance of FDG-PET/CT parameters for the assessment of the immune status in advanced head and neck squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 658-667
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2020.01.002.	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 Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita T, Murakami Y.	4. 巻 4
2. 論文標題 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Adv.	6. 最初と最後の頁 5755-5761
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/bloodadvances.2020002210.	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 Ikeuchi, K., Okamoto, K., Inoue, N., Okugawa, S., Moriya, K.	4. 巻 41
2. 論文標題 Chronic Disseminated Gonococcal Infection in a Japanese Man with Novel C5 Gene Mutation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 691-693
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10875-020-00959-4	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 Minato, S., Iijima, H., Nakao, H., Nishi, K., Hidaka, Y., Inoue, N., Kubota, M., Ishiguro, A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Anti-complement factor H (CFH) antibodies and a novel CFH gene mutation in an atypical hemolytic uremic syndrome patient with complement activation of the classical pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/25785826.2021.1905303	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 Kageyama, M., Hagiya, H., Ueda, Y., Ohtani, K., Fukumori, Y., Inoue, N., Wakamiya, N., Yoneda, N., Kimura, K., Nagasawa, M., Nakagami, F., Nishi, I., Sugimoto, K., Rakugi H.	4. 巻 100
2. 論文標題 Disseminated Gonococcal Infection in a Japanese Man with Complement 7 deficiency with compound heterozygous variants.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e25265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000025265.	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 Furukawa H, Omura R, Sugiura K, Kanazawa N, Inoue N, Qian H, Li X, Tsuruta D, Hashimoto T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Granular C3 dermatosis-like immunological manifestation found in a case of acute generalized exanthematous pustulosis: Implication for the mechanism in C3 deposition to the epidermal basement membrane zone.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e238-e239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15853.	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 Morishima Toshitaka, Miyashiro Isao, Inoue Norimitsu, Kitasaka Mitsuko, Akazawa Takashi, Higeno Akemi, Idota Atsushi, Sato Akira, Ohira Tetsuya, Sakon Masato, Matsuura Nariaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of laughter therapy on quality of life in patients with cancer: An open-label, randomized controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0219065 ~ 0219065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0219065	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 Hochsmann Britta, Murakami Yoshiko, Osato Makiko, Knaus Alexej, Kawamoto Michi, Inoue Norimitsu, et al	4. 巻 129
2. 論文標題 Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 5123 ~ 5136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI123501	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 Fujita Yoko, Terashita Maho, Yazawa Masahiko, Yamasaki Yukitaka, Imamura Tomonori, Kibayashi Junichiro, Sawai Toshihiro, Hidaka Yoshihiko, Ohtani Katsuki, Inoue Norimitsu, Shibagaki Yugo	4. 巻 59
2. 論文標題 Eculizumab for Severe Thrombotic Microangiopathy Secondary to Surgical Invasive Stress and Bleeding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 93 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3315-19	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 Ramanayake Mudiyanseelage Tharanga M.R., Michigami Masataka, Ye Zhengmao, Uyeda Atsuko, Inoue Norimitsu, Sugiura Kikuya, Fujii Ikuo, Fujiwara Daisuke	4. 巻 15
2. 論文標題 An Immune-Stimulatory Helix?Loop?Helix Peptide: Selective Inhibition of CTLA-4?B7 Interaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 360 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.9b00743	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 T., Kanazawa N., Inoue N.	4. 巻 181
2. 論文標題 Anticomplement therapy in bullous pemphigoid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 448 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18229	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 Okamura Hiroshi, Nakamae Hirohisa, Shindo Takero, Ohtani Katsuki, Hidaka Yoshihiko, Ohtsuka Yasufumi, Makuuchi Yosuke, Kuno Masatomo, Takakuwa Teruhito, Harada Naonori, Nishimoto Mitsutaka, Nakashima Yasuhiro, Koh Hideo, Hirose Asao, Nakamae Mika, Wakamiya Nobutaka, Hino Masayuki, Inoue Norimitsu	4. 巻 12
2. 論文標題 Early Elevation of Complement Factor Ba Is a Predictive Biomarker for Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 695037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.695037	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 Watanabe Shunichi, Yuba Eiji, Akazawa Takashi, Wijewardana Viskam, Kakiyama Yuka, Azuma Ayaka, Hagimori Kenji, Kanegi Ryoji, Hatoya Shingo, Inoue Norimitsu, Inaba Toshio, Sugiura Kikuya	4. 巻 40
2. 論文標題 Potent adjuvant effect elicited for tumor immunotherapy by a liposome conjugated pH-sensitive polymer and dendritic cell-targeting Toll-like-receptor ligand	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 1448 ~ 1457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2022.01.048	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12件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 井上徳光
2. 発表標題 自己炎症性疾患と自己炎症訓性角化症「自己炎症としての補体異常症」
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上徳光
2. 発表標題 補体と疾患 補体の世界へようこそ
3. 学会等名 第56回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上徳光
2. 発表標題 「笑い」の免疫に対する効果を測れるか？
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上徳光
2. 発表標題 補体系と臨床医学 -up to date- 「補体系と疾患総論」
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上徳光
2. 発表標題 補体による生体防御機構と疾患
3. 学会等名 第4回和歌山小児感染・免疫・腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norimitsu Inoue, Reiko Neki, Katsuki Ohtani, Yoshihiko Hidaka, Kazufumi Ida, Tae Yokouchi-Konishi, Atsushi Nakanishi, Jun Yoshimatsu, Koichi Kokame, Nobutaka Wakamiya, Toshiyuki Miyata
2. 発表標題 BIOCHEMICAL AND GENETIC ANALYSES OF COMPLEMENT-RELATED FACTORS IN JAPANESE PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY
3. 学会等名 17th European Meeting on complement in Human disease（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上徳光、赤澤隆、宮代勲、松浦成昭
2. 発表標題 「お笑い」が免疫に及ぼす影響の網羅的な解析第2報-わろてまえ劇場2018-
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上徳光
2. 発表標題 補体システムと病気
3. 学会等名 第3回 日本免疫不全・自己炎症学会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 井上徳光
2. 発表標題 乳酸シグナルによるがんの免疫環境形成
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 馬場崇、村岡聡、原勲、井上徳光
2. 発表標題 乳酸シグナル依存的なヒストンH3アセチル化による遺伝子制御
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村岡聡、馬場崇、原勲、井上徳光
2. 発表標題 がんから分泌される乳酸依存的なヒストンH3のアセチル化誘導
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 馬場崇、遊佐宏介、井上徳光
2. 発表標題 ゲノムワイドCRISPRスクリーニングによる乳酸シグナル解明の試み
3. 学会等名 第49回和歌山悪性腫瘍研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>和歌山県立医科大学分子遺伝学講座 https://www.wakayama-med.ac.jp/med/moleculargenetics/ 和歌山県立医科大学分子遺伝学講座 https://www.wakayama-med.ac.jp/dept/igakubu/1606031/index.html</p>

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	日高 義彦 (Hidaka Yoshihiko) (40624713)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究分担者	赤澤 隆 (Akazawa Takashi) (80359299)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター (研究所)・その他部局等・がん創薬部主任研究員 (84409)	
研究分担者	京 雪楓 (Jing Xuefeng) (70316123)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	定年により、退職したため、2019年のみ研究に参加

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