

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07068

研究課題名(和文) H. pylori感染と消化管内共生細菌との連動による胃癌幹細胞発生機序の解析

研究課題名(英文) Role of gastric microbiota on the development of gastric cancer stem-cells in H. pylori-infected gastric mucosa

研究代表者

津川 仁 (Tsugawa, Hitoshi)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：30468483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：CD44v9陽性癌幹細胞の前駆細胞となるCAPZA1過剰発現細胞を引き起こす短鎖脂肪酸産生性細菌を2菌種特定した。これらの細菌が産生する短鎖脂肪酸存在下でのH. pylori感染により、CD44v9陽性がん幹細胞が発生することを明らかとした。プロピオン酸および酪酸を自由飲水させたH. pylori感染マウスでは、胃粘膜上皮細胞におけるCAPZA1の過剰発現を介してCD44v9陽性細胞が発生することを確認し、胃内共生細菌が産生する短鎖脂肪酸のHDAC阻害活性によりCAPZA1発現は脱制御され、そこへのH. pylori感染がCD44v9陽性癌幹細胞を発生させる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、がん幹細胞の発生過程に共生細菌が関与するというこれまでに類のない全く新しいがん幹細胞発生モデルを分子生物学的に提唱でき、学術的な発展が大いに期待できる。また、本研究成果を基盤に胃内共生細菌叢への介入による胃がんの発症・再発リスク評価系や胃がん予防・治療法の開発も期待され、今日のがん予防・治療法に革新的な変化をもたらし、臨床医学的にも期待値の大きい基礎エビデンスの提唱が実現される。

研究成果の概要(英文)：We identified two short-chain fatty acids (SCFAs)-producing bacteria that cause CAPZA1-overexpressing cells, which are precursors to CD44v9-positive cancer stem cells. It was clarified that CD44v9-positive cancer stem cells are produced by H. pylori infection in the presence of SCFAs produced by these bacteria. In H. pylori-infected mice given drinking water containing propionic acid or butyric acid, CD44v9-positive cells were generated through overexpression of CAPZA1 in gastric mucosal epithelial cells. Our results indicate that HDAC inhibitory activity of SCFAs deregulates CAPZA1 expression, and H. pylori infection under specific SCFAs-producing bacteria enhances the development of CD44v9-positive cancer stem cells.

研究分野：細菌学

キーワード：がん幹細胞 ピロリ菌 胃内細菌叢

## 1. 研究開始当初の背景

胃癌は世界の癌関連死第3位で、毎年72万人以上が死亡している。癌蛋白質 CagA を産生する *Helicobacter pylori* 感染は胃癌の最も決定的なリスク因子である。しかし、本菌除菌による胃癌発症予防効果は均一ではなく、除菌療法だけでは胃癌の発症を100%予防できず、さらには、除菌後胃癌の発症も報告されている (Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 15:458-460, 2018)。これまでに研究代表者らは、CD44v9 陽性癌幹細胞を含む早期胃癌では、内視鏡治療後異時性再発率が有意に亢進すること (Br. J. Cancer, 109:379-386, 2013) また、通常、*H. pylori* の癌蛋白質 CagA は宿主細胞内で autophagy 分解を受けるが、CD44v9 陽性細胞内では autophagy 分解を免れて安定化することを明らかにした (Cell Host Microbe, 12:764-777, 2012)。つまり、*H. pylori* 感染胃粘膜に CD44v9 陽性癌幹細胞が発生すると、除菌療法だけでは胃癌発生を阻止できないことを明らかにしている。癌幹細胞は、あらゆる癌で腫瘍形成や再発、転移、治療抵抗性に寄与し、癌の悪性形質転換に強く関与することが知られている。研究代表者らは、胃癌においても CD44v9 陽性癌幹細胞が胃癌発症要因の責任細胞であると同定したが、CD44v9 陽性癌幹細胞がどのように発生するかは理解されていない。研究代表者は、*H. pylori* 感染細胞で、CagA 分解性 autophagy 発現時に、アクチン重合の制御蛋白質 CAPZA1 が核内へ移行し、LAMP1 発現を誘導する転写因子 LRP1-ICD に結合することで、LAMP1 発現を抑制することを報告した。そのため、CAPZA1 過剰発現細胞では、LAMP1 発現が完全に阻害される結果、autophagy が抑制され、CagA が細胞内に蓄積する。実際に CAPZA1 過剰発現細胞はヒトの早期胃癌組織で検出される。さらに、CAPZA1 過剰発現細胞への CagA の蓄積は、リプログラミング因子 (SALL4 及び KLF5) と同時に、CD44v9 発現を強く誘導する。また、CAPZA1 発現はヒストンのアセチル化制御を受け、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は、CAPZA1 発現を顕著に亢進させる。ヒト消化管内において、強い HDAC 阻害活性を示す物質として消化管内共生細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸 (SCFAs: 特にプロピオン酸と酪酸) が挙げられる。これらは消化管管腔内に非常に高濃度 (50-200 mM) で存在する。これらの知見を総合すると、「消化管内共生細菌由来の SCFAs は、CAPZA1 発現を亢進させ、そこへの *H. pylori* 感染による CagA の蓄積により、CAPZA1 過剰発現細胞は CD44v9 陽性癌幹細胞へ脱分化される」と仮説できる。本研究課題では、どのような消化管内細菌が SCFAs を介して CAPZA1 発現を惹起し、また、それに続く *H. pylori* 感染は、どのように CD44v9 陽性癌幹細胞への脱分化を誘導するかを明らかにする。

## 2. 研究の目的

*H. pylori* 感染は胃癌の決定的なリスクファクターであるが、除菌介入で胃癌を100%予防することはできない。さらに、除菌後に胃癌を発症するケースも多数報告され、胃癌予防に対する除菌介入の効果は極めて限定的で、*H. pylori* 感染と胃癌発症との関係が単純な1対1対応の関係ではないことが示されている。これまでに研究代表者は、CD44v9 陽性癌幹細胞が発生すると、除菌療法だけでは胃癌の発症及び再発を予防できないことを明らかにした。癌幹細胞は、あらゆる癌で造腫瘍性や再発、転移、及び、治療抵抗性に寄与し、癌の悪性形質転換に強く関わっている。つまり、除菌療法による胃癌発症予防効果に限界が生じる最大の要因は、CD44v9 陽性癌幹細胞の発生に起因すると考えられ、次世代の胃癌予防法として、CD44v9 陽性癌幹細胞を標的とした胃癌予防法の開発が求められている。しかし、*H. pylori* 感染胃粘膜で、CD44v9 陽性癌幹細胞の発生起点が理解されていない。これまでに研究代表者は、CAPZA1 が胃癌の発生リスクを規定する重要な宿主蛋白質であることを同定し、*H. pylori* 感染を受けた CAPZA1 過剰発現細胞が、CD44v9 陽性癌幹細胞の progenitor cell となる可能性を示唆した。従って、CAPZA1 過剰発現細胞が CD44v9 陽性癌幹細胞の progenitor cell であることが明確にされれば、CAPZA1 の発現を惹起させる因子こそが、CD44v9 陽性癌幹細胞の発生を誘導する重要なリスクファクターであると言える。これまでに、CAPZA1 発現はヒストンアセチル化により制御されることを明らかにしたことから、消化管管腔内に高濃度に存在する HDAC 阻害活性を示す共生細菌由来の SCFAs は、CAPZA1 過剰発現細胞の発生誘導を介して、CD44v9 陽性癌幹細胞を誕生させると仮説できる。この様な研究背景により立案された作業仮説に基づいて、本研究課題では、胃癌発症に対する消化管内共生細菌の関与を CD44v9 陽性胃癌幹細胞の発生起点制御という観点から明確化する。

## 3. 研究の方法

(1) 胃粘膜内へ SCFAs を供給する共生細菌の同定: すでに研究代表者らは、胃癌細胞株 AGS 細胞を用いた in vitro 試験で、SCFAs が HDAC 阻害を介して CAPZA1 発現を亢進させること、また、抗生物質投与マウスを用いた実験から、マウス胃粘膜内には共生細菌由来のプロピオン酸及び酪酸が同在し、抗生物質投与によって SCFAs が消失すると同時に、CAPZA1 発現レベルも顕著に低下することを確認している。そこで、抗生物質投与開始後、継続的に胃粘膜組織内 SCFAs を LC-ESI-MS/MS 解析によりモニターし、SCFAs 消失時に、消化管 (口腔及び胃) 内で完全に消失する共生細菌種を MiSeq 次世代シーケンサー解析により同定する。特にマウス胃内の共生細菌は、ヒトとの間で顕著な類似性を示すことが知られており (PLoS Pathog. 13: e1006573, 2017) 得られた菌叢解析の結果を、ヒト胃内の細菌叢データにマッピングし、ヒトと共通の胃内共生細菌をピックアップする。胃内共生細菌が同定されない場合、口腔内から SCFAs が胃内

へ流入する可能性を考慮し、口腔内細菌叢解析も併せて実施する。これらの解析から、胃粘膜内に SCFAs を供給する消化管内共生細菌を同定する。

(2) 同定した SCFAs 供給細菌による CAPZA1 発現誘導能の解明：同定した共生細菌の培養法を確立し、抗生物質投与マウスへ同定共生細菌を感染させ、CAPZA1 発現レベルを胃粘膜の免疫組織科学的手法により解析する。また、マウス胃粘膜上皮細胞の 3D 培養システム( mucosoid ) へ同定した共生細菌を長期感染させ、CAPZA1 過剰発現細胞の発生数と、LC-ESI- MS/MS 解析による細胞内 SCFAs 濃度変化を解析する。また、SCFAs の細胞内トランスポーターMCT1 の阻害時には、CAPZA1 発現亢進がキャンセルされるかも評価する。これらの解析から、同定した共生細菌が実際に CAPZA1 過剰発現細胞を発生させるかを明らかにする。従来の胃オルガノイド培養系では、閉鎖した球状形態、偏極性、また、細胞外マトリックスのカプセル化のために、*H. pylori* 感染モデルとしては不適格であった。本研究で用いる mucosoid 培養系は、粘液によって保護された単層円柱上皮細胞によって構成される胃粘膜を正確に再構築させた、極性と粘液分泌性を持った単層円柱上皮細胞であり、全ての胃腺系統からなる高度に分極した正常幹細胞駆動型培養システムであるため、*H. pylori* や共生細菌を数週間にわたって長期感染させることが出来る。

(3) 共生細菌と *H. pylori* 感染との連動による CD44v9 陽性癌幹細胞の発生機構の解明：抗生物質投与後に、SCFAs 投与、又は、同定共生細菌を感染させたマウスから mucosoid を構築する。CAPZA1 の過剰発現が正常幹細胞で生じる場合、構築された mucosoid で CAPZA1 過剰発現正常幹細胞が確認されるため、mucosoid 構築後に CAPZA1 発現レベルを正常幹細胞マーカーLGR5 及び細胞増殖マーカーKi67 との多重染色により評価することで、CAPZA1 過剰発現細胞が正常幹細胞で誘導されるかを明らかにする。この時点で CAPZA1 過剰発現細胞が確認された場合、続いて *H. pylori* の長期感染を実施し、CD44v9 発現が CAPZA1 過剰発現正常幹細胞で惹起されるかを明らかにする。次に、抗生物質投与マウスより構築した mucosoid に、SCFAs 刺激、又は、同定共生細菌感染下で、*H. pylori* を長期感染させることで、CAPZA1 過剰発現細胞の発生と、それに続く CD44v9 発現が惹起されるか解析する。CD44v9 発現機構は、CD44 の転写因子 Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルと CD44v9 のスプライシングバリエーション形成因子 ESRP1 に注目して解析する。さらに、CD44v9 陽性細胞の幹細胞能を、SALL4 並びに KLF5 の発現レベルと上皮間葉転換( EMT ) 様変化を評価し、また、細胞外マトリックスとの相互作用変化解析からも明確にする。これらの解析は、縦切り切片化した mucosoid を側方向から共焦点レーザー顕微鏡解析することで、1 細胞レベルで評価する。これらの解析から、CAPZA1 過剰発現細胞の発生誘導を介して *H. pylori* と協調的に CD44v9 陽性癌幹細胞の発生を誘導する消化管内共生細菌を明示し、CD44v9 陽性癌幹細胞の発生機序を明らかにする。

#### 4. 研究成果

研究代表者は、これまでに胃内共生細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸( SCFA ) が、CD44v9 陽性胃癌幹細胞の前駆性細胞特性に寄与する CAPZA1 の過剰発現を誘導することを明らかにしてきた。本研究課題ではまず、CAPZA1 の過剰発現に寄与する SCFA を胃粘膜へ供給する胃内共生細菌の探索を実施した。これらの胃内共生細菌の特定により、胃癌、特に胃癌幹細胞の発生に寄与する *H. pylori* 以外の細菌の特定に繋がる。MiSeq 次世代シーケンサー解析を用いた胃内容物からの 16srRNA 解析から、SCFAs 産生性細菌科を 10 種類絞り込んだ。さらに、これらの細菌は、*H. pylori* 感染により有意に減少しており、マウスへの *H. pylori* 感染では、胃癌が発症しない要因であると推察された。さらに、絞り込んだ胃内共生細菌科から、実際にヒト胃癌患者で相対的存在量が有意に亢進している細菌として、Lachnospiraceae、ASF356、Ruminococcaceae、Alistipes、Oscillibacter、Lachnospiraceae、Akkermansia の 8 Genus が同定された。さらに、胃癌患者で有意に上昇することが報告されている細菌属データに照会した結果、Lachnospiraceae がヒットした。次に、SCFA による CAPZA1 過剰発現を介した CD44v9 陽性癌幹細胞の発生機構の解析のために、胃オルガノイド由来癌幹細胞駆動型上皮細胞モデル( Mucosoid ) の構築を実施し、SCFA 存在下におけ *H. pylori* 感染が CD44v9 陽性細胞の発生につながるかを検証した。共焦点レーザー顕微鏡を用いた免疫組織化学的手法による解析により SCFA 存在下での *H. pylori* 感染が顕著に CD44v9 陽性細胞の発生を促進させることを明らかとした。この CD44v9 陽性細胞の発生誘導は CagA 欠損 *H. pylori* 菌株では確認できず、また、CD44v9 陽性細胞は CAPZA1 の過剰発現を伴っていることも明らかとした。従って、CD44v9 陽性細胞は、CAPZA1 の過剰発現細胞を発生母地とし、そこへの CagA の蓄積により誘導されていることが明らかとなり、この反応は、胃内共生細菌代謝物 SCFA が *H. pylori* と強調することで促進されることが明らかとなった。また、SCFAs はその生物活性発現に必要な特異的受容体としてこれまでに、GPR43 や MCT1 が知られている。本研究では、SCFAs が CAPZA1 発現を惹起する際に要求される SCFAs 受容体の探索とその発現変動を解析した。その結果、GPR43 及び MCT1 は、*H. pylori* 非感染マウス胃粘膜上皮細胞ではその発現がほとんど確認できなかったが、*H. pylori* 感染胃粘膜では GPR43 及び MCT1 発現の亢進が認められた。以上の成果から、胃内共生細菌が産生する短鎖脂肪酸の HDAC 阻害活性により CAPZA1 発現は脱制御され、そこへの *H. pylori* 感染は CagA 蓄積を介して CD44v9 陽性癌幹細胞を発生させることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 津川仁	4. 巻 54
2. 論文標題 短鎖飽和脂肪酸：新しいガスメディエータによる免疫機能制御	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 8
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 津川仁	4. 巻 107
2. 論文標題 胃がんの発症を制御する胃内の細菌	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本がん予防学会News Letter	6. 最初と最後の頁 4
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 津川仁	4. 巻 23(1)
2. 論文標題 H. pylori病原性、病態発生の最新知見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本ヘリコバクター学会誌	6. 最初と最後の頁 17
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 Kabe Yasuaki, Koike Ikko, Yamamoto Tatsuya, Hirai Miwa, Kanai Ayaka, Furuhata Ryogo, Tsugawa Hitoshi, Harada Erisa, Sugase Kenji, Hanadate Kazue, Yoshikawa Nobuji, Hayashi Hiroaki, Noda Masanori, Uchiyama Susumu, Yamazaki Hiroki, Tanaka Hirotohi, Kobayashi Takuya, Handa Hiroshi, Suematsu Makoto	4. 巻 13
2. 論文標題 Glycyrrhizin Derivatives Suppress Cancer Chemoresistance by Inhibiting Progesterone Receptor Membrane Component 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3265 ~ 3265
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13133265	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 Tsugawa Hitoshi, Kabe Yasuaki, Kanai Ayaka, Sugiura Yuki, Hida Shigeaki, Taniguchi Shun 'ichiro, Takahashi Toshio, Matsui Hidenori, Yasukawa Zenta, Itou Hiroyuki, Takubo Keiyo, Suzuki Hidekazu, Honda Kenya, Handa Hiroshi, Suematsu Makoto	4. 巻 18
2. 論文標題 Short-chain fatty acids bind to apoptosis-associated speck-like protein to activate inflammasome complex to prevent Salmonella infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3000813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3000813	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 Furuhata Ryogo, Kabe Yasuaki, Kanai Ayaka, Sugiura Yuki, Tsugawa Hitoshi, Sugiyama Eiji, Hirai Miwa, Yamamoto Takehiro, Koike Ikko, Yoshikawa Noritada, Tanaka Hirotohi, Koseki Masahiro, Nakae Jun, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Suematsu Makoto	4. 巻 3
2. 論文標題 Progesterone receptor membrane associated component 1 enhances obesity progression in mice by facilitating lipid accumulation in adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01202-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 Tsugawa Hitoshi, Kato Chihiro, Mori Hideki, Matsuzaki Juntaro, Kameyama Kaori, Saya Hideyuki, Hatakeyama Masanori, Suematsu Makoto, Suzuki Hidekazu	4. 巻 8
2. 論文標題 Cancer Stem-Cell Marker CD44v9-Positive Cells Arise From Helicobacter pylori?Infected CAPZA1-Overexpressing Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 319 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2019.05.008	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 津川仁	4. 巻 20
2. 論文標題 マイクロバイオータとH. pylori感染	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本ヘリコバクター学会誌	6. 最初と最後の頁 112-117
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 Matsuzaki Juntaro, Tsugawa Hitoshi, Suzuki Hidekazu	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Precision Medicine Approaches to Prevent Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut and Liver	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5009/gnl19257	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 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 津川仁
2. 発表標題 発がん過程を加速させる消化管内共生pathobiontの悪巧み
3. 学会等名 日本薬学会142年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津川仁, 鈴木秀和
2. 発表標題 消化管内共生Pathobiont <i>Klebsiella pneumoniae</i> の上皮細胞標的化の開始起点
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川仁, 鈴木秀和
2. 発表標題 Role of gastric non- <i>Helicobacter</i> commensal bacteria in the development of CD44v9-positive cancer stem cells
3. 学会等名 第80回日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川仁
2. 発表標題 CD44v9陽性胃癌幹細胞発生過程に対する胃内共生細菌とH. pyloriの協調
3. 学会等名 第27回日本ヘリコバクター学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川仁
2. 発表標題 腸内細菌叢に含まれる潜在的病原細菌を制御する腸管粘膜バリア機構
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川仁
2. 発表標題 消化管内環境と相互作用する生体防御力に呼応する病原細菌の挙動
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川仁、鈴木秀和
2. 発表標題 胃オルガノイド由来単層上皮培養系を用いたCagA依存的CD44v9陽性癌幹細胞の発生メカニズムの解析
3. 学会等名 第26回日本ヘリコバクター学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津川仁、金井彩香、杉浦悠毅、鈴木秀和、末松誠、加部泰明
2. 発表標題 Role of host innate immunity regulated by microbiota for protection against Salmonella infection
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsugawa H, Matsuzaki J, Mori H, Suematsu M, Suzuki H.
2. 発表標題 Molecular characterization of the gastric commensal bacteria progressing gastric carcinogenesis in H. pylori-infected gastric mucosa
3. 学会等名 XXXII International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津川仁、末松誠、鈴木秀和
2. 発表標題 ピロリ菌と協調して胃癌発症に寄与する胃内共生細菌の探索とその役割
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津川仁、末松誠、鈴木秀和
2. 発表標題 H. pylori感染によるCD44v9陽性胃癌幹細胞発生メカニズム
3. 学会等名 第47回日本潰瘍学会・第21回日本神経消化器病学会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 津川仁
2. 発表標題 H. pylori感染によるCD44v9陽性胃がん幹細胞発生メカニズム
3. 学会等名 第47回日本潰瘍学会・第21回日本神経消化器病学会「ランチョンセミナー講演」(招待講演)
4. 発表年 2020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

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