

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08379

研究課題名(和文) アミノ酸トランスポーターに着眼した腸管粘膜の炎症マーカーとしての可能性

研究課題名(英文) Potential of amino acid transporter as a marker for inflammation of intestinal mucosa

研究代表者

川島 麗 (Kawashima, Rei)

北里大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号：70392389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：LATは、必須アミノ酸を含む広範で非選択的なアミノ酸を輸送することから、栄養吸収にとって重要な消化管トランスポーターと考えられる。そこで、抗癌剤起因性腸管粘膜傷害での局所的炎症においてLATの役割を明らかにすることを目的とした。5-FU投与により、パイエル板数および浸潤細胞数の増加に加え、炎症性サイトカイン産生を伴う免疫応答の亢進が示唆された。また、小腸組織でのLAT1発現は5-FU投与後に有意に増加し、LAT2発現は低下するといった相反する結果が得られた。LAT1発現が炎症性サイトカイン発現に伴って上昇することから、LAT1が消化管炎症マーカーとなる可能性があ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

癌治療の一つとして抗癌剤が広く使用されるようになった昨今、抗癌剤の副作用として腸管粘膜傷害で苦しむ患者が増加し、その対策が急務となっている。本研究で明らかになったLAT1の局所上昇は細胞内外へのアミノ酸輸送を行うアミノ酸トランスポーターは様々な癌との相関を意味するものであり、腫瘍細胞に必須アミノ酸を供給する主要なトランスポーターという観点からも、LAT1の新たな腫瘍マーカーとしての可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：The LAT transports a wide range of nonselective amino acids including essential amino acids, it is considered to be a gastrointestinal transporter that is important for nutrient absorption. We aimed to clarify the pathophysiological role of LATs in inflammation of gastrointestinal tract caused by antitumor agent. In addition to the increase in the Peyer's patch and the infiltrating cell number after administration of 5-FU, the immune response associated with inflammatory cytokine production was significantly enhanced. Further, As a result of investigating the mRNA and the protein expression of LAT1 and LAT2 in the tissues of the small intestines, we obtained the results such that after administration of 5-FU, LAT1 expression significantly increased, whereas LAT2 expression decreased. LAT1 expression was increased associated with the production of inflammatory cytokines, suggesting that LAT1 may become a gastrointestinal inflammatory marker.

研究分野：消化器疾患学

キーワード：アミノ酸 アミノ酸トランスポーター 粘膜 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

近年、癌罹患患者数及び癌死亡者数は増加傾向にあり、その検査法や治療法が盛んに研究され、実臨床に生かされてきた。検査法の一つとしては、癌の早期発見、病勢把握の一助とする為に、様々な腫瘍マーカーも開発され、その中でも近年、細胞内外へのアミノ酸輸送を行うアミノ酸トランスポーターは様々な癌との相関が検討されており、腫瘍細胞に必須アミノ酸を供給する主要なトランスポーターとも考えられていることから、新たな腫瘍マーカーの可能性が期待されている (Kaira K et al. *Lung Cancer* 2009 他)。また、治療法の一つとして、抗癌剤が広く使用されるようになった為、その副作用で苦しむ患者も増加している。抗癌剤の副作用は、消化管障害 (下痢、便秘、嘔吐、食思不振等)、血球減少、脱毛等があるが、特に腸管粘膜傷害は、時に患者から食べる楽しみを奪い、栄養状態悪化から、ADL や QOL の低下、生存期間の短縮を招いており、その対策が急務となっている。一方、栄養の消化吸収の過程を考えると、アミノ酸は、生体を構成するタンパク質構成要素であるとともに、生体反応を制御するシグナルとしての働きを持つことが近年明らかになってきている。例えば、肥満の病態では肝臓を含めた各臓器のアミノ酸含量は増加し、その下流のタンパク質キナーゼ経路が活性化され、アミノ酸が生命現象の維持に必要な蛋白合成等の重要な役割を果たすことが報告されている (Chakrabarti P et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015 他)。そして、近年の急速な研究により、アミノ酸トランスポーターはアミノ酸輸送系として、アミノ酸分子の多様性を反映したさまざまな輸送系が登場した。特に、LAT (L-type amino acid transporter) は必須アミノ酸を含む中性アミノ酸を透過し、広範で非選択的なアミノ酸を輸送することから、栄養吸収にとって重要な消化管トランスポーターと考えられる為、本研究ではこの分子に着目し研究対象とした。

## 2. 研究の目的

これまでに、免疫系細胞上に発現するアミノ酸トランスポーター (ヒスチジン系) が炎症制御を行うことや、LPS 誘導性炎症時において脳血液関門に発現するアミノ酸トランスポーター (LAT 系) 発現が減少するなど (Kobayashi T et al. *Immunity* 2014 他)、アミノ酸トランスポーターの炎症への関与が指摘されていることから、本研究のターゲットとなる腸管粘膜傷害での局所的炎症においてもアミノ酸輸送との関連があると予想し、アミノ酸トランスポーターの病態依存的な役割を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1)抗癌剤を用いた小腸粘膜傷害モデル動物として抗がん剤 5-フルオロウラシル(5-FU)を 5 日間 (50mg/kg/day) 経口投与して消化管傷害を誘導後 5 日目に小腸を採取した。(2)小腸粘膜の生化学的・組織学的な変化 (特に、局所の免疫応答) を捉えるとともに、(3)炎症依存的なアミノ酸トランスポーター発現を解析した。特に、体重変動、RT-PCR 法による LAT1, LAT2 の小腸組織におけるトランスポーターの mRNA 発現解析、ウエスタンブロッティング法による小腸組織における LAT2 のタンパク質発現解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 5-FU 投与後の生体変動

5-FU 投与による全身への影響を検討するため、飼育中、経時的に、体重、糞便量、摂餌量、摂水量を測定した。コントロール群 (C) の体重は、飼育期間中を通して約 30g とほぼ変動しなかった。一方、5-FU 群では投与前に比べ投与 4 日後、約 26g となり 13% の減少が見られ、C 群と 5-FU 群間で有意差が見られた (Fig. 1A)。糞便量は C 群ではほとんど変化はみられなかったが、5-FU 群では投与 4 日後に 53% の減少が見られ両群間で有意差が見られた (Fig. 1B)。摂餌量および摂水量は、C 群ではほとんど変化は見られなかったが、5-FU 群では投与 4 日後 30% 前後の減少が見られ、両群間で有意差が見られた (Fig. 1C, D)。以上より、5-FU 投与により、摂餌量、摂水量減少と共に糞便量減少が生じて、結果的に体重減少を伴う全身への影響が見られたと考えられた。

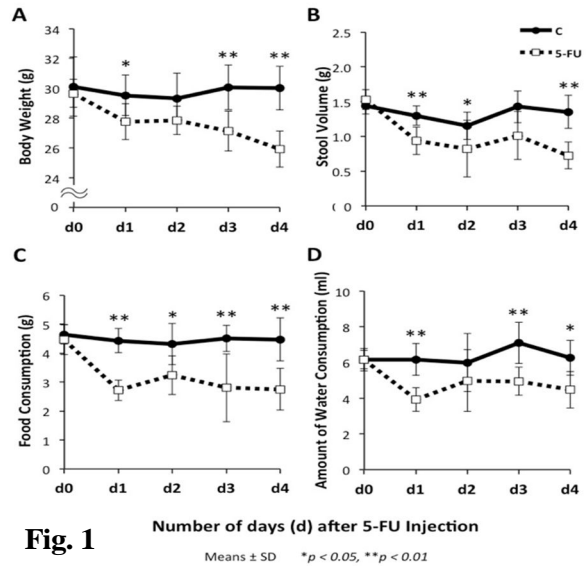


Fig. 1

##### (2) 5-FU 投与による小腸の組織学的変化

伸縮性に富む消化管は、傷害を受けると浮腫や線維化などの影響を容易に受け、全体として腸管が短縮する傾向にあるため、腸管長は、粘膜傷害の重症度の指標として用いられる。そこで、まずマクロな変化を検討するために、C 群および 5-FU 群の小腸全体の長さを計測し比較検討した。C 群では 41cm であるのに対し、5-FU 群では 37cm と、有意に減少した (Fig. 2A)。

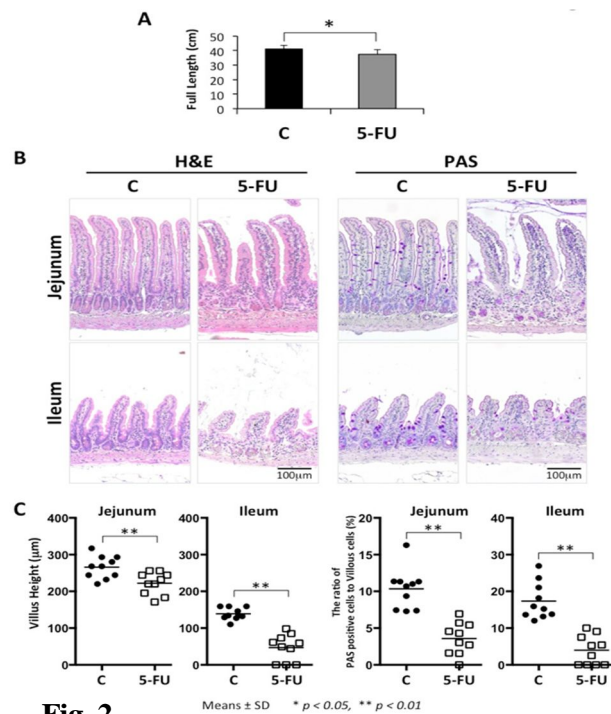


Fig. 2

次に、詳細な組織学的変化を確認するために、組織切片を作製し、H&E 染色により形態観察を行った。C 群と比較すると 5-FU 群では、5-FU 投与により空腸絨毛の上皮細胞の組織構築の不均一性が増して

おり、大部分のクリプト形態が崩壊していた (Fig. 2B)。回腸においても、同様の変化が観察された。さらに、絨毛高を測定し比較したところ、5-FU 群は C 群に比べ、空腸、回腸それぞれ約 17%、66% の短縮が観察された (Fig. 2C)。以上より、5-FU 投与により小腸粘膜の上皮細胞が損傷を受けている可能性が考えられた。

粘膜損傷度検討のひとつとして PAS 染色を行った。空腸・回腸ともに C 群と比較すると 5-FU 群で PAS 陽性杯細胞の減少がみられた (Fig. 2B)。空腸では C 群では一絨毛あたり PAS 陽性細胞が 10% であったのに対し、5-FU 群では 4% まで低下した。空腸においても、5-FU 投与により PAS 陽性細胞が 18% から 4% まで有意に減少した (Fig. 2C)。以上より、5-FU による持続的な粘膜損傷が、杯細胞の減少を伴う上皮細胞の防御的機能の低下を引き起こしていると考えられた。

##### (3) 小腸局所における免疫応答への影響

パイエル板は腸管関連リンパ組織の構成要素の一つであり、腸内細菌など腸管内物質に対する免疫応答の制御に関わっている。そこで、小腸のパイエル板の数を C 群と 5-FU 群で比較したところ、C 群が平均 5 個であったのに対し 5-FU 群は約 7 個と増加しており、有意差が見られた(Fig.3A)。また、H&E 染色像を用いて、細胞増殖帯の浸潤細胞数を比較検討した。3 絨毛エリアを一カ所として十カ所計測し平均化した。空腸において、C 群では 32 個であったのに対し 5-FU 群では 74 個とおおよそ二倍に増加した。回腸でも、C 群では 32 個であったのに対し F 群では 55 個と、空腸同様、有意に増加した(Fig.3B)。

さらに、採取した小腸を口腔側から肛門側にかけて 8 カ所に均等割し、それぞれの組織を用いてリアルタイム PCR 法による遺伝子発現解析を行った。

5-FU 投与により、パイエル板の増加および細胞浸潤が見られたことから(Fig.3A,B)、何らかの生体防御反応が生じていることが示唆されたため、炎症関連物質であるサイトカイン動態に着目し、それらの mRNA 発現変動を検討した。IL-1 の mRNA 発現は、C 群においては、小腸部位に関わらず、わずかに検出されたが、5-FU 群では、数倍から 10 倍前後の発現上昇を認められた。この発現は、特に、小腸後半である回腸で有意に上昇した(Fig.3C)。IL-6 および TNF の mRNA 発現は、IL-1 と同様に C 群では小腸部位に関わらず一定の発現が見られたが、5-FU 群では数十倍に上昇し、特に小腸後半に行くにつれて上昇する傾向にあった(Fig.3C)。一方、IL-4、IL-10、IL-13 の mRNA 発現は、5-FU を投与しても、変動しなかった(Fig.3C)。

以上より、5-FU 投与後の小腸粘膜において、パイエル板数増加および浸潤細胞数増加とともに、炎症性サイトカインである IL-1、IL-6、TNF の発現が上昇したことから、5-FU 投与により、小腸に炎症を伴う粘膜傷害が生じていると示唆された。また、小腸後半に行くにつれて、サイトカイン発現が上昇する傾向にあることから、空腸よりも回腸において炎症反応が増大すると考えられた。

#### (4) 5-FU 投与によるアミノ酸トランスポーター発現の変化

消化管上皮細胞には、栄養物質や薬物を輸送するトランスポーターが発現しており、栄養吸収や薬物取り込み以外にも、生体応答などの様々な役割が想定される。アミノ酸は、生体反応を制御する機能物質としての側面もあり、その輸送系にも重要な役割があると考えられている。今回の実験では、そのなかでも、広範な基質選択性を持つ LAT シリーズに着目した。採取した小腸組織を用いて、リアルタイム PCR 法により、アミノ酸トランスポーター LATs の mRNA 発現解析を行った。定常状態(C 群)の小腸粘膜において、LAT1 は部位に関わらず一定の発現が見られ、一方、LAT2 は、小腸中央部に行くにつれ

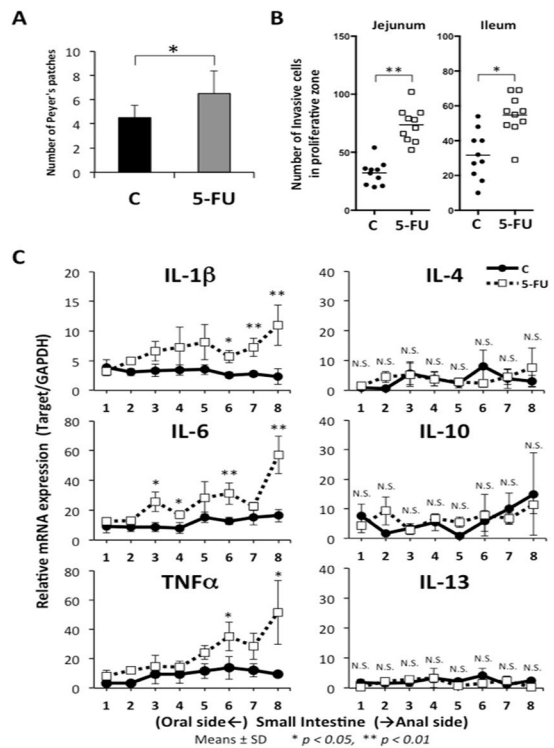


Fig. 3

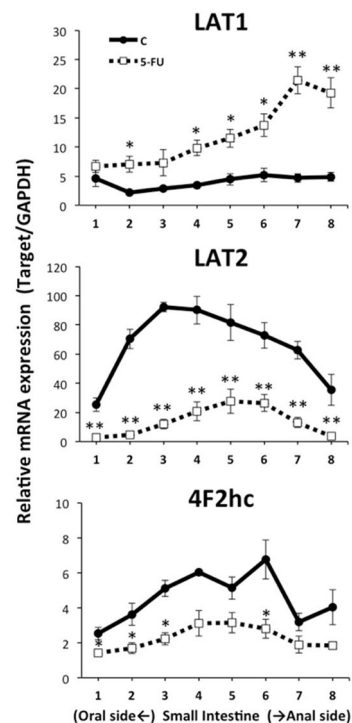


Fig. 4

Means  $\pm$  SD \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

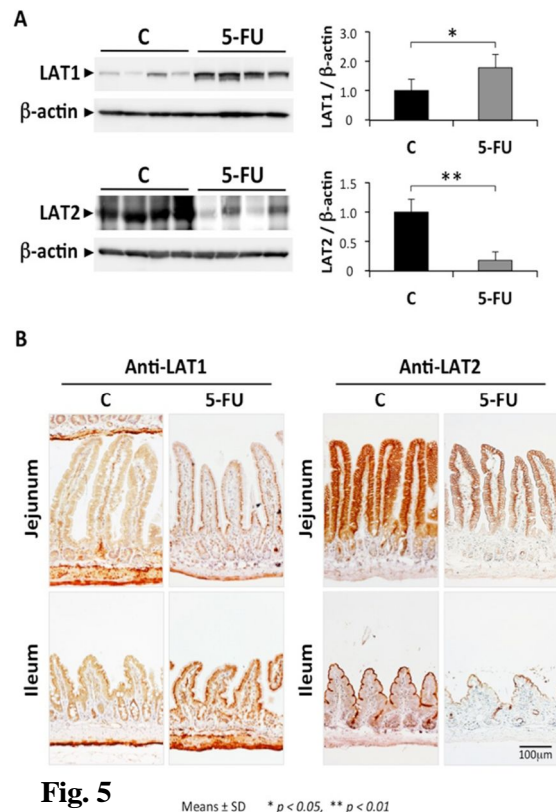
て徐々に高値を示し、後半に行くにつれて低値を示す傾向にあった。5-FU を投与した場合、LAT1 発現は、数倍から 20 倍前後の発現上昇を認めた。この発現は、特に、小腸下部である回腸で有意に上昇した (Fig.4)。一方で、LAT2 の発現は、5-FU 群では C 群に比べて顕著に減少した。これは、どの部位においても有意な減少であった (Fig.4)。また、LATs の補助サブユニットである 4F2hc の発現は、C 群において小腸部位による発現量に明確な傾向は認められなかったが、5-FU 投与により、全小腸にわたり数倍程度の発現低下が見られた (Fig.4)。

また、mRNA 発現変動がみられた LATs のタンパク質発現に関して、ウエスタンブロッティングを用いて検討した。検討には、両群間で mRNA 発現差異が顕著な部位を用い、LAT1 は No.7 を、LAT2 には No.3 を実験に使用した。5-FU 投与により、小腸組織における LAT1 発現は 1.5 倍程度上昇したのに対し、LAT2 は五分の 1 程度にまで減少した (Fig.5A)。

また、LATs 発現の局在を調べるため、LATs 抗体を用いた Immunohistochemistry により検出を行った。正常マウス (C 群) の小腸粘膜において、LAT1 の発現は、上皮細胞内かつ核外縁に発現を認め、特に、絨毛の下半分に発現が確認された。5-FU を投与すると、予想通り、LAT1 発現が増強した (Fig.5B)。一方、正常マウス (C 群) の小腸粘膜において、LAT2 の発現は、空腸では、上皮細胞の側細胞膜および基底膜で強く発現し、下部である回腸になるにつれて、側細胞膜での発現が弱くなり、代わりに刷子縁および頂側膜に強く発現していた。予想通り、5-FU を投与すると、LAT2 発現は、空腸および回腸ともに減少した (Fig.5B)。

チミジル酸シンターゼ阻害効果により DNA 合成が停止し、細胞増殖が抑制されることが 5-FU の作用機序である。ターンオーバーが早い腸管上皮細胞にも 5-FU が作用し、上皮細胞自体が崩壊する、これが、いわゆる抗癌剤の副作用である。本実験でのアミノ酸トランスポーター発現への影響が、単なる上皮組織の欠落によるものでないことを証明するため、他の栄養素トランスポーターの発現を検証した。代表的な栄養素であるグルコースを輸送するグルコーストランスポーターである SGLT1 の発現を検討したところ、5-FU を投与しても、mRNA 発現および IHC によるタンパク質発現に変化は見られなかった。

以上より、5-FU により上皮細胞が傷害を受けると、LATs を介する多くの中性アミノ酸の輸送に影響が及ぶこと、特に、LAT2 のみを輸送路とするアミノ酸 (Gly, Ala, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln) の取り込みが低下すると予想された。同時に、炎症時において LAT1 発現が有意に増加し、一方で、LAT2 発現が低下するといった相反する結果が得られたことから、LATs 発現の増減が、消化管粘膜炎症の指標になる可能性があること示唆された。



**Fig. 5**

Means ± SD \* p < 0.05, \*\* p < 0.01

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 Kawashima Rei, Tamaki Shun, Kawakami Fumitaka, Maekawa Tatsunori, Ichikawa Takafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Histamine H2-Receptor Antagonists Improve Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Intestinal Dysbiosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21218166	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 Imai Motoki, Kawakami Fumitaka, Kubo Makoto, Kanzaki Makoto, Maruyama Hiroko, Kawashima Rei, Maekawa Tatsunori, Kurosaki Yoshifumi, Kojima Fumiaki, Ichikawa Takafumi	4. 巻 43
2. 論文標題 LRRK2 Inhibition Ameliorates Dexamethasone-Induced Glucose Intolerance via Prevents Impairment in GLUT4 Membrane Translocation in Adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1660 ~ 1668
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b20-00377	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 Kodo Masaru, Kawashima Rei, Tamaki Shun, Kawakami Fumitaka, Maekawa Tatsunori, Koizumi Wasaburo, Ichikawa Takafumi	4. 巻 50
2. 論文標題 Altered expression of amino acid transporter LATs of intestinal cells in 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Kitasato Medical Journal	6. 最初と最後の頁 86 ~ 99
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 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 Maekawa Tatsunori, Tsushima Hiromichi, Kawakami Fumitaka, Kawashima Rei, Kodo Masaru, Imai Motoki, Ichikawa Takafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Is Associated With Activation of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus and Stress-Related Gastrointestinal Dysmotility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 article905
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2019.00905	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 Kodo Masaru, Kawashima Rei, Tamaki Shun, Kawakami Fumitaka, Maekawa Tatsunori, Imai Motoki, Koizumi Wasaburo, Ichikawa Takafumi	4. 巻 50
2. 論文標題 Altered expression of amino acid transporter LATs of intestinal cells in 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal inflammation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Kitasato Medical Journal	6. 最初と最後の頁 In Press
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 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 -

[学会発表] 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Daigo Tsubokawa, Masashi Satoh, Fumitaka Kawakami, Rei Kawashima, Takafumi Ichikawa
2. 発表標題 Receptor for advanced glycation products (RAGE) contributes to negative regulation of type 2 mucosal immunity to the intestinal nematode <i>Nippostrongylus brasiliensis</i>
3. 学会等名 ICOPA2022 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森谷大地, 前川達則, 川島麗, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 魚介類中アミノ酸類似体による腸管神経調節機構の解明
3. 学会等名 第40回サイトプロテクション研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川島麗, 玉木竣, 前川達則, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 NSAIDs誘発性腸管粘膜傷害におけるヒスタミンH2受容体拮抗を介した腸内細菌叢の改善効果
3. 学会等名 第44回分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川達則, 森谷大地, 川島麗, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the acquisition of bi-phenotype in enteric neurons
3. 学会等名 第44回分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森谷大地, 前川達則, 川島麗, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 腸管神経系におけるタウリンの生理作用の解明
3. 学会等名 第44回分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森谷大地, 前川達則, 川島麗, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 腸管神経系におけるタウリンの生理作用の解明
3. 学会等名 第64回神経化学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森谷大地, 前川達則, 川島麗, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 腸管神経系におけるタウリンの生理作用の解明
3. 学会等名 第23回バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 坪川大悟, 佐藤雅, 川上文貴, 川島 麗, 市川 尊文
2. 発表標題 Nippostrongylus brasiliensis 感染感受性における終末糖化産物受容体の役割
3. 学会等名 第91回寄生虫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川勇太, 今井基貴, 川上文貴, 川島 麗, 前川達則, 市川尊文
2. 発表標題 腸炎に対するIBD疾患感受性遺伝子LRRK2の影響
3. 学会等名 第38回サイトプロテクション研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川達則, 川島麗, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 Leucine-Rich Repeat Kinase 2変異マウスにおける大腸運動異常と腸管神経病理像
3. 学会等名 第47回日本潰瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川勇太, 川上文貴, 川島麗, 前川達則 市川尊文
2. 発表標題 消化管におけるLRRK2のIBDリスク遺伝子としての生理的役割の解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉木竣, 川島麗, 二反田千里, 川上文貴, 前川達則, 栗原誠, 市川尊文
2. 発表標題 絶食下における腸管ムチンの発現変動と水分保持機構の解明.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下真裕佳, 川上文貴, 石川勇太, 今井基貴, 川島麗, 前川達則, 市川尊文
2. 発表標題 大腸炎モデルマウスを用いた高脂肪食摂取の腸管粘膜バリアへの影響解析.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉木 竣、川島 麗、香波 優、川上 文貴、前川 達則、栗原 誠、市川 尊文
2. 発表標題 抗癌剤起因性腸管粘膜炎症におけるアミノ酸トランスポーターLAT発現の意義.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井 基貴、川上 文貴、川島 麗、前川 達則、神崎 展、市川 尊文
2. 発表標題 LRRK2-Rab経路によるGLUT4膜輸送の調節メカニズム.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 勇太、川上 文貴、川島 麗、前川 達則、市川 尊文
2. 発表標題 IBDリスク分子LRRK2の消化管におけるDSS腸炎に対する影響.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川達則、川島麗、川上文貴、市川尊文
2. 発表標題 Leucine-Rich Repeat Kinase 2変異マウスにおける大腸運動異常と腸管神経病理像
3. 学会等名 第47回日本潰瘍学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Trudy McKee、James R. McKee、Michael G. Sehorn、福岡 伸一（訳者：川島 麗）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 72
3. 書名 マッキー生化学 問題の解き方 第6版	

〔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	鎌田 弥生  (Kamata Yayoi)  (00410035)	順天堂大学・大学院医学研究科・准教授   (32620)	

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	高橋 美帆  (Takahashi Miho)  (00446569)	同志社大学・生命医科学部・助教    (34310)	
研究分担者	藤田 朋恵  (Fujita Tomoe)  (20296510)	獨協医科大学・医学部・教授    (32203)	
研究分担者	市川 尊文  (Ichikawa Takafumi)  (30245378)	北里大学・医療衛生学部・教授    (32607)	

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