

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10360

研究課題名(和文) 静止期癌細胞モデルから迫る癌転移再発機構の解明

研究課題名(英文) Elucidating mechanisms for metastasis and recurrence through a tumor cell dormancy model

研究代表者

神力 悟 (Shinriki, Satoru)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：00583048

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)：原発巣から循環腫瘍細胞(CTC)として遠隔臓器に播種し生着した癌細胞(DTCs)は、一定の期間、休眠状態で潜伏し、転移巣形成のシードとなる。我々は、頭頸部扁平上皮癌の転移性休眠を再現するマウスモデルに高解像度DNAバーコーディング法を応用することで、特定の癌細胞集団のみが血中の流体剪断応力に適応可能なCTCクラスターを形成することで、効率的に遠隔臓器に生着し占拠することを明らかとした。そして、この知見をもと、転移過程における癌細胞の力覚応答能の違いに基づくクローン選択機構の存在を世界に先駆けて提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌による死亡のほとんどは転移再発を原因とする。癌細胞は血中に侵入すると、循環腫瘍細胞(CTC)として遠隔臓器に播種・生着する。本研究では、高い転移能を持つことが知られている、複数の癌細胞が凝集したCTC(CTCクラスター)を構成する細胞の特性の一端を明らかとした。そして、癌細胞自身の機械的力に対する応答能の違いが、転移過程で起こる癌細胞の選択に寄与しているという、新たなクローン選択機構を提唱した。今後、この新たなクローン選択機構を支える分子基盤を解明することは、癌の病態解明や新たな診断・治療法の開発に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Tumor cells disseminated from the primary tumor as circulating tumor cells (CTCs) settle into distant organs, after which they effectively remain dormant until a trigger, as yet unknown, rouses them. We applied high-resolution DNA barcode tracking to a mouse model that recapitulated the metastatic dormancy of head and neck squamous cell carcinoma. We identified specific subclonal population that preferentially generated functionally homotypic CTC clusters adaptive to fluid shear stress and dominated distant organs. Then, we proposed a novel clonal selection model during metastasis in which metastatic cells are selected based on their intrinsic mechano-sensitivity.

研究分野：医歯薬学

キーワード：循環腫瘍細胞 転移 メカノバイオロジー

1. 研究開始当初の背景

癌による死亡のほとんどは転移・再発を原因とする。そして、癌が明らかな病変を形成する以前の無症候性かつ検出不可能な期間を **tumor dormancy** と呼ぶ。なんらかの要因により、分裂静止状態にあった癌細胞が増殖を開始することで致死的な転移・再発に至ると考えられているため、静止期癌細胞の特性解明とその制御が癌治療において極めて重要である。しかし、臨床的に検出不可能であることに加え、実験レベルにおいてもさまざまな技術的障壁が存在するため、**tumor dormancy** を担う静止期癌細胞の特性や、どのような癌細胞が遠隔臓器で休眠するのか等に関する情報は極めて少ない。したがって、今後さらに理解を深めるためには、新たな技術やモデルを用いたアプローチが必要とされている。

2. 研究の目的

静止期癌細胞の特性を理解し、その脆弱点を解明することで、新たな治療法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 遠隔臓器に播種・休眠する癌細胞集団のクローナリティの解析

癌細胞の遠隔臓器への侵入と生着は、循環腫瘍細胞 (CTCs) の能力に依存している。しかし、多くの CTCs は迅速にアポトーシスに陥る。これは、細胞外基質や細胞間接着の喪失によって起こるアノイキス (アポトーシスの一種) や血流中の流体剪断応力 (FSS) などの複合的要因によるとされている。近年の研究で、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) を含む様々な癌種の患者血中で、凝集した CTCs (CTC クラスター) が検出されており、それらはシングル CTCs に比べ転移能が高いと報告されている。しかし、不均一な CTCs 集団がいかに遠隔臓器での生着に寄与しているかは不明であった。

我々は、どのような癌細胞が遠隔臓器に生着するのか明らかとするために、HNSCC の転移性休眠を再現する担癌マウスモデルに、高解像度 DNA バーコーディング法 (ClonTracer library) を応用した。重要な点として、播種癌細胞 (DTCs) がマクロな転移巣を形成した後では、元の (生着時の) クローン組成が崩れている可能性があるため、播種・生着過程を理解するには、潜伏している DTCs のクローナリティを知る必要がある。DNA バーコーディング法は、多様なバーコード配列 (バーコードライブラリー) を 1 細胞 1 バーコードとなるように標的細胞に感染させ、クローン選択を伴うようなプロセスの後に、そのバーコードの内訳、すなわちクローナリティを解析する手法である。本アプローチは、バーコード配列の PCR による増幅と次世代シーケンサー (NGS) による高感度解析を基盤としているため、稀少な CTCs や休眠 DTCs のクローナリティ解析に適している。我々は、HNSCC 細胞株に対してバーコード標識を行い、マウス頬粘膜に同所移植し、原発巣 (移植巣) や末梢血、遠隔臓器からゲノム DNA を抽出し、NGS によってバーコード配列を読み取り、各組織におけるクローナリティを評価した。

(2) バーコード標識シングルクローンのトラッキングによる機能解析

近年、蛍光色素や DNA バーコードを用いたトラッキング解析やシングルセルシーケンスによって、原発巣と転移巣の様相がクローンレベルで異なることが示唆されているものの、これらの多くは後ろ向き試験にとどまる。したがって、実際に特有のクローンがどのような特性とプロセスで病態進展に寄与しているかは知りえない。

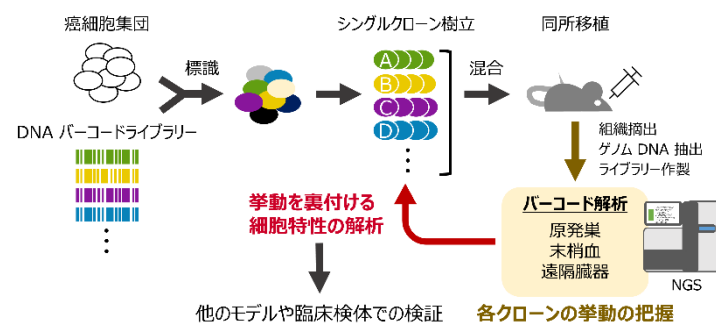
そこで我々は、そのような障壁を克服するために、固有の DNA

バーコードで標識したシングルクローンを複数樹立し、それらを均等に混合して移植を行い、上記同様に、各組織におけるクローナリティを解析した (図 1)。このアプローチの利点は、各クローンを手元に所有しているため、特有の挙動を示したクローンの機能的解析が可能であることである。それ故、クローンの挙動を説明する細胞特性やプロセスに迫ることが可能となる。

(3) FSS 下浮遊培養モデル、マウス移植モデルによる CTC クラスター形成維持機構の解析

上記 (2) の解析で特定された休眠 DTCs を占拠するクローン (DTC 起源クローン) の遺伝子発現プロファイル RNA シーケンスによって解析した。また、機能解析として、2 次元培養による表現型スクリーニングに加え、循環血中を模倣するような FSS 下での浮遊培養を行い、細胞凝集体の数、細胞間接着や細胞骨格、アポトーシス (アノイキス) を評価した。また、各クローンを混合した細胞集団をマウスに同所移植し、CTCs や DTCs の数やクローナリティを解析した。

図 1



さらに、高精度金属フィルターを用いて、FSS 下で安定な凝集体を分離してマウスに移植した。

(4) 臨床データベース解析

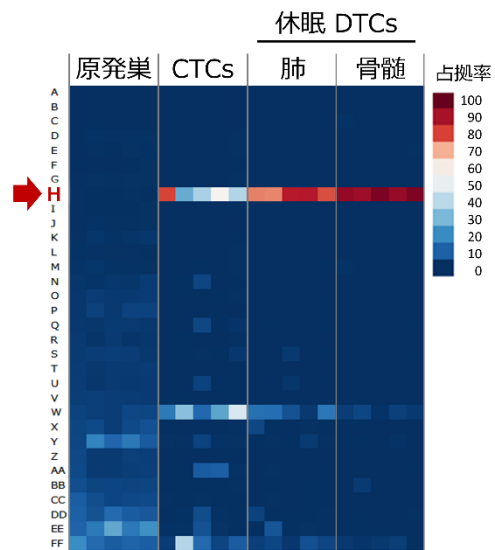
過去に報告のある、CTC クラスタとシングル CTCs の遺伝子発現プロファイルと、上記の DTCs 起源クローンの発現プロファイルと比較した。また、TCGA データベースを用いて、HNSCC 患者の原発巣における DTCs 起源クローンの発現プロファイルを解析し、当該発現プロファイルの臨床的意義を評価した。

4. 研究成果

我々は、HNSCC 細胞株に対してバーコード標識を行い、マウス頬粘膜に同所移植した。その 1 か月後に、原発巣（移植巣）、末梢血、肺、骨髄からゲノム DNA を抽出し、NGS によってバーコード配列を読み取り、各組織におけるクローナリティを評価した。その結果、原発巣では稀な集団が CTCs を占拠しており、主にその集団が優先的に肺や骨髄に生着していることが明らかとなった。すなわち、限られた癌細胞クローンのみが CTCs として循環し、遠隔臓器に生着していた。

そこで、先述のように、特有のバーコード配列を持つシングルクローンを 32 種類樹立し、それを混合してマウスに移植し、同様にクローナリティ解析を行った（図 1）。その結果、原発巣では 0.2% しか存在しないものの、CTCs の約半分、DTCs のほとんどを占拠するクローンを同定した（図 2）。そこで、当該クローンを基軸として、FSS 下での浮遊培養や発現解析などを行い、得

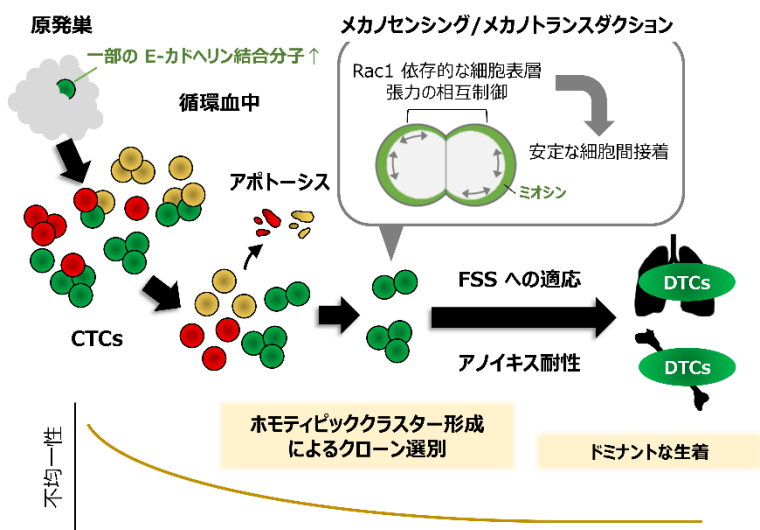
図 2



られた結果を他の細胞集団でも検証した。その結果、アクチン制御分子を豊富に含む E-カドヘリン結合タンパク質を高発現している、特定のクローン同士が安定な CTC クラスタを形成し、遠隔臓器を占拠するということが明らかとなった（図 3）。このような、CTC クラスタ起源細胞といえる集団は、循環血中といった FSS 下でも、Rac1 依存的アクチン制御によって細胞接着面の張力を調節することで、E-カドヘリンによる細胞間接着を安定化させる能力を備えていることが判った。また、患者由来 CTC クラスタとシングル CTCs の遺伝子発現解析の結果、CTC クラスタは、我々の同定した CTC クラスタ起源細胞の遺伝子発現シグネチャーによって特徴づけられることが確認された。さらに、当該発現シグネチャーを原発巣で高発現している HNSCC 症例では、遠隔・局所再発が有意に多かった。特記すべきことに、公開されている約 1,000 種類の gene ontology の中で再発に関連するものは皆無であった。我々は、これら一連の知見に基づいて、癌細胞による力覚応答能の違いが転移過程におけるクローン選択を規定している（メカノセレクションと呼ぶ）ことを提唱した。

CTC クラスタはシングル CTC に比べ転移能が高いことは知られていたものの、CTCs 自体が稀な集団であるため、CTC クラスタを採取して解析することは困難である。上述の通り、我々は、CTC クラスタの起源といえる細胞を捕えることに成功し、FSS 下で安定な細胞間接着を維持するには、特有の性質がク

図 3



ラスタ内で共有されていることが重要であることを示した。このことは、CTC クラスタは少なくとも FSS 適応性という点で機能的に共通の性質を持つ細胞集団からなる可能性を示している。我々は、その“共有されるべき特性”の一つとして、E-カドヘリンを同定した。この知見は、E-カドヘリンが転移に必要なものであるという報告や^{1,2)}、CTC クラスタで発現しているという過去の報告に一致する³⁾。E-カドヘリンは、アクチン結合分子を介してアクチンと結合している。E-カドヘリンを介した細胞間接着には、ミオシンの収縮によるアクチンのターンオーバーが必須であり、これによって接着面の張力の最適化と、E-カドヘリンの局在変化などが起こる^{4,5)}。重要なことに、E-カドヘリンは単なる接着分子ではなく、アクチンと結合していることで、細胞にかかっている張力を隣の細胞に

伝えるという、メカニカルインテグレーターとしての役割をもっている⁶⁾。また、我々が同定した、CTC クラスター起源クローンの遺伝子発現シグネチャーは、アクチン結合分子を豊富に含んでいたことから、E-カドヘリンの働きを十分に発揮させ、血液循環中で CTC クラスターを安定化させることに適していると推察された。換言すると、E-カドヘリンによる細胞間接着を血中で発揮できる細胞は一部のみであると考えられた。

細胞が外部の機械的な力にさらされると、アクチン線維は崩壊し、アクトミオシンが再構成され、細胞表層の張力が調節される⁷⁾。我々の結果は、CTC クラスターが細胞骨格を変化させる能力に長けていることを示しているかもしれない。重要なことに、患者由来 CTC クラスターは、迅速かつ可逆的に細胞間接着を変化させることで鎖状に形態を変化させ、細い毛細血管を通過することが報告された⁸⁾。この報告は我々の知見を支持するものである。以上より、CTC クラスターは硬い岩のようなものではなく、柔軟な力覚応答性を有する癌細胞が連結したものであり、そのため、播種過程における様々な物理的变化に柔軟に対応できるのではないかと考えられた。

我々の知見は、転移過程でのクローン選択の基盤にメカノバイオリジカルな機構が存在することを示しており、メカノバイオロジーの観点から癌の病態を捉えることの重要性を強調している。今後の CTC クラスターをはじめとする CTCs におけるメカノセレクションの分子レベルでの解明は、癌細胞が力学的環境に適応して転移するための戦略の理解につながると考えられる。

<引用文献>

1. Padmanaban V, Krol I, Suhail Y, Szczerba BM, Aceto N, Bader JS, et al.: E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer, *Nature*, **573**: 439-444, 2019.
2. Fearon ER: Cancer: Context is key for E-cadherin in invasion and metastasis, *Curr Biol*, **29**: R1140-R1142, 2019.
3. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, et al.: Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis, *Cell*, **158**: 1110-1122, 2014.
4. Hoffman BD, Yap AS: Towards a dynamic understanding of cadherin-based mechanobiology, *Trends Cell Biol*, **25**: 803-814, 2015.
5. Engl W, Arasi B, Yap LL, Thiery JP, Viasnoff V: Actin dynamics modulate mechanosensitive immobilization of E-cadherin at adherens junctions, *Nat Cell Biol*, **16**: 584-591, 2014.
6. Lecuit T, Yap AS: E-cadherin junctions as active mechanical integrators in tissue dynamics, *Nat Cell Biol*, **17**: 533-539, 2015.
7. Higashida C, Kiuchi T, Akiba Y, Mizuno H, Maruoka M, Narumiya S, et al.: F- and G-actin homeostasis mechanosensitive actin nucleation by formins, *Nat Cell Biol*, **15**: 395-405, 2013.
8. Au SH, Storey BD, Moore JC, Tang Q, Chen YL, Javaid S, et al.: Clusters of circulating tumor cells traverse capillary-sized vessels, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **113**: 4947-4952, 2016.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Liu R, Shinriki S, Maeshiro M, Hirayama M, Jono H, Yoshida R, Nakayama H, Matsui H	4. 巻 14
2. 論文標題 The tumour suppressor CYLD is required for clathrin-mediated endocytosis of EGFR and cetuximab-induced apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 173
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14010173	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 Maeshiro M, Shinriki S, Liu R, Nakachi Y, Komohara Y, Fujiwara Y, Ohtsubo K, Yoshida R, Iwamoto K, Nakayama H, Matsui H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Colonization of distant organs by tumor cells generating circulating homotypic clusters adaptive to fluid shear stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-85743-z	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 Nagamachi A, Kanai A, Nakamura M, Okuda H, Yokoyama A, Shinriki S, Matsui H, Inaba T.	4. 巻 131
2. 論文標題 Multi-organ failure with abnormal receptor metabolism in mice mimicking Samd9/9L syndromes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 e140147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI140147	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 Okada M, Misumi Y, Masuda T, Takashio S, Tasaki M, Matsushita H, Ueda A, Inoue Y, Nomura T, Nakajima M, Yamashita T, Shinriki S, Matsui H, Tsujita K, Ando Y, Ueda M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Plasma growth differentiation factor 15: a novel tool to detect early changes of hereditary transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 1178-1185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.13176	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 Ma Y, Ueda M, Ueda A, Shinriki S, Nagatoshi A, Isoguchi A, Okada M, Tasaki M, Nomura T, Inoue Y, Masuda T, Misumi Y, Yamashita T, Matsui H, Ando Y.	4. 巻 415
2. 論文標題 Novel dot-blot assay for detection of vascular Notch3 aggregates in patients with CADASIL	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 116931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116931	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 Shinriki S, Maeshiro M, Shimamura K, Kawashima J, Araki E, Ibusuki M, Yamamoto Y, Iwase H, Miyamoto Y, Baba H, Yamaguchi M, Matsui H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of an amplicon-based custom gene panel for the diagnosis of hereditary tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neoplasma	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4149/neo_2020_190918N925	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 Suenaga N, Kuramitsu M, Komure K, Kanemaru A, Takano K, Ozeki K, Nishimura Y, Yoshida R, Nakayama H, Shinriki S, Saito H, Jono H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Loss of tumor suppressor CYLD expression triggers cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E5194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20205194	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 Ueda M, Okada M, Mizuguchi M, Kluge-Beckerman B, Kanenawa K, Isoguchi A, Misumi Y, Tasaki M, Ueda A, Kanai A, Sasaki R, Masuda T, Inoue Y, Nomura T, Shinriki S, Shuto T, Kai H, Yamashita T, Matsui H, Benson M, Ando Y.	4. 巻 294
2. 論文標題 A cell-based high-throughput screening method to directly examine transthyretin amyloid fibril formation at neutral pH.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 11259-11275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007851	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 Taguchi N, Oda S, Yokota Y, Yamamura S, Imuta M, Tsuchigame T, Nagayama Y, Kidoh M, Nakaura T, Shiraishi S, Funama Y, Shinriki S, Miyamoto Y, Baba H, Yamashita Y.	4. 巻 118
2. 論文標題 CT texture analysis for the prediction of KRAS mutation status in colorectal cancer via a machine learning approach.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Radiol	6. 最初と最後の頁 38-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2019.06.028	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 Nomura T, Ueda M, Tasaki M, Misumi Y, Masuda T, Inoue Y, Tsuda Y, Okada M, Okazaki T, Kanenawa K, Isoguchi A, Nakamura M, Obayashi K, Shinriki S, Matsui H, Yamashita T, Ando Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 New simple and quick method to analyze serum variant transthyretins: direct MALDI method for the screening of hereditary transthyretin amyloidosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis	6. 最初と最後の頁 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-019-1100-y	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 神力悟, 松井啓隆.
2. 発表標題 循環腫瘍細胞クラスターのマカノセクションに関する基礎的検討
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神力悟, 松井啓隆.
2. 発表標題 循環腫瘍細胞クラスターのマカノセクション機構の解析
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神力悟, 平山真弓, 長町安希子, 稲葉俊哉, 松井啓隆.
2. 発表標題 Loss of DDX41 function induces translational alteration and accumulation of R-loop
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神力悟, 平山真弓, Saruul Tungalag, 田中美優, 金井昭教, 長町安希子, 稲葉俊哉, 松井啓隆
2. 発表標題 Loss of DDX41 function induces translational alteration and R-loop-associated DNA damage
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神力悟, 平山真弓, Saruul Tungalag, 田中美優, 金井昭教, 長町安希子, 稲葉俊哉, 松井啓隆.
2. 発表標題 造血器腫瘍関連因子DDX41による翻訳制御とDNA損傷応答制御
3. 学会等名 第25回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神力悟, 松井啓隆.
2. 発表標題 高度メカノセンシティブ癌細胞の血中ホモテピッククラスター形成を介した遠隔臓器への生着
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神力悟, 松井啓隆.
2. 発表標題 高度メカノセンシティブ腫瘍細胞は安定な循環ホモクラスター形成を介して遠隔臓器に定着する
3. 学会等名 第60回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神力悟, トンガラグ・サロール, 平山真弓, 金井昭教, 長町安希子, 稲葉俊哉, 松井啓隆.
2. 発表標題 Loss of DDX41 function induces translational alteration and DNA damage
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神力悟, 金井昭教, 長町安希子, 稲葉俊哉, 松井啓隆
2. 発表標題 DDX41機能異常が招く白血病発症のメカニズムの検証
3. 学会等名 第24回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神力悟, 松井啓隆
2. 発表標題 DDX41異常による翻訳制御異常と白血病発症との関連
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神力悟, 金井昭教, 長町安希子, 稲葉俊哉, 松井啓隆
2. 発表標題 Involvement of impaired ribosome biogenesis induced by DDX41 dysfunction in leukemia development
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神力悟, 松井啓隆
2. 発表標題 白血病発症へのリボソーム生合成異常の関与
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神力悟, 金井昭教, 長町安希子, 稲葉俊哉, 松井啓隆
2. 発表標題 Involvement of altered translation machinery in leukemogenesis
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
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	松井 啓隆 (Matsui Hirotaka) (60379849)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授 (17401)	

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	植田 光晴 (Ueda Mitsuharu) (60452885)	熊本大学・病院・教授 (17401)	

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