

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09453

研究課題名(和文) RNA-seq解析における深層学習方法論の開発と肉腫診療への応用

研究課題名(英文) Development of deep learning methodology in RNA-seq analysis and application to sarcoma treatment

研究代表者

小林 寛 (Kobayashi, Hiroshi)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20407951

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)：肉腫は筋肉、脂肪などの間葉系細胞を起源とする悪性腫瘍で、非常に稀であるにも関わらず、約70種の組織型からなり、診断が困難なことがある。未分化多形肉腫は軟部組織に生じる最も頻度の高い肉腫で、その他の『明確な分化方向や特異的融合遺伝子を持つ腫瘍』を除外した結果として診断される。本研究は、未分化多形肉腫の遺伝子発現のデータを深層学習を用いて未分化多形肉腫の再分類、層別化、病態解明を目指したものである。現時点では、他の肉腫と区別しうる特徴を捉えることはできていないが、今後はさらに、臨床情報を調査し、未分化多形肉腫の層別化によって臨床的応用、新規治療につながる異常について解析する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未分化多形肉腫は肉腫の中でも高頻度に発生する高悪性度の肉腫である。未分化多形肉腫といっても臨床的には治療への反応、予後が異なるものが含まれていると考えられる。そのため、遺伝子発現データを深層学習を用いて未分化多形肉腫を再分類し、適切な治療方針、新規治療法の開発を目指した新規性のある研究である。本研究によって、臨床情報の特徴を抽出する未分化多形肉腫の層別化には完全には至らなかったが、引き続きデータを集積して臨床応用、新規治療開発に繋がれるようにさらなる解析を行なっていく予定である。

研究成果の概要(英文)：Sarcoma is a malignant tumor that originates from mesenchymal cells such as muscle and fat, it can be difficult to diagnose because it is rare and consists of about 70 histological types. Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) is the most common sarcoma that occurs in soft tissue, and is diagnosed after excluding other 'tumors with a clear differentiation direction or specific fusion genes'. This study aimed to reclassify, stratify, and elucidate the pathology of UPS using deep learning analyzing gene expression of UPS. At present, we have not identified any characteristics that can distinguish it from other sarcomas, but we will further investigate clinical information and stratify UPS to identify abnormalities that may lead to clinical applications and new treatments.

研究分野：骨軟部腫瘍

キーワード：骨軟部腫瘍 未分化多形肉腫 深層学習

1. 研究開始当初の背景

肉腫は間葉系細胞を起源とする希少がんであり、約 70 種の組織型からなる。近年のゲノム解析により腫瘍特異的な染色体転座およびキメラ遺伝子変異が発見され、一部の組織型では癌化のメカニズムが明らかになりつつある。また、分子生物学的手法による肉腫の分類も進んでおり分子標的治療が注目されている (Ladanyi, Nat Rev Cancer, 2011)。しかしながら有効な治療標的となる変異は乏しく、いまだ治療抵抗性の高い腫瘍である。

未分化多型肉腫は軟部組織に生じる最も頻度の高い肉腫であるにも関わらず、その他の『明確な分化方向や特異的融合遺伝子を持つ腫瘍』を除外した結果として診断され、その詳細な病態は知られていない。このような組織病理学的分類や免疫組織化学染色法での分類では病態が把握できない腫瘍に対し、遺伝子の発現パターンの観点からの再分類、バイオマーカーや分子標的の同定が早急に求められている。

ゲノム解析や RNA-seq 解析などのオミックスデータは、 10^4 - 10^9 個の膨大な値 (特徴量) からなるビッグデータであり、古典的な統計学での解析は精度や処理時間の点で限界がある。ビッグデータをもちいた分類タスクはランダムフォレストモデルをはじめとした機械学習が得意としているが、機械学習が精度良く機能するためには、分類に必要な特徴量のみを事前に抽出しデータの次元を削減する必要がある。しかし、RNA-seq のデータは同一組織型であっても検体間で遺伝子発現の多様性が大きい関係で、腫瘍を分類するにあたり特徴量を抽出することが困難であるため (Sharma A, Sci Rep, 2019)、診断精度の向上に限界がある。畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いた深層学習は機械学習の中で最も研究が進んでいる技術であり、データを画像として入力する。CNN が画像の情報を処理する際には、『近接する位置にある画素同士には関連性がある』という前提を利用して画像の構造や特徴を抽出するため、事前の特徴量の抽出が不要である。非画像データである RNA-seq のデータを CNN で解析するには『類似した特徴量を近傍に配置して画像を作成する』必要があるが、特徴量の抽出が困難な RNA-seq のデータにおいては、深層学習は通常の機械学習を上回る分類能を得られる可能性がある。さらに、近年急速に進歩した『深層学習の可視化技術』である Grad-CAM 法を用いることで (Selvaraju RR, arXiv, 2017)、深層学習が腫瘍を分類する際の根拠を明確化し、腫瘍特異的な遺伝子・pathway の同定することが可能であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、公開データベースおよび多施設共同研究の肉腫臨床検体を用いて、深層学習を用いた RNA-seq 解析によって未分化多形肉腫の病態解明と再分類を行うことである。また、未分化多形肉腫に対する治療は外科的切除を原則とし、リスクが高い症例に対して周術期化学療法を行っているが、病態解明と再分類によって未分化多形肉腫の予後良好群、化学療法必要群など層別化することが可能となり、新規治療法の

開発や適切な治療につなげることを目的とする。また、これにより、未分化多形肉腫に対して新規の臨床試験の開発や、適切な治療方針を決定づける前向き試験にもつながりうると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 肉腫の凍結検体から抽出した RNA を用いたトランスクリプトーム解析

日本全国の骨軟部腫瘍診療を担う専門病院から臨床検体を収集しオミックス解析を行うプロジェクトである肉腫ゲノムコンソーシアムと連携し、肉腫の凍結検体を用いて RNA-seq 解析を行う。各施設から凍結検体を当教室に搬送し、total RNA を Trizol Reagents (ThermoFisher) で抽出する。NEBNext Ultra Directional RNA Library Prep Kit (NEB) でライブラリを調整し、HiSeq 2500 (Illumina) で 1 検体あたり 5,000 万リードが得られるようにシーケンスを行う。得られたリードは STAR を用いてゲノムにマッピングし HTSeq を用いて各遺伝子のリードをカウントし、FPKM に変換する。米国の国立がん研究所 (NIH) が肉腫 294 例(うち未分化多型肉腫 44 例)の RNA-seq のデータを FPKM 形式で公開しており、これをあわせて以下の解析に用いる。

(2) 検体収集の継続、および肉腫の組織型分類を行う深層学習モデル構築と最適化

60,483 個の特徴量からなる RNA-seq のデータに対し、上記のとおり画像化・深層学習による未分化多型肉腫の再分類・重要 pathway の検出を行う。解析モデルは深層学習ライブラリの TensorFlow (Google) を用いて構築し、当研究室の保有する GPU 搭載深層学習用サーバーで運用する。クラス分類の精度はクロスバリデーション法を用いて算出する。

(3) Gene ontology (GO)解析/Gene set enrichment 解析(GSEA)による検証と結果の公表

深層学習で検出した重要 pathway について、確立した解析手法である Gene ontology 解析および Gene set enrichment 解析で妥当性を検証する。

4. 研究成果

(1) FFPE 検体による検討

東京大学医学部附属病院では、独自に開発した東大オンコパネルを用いて各種腫瘍のクリニカルシーケンスを行っている。これは、過去に手術で採取した腫瘍の FFPE サンプルから DNA および RNA を抽出し、がん遺伝子/がん抑制遺伝子の変異解析・発現解析を行うものである。今回の研究は凍結検体を日本全国から収集して行う予定であったが、研究開始後に希少疾患ゆえに検体数が収集できない恐れが出てきたため、各 FFPE 検体の活用を試みた。東大オンコパネルによる発現解析と TCGA の RNA-seq による発現解析を統合して深層学習モデルを構築できないかを検討した。まず 36 種類の正常組織を東大オンコパネルと RNA-seq でそれぞれ発現量解析したデータを入手し、両者の変換式を導出した。このデータをキャリブレーションに用い、当院で保有している肺癌、大腸癌、未分化多型肉腫の FFPE サンプルの東大オンコパネルによる発現量解析を RNA-seq による発現量に変換後、TCGA のデータを用いて作成した深層学習モデルを用いて組織型予測を行った。しかし、変換に際して生じるバイアスを完全には除去できておらず、組織型の予測はできなかった。

(2) 凍結検体による検討

FFPE 検体では、目的が達成できないことがわかったため、本来の予定通り凍結

検体の RNA-seq のデータのみを用いて研究を進めることにした。腫瘍のシーケンスに先行して入手している 36 種類の正常組織の RNA-seq は、全て TCGA で行われた RNA-seq と同一のシーケンス試薬および解析パイプラインを用いて行われており、TCGA のデータとバイアス無くマージできることを確認した。また、TCGA のデータを用いたがん腫予測深層学習モデルを構築した。96%以上の精度で予測でき、またがん種特異的に発現変動している遺伝子の抽出に成功した。肉腫ゲノムコンソーシアムと連携し、肉腫 120 例(うち未分化多型肉腫 20 例)の凍結検体または RNA-seq のデータを取得した。凍結検体は RNA-seq を方法の通りに行った。また、これに米国の国立がん研究所 (NIH) が公開している肉腫 294 例(うち未分化多型肉腫 44 例)の RNA-seq のデータを統合して解析を行った。

まずは、空間充填曲線を用いた non-image data の画像化を行った。非画像データである RNA-seq を CNN で解析するため、特徴量を 0, 1, 2... と順番に一列(一次元)に配列した後、Hilbert 曲線(一次元データ上で近傍に存在する値を二次元の画像上でも近傍に配置するという優れた性質を持つ)を用いて再配列し画像化した。続いて、データ配置の多様化による深層学習の予測性能の向上を目指した。機械学習/深層学習の予測性能向上に有力な手法として知られる Ensemble 法は、あるデータに対して、異なる多数の学習器で予測を行った後、その多数決で最終的な予測を行うものであり、各学習器のバイアスを軽減する手法である。まず特徴量を二次元に配置する順序を一つに固定せず、1つのデータセットから多数の画像を作成する。それぞれの画像に対して別個の学習器で予測を行い、その多数決で最終的な予測を行う。この手法はデータの配置順によって生じるバイアスを軽減することで、高い予測性能を得られる。最後に、深層学習の可視化技術を用いた新規 pathway 解析を行った。先述した Hilbert 曲線の性質を利用し、同一 pathway の遺伝子が近傍に位置するように画像を作成し、CNN で特徴を捉えやすくする。Ensemble 法において、各画素に対応する pathway を変えない範囲で画素の位置をシャッフルしながら、32 回学習と推論を行って多数決をとり組織型を推定した。さらに Grad-CAM 法を用いると、各組織型の診断に重要な pathway に対応する画素を、その重要性の高さも含めて可視化を試みた。

以上の解析から他の肉腫と区別しうる未分化多形肉腫の特徴を抽出することに難渋しており、また未分化多形肉腫の層別化を行ったものの、臨床情報との特徴を得ることが困難であった。今後はさらに、臨床情報を調査し、未分化多形肉腫の層別化によって臨床的応用、新規治療につながる異常について解析する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S.	4. 巻 27(4)
2. 論文標題 Role of adjuvant chemotherapy in patients with localized, undifferentiated pleomorphic sarcoma of soft tissue: a population-based cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 802-810
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 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S.	4. 巻 52(6)
2. 論文標題 Clinical characteristics of undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone and the impact of adjuvant chemotherapy on the affected patients: a population-based cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 589-598
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 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S.	4. 巻 27
2. 論文標題 Role of adjuvant chemotherapy in patients with localized, undifferentiated pleomorphic sarcoma of soft tissue: a population-based cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 802-810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02102-8.	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 Kobayashi Hiroshi, Zhang Liuzhe, Hirai Toshihide, Tsuda Yusuke, Ikegami Masachika, Tanaka Sakae	4. 巻 52
2. 論文標題 Clinical characteristics of undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone and the impact of adjuvant chemotherapy on the affected patients: a population-based cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 589 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac017	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 Takamiya A, Ishibashi Y, Makise N, Hirata M, Ushiku T, Tanaka S, Kobayashi H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Imaging characteristics of NTRK-rearranged spindle cell neoplasm of the soft tissue: A case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Orthop Sci.	6. 最初と最後の頁 1580-1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2021.11.002.	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 Ikegami M, Kohsaka S, Hirose T, Ueno T, Inoue S, Kanomata N, Yamauchi H, Mori T, Sekine S, Inamoto Y, Yatabe Y, Kobayashi H, Tanaka S, Mano H.	4. 巻 4
2. 論文標題 MicroSEC filters sequence errors for formalin-fixed and paraffin-embedded samples.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol. Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02930-4.	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 Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S.	4. 巻 52
2. 論文標題 Comparison of clinical features and outcomes of patients with leiomyosarcoma of bone and soft tissue: a population-based cohort study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 143-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab176.	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 Kobayashi H, Makise N, Shinozaki-Ushiku A, Ishibashi Y, Ikegami M, Kohsaka S, Ushiku T, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tanaka S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Scapular Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with EWSR1-CREB1 Fusion in an Adult Patient.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Orthop.	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) 10.1155/2021/9434222.	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 Tsuda Y, Kobayashi H, Makise N, Zhang L, Shinoda Y, Ushiku T, Tanaka S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Hemangioma of the Rib Mimicking Chondrosarcoma: A Report of Two Cases and Literature Review.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Orthop.	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) 10.1155/2021/9996380.	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 Zhang L, Akiyama T, Fukushima T, Iwata S, Tsuda Y, Takeshita K, Kawai A, Tanaka S, Kobayashi H.	4. 巻 51
2. 論文標題 Prognostic factors and impact of surgery in patients with metastatic soft tissue sarcoma at diagnosis: A population-based cohort study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 918-926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab033.	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 Zhang Liuzhe, Akiyama Toru, Fukushima Takashi, Iwata Shintaro, Tsuda Yusuke, Takeshita Katsushi, Kawai Akira, Tanaka Sakae, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 51
2. 論文標題 Prognostic factors and impact of surgery in patients with metastatic soft tissue sarcoma at diagnosis: A population-based cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 918 ~ 926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab033	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 Zhang Liuzhe, Akiyama Toru, Fukushima Takashi, Iwata Shintaro, Tsuda Yusuke, Takeshita Katsushi, Kawai Akira, Tanaka Sakae, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 51
2. 論文標題 Prognostic factors and impact of surgery in patients with metastatic soft tissue sarcoma at diagnosis: A population-based cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 918-926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab033	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 Sawada Ryoko, Yamana Hayato, Shinoda Yusuke, Tsuda Yusuke, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Kobayashi Hiroshi, Matsubayashi Yoshitaka, Yasunaga Hideo, Tanaka Sakae, Haga Nobuhiko	4. 巻 26
2. 論文標題 Predictive factors of the 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 666-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.07.015	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 Kobayashi Hiroshi, Makise Naohiro, Ito Nobuaki, Koga Minae, Zhang Liuzhe, Ishibashi Yuki, Ikegami Masachika, Shinoda Yusuke, Akiyama Toru, Ushiku Tetsuo, Tanaka Sakae	4. 巻 26
2. 論文標題 Surgical margin for phosphaturic mesenchymal tumors in soft tissues: An analysis of the radiological histopathological correlation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 870-877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.07.006	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 Shinoda Yusuke, Sawada Ryoko, Ishibashi Yuki, Akiyama Toru, Zhang Liuzhe, Hirai Toshihide, Oka Hiroyuki, Ohki Takahiro, Ikegami Masachika, Okajima Koichi, Okuma Tomotake, Kobayashi Hiroshi, Goto Takahiro, Haga Nobuhiko, Tanaka Sakae	4. 巻 37
2. 論文標題 Prediction of pathological fracture in patients with lower limb bone metastasis using computed tomography imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Metastasis	6. 最初と最後の頁 607 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10585-020-10053-z	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 Hirai Toshihide, Kobayashi Hiroshi, Okuma Tomotake, Ishibashi Yuki, Ikegami Masachika, Ohki Takahiro, Shinoda Yusuke, Okajima Koichi, Zhang Liuzhe, Akiyama Toru, Goto Takahiro, Tanaka Sakae	4. 巻 50
2. 論文標題 Skeletal muscle measurements predict surgical wound complications but not overall survival in patients with soft tissue sarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1168 ~ 1174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa100	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 Ikegami Masachika, Kohsaka Shinji, Ueno Toshihide, Momozawa Yukihide, Inoue Satoshi, Tamura Kenji, Shimomura Akihiko, Hosoya Noriko, Kobayashi Hiroshi, Tanaka Sakae, Mano Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 High-throughput functional evaluation of BRCA2 variants of unknown significance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-020-16141-8	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2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小林寛、張劉喆、平井利英、津田祐輔、池上政周、田中栄
2. 発表標題 四肢・体幹軟部発生の限局性未分化多形肉腫における補助化学療法の役割-全国骨・軟部腫瘍登録データを用いた研究
3. 学会等名 第55回 日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林寛
2. 発表標題 骨軟部腫瘍におけるゲノム医療の現状と未来 - がん遺伝子パネル検査のタイミングとパネルの選択
3. 学会等名 第55回 日本整形外科学会 骨軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2022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	篠田 裕介 (Shinoda Yusuke) (80456110)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	

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	谷口 優樹 (Taniguchi Yuki) (80722165)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	

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