

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09682

研究課題名（和文）ホスホイノシチド動態制御を介したヒトパピローマウイルス潜伏感染機構の解明

研究課題名（英文）Mechanism of human papillomavirus latent infection via regulation of phosphoinositide dynamics

研究代表者

柘元 巖（KUKIMOTO, Iwao）

国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長

研究者番号：70291127

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）：HPVゲノム維持におけるホスホイノシチドシグナル伝達系の関与を明らかにするために、HPV複製タンパク質E1とPIP3ホスファターゼであるPTENの機能的な関連を検討した。E1の一過性の発現がPTENの細胞内レベルを低下させることを見出した。またPTENの発現はHPVゲノム複製を抑制した。一方、E1を発現することで、細胞内のホスホイノシチド分子種に変動は認められなかった。PTENは多くの癌種で変異・欠失している癌抑制遺伝子であり、E1によるPTENの減少がHPVによる発癌に関わる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染は子宮頸癌の原因であり、HPVゲノムの維持複製機構を解明することは、HPVによる発癌の分子機構の理解につながる。本研究の成果が子宮頸癌の新たな治療・予防法の開発に結びつくことが期待される。

研究成果の概要（英文）：To clarify the involvement of the phosphoinositide signaling pathway in HPV genome maintenance, we examined the functional relationship between the HPV replication protein E1 and PTEN, a PIP3 phosphatase, and found that transient expression of E1 reduced the intracellular levels of PTEN. Expression of PTEN also suppressed HPV genome replication. On the other hand, expression of E1 did not alter the levels of intracellular phosphoinositide species. Since PTEN is a tumor suppressor gene that is mutated or deleted in many cancer types, E1-induced reduction of PTEN may be involved in HPV-associated carcinogenesis.

研究分野：ウイルス学

キーワード：ヒトパピローマウイルス ホスホイノシチド PTEN 子宮頸癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトパピローマウイルス(HPV)は性交渉を介して子宮頸部の上皮基底細胞に感染し、5~10年の持続感染ののちに子宮頸癌を引き起こす。ウイルス粒子の産生を伴うHPV増殖は、上皮細胞の分化とともに起こり、通常は宿主の免疫系により排除される。一方、基底細胞ではHPVの環状ゲノムはエピゾームとして細胞核内で保持され、ウイルス粒子を作ることのない潜伏感染の状態となる。HPVゲノムの維持複製は、細胞側の様々なタンパク質とそれらが関与するシグナル伝達系によって、巧妙に制御されていると考えられているが、その制御機構の大部分は明らかにされていない。これまでにHPVゲノムを長期間にわたって維持できる培養細胞としてヒト骨肉腫細胞株U2OSが報告されており、HPV潜伏感染の分子機構を解析できる有用なモデル実験系と考えられている。

2. 研究の目的

本研究は、細胞内セカンドメッセンジャーとして働く重要な内在性分子であるホスホイノシチドのHPVゲノム複製への関与を検討し、HPVゲノム維持におけるホスホイノシチドシグナル伝達系の関与を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

ホスホイノシチド特異的な代謝酵素がHPV複製制御に果たす役割を明らかにするために、HPV潜伏感染のモデル細胞を用いて、細胞内ホスホイノシチドの変動を高感度な質量分析法によって解析した(研究分担者・東京医科歯科大学・佐々木雄彦教授の研究室にて実施)。またHPVのDNA複製タンパク質E1がPIP3ホスファターゼであるPTENの発現レベルに及ぼす影響をウェスタンブロット法にて解析し、PTENがHPVDNA複製に与える効果を培養細胞での一過性HPV複製系で検討した。

4. 研究成果

(1) HPVゲノム及びHPV遺伝子発現による細胞内ホスホイノシチド動態

HPV16環状ゲノムを導入した骨肉腫由来細胞U2OS/HPV16及びその親株細胞U2OSから、クロロホルム/メタノール/HCl混合液の添加により脂質画分を有機溶媒層に抽出し、逆相カラムクロマトグラフィーによる脂質分子の分離と質量分析装置によるLC-MS/MS質量分析によって、細胞内のホスホイノシチド分子種の検出・定量を行った。その結果、U2OS/HPV16ではU2OSと比べて、8種類のホスホイノシチド分子の内、PIP3レベルが低下していることが示された。PIP3を脱リン酸化するPTENの活性が、U2OS/HPV16で上昇していることが示唆された。

次にHPV16初期遺伝子が細胞内ホスホイノシチド動態に与える影響について解析を行った。ヒト胎児腎由来HEK293細胞にHPV16初期遺伝子(E1, E2, E4, E5, E6, E7)の発現プラスミドを導入して、それぞれを一過性に発現させた。陽性コントロールとして、PIP3ホスファターゼであるPTEN発現プラスミドを導入したHEK293細胞を用いた。発現プラスミドの導入から2日後に細胞を回収して、LC-MS/MS質量分析により細胞内のホスホイノシチド分子種の検出・定量を行った。その結果、いずれのHPV初期遺伝子の発現によっても、顕著な細胞内ホスホイノシチド分子種の量的変動は検出されなかった。一方、陽性コントロールのPTEN発現細胞では、予想通りPIP3レベルの減少が認められた。

(2) PTENがHPV複製に及ぼす効果

次にPIP3ホスファターゼであるPTENがHPVDNA複製に及ぼす効果を、培養細胞での一過性HPV複製系で検討した。HPV複製オリジン配列をルシフェラーゼ発現プラスミドに組み込み、ヒト子宮頸癌由来C33A細胞にてHPV複製タンパク質E1/E2の共発現によりオリジンプラスミドの複製を誘起して、HPV複製レベルをルシフェラーゼ活性により定量化する細胞アッセイを用いた。C33A細胞は内在性PTENの発現が認められないが、発現プラスミドの導入によりFLAGタグ付きPTENを過剰発現させるとHPVDNA複製が約30%抑制された。一方、酵素活性を失ったPTEN変異体(C124S, G129E)では抑制効果が減弱した。これらの結果から、PIP3はHPV複製を正に制御しており、何らかのメカニズムを介してPTEN活性が上昇し、PIP3レベルが低下してHPV複製が低レベルに抑えられることが、U2OS/HPV16でのHPV16ゲノムの維持につながっている可能性が考えられた。

(3) E1 タンパク質による PTEN 減少

U2OS/HPV16 では U2OS と比べて細胞内 PIP3 レベルが低下したことから、HPV タンパク質がホスホイノシド代謝酵素に影響を与える可能性を検討した。HEK293 細胞に HPV16 E1 を一過性に過剰発現させると、予想に反して PTEN の発現レベルが減少した。一方、ATPase 活性を欠失した HPV16 E1 変異体 (K483A) では PTEN レベルに変化は見られなかった (図 1A)。内在性 PTEN を発現していない C33A 細胞で FLAG-PTEN を発現させて E1 の効果を調べたところ、HPV16、HPV18、HPV58 の E1 発現によって、FLAG-PTEN の発現レベルが減少した (図 1B)。E1 による PTEN 分解が示唆されたことから、プロテアソーム阻害剤 (MG132) 及びオートファジー阻害剤 (bafilomycin A1) の添加を検討したところ、いずれの阻害剤の処理下でも E1 による FLAG-PTEN の消失が認められた。また HEK293 細胞で E1 と PTEN の物理的相互作用を免疫共沈により検討したが、E1 と PTEN の結合は検出されなかった。

E1 の発現による細胞遺伝子群への影響を検討するために、発現プラスミドから HPV16 E1 の野生型 (WT)、ATPase 活性を失った変異体 (K483A)、アジア型バリエーション (M491I) を過剰発現させた HEK293 細胞、及びベクタープラスミドのみ (vector) を導入した HEK293 細胞から全 RNA を精製し、次世代シーケンサーによる RNA-Seq 解析を行った。その結果、WT 及び M491I 細胞で vector 及び K483A 細胞と比べて mRNA 発現レベルが 189 遺伝子で上昇し、36 遺伝子で減少していることが示された。発現が上昇している細胞遺伝子群に、NF- κ B 転写因子ファミリーに属する RELB と NF κ B2 が含まれており、これらは RELB/NF κ B2 (RelB and p100/p52) のヘテロダイマーを形成して、non-canonical NF- κ B 経路を介して免疫関連遺伝子の制御に関わっていることが知られている。E1 タンパク質は細胞の NF- κ B 経路を活性化することが報告されており (J Virol, 2015, 89:5040) そのメカニズムは RELB/NF κ B2 による non-canonical NF- κ B 経路によることが示唆された。また M491I 細胞では WT 細胞と比べて、より高レベルの RELB/NF κ B2 が発現していた。NF- κ B に応答するリポータープラスミドを用いたリポーターアッセイにおいて、M491I は WT と比べて高い転写活性化を示したことから、M491I で誘導される高い NF- κ B 活性は RELB/NF κ B2 によるものと考えられた。

PTEN は多くの癌種で変異・欠失している癌抑制遺伝子であるが、HPV 陽性の子宮頸癌では PTEN 変異の頻度が低いことが報告されている。E1 による NF- κ B 経路の活性化を介した PTEN 減少が、HPV による発癌に関わる可能性が示唆された。

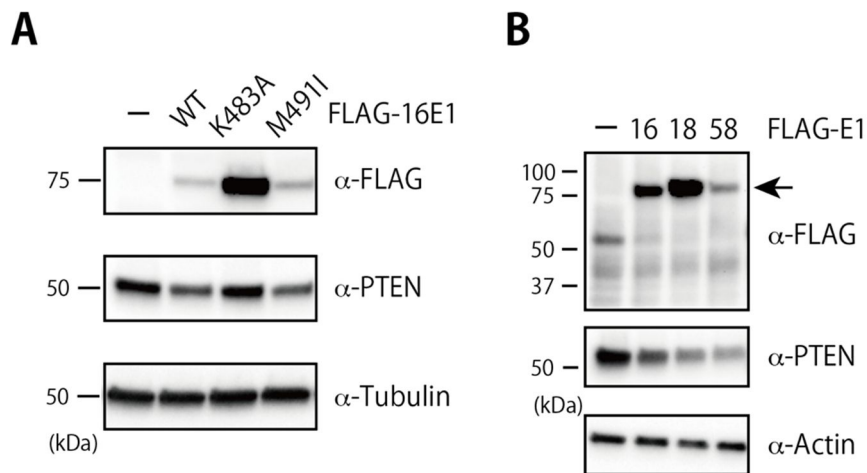


図1 HPV E1 タンパク質による PTEN レベルの減少

(A) HEK293 細胞に FLAG-E1 を発現させると、内在性 PTEN の発現レベルが E1 ATPase 活性に依存して低下した。(B) C33A 細胞に FLAG-E1 (矢印) と FLAG-PTEN を発現させると、FLAG-PTEN の発現レベルが低下した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kusakabe M, Taguchi A, Tanikawa M, Hoshi D, Tsuchimochi S, Qian X, Toyohara Y, Kawata A, Wagatsuma R, Yamaguchi K, Yamamoto Y, Ikemura M, Sone K, Mori-Uchino M, Matsunaga H, Tsuruga T, Nagamatsu T, Kukimoto I, Wada-Hiraike O, Kawazu M, Ushiku T, Takeyama H, Oda K, Kawana K, Hippo Y, Osuga Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Application of organoid culture from HPV18-positive small cell carcinoma of the uterine cervix for precision medicine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 8476-8489
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.5588.	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 Chen G, Iwata T, Sugawara M, Nishio H, Katoh Y, Kukimoto I, Aoki D.	4. 巻 34
2. 論文標題 Evaluation of CD4+ cells infiltration as a prognostic factor in cervical intraepithelial neoplasia 2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 e2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3802/jgo.2023.34.e2.	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 Kogure G, Onuki M, Hirose Y, Yamaguchi-Naka M, Mori S, Iwata T, Kondo K, Sekizawa A, Matsumoto K, Kukimoto I.	4. 巻 19
2. 論文標題 Whole-genome analysis of human papillomavirus 67 isolated from Japanese women with cervical lesions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virology J	6. 最初と最後の頁 157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12985-022-01894-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 Kotani K, Iwata A, Kukimoto I, Nishio E, Mitani T, Tsukamoto T, Ichikawa R, Nomura H, Fujii T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Nomogram for predicted probability of cervical cancer and its precursor lesions using miRNA in cervical mucus, HPV genotype and age	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-19722-3.	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 Kukimoto I, Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Aoki Y, Yokota H, Konnai K, Nio A, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shimada M, Nakai H, Yoshida H, Motohara T, Yamazaki H, Nakamura K, Okunomiya A, Tasaka N, Ishikawa M, Hirashima Y, Shimoji Y, Mori M, Iwata T, Takahashi F, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K.	4. 巻 52
2. 論文標題 Regional differences in human papillomavirus type 52 prevalence among Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1242-1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac127.	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 Tanaka K, Kogure G, Onuki M, Matsumoto K, Iwata T, Aoki D, Kukimoto I.	4. 巻 14(3)
2. 論文標題 Ancient Evolutionary History of Human Papillomavirus Type 16, 18 and 58 Variants Prevalent Exclusively in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14030464.	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 Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Kanao H, Horie K, Konnai K, Nio A, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shigeta S, Nakai H, Yoshida H, Motohara T, Kato T, Nakamura K, Hamanishi J, Tasaka N, Ishikawa M, Kado N, Taira Y, Mori M, Iwata T, Takahashi F, Kukimoto I, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K.	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 Changes in HPV16/18 Prevalence among Unvaccinated Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia in Japan: Assessment of Herd Effects following the HPV Vaccination Program	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccines (Basel)	6. 最初と最後の頁 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines10020188.	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 Onuki M, Yamamoto K, Yahata H, Kanao H, Yokota H, Kato H, Shimamoto K, Takehara K, Kamiura S, Tsuda N, Takei Y, Shigeta S, Matsumura N, Yoshida H, Motohara T, Watari H, Nakamura K, Ueda A, Tasaka N, Ishikawa M, Hirashima Y, Kudaka W, Taguchi A, Iwata T, Takahashi F, Kukimoto I, Yoshikawa H, Yaegashi N, Matsumoto K.	4. 巻 113(4)
2. 論文標題 Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at first vaccination among Japanese women	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1428-1434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15270.	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 Que L, Li Y, Dainichi T, Kukimoto I, Nishiyama T, Nakano Y, Shima K, Suzuki T, Sato Y, Horike S, Aizaki H, Watashi K, Kato T, Aly HH, Watanabe N, Kabashima K, Wakae K, Muramatsu M.	4. 巻 S0022-202X(21)
2. 論文標題 Interferon-gamma induced APOBEC3B contributes to Merkel cell polyomavirus genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 02636-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.12.019.	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 Hayashi S, Iwata T, Imagawa R, Sugawara M, Chen G, Tanimoto S, Sugawara Y, Tanaka I, Matsui T, Nishio H, Nakamura M, Katoh Y, Mori S, Kukimoto I, Aoki D.	4. 巻 13(18)
2. 論文標題 Transcription Factor Homeobox D9 Drives the Malignant Phenotype of HPV18-Positive Cervical Cancer Cells via Binding to the Viral Early Promoter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 4613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13184613.	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 Yamashita-Kawanishi N, Chang CY, Chambers JK, Uchida K, Sugiura K, Kukimoto I, Chang HW, Haga T.	4. 巻 83(8)
2. 論文標題 Comparison of prevalence of Felis catus papillomavirus type 2 in squamous cell carcinomas in cats between Taiwan and Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci	6. 最初と最後の頁 1229-1233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.21-0153.	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 Kawahara R, Fujii T, Kukimoto I, Nomura H, Kawasaki R, Nishio E, Ichikawa R, Tsukamoto T, Iwata A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Changes to the cervicovaginal microbiota and cervical cytokine profile following surgery for cervical intraepithelial neoplasia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80176-6.	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 Hirose Y, Yamaguchi-Naka M, Onuki M, Tenjimbayashi Y, Tasaka N, Satoh T, Tanaka K, Iwata T, Sekizawa A, Matsumoto K, Kukimoto I.	4. 巻 11
2. 論文標題 High levels of within-host variations of human papillomavirus 16 E1/E2 genes in invasive cervical cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in microbiology	6. 最初と最後の頁 596334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.596334.	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 Kukimoto I, Matsumoto K, Takahashi F, Iwata T, Tanaka K, Yamaguchi-Naka M, Yamamoto K, Yahata H, Nakabayashi M, Kato H, Tsuda N, Onuki M, Yaegashi N; MINT Study II Group.	4. 巻 251
2. 論文標題 Human Papillomavirus (HPV) Genotyping Assay Suitable for Monitoring the Impact of the 9-Valent HPV Vaccine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med	6. 最初と最後の頁 287-294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75133-2.	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 Taguchi A, Nagasaka K, Plessy C, Nakamura H, Kawata Y, Kato S, Hashimoto K, Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Kawana K, Carninci P, Osuga Y, Fujii T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Use of Cap Analysis Gene Expression to detect human papillomavirus promoter activity patterns at different disease stages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75133-2.	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 Yamaguchi-Naka M, Onuki M, Tenjimbayashi Y, Hirose Y, Tasaka N, Satoh T, Morisada T, Iwata T, Sekizawa A, Matsumoto K, Kukimoto I.	4. 巻 83
2. 論文標題 Molecular epidemiology of human papillomavirus 18 infections in Japanese women	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol	6. 最初と最後の頁 104345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2020.104345.	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9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 柗元 巖, 小暮剛太, 小貫麻美子, 八重樫伸生, 松本光司
2. 発表標題 子宮頸部上皮内腫瘍におけるHPV52検出率は日本の東西で異なる
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柗元 巖
2. 発表標題 ヒトパピローマウイルス感染による発がんとAPOBEC変異導入の関連
3. 学会等名 第51回日本環境変異原ゲノム学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Que L, Li Y, Dainichi T, Kukimoto I, Nishiyama T, Wakae K, Muramatsu M.
2. 発表標題 The role of APOBEC3s in Merkel Cell Polyomavirus evolution and Merkel Cell Carcinoma development
3. 学会等名 DNA Tumour Virus Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日下部美佐子, 田口 歩, 谷川道洋, 星 大輔, 豊原佑典, 河田 啓, 曾根献文, 柗元 巖, 織田克利, 筆宝義隆, 大須賀 譲
2. 発表標題 HPV18型陽性子宮頸部小細胞癌のオルガノイド樹立 オルガノイドが切り拓く希少癌個別化医療
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小暮剛太, 小貫麻美子, 岩田 卓, 松本光司, 柗元 巖
2. 発表標題 日本人女性から分離されたHPV67の全ゲノム解析
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小谷燦璃古, 柗元 巖, 野村弘行, 川原莉奈, 藤井多久磨
2. 発表標題 子宮頸がんを高発現するmiRNAの検出法は補助診断として有効である
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 若江亨祥, 柗元 巖
2. 発表標題 APOBEC3はメルケル細胞ウイルスゲノムに変異を導入する
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 G. Kogure, M. Onuki, T. Iwata, K. Matsumoto, I. Kukimoto.
2. 発表標題 WHOLE-GENOME ANALYSIS OF POSSIBLY CARCINOGENIC HPV67 ISOLATED FROM JAPANESE WOMEN WITH CERVICAL CANCER/PRE-CANCER
3. 学会等名 34th International Papillomavirus Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柊元 巖, 岩田 卓, 小貫麻美子, 松本光司
2. 発表標題 日本人女性でのHPV18ゲノム配列の分子疫学解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
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
研究 分担 者	佐々木 雄彦 (SASAKI Takehiko) (50333365)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 (12602)	

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