

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10449

研究課題名(和文)慢性ヒ素中毒による肺がん発生に特異的なmiRNAを標的とした新規予防法の開発

研究課題名(英文)A Novel Approach to Target Specific miRNAs for Prevention of Arsenic-induced Lung Cancer Development

研究代表者

崔 正国 (Cui, Zheng-Guo)

福井大学・学術研究院医学系部門・講師

研究者番号：90572115

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)：本研究は、ヒ素中毒予防治療法の確立を目指して、フェニルアルシンオキシドの曝露による細胞毒性における天然薬物バイカリンの保護効果と分子機序について解析した。フェニルアルシンオキシドの曝露は細胞の生存率を有意に低下させ顕著な細胞死を誘導した。その細胞死には、細胞内活性酸素の過剰生成を抑制するミトコンドリア局在タンパク質サーチュイン3(SIRT3)の活性抑制が関与することが判明した。また、バイカリンによりSIRT3の活性低下を効果的に回復させ、フェニルアルシンオキシドによる細胞内酸化ストレスを抑制することで細胞死を有効に保護することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒ素は毒性が非常に高く、急性毒性の致死量は1.5mg/kgである。また、国際がん研究機関において発がん性が最も高い化学物質Group1に規定されている。一方、ヒ素は半導体、液晶ガラスなどの生産で重要な材料の一つになっている。しかし、ヒ素の中毒については特效薬がない。本研究では、毒性が最も高いヒ素化合物であるフェニルアルシンオキシドが誘発する細胞毒性を天然薬物バイカリンにより有効に保護し、その分子メカニズムがSIRT3の活性とミトコンドリアの機能回復にあることを見出した。本研究の成果はヒ素中毒の特異的な予防治療法の開発のため重要な情報を提供することと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to establish a preventive strategy for arsenic poisoning and investigated the protective effect and molecular mechanisms of the natural drug baicalin in cell death induced by phenylarsine oxide exposure. Phenylarsine oxide exposure markedly reduced cell viability and induced significant cell death. The cell death was associated with the suppression of the activity of the sirtuin 3 (SIRT3) protein, which is localized in mitochondria and plays an important role in inhibiting the production of excess intracellular reactive oxygen species. Baicalin effectively restored the loss of SIRT3 activity, acted to suppress intracellular oxidative stress and protected phenylarsine oxide-induced cell death.

研究分野：衛生学および公衆衛生学分野関連：実験系を含む

キーワード：ヒ素 バイカリン アポトーシス SIRT3

1. 研究開始当初の背景

国際がん研究機関において、ヒ素は、「ヒトに対して発がん性がある(グループ1)」の化学物質と分類され、肺がん、皮膚がん、膀胱がんと因果関係を示した十分な証拠が報告されており、その中で肺がんが一番多い。日本においては、現在水道法でヒ素の水質基準値を0.01mg/L以下と定めており、ヒ素を含む農薬の使用は禁止されている。

しかし、世界中において、自然由来のヒ素の汚染や肺がんを中心としたヒ素による発がんの健康被害は依然として非常に深刻な状態となっている。バングラデシュやインドベンガル州などでは、日本の基準値の数倍以上の濃度のヒ素による環境汚染が報告されている。それ以外にも、中国、ネパール、アルゼンチンやチリなど、世界各地でヒ素の汚染による健康被害が報告されている。しかし、健康被害総人口が数千万人に及んでいるにも関わらず、慢性ヒ素中毒に対する有効な予防治療薬はないのが悲しい現状である。さらに、合成ヒ素化合物にはもっと毒性の高いものが多い。その一例として、フェニルアルシンオキシド (PAO) は、無機ヒ素に比べて毒性が遥かに高く、化学兵器や暗殺道具としてもよく使用された。

マイクロRNA (miRNA) は、メッセンジャーRNAの安定性や翻訳を調節することにより、遺伝子の発現を制御し、細胞の生理的、病理的な変化に重要な役割を果たす。特に、発がんmiRNAの解析は発がんとがん治療の研究領域において、非常に重要である。また、エキソソームに包まれ細胞外に分泌される分泌型miRNAは、健康者とがん患者においては、そのプロファイリングが異なることで、がんのバイオマーカーとしてその研究が非常に注目を集めている。

2. 研究の目的

我々は、長年天然薬物からがん治療の新規特効薬を開発してきた。本研究では、毒性が最も高い有機ヒ素化合物の一つであるPAO中毒の新規予防治療法を開発することを目的に、有効な候補薬剤として天然薬物由来のバイカリン (BCN) などを同定した。また、BCNによるPAOの曝露が誘発する細胞死を抑制する保護効果及びその主な役割を担っている特異的miRNAの詳細な分子メカニズムについて解析した。

3. 研究の方法

細胞培養と薬剤処理: HaCaT細胞株は日本癌研究資源バンク(東京、日本)より入手した。10%熱不活性化ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地を、37℃、5%CO₂の加湿インキュベーター下で細胞培養を行った。HaCaT細胞はBCNを用いて、24時間の前処理を行い、さらにPAOで24時間の処理を経て、生物学的な解析を行った。

細胞生存率の測定: MTT (3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide) アッセイを用いて、細胞生存率の評価を行った。

細胞内活性酸素の測定: 活性酸素生成レベルの変化については、細胞内の活性酸素によって酸化され形成された酸化エチジウムが染色体DNAに取り込まれて赤色蛍光を発することができるジヒドロエチジウム染色法 (Molecular Probes, Eugene, OR, USA) を用いて判定した。

ミトコンドリア膜電位の計測: ミトコンドリア膜電位については、Tetramethylrhodamine, Methyl Ester, Perchlorate (TMRM) (Molecular Probes, Eugene, Oregon, USA) を用いて測定した。

タンパク質発現レベルの解析: 標的タンパク質の発現変化については、ウェスタンブロッティング法を用いて検出した。Image Jを用いて、ウェスタンブロット画像から相対的なタンパク質発現量を算出した。

4. 研究成果

(1) BCNはPAOが誘発する細胞毒性からHaCaT細胞を有効に保護できた

PAOの細胞毒性効果を評価するために、HaCaT細胞を100 - 600nMのPAOにより24時間処理した。MTT測定法により、200 - 600 nMのPAOで処理した細胞は未処理の細胞に比べ、細胞生存率が濃度依存的に有意に抑制されることが認められた。500nMのPAOの処理により、細胞生存率はほぼ50%の減少が示され、後続の実験における処理用量として選択された。次に、PAOによる細胞死に対するBCNの保護効果を調べるためには、HaCaT細胞を10 - 50µMのBCNを用いて前処理を行った。その結果、25µMと50µMのBCNの前処理により、PAO(500 nM)の細胞毒性によるHaCaT細胞生存率の低下が有意に抑制された。

(2) BCNによる細胞毒性保護効果はSIRT3/SOD2の活性化回復を介した

環境ストレス要因(重金属、電離放射線、汚染物質など)は活性酸素を介した酸化ストレスシグナルにより細胞毒性を引き起こすことが報告されている。SOD2は、細胞内の酸化還元バランスを制御するための重要な抗酸化酵素である。また、SIRT3はSOD2を脱アセチル化し、その抗酸化活性と活性酸素消去能力を促進することが知られている。HaCaT細胞において、PAOの処理により過剰な活性酸素が誘導されたが、BCNの前処理により活性酸素生成が有意に抑制された。そこでSIRT3とSOD2を調べた結果、SIRT3の発現とSOD2の活性はPAOの処理により顕著に抑制されたが、BCNの前処理によりSIRT3の発現は濃度依存的に回復された。一方、PAO又はBCNの前処理によりSOD2の発現はほとんど影響を受けていないことが判明された。しかし、PAOで刺激した細胞においてBCNの前処理を行った結果、SOD2の活性が有意に上昇された。BCNは、SIRT3

発現と SOD2 活性の上昇を介して、細胞の酸化ストレスを減弱することが示唆された。

(3) BCN は PAO が誘発する MAPKs と AKT シグナル伝達経路の変化を制御した

MAPKs 経路は、細胞増殖、細胞生存、ストレス応答に深く関与している。PAO により処理した HaCaT 細胞においては、JNK および p38 のリン酸化が顕著に増加され、BCN の前処理によりその増強が濃度依存的に阻害された。さらに、AKT シグナル伝達経路は細胞増殖因子のシグナル伝達分子として増殖の促進や細胞の生存に貢献することが知られている。PDK1 は AKT の上流活性化因子である。PAO の処理により AKT と PDK1 のリン酸化は阻害され、BCN の前処理により、PDK1 と AKT のリン酸化が増加された。以上の結果から、BCN により保護される PAO による細胞毒性および細胞死は JNK と P38 の活性化と AKT 経路を介して引き起こされることが示唆された。

(4) ニコチンアミドは BCN の保護作用を抑制した

ミトコンドリアに存在する SIRT3 は、脱アセチル化活性を発揮してミトコンドリアの機能、再生、動態を制御し、酸化還元恒常性の維持と酸化ストレスの防止を図っている。これまでの我々の結果では、PAO の毒性に対する BCN の保護効果において、SIRT3 の発現回復が中心的な役割を果たすことが示唆された。そこで、SIRT3 の阻害剤であるニコチンアミド (NAM) により SIRT3 の効果を確認することにした。PAO 処理細胞において、NAM 処理は、BCN による SOD2 活性の上昇を有意に抑制し (図 1A)、BCN による酸化ストレスの保護効果を減弱した (図 1B)。同様に、BCN による細胞生存率の向上は、NAM との併用では認められなかった (図 1C)。さらに、NAM 処理により、BCN と PAO の共処理により減少したミトコンドリア膜電位の低い細胞の割合が有意に増加されたことが判明した (図 1D)。次に、SIRT3、アポトーシス関連タンパク質、MAPKs および AKT 経路の分子に対する NAM の影響を確認した。BCN は PAO により誘導される PARP の切断を有意に抑制したが、この効果は NAM で処理すると減弱された (図 1E)。また、PAO 処理細胞において、NAM は単独処理で SIRT3 の発現を強力に阻害し、BCN の前処理により増強された SIRT3 の発現を有意に阻害した。しかし、NAM は SOD2 の発現には影響しなかった (図 1F)。最後に、BCN と PAO 共

理群においては、NAM の添加により AKT と PDK1 のリン酸化の回復と p38 および JNK のリン酸化の抑制が認められなかった (図 1G および 1H)。これらのデータから、BCN による PAO 誘発 HaCaT 細胞毒性における保護作用は、SIRT3 および MAPKs/ AKT 経路の調節を介して制御されていることが確認された。

以上により、BCN は、SIRT3 と SOD2 の活性化回復と MAPKs および PI3K/AKT 経路を介し、PAO 誘発酸化ストレスと細胞死を有効に抑制することが明らかになった。また、

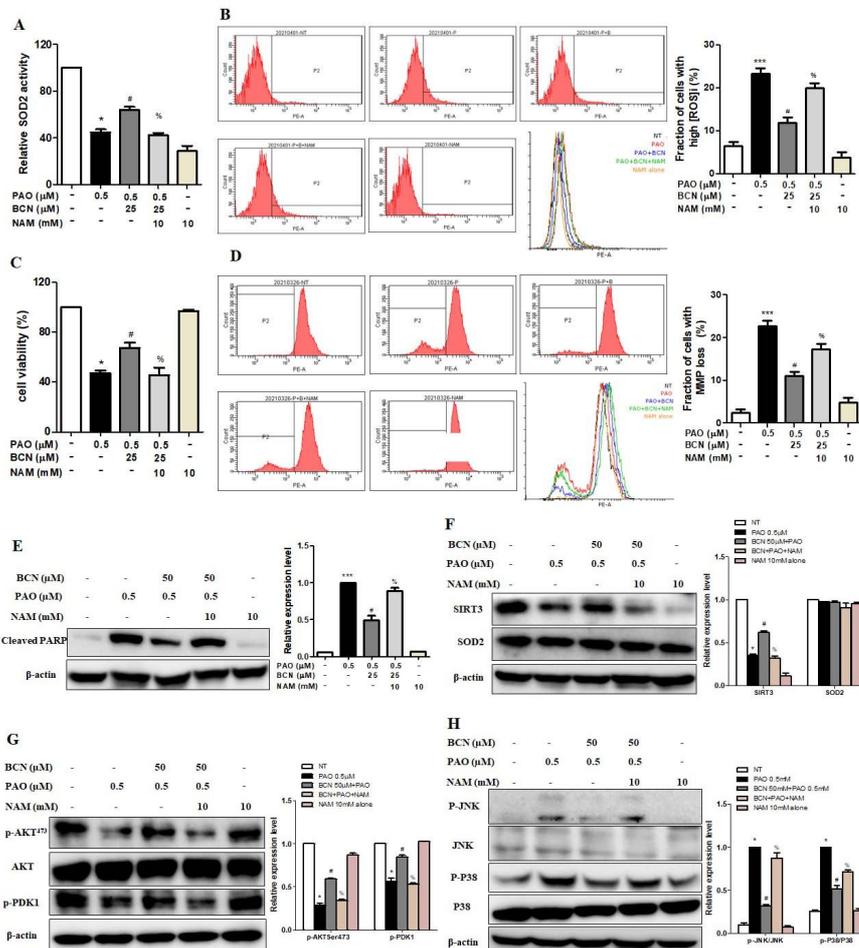


図1

た、BCN と他の有効保護薬剤の効果について主な役割を担う特異的な miRNA の解析が進んでおり、有効な候補薬剤のスクリーニングとヒ素中毒予防治療での応用が期待される。BCN の有効性と安全性を検討するためには、更なる動物実験による詳細な検討及び臨床研究が必要であるが、in vitro の結果により、BCN がヒ素毒性を予防する治療薬としての有用性が確認された。本研究で示された知見は、PAO 誘発の細胞死と BCN を介した細胞の生存保護効果における詳細な分子メカニズムを示した最初の報告であり、ヒ素中毒の予防治療法の確立のために重要な情報を提供することと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 16件/うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Xuerong Zhao, Ao Sun, Jianping Wang, Xin Zheng, Duoduo Tian, Mingjuan Wang, Lijun Xiao, Enhong Zhao, Cui Zheng-Guo	4. 巻 25
2. 論文標題 Effects of long noncoding RNA AK093407 on the biological behavior of colon cancer cells and the underlying mechanism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Comb Chem High Throughput Screen.	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） 10.2174/1386207325666220408092028	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 Zheng Hua-Chuan, Xue Hang, Jin Yu-Zi, Jiang Hua-Mao, Cui Zheng-Guo	4. 巻 12
2. 論文標題 The Oncogenic Effects, Pathways, and Target Molecules of JC Polyoma Virus T Antigen in Cancer Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	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） 10.3389/fonc.2022.744886	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 該当する
1. 著者名 Ren Guoqing, Xu Gonghao, Li Renshi, Xie Haifeng, Cui Zhengguo, Wang Lei, Zhang Chaofeng	4. 巻 15
2. 論文標題 Modulation of Bleomycin-induced oxidative stress and pulmonary fibrosis by ginkgetin in mice via AMPK	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Molecular Pharmacology	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） 10.2174/1874467215666220304094058	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 Zheng Hua-Chuan, Xiang Li-Wei, Cui Zheng-Guo, Xue Hang, E Ying, Zhao Ming-Zhen	4. 巻 -
2. 論文標題 The clinicopathological and prognostic significances of LATS1 expression in breast cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histol Histopathol.	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） 10.14670/HH-18-433	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 該当する

1. 著者名 Bian Huanhuan, Wu Yi, Cui Zhengguo, Zheng Heyu, Li Yanyi, Zou Dan	4. 巻 36
2. 論文標題 Study on the autophagy-related mechanism of puerarin in improving the cognitive impairment induced by alcohol in female mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Injury	6. 最初と最後の頁 137 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02699052.2022.2037712	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 Zheng Hua-chuan, E Ying, Cui Zheng-guo, Zhao Shuang, Zhang Yong	4. 巻 8
2. 論文標題 The Oncogenic Roles of JC Virus T Antigen in Breast Carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	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) 10.3389/fmolb.2021.687444	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 該当する

1. 著者名 Feril Loreto B., Yamaguchi Kazuki, Ikeda-Dantsuji Yurika, Furusawa Yukihiro, Tabuchi Yoshiaki, Takasaki Ichiro, Ogawa Ryohei, Cui Zheng-Guo, Tachibana Katsuro	4. 巻 48
2. 論文標題 Low-intensity ultrasound inhibits melanoma cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 451 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-021-01131-0	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 該当する

1. 著者名 Mu Jian-Kang, Zi Lei, Li Yan-Qin, Yu Li-Ping, Cui Zheng-Guo, Shi Ting-Ting, Zhang Fan, Gu Wen, Hao Jun-Jie, Yu Jie, Yang Xing-Xin	4. 巻 142
2. 論文標題 Jiuzhuan Huangjing Pills relieve mitochondrial dysfunction and attenuate high-fat diet-induced metabolic dysfunction-associated fatty liver disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomed Pharmacother.	6. 最初と最後の頁 112092 ~ 112092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.112092	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 該当する

1. 著者名 Cui ZG, Ahmed K, Zaidi SF, Muhammad JS.	4. 巻 27
2. 論文標題 Ins and Outs of Cadmium-induced carcinogenesis: mechanism and its prevention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Treatment and Research Communications	6. 最初と最後の頁 100372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ctarc.2021.100372	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 該当する

1. 著者名 Wei ZJ, Wang QQ, Cui ZG, Inadera H, Jiang X, Wu CA.	4. 巻 9
2. 論文標題 Which is the most effective one in knee osteoarthritis treatment from mesenchymal stem cells obtained from different sources?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm-20-5116.	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 該当する

1. 著者名 Ge J, Liu LL, Cui ZG, Talukdera M, Lv MW, Li JY, Li JL.	4. 巻 215
2. 論文標題 Comparative study on protective effect of different selenium sources against cadmium-induced nephrotoxicity via regulating the transcriptions of selenoproteome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ecotoxicol Environ Saf	6. 最初と最後の頁 112135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ecoenv.2021.112135. Epub 2021 Mar 27.	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 該当する

1. 著者名 Muhammad JS, Sharif-Askari NS, Cui ZG, Hamad M, Halwani R.	4. 巻 19
2. 論文標題 SARS-CoV-2 infection-induced promoter hypomethylation as an epigenetic modulator of Heat Shock Protein A1L gene.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 622271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2021.622271	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 該当する

1. 著者名 Li Y, Zhou D, Cui ZG, Sun L, Feng Q, Zakki SA, Wu CA, Inadera H.	4. 巻 26
2. 論文標題 The molecular mechanism of a novel derivative of BT0-956 induced apoptosis in human myelomonocytic lymphoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Apoptosis	6. 最初と最後の頁 219-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10495-021-01664-2	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 Gu X, Liu Y, Wang N, Zhen J, Zhang B, Hou S, Cui ZG, Wan Q, Feng H.	4. 巻 164
2. 論文標題 Transcription of MRPL12 regulated by Nrf2 contributes to the mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med	6. 最初と最後の頁 329-340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.004	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 Lv T, Lu Y, Liu Y, Feng H, Li C, Sheng W, Cui ZG, Zhu S, Gu X, Yang Z, Wan Q.	4. 巻 17
2. 論文標題 General control of amino acid synthesis 5-like 1-mediated acetylation of manganese superoxide dismutase regulates oxidative stress in diabetic kidney disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oxid Med Cell Longev	6. 最初と最後の頁 6691226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.004. Epub 2021 Jan 11.	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 該当する

1. 著者名 Li M, Wu C, Muhammad JS, Yan D, Tsuneyama K, Hatta H, Cui ZG, Inadera H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Melatonin sensitises shikonin-induced cancer cell death mediated by oxidative stress via inhibition of the SIRT3/SOD2-AKT pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Redox Biol	6. 最初と最後の頁 101632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2020.101632	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 該当する

1. 著者名 Inadera H, Takamori A, Matsumura K, Tsuchida A, Cui ZG, Hamazaki K, Tanaka T, Ito M, Kigawa M, Origasa H, Michikawa T, Nakayama SF, Isobe T, Takeuchi A, Sato T, Nitta H, Yamazaki S.	4. 巻 191
2. 論文標題 Association of blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small for gestational age infants: The Japan Environment and Children's Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environ Res	6. 最初と最後の頁 110007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9mt00238c.	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6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 崔正国、李孟玲、平工雄介.
2. 発表標題 フェニルアルシンオキシドの細胞毒性におけるバイカリンの防護効果と分子メカニズム.
3. 学会等名 第48回産業中毒・生物学的モニタリング研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崔正国、李孟玲、平工雄介.
2. 発表標題 有機ヒ素化合物による細胞毒性に対するバイカリンの防護効果.
3. 学会等名 第64回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cui ZG, Sun L, Inadera H, Hiraku Y.
2. 発表標題 Fenvalerate exposure induces alteration in cancer cell glucose metabolism via PI3K-AKT pathway.
3. 学会等名 The 94th Annual Meeting of Japan Society for Occupational Health
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cui ZG.
2. 発表標題 Nature and Health.
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Japanese Society of Hygiene. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cui ZG, Zakki SA, Li M, Feng Q, Li Y, Hiraku Y, Inadera H.
2. 発表標題 Melatonin sensitizes phenylarsine oxide via induction of apoptosis and results in strong anticancer potential.
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Japanese Society of Hygiene.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Cui ZG, Li P, Zhao QL, Kondo T.
2. 発表標題 Insight into the molecular mechanisms in the excessive oxidative stress and synergistic effects of Isofraxidin on the hyperthermia-induced apoptosis.
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Japanese Society of Hygiene.
4. 発表年 2021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	稲寺 秀邦 (Inadera Hidekuni) (10301144)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	

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			
中国	Chengde Medical University	China Pharmaceutical University	Yunnan University of Chinese Medicine	他3機関
アラブ首長国連邦	University of Sharjah			
サウジアラビア	King Saud Bin Abdulaziz University			
中国	Beijing Jishuitan Hospital	Henan Polytechnic University	Beijing Shijitan Hospital	
アラブ首長国連邦	University of Sharjah			
サウジアラビア	King Saud Bin Abdulaziz University			
パキスタン	University of Lahore			