科研費

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 1 2 日現在

機関番号: 24601

研究種目: 基盤研究(B)(一般)

研究期間: 2021 ~ 2023 課題番号: 2 1 H 0 3 0 2 1

研究課題名(和文)末梢血循環癌細胞(CTC)のLiquid biopsy標的としての含意探索

研究課題名(英文)Implication search for peripheral blood circulation cancer cellsas a Liquid biopsy target

研究代表者

澤端 章好(Sawabata, Noriyoshi)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号:50403184

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文):肺癌病変におけるminimally residual disease: MRDの代理指標であるcirculating tumor cells: CTCsはGGO病変の存在によりその形態が支配され、悪性度の高い集塊形成型 (clustered) CTCsはGGO病変がある場合には同定される頻度が極めて低く、再発の予測因子であり、術後補助療法の効果予測因子であった。新規希少細胞回収フィルター (S-MPF) の忍容性証明し、CTC以外に循環腫瘍由来内皮細胞 (Circulating tumor related endothelial cells; CTEC) 異型のグレード化は腫瘍悪性度と関連があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義 この研究は、新規のCTC回収フィルター(S-MPF)の精度向上とその臨床忍容性を評価し、CTCだけでなくCTECも 検出することが可能であることを示しました。これは、腫瘍の診断と治療における新たな可能性を開くもので、 腫瘍の悪性度と関連するCTEC異型のグレード化の理解を深めることができます。しかし、S-MPFの生産が一時中 断しているため、その有用性の全面的な評価は遅れています。これは、新たな診断ツールの開発とその実用化に 向けた課題を示しています。

研究成果の概要(英文): Minimally residual disease in lung cancer lesions: circulating tumor cells: CTCs, which are surrogate indicators of MRD, are dominated by the presence of GGO lesions, and clustered CTCs with high malignancy are very rarely identified in the presence of GGO lesions and are predictors of recurrence. It was a predictor of the effect of adjuvant therapy. Novel rare cell recovery filter (S-MPF) has been proven to be tolerable and circulating tumor-related endothelial cells (circulating tumor-related endothelial cells; CTEC) atypical grading was associated with tumor grade.

研究分野: 呼吸器外科

キーワード: Circulating tumor cells Size selection method Cytology

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1.研究開始当初の背景

(1)肺癌に対する治療はこれまで1)外科的切除、2)放射線治療、3)殺細胞性抗がん薬投 与が治療の首座を占めてきており、腫瘍病理診断と病期による治療法選択が標準的な治療方略 であった.近年では、腫瘍内の発癌関連遺伝子変異情報(EGFR, ALK, ROS1, ets)を基に4) 分子標的薬治療が確立され、内科的治療による画期的な治療効果が得られるようになった.さら に、細胞性免疫に関連した抗原の発見(PD-1, PD-L1, CTL-4, etc)により5)免疫チェックポ イント阻害薬が実用化され、さらなる治療効果の向上が得られるようになった. このように、 現在は分子生物学的指標に対応した治療を選択する時代になっており、その試料を得るための ターゲットは腫瘍本体のみならず、いわゆる "liquate biopsy" にあたる末梢血にある cell free tumor (ct) DNA や末梢血循環癌細胞 (circulating tumor cell: CTC) に求めることができる. (2) Liquate biopsy の一つのターゲットである CTC は病理学的診断、遺伝子変異探索、提示 抗原探索、TMB、細胞培養すべて理論上可能であり、様々な CTC 回収法が試みられてきた。 CellSearch®システムは唯一 FDA に承認された CTC 回収方法であるが、EpCAM 抗原陽性細 胞を標的にしているため cluster CTC の回収に適さず、転移再発の首座である cluster CTC の 探査には向かない. [比重法である RosettSepTM は回収に human technique を要し、かつ回収 率が低い、 Size selection 法である ISET®は回収率が高いが、高価な備え付けの器械が必要で 汎用性に欠ける . 同じく、size selection 法である ScreenCel 1®が形態学的診断には適してお り細胞回収の効率は良いが、分子細胞学的探索や細胞培養には適さない.さらに、これらの方法 はランニングコストが高い.したがって、安価で容易に CTC が回収可能な方略を用いれば、軽 微な侵襲で得られる末梢血から病理学的診断、遺伝子変異探索、提示抗原探索、TMB、細胞培 養などの探索が可能になり、微小転移病変もしくはその前駆細胞群とされる clustered CTC 基 軸に研究を重ねれば、肺癌治療のさらなる成績向上に寄与する可能性が高い.

2.研究の目的

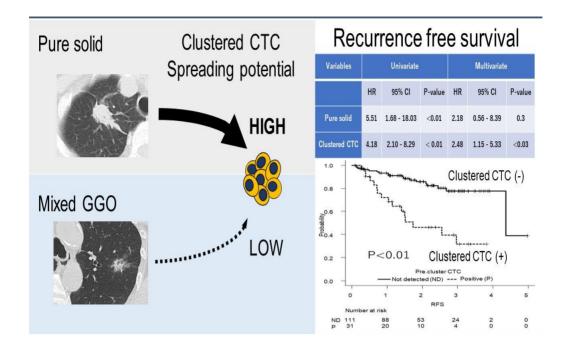
- (1)本研究での学問的問いは、新たに開発した CTC にダメージを与えにくく viable な状態で容易に回収できる安価なフィルター(soft micro pore filter: S-MPF)を用いて、liquate biopsy の標的である CTC の効率的な 1)遺伝子情報、2)抗原性情報、3)分子生物学的特徴および4)病理・細胞学的特徴の探索がどこまで効率的にできるか、かつ同方法は肺癌術後再発に早期発見のモニターになりうるかであり、これらを検討する.
- (2) 肺癌治療の方略規定因子を、外科的生検、気管支鏡下生検、針生検などの侵襲的検査法を用いることなく侵襲がほとんどない1 liquate biopsy での CTC から獲得することを目指しているところが特色で、CTC にダメージを与えにくく viable な状態で回収できるフィルターを新たに独自開発しているところが独創的である. CTC を用いて、原発腫瘍組織から得られる分子生物学的・免疫学的情報が得られ、軽微な侵襲(採血)でより肺癌患者における的確な治療方針が得られるようになり、肺癌治療効果向上に至る意義がある.また、肺癌術後再発のモニターとして有用であれば、病理学的(形態的)診断であるので、即治療介入が許されるので予後の改善につながる可能性がある.

3.研究の方法

- (1)肺癌手術症例における病態のCTCへの影響を、コマーシャルベースで入手可能なフィルターを用いてサイズ選択法で抽出、細胞診断用の標本を作製した。CTCは、小血球、巨核球、組織球、血管内皮細胞、および細胞からの変性により分化が困難な細胞を除外し、特にクラスター化CTCの存在に重点を置きながら診断し、臨床病態的意義を探索した。
- (2)有機溶媒 非融解性多孔型膜の提供を受け、産学共同研究により末梢血液の単純自然濾過のみで安定した CTC 検出が可能な安価 なソフトマイクロポアフィルター(S-MPF)を開発しその実用性を証明し、臨床前向き試験で忍容性を確認し、S-MPFを用いて肺癌症例における CTC の臨床病艇的意義を探索した。

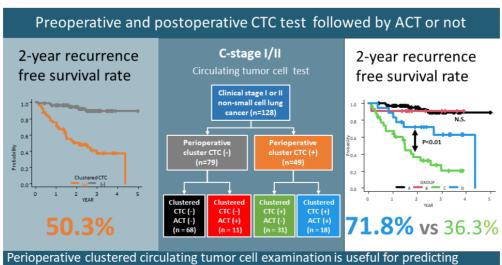
4.研究成果

(1)コンピュータ断層撮影(CT)における非小細胞肺がん(NSCLC)には、純粋なものとすりガラス混濁(GGO)との混合の2つの固形パターンがあります。彼らは浸潤性の程度を予測しており、これは予後不良の予測因子であるクラスター循環腫瘍細胞(CTC)の存在を示唆している可能性が



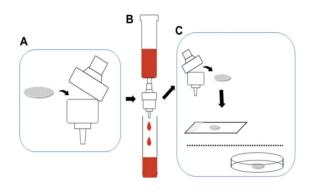
ある。この研究では、外科的に切除された NSCLC における CT および術前クラスターCTC に対す る固体パターンの意味を評価した。CTC はサイズ選択法を用いて検出した。術前のクラスター化 CTC の存在と固体パターンおよび予後への影響との相関関係は、臨床病理学的所見からの共変量 を使用して評価されました。142 例のうち、92 例(64.8%)および50 例(35.2%)の患者で純粋な固 形病変(PS 群)および混合 GGO(G 群)が観察された。PS 群および G 群では、クラスター化された CTC がそれぞれ 29 人(31.5%)および 1 人(2.0%)の患者(p < 0.01)で検出された。PS の出現は、 多変量解析における術前クラスター化 CTC の独立した予測因子であり、術前のクラスター化 CTC は、無再発生存率不良の独立した予測因子であった;実線パターンは独立変数ではありませんで した。したがって、CT 上の NSCLC の PS パターンは、術前のクラスター化された CTC の指標であ り、これは独立した予後不良予測因子である。

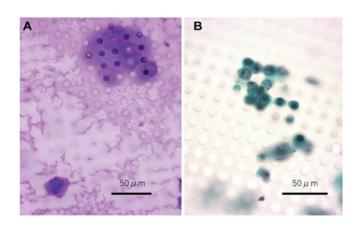
(2)微小残存病変の代理マーカーには、主に無細胞腫瘍デオキシリボ核酸および循環腫瘍細胞 が含まれる。 無細胞腫瘍 DNA は、 補助化学療法を受けるべき患者に関する正確な意思決定に役立 つ可能性がある。しかし、循環腫瘍細胞に関する関連報告はない。したがって、周術期のクラス ター循環腫瘍細胞の同定が、非小細胞肺癌の補助化学療法における治療効果の予測因子である かどうかを検証することを目指しました。手術前後の臨床病期 I 期/II 期の非小細胞肺癌患者 128 人を対象に、サイズ選択法を用いて光学顕微鏡下で循環腫瘍細胞を診断した。主要評価項目 は無再発生存期間であり、周術期クラスター循環腫瘍細胞の同定に基づき、補助化学療法の効果 が両群で検証された。結果:合計で、49 人および 79 人の患者が、それぞれクラスター循環腫瘍 細胞陽性およびクラスター循環腫瘍細胞陰性患者グループに含まれた。クラスター循環腫瘍細 胞陽性患者群では、18 例に補助化学療法が実施された(2 年無再発生存率、71.8%)。しかし、補 助化学療法を受けなかった 31 例の 2 年無再発生存率は 36.3%であった(p<0.01)。 クラスター循



postoperative recurrence and adjuvant chemotherapy benefits.

環腫瘍細胞陰性患者群では、11 例に補助化学療法が実施された(2 年無再発生存率 90.9%)。しかしながら、68 人の患者は補助化学療法を受けなかった(2 年無再発生存率、94.9%)(有意ではな





い)。臨床ステージ I/II の非小細胞肺癌の外科的症例では、周術期循環腫瘍細胞群集の患者は予後不良であったが、補助化学療法により予後が改善した。

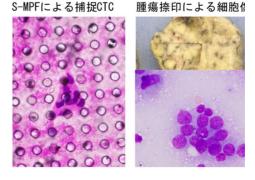
(3)循環腫瘍細胞(CTC)は転移 病変の前駆体であるため、全血か ら CTC を抽出することは、がん治 療のための情報を得るのに役立 ちます。CTC 分離方法の 1 つは、 サイズ選択方法です。しかし、従 来の方法では高価で手間がかか らなかったため、安価で簡便なフ ィルターを開発し、本研究ではそ の有用性を検証した。新しいフィ ルター[以下、ソフトマイクロポ アフィルター(S-MPF)]は、厚さ 15 um のポリエチレンフィルムと 直径 8~10μm の円錐細孔で構成 されており、均一に開口していま す(開口率 20%)。このフィルター は、重力下で自由落下することに より、全血をろ過することができ ます。抽出したモデル CTC の単離、 免疫染色、短期細胞培養、遺伝子 変異検出などへの使用の可能性 を検証しました。S-MPF は、最大 15%の分離率でモデル CTC を抽出 することができました。これらの モデル CTC は、細胞診、免疫染色、

および濾過細胞の短期インキュベーションによる培養によって検出されました。さらに、培養細胞に遺伝子変異が確認されました。また、肺がん患者の末梢血からの CTC 単離は、回収率の低下を防ぐために採取血液量を 15ml に設定することで実証されました。S-MPF は、モデル CTC を迅速かつ容易に抽出するために使用できます。また、細胞診診断、免疫染色、短期培養、遺伝子変異検索が可能です。臨床サンプルへの適用性が証明されているため、このフィルターは臨床現場で使用できます。

(4)循環腫瘍細胞(CTC)は、悪性新生物の治療反応と予後のバイオマーカーとして注目を集めています。それにもかかわらず、既存の文献は、主に腫瘍細胞の代理マーカーに依存しているか、単一細胞 CTC に焦点を当てており、予後に大きな影響を与えるクラスター形成 CTC の検出という課題に適切に対処できていない。この前向き研究は、臨床サンプルの分析を通じて、CTC を検出する際の希少細胞回収に対する新しいろ過膜、すなわちソフトマイクロポアフィルター(S-MPF®)の有効性を検証することを目的としています。特定の基準(固形腫瘍サイズ>2.0 cm、血清癌胎児レベル>7.5 ng/ml、フルオロデオキシグルコース位放出断層撮影>2.9)に由来する最大標準取り込み値に基づいて、肺がんが確認された患者または肺がんが強く疑われる患者を研究に含めました。術前末梢動脈検体から S-MPF®を用いて CTC を抽出し、濾過系の妥当性を肯定的

● 症例1 腺癌:70代男性、 stage IIIA (T2aN2M0)

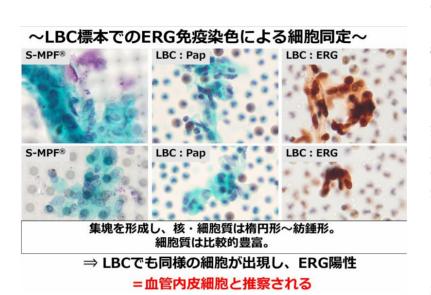
● 症例2 腺癌:60代女性、 stage IB (T2aNOMO)



Adapted from Morita K et al. Anticancer Research, 2022, 42.9: 4305-4310.

に検証した。登録された 25 人の患者のうち、23 人が肺がんを患っていた。CTC 陽性は 17 例 (73.9%)で観察されたが、クラスターCTC 陽性は 16 例(69.6%)で観察され、中央値は 2 クラスターであった。11 例(52.1%)で単一 CTC 陽性が観察され、中央値は 1 細胞であった。新開発の S-MPF®濾過膜を用いたところ、高い CTC 同定率を示し、臨床応用への適性が実証された。

(5)血中循環腫瘍細胞(circulatingtumorcell:CTC) 検出の臨床的意義は多岐にわたり重要である.我々は、ソフトマイクロポアフィルター(S-MPF)のサイズ選択 法による CTC 捕捉の忍容性を,ギムザ染色(G)染色を 用いて行いて証明したが,詳細な形態学的特徴の把握は 困難であった.そこで今回,パパニコロウ(P)染色での 細胞診断における有用性を検証したので報告する. EDTA 採血した健康ボランティア全 血と肺腺癌培養細胞株を混合し疑似検体を作製した.検 体を S-MPF に通液し標本を作製後,G 染色及び P 染色 を施行し出現細胞数の算定と細



胞の観察をした.次に. 日常業務で CTC 検出 を目的として 2023 年 8月から12 月に提出 された 50 例を対象に, P染色および免疫染色 を行った . 疑似検体に おける P 染色の細胞 捕捉数は β染 色に比 べ2倍以上で,細胞の 詳細な形態の観察が 可能で あった.日常 業務での P 染色検体 では,核の腫大,ねじ れ様の核形不整やク ロマチンの増量を伴 う弧在細胞,あるい は核密度が増加した 集塊など, CTC との鑑 別が困 難な細胞が見

られたが,免疫染色において CD42b,ない し ERG が陽性であり,巨核球,ないし血管内皮細胞集塊と考えられた. G 染色では巨核球,ないし血管内皮細胞集塊は CTC との鑑別が困難であったが,P 染色により鑑別が可 能となり,有用であった.

<引用文献>

- 1 . Sawabata N, et al. Pure Solid Pattern of Non-Small Cell Lung Cancer and Clustered Circulating Tumor Cells. Cancers (Basel). 2022 Sep 17;14(18):4514.
- 2 . Sawabata N, et al. Clustered circulating tumor cells as a predictor of adjuvant-chemotherapy efficacy in lung cancer. Ann Thorac Surg. 2024 May 22:S0003-4975(24)00379-5
- 3 .Morita K, Sawabata N, et al. Verification of A New Filter for Isolation of Circulating Tumor Cells by Only Blood Filtration. Anticancer Res. 2022 Sep; 42(9):4305-4310.
- 4. Sawabata N, et al. A Novel Filtration Membrane for Clustered Circulating Tumor Cell Extraction: A Prospective Feasibility Study. Anticancer Res. 2023 Oct;43(10):4683-4690.

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 5件/うちオープンアクセス 5件)

〔雑誌論文〕 計5件(うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 5件)	
1.著者名 Sawabata Noriyoshi、Kawaguchi Takeshi、Watanabe Takashi、Yohikawa Daiki、Ouji-Sageshima Noriko、Ito Toshihiro	4.巻 14
2.論文標題	5 . 発行年
Pure Solid Pattern of Non-Small Cell Lung Cancer and Clustered Circulating Tumor Cells	2022年
3.雑誌名	6 . 最初と最後の頁
Cancers	4514~4514
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/cancers14184514	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	該当する
1.著者名 MORITA KOHEI、SAWABATA NORIYOSHI、TATSUMI SHIGENOBU、FUJII TOMOMI、NISHIKAWA TAKASHI、KAWAGUC TAKESHI、ARAKANE TORU、TOMINAGA YOSHIAKI、SAKAGUCHI HIROKAZU、KOBAYASHI TARO、HONTSU SHIGETO、 YAMAMOTO YOSHIFUMI、FUJIOKA NOBUHIRO、OUJI-SAGESHIMA NORIKO、ITO TOSHIHIRO、OHBAYASHI CHIHO	4.巻 HI 42
2.論文標題	5 . 発行年
Verification of A New Filter for Isolation of Circulating Tumor Cells by Only Blood Filtratio	n 2022年
3.雑誌名 Anticancer Research	6.最初と最後の頁 4305~4310
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.21873/anticanres.15930	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	該当する
1.著者名	4.巻
Adachi Hiroyuki、Ito Hiroyuki、Sawabata Noriyoshi	¹⁴
2.論文標題 Circulating Tumor Cells and the Non-Touch Isolation Technique in Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Cancers	6 . 最初と最後の頁 1448~1448
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/cancers14061448	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	該当する
1 . 著者名	4.巻
Sawabata Noyiyoshi	¹⁵
	5.発行年
Circulating Tumor Cells: From the Laboratory to the Cancer Clinic; A Closing Comment	2023年
	2023年 6 . 最初と最後の頁 939~939
Circulating Tumor Cells: From the Laboratory to the Cancer Clinic; A Closing Comment 3.雑誌名	6.最初と最後の頁

1. 著者名 SAWABATA NORIYOSHI、MORITA KOHEI、TATSUMI SHIGENOBU、FUJII TOMOMI、NISHIKAWA TAKESHI、KAWAGUCHI TAKESHI、ARAKANE TORU、TOMINAGA YOSHIAKI、SAKAGUCHI HIROKAZU、KOBAYASHI TARO、HONTSU SHIGETO、 YAMAMOTO YOSHIFUMI、FUJIOKA NOBUHIRO、OUJI-SAGESHIMA NORIKO、ITO TOSHIHIRO、OHBAYASHI CHIHO	4.巻 43
2.論文標題 A Novel Filtration Membrane for Clustered Circulating Tumor Cell Extraction: A Prospective Feasibility Study	5 . 発行年 2023年
3.雑誌名 Anticancer Research	6.最初と最後の頁 4683~4690
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.16664	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

〔学会発表〕 計15件(うち招待講演 3件/うち国際学会 1件)

1.発表者名

森田 剛平, 澤端 章好, 藤井 智美, 大林 千穂

2 . 発表標題

新規末梢血液循環腫瘍細胞回収フィルターの展望

- 3 . 学会等名 日本肺癌学会
- 4 . 発表年
- 1.発表者名 澤端 章好

2021年

2.発表標題

Circulating Tumor Cells: From the Laboratory to the Cancer Clinic

3.学会等名

第112回 日本病理学会総会(招待講演)

4 . 発表年 2023年

1.発表者名

Sawabata N

2 . 発表標題

Circulating tumor cells (CTCs); Predictor of postoperative recurrence risk and benefit of adjuvant therapy of NSCLC

3 . 学会等名

The 41th Society of Thoracic Surgeon (国際学会)

4.発表年

2024年

1.発表者名 大林 千穂, 武田 麻衣子, 藤井 智美, 龍見 重信, 西川 武, 澤端 章好, 森田 剛平, 石田 英和
2 . 発表標題 肺がんバイオマーカー検索のための細胞診の活用 肺がんバイオマーカー検査のための細胞診の活用 病理の立場から臨床に望むこと
3.学会等名 第63回日本臨床細胞学会学会(招待講演)
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 龍見 重信,澤端 章好,森田 剛平,藤井 智美,西川 武,大林 千穂
2.発表標題 全血からのCirculating tumor cells回収のための新規フィルターの有用性
3.学会等名 第63回日本臨床細胞学会学会
4 . 発表年 2022年
1.発表者名 澤端 章好
2 . 発表標題 遊離腫瘍細胞と末梢血循環腫瘍細胞:肺癌外科医の立場から
3.学会等名 第46回 日本臨床細胞学会近畿連合会(招待講演)
4 . 発表年 2022年
1 . 発表者名 森田 剛平,大林 千穂,西川 武,龍見 重信,本津 茂人,川口 剛史,澤端 章好
2 . 発表標題 新規末梢血液循環腫瘍細胞回収フィルターの忍容性の検討 前向き観察研究(UMIN0000473648)
3 . 学会等名 第63回日本肺癌学会
4 . 発表年 2022年

1.発表者名 澤端 章好,川口 剛史
/두세U 우지, /미디 벨·노
2.発表標題
早期肺癌の術前悪性度評価 末梢血循環腫瘍細胞を基軸とした解析
3.学会等名
第39回日本呼吸器外科学会
2022年
1.発表者名 澤端 章好,川口 剛史,渡邊 孝,吉川 大貴,細野 光治
2. 発表標題
Circulating tumor cells(CTCs)単離の新戦略 安価,汎用,多検査対応型フィルターの開発
3.学会等名
第123回日本外科学会定期学術集会
2023年
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
2.発表標題 CTC同Uにおける新規系小畑時同以用力(U. A. (C. NDC)の刃突性並白き際序類変更容
CTC回収における新規希少細胞回収用フィルター(S-MPF)の忍容性前向き臨床観察研究
3.学会等名
第62回日本臨床細胞学会
4.発表年
2023年
1.発表者名
澤端 章好,吉川 大貴,川口 剛史
2.発表標題 CTにおけるNSCLCのGGOパターンは、早期再発の予測因子である術前clustered循環腫瘍細胞(CTC)の存在を予測する
The state of the s
3. 学会等名
第75回日本胸部外科学会定期学術集会
4.発表年
2022年

1.発表者名 澤端 章好,吉川 大貴,川口 剛史
2 . 発表標題 SDGs:産業と技術革新の基盤を作ろう 産学連携・医工連携-アイデアを医療に生かす- 産学共同研究開発希少細胞回収用filter(S-MPF)の Circulating tumor cells回収における忍容性前向き臨床研究
3.学会等名 第37回日本呼吸器外科学会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 澤端 章好,吉川 大貴,川口 剛史
2 . 発表標題 CTCによるNSCLCの術後再発リスクと補助療法の利益予測
3.学会等名 第64回日本肺癌学会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 澤端 章好,川口 剛史,吉川 大貴,森田 剛平
2.発表標題 Circulating tumor cells(CTCs)単離の新戦略 安価,汎用,多検査容認型フィルターの開発
3 . 学会等名 第64回日本肺癌学会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 澤端 章好,川口 剛史,吉川 大貴,細野 光治
2 . 発表標題 Clustered circulating tumor cell(C-CTC)陽性C-stagelA1or2 pure-solid NSCLC症例における肺部分切除の意義の検討
3.学会等名 第76回日本胸部外科学会定期学術集会
4 . 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6.研究組織

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
	西川 武	奈良県立医科大学・医学部附属病院・技師	
研究分担者	(Nishikawa Takeshi)		
	(30796339)	(24601)	
	川口 剛史	奈良県立医科大学・医学部・講師	
研究分担者	(Kawaguchi Takeshi)		
	(40326335)	(24601)	
	藤井智美	奈良県立医科大学・医学部・准教授	
研究分担者	(Fujii Tomomi)		
	(50623477)	(24601)	
研究分担者	森田 剛平 (Morita Kouhei)	奈良県立医科大学・医学部・助教	削除:2022年2月9日
	(60533718)	(24601)	
	大林 千穂	奈良県立医科大学・医学部・教授	削除:2023年
研究分担者	(Chiho Obayashi)		
	(90223940)	(24601)	

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