

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K08972

研究課題名(和文) 乳癌バイオマーカーの蛍光ナノ同時多重染色と高感度定量化による遅発性再発予測

研究課題名(英文) Clinical significance of ABCG2/BCRP quantified by fluorescence nanoparticle in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy

研究代表者

多田 寛 (TADA, Hiroshi)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50436127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では乳がん組織検体におけるBCRPの発現と予後の相関を蛍光ナノ粒子(IHC-PID)を用いた免疫組織化学で評価した。原発巣と腋窩リンパ節に癌が残存している乳癌患者37名を対象に、術前化学療法(NAC)後の乳癌組織および転移リンパ節においてBCRPを定量的に検出し、利用可能なコア針生検(CNB)により検討した。2004-2010年に乳房切除術とリンパ節郭清を受けた日本人患者の浸潤性乳管癌37例を対象とした。追跡期間の中央値は10.1年(範囲1.1-18.2年)で、NAC前のCNBにおけるBCRP高発現は予後不良であることを明らかにした(log-rank $p=0.0089$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳がん耐性タンパク質(BCRP)は、ATP-binding cassette transporter G2(ABCG2)とも呼ばれ、乳がん幹細胞にも関与しており、予後不良因子であることが報告されています。しかし乳がん組織検体中のBCRPの正確な定量と化学療法抵抗性や予後との関係についての研究は行われていません。この研究では、乳がん組織検体中のBCRPの発現と予後の相関を蛍光ナノ粒子を用いた免疫組織化学で評価しました。その結果、術前化学療法後に原発巣やリンパ節に腫瘍が残存していれば、BCRPが高値であることは予後不良となる可能性が高く、さらに適切な術後補助療法の必要性が示唆されました。

研究成果の概要(英文)：We aimed to evaluate the correlation between BCRP expression and prognosis in breast cancer tissue samples using immunohistochemistry with fluorescent phosphor-integrated dots (IHC-PIDs). A total of 37 breast cancer patients with residual cancer in the primary tumor and axillary lymph node were evaluated. BCRP levels in breast cancer tissue (PT) and metastatic lymph nodes (LN) were quantitatively detected after preoperative chemotherapy (NAC) and core needle biopsy (CNB). Biomarker assay with IHC-PIDs showed high accuracy for quantitative assessment of BCRP with low expression. High BCRP expression in Primary tumor and lymphnode after NAC was associated with worse overall survival (log-rank, $p=0.0089$). In conclusion, high BCRP levels are associated with poor prognosis in breast cancer patients with residual tumor in the primary tumor and lymph node after preoperative chemotherapy. These findings provide a basis for further appropriate adjuvant therapy in these patients.

研究分野：外科学

キーワード：乳癌 がん幹細胞 蛍光ナノ粒子

1. 研究開始当初の背景

ネオアジュバント化学療法 (NAC) は、通常、局所進行乳癌の患者さんに投与される。手術不能な乳がんに対して手術を可能にし、手術可能な乳がんでサイズが大きい患者さんに対しては乳房温存手術の成功率を高めることができる。また、NAC 後の臨床転帰を予測する因子を特定することも重要である。原発性乳癌における病理学的完全奏効 (pCR) は、NAC を投与された患者さんにおいて、無病生存率 (DFS) および全生存率 (OS) が高いことが報告されている。しかし、特に ER 陽性乳癌については pCR が予後予測因子には有用ではない。さらに最近、無病生存期間 (DFS) および全生存期間 (OS) のいずれについても、臨床試験の代替エンドポイントとして不十分であることがシステマティックレビューおよびメタ解析で確認された。またホルモン受容体陽性乳癌においては、10 年以上といった長期間の経過を経た乳がんの再発も問題となっており、長期予後を予測するバイオマーカーも切望されている。ABCG2 (ATP-binding cassette (ABC), sub-family G, isoform 2 proteins) は、乳癌耐性タンパク質、BCRP としても知られ、薬剤排出ポンプの一つで ABC トランスポーター スーパーファミリーの重要なメンバーである。乳癌の治療に用いられるものを含む様々な細胞障害性薬剤が ABCG2 の基質となっており、これらの薬剤に対する耐性は ABCG2 による薬剤排出の結果であると考えられている。ABCG2 はがん幹細胞 (CSC) 表現型にも関与していることが示唆されている。CSC は、腫瘍形成、抵抗性、再発、転移、および腫瘍の異種性において役割を果たすと推測されている。そこで我々は、乳癌の原発巣と転移巣の定量的な BCRP の発現解析により、NAC 後の乳癌患者の予後が予測できるのではないかと考えた。

申請者らは、新規蛍光ナノ粒子 (Phosphor integrated dot: PID) を用いた定量的免疫組織化学 (IHC) 法に適したナノ粒子を開発した。PID を用いた IHC (IHC-PID) は、パラフィン包埋ホルマリン固定腫瘍サンプルにおいて、多くのバイオマーカータンパク質を可視化し、単一粒子レベルで定量的に解析することが可能である。

2. 研究の目的

本研究では、NAC 後の患者の乳房原発腫瘍部位と転移リンパ節の BCRP 発現の違いを、PID による蛍光免疫組織化学的検査で検討した。そして、これらの患者の長期経過観察による生存率との相関を調べ、NAC 後の原発巣と転移巣の BCRP 発現に基づく評価の意義を分析した。

3. 研究の方法

(1) 患者サンプル

この研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認 (第 2021-1-353 号) を受けた。2004 年から 2010 年にかけて東北大学病院 (仙台市) で乳房切除術とリンパ節郭清が行われた日本人患者の浸潤性乳管癌 37 例を対象とした。全例が NAC を受け、non pCR non PD で、術後に病理学的にリンパ節転移と診断された症例である。

(2) フォロアアップ期間

これらの 37 例のうち、28 例は NAC の前に採取されたコアニードル生検検体がこの研究に利用可能であった。研究対象となった症例の臨床病理学的特徴を表 1 にまとめた。

日本乳癌学会の分類に従って、がん細胞の変性の程度 (軽度変化、著しい変化) と変性したがん細胞の面積を組み合わせる病理学的効果を判定し、0、1a、1b、2、3 級の 5 段階に分類した (ver.2007)。本研究では効果判定で grade 0 と grade 3 を対象としていないため、grade 1a、1b、2 の症例を対象とした。術前内分泌療法はなく、NAC レジメンで有意差なし。主要評価項目は、コアニードル生検と NAC 後の手術標本と転移リンパ節における BCRP の数における無再発生存率と全生存率であった。副次的評価項目は、臨床病理学的因子と BCRP 発現差の関係である。

(3) 蛍光免疫染色

腫瘍のパラフィン切片は 65 μ m で 15 分間加熱後、キシレンで脱パラフィンし、段階的なアルコールと蒸留水で水和させた。抗原賦活は Tris EDTA buffer (pH 9) を用い、95 $^{\circ}$ C で 40 分間行った。35 mm ガラス底ディッシュで培養した細胞を 4% パラホルムアルデヒドで室温 (RT) 15 分間固定した。リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で洗浄後、Endogenous Biotin Blocking Kit (Ventana, Tokyo, Japan) で 10 分間、PBS 中の 10% ヤギ血清 (Funakoshi, Tokyo, Japan) で 1 時間、それぞれ RT でインキュベートすることにより、内因性ペルオキシダーゼと非特異的結合を順次ブロックした。細胞を一次抗 BCRP 抗体 (マウスモノクローナル、ミリポア社、クローン BXP-21、1:200) で 4 $^{\circ}$ C で一晩免疫染色した。洗浄後、Dako 抗体希釈液 (Dako, Tokyo, Japan) で 1:50 に希釈したピオチン化ヤギ抗ウサギ IgG 二次抗体 (Southern Biotech, AL, USA) と 30 分間インキュベートした。サンプルは 0.02 nM の PID と 2 時間インキュベートした後、DAPI と 10 分間、RT で反応させた。最終洗浄後、サンプルは ProlongTM gold antifade reagent (Invitrogen,

CA, USA)でマウントした。

(4) IHC-PIDs

UPLSAP0 40×2 (Olympus) 対物レンズと電荷結合素子 (CCD) カメラ (DP73, Olympus) を用いた蛍光顕微鏡 (BX53) を用いて、5 顕微鏡野で PID の蛍光シグナルを観察した (各サンプルで 1000 細胞を調査した)。そして PIDs スコアを決定した (PIDs per cell)。

(5) Statistical analysis

臨床病理学的特徴の群間における有意差は、 χ^2 検定または t 検定のいずれかを用いて評価した。OS および DFS イベント間の BCRP 発現の差異を解析するために、対応のない t 検定および一元配置分散分析を使用した。OS と DFS の曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成し、log-rank 検定を用いて比較した。独立した予後因子は、単変量解析で OS と有意に関連した共変量を用いた後ろ向きステップワイズ多変量 Cox 回帰分析で同定した。各因子についてハザード比とその 95% 信頼区間 (CI) が算出された。すべての統計解析は、JMP Pro ソフトウェアバージョン 16.2.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて実施された。すべての検定は両側で行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

臨床病理学的因子 (年齢、組織学的グレード、リンパ節数、pStage、病理学的奏効) と BCRP の程度ごとに DFS と OS のイベント発生率を比較したところ、BCRP の発現が高いほど DFS と OS のイベント発生率が高いことがわかった。

臨床人口学的因子では、OS イベントは Ki-67 指数によって有意に異なり ($p=0.009$)、年齢、組織学的グレード、リンパ節転移の数、pStage、病理学的反応では差がなかった。一方、CNB、PT、転移性腋窩 LN サンプルの BCRP 値による DFS、OS イベントの有意差は認められなかった (DFS イベントは $p=0.445$, $p=0.419$, $p=0.603$, $p=0.886$ 、OS イベントは $p=0.430$, $p=0.385$, $p=0.842$, $p=0.124$)。

次に、DFS イベントと OS イベントに関して、連続変数と CNB、PT、LN、PT+LN における BCRP 発現との相関を解析した。その結果、OS イベントについては、CNB 標本で有意差が認められた ($p=0.07$)、他の標本では認められなかった。CNB、PT、LN、PT+LN 標本における BCRP 発現は、中央値により高値と低値に二分化された。

その後、OS と DFS の Kaplan-Meier 曲線を作成し、2 群間で比較した (図 3A、3B)。

CNB では、DFS、OS とともに BCRP 高値群で悪化する傾向が見られた (log-rank $p=0.38$; 図 3A(a)、log-rank $p=0.36$; 図 3B(a))。

一方、PT と LN の BCRP 発現量による予後の有意差は認められなかったが (図 3A(b)(c)、図 4A(b)(c))、BCRP 発現量が多いほど予後が悪い傾向が見られた (図 3A(b)(c)、図 4A(b)(c))。PT+LN における全生存率と BCRP 発現の相関を調べるために、10 年以内の BC 再発に対する感度と特異度の和が最も高いものを基準に、受信者操作特性 (ROC) 曲線を用いて決定したカットオフ値に従って PT+LN PID スコアを評価した (補足図 1)。

表示された PT+LN BCRP スコアは、非生存者と生存者の区別に高い識別力を示し、曲線下面積は 0.63 であった (補足図 1)。生存率予測に最適な PT+LN BCRP カットオフスコアは 27.4 で、感度 60.6%、特異度 77.3% であった。このカットオフ値で PT+LN サンプルの BCRP 発現を高値群と低値群に二分し、これらの群間で OS を比較したところ、PT+LN サンプルの BCRP 発現は高値群と低値群に二分され、OS は高値群と低値群の間で比較された。その結果、BCRP 高発現群では OS が有意に悪化した (log-rank $p=0.089$; 図 3C)。

単変量解析では、PT+LN BCRP 高得点 (27.4)、Ki-67 高得点 (20) は OS 悪化と有意に関連していた (それぞれ $p=0.03$, $p=0.002$) (表 4)。多変量解析では、Ki-67 は OS の独立した予後因子 (ハザード比: 3.21、95%CI: 0.93-11.01, $p=0.06$) であった。また有意差は認められなかったが、PT+LN BCRP 発現も OS の重要な予後因子であった (ハザード比: 2.67、95%CI: 0.81-8.79, $p=0.11$) は (表 4)。

本研究の limitation は幾つかある。まず、本研究は症例数が少ない。十分な観察期間が得られる 2004-2010 年の症例において、本施設ではまだ術前化学療法を行う症例が限られていた。また、PID-IHC での解析は今のところ研究ベースであるため、多くの症例に対する検討ができなかった。しかし、単施設で、組織検体が得られる連続症例での検討であり、バイアスは最小限であると考えられる。2 つ目に、本研究は後ろ向きの観察研究であるということである。今後、前向きのバリデーション研究が必要である。3 つ目に、本研究で用いた PID-IHC 法は、PID-ナノ粒子を用いた方法であり、現時点では限られた施設でしか行えない方法である。しかし、蛋白バイオマーカーの定量という点において、IHC-PID は優れた方法であり、肺癌に対する CSF1R-Expressing Tumor-associated macrophages や、pancreatic ductal carcinoma に対する PD-L1 についての検討が報告されている。IHC-PID 法は、ホルマリン固定-パラフィン包埋切片において、特に発現量が少ない蛋白バイオマーカーや、正確な定量化が求められる場合において、今後有望な方法であると考えられる。

結論として、残存腫瘍細胞における高い BCRP 発現は NAC に対する抵抗性を示し、したがって NAC を受けた乳癌患者の長期転帰を予測するために使用できる可能性がある。手術後の患者をさらに層別化することで、治療の選択肢を広げることができる可能性が示唆された。

表 1 患者背景

Characteristic	n	%
Patient characteristics		
Age	15	40.5
(Median: 54 (31-76))	≥50	59.5
pTNM ¹	Stage I	0
	Stage II	22
	Stage III	15
	Stage IV	0
Number of metastatic Lymphnode	1-3 (pN1)	17
	4-9 (pN2)	13
	≥10 (pN3)	7
Ki67 LI (%)	<20	28
	≥20	9
Histological Grade (Primary tumor)	1	4
	2	20
	3	4
Subtype (Primary tumor)	Luminal A	19
	Luminal B - HER2-HER2+	11
	HER2	5
	Triple negative	0
Regimen	Anthracyclin	5
	Anthracyclin + Taxan	27
	Anthracyclin + Taxan + Trastuzumab	5
Pathological response	0	0
	1a	17
	1b	12
	2	8
	3	0

¹ Stage distribution is based on TNM classification of malignant tumors seventh edition by the International Union Against Cancer (UICC)

表 2 生存イベントと臨床病理学的因子

Characteristics	n (%)		p Value	n (%)		p Value
	No Recurrence (n=16)	Recurrence (n=21)		Survival (n=22)	Death (n=15)	
Age	<50	6 (16.2)	9 (24.3)	0.742	10 (27.0)	5 (13.5)
	≥50	10 (27.0)	12 (32.4)		12 (32.4)	10 (27.0)
Histological grade (Primary tumor)	Grade 1-2	14 (37.8)	16 (43.2)	0.384	20 (54.1)	10 (27.0)
	Grade 3	2 (5.4)	5 (13.5)		2 (5.4)	5 (13.5)
Ki-67 (Primary tumor)	<20	14 (37.8)	14 (37.8)	0.143	20 (54.1)	8 (21.6)
	≥20	2 (5.4)	7 (18.9)		2 (5.4)	7 (18.9)
No. of LN metastasis (Primary tumor)	<4	9 (24.3)	8 (21.6)	0.272	12 (32.4)	5 (13.5)
	≥4	7 (18.9)	13 (35.1)		10 (27.0)	10 (27.0)
pStage	2	8 (21.6)	7 (18.9)	0.306	10 (27.0)	5 (13.5)
	3	8 (21.6)	14 (37.8)		12 (32.4)	10 (27.0)
	3	9 (24.3)	8 (21.6)	0.417	10 (27.0)	7 (18.9)
Pathological response	1a	5 (13.5)	7 (18.9)		8 (21.6)	4 (10.8)
	1b	2 (5.4)	6 (16.2)		4 (10.8)	4 (10.8)
CNB	BCRP low	7 (18.9)	7 (18.9)	0.445	10 (27.0)	4 (10.8)
	BCRP high	5 (13.5)	9 (24.3)		9 (21.6)	6 (16.2)
Primary tumor	BCRP low	9 (24.3)	9 (24.3)	0.419	12 (32.4)	6 (16.2)
	BCRP high	7 (18.9)	12 (32.4)		10 (27.0)	9 (24.3)
Lymph node metastasis	BCRP low	7 (18.9)	11 (29.7)	0.603	11 (29.7)	7 (18.9)
	BCRP high	9 (24.3)	10 (27.0)		11 (29.7)	8 (21.6)
Primary tumor + Lymph node metastasis	BCRP low	8 (21.6)	10 (27.0)	0.886	13 (35.1)	5 (13.5)
	BCRP high	8 (21.6)	11 (29.7)		9 (24.3)	10 (27.0)

表 3 再発・死亡とBCRP発現の関係

	n	BCRP-PID score (mean ± S.E.)	95%CI	p-value	
CNB	No recurrence	12	14.3 ± 1.2	11.9 - 16.6	0.30
	Recurrence	16	15.9 ± 1.0	13.8 - 17.9	
PT	No recurrence	16	13.7 ± 1.8	1.8 - 10.1	0.61
	Recurrence	21	14.9 ± 1.5	1.5 - 11.8	
LN	No recurrence	16	10.3 ± 1.2	7.8 - 12.8	0.61
	Recurrence	21	11.1 ± 1.1	9.0 - 13.3	
PT+LN	No recurrence	16	24.0 ± 2.0	19.9 - 28.1	0.45
	Recurrence	21	26.0 ± 1.8	22.5 - 29.6	
-					
CNB	Survival	18	14.2 ± 0.9	12.3 - 16.0	0.07
	Death	10	17.0 ± 1.2	14.5 - 19.5	
PT	Survival	22	13.4 ± 1.5	10.4 - 16.5	0.32
	Death	15	15.8 ± 1.8	12.1 - 19.4	
LN	Survival	22	10.3 ± 1.0	8.2 - 12.4	0.45
	Death	15	11.5 ± 1.2	9.0 - 14.1	
PT+LN	Survival	22	23.7 ± 1.7	20.3 - 27.1	0.19
	Death	15	27.3 ± 2.1	23.1 - 31.5	

表 4 単変量 多変量解析

	Univariate			Multivariate		
	Hazard ratio	95% CI	p value	Hazard ratio	95% CI	p value
Histological grade(PT)						
3/1-2	2.90	0.98-8.54	0.05	2.20	0.51-7.25	0.19
Ki67 (PT)						
≥20/<20	5.19	1.82-14.80	0.002	3.21	0.93-11.01	0.06
Lymph node metastasis						
pN2&pN3/pN1	1.74	0.59-5.14	0.32			
pStage						
3/2	1.74	0.58-5.22	0.32			
Pathological response						
1/2	0.70	0.22-2.22	0.55			
BCRP (PT+LN, by cutoff)						
High/low	3.78	1.32-10.80	0.03	2.67	0.81-8.79	0.11

図 1 BCRP蛍光像

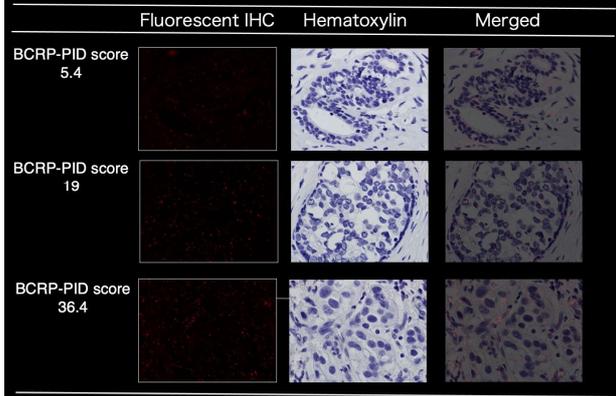


図 2 BCRP発現と術前化学療法の病理学的奏効

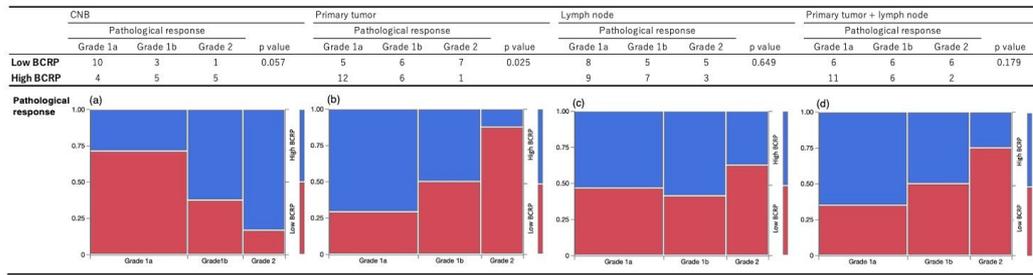


図 3 BCRP発現と無再発生存期間 全生存期間

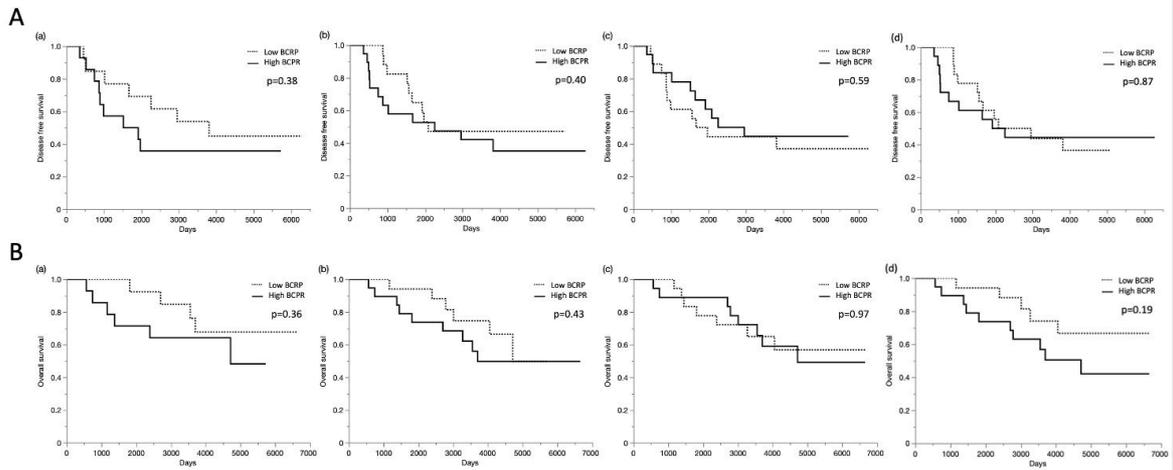
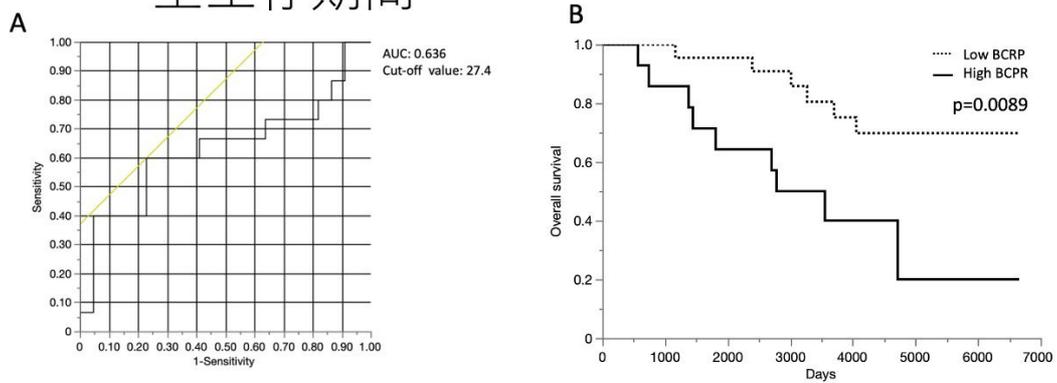


図 4 NAC後原発巣+転移リンパ節のBCRP量と全生存期間



補足図1 BCRP発現と臨床病理学的因子

		BCRP PID score (CNB)			BCRP PID score (PT)			BCRP PID score (LN)		
		Low	High	p value	Low	High	p value	Low	High	p value
Age, years	<50	9	4	0.06	5	10	0.12	4	11	0.03
	≥50	5	10		13	9		14	8	
Histological grade (PT)	1	2	2	0.54	2	2	0.48	2	2	0.94
	2	11	9		14	12		13	13	
	3	1	3		2	5		3	4	
Number of metastatic lymph nodes	1-3 (pN1)	8	6	0.47	6	11	0.24	9	8	0.19
	4-9 (pN2)	3	6		7	6		4	9	
	≥10 (pN3)	3	2		5	2		5	2	
pStage	2a	7	2	0.23	5	5	0.64	3	7	0.39
	2b	1	2		1	4		4	1	
	3a	2	5		6	4		4	6	
	3b	1	3		2	3		3	2	
	3c	3	2		4	3		4	3	

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Guo, Tada, Kitamura, Hamada, Miyashita, Harada-Shoji, Sato, Hamanaka, Tsuboi, Harada, Takano-Kasuya, Okada, Nakano, Ohuchi, Hayashi, Ishida, Gonda	4. 巻 11
2. 論文標題 Automated Quantification of Extranuclear ER using Phosphor-integrated Dots for Predicting Endocrine Therapy Resistance in HR+/HER2 Breast Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 526 ~ 526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers11040526	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 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 多田寛, 原田成美, 濱中洋平, 佐藤章子, 江幡明子, 中川紗紀, 金井綾子, 佐藤未来, 柳垣美歌, 角掛聡子, 進藤 晴彦, 宮下 穰, 石田 孝宣
2. 発表標題 乳癌におけるがん遺伝子パネル検査の問題点とその対応についての検討
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Tada
2. 発表標題 Cancer gene panel test for metastatic breast cancer: Current status and future perspectives
3. 学会等名 JSMO2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多田 寛, Guo Zhaorong, 宮下 穰, 権田 幸祐, 石田 孝宣
2. 発表標題 蛍光ナノ粒子PID (Phosphor integrated dot)を用いた高感度蛋白定量法による癌治療効果予測の可能性
3. 学会等名 第17回 日本臨床腫瘍学会 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多田 寛、宮下 穰、佐藤章子、濱中洋平、原田成美 渡部 剛、内藤 剛、海野倫明、亀井 尚、石田孝宣
2. 発表標題 高感度定量的病理診断法"Nano-IHC"を用いた薬剤耐性バイオマーカーによる乳癌術前化学療法後の癌遺残症例の検討
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多田 寛
2. 発表標題 乳癌各種バイオマーカーの新規高精度定量的病理診断法"Nano-IHC"のvalidation studyと臨床的意義の考察
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Tada
2. 発表標題 New quantitative diagnostic method by fluorescence nanoparticle for HER2 positive breast cancer treated with neoadjuvant lapatinib and trastuzumab: The Neo-LaTH study (JBCRG-16TR)
3. 学会等名 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

本研究結果を現在論文投稿中である (Clinical significance of ABCG2/BCRP quantified by fluorescence nanoparticle in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. Hiroshi Tada¹, Kosuke Gonda², Narufumi Kitamura², Takanori Ishida¹. 1 Division of Breast and Endocrine Surgical Oncology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan, 2 Department of Medical Physics, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan.

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	石田 孝宣 (Ishida Takanori) (00292318)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	北村 成史 (Kitamura Narufumi) (50624912)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	宮下 穰 (Miyashita Minoru) (60710788)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	権田 幸祐 (Gonda Kosuke) (80375435)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

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