

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32666  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2018～2021  
課題番号：18K06879  
研究課題名（和文）ESR1アイソフォームによるエストロゲン感受性腫瘍の内分泌・化学療法耐性獲得機構

研究課題名（英文）Mechanisms of endocrine- and chemotherapy-resistance acquisition in estrogen-sensitive tumors by ESR1 isoforms

研究代表者  
石井 寛高（Ishii, Hirotaka）  
日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20445810  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：C末端欠損型エストロゲン受容体（ESR1）アイソフォームは、従来はドミナントネガティブ体と認識されていたが、本研究における解析により、多数のC末端欠損型ESR1アイソフォームが恒常的転写活性とエストロゲン受容体（estrogen receptor, ER）アンタゴニスト不感受性を保持すること、乳がん由来細胞への導入によってエストロゲン非依存的増殖とERアンタゴニスト耐性を誘導することを明らかにした。さらに、ESR1アイソフォームの構造に依存した機能獲得機構を同定した。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

乳がんや子宮内膜がんは、女性ホルモンであるエストロゲンに依存して増殖を行うエストロゲン感受性腫瘍である。内因性エストロゲン産生を抑制する内分泌療法や芳香化酵素（エストロゲン合成酵素）阻害剤・エストロゲン受容体（estrogen receptor, ER）アンタゴニストを用いてER活性化を阻害する化学療法が有効であるが、長期にわたる内分泌・化学療法の過程でエストロゲン感受性腫瘍は内分泌・化学療法に対する抵抗性を獲得し、悪性化する。本研究ではC末端欠損型ESR1アイソフォームがこの内分泌・化学療法抵抗性獲得に関与することを発見し、内分泌・化学療法抵抗性獲得の分子機構の一端を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：C-terminally truncated estrogen receptor (ESR1) isoforms have been recognized as dominant negative isoforms. However, our study demonstrated that most of C-terminally truncated ESR1 isoforms retained constitutive transcriptional activity and estrogen receptor (ER) antagonist-insensitivity and that stable transfection of the isoforms into breast cancer-derived cells induced estrogen-independent growth and ER antagonist-resistance. In addition, we identified structure-based mechanisms for the gains-of-function of the ESR1 isoforms.

研究分野：生殖内分泌学

キーワード：エストロゲン エストロゲン受容体 生殖内分泌 ホルモン感受性腫瘍 乳がん 内分泌抵抗性 化学療法抵抗性

## 1. 研究開始当初の背景

乳がんや子宮内膜がんは、女性ホルモンであるエストロゲン依存的に増殖を行うエストロゲン感受性腫瘍である。そして、このエストロゲン依存的増殖は、リガンド依存的転写調節因子であるエストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) のうち、 $\alpha$ 型エストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ; ESR1) の活性化を介して引き起こされる。そのため、内因性エストロゲン産生を抑制する内分泌療法や芳香化酵素 (エストロゲン合成酵素) 阻害薬・ER アンタゴニストで ER 活性化を阻害する化学療法が、エストロゲン感受性腫瘍に有効である。しかし、長期的な内分泌療法・化学療法の過程でエストロゲン感受性腫瘍が内分泌抵抗性・化学療法抵抗性を獲得することで悪性化する。エストロゲン感受性腫瘍に発現する ESR1 の変化がこれら抵抗性獲得に関与し、腫瘍を悪性化することが予測されていたが、内分泌・化学療法抵抗性獲得の詳細な分子機構は未解明であった。

ESR1 遺伝子から構造と機能の異なる ESR1 アイソフォームが選択的プロモーター使用や選択的スプライシングにより産生される。C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームは、ESR1 タンパク質の C 末端リガンド結合領域が欠損した変異体であり、従来は、ドミナントネガティブ体であると認識されていた。しかし、研究代表者らが新規に同定した多数の C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームは、恒常的転写活性化能と ER アンタゴニスト不感受性を保持することが判明していた。さらに、恒常的転写活性化能はエストロゲン非依存的増殖・内分泌抵抗性に、ER アンタゴニスト不感受性は化学療法抵抗性に関連することから、C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームが内分泌・化学療法抵抗性獲得に関わる有力候補分子であると推定された。

## 2. 研究の目的

本研究課題は、C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームに注目し、エストロゲン感受性腫瘍の悪性化に伴う内分泌・化学療法抵抗性獲得機構の解明を目的とした。この解明のためには、(1) C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームのさらなる機能同定と、(2) C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの導入によるエストロゲン感受性乳がん由来細胞株の反応性変化の解析が必須であった。

(1) C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームのさらなる機能同定のために、新規に C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームを同定するとともに、従来同定した C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームも含めて転写活性化能とリガンド反応性の解析・比較を行い、C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの構造・機能連関の同定を目指した。(2) C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの導入による細胞反応性変化を解析するために、(1) で同定した恒常的活性化能を持つ C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームを乳がん由来培養細胞株に安定的に導入し、細胞増殖能・ER アンタゴニスト感受性の変化を解析し、C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームによる内分泌・化学療法抵抗性獲得機構の解明を試みた。

## 3. 研究の方法

ESR1 は転写調節因子であるため、ESR1 機能の解析は主にルシフェラーゼレポーターアッセイを用いて行った。C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの発現ベクターを作製し、細胞コンテクスト・ER 発現が異なる培養細胞株 (HEK293, HeLa, HepG2, MCF-7, Ishikawa 細胞株) に発現コンストラクトとルシフェラーゼレポーター遺伝子を共に導入し、C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの転写活性化能とリガンド依存性を解析した。ESR1 は、エストロゲン応答配列 (estrogen response element, ERE) に直接結合する転写様式と AP-1 や Sp-1 など他の転写因子と相互作用することで転写を調節する間接的な転写様式があることが知られており、本研究では ERE と non-ERE 転写活性化の双方を解析した。さらに、同定したそれぞれの C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの転写活性化能とリガンド依存性を比較し、恒常的活性化能と ER アンタゴニスト不感受性に関与する構造について人為的に C 末端を欠損したコンストラクトを作製し、コンストラクトの機能解析から機能と関連する構造の同定を行った。

さらに、強い恒常的転写活性化能を持つ C 末端 ESR1 アイソフォーム発現ベクターを乳がん由来細胞株 (MCF-7 細胞株) に安定的に導入し、細胞増殖能と増殖能に対するリガンド依存性を解析した。

## 4. 研究成果

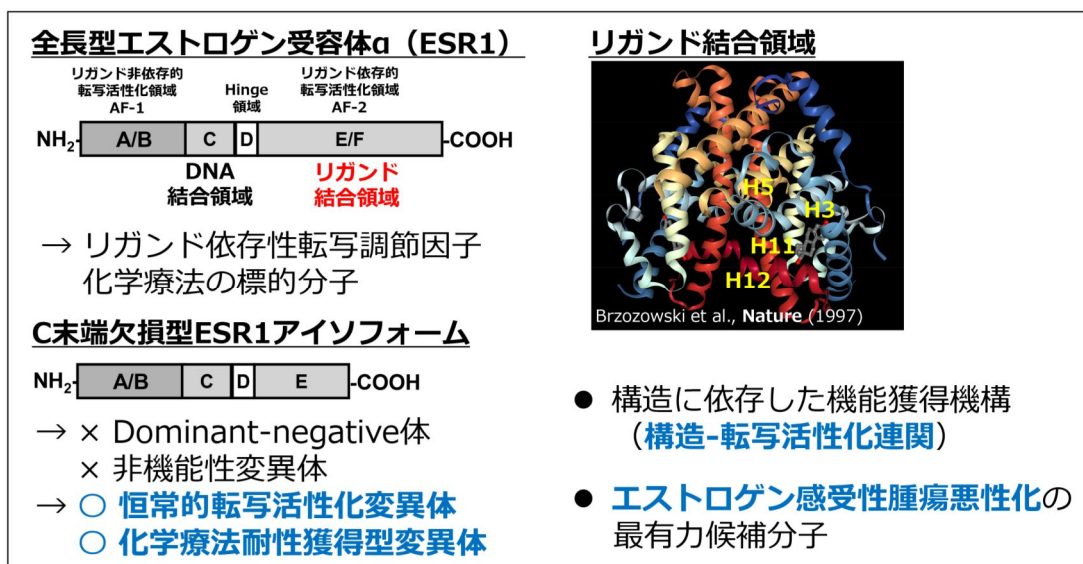
これまで同定した C 末端 ESR1 アイソフォームの他に、非常に強い恒常的 ERE 転写活性化能を持つ C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームである ER $\alpha$  i34 変異体を新規に同定した。さらに、C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームは、ERE のみならず non-ERE レポーターに対しても恒常的転写活性化能を示し、また、これら恒常的 ERE・non-ERE 転写活性化能とも ER アンタゴニストである fulvestrant に対して不感受性を示した。

同定した C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの構造と機能の比較解析および人為的に作成した C 末端欠損型 ESR1 コンストラクトの機能解析から C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの機能は、リガンド結合領域を構成するヘリックス構造に依存することが判明した。特にヘリックス 5 の欠損が機能獲得に重要な役割を果たしており、ヘリックス 5 の欠損により、恒常的 ERE 転写活性

化能の獲得及び恒常的 non-ERE 転写活性化能の大幅な亢進が確認された。すなわち、C 末端欠損型 ESR1 アイソフォーム機能はリガンド結合領域のヘリックス構造と関連しており、その構造-転写活性化連関が同定された。

新規に同定した C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームである ER i34 変異体が強い恒常的転写活性化能を示したため、エストロゲン感受性を持つ ESR1 陽性乳がん由来培養細胞株である MCF-7 細胞株に ER i34 変異体を導入し、安定発現株を樹立した。C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームが安定発現する細胞株では、ERE 転写活性化能が恒常的に上昇しており、この恒常的転写活性化能の増加は fulvestrant 処理により抑制されなかった。さらに細胞増殖能が亢進しており、この細胞増殖能の亢進は fulvestrant 処理に対して抵抗性を示した。この結果は、恒常的転写活性化能と ER アンタゴニスト不感受性を持つ C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームの発現によって、乳がんがエストロゲン非依存的細胞増殖能と ER アンタゴニスト抵抗性を獲得することを示唆しており、C 末端欠損型 ESR1 アイソフォームによる内分泌・化学療法抵抗性獲得機構の一端を解明することが出来た。

本研究の成果要約を下図に示す。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ishii Hiroataka, Hattori Yujiro, Ozawa Hitoshi	4. 巻 88
2. 論文標題 Identification of Novel C-Terminally Truncated Estrogen Receptor Variant Transcripts and Their Distribution in Humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 54 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-105	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 Hattori Yujiro, Ishii Hiroataka, Higo Shimpei, Otsuka Mai, Kanaya Moeko, Matsumoto Keisuke, Ozawa Mina, Ozawa Hitoshi	4. 巻 523
2. 論文標題 Optimization of immunohistochemical detection of rat ESR2 proteins with well-validated monoclonal antibody PPZ0506	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 111145 ~ 111145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2020.111145	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 Hattori Yujiro, Ishii Hiroataka, Tahara Shigeyuki, Morita Akio, Ozawa Hitoshi	4. 巻 260
2. 論文標題 Accurate assessment of estrogen receptor profiles in non-functioning pituitary adenomas using RT-digital PCR and immunohistochemistry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 118416 ~ 118416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.118416	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 Hattori Yujiro, Ishii Hiroataka, Tahara Shigeyuki, Morita Akio, Ozawa Hitoshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Quantitative expression data of human estrogen receptor variants in non-functioning pituitary adenomas obtained by reverse transcription-digital polymerase chain reaction analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 106452 ~ 106452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2020.106452	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 Ieda Nahoko, Assadullah, Minabe Shiori, Ikegami Kana, Watanabe Youki, Sugimoto Yusuke, Sugimoto Arisa, Kawai Narumi, Ishii Hirotaka, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 67
2. 論文標題 GnRH(1-5), a metabolite of gonadotropin-releasing hormone, enhances luteinizing hormone release via activation of kisspeptin neurons in female rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 409 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0444	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 Ishii Hirotaka, Hattori Yujiro, Ozawa Hitoshi	4. 巻 503
2. 論文標題 Identification of a novel C-terminally truncated estrogen receptor variant (ER $\alpha$ 34) with constitutive transactivation and estrogen receptor antagonist resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 110693 ~ 110693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2019.110693	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 Ishii Hirotaka, Otsuka Mai, Kanaya Moeko, Higo Shimpei, Hattori Yujiro, Ozawa Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Applicability of Anti-Human Estrogen Receptor Antibody PPZ0506 for the Immunodetection of Rodent Estrogen Receptor Proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6312 ~ 6312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246312	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 Hattori Yujiro, Tahara Shigeyuki, Yamada Osamu, Yamaguchi Masahiro, Ishisaka Eitaro, Morita Akio	4. 巻 114
2. 論文標題 Suprasellar Hemangioblastoma with Reversible Edema-Like Change Along the Optic Tract: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 187 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.03.114	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 Assadullah, Ieda Nahoko, Kawai Narumi, Ishii Hirotaka, Ihara Kunio, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 17
2. 論文標題 Co-expression of the calcitonin receptor gene in the hypothalamic kisspeptin neurons in female rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 164 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12085	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 Ishii Hirotaka, Hattori Yujiro, Ozawa Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Genomic Organization of the 5'-untranslated Regions of Estrogen Receptor Genes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nihon Ika Daigaku Igakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 157 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/manms.14.157	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 Watanabe Hiroshi, Ishii Hirotaka, Oshima Yasushi, Takai Shinro, Ozawa Hitoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Stable Reference Gene Selection for Reverse Transcription-Quantitative PCR (RT-qPCR) Analyses in Orthopaedic Research	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nihon Ika Daigaku Igakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 24 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/manms.15.24	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22件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型ESR1アイソフォームの細胞内局在と構造-転写活性化連関
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤実那、服部裕次郎、石井寛高、肥後心平、大塚真衣、松本恵介、小澤一史
2. 発表標題 抗ヒトER 特異的モノクローナル抗体(PPZ0506)を用いたマウス組織における免疫組織化学染色法の最適化とマウスER タンパク質の発現・局在解析
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井寛高
2. 発表標題 末端欠損型ESR1変異体の構造-転写活性化連関とエストロゲン感受性腫瘍悪性化への関与
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部裕次郎、石井寛高、肥後心平、大塚真衣、金谷萌子、松本恵介、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 抗ヒトER 特異的モノクローナル抗体(PPZ0506)を用いたラットER タンパク質に対する免疫組織化学検出法の最適化
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yujiro Hattori, Hiroataka Ishii, Shimpei Higo, Mai Otsuka, Moeko Kanaya, Keisuke Matsumoto, Mina Ozawa, Hitoshi Ozawa
2. 発表標題 Optimized immunohistochemical detection of rat ESR2 proteins using the specific anti-ESR2 monoclonal antibody PPZ0506.
3. 学会等名 The Endocrine Society's Annual Meeting, ENDO 2021(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部裕次郎、石井寛高、肥後心平、大塚真衣、金谷萌子、松本恵介、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 抗ヒトER 特異的抗体 (PPZ0506) を用いたラット組織に対する最適な免疫組織化学的検出法の検討
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部裕次郎、石井寛高、田原重志、森田明夫、小澤一史
2. 発表標題 非機能性下垂体腺腫におけるデジタルPCR法および免疫組織化学染色法を用いたエストロゲン受容体発現の定量解析
3. 学会等名 第31回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部裕次郎、石井寛高、肥後心平、大塚真衣、金谷萌子、松本恵介、呉立洋、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 抗ヒトER 特異的モノクローナル抗体 (PPZ0506) を用いたラット組織に対する免疫組織化学的検出方法の最適化
3. 学会等名 第61回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部裕次郎、石井寛高、肥後心平、大塚真衣、松本恵介、呉立洋、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 抗ER 特異的抗体を用いたラット組織に対する免疫組織化学染色法の最適化
3. 学会等名 第88回日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小川裕美子、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型エストロゲン受容体 変異体の構造と非古典的転写活性化機能連関
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤実那、小川裕美子、石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化型エストロゲン受容体 点変異体の細胞内局在・転写活性化プロファイルの同定
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川裕美子、小澤実那、石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型エストロゲン受容体 変異体の細胞内局在と非古典経路に対する恒常的転写活性化能の解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚真衣、石井寛高、金谷萌子、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 齧歯類における抗ヒトER 抗体 (PPZ0506) の交差性・特異性検証とER 発現分布解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型エストロゲン受容体 変異体による非古典的経路の恒常的転写活性化能の解析
3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大塚真衣、石井寛高、金谷萌子、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 抗ヒトER 抗体 (PPZ0506) のマウス・ラットER に対する交差性・特異性の検証とER 発現プロファイルの同定
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤実那、小川裕美子、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損型エストロゲン受容体 変異体による恒常的転写活性化プロファイルの同定
3. 学会等名 第87回日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化能を持つエストロゲン受容体 変異体の機能とその役割
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化型エストロゲン受容体 変異体の構造 転写活性化連関
3. 学会等名 第45回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、麻生将太郎、松居宏樹、伏見清秀、康永秀生、森田明夫
2. 発表標題 DPCデータベースを用いた下垂体部腫瘍に対する手術の疫学的検討
3. 学会等名 第29回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、喜多村孝雄、久保田麻紗美、石坂栄太郎、森田明夫
2. 発表標題 下垂体細胞腫 (pituitoma) の臨床的特徴と術前診断の意義
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部裕次郎、田原重志、喜多村孝雄、久保田麻紗美、石坂栄太郎、森田明夫
2. 発表標題 下垂体細胞腫 (pituitoma) の臨床的特徴と術前診断の意義
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部裕次郎, 田原重志, 井野元智恵, 長村義之, 寺本明, 森田明夫
2. 発表標題 斜台部脊索腫を合併したプロラクチン産生下垂体腺腫の一例
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野 <a href="http://www.nms-anatomy2.com/">http://www.nms-anatomy2.com/</a> Researchmap 石井寛高 (研究代表者) <a href="https://researchmap.jp/Hirotaka_Ishii">https://researchmap.jp/Hirotaka_Ishii</a> Researchmap 服部裕次郎 (研究分担者) <a href="https://researchmap.jp/yujiro">https://researchmap.jp/yujiro</a>
---

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	服部 裕次郎  (Hattori Yujiro)  (40528436)	日本医科大学・医学部・講師   (32666)	

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