

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08671

研究課題名（和文）膵癌に対する近赤外線イメージングによる個別化外科治療法の開発と創薬への応用

研究課題名（英文）Development of precision medicine for pancreatic cancer combining near infrared imaging and biological information

研究代表者

吉富 秀幸（Yoshitomi, Hideyuki）

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：60375631

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：近赤外線技術を用い、膵癌の腫瘍進展範囲の同定、腫瘍学的特徴の解析を行うことを目的とした。膵癌標本を近赤外線カメラにより撮像、病理所見と対比した。腫瘍組織は低吸収域として表され、1400nm付近で最もコントラストが得られた。すなわち、腫瘍組織は水分が多いと考え、血管内凝固に関係するMyl-9の腫瘍細胞発現を検討したところ、発現が強い症例は予後が不良、血行性転移の頻度が高かった。細胞株でMyl-9発現をsiRNAで減弱すると、細胞遊走能、浸潤能が低下した。以上より、近赤外線イメージにて腫瘍組織を正確に同定出来た。Myl-9は癌細胞の遊走、浸潤能を制御し、癌転移に係わってい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

本研究により、近赤外線イメージは腫瘍の組織内進展を可視化できる可能性が示された。また、十分なコントラスト、解像度が得られていないものの、現在、その装置の改良を行っている。最終的には手術切除標本にて正確に腫瘍進展範囲を同定する事で、過不足のない郭清範囲の同定、治癒切除率の向上に結びつき、膵癌患者の予後改善に寄与すると考えられる。また、血管内凝固に関連するMyl-9が膵癌細胞の遊走、浸潤能を制御していることが示され、Myl-9の働きを阻害する薬物、もしくは抗体が膵癌における主に転移の抑制をもたらす可能性があり、将来的な新たな治療法確立の基礎的データを示すことができた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to identify the extent of tumor progression of pancreatic cancer and analyze oncological features using near-infrared technology. Pancreatic cancer specimens were imaged with a near-infrared camera and compared with pathological findings. The tumor tissue was represented as a low absorption region, with the highest contrast around 1400 nm. Considering that the tumor tissue has a large amount of water, the tumor cell expression of Myl-9, which is related to intravascular coagulation, was examined. As a result, the prognosis was poor and the frequency of hematogenous metastasis was high in cases with strong expression. Attenuation of Myl-9 expression with siRNA in cell lines reduced cell migration and infiltration. These data suggested that the tumor tissue could be accurately identified by the near-infrared image. It is also suggested that Myl-9 regulates the migration and invasion ability of pancreatic cancer cells and may be involved in cancer metastasis.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵癌 近赤外線 浸潤 血管内凝固

1. 研究開始当初の背景

膵癌は固形癌の中で最も予後不良の疾患であり、癌死亡率の第4位を占め、その割合も年々、上昇している。その治療法の中で、外科切除が唯一、治癒が見込める治療法であるが、切除後の5年生存率も約20-30%と到底満足のいくものではない。また、化学療法にも抵抗性であり、近年、各種の新規抗癌剤治療が導入されているが、その奏効率も30%程度と低い。現在は、外科切除と術前や術後に化学(放射線)療法を組み合わせた集学的治療が行われ、治療成績の向上が図られているものの、まだ十分な成果を上げているとは言いがたい。

その理由としては、治療成績の向上には治癒切除が重要な鍵となるが、手術侵襲の大きさから拡大手術ではQOLの低下を来し、逆に予後不良になるなど、適切な切除術式を個々の症例に対して個別に決定することが難しいこと、Desmoplasiaという豊富な間質を有する特徴を持ち、その進展範囲、様式が通常の画像、病理学的検査や直視による観察ではとらえられないこと、多くの薬剤に耐性を示し、個別化医療を行うに当たり、各症例にあわせた適切な治療方法の選択に有用なマーカーが存在しないこと、が挙げられ、これらの問題点の克服が治療成績向上への鍵となる。

このような中、膵癌に対しては癌細胞を遺残なく切除する治癒切除が予後改善に重要な鍵となる。一方で、膵癌の手術は過度の侵襲を伴うため、治癒切除にこだわるあまり、術後のQOLの低下に結びつく可能性もある。これまで、日本、韓国、米国、欧州の各地で膵頭部癌に対する標準的な膵頭十二指腸切除と大動脈周囲リンパ節郭清を伴う拡大郭清手術を比較した臨床試験が行われているが、すべての試験で拡大郭清手術は予後の改善に結びついていないことが示され、術後患者のQOL低下に伴うことも示された(総説: J Gastrointest Surg 2015;19:1725-)。このような結果から、単に治癒切除を目指した拡大手術を闇雲に行うのではなく、各症例にあわせて過不足のない治癒切除を行うことが非常に重要である。

しかし、膵癌の進展範囲を正確に診断することは非常に困難である。近年はMulti-detector row CT (MDCT)が広く利用できるようになり、術前の診断がかなり詳細にできるようにはなっているが、限界がある。また、術中の所見でもはっきりとこれを知ることが困難である。その原因の一つが膵癌は間質を多く含んでおり、周囲組織への強い浸潤傾向を示すことにある。すなわち、腫瘍と正常組織の境界が入り組んでおり、不明瞭である。我々はこのような間質量と外科切除後予後に相関関係があることを報告している(Pancreas 2016;45:593-)。このように、膵癌においては間質と癌細胞が不明瞭に入り組んでおり、周囲の組織に浸潤していく。これらの理由で、腫瘍の明瞭な境界が画像においても術中の肉眼所見でもはっきりしない。加えて、このような周囲間質と癌細胞の相互作用により、癌の進展がうながされている事も知られている。すなわち、癌の進展範囲を正確に知り得れば、各症例にあわせた適切な手術方法の判断に大いに貢献すると考えられる。そして、その進展の形式、間質と癌細胞の量、間質や癌細胞に発現する分子マーカーの有無などを知ることができれば、各症例でどのような薬剤と外科切除を組み合わせるのが良いのかなど、最も効率的な集学的治療法の選択に大きく役立つと考えられる。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、膵癌に対し近赤外線を用いたイメージングを癌進展範囲の同定、腫瘍特異的な特徴の把握、最適な治療法選択への応用を目指すことを目的とした。加えて、その画像的特徴から、膵癌における癌進展のメカニズムを解明することを目的とした。

近赤外線は可視光より波長の長い光であり、物体に対して吸収される程度が高い特徴を持つ。内部の構造に大きく影響を受け吸収反射を繰り返すことにより、その照射により得られる拡散反射光は物体の内部情報を多く含んでいる。よって、その強度を測定、解析することで物体を破壊すること無く成分情報などを知ることができる。これによって、通常の可視光では得られなかった内部構造の情報を得ることができる。現在、この技術は異物混入検査、美術品の非破壊検査などとても広い範囲で応用されている。研究協力者である池原譲が開発した近赤外線カメラは特に1400-1600nm波長の近赤外線を使い、水分と脂肪分を分別する能力が高い。加えて、腫瘍やその間質に発現する物質に特有の反応を示す可能性がある。すなわち、これまでの可視光や触診による診断では観察することができなかった現象を確認できる。また、外科手術標本を特段の処理をせずに生体と同等の状態を観察することで、多くの情報を得ることができる可能性がある。通常の病理学的検査ではホルマリン、キシレン処理により生体から水分、脂肪分を取り除いた状態の標本を観察することとなり、生体本来が持っていた特徴が失われている可能性がある。特に、水分や脂肪分がどのように分布していたかはしっかりとらえることはできない。近赤外線によるイメージングでは、生体と同等の状態を観察することで、たとえば、粘液性と漿液性の物質を分別したり、線維組織内の水分量がどうなっているのか、脂肪変性の程度はどうかであるかなど、通常の病理学的検査では失われていた生体情報を知ることができる。これまで、このような腫瘍病理学への近赤外線の報告は認めず、全く新しい視点での膵癌の治療成績の向上に結びつく研究になる事が期待される。

3. 研究の方法

(1) 近赤外線イメージの撮像

膵癌外科手術標本を近赤外線カメラにて撮像を行った。外科切除後、標本をそのまま、1450nmの近赤外線光を用いた撮像を行った。同部位をホルマリン固定後、HE染色し、これを画像と比較することで、癌進展範囲との検討を行った。

(2) Myl-9の膵癌における役割の検討

免疫染色による膵癌組織におけるMyl-9発現の検討

2015年～2018年に千葉大学医学部附属病院にて外科切除を行った104例の膵癌症例において、抗Myl-9抗体を用い、免疫染色を施行、その癌細胞における発現の強弱を動脈における染色を内部コントロールとして、それよりも発現の強い症例と弱い症例にわけ、臨床病理学的因子との比較、生存期間の検討を行った。

(3) 細胞株を用いたMyl-9の膵癌細胞における生物学的機能の検討

膵癌細胞株を用い、まず、Western blottingにより、その発現量を検討した。発現が認められたPanc-1、CFPAC-1細胞を用い、siRNAを用いてMyl-9発現を抑制することで細胞の増殖能(cell counting kitによる測定)、細胞遊走能(Scratch assay)、細胞浸潤能(Matrigelを用いた測定)における変化を観察した。

4. 研究成果

(1) 膵癌組織の近赤外線イメージ

近赤外線光を用いた近赤外線イメージを撮像した。近赤外線としては脂肪組織と水分の吸収光が最も差がつく1450nm波長を用いた。

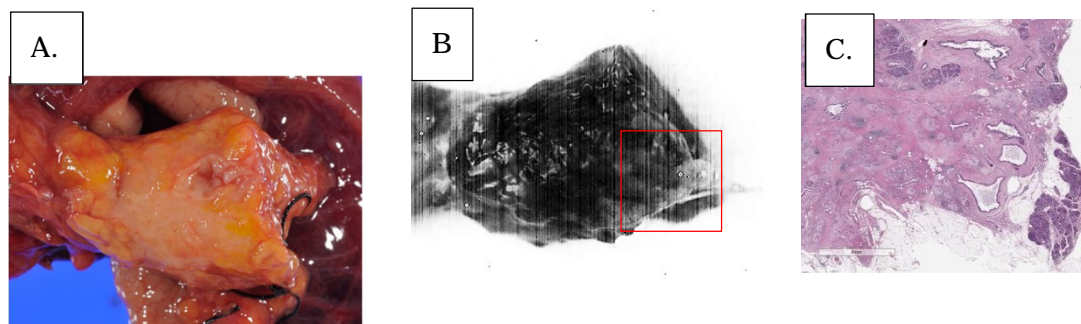


図1：近赤外線1450nmによる膵癌組織イメージと対応するHE染色像

A. 肉眼像(膵癌切除標本断面)、B. 近赤外線イメージ、C. HE染色

図1に代表的な結果を示す。肉眼層では膵癌は周囲の脂肪織などとの境界が不明瞭である。一方、近赤外線イメージではその中に黒色が目立つ部分があり、同部位をHE染色にて観察、比較すると黒色の部分は癌組織が進展している部分であることがわかった。基本的には吸収が強い部分(黒色)の部分は他の部分に比較して水分が多い部位であると考えられるため、膵癌組織は正常部分に比較して水分が多いことが示された。

これらの観察を10組織に行った。しかし、現時点での近赤外線カメラではコントラストが十分につかず、また、強い光にすると、ハレーションのために観察が困難となることがわかった。そのため、現時点でのカメラでは癌組織と正常組織を完全に見分けることは難しいことがわかった。

現在、研究協力者である千葉大学腫瘍病理学 池原譲教授を中心に、光の検出素子間を電位障壁により遮断する事で、容量飽和が起こらず、より強い光量を利用可能で、加えて、その境界が明瞭に描出できる新型のカメラを開発し、今後、この新規カメラを用いて、画像の取得を進めていく予定である。

(2) Myl-9の膵癌組織における発現

近赤外線イメージの画像より、膵癌における腫瘍部分の水分が多いことが判明した。この事は、膵癌組織では血流のうっ滞が起こっていることが示唆され、微小血管内の凝固が係わっているのではないかと考えた。そこで、気道炎症等の病態で、血管内血栓中の血小板に多く発現すると言われるMyosin light chain-9 (Myl-9)に着目した。

まず、膵癌組織中のMyl-9の発現を免疫染色法にて検討した(図2A.B.)。膵癌組織においては、血管中膜細胞、腺房細胞に発現を認めた。膵癌組織では癌細胞にも発現を認めた。そこで、104例の膵癌症例で、癌細胞での発現を同一腫瘍組織内の動脈における発現を内部コントロールとして、これよりも発現の高いものを高発現群、低いものを低発現群として分類したところ、高発現群は64例、低発現群は40例となった。

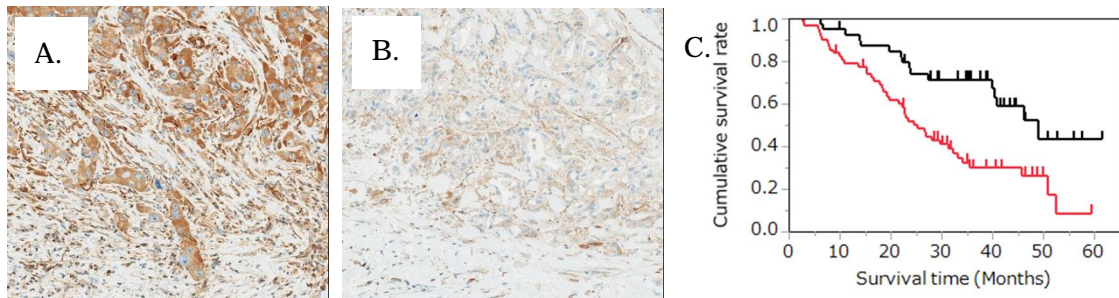


図 2：膵癌組織における Myl-9 発現（免疫染色）
 A. 高発現症例、B. 低発現症例（血管中膜の発現を内部コントロールとして分類）、
 C. Myl-9 高発現群（赤線）と低発現群（青線）における全生存期間の比較 Kaplan-Meier
 解析 高発現群は低発現群に比して有意に予後不良であった(p=0.001)。

Myl-9 高発現群と低発現群の臨床病理学的因子の比較をしたところ、両者には年齢、性別、腫瘍マーカーの術前値、腫瘍径、局所進展度には差を認めなかった。一方で、病理学的神経叢浸潤、静脈浸潤は高発現群で有意に多かった。また、高発現群と低発現群の全生存率を比較すると（図 2C.）生存期間中央値は高発現群で 25.1 ヶ月、低発現群で 48.9 ヶ月と有意に高発現群の予後が不良であった(P=0.001)。同様に無再発生存期間についても高発現群が予後不良であった。加えて、その転移形式を見ると、高発現群は肝、肺転移を含む血行性転移を来した症例が 64 例中 39 例であり、低発現群の 40 例中 12 例に比し、有意に多かった(P=0.001)。

これらの結果から、Myl-9 の高発現群は血行性転移を起こしやすく、そのため、予後が不良であることが示唆された。すなわち、Myl-9 が血流への癌細胞の移行を容易にしている可能性があり、細胞の遊走能、浸潤能に係わっているのではないかと考え、これらを *in vitro* にて検討した。

(3) 膵癌細胞株による Myl-9 の細胞遊走、浸潤能に対する影響の検討

前述の様な仮説のもと、膵癌細胞における Myl-9 の機能を検討した。まず、各種膵癌細胞株における Myl-9 発現量を Western blot により検討した。Myl-9 発現は腹膜播種由来細胞株である AsPC-1 や肝転移由来細胞株である CFPAC-1 における強度の発現が認められ、これらは原発巣由来の細胞株である MIA-PaCa-2 や Capan-2 に比較して、その発現が強度であった。

そこで、原発巣由来細胞株で発現が中程度に認められた Panc-1 と強発現を認めた肝転移由来細胞株の CFPAC-1 を使用し、これらの細胞における Myl-9 発現を siRNA にて低下させることでどのような変化が起こるかを検討した。まず、Western blotting にて siRNA で両細胞株と共に Myl-9 発現が減弱していることを確認した。

次に細胞増殖能に対する効果を検討した。非特異的 siRNA、Myl-9siRNA による処置を行った細胞間の増殖能の比較を行ったが、Panc-1、CFPAC-1 の両者で差を認めなかった。このことから、Myl-9 は癌細胞の増殖には特に作用を持たないと考えられた。臨床症例の検討において血行性転移が多いことから、細胞の遊走能、浸潤能における Myl-9 の役割を検討した。Scratch assay を行ったところ、Myl-9siRNA で処置した細胞は非特異的 siRNA により処置をした細胞に比較して、遊走能が低下していた。

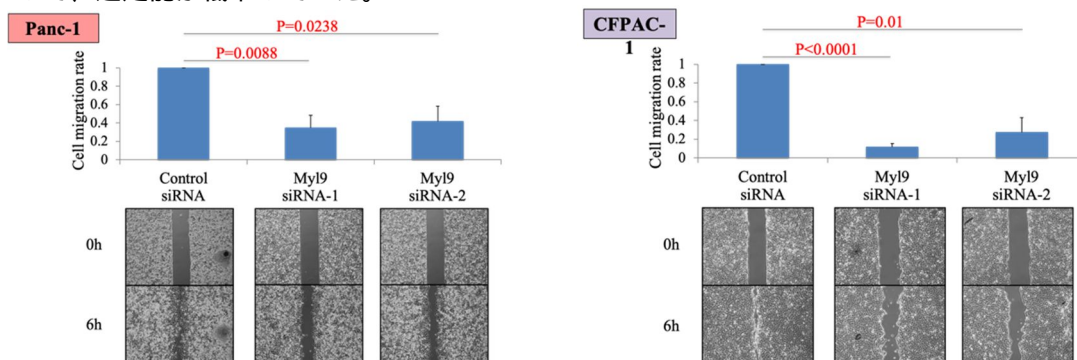


図 3：細胞遊走能に対する Myl-9 の役割
 Scratch assay による検討。Panc-1、CFPAC-1 共に、非特異的 siRNA (Control siRNA)
 で処理した細胞に比較し、Myl-9 siRNA で処理した細胞は遊走能の低下を認めた。

また、細胞浸潤能についても Matrigel を用いた Invasion assay を行い、siRNA によりどのように変化するか、検討した。遊走能と同様に、Panc-1, CFPAC-1 共に Myl-9 を標的とした siRNA によって細胞を処置すると、浸潤細胞数は減少し、Myl-9 が膵癌の細胞浸潤を誘導していることが示された。

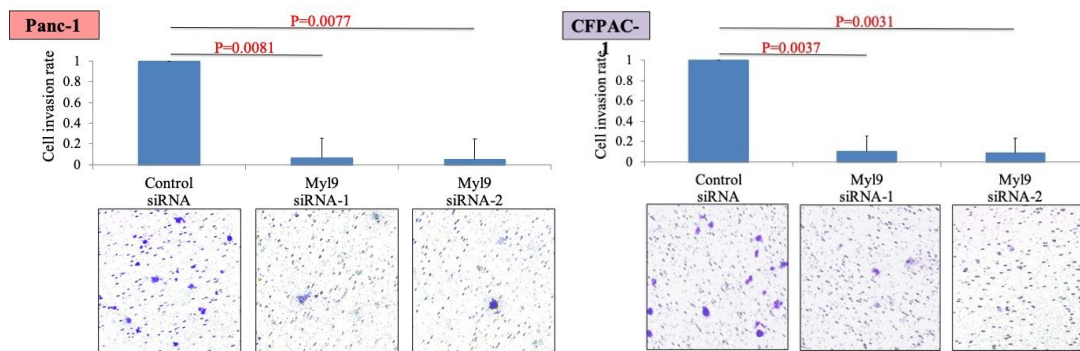


図 4：細胞浸潤能に対する Myl-9 の役割

Matrigel を用いた invasion assay による検討。Panc-1, CFPAC-1 共に、非特異的 siRNA (Control siRNA) で処理した細胞と比較し、Myl-9 siRNA で処理した細胞は浸潤能の低下を認めた。

以上の結果から、Myl-9 は膵癌において癌細胞の遊走、浸潤能を誘導し、血行性転移を引き起こすことで、その悪性化に関与している可能性が示された。

今回の検討にて、Myl-9 が膵癌の悪性化に大きく関わっていることが示唆されたが、現時点ではその詳細な分子機構は不明のままである。Myl-9 は血小板においては炎症性細胞を誘導することが知られており、また、元々細胞骨格の構成因子であるミオシンの一種であるため、細胞の形態変化に係わることで、その遊走能、浸潤能を誘導している可能性がある。しかし、どのようなシグナルがその活性を誘導しているのかといった点においてはまだ不明な点が多く、現在、検討を重ねているところである。

Myl-9 の中和抗体など、その機能を阻害する薬物を利用することで、膵癌に対する新たな治療法の開発に結びつく可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Suzuki Daisuke, Sakai Nozomu, Mishima Takashi, Nakadai Eri, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Long-term outcomes and significance of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in patients with invasive pancreatic neoplasms after repeat pancreatectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-020-6602-4	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 Takayashiki Tsukasa, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Kuboki Satoshi, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Clinicopathological features and prognosis of surgical resected cases of biliary cancer with pancreaticobiliary maljunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International	6. 最初と最後の頁 97~100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hbpd.2019.10.002	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 Sugiura Kensuke, Mishima Takashi, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Takada Mamoru, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 189
2. 論文標題 The Expression of Yes-Associated Protein (YAP) Maintains Putative Cancer Stemness and Is Associated with Poor Prognosis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1863~1877
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajpath.2019.05.014	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 Yoshitomi Hideyuki, Takano Shigetsugu, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 49
2. 論文標題 Conversion surgery for initially unresectable pancreatic cancer: current status and unresolved issues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 894-906
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00595-019-01804-x	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 Yoshitomi Hideyuki, Sakai Nozomu, Kagawa Shingo, Takano Shigetsugu, Ueda Atsuhiko, Kato Atsushi, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 404
2. 論文標題 Feasibility and safety of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) combined with neoadjuvant therapy for borderline resectable and unresectable pancreatic body/tail cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 451-458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-019-01775-0	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 Yoneura Naoko, Takano Shigetsugu, Yoshitomi Hideyuki, Nakata Yasuyuki, Shimazaki Reiri, Kagawa Shingo, Furukawa Katsunori, Takayashiki Tsukasa, Kuboki Satoshi, Miyazaki Masaru, Ohtsuka Masayuki	4. 巻 42
2. 論文標題 Expression of annexin II and stromal tenascin C promotes epithelial to mesenchymal transition and correlates with distant metastasis in pancreatic cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 821-830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3652	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7件(うち招待講演 1件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yoshitomi H, Takano S, Kagawa S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Miyazaki M, Ohtsuka M
2. 発表標題 Feasibility and safety of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) combined with neoadjuvant therapy for borderline resectable and unresectable pancreatic body/tail cancer
3. 学会等名 The 7th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshitomi H, Takano S, Kagawa S, Furukawa K, Kuboki S, Miyazaki M, Otsuka M
2. 発表標題 Conversion Surgery for Unresectable Pancreatic Cancer. Does It Work or Not?
3. 学会等名 The 31th Anniversary World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideyuki Yoshitomi, Shigetsugu Takano, Shingo Kagawa, Katsunori Furukawa, Tsukasa Takayashiki, Satoshi Kuboki, Masaru Miyazaki, Masayuki Ohtsuka
2. 発表標題 Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 (GS) for Borderline resectable (BR)/ Unresectable (UR) pancreatic cancer (CAP-003 study)
3. 学会等名 2018 ASCO annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyuki Yoshitomi, Masaru Miyazaki, Masayuki Otsuka
2. 発表標題 Combination of Neoadjuvant Chemo(radio)therapy and Distal Pancreatectomy with en-bloc Celiac Axis Resection (DP-CAR) for Locally Advanced Pancreatic Body Cancer
3. 学会等名 The 30th anniversary World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉富秀幸、酒井望、賀川真吾、高野重紹、加藤厚、古川勝規、高屋敷史、久保木知、鈴木大亮、野島広之、三島敬、宮崎勝、大塚将之
2. 発表標題 Borderline(BR)膵体尾部癌に対する腹腔動脈幹合併尾側膵切除術(DP-CAR) -術前補助療法による治療成績の改善-
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 吉富秀幸、高野重紹、賀川真吾、古川勝規、高屋敷史、久保木知、鈴木大亮、酒井望、野島広之、大塚将之
2. 発表標題 UR-LAおよびUR-M膵癌に対するConversion Surgery
3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉富秀幸、高野重紹、賀川真吾、酒井望、加藤厚、古川勝規、高屋敷史、久保木知、鈴木大亮、野島広之、三島敬、中台英里、宮崎勝、大塚将之
2. 発表標題 動脈進展を伴う膵体部癌に対するDistal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection (DP-CAR): Pros and Cons
3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019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	高野 重紹 (Takano Shigetsugu) (20436380)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	
研究分担者	安西 尚彦 (Anzai Naohiko) (70276054)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	大塚 将之 (Otsuka Masayuki) (90334185)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	賀川 真吾 (Kagawa Shingo) (90507302)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	

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