

令和 6 年 9 月 13 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09179

研究課題名(和文) 膵癌特異的ゲノム変異のliquid biopsyによる超早期術後再発診断法の開発

研究課題名(英文) Development of a Liquid Biopsy-based Ultra-Early Postoperative Recurrence Detection Method for Pancreatic Cancer-Specific Genome Mutations.

研究代表者

木村 康利 (Kimura, Yasutoshi)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80311893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌患者血漿と腫瘍ゲノムプロファイリングを行い、1) 腫瘍組織の体細胞変異は85%、腫瘍と一致する術前ctDNA陽性例の無再発生存期間(RFS)は有意に短縮(13.4M vs. NR, p=0.001)。2) 術後継続的監視により術後ctDNA陽性症例は有意にRFSが短縮した(13.4M vs. NR, p=0.001)。3) 術前ctDNA陽性は潜在的遠隔転移と術後超早期(6M)再発の独立危険因子となった(OR 5.0; 95% CI 2.1-11.9; p < 0.001)。膵癌ctDNAは、診断時・治療における不良な予後を予測可能とし、また術後再発のバイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は死亡率が高く予後不良であることから、根治術後の再発リスク評価に有用なバイオマーカーの開発が急務となっている。リキッドバイオプシー、とくに患者血漿のctDNA解析は、早期発見に有望かつ効果的として期待されている。一方、膵癌患者におけるctDNAの検出率は低く、バイオマーカーとしては限界があった。本研究では、腫瘍組織情報を加味することでctDNA検出率が向上し、リキッドバイオプシーという生体を包括するゲノムプロファイリングが、切除後再発のモニタリングマーカーとして活用可能なこと、潜在的な遠隔転移予知、術前治療に伴う病性制御を評価するためのバイオマーカーに応用可能なことを示した。

研究成果の概要(英文)：We conducted prospective observational cohort study with NGS based-plasma and tumor genome profiling in pancreatic cancer patients, revealing the following: 1) Somatic mutations in tumor tissues were present in 85% of cases, and the recurrence-free survival (RFS) of preoperative circulating tumor DNA (ctDNA)-positive cases matching the tumor was significantly shortened (13.4M vs. not reached, p=0.001). 2) Postoperatively, the RFS of ctDNA-positive cases significantly decreased with longitudinal monitoring (13.4M vs. NR, p=0.001). 3) Preoperative ctDNA positivity emerged as an independent risk factor for latent occult metastasis and early (6M) postoperative recurrence (OR 5.0; 95% CI 2.1-11.9; p < 0.001). Clinical implication of ctDNA in managing pancreatic cancer has the potential to predict poor prognosis at diagnosis and before treatment and may serve as a biomarker for postoperative recurrence.

研究分野：消化器外科

キーワード：膵癌 リキッドバイオプシー 術後再発 ctDNA ゲノム異常 微小残存病変

1. 研究開始当初の背景

極めて不良な予後を呈する膵癌診療における大きな課題は、根治切除後の再発・転移が高率にひき起こることである。

膵癌の発生・進展には、“ビッグ4”といわれるドライバー遺伝子(KRAS, p53, CDKN2A, SMAD4)が主に関与し、これらの多段階的な変異は正常膵管上皮の初期発癌から浸潤・転移に至るプロセスに密接に関与する。

近年の OMICS 研究は、数・量ともにさらに多様なゲノム異常が存在し、腫瘍組織から得られる分子情報が腫瘍の不均一性・クローン進化と選択により断片的である事を示した。一方、無細胞状態(cell free-)で血中を循環する腫瘍由来 DNA(ctDNA)は、腫瘍ゲノム全体の代用となる可能性が示されており、リキッドバイオプシー(Liquid biopsy、以下 LB)による ctDNA の監視が、個々の転移再発病巣からの生検情報以上に、転移再発過程の分析に有用な可能性がある。

2. 研究の目的

膵癌術後の臨床的再発・転移に先行する ct-DNA 腫瘍特異的ゲノム異常を探索し、術後再発の超早期診断システムを開発する。

3. 研究の方法

前向き多施設観察研究として症例集積を開始した。2019年4月から2021年9月までに札幌医科大学附属病院及び北海道大学病院において診療を受けた膵がん(229例)を登録した。そのうち、本研究の対象(膵管癌)は153例であった。超深度標的次世代シーケンス(next-generation sequencing, NGS)には以下のパイプラインを用いた。

- 1) 腫瘍組織の genome profiling には、Ampliseq Comprehensive cancer panel (CCP : 409 genes)と ddPCR(KRAS G12/G13 screening kit : G12A,C,D,R,S,V,13D)(KRAS Q61 screening kit : Q61H,K,L,R)を用いた
- 2) リキッドバイオプシーの評価 ; Oncomine Pan-Cancer cell-free assay (52 genes)
- 3) 検討項目 ;
切除標本の腫瘍情報に基づくアプローチ (tumor-informed approach, TIA; 腫瘍と一致する低頻度変異を陽性と扱う)による ctDNA 検出率の変化

術前後 ctDNA と臨床病理学的因子、腫瘍学的転帰を検討した。

手術時に判明した転移と、術後早期(6ヶ月以内)再発を潜在性遠隔転移(occult metastasis, OM)とし、術前 ctDNA と OM の関連を検討した。

4. 研究成果

不適格8例を除く145例の内訳は、男女(75/70)例、年齢(71, 中央値, 50-86)歳、術前治療(neoadjuvant treatment, NATあり, 112例, 77.2%)、腫瘍局在 Ph/b/t(99/36/10)例、切除可能性分類 R/BR/UR(92/38/15)例。血漿は未治療群71名(手術先行+NAT前)とNAT後74名から採取し、術後は2-4週ごとに採取した。

ctDNA 検出率は未治療群39%(28/71例)、NAT後群31%(23/74例)であった。腫瘍組織における体細胞変異を85%(123/145例)に認め、TIAにより ctDNA 検出率は未治療群56%(40/71)、NAT後群36%(27/74)と有意に向上した($p=0.0165$)。

臨床病理学的因子のうち、pM1(n=10)症例において ctDNA を高率に検出した($p=0.026$)が、他の因子(pTN, pStage)に差はなかった。腫瘍と一致する術前 ctDNA 陽性例の無再発生存期間(RFS)は有意に短縮した(13.4M vs. NR, $p=0.001$)。術後100例のモニタリングマーカー(25遺伝子, 230変異)を監視し(観察期間16.4M, 2-39)、40例においてKRAS(26例/26変異)、TP53(16/18)、GNAS(2/2)、EGFR、FGFR3、SMAD4、SMO(それぞれ1/1)が陽性となり(重複あり)、53例が再発した。術後 ctDNA 陽性例は陰性に比較して高率に

再発し(35/40 vs. 18/60 例, $p < 0.001$)、RFS は有意に短縮した(9.8M vs. not reached, $p < 0.0001$)。

対象 135 例中、OM は 38 例、内訳は手術時に判明した遠隔転移が 18 例、術後 6 か月以内再発 20 例。

観察期間 37.1 ヶ月(中央値)に 88 例が再発し、62 例が死亡、OM 群/非 OM 群の生存期間中央値は、15.0 ヶ月/43.6 ヶ月 ($p < 0.001$)。

術前 ctDNA を 27% (36/135 例)に検出し、ctDNA 陽性群(+)/陰性群(-)で術前治療の有無、術前 CA19-9 値、術前腫瘍径、病理学的 T、N 因子に差はなかったが、ctDNA+で OM が有意に高頻度 52.8% (19/36 例)であった(vs. 19.2%, 19/99 例, $p < 0.001$)。

術前 CA19-9 値 73.9U/mL、術前腫瘍径 22.5mm、ctDNA+の 3 因子(単変量解析、 $p < 0.05$)によるロジスティック回帰分析の結果、ctDNA は OM の独立予測因子(オッズ比: 4.57, 95% CI 1.95-10.72, $p < 0.001$)であった。

以上より、膵癌の ctDNA は腫瘍情報に基づくアプローチにより検出率が向上し、治療前の予後不良と術後再発のバイオマーカーとなる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Eiji Yoshida	4. 巻 28
2. 論文標題 Treatment strategy for pancreatic head cancer with celiac axis stenosis in pancreaticoduodenectomy: A case report and review of literature.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 867-877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v28.i8.868.	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 Toru Nakamura	4. 巻 12
2. 論文標題 HOPS-R01 phase II trial evaluating neoadjuvant S-1 therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 9966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-14094-0.	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 -
1. 著者名 Yoshiharu Masaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Genomic analysis of an aggressive case with metastatic intrahepatic mucinous cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 809-817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-022-01649-x.	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 Kimitaka Tanaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Appropriate Lymph Node Dissection Sites for Cancer in the Body and Tail of the Pancreas: A Multicenter Retrospective Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14184409.	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 Kazunori Watanabe	4. 巻 23
2. 論文標題 Tumor-Informed Approach Improved ctDNA Detection Rate in Resected Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 11521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231911521.	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 Masafumi Imamura	4. 巻 13
2. 論文標題 Perioperative Predictors of Early Recurrence for Resectable and Borderline-Resectable Pancreatic Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13102285.	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 Yasutoshi Kimura	4. 巻 80
2. 論文標題 Conversion Pancreaticoduodenectomy With Dual Arterial Reconstructions For Locally Advanced Pancreatic Cancer: Case Report and Literature Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Surg Case Reports	6. 最初と最後の頁 105692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2021.105692	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 Pittella-Silva F	4. 巻 15
2. 論文標題 Amplification of mutant KRASG12D in a patient with advanced metastatic pancreatic adenocarcinoma detected by liquid biopsy: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2021.2334	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 Masaki Kuwatani	4. 巻 406
2. 論文標題 A drainage strategy for postoperative pancreatic fistula after left-sided pancreatectomy based on the wall status of collected fluid.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langenbecks Arch Surg.	6. 最初と最後の頁 743-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-020-02067-8.	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 Kyuno T, Kyuno D, Kohno T, Konno T, Kikuchi S, Arimoto C, Yamaguchi H, Imamura M, Kimura Y, Kondoh M, Takemasa I, Kojima T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Tricellular tight junction protein LSR/angulin-1 contributes to the epithelial barrier and malignancy in human pancreatic cancer cell line.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol	6. 最初と最後の頁 5-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-019-01821-4.	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 Ikeda Y, Yoshida M, Ishikawa K, Kubo T, Kimura Y, Hasegawa T, Miyanishi K, Kato J	4. 巻 4
2. 論文標題 A rare case of acinar cell carcinoma with multiple lesions in the pancreas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 1242-1243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12380	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 Kimura Y, Imamura M, Kuroda Y, Nagayama M, Itoh T, Oota S, Murakami T, Yamaguchi H, Nobuoka T, Kawaharada N, Takemasa I	4. 巻 405
2. 論文標題 Clinical usefulness of saphenous vein graft in major arterial reconstruction during extended pancreatectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 889-902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-020-01947-3	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 Ito T, Fujimori N, Honma Y, Kudo A, Hijioka S, Katsushima S, Kimura Y, Fukutomi A, Hisamatsu S, Nakajima A, Shimatsu A.	4. 巻 Aug 5
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of lanreotide autogel in Japanese patients with neuroendocrine tumors: Final results of a phase II open-label extension study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asia Pac J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajco.13371	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 Yamagichi H, Kimura Y, Imamura M, Nagayama M, Itoh T, Kyuno D, Kono T, Kimura A, Akizuki E, Nishidate T, Okita K, Nobuoka T, Mizuguchi M, Hirata K, Takemasa I	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of rikkunshito, a traditional Japanese herbal medicine, on delayed gastric emptying and oral dietary intake after pancreaticoduodenectomy: A prospective, randomized, single-center, open-labeled study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 577-587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/CEG.S252913	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 村上 志志、木村 康利、今村 将史、永山 稔、山口 洋志、竹政 伊知朗	4. 巻 97
2. 論文標題 切除企図膵癌における潜在性遠隔転移のリスク因子	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 605-610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kyuno T, Kyuno D, Kohno T, Konno T, Kikuchi S, Arimoto C, Yamaguchi H, Imamura M, Kimura Y, Kondoh M, Takemasa I, Kojima T.	4. 巻 153
2. 論文標題 Tricellular tight junction protein LSR/angulin-1 contributes to the epithelial barrier and malignancy in human pancreatic cancer cell line.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 5-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-019-01821-4.	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 Kimura Yasutoshi、Nakamura Toru、Hayashi Tsuyoshi、Kuwatani Masaki、Motoya Masayo、Yoshida Makoto、Imamura Masafumi、Nagayama Minoru、Yamaguchi Hiroshi、Yamakita Keisuke、Goto Takuma、Sakuhara Yusuke、Takahashi Kuniyuki、Maguchi Hiroyuki、Hirano Satoshi、Takemasa Ichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Clinical usefulness of conversion surgery for unresectable pancreatic cancer diagnosed on multidetector computed tomography imaging: Results from a multicenter observational cohort study by the Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group (HOPS UR 01)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 523-533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12272	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 Hayashi T, Nakamura T, Kimura Y, Yoshida M, Someya M, Kawakami H, Sakuhara Y, Kato N, Takahashi K, Ambo Y, Miura K, Motoya M, Tanaka E, Murakawa K, Yamabuki T, Yamazaki H, Katanuma A4 Hirano S; Hokkaido Pancreatic Study Group (HOPS).	4. 巻 105
2. 論文標題 Phase II study of neoadjuvant treatment of sequential S-1-based concurrent chemoradiotherapy followed by systemic chemotherapy with gemcitabine for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma (HOPS-BR 01).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Radiat Oncol Biol Phys.	6. 最初と最後の頁 606-617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijrobp.2019.07.004.	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 Kyuno T, Kohno T, Konno T, Yamaguchi H, Kyuno D, Imamura M, Kimura Y, Kojima T and Takemasa I	4. 巻 49
2. 論文標題 Glucose-dependent FOXM1 promotes EMT via cellular metabolism and targeting snail in human pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 273-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001485.	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 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 木村康利
2. 発表標題 HOPS多施設コホートによる膵尾部癌の予後不良因子と周術期補助療法の意義 (HOPS Pt-01)
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazunori Watanabe
2. 発表標題 Detection of ctDNA in pancreatic cancer using ultradeep targeted NGS using unique molecular index
3. 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasutoshi Kimura
2. 発表標題 Significance of perioperative adjuvant therapy in pancreatic tail cancer by HOPS multicenter cohort (HOPS Pt-01)
3. 学会等名 第26回国際膵臓学会・第53回日本膵臓学会大会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiharu Masaki
2. 発表標題 Treatment results and strategies for resectable pancreatic cancer in elderly people
3. 学会等名 第26回国際膵臓学会・第53回日本膵臓学会大会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村康利
2. 発表標題 膵癌切除後の微小残存病変(MRD)と術後再発における腫瘍情報に基づくctDNAモニタリングの多施設共同研究
3. 学会等名 第123回日本外科学会・定期学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 木村康利
2. 発表標題 リキッドバイオプシーを用いたctDNA監視による膵がん症例の前向き観察研究
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasutishi Kimura
2. 発表標題 Assessment of mutation burden after clinical intervention in pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAC) via profiling circulating tumor DNA (ctDNA).
3. 学会等名 第33回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kimura Y
2. 発表標題 Reconsideration of resectability status based on local tumor extent in distal pancreatic cancer: The validation study by multicenter Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group (HOPS)
3. 学会等名 第32回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村康利
2. 発表標題 切除を企図したボーダーラインと切除不能膵癌に腫瘍学的差異はあるか？
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村康利
2. 発表標題 ctDNAモニタリングによる膵がん症例の前向き観察研究
3. 学会等名 第82回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村康利
2. 発表標題 HOPS-BR01/UR01統合解析による切除可能境界(BR-A)と局所進行切除不能(URLA)膵癌相同性の検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kimura Y
2. 発表標題 Validation of the prognostic score in resected distal pancreatic adenocarcinoma in the Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group: Reconsideration of resectability status based on local tumor extent.
3. 学会等名 第31回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村康利
2. 発表標題 北海道膵癌研究グループによる切除不能膵癌の多施設調査研究
3. 学会等名 第50回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimura Y
2. 発表標題 HOPS multicenter observational cohort study of clinically diagnosed unresectable pancreatic cancer
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上武志
2. 発表標題 切除企図膵癌における術前ctDNAを用いた潜在性遠隔転移予測の多施設共同研究.
3. 学会等名 第124回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Japan Society of Pancreatic Surgery, Committee to investigate retropanreatic inasion of pancreatic cancer	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Tanaka&Shobundo graphic art Co ltd	5. 総ページ数 169
3. 書名 Overcoming pancreatic cancer -Focusing on retropanreatic invasion-	

〔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	今村 将史 (Imamura Masafumi) (00404608)	札幌医科大学・医学部・講師 (20101)	
研究分担者	永山 稔 (Nagayama Minoru) (40398326)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	
研究分担者	山口 洋志 (Yamaguchi Hiroshi) (80457704)	札幌医科大学・医学部・診療医 (20101)	
研究分担者	竹政 伊知朗 (Takemasa Ichiro) (50379252)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	

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