

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07927

研究課題名(和文) 有益菌由来活性分子の同定と分子特異的作用機序の解明による新規治療薬開発の基盤研究

研究課題名(英文) Identifications and functional analyses of beneficial bacteria-derived bioactive molecules

研究代表者

藤谷 幹浩 (Fujiya, Mikihiro)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：80322915

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)：Aspergillus oryzaeの培養上清から抗膵癌分子heptelidic acidを同定した。この分子はp38 MAPK経路を介して細胞死を誘導した。また、マウス摘出小腸を用いた検討にてheptelidic acidが腸管を通過して膵へ到達し、抗腫瘍作用を発揮することが示唆された。heptelidic acidはGAPDH活性阻害によりメラノーマに対しても抗腫瘍効果を発揮した。Lactobacillus brevis由来ポリリン酸は腸管障害部位に血小板集簇させ創傷治癒を促進させた。また、Lactobacillus casei由来フェリクロームはp53活性化を介して抗膵癌作用を発揮した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸管保護活性や抗腫瘍活性を持つ非特異的な細菌代謝産物(酪酸、酢酸など)の報告は多い。しかし、プロバイオティクス由来の特異的な活性分子を同定し、その作用機序を解明した研究は非常に少なく、我々の報告に加え、Lactobacillus rhamnosus GG由来のp40やp75、Lactobacillus casei ATCC 334 由来のm2163やm2386などに限られている。本研究は、多数のプロバイオティクスについて、菌由来活性分子の同定とその作用機序を解明する独自の研究であり、その研究成果は菌由来分子を用いた新規治療薬開発へと発展する高い社会的意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：We identified heptelidic acid as an anti-pancreatic tumor molecule from the conditioned media of Aspergillus oryzae. Heptelidic acid induced apoptosis through p38 MAPK activation. In ex vivo loop study, heptelidic acid permeated the intestinal wall, and might reach pancreatic tumor. Heptelidic acid also exerted an anti-tumor effect for melanoma cells through the inhibition of GAPDH. Lactobacillus brevis-derived polyphosphate enhanced mucosal healing through the activation of platelets. Lactobacillus casei-derived ferrichrome exerted an anti-tumor effect for the pancreatic tumor through the activation of p53.

研究分野：消化器病学

キーワード：プロバイオティクス 消化器癌 炎症性腸疾患 腸内細菌 認識機構

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

宿主に有益な微生物と定義されるプロバイオティクスには抗菌薬起因性腸炎などの急性腸炎や便通異常に治療効果があること、数百年前から食品として用いられ安全性が高いことから、様々な腸疾患治療への応用が期待されてきた。しかし、炎症性腸疾患(IBD)などの難病や大腸癌などの悪性疾患に対する効果は少なく、明確な有効性を実証するには至っていない。この原因として、生菌投与では、腸内環境の個体差、慢性炎症や悪性疾患における多数の腸内病原菌の存在、投与薬剤の影響のため十分な生理活性を發揮できないことが挙げられる。また、プロバイオティクスの作用機序は、腸内細菌叢の適正化や酸化ストレスの軽減などの腸内環境の改善による二次的な効果であるとの考えが主流であったがその詳細は不明な点が多い。私はプロバイオティクスのもうひとつの作用機序として、菌の分泌物に含まれる特異的な活性分子が直接病変部に作用し、炎症や腫瘍を制御する機序を想定し、これらの菌由来活性分子を精製・濃縮することで、その生理特性を活かした新規治療薬開発が可能になると考えた。そして、プロバイオティクスの培養上清から活性分子を同定する技術を開発し、腸管保護活性や抗腫瘍活性を持つ菌由来分子 competence and sporulation factor (CSF) (Cell Host Microbe, 2007)、長鎖ポリリン酸(Plos One, 2011)、フェリクローム(Nat Commun, 2016)を同定することに成功した。また、作用機序の解析から、CSF は腸管上皮の有機体トランスポーターOCTN2 で取り込まれ腸管保護活性を發揮するのに対し、長鎖ポリリン酸は腸管上皮インテグリン 1 と結合後エンドサイトーシスで取り込まれ腸管バリア機能増強作用を發揮することを証明した(図1)。すなわち、宿主腸管にはそれぞれのプロバイオティクス由来分子を特異的に認識し、有益な作用を仲介する新たな分子特異的経路が存在すること、それらが Toll 様受容体などの既知の微生物関連分子受容体とは異なることが示唆された。さらに、この成果を発展させ、乳酸菌由来長鎖ポリリン酸を製剤化し、難治性潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験にて高い有効性を実証した(AMED 橋渡し研究加速ネットワークプログラム B、C) ¹⁾。しかし、このようにプロバイオティクス由来活性分子を同定し、分子特異的な作用機序を解明した研究は少なく、大多数のプロバイオティクスにおいて、その作用を仲介する分子特異的経路は不明である。

2. 研究の目的

プロバイオティクス由来活性分子の同定、各菌由来分子に特異的な作用機序の解明
疾患モデルによるプロバイオティクス由来分子および化学修飾分子の治療効果解析

3. 研究の方法

(1)プロバイオティクス培養上清内の菌由来活性分子の同定

当科および研究協力施設(サッポロビールホールディングス)で保有する 800 種類の乳酸菌やビフィズス菌の培養上清を作製し、遠心、フィルターを過して菌体成分を除去する。この培養上清を各種カラム(分子量カラム、逆相カラム、イオン交換カラム等)にて分離・精製後、下記の活性評価法によって活性が強い分画を選別する。これを繰り返した後、質量分析で分画内の分子を同定する。必要に応じ糖鎖分析、アミノ酸分析、元素分析等を追加する。

1) 腸管保護分子、抗炎症分子の同定における活性評価法

・腸上皮保護分子：腸上皮初代培養細胞における細胞保護分子(HSPs, 抗菌ペプチド、Iypd8 等)の誘導能を評価する(本法でバシラス菌由来 CSF、乳酸菌由来ポリリン酸を同定した)。
・炎症制御分子：ヒト正常上皮由来 CoEpic cells やヒト血中からの単離マクロファージに LPS を添加して炎症状態を誘発し、炎症関連サイトカインの発現や NO2 産生抑制効果を評価する。
・繊維化抑制分子：腸線維芽細胞初代培養株や CCD-18 細胞を TGF- β 1、IL-17A で処理して繊維化関連分子(CTGF やコラーゲン)を誘導後、菌由来分子による発現変化を評価する。

2) 抗腫瘍分子の同定における活性評価法

・増殖抑制分子：Sulforhodamine B (SRB) 試験により癌細胞増殖抑制効果を評価する。
・浸潤抑制分子：各種ボイデンチャンバーや細胞浸潤チャンバーを用い浸潤抑制効果を評価する。

(2)作用機序の解析

1)正常上皮、癌細胞の菌由来分子認識機構

菌由来分子の構造をもとに結合シミュレーション解析を行い、結合候補分子を選別する(MOE 解析ソフト)。標識した菌由来分子を正常腸管由来 CoEpic 細胞および各種癌細胞に反応させ結合候補分子の抗体で免疫沈降し、標識物質の検出により候補分子を絞り込む。さらに、crisper cas9 法による遺伝子編集にて結合候補分子の欠損細胞株を作製し、菌由来分子の生理活性を調べ結合分子を確定する。菌由来抗腫瘍分子に対する結合分子は、新規の癌標的分子となる可能性があり、アゴニストやアンタゴニストの作製、治療効果評価も合わせて行う。

2) 菌由来分子の作用機序の解明

・腸管保護分子、抗炎症分子：マウス腸管を用いてマンニトール漏出試験を行い、バリア機能の増強作用を解析する。ヒト正常上皮由来 CoEpic cells やヒト血中単離マクロファージを LPS にて炎症状態に置き、菌由来分子で処理した後、炎症関連因子の発現、transcriptome 解析や網羅

的な non-codingRNAs 発現解析、シグナル伝達経路解析を行い、作用機序を解明する。
 ・抗腫瘍分子：ヒト消化器癌細胞を採取し初代培養細胞を作製する。これを菌由来活性分子で処理し、細胞増殖能や浸潤能を検討する。また、上記と同様に transcriptome 解析や noncoding RNAs 発現解析を行い、作用機序を解明する。

疾患モデルによるプロバイオティクス由来分子および化学修飾分子の治療効果解析

1) 腸管保護分子、抗炎症分子

- ・化学修飾分子の作製：腸管上皮細胞への親和性や活性増加を目的に化学修飾を行う。
- ・薬剤誘発腸炎モデル：DSS や TNBS を用いて慢性腸炎モデルを作製し菌由来分子や修飾分子の組織学的な効果、炎症・繊維化関連メディエーターの発現を検討する。
- ・遺伝子改変モデル：IL-10 欠損マウス由来リンパ球移入モデルを用いて、同様に菌由来分子の組織学的な効果、炎症・繊維化関連メディエーターの発現を検討する。

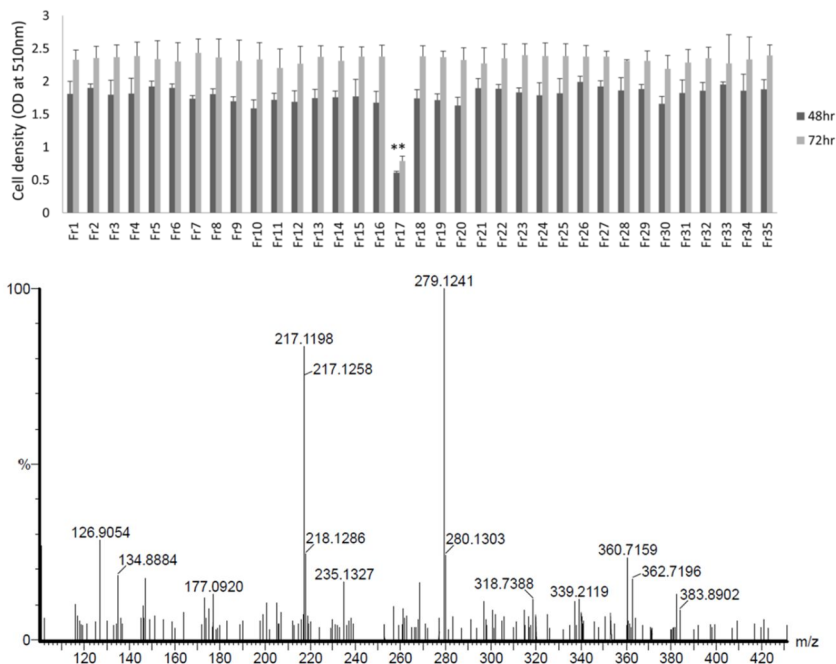
2) 抗腫瘍分子

- ・化学修飾分子の作製：癌細胞への親和性や抗腫瘍活性増加を目的に化学修飾を行う。
- ・癌皮下移植モデル：各種消化器癌細胞株をヌードマウスに皮下移植後、菌由来分子、修飾体を局所、腹腔内投与し効果を検討する。
- ・化学発癌モデル：アゾキシメタン誘発発癌モデルに注腸、腹腔内投与し効果を検討する。
- ・遺伝子改変発癌モデル：APC 欠損マウスに局所、腹腔内投与し抗腫瘍効果を検討する。

4. 研究成果

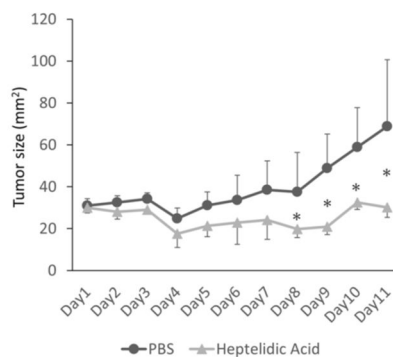
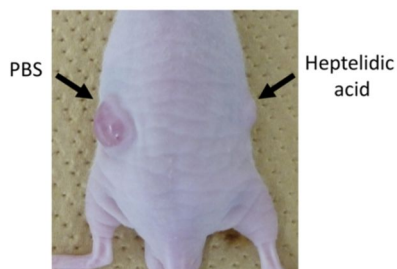
(1) プロバイオティクス培養上清内の菌由来活性分子の同定

各種プロバイオティクスの培養上清を膵癌細胞に添加して抗腫瘍効果を検討した結果、*Aspergillus oryzae* の培養上清に強い抗膵癌作用があることが明らかになった。この培養上清を各種カラムにて分離・精製し、抗腫瘍効果の高い分画を選別した。抗腫瘍分画内の分子がほぼ単一となったことを確認した後、質量分析器を用いてこの分画を分析し、分画内に含まれる抗腫瘍分子が heptelidic acid であることを同定した²⁾。

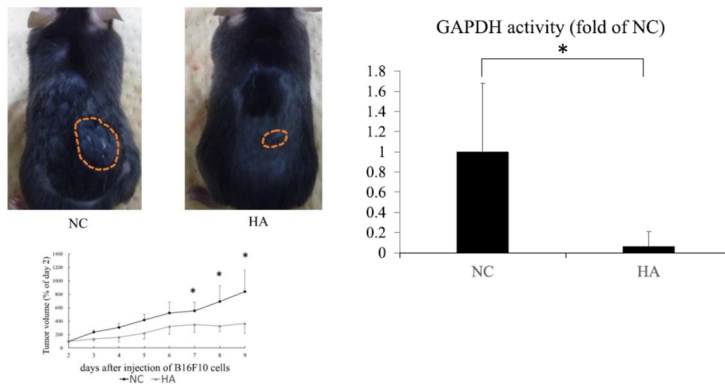


(2) 作用機序の解析

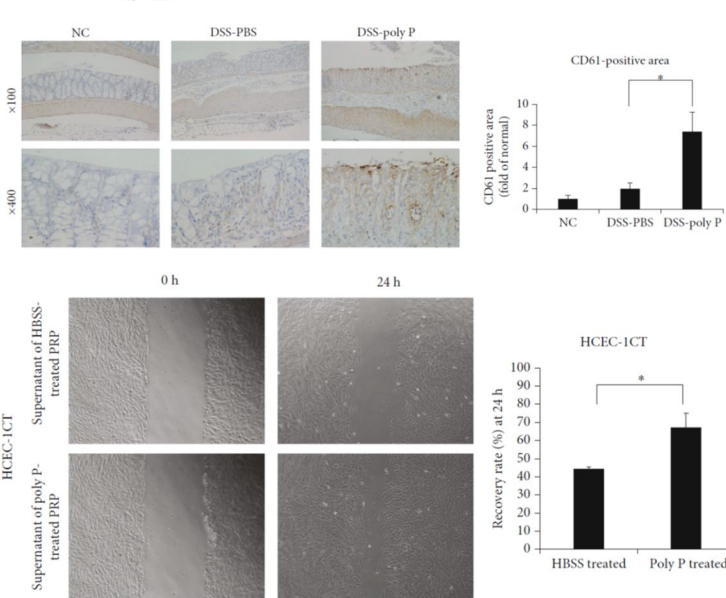
・合成された heptelidic acid を膵癌細胞に添加することで細胞死が誘導された。また、細胞内シグナル解析によって、この細胞死誘導は p38 MAPK 経路を介していることが示された。この heptelidic acid による抗膵癌作用は、膵癌細胞を移植したマウスモデル (in vivo xenograft model) でも証明された。また、マウス摘出小腸に heptelidic acid を封入し、腸管外へと漏出した分子を収集して膵癌細胞に添加したところ heptelidic acid を直接添加した場合と同等の抗腫瘍効果が得られたことから、腸管内で *Aspergillus oryzae* から放出された heptelidic acid は腸管壁を通過して膵へ到達し、抗腫瘍作用を発揮する可能性が示唆された²⁾。



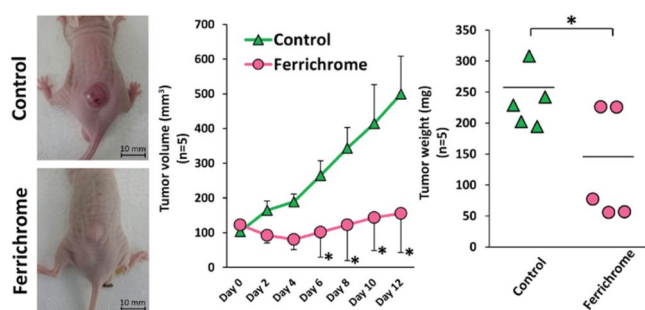
引き続き、メラノーマに対する抗腫瘍効果についても検討した。その結果、in vitro および in vivo xenograft model のいずれにおいても有意な抗腫瘍作用を発揮した。作用機序としては、腫瘍細胞における GAPDH 活性の阻害が関与していた³⁾。



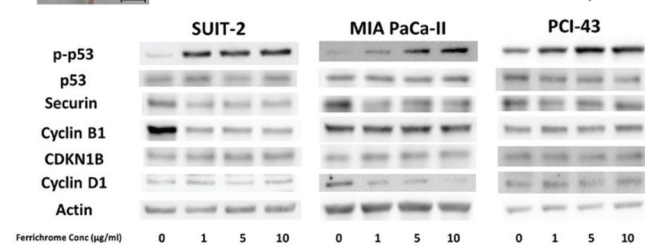
これまでの研究で同定した *Lactobacillus brevis* 由来の腸バリア増強分子ポリリン酸を腸炎モデルマウスに経口投与したところ炎症による腸管障害が有意に改善した。障害部位の組織所見では、ポリリン酸投与群で血小板集簇が著明であった。そこで、ポリリン酸を添加した濃厚血小板血清を in vitro 創傷治癒モデルに添加した結果、コントロール群に比べ有意に創傷治癒期間が短縮した。以上から、*Lactobacillus brevis* 由来ポリリン酸は血小板の活性化を介して、腸管障害部位の創傷治癒を促進することが明らかになった⁴⁾。



これまでの研究で同定した *Lactobacillus casei* 由来の抗腫瘍分子フェリクロームを膵癌細胞に添加したところ抗腫瘍効果が示された。さらにマウス背部に膵癌細胞を移植した in vivo xenograft model に対しても同様の効果を示した。この抗腫瘍作用は、p53 の活性化を介した細胞死誘導によって発揮された。以上から、*Lactobacillus casei* 由来の抗腫瘍分子フェリクロームは抗膵癌作用を持つことが明らかになった⁵⁾。

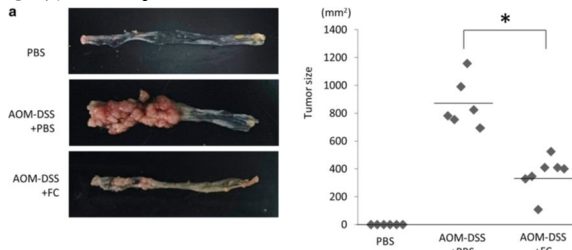


また、ヒト大腸癌および大腸腺腫由来のオルガノイドを作製し抗腫瘍効果を検討した結果、80%以上の例に対して有意な抗腫瘍作用を発揮した。さらに、炎症関連大腸発癌マウスモデルに対しても同様の検討を行い、抗腫瘍作用を確認した。以上から、*Lactobacillus casei* 由来の抗腫瘍分子フェリクロームは様々な臓器から発生した腫瘍に対して治療効果を持つ可能性が示唆された。



以上から、*Lactobacillus casei* 由来の抗腫瘍分子フェリクロームは様々な臓器から発生した腫瘍に対して治療効果を持つ可能性が示唆された。

	Suppression rate(%)	p value (growth suppression rate)	ODT3 FC/control	p value (fold change of ODT3)
A1	68.6±6.4	0.00021	1.54±0.34	0.0274
A2	52.6±16.4	0.15	1.62±0.19	0.000873
A3	67.4±14.1	0.00012	2.8±1.4	0.0022
A4	81.6±2.9	0.00013	1.99±0.33	0.015
A5	16.5±13.2	0.00159	1.86±0.29	0.00137
A6	59.2±6.1	0.00196	1.95±0.61	0.0626
A7	55.9±1.9	0.0381	2.03±0.48	0.021
A8	41.6±1.5	0.00136	1.39±0.13	0.0169
A9	45.7±9.8	0.0623	1.86±0.54	0.124
C1	68.2±5	0.0122	2.28±0.72	0.0376
C2	52.8±13.3	0.0165	1.8±0.62	0.0274
C3	39.5±5.5	0.00796	4.17±0.86	0.00432
C4	85.3±2.2	0.000061	1.54±0.25	0.022
C5	-7.7±1.5	0.584	1.04±0.16	0.719
C6	73.8±36	0.0114	1.94±0.307	0.426
C7	73±12.3	0.0142	3.07±0.38	0.0000437
C8	80.7±8.5	0.00000443	6.21±1.90	0.00913
C9	40.5±2.9	0.25	1.83±0.58	0.03995



< 引用文献 >

1. Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Tanaka K, Sakatani A, Ando K, Moriichi K, Konishi H,

- Kamiyama N, Tasaki Y, Omura T, Matsubara K, Taruishi M, Okumura T. Long-Chain Polyphosphate Is a Potential Agent for Inducing Mucosal Healing of the Colon in Ulcerative Colitis. *Clin Pharmacol Ther* 107(2):452-461, 2020.
2. Konishi H, Isozaki S, Kashima S, Moriichi K, Ichikawa S, Yamamoto K, Yamamura C, Ando K, Ueno N, Akutsu H, Ogawa N, Fujiya M. Probiotic *Aspergillus oryzae* produces anti-tumor mediator and exerts anti-tumor effects in pancreatic cancer through the p38 MAPK signaling pathway. *Sci Rep* 11(1):11070, 2021.
 3. Isozaki S, Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, Murakami Y, Kashima S, Ando K, Ueno N, Moriichi K, Okumura T. Probiotic derived polyphosphate accelerates intestinal epithelia wound healing through inducing platelet-derived mediators. *Mediators of Inflammation* 2021:5582943, 2021.
 4. Isozaki S, Konishi H, Tanaka H, Yamamura C, Moriichi K, Ogawa N, Fujiya M. Probiotic-derived heptelidic acid exerts antitumor effects on extraintestinal melanoma through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity control. *BMC Microbiol* 22(1):110, 2022.
 5. Kita A, Fujiya M, Konishi H, Tanaka H, Kashima S, Iwama T, Ijiri M, Murakami Y, Takauji S, Goto T, Sakatani A, Ando K, Ueno N, Ogawa N, Okumura T. Probiotic-derived ferrichrome inhibits the growth of refractory pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 57(3):721-732, 2020.

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 5件）

1. 著者名 Isozaki S, Konishi H, Tanaka H, Yamamura C, Moriichi K, Ogawa N, Fujiya M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Probiotic-derived heptelidic acid exerts antitumor effects on extraintestinal melanoma through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity control.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Microbiol	6. 最初と最後の頁 110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12866-022-02530-0	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 Konishi H, Isozaki S, Kashima S, Moriichi K, Ichikawa S, Yamamoto K, Yamamura C, Ando K, Ueno N, Akutsu H, Ogawa N, Fujiya M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Probiotic <i>Aspergillus oryzae</i> produces anti-tumor mediator and exerts anti-tumor effects in pancreatic cancer through the p38 MAPK signaling pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11070
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-90707-4	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 Takauji S, Konishi H, Fujiya M, Ueno N, Tanaka H, Sato H, Isozaki S, Kashima S, Moriichi K, Mizukami Y, Okumura T.	4. 巻 66
2. 論文標題 Polyphosphate, derived from the probiotic <i>Lactobacillus brevis</i> , modulates the intestinal microbiome and attenuates acute pancreatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci	6. 最初と最後の頁 3872-3884
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10620-020-06747-9	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 Isozaki S, Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, Murakami Y, Kashima S, Ando K, Ueno N, Moriichi K, Okumura T.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Probiotic derived polyphosphate accelerates intestinal epithelia wound healing through inducing platelet-derived mediators.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mediators of Inflammation	6. 最初と最後の頁 5582943
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2021/5582943	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 Iwama T, Fujiya M, Konishi H, Tanaka H, Murakami Y, Kunogi T, Sasaki T, Takahashi K, Ando K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Okumura T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Bacteria-derived ferrichrome inhibits tumor progression in sporadic colorectal neoplasms and colitis-associated cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Cell Int	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12935-020-01723-9	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 Kita A, Fujiya M, Konishi H, Tanaka H, Kashima S, Iwama T, Ijiri M, Murakami Y, Takauji S, Goto T, Sakatani A, Ando K, Ueno N, Ogawa N, Okumura T.	4. 巻 57
2. 論文標題 Probiotic-derived ferrichrome inhibits the growth of refractory pancreatic cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 721-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.5096	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10件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Fujiya M
2. 発表標題 Probiotic-derived small molecules: applications for inflammatory gut diseases and cancers.
3. 学会等名 Seminar in Department of Pediatrics University of California Davis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野伸展、藤谷幹浩
2. 発表標題 菌由来活性物質ポリリン酸の潰瘍性大腸炎に対する臨床治験
3. 学会等名 第95回北海道腸疾患研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Tanaka K, Sakatani A, Moriichi K, Konishi H, Okumura T.
2. 発表標題 Probiotic-derived super-long-chain polyphosphate induces mucosal healing in patients with refractory ulcerative colitis.
3. 学会等名 FALK symposium IBD and Liver (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤谷幹浩
2. 発表標題 細菌由来抗腫瘍物質の同定と抗腫瘍作用の解析
3. 学会等名 平成30年度北海道腸内細菌叢研究会 研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野伸展、藤谷幹浩、奥村利勝
2. 発表標題 菌由来活性物質である長鎖ポリリン酸の潰瘍性大腸炎患者に対する臨床試験
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤谷幹浩
2. 発表標題 乳酸菌由来抗腫瘍分子の同定と作用機序解析
3. 学会等名 第14回日本食品免疫学会2018年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤谷幹浩、奥村利勝
2. 発表標題 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸による腸バリア機能増強作用と新規治療への応用
3. 学会等名 第46回日本潰瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Konishi H, Kita A, Fujiya M.
2. 発表標題 Ferrichrome derived from Lactobacillus casei is a potential antitumor agent for gastrointestinal cancer cells.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯崎 翔太郎、藤谷幹浩、小西弘晃、田中宏樹、村上雄紀、杉山雄哉、安藤勝祥、上野伸展、後藤拓磨、嘉島伸、高氏修平、盛一健太郎、田邊裕貴、水上裕輔、奥村利勝
2. 発表標題 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸は血小板活性化を介して腸管上皮の創傷治癒を促進する
3. 学会等名 第57回消化器免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小西弘晃、高氏修平、安藤勝祥、上野伸展、盛一健太郎、藤谷 幹浩 .
2. 発表標題 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸は腸内細菌叢を変化させ急性膵炎を改善する .
3. 学会等名 第58回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 血小板凝集剤	発明者 藤谷幹浩、小西弘 晃、田中宏樹、磯崎 翔太郎、大野佳宏、	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-001319	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗腫瘍剤	発明者 藤谷幹浩、小西弘 晃、盛一健太郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-015606	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	上野 伸展 (Ueno Nobuhiro) (30436000)	旭川医科大学・医学部・特任講師 (10107)	
研究 分担者	小西 弘晃 (Konishi Hiroaki) (30777181)	旭川医科大学・医学部・特任助教 (10107)	
研究 分担者	盛一 健太郎 (Moriichi Kentaro) (70455715)	旭川医科大学・医学部・准教授 (10107)	

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		
米国	University of California, Davis		
米国	University of California, San Diego		