

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09192

研究課題名(和文) GGCT阻害分子を用いた尿路上皮癌治療の開発

研究課題名(英文) Development of anticancer therapy with the GGCT inhibitor for urothelial carcinoma

研究代表者

影山 進 (Kageyama, Susumu)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：50378452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは膀胱癌の経尿道的切除標本130例に対し抗GGCT抗体による免疫組織化学染色を行った。GGCT高発現例は59%(77例)に認められた。また、GGCT高発現群は有意差はないものの、膀胱内非再発率が低い傾向にあった。尿路上皮癌細胞株を用いたGGCT阻害実験では、ノックダウンとGGCT阻害剤(Pro-GA)投与のいずれにおいても著しい増殖抑制を呈した。さらには既存の化学療法剤(マイトマイシンC)との併用で増殖抑制効果の増強を認めた。これらの結果から尿路上皮癌においてGGCTは新規抗癌標的として有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行期尿路上皮癌はきわめて致死率の高い癌の一つである。また、早期診断癌であっても治療後の尿路内再発を頻繁に繰り返すという特徴がある。近年は種々の癌において新薬の登場が目覚ましいが、尿路上皮癌のその進歩は遅々としている。

本研究では尿路上皮癌細胞株に対するはGGCTノックダウンやGGCT阻害剤による著しい増殖抑制が明らかとなった。さらには既存の化学療法剤との併用で増殖抑制効果の増強を認めた。これらの結果から尿路上皮癌においてGGCTは新規抗癌標的として有用と考えられ、尿路上皮癌における新薬創製における重要な新知見と思われる。

研究成果の概要(英文)：We performed an immunohistochemical analysis using anti-GGCT antibody in surgical specimens of bladder cancer obtained from transurethral resection (n=130). High expression of GGCT was observed in 59% (77 patients). High GGCT group showed lower recurrence-free survival than low group although there was no statistical significance. In cellular experiments in urothelial cancer cells, both GGCT-knockdown and administration of GGCT-inhibitor (Pro-GA) revealed significant inhibition of cell growth. The growth inhibitory effect of Pro-GA in the presence of mitomycin C was assessed in RT112 bladder cancer cell. Pro-GA increased the anti-tumor effect of mitomycin C. We concluded that GGCT is a novel promising therapeutic target for the treatment of urothelial cancers.

研究分野：泌尿器腫瘍学

キーワード： -グルタミルシクロトランスフェラーゼ 尿路上皮癌 分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

GGCT ( $\gamma$ -glutamylcyclotransferase) は 2008 年にはじめて同定されたグルタチオン ( $\gamma$ -Glu-Cys-Gly) 代謝に関わる重要な酵素である (Oakley et al, J Biol Chem, 2008)。GGCT は  $\gamma$ -グルタミル回路 (図 1) において  $\gamma$ -グルタミル-アミノ酸という特異なジペプチドを基質とし、5-オキソプロリンと遊離アミノ酸を産物とする酵素反応を担う。

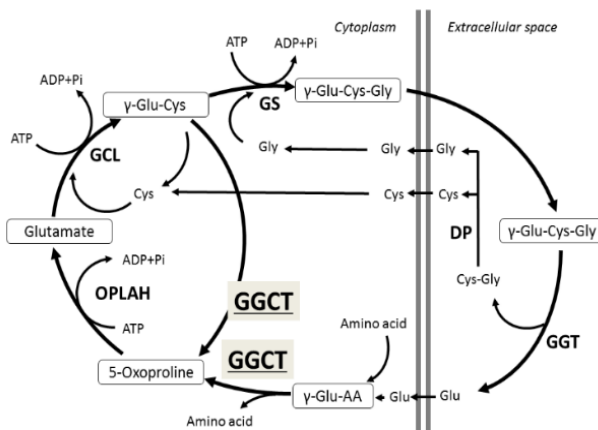


図 1  $\gamma$ -グルタミル回路  
(Kageyama, Int J Mol Sci, 2018)

われわれは同分子を膀胱癌プロテオーム解析から分離した癌増殖関連タンパク質として、すでに報告していた (Kageyama et al, Proteomics Clin Appl, 2007)。また、GGCT ノックダウンによる著しい癌細胞増殖抑制も示していた。のちに GGCT がきわめて幅広い癌腫に高発現していること、および、ノックダウンにより癌増殖抑制が見られることが諸家により報告され、追認される形となった。正常組織由来細胞における GGCT ノックダウンの細胞傷害は見られず、われわれは GGCT を治療標的とすれば、重篤な有害事象をきたすことなく癌細胞の増殖を選択的に抑制できるのではないかと着想した。

その後、われわれは GGCT 標的癌治療の作用機序を明らかにするために研究を重ねた。GGCT ノックダウン細胞の形態が老化細胞と酷似していることに着目し、複数の細胞株で SA- $\beta$ -Gal 染色を行ったところ、40~60%の細胞が陽性となった (対照<10%)。また、CDK インヒビターである p21 や p16 が高発現となり、G0/G1 期で細胞周期が停止し細胞老化が誘導され、最終的に細胞死に至ることが観察された (Matsumura et al, BMC Cancer, 2016)。また、われわれは siGGCT による担癌マウスの治療実験も行った。肺癌細胞株 EBC-1 をマウス皮下に移植し、needle-free jet injection を用いた siGGCT 局所投与を行い、著しい腫瘍縮小を示した (Hama et al, Cancer Gene Ther, 2012、図 2)。また、海外からは乳癌細胞株 MCF7 の皮下担癌マウスに対し、PEG 化した siGGCT を尾静脈投与することで、有害事象を呈することなく明らかな腫瘍縮小を認めた研究結果が報告された (Ran et al, J Pharm Sci, 2015)。

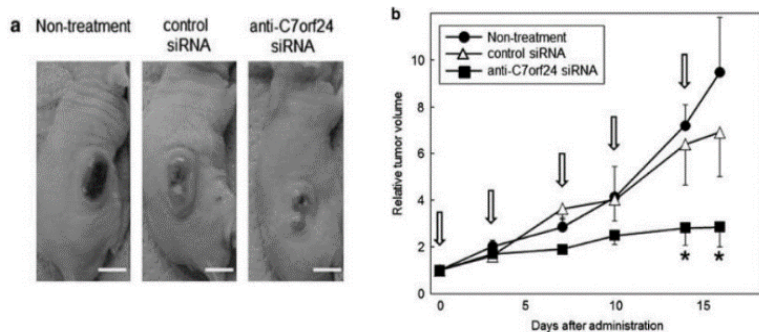


図 2  
siGGCT 局所投与実験  
(Hama, Cancer Gene Ther, 2012)

以上の知見から、われわれは GGCT を有望な癌治療標的と確信し、ノックダウンによる研究を積み重ねるとともに、GGCT を阻害する新規化合物の探索にも着手した。幸いにもわれわれは GGCT 阻害化合物の創製に成功した。GGCT 酵素反応の基質を模倣する阻害分子群を設計し、それらの中で N-グルタリル-L-アラニン (GA) が高い阻害率を呈することを見出した (Ii et al, Chem Pharm Bull, 2016 ; Yoshiya et al, J Peptide Sci, 2017)。しかしながら、GA 自体には細胞膜透過性が無いため、エステル化修飾による細胞内到達性を高めたプロドラッグ

(Pro-GA)を開発することに成功した (Ii et al, ChemMedChem, 2018)。図3に示すとおり、癌細胞株 MCF7 (乳癌)、HL-60 (白血病)、PC3 (前立腺癌) とそれぞれの臓器に対応する非癌細胞である HMEC (正常乳腺上皮細胞)、PBMC (末梢血単核球)、PrEC (正常前立腺上皮細胞) に GA および Pro-GA を添加すると、悪性細胞においてのみ Pro-GA による顕著な増殖阻害が認められた。

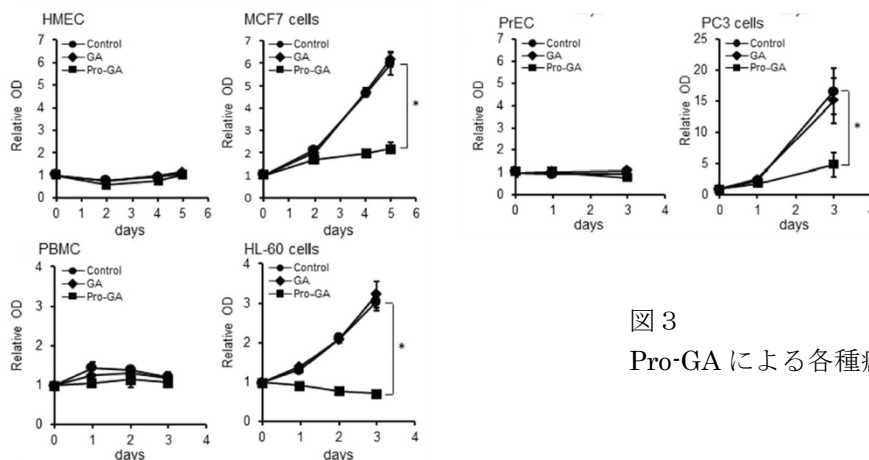


図3  
Pro-GA による各種癌細胞の増殖抑制

(Ii, CemMedChem, 2018)

## 2. 研究の目的

本研究では対象癌種を尿路上皮癌に絞り、(i) 臨床検体における GGCT 発現の程度がどのようなものか、(ii) 臨床病理学的因子との相関性を持つか、(iii) 予後因子となりうるか、という点を探索する。また、われわれが開発した GGCT 阻害剤 Pro-GA、または、siGGCT を用いて、膀胱癌モデルマウス (皮下および膀胱腫瘍) に対し治療実験を行い、(iv) *in vivo* でも治療効果を得ることができるか、また、(v) 有害事象が現れるか、という点を観察し、新たな癌治療の標的遺伝子として GGCT が適切であるかどうかを検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 膀胱癌手術標本における免疫組織化学的検討：

2001～2015 年に滋賀医科大学附属病院泌尿器科において経尿道的切除術を施行した初発筋層非浸潤性膀胱癌 130 症例 (Ta 98 例, T1 32 例) のパラフィン包埋切片を試料として、われわれが樹立した抗 GGCT モノクローナル抗体 (6.1E) による免疫染色を行った。DAB 発色とし、ヘマトキシリンによる核染色を施した。臨床情報を知らない 2 名の研究者により染色強度を評価した。(滋賀医科大学倫理審査委員会承認 29-081)

### (2) 尿路上皮癌細胞株による増殖抑制活性の確認：

尿路上皮癌細胞株 RT112、T24、UMUC3 において、siGGCT (5'-UGACUAUACAGGAAA-GGUCTT-3') をトランスフェクションし、5 日後に WST-8 アッセイ (CCK-8、同仁化学) にて生細胞数を評価した。また、GGCT 阻害剤 Pro-GA を用いて、8 種の尿路上皮癌細胞株に対して投与 3 日後に WST-8 アッセイを行い、50%増殖阻止濃度 (IC50) を測定した。

### (3) 尿路上皮癌細胞株における Pro-GA とマイトマイシン C (MMC) との併用実験：

筋層非浸潤性膀胱癌に標準的に用いられている MMC との併用効果も検討した。

### (4) 尿路上皮癌細胞皮下移植による担癌マウスの作製と Pro-GA 経腹腔投与による治療実験：

NOD-SCID マウスに尿路上皮癌細胞株 UMUC3 を皮下移植し、皮下担癌マウスを作製した。(引き続き Pro-GA 投与実験を実施する当初予定であったが、研究期間内には治療実験までには至らなかった。)

## 4. 研究成果

### (1) 膀胱癌手術標本における免疫組織化学的検討：

染色強度を陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性に分類し、陰性+弱陽性を低発現、中等度+強陽性を高発現と二分した (図4)。GGCT 高発現は 77 例 (59%)、低発現は 63 例 (41%) であった。高発現の割合は深達度別では Ta 57%、T1 66%、異型度 (WHO 1973 分類) 別では G1 52%、

G2 62%、G3 77%で、悪性度に比例して高発現の比率が上昇する傾向であった。膀胱内非再発率は病期 Ta において高発現群が低いものの、統計学的有意差は得られなかった（ログランク法、図 5）。

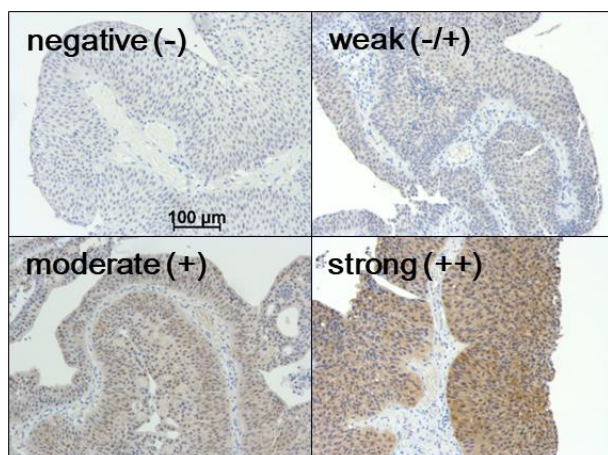


図 4 GGCT 免疫染色

(Hanada, Anticancer Res, 2019)

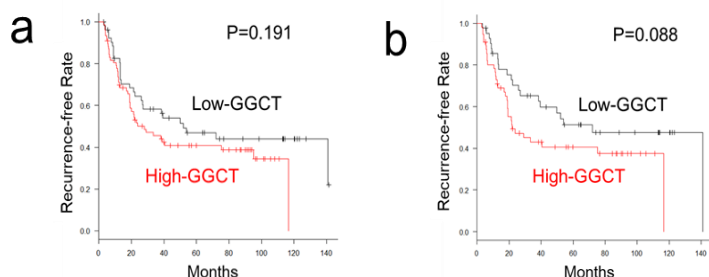


図 5

非再発率曲線

(a) 全症例、(b) Ta のみ

(Hanada, Anticancer Res, 2019)

### (2) 尿路上皮癌細胞株における増殖抑制活性の確認：

ノックダウン実験では RT112, T24, UMUC3 のいずれにおいても有意な増殖抑制を認めた(図 6)。

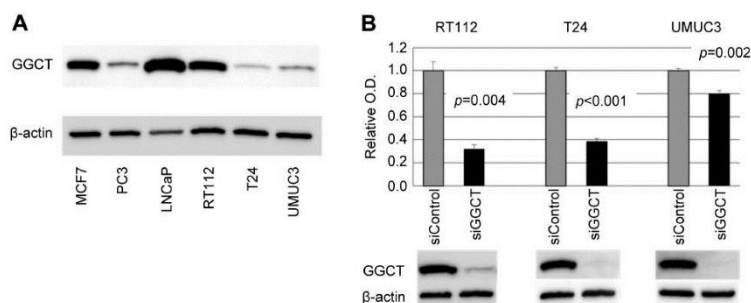


図 6

(A) 抗 GGCT 抗体によるウエスタンブロット

(B) WST-8 アッセイ

(Hanada, Anticancer Res, 2019)

また、Pro-GA 投与実験では各細胞の IC50 を測定した。T24 (IC50=57μM)、UMUC3 (106μM)、RT112 (115μM)、5637 (119μM)、HT1376 (164μM)、TCCSUP (170μM)、HT1197 (178μM)、SW780 (196μM) であり、細胞種により Pro-GA 感受性が異なる傾向が見られた。

### (3) 尿路上皮癌細胞株における Pro-GA とマイトマイシン C (MMC) との併用実験：

まずは Pro-GA の単独効果を見るために RT112, T24, UMUC3 細胞において、薬剤濃度を 50μM と 80μM に設定して経時的増殖曲線を作成した(図 7)。すべての細胞において Pro-GA の濃度依存的に増殖が有意に抑制された (Student t 検定)。次に MMC との併用実験を行った。96 ウェルマイクロプレートに 2,000 個/ウェルの RT112 細胞をまきこみ、翌日 (Day1) に MMC 0.7μg/mL 入り培地に 1 時間曝露した。その後、PBS 洗浄を経て通常培地に交換。Day3 に Pro-GA 100μM 入りの培地に交換し、Day5 から 7 に WST-8 アッセイで細胞数を計数した。MMC 単独および MMC + Pro-GA のいずれにおいても有意な増殖抑制を認めた。群間比較では Day7 において MMC + Pro-GA が MMC 単独に比べ有意な増殖抑制を呈した (One-way ANOVA、Post-hoc Tukey 解析)。

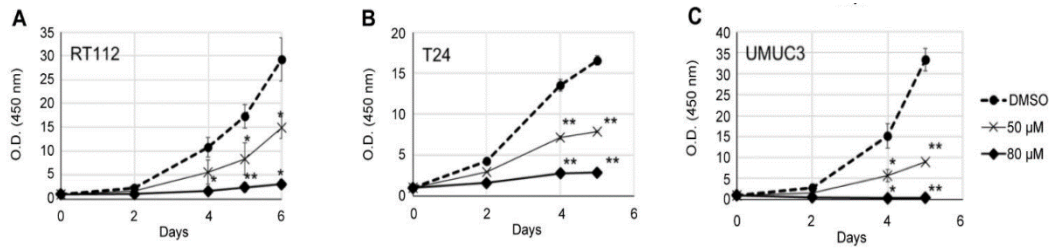


図6 Pro-GA 単独投与時の増殖曲線 (A) RT112、(B) T24、(C) UMUC3

(Hanada, Anticancer Res, 2019)

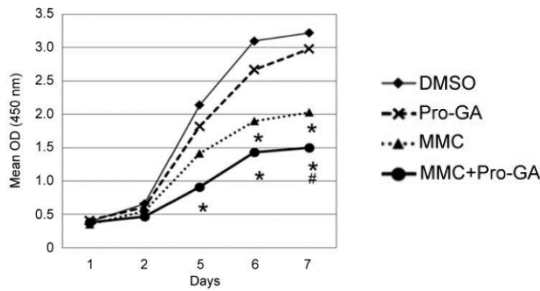


図7 Pro-GA と MMC の併用投与時の増殖曲線

(Hanada, Anticancer Res, 2019)

(4) 尿路上皮癌細胞皮下移植による担癌マウスの作製と Pro-GA 経腹腔投与による治療実験：NOD-SCID マウス (n=5) に尿路上皮癌細胞株 UMUC3 ( $3 \times 10^6$  個) 皮下移植し、皮下担癌マウスを作製した。図8に示す如く、造腫瘍性は良好であることを確認した。引き続き Pro-GA 投与実験を実施する当初予定であったが、方法の項でも記したとおり、本研究期間内には治療実験までには至らなかった。

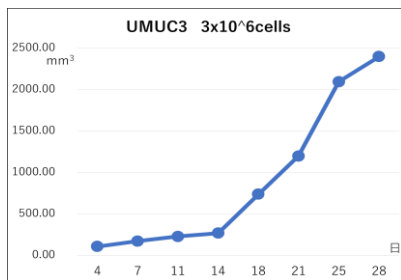


図8 UMUC3 による担癌モデルマウスの作製

まとめ：

以上より、膀胱癌臨床検体において GGCT 発現は高い頻度で認められ、また、高発現例は腔内再発率が高い傾向にあった。また、細胞株を用いた検討では GGCT ノックダウンと GGCT 阻害剤 (Pro-GA) 投与のいずれにおいても著しい増殖抑制を呈した。さらには既存の化学療法剤との併用で増殖抑制効果の増強を認めた。これらの結果から尿路上皮癌において GGCT は新規抗癌標的として有用と考えられた。

## 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 2件）

1. 著者名 TAKAGI HIROKO, II HIROMI, KAGEYAMA SUSUMU, HANADA EIKI, TANIGUCHI KEIKO, YOSHIYA TAKU, CHANO TOKUHIRO, KAWAUCHI AKIHIRO, NAKATA SUSUMU	4. 巻 39
2. 論文標題 Blockade of $\gamma$ -Glutamylcyclotransferase Enhances Docetaxel Growth Inhibition of Prostate Cancer Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4811 ~ 4816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13666	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 Kageyama Susumu, Ii Hiromi, Taniguchi Keiko, Kubota Shigehisa, Yoshida Tetsuya, Isono Takahiro, Chano Tokuhiko, Yoshiya Taku, Ito Kosei, Yoshiki Tatsuhiro, Kawauchi Akihiro, Nakata Susumu	4. 巻 19
2. 論文標題 Mechanisms of Tumor Growth Inhibition by Depletion of $\gamma$ -Glutamylcyclotransferase (GGCT): A Novel Molecular Target for Anticancer Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2054 ~ 2054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19072054	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 HANADA EIKI, KAGEYAMA SUSUMU, MURAI RYOSUKE, KUBOTA SHIGEHISA, II HIROMI, NAKATA SUSUMU, KITA HIROKO, KAWAUCHI AKIHIRO, CHANO TOKUHIRO	4. 巻 39
2. 論文標題 Pro-GA, a Novel Inhibitor of $\gamma$ -Glutamylcyclotransferase, Suppresses Human Bladder Cancer Cell Growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1893 ~ 1898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13297	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 Yoshida Tetsuya, Kageyama Susumu, Isono Takahiro, Yuasa Takeshi, Kushima Ryoji, Kawauchi Akihiro, Chano Tokuhiko	4. 巻 22
2. 論文標題 Superoxide dismutase 2 expression can predict prognosis of renal cell carcinoma patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Biomarkers	6. 最初と最後の頁 755 ~ 761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/CBM-181308	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 Chano Tokuhiko, Avnet Sofia	4. 巻 164
2. 論文標題 RAB39A: a Rab small GTPase with a prominent role in cancer stemness	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 9~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy041	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 Isono Takahiro, Chano Tokuhiko, Yoshida Tetsuya, Kageyama Susumu, Kawauchi Akihiro, Yonese Junji, Yuasa Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Abundance of TRAIL attenuated by HIF2 and c-FLIP affects malignancy in renal cell carcinomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 23091~23101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25214	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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 窪田成寿, 磯野高敬, 吉田哲也, 影山 進, 成田充弘, 茶野徳宏, 湯浅 健, 米瀬淳二, 河内明宏
2. 発表標題 遺伝子発現データ解析に基づく腎細胞癌のバイオマーカーの同定とリスクモデルの構築
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 影山 進, 窪田成寿, 前田航規, 長船 崇, 西川全海, 瀧本啓太, 坂野祐司, 曾我弘樹, 金 哲將, 吉田哲也, 成田充弘, 河内明宏
2. 発表標題 低リスクNMIBCに対するTHP短時間単回膀胱内注入療法: MMCとの比較
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 遠藤百華, 安藤孝太, 松田凌平, 谷口恵香, 飯居宏美, 影山 進, 高木寛子, 茂山千愛美, 安藤翔太, 中田 晋
2. 発表標題 GGCT発現低下はAMPK-FOXO3a-p21経路を介して膠芽腫細胞株の増殖を抑制する GGCT阻害による抗がん効果のメカニズム解明
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川遥香, 高木寛子, 谷口恵香, 吉矢 拓, 影山 進, 中田 晋
2. 発表標題 Pro-GAの抗腫瘍効果のメカニズムには細胞周期停止と細胞老化の誘導が関与する
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木寛子, 飯居宏美, 影山 進, 谷口恵香, 吉矢 拓, 中田 晋
2. 発表標題 GGCT阻害とドセタキセルの併用は前立腺がん細胞に対する増殖抑制を増強する
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷口恵香, 飯居宏美, 影山 進, 高木寛子, 安藤翔太, 茂山千愛美, 芦原英司, 中田 晋
2. 発表標題 GGCT発現低下でがん細胞に誘導されるオートファジーはAMPKを介して調節される GGCT阻害による抗がん効果のメカニズム解明
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 飯居宏美, 谷口恵香, 高木寛子, 茂山千愛美, 影山 進, 中田 晋
2. 発表標題 GGCT阻害により誘導されるMCF7がん細胞増殖抑制は、N-アセチルシステイン添加により回復する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷口恵香, 飯居宏美, 影山 進, 茂山千愛美、安藤翔太、芦原英司、茶野徳宏、河内明宏、中田 晋
2. 発表標題 GGCTの発現低下はAMPK-FOXO3a-p21経路を介してがん細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島里菜, 早川詩乃, 飯居宏美, 高木寛子, 谷口恵香, 吉矢 拓, 影山 進, 中田 晋
2. 発表標題 新規阻害剤pro-GAIによるMCF7乳がん細胞のCDK阻害因子p21誘導と増殖抑制はN-アセチルシステイン添加により解除される
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 影山 進, 窪田成寿, 村井亮介, 吉田哲也, 成田充弘, 茶野徳宏, 河内明宏
2. 発表標題 GGCTを治療標的とした尿路上皮癌治療の基礎的検討
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷口恵香, 影山 進, 高木寛子, 飯居宏美, 芦原英司, 茶野徳宏, 河内明宏, 中田 晋
2. 発表標題 Gamma-glutamylcyclotransferase(GGCT)欠乏で誘導されるp21発現上昇は乳癌細胞においてProhibitin-2を介して調節される
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 延原真之, 坂本 唯, 飯居宏美, 谷口恵香, 高木寛子, 吉矢 拓, 津田修吾, 望月雅允, 影山 進, 中田 晋
2. 発表標題 新規阻害剤によるGGCT酵素活性阻害効率の評価とPC3ヒト前立腺がん細胞に対する抗腫瘍効果の解析
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金谷賢吾, 早川詩乃, 飯居宏美, 高木寛子, 谷口恵香, 吉矢 拓, 津田修吾, 望月雅允, 影山 進, 中田 晋
2. 発表標題 新規GGCT阻害剤は細胞周期停止および細胞老化を誘導しMCF7乳がん細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯居宏美, 中田 晋, 谷口恵香, 高木寛子, 茂山千愛美, 影山 進, 吉貴達寛
2. 発表標題 -グルタミルシクロトランスフェラーゼを標的とした新規抗がん剤開発
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷口恵香, 松村健吾, 影山 進, 飯居宏美, 芦原英司, 茶野徳宏, 河内明宏, 吉貴達寛, 中田 晋
2. 発表標題 乳癌細胞においてGGCT欠乏で誘導されるp21はprohibitin-2を介して調節される
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 影山 進, 窪田成寿, 村井亮介, 吉矢 拓, 飯居宏美, 中田 晋, 吉貴達寛, 河内明宏
2. 発表標題 GGCT ( $\gamma$ -グルタミルシクロトランスフェラーゼ) 阻害を作用機序とした新規抗癌剤の開発
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 影山 進, 花田英紀, 飯居宏美, 吉矢 拓, 谷口恵香, 高木寛子, 中田 晋, 河内明宏
2. 発表標題 Gamma-glutamylcyclotransferase阻害剤pro-GAの開発とその抗癌効果の検討
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 窪田成寿, 磯野高敬, 永澤誠之, 和田晃典, 影山 進, 河内明宏
2. 発表標題 トランスクリプトーム解析を用いたGGCT発現阻害による抗腫瘍メカニズムの解明
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020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	河内 明宏 (Kawauchi Akihiro)  (90240952)	滋賀医科大学・医学部・教授  (14202)	
研究分担者	吉貴 達寛 (Yoshiki Tatsuhiko)  (80230704)	滋賀医科大学・医学部・客員教授  (14202)	削除: 2019年3月8日
研究分担者	茶野 徳宏 (Chano Tokuhiko)  (40346028)	滋賀医科大学・医学部・准教授  (14202)	
研究分担者	吉田 哲也 (Yoshida Tetsuya)  (60510310)	滋賀医科大学・医学部・助教  (14202)	
研究分担者	富田 圭司 (Tomita Keiji)  (30640148)	滋賀医科大学・医学部・助教  (14202)	
研究分担者	村井 亮介 (Murai Ryosuke)  (80748583)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師  (14202)	

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