

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15962

研究課題名（和文）アスベストにより惹起される自然免疫系炎症をターゲットとした悪性胸膜中皮腫の創薬

研究課題名（英文）Developing novel therapeutic strategy for the treatment of malignant pleural mesothelioma by targeting asbestos-induced innate immune inflammation

研究代表者

南 俊行（Minami, Toshiyuki）

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：00705113

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）：悪性胸膜中皮腫（Malignant Pleural Mesothelioma: MPM）は難治性悪性疾患で、有効な治療法の開発は喫緊の課題である。

MPM細胞では正常中皮細胞に比べIL-1 receptor（IL-1R）の発現が亢進しており、recombinant IL-1で刺激すると足場非依存性の増殖能が高まる事が分かった。IL-1のは腫瘍関連マクロファージ由来でparacrineにMPMの悪性度に関与している事が、Mに分化誘導した細胞とMPM細胞の共培養実験で示唆された。実際に化学療法を行ったMPM症例においてIL-1Rを高発現している症例では、全生存期間が短い傾向が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性胸膜中皮腫（Malignant pleural mesothelioma: MPM）は難治性悪性腫瘍で、「発生」については、アスベストの関与が証明されているが、その「進展」にアスベストが関与しているかは解明されていない。

本研究では、アスベストが腫瘍関連マクロファージのインフラマソームを恒常的に活性化する事によって分泌される炎症性サイトカインIL-1が、MPM細胞のIL-1Rを介してMPMの悪性度の促進、幹細胞化に関与している事が示唆された。

従って、IL-1/IL-1Rのシグナルを抑制する事は、化学療法に対するMPM細胞の感受性を高め、予後の改善に繋がる可能性があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an asbestos-related aggressive malignant neoplasm. Developing a novel therapeutic strategy has been a pressing issue to bring about a better outcome for MPM. We found that expression of interleukin-1 receptor (IL-1R) was upregulated in MPM cells compared to normal mesothelial cells. Stimulation by pro-inflammatory cytokine IL-1 promoted MPM cells to form spheroids along with upregulating cancer stem cell marker CD26, indicating that IL-1 enhanced the malignant potential of MPM. We also identified tumor-associated macrophages (TAMs) as the major source of IL-1 in MPM microenvironment. Immunohistochemical analysis using clinical MPM samples obtained from patients who were treated with standard chemotherapy revealed that overexpression of IL-1R tended to correlate with poor overall survival. Collectively, interaction between MPM cells and TAMs through IL-1/IL-1R signal could be a promising candidate as target for novel treatment of MPM.

研究分野：呼吸器悪性腫瘍

キーワード：悪性胸膜中皮腫 腫瘍関連マクロファージ インフラマソーム 癌幹細胞 IL-1受容体

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

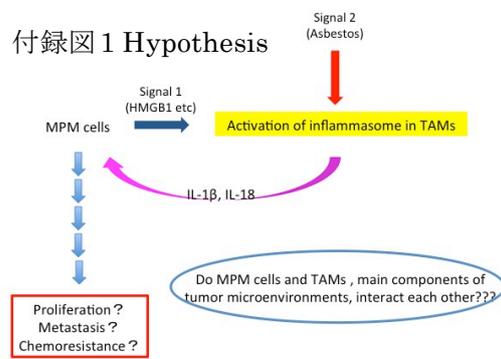
悪性胸膜中皮腫 (Malignant Pleural Mesothelioma: MPM) は稀少癌の一種ではあるが、本邦における過去のアスベスト使用状況から今後も患者数、死亡者数は増加する事が予想されている (Murayama T et al. *Am J Ind Med.* 2006; 49: 1-7.). MPM について最も根治度の高い治療法は、術前化学療法の後、EPP を行い、術後に放射線治療を加える trimodality treatment であるが、診断時の進行度や侵襲の強さから実施が不可能である症例も多く、治療成績の改善には内科的治療の向上が不可欠である。しかしながら、MPM の化学療法は、2003 年にシスプラチンとペメトレキセドの併用療法が標準治療として確立されたものの (Vogelzang NJ et al. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2636-44.), 新たな治療法は樹立されていない。また非小細胞肺癌 (特に腺癌) 領域で劇的な効果を挙げている EGFR チロシンキナーゼ阻害剤や抗 VEGF 抗体といった分子標的治療薬も、MPM においては臨床試験で有効性を示す事ができず、近年遺伝子異常が発見された BAP1 (Testa JR et al. *Nat Genet.* 2011; 43: 1022-25.) も癌抑制遺伝子であり、直ちに治療標的とするのは実臨床では難しい。

アスベストが MPM の「発生」に関与している事は広く知られているが、「発生」後の MPM の「進展」にも関与しているかは分かっていない。我々は今回、腫瘍微小環境を構成する主たる細胞の一つである腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophage: TAM) にアスベストが与える影響に注目して解析し、治療標的分子を同定する事で、MPM 治療の新たな治療法の開発を目指し、本研究を立案した。

2. 研究の目的

今回、我々は TAM における inflammasome に注目して解析を行った。気道から肺胞を抜け、リンパ管を通過して胸膜に到達したアスベストはマクロファージに貪食される。アスベストを貪食したマクロファージ内ではリソソーム膜が損傷を受け、自然免疫系のセンサーの一つである inflammasome が活性化し、IL-1 β や IL-18 といった炎症性サイトカインの分泌を促していると考えられる (Dostert C et al. *Science.* 2008; 320: 674-77.). このような過程を経て、誘導される炎症性サイトカインが MPM の「進展」に関わっていると推測した (付録図 1)。アスベストはマクロファージに貪食されるが、同時にマクロファージに対して細胞死を誘導する。そのためアスベストは完全には除去されず、常に存在し続け、恒常的にマクロファージの inflammasome を活性化し続けていると思われる。結果として産生される炎症性サイトカインが腫瘍の「進展」に与える影響を培養細胞やヒト MPM 検体由来細胞を用いて解析し、MPM の腫瘍微小環境で起こる無菌的炎症が癌の増殖や薬剤耐性を誘導する機序を解明し、その鍵分子を明らかにすることで、治療ターゲットとして創薬研究へ繋げる事が本研究の目的である。

付録図 1 Hypothesis



3. 研究の方法

➤ 材料

(1) 細胞

ヒト中皮腫細胞 MSTO-211H、H2452、H2052、H28 とヒト中皮細胞 Met-5A およびヒト急性単球性白血病細胞 THP-1 は ATCC より購入し、いずれの細胞も 10%FBS を含む RPMI1640 培地で培養した。

(2) 試薬および抗体

抗 IL-1 受容体 (IL-1R) 抗体は Abcam 社より、抗体 HMGB1 抗体、抗 AIF-1 抗体、抗 IL-1 β 抗体、抗 GAPDH 抗体は Cell Signaling Technology (CST) 社より、抗 CD26 抗体は Biolegend 社より、抗 IL-1 β 中和抗体は Invitrogen 社より、Recombinant human IL-1 β (rh IL-1 β) は PeproTech 社から購入した。NF- κ B 阻害剤 (QNZ) と AP-1 阻害剤 (SR11302) はそれぞれ Selleck 社と R&D 社より購入した。

➤ 方法

(1) 定量 PCR (qRT-PCR)

Qiagen 社の RNeasy Mini Kit を用いて細胞から RNA を抽出し、cDNA に逆転写した上で、Applied 社の StepOne Real-Time PCR システムを用いて、mRNA の発現を SYBR Green 色素の取り込みにより評価した。

(2) Western Blotting (WB)

Whole Cell Lysate (WCL) sample には細胞を氷冷した PBS で 2 度洗浄した後、RIPA buffer を用いて、細胞を溶解し、溶解産物を 30 分氷上で incubate した後、13000 回転で 15 分遠心し、その上清を回収した。SDS を含む sample buffer を加え、5-20% の gradient gel に泳動し、PVDF 膜に転写し、250~500 倍に希釈した各 1 次抗体を乗せ、4 $^{\circ}$ C で一晩 incubate した。

(3) 免疫蛍光染色 (Immunofluorescence: IF)

各条件で培養した細胞を 4% PFA で室温 30 分固定し、0.1% の Triton-X-100 で透過処理を

行った上、100倍希釈した1次抗体を乗せ、4°Cで一晩 incubate した。翌日 Alexa488 で蛍光ラベルされた2次抗体で目的蛋白を検出した。観察には Keyence 社の BZ-X700 蛍光顕微鏡をしようした。

(4) 細胞増殖試験、スフィアフォーメーションアッセイ

細胞増殖試験においては、96穴プレートの各wellに1000個ずつ細胞を播種し、72時間培養した後、CCK-8にて生細胞を発色させ、その吸光度を測定し定量化した。スフィアフォーメーションアッセイのため、96穴プレートを poly HEMA で coat し、PBS で2回 wash した上で、各wellに1000個ずつ細胞を播種した。自己複製能の評価のため、形成したコロニーを trypsin で digestion し、再度 poly HEMA で coat した well に播種し、14日間培養の上、2次コロニーの数を計測した。

(5) トランスフェクション

H2452細胞へのCD26に対するsiRNAは、invitrogen社のRNAiMAXを、THP-1細胞へのCASP1に対するsiRNAはOrigene社のViromer Greenを用いてそれぞれtransfectionし、48時間後に回収した細胞を実験に使用した。

(6) 免疫組織染色 (Immunohistochemistry: IHC)

本学の倫理委員会の承認を得た上で (承認番号 2973)、MPM臨床検体を用いて、IHC法による解析を行った。パラフィン包埋された組織から4µmの厚さで切片を切り出し、脱パラフィン後 Agilent 社の pH 9.0 の抗原賦活液に浸し、96°Cで40分加熱した。内在性 peroxidase と抗体の非特異的結合それぞれ blocking solution と正常ヤギ血清で blocking した後、500倍に希釈した1次抗体を添加し、4°Cで一晩 incubate した。翌日 polymer 法 (EnVision FLEX/HRP) を用いて発色させた。核染色には Hematoxylin を使用した。

4. 研究成果

1. MPM細胞ではIL-Rが高発現している。

MPMの「進展」における炎症性サイトカインIL-1βの役割を解析するため、まず正常中皮細胞Met-5AとMPM細胞(MSTO-211H, H2452, H2052, H28)におけるIL-1βの発現をqRT-PCRとWBで評価した。その結果、MPM細胞自体はほとんどIL-1βを発現していなかった(Fig. 1A, B)。その一方で、MPM細胞は中皮細胞に比べIL-1Rを強く発現していることが分かった(Fig. 1C-E)。次にMPM細胞を10ng/mlのrhIL-1βで刺激した所、IL-1β/IL-1R経路の誘導遺伝子として知られるIL-8(Weber A et al. Sci Signal. 2010; 3: cm1)のmRNAの発現誘導が確認された。この反応は、特にIL-1Rの発現量が多かったH2452細胞において最も強く起こっていた(data not shown)。これらの結果から、MPM細胞はIL-1Rを介してparacrineにIL-1βの影響を受けている可能性が示唆された。

2. IL-1βはMPM細胞のスフィア形成を促進する。

IL-1βの生理活性を検証するために、H2452細胞を通常の組織培養用96穴プレートとpoly HEMAでコートした96穴プレートにそれぞれ播種し、2次元および3次元培養下でrhIL-1βで刺激してその効果を検証した。その結果、IL-1βは2次元培養では増殖速度に影響を及ぼさなかったが(data not shown)、3次元培養ではH2452細胞のスフィア形成能を有意に増強した(Fig. 2A)。3次元培養での足場非依存性増殖能と自己複製能は癌幹細胞(Cancer Stem Cell: CSC)の特徴であるが、実際にIL-1βはALDH1A3、CD44、CD26といったCSCマーカーの発現を誘導する事が確認された(Fig. 2B)。さらにMPMの新たな抗体療法の標的分子ともされているCD26に注目して解析を行った所(Takeda M et al. Lung Cancer. 2019; 137: 64-70.)、IL-1βはH2452細胞膜上のCD26の発現も上昇させていたが(Fig. 2C)、この現象はSR11302で抑制されている事から、CD26は転写因子AP-1を介して発現誘導されている事が分かった(Fig. 2D)。さらにH2452細胞のCD26をKDし、3次元培養を行った所、スフィア形成能が有意に抑制され(Fig. 2E)、CD26は機能的にもMPM細胞のCSC化に重要な役割を果たしている事が判明した。

3. マクロファージ由来のIL-1βがMPM細胞のCD26の発現を誘導する。

Figure 1

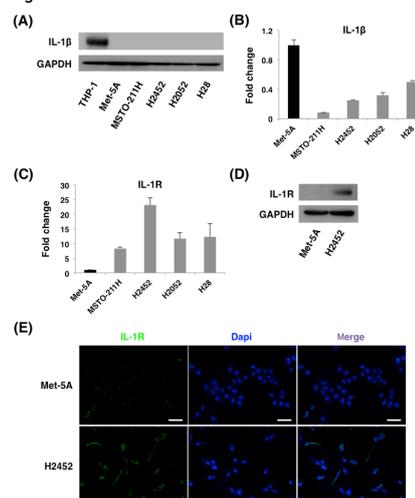
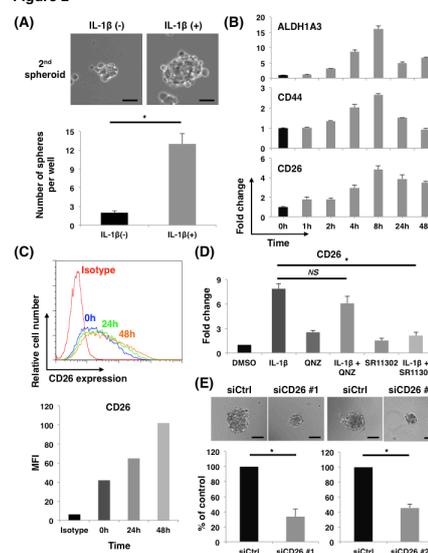


Figure 2



MPM 細胞自身は IL-18 をほとんどほとんど産生していないため、MPM 細胞に影響を与えているのは腫瘍微小環境の主な構成細胞である TAM 由来の IL-18 ではないかと考えた。そこで、PMA でマクロファージに分化誘導した THP-1 細胞と H2452 細胞を Transwell を用いて共培養を行った (Fig. 3A)。THP-1 細胞において iNOS と比べ ARG1 の発現がより強く誘導されており (Fig. 3B)、THP-1 細胞は TAM を反映した M2 マクロファージに分化している事が示唆された。共培養により THP-1 細胞由来の IL-18 の発現は著明に増加した一方で、H2452 由来の IL-18 はやはりほぼ検出できなかった (Fig. 3C)。共培養上清中の IL-18 は H2452 細胞の IL-1R を介した消費に関わらず、高濃度を保っていたが (Fig. 3D)、その由来は上記結果から、ほぼ全て THP-1 マクロファージ由来と考えられた。同時に、THP-1 マクロファージとの共培養により、H2452 細胞の CD26 の発現は有意に上昇しており (Fig. 3E)、この効果は、抗 IL-18 中和抗体や THP-1 細胞の Caspase-1 を KD する事で減弱した (Fig. 3F と G)。さらに THP-1 マクロファージとの共培養により、H2452 細胞の HMGB1 の発現も亢進していた (Fig. 3H と I)。すなわち、HMGB1 の刺激により THP-1 マクロファージ内で生成された proIL-18 が inflammasome によって mature IL-18 となって培養上成中に放出され、H2452 細胞の CD26 の発現を誘導したものと考えられた。

4. IL-1R の過剰発現している MPM 症例では全生存期間が短い傾向がある。

実際の MPM 症例において IL-1R の発現が臨床経過に及ぼす影響について、我々は、MPM の標準治療であるプラチナ製剤とペメトレキセドの加療を受けた 21 例の MPM 症例 (Table. 1) の検体における IL-1R の発現を IHC 法で解析した。IL-1R の発現量については、Immunostaining Intensity (IS) と Proportion Score の積を Immunoreactive score (IRS) として算出した。IL-1R の発現量は症例によって異なっていたが (Fig. 4A)、IRS 中央値が 6 であったため、IRS 0-6 を IRS low 群、IRS 8-12 を IRS high 群と分けて解析する事とした。その結果、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は IRS low 群で 161 日、IRS high 群で 110 日 (Fig. 4B)、全生存期間 (OS) は IRS low 群で 407 日、IRS high 群で 237 日 (Fig. 4C) であった。いずれも統計学的な有意差は得られなかったものの、特に OS では IL-1R の発現が高い群で短い傾向にあった。化学療法の効果の指標の一つである病勢制御率も IRS low 群の 72.7% に対して、IRS high 群では 60.0% とやや悪く、IL-1R を介した MPM 細胞の CSC 化が化学療法に対する抵抗性につながり、結果的に予後が悪くなる可能性が示唆された。さらに、活性化マクロファージの代表的なマーカーである AIF-1 の染色も行った所、MPM 症例における IL-1R の発現量との相関は認められなかったが (Fig. 4D)、Epithelioid、Sarcomatoid のいずれの組織型においても MPM 組織へ浸潤している TAM が豊富に確認できた事から (Fig. 4E)、TAM が実際の臨床検体でも MPM 症例において重要な役割を担っている事が示唆された。

5. 考察

アスベスト暴露が MPM の「発生」に関与していることは疫学的にも明らかであるが、MPM の「進展」に関わっているかは明らかではなかった。アスベストはマクロファージに貪食された後インフラマソームの活性化させ、IL-18 の processing を促進しつつ (Wen H et al. Nat Immunol. 2012; 13: 352-7.)、最終的にはマクロファージに細胞死を誘導する。さらに、アスベストはマクロファージ内で完全には分解されず、次のマクロファージに貪食されるため、この反応は繰り返されることになる。今回の研究で、我々は、TAM から分泌される IL-18 が IL-1R を通したシグナル経路で CD26 の発現を誘導し、MPM 細胞の CSC 化に関わっている可能性が

Figure 3

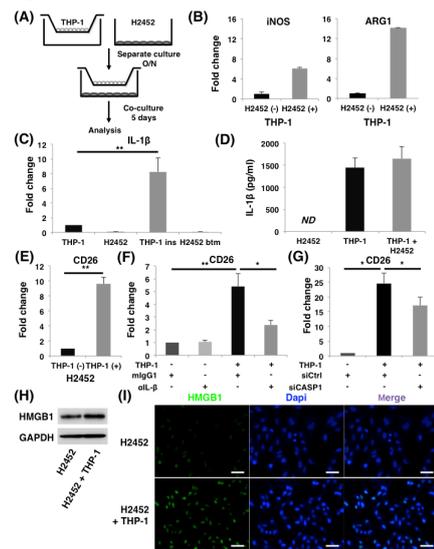
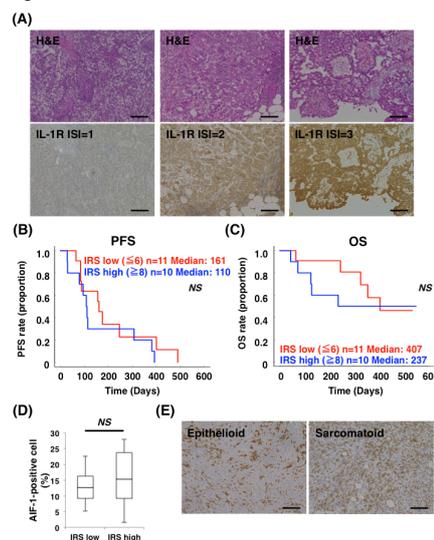


Table 1. Clinicopathological characteristics of the enrolled patients

Characteristics		
Total number		21
Gender	Male	20
	Female	1
Age, years ± SD		70.1 ± 6.3
Asbestos exposure	Occupational	14
	Environmental	3
	Unknown	4
Histological type	Epithelioid	16 (76.2%)
	Biphasic	2 (9.5%)
	Sarcomatoid	3 (14.3%)
Stage	I	7
	II	3
	III	6
	IV	5
2 nd line chemotherapy	Nivolumab	9
	None	12

Abbreviation: SD, standard deviation.

Figure 4

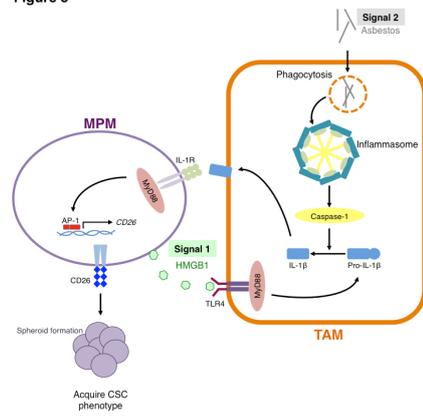


示唆された。すなわち、MPM 細胞から放出された HMGB1 が TAM の TLR4 と結合し、pro-IL-18 の産生を誘導する (signal 1)。TAM においては、貪食されたアスベストによって恒常的に活性化された inflammasome が IL-18 の成熟化と分泌を促す (signal 2)。分泌された IL-18 が CD26 の発現を MPM 細胞に誘導し、最終的に MPM 細胞が CSC 特性を獲得すると考えられる (Fig. 5)。

CD26 はもともとは T 細胞を活性化する分子の一つとして同定され (Harvre PA et al. *Front Biosci.* 2008; 13: 1634-45.)、MPM 以外にも大腸癌で CSC マーカーとして報告されている (Davies S et al. *Biomed Pharmacother.* 2015; 71: 135-8.)。すでに抗 CD26 抗体 YS-110 の MPM 治療における第 I 相臨床試験が行われ、少数の試験ではあるが、durable な効果が報告され (Takeda M et al. *Lung Cancer.* 2019; 137: 64-70.)、現在第 II 相試験が進行中である。トランスレーショナルリサーチの見地からは、すでに他の疾患の実臨床で応用されている抗 IL-18 抗体 canakinumab や、MPM の 2 次治療に実際に使用されている抗 PD-1 抗体 nivolumab も有望な薬剤であると考えている。Canakinumab は現在クリオリピン関連周期熱症候群や若年性特発性関節炎、家族性地中海熱に有効とされ (Garlanda C et al. *Immunity.* 2013; 39: 1003-18.)、本邦でもその適応承認されているが、IL-18 を阻害することで、MPM の CSC 化を防ぐ可能性があると考えている。抗 PD-1 抗体については TAM の貪食能を回復させ、腫瘍の増大を抑制する事が報告されているが (Gordon SR et al. *Nature.* 2017; 545: 495-9.)、実際に今回の MPM 症例のうち Nivolumab を投与した症例では、IL-1R の発現量に関わらず、全生存期間が長い傾向にあった (data not shown)。YS-110、Canakinumab、Nivolumab は CSC 特性を獲得した MPM 細胞の除去に有効であると推測される。

以上から、TAM は MPM の「進展」に深く関与しており、IL-18/IL-1R シグナルを介した TAM と MPM 細胞の相互作用を標的とした治療は、新たな MPM 患者の治療選択肢となりうると考えている。

Figure 5



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Minami Toshiyuki, Kinehara Yuhei, Morimura Osamu, Kitai Hidemi, Fujimoto Eriko, Negi Yoshiki, Kanemura Shingo, Shibata Eisuke, Mikami Koji, Yokoi Takashi, Kuribayashi Kozo, Kijima Takashi.	4. 巻 6
2. 論文標題 Challenges for the development of immunotherapy in small-cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Res Arch.	6. 最初と最後の頁 -
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 Wettersten Hiromi I., Weis Sara M., Pathria Paulina, Von Schalscha Tami, Minami Toshiyuki, Varner Judith A., Cheresch David A.	4. 巻 79
2. 論文標題 Arming Tumor-Associated Macrophages to Reverse Epithelial Cancer Progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5048 ~ 5059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-1246	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 Ishigaki Hirotoishi, Minami Toshiyuki, Morimura Osamu, Kitai Hidemi, Horio Daisuke, Koda Yuichi, Fujimoto Eriko, Negi Yoshiki, Nakajima Yasuhiro, Niki Maiko, Kanemura Shingo, Shibata Eisuke, Mikami Koji, Takahashi Ryo, Yokoi Takashi, Kuribayashi Kozo, Kijima Takashi	4. 巻 519
2. 論文標題 EphA2 inhibition suppresses proliferation of small-cell lung cancer cells through inducing cell cycle arrest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 846 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.076	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 Nakajima Yasuhiro, Minami Toshiyuki, Ishigaki Hirotoishi, Sakai Eirou, Takahashi Ryo, Yokoi Takashi, Kuribayashi Kozo, Kijima Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 A superior vena cava aneurysm discovered by chance at regular physical examination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.12.002	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 Horio Daisuke, Minami Toshiyuki, Kitai Hidemi, Ishigaki Hiroto, Higashiguchi Yoko, Kondo Nobuyuki, Hirota Seiichi, Kitajima Kazuhiro, Nakajima Yasuhiro, Koda Yuichi, Fujimoto Eriko, Negi Yoshiki, Niki Maiko, Kanemura Shingo, Shibata Eisuke, Mikami Koji, Takahashi Ryo, Yokoi Takashi, Kuribayashi Kozo, Kijima Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Tumor associated macrophage derived inflammatory cytokine enhances malignant potential of malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14523	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 堀尾大介、南 俊行、幸田裕一、藤本英利子、柁木芳樹、金村晋吾、柴田英輔、三上浩司、高橋 良、横井 崇、栗林康造、木島貴志
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫における腫瘍関連マクロファージのインフラマソームの役割
3. 学会等名 第25回石綿・中皮腫研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀尾大介、南 俊行、幸田裕一、藤本英利子、柁木芳樹、金村晋吾、柴田英輔、三上浩司、高橋 良、横井 崇、栗林康造、木島貴志
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫 (Malignant Pleural Mesothelioma: MPM) 微小環境中の腫瘍関連マクロファージにおけるインフラマソームの役割
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀尾大介、南 俊行、幸田裕一、柁木芳樹、二木麻衣子、柴田英輔、三上浩司、高橋 良、横井 崇、北島一宏、栗林康造、木島貴志
2. 発表標題 微小環境中の腫瘍関連マクロファージにおけるインフラマソームが悪性胸膜中皮腫の進展に及ぼす役割
3. 学会等名 第1回日本石綿・中皮腫学会学術集会
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
--	---------------------------	-----------------------	----