

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03519

研究課題名(和文)核内移行するヒト化抗CD26抗体によるスーパーエンハンサー標的抗がん療法の開発

研究課題名(英文) Novel anti-cancer therapy against super-enhancer using humanized monoclonal antibody with transportation activity into nucleus

研究代表者

山田 健人 (YAMADA, TAKETO)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：60230463

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞に高発現するCD26に対してヒト化抗体を開発し、本抗体が、がん細胞特異的にCD26・抗体を核内に移行させRNAポリメラーゼII(POL II)の転写を抑制し細胞増殖を阻害することを見出した。そこでがん特異的なスーパーエンハンサー(SE)に関わるPOL IIの分子病理学的解析並びに抗体とPOL II阻害分子の結合による分子標的療法の開発を行った。その結果、POL II抑制がPOL IIリン酸化を阻害し、がん特異的SEの形成と機能を低下させること、各がん種に特徴的なSE構造が存在することを見出し、新規抗体-薬剤複合体の開発に成功し、がん特異的SEの抑制を通じた抗がん効果を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん特異的スーパーエンハンサー(SE)による遺伝子制御機構が発見され、SEを標的とした治療法の開発が難治性がんにおいて期待されている。本研究では、SE形成におけるPOL IIの分子病理学的解析を通じて、POL II抑制がそのリン酸化を阻害し、がん特異的SEの形成と機能を低下させること、さらにがん細胞特異的に核移行する抗体とPOL II阻害剤を結合させた抗体-薬剤複合体を開発し、SE抑制を通じた抗がん効果を見出した。本抗体-薬剤複合体は、多くのがんに高発現しているCD26を細胞表面での第一の標的、核内POL IIを第二の標的、がん特異的SEを第三の標的とする、強力で安全性の高い治療法となりうる。

研究成果の概要(英文)：CD26 is highly expressed in malignancies. We developed humanized anti-CD26 monoclonal antibody YS110 with both ADCC/CDC and direct anti-tumor effects via nuclear transport of CD26 and repression of transcription of POLR2A gene, a subunit of RNA polymerase II (Pol II). We developed an antibody-drug conjugate(ADC) with YS110 (Y) and an Pol II inhibitor(PI). Y-PI was transported into nucleus and then suppressed mRNA synthesis, subsequently causing cell death. Y-PI showed cytotoxicity against CD26 positive cancer cells in dose dependent manner via inhibition of Pol II and impaired super-enhancer formation. CD26 positive cells were more susceptible to Y-PI than CD26 negative cells. Xenografted tumors treated with Y-PI were smaller than that of mice treated with YS110 without toxicity. Induced internalization of Y-PI into nucleus may inhibit Pol II and super-enhancer, resulting in growth suppression of cancer cells.

研究分野：病理学

キーワード：CD26 がん スーパーエンハンサー 抗体 核移行 分子標的療法

## 1. 研究開始当初の背景

これまでに広汎なヒトがんにおいて、CD26 が細胞表面に高発現していることを報告してきた。そこでヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体を開発し、この抗体が CD26 陽性がん細胞に対して、in vitro/in vivo において抗がん作用を発揮することを明らかにしてきた。また本抗体は、フランスにて第 I 相臨床試験、国内で第 I/II 相臨床試験が終了しており、その安全性が確認され、中皮腫症例の半数の症例で stable disease が最長 6 ヶ月間得られ、一部では partial response が得られている( )。これまでにヒトがん細胞において CD26 が核内に存在していることを見出し、この CD26 と抗 CD26 ヒト化モノクローナル抗体が、がん細胞の膜表面において抗原・抗体複合体を形成後に、カベオリン系エンドサイトーシスにより細胞質に移動し、さらにこの複合体が 1 時間以内に核内に移行することを明らかにした。さらに核輸送された CD26 は、RNA ポリメラーゼ II (POL II) のサブユニット A の一つである P0RL2A の転写抑制を通じて、がん細胞の増殖抑制を引き起こすことを報告した( )。一方、正常ヒト T リンパ球や血管内皮細胞にも CD26 発現はあるが、抗体による増殖抑制はなく、CD26 と抗体の核移行も認められないことから、この核内移行は、がん細胞特異的と考えられた( )。最近、本抗体に数種類のリンカーを介して抗がん分子を結合させることで、抗がん分子を核内で効率よく作用させ、がん細胞の増殖を抑制する方法の開発に成功した(特願 2017-538530, PCT/JP2016/076542)。

一方、近年、がん遺伝子が、がん細胞特異的に形成される強力なエンハンサーの影響下に入ることが明らかとなり、スーパーエンハンサー(SE)と名付けられた( )。SE は、ヒストン H3K27 のアセチル化が広範囲に起こっているゲノム領域であり、多くのメディエーター、転写因子、コアクチベーターとともに POL II が共存する( )。そこで最近では、SE を標的としたがん治療が試みられてきている( )。

また、ヒトがんにおいては、POL II のサブユニット A の一つ POLR2A 遺伝子が、がん抑制遺伝子 p53 近傍に存在することから、p53 と一緒にヘテロ欠失すること、さらに、これらの欠失を持つがん細胞では POLR2A 阻害剤に約 10 倍も高感受性となることが明らかとなり、POL II が新たながんの分子標的療法のターゲットとなることが報告され注目を集めている( )。しかし POL II は全てのヒト細胞で発現があり、mRNA を合成するのに必須なため、 $\alpha$ -amanitin 等の POL II 阻害剤は、極めて毒性が強く、化学療法には用いることができなかった。

## 2. 研究の目的

がん細胞株を用いて、既知のスーパーエンハンサー(SE)構造をもとに、SE 構成分子である RNA ポリメラーゼ II (POL II) の発現低下や活性阻害による SE 構造や活性の変化を明らかにする。次に各種がん組織を用いて、SE 領域の解析と標的遺伝子の同定を行い、SE 領域に結合している分子を同定し、これらの分子や各 SE 構成分子の細胞レベルでの発現を評価することで、がん種特異的な SE 構造と関連するバイオマーカーを見出す。また、がん組織での POLR2A 遺伝子欠失と関連するバイオマーカーを確立する。最後に、がん細胞に発現する CD26 に結合した抗 CD26 ヒト化抗体が、細胞膜から核内に輸送されることを利用し、核内へ SE 阻害分子および POL II 阻害分子を誘導することで、低濃度で副作用の少ない SE・POL II を標的とした新規分子標的療法の開発を行うものである。具体的には、

- 1) がん組織特異的なスーパーエンハンサー(SE)形成への RNA ポリメラーゼ II (POL II) の関与の分子病理学的解析
- 2) がん組織検体における SE 形成および POL II サブユニット A POLR2A 遺伝子欠失と関連するバイオマーカーの探索
- 3) 本抗体と SE・POL II 阻害分子の結合による新規分子標的療法の開発を行った。

### 3. 研究の方法

#### 1) がん組織特異的SE形成へのPOL IIの関与の分子病理学的解析

がん遺伝子とそのSE領域が明らかな各種CD26陽性がん細胞株を用いて、ヒト化抗CD26抗体処理後のPOLR2A発現低下によるSE形成変化を、クロマチン免疫沈降塩基配列決定法とdensity解析にて明らかにし、ヒト化抗CD26抗体、SE阻害分子(JQ1, iBET151, OTX015等)、POL II阻害分子(-amanitin等)処理さらにその併用によるSE構造・機能の変化について比較検討した。

#### 2) がん組織検体におけるSE形成およびPOL IIサブユニットA POLR2A遺伝子欠失と関連するバイオマーカーの探索

各種がん組織においてChIPseqを行い、SE領域構造を解析するとともに、そのSE領域への結合分子を免疫沈降・質量分析により解析した。同定分子およびPOL IIサブユニット、メディエーター、コアクチベーターの局在を同一検体においてin situで観察することで、がん種特異的SEをスクリーニングしうる方法の開発を試みた。POL IIについては、p53・POLR2A遺伝子とともに野生型大腸癌組織と両遺伝子ヘテロ欠失型大腸癌組織を用いて、POL II構成分子(RBP1(POLR2A), RBP2 - 12)および基本転写因子(TFIIA, B, D, F, H)に対する抗体を用いた免疫染色を行い、p53・POLR2Aヘテロ欠失癌組織におけるPOLR2A遺伝子欠失のマーカートを検討した。POL IIについては、17p13領域とp53・POLR2A遺伝子の欠失を解析し、同一検体を用いてPOL II構成分子群や基本転写因子群に対する抗体を用いた免疫染色およびp53・POLR2A遺伝子FISH法およびMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification法によりPOLR2A遺伝子欠失の評価を行った。

#### 3) 本抗体とSE・POL II阻害分子の結合による新規分子標的療法の開発

SE阻害分子(JQ1, iBET151, OTX015等)あるいはPOL II阻害分子(PI等)をリンカーを用いてヒト化抗CD26抗体へ結合させることで抗体-薬剤複合体(Antibody-Drug Conjugate; ADC)を開発した。得られた結合分子は、アフィニティカラムにてIgG1として精製した。精製した結合分子について、血中のエステラーゼ等で分解されるか、その安定性を試験管内およびマウス体内で検討した。ADCを質量分析により抗体1分子あたりの阻害分子の結合数を測定し、抗体価をフローサイトメーターで、Km値をBIACOREにて検討する。in vitro/in vivoでのヒトがん細胞に対する抗腫瘍効果および安全性・毒性を検証した。

### 4. 研究成果

#### 1) がん組織特異的SE形成へのPOL IIの関与の分子病理学的解析

CD26陽性がん細胞株をヒト化抗CD26抗体処理後のPOLR2A発現低下によるSE形成変化を、クロマチン免疫沈降塩基配列決定法とdensity解析にて検討したところ、POL IIのリン酸化阻害とc-mycなど複数のSE構造の抑制が見られた。またヒト化抗CD26抗体、SE阻害分子(JQ1, iBET151, OTX015等)、POL II阻害分子(-amanitin等)処理さらにその併用によるSE構造・機能の変化について比較検討し、SE構造の変化とPOL IIのリン酸化状態と活性変化との間に相関を見出した。

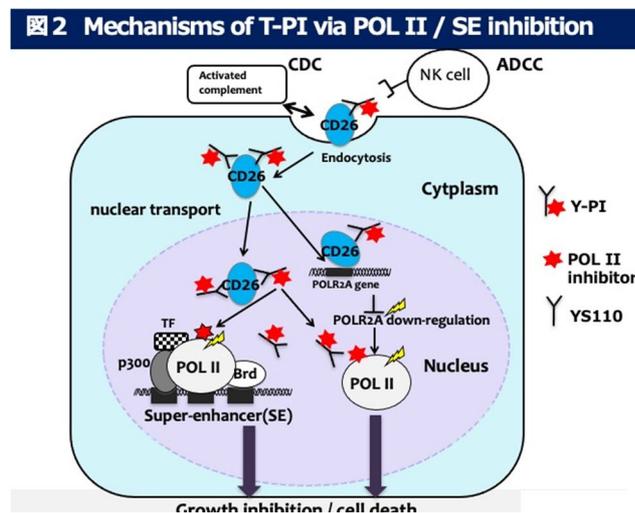
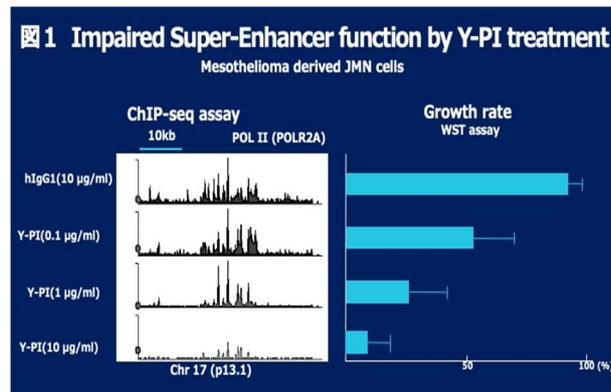
#### 2) がん組織検体におけるSE形成およびPOL IIサブユニットA POLR2A遺伝子欠失と関連するバイオマーカーの探索

各種がん組織においてChIPseqを行い、SE領域構造を解析するとともに、そのSE領域への結合分子を免疫沈降・質量分析により解析し、POL IIサブユニット、メディエーター、コアクチベーターの局在を同一検体においてin situで観察することで、がん種特異的SEをスクリーニングしうるか検討を続けている。POL IIについては、p53・POLR2A遺伝子とともに野生型大腸癌組織と両遺伝子ヘテロ欠失型大腸癌組織について、POL II構成分子および基本転写因子(TFIIA, B, D, F, H)に対する抗体を用いた免疫染色を行い、p53・POLR2Aヘテロ欠失癌組織におけるPOLR2A遺伝子欠失のマーカートとして(RBP1, RBP9およびTFIID, H)が候補となり、現在、染色性と遺伝子型の相関を検討している。17p13領域とp53/POLR2A遺伝子の欠失については、同一検体を用

いて POL II 構成分子群や基本転写因子群に対する抗体を用いた免疫染色並びに p53・POLR2A 遺伝子 FISH 法および Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification 法により POLR2A 遺伝子欠失の検討を進めている。

## 2) 本抗体と SE・POL II 阻害分子の結合による新規分子標的療法の開発

まず POL II 阻害分子(PI)をリンカーを用いてヒト化抗 CD26 抗体へ結合させることで ADC (Y-PI)を開発した。精製 ADC について、質量分析により抗体 1 分子あたりの阻害剤の結合数を測定するとともに、抗体価をフローサイトメーターで検討した。その結果、抗体 1 分子あたり、PI 4-5 分子が結合していること、CD26 への結合活性は YS110 とほぼ同程度であった。この ADC の試験管内での抗がん作用を観察したところ、CD26 発現に依存性に細胞殺傷作用が認められ、その効果は量依存性が明らかであった。一方、正常ヒト細胞 (ヒト臍帯静脈内皮細胞(CD26 陽性)、線維芽細胞(CD26 陰性)および末梢血 T リンパ球(CD26 陽性あるいは陰性分画))では、CD26 発現細胞においても細胞殺傷作用は認められなかった。またこの Y-TR1 のがん細胞への抗増殖作用は、量依存的な SE 形成阻害によるものであることが判明した(図 1)。本 ADC の生体内での抗腫瘍効果を明らかにするために、ヒトがん細胞の免疫不全マウスへの異種移植系を用い検討したところ、CD26 発現に依存して Y-PI 投与群で有意な腫瘍の縮小が認められ、その腫瘍組織における MIB-1 index の減少が認められた。なおこれらのマウスでは、全身臓器を組織学的に観察したが、臓器障害が明らかでなかった。本抗体・薬剤複合体は、多くのがんを高発現している CD26 を細胞表面での第一の標的、核内 POL II を第二の標的、がん特異的 SE を第三の標的とする、強力な安全性の高い治療法となることが期待される(図 2)。



## < 引用文献 >

Angevin E , Yamada T et al. First-in-human phase 1 of YS110, a monoclonal antibody

directed against CD26 in advanced CD26-expressing cancers. *Br J Cancer* 116:1126-1134,2017

Nakagawa K, Yamada T et al. Phase II study of YS110, a recombinant humanized anti-CD26 monoclonal antibody, in Japanese patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *JTO Clin Res Rep* 2:100178,2021

Yamada K, Yamada T et al. Nuclear Localization of CD26 Induced by a Humanized Monoclonal Antibody Inhibits Tumor Cell Growth by Modulating of POLR2A Transcription. *PLoS One* 8:e62304,2013

Hnisz D, Yang RA et al. Super-Enhancers in the Control of Cell Identity and Disease. *Cell* 155:934-947,2013

Mansour MR, Look AT et al. Oncogene regulation. An oncogenic super-enhancer formed through somatic mutation of a noncoding intergenic element. *Science* 346:1373,2014

Sabari BR, Young RA et al. Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control. *Science* 361:eaar3958,2018

Shin HY Targeting Super-Enhancers for Disease Treatment and Diagnosis. *Mol Cells* 41:506-514,2018

Liu Y, Zhang X et al. TP53 loss creates therapeutic vulnerability in colorectal cancer. *Nature* 520:697-701,2015

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sumiyoshi Mami, Kotani Yui, Ikuta Yuki, Suzue Kazutomo, Ozawa Madoka, Katakai Tomoya, Yamada Taketo, Abe Takaya, Bando Kana, Koyasu Shigeo, Kanaho Yasunori, Watanabe Toshio, Matsuda Satoshi	4. 巻 206
2. 論文標題 Arf1 and Arf6 Synergistically Maintain Survival of T Cells during Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 366 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000971	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 Corridoni Daniele, Antanaviciute Agne, Gupta Tarun, Fawcner-Corbett David, Aulicino Anna, Jagielowicz Marta, Parikh Kaushal, Repapi Emmanouela, Taylor Steve, Ishikawa Dai, Hatano Ryo, Yamada Taketo, Xin Wei, Slawinski Hubert, Bowden Rory, Napolitani Giorgio, Brain Oliver, Morimoto Chikao, Koohy Hashem, Simmons Alison	4. 巻 26
2. 論文標題 Single-cell atlas of colonic CD8+ T cells in ulcerative colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 1480 ~ 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-020-1003-4	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 Kaneko Yutaro, Hatano Ryo, Hirota Naoto, Isambert Nicolas, Trillet-Lenoir V?ronique, You Benoit, Alexandre J?rme, Zalcmán G?rard, Valleix Fanny, Podoll Thomas, Umezawa Yoshimi, Takao Seiichi, Iwata Satoshi, Hosono Osamu, Taguchi Tetsuo, Yamada Taketo, Dang Nam H., Ohnuma Kei, Angevin Eric, Morimoto Chikao	4. 巻 9
2. 論文標題 Serum soluble CD26/DPP4 titer variation is a potential prognostic biomarker in cancer therapy with a humanized anti-CD26 antibody	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomarker Research	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/s40364-021-00273-0	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 該当する

1. 著者名 Hatano Ryo, Yamada Taketo, Madokoro Hiroko, Otsuka Haruna, Komiya Eriko, Itoh Takumi, Narita Yuka, Iwata Satoshi, Yamazaki Hiroto, Matsuoka Shuji, Dang Nam H., Ohnuma Kei, Morimoto Chikao	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of novel monoclonal antibodies with specific binding affinity for denatured human CD26 in formalin-fixed paraffin-embedded and decalcified specimens	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0218330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0218330	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 Nishida Hiroko, Yamada Taketo	4. 巻 2019
2. 論文標題 Monoclonal Antibody Therapies in Multiple Myeloma: A Challenge to Develop Novel Targets	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/6084012	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 Hayashi Mutsumi, Madokoro Hiroko, Yamada Kohji, Nishida Hiroko, Morimoto Chikao, Sakamoto Michie, Yanagawa Hiroshi, Yamada Taketo	4. 巻 11
2. 論文標題 Novel Antibody-Drug Conjugate with Anti-CD26 Humanized Monoclonal Antibody and Transcription Factor I1H (TFI1H) Inhibitor, Triptolide, Inhibits Tumor Growth via Impairing mRNA Synthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1138~1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11081138	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 Nakagawa Kazuhiko, Kijima Takashi, Okada Morihito, Morise Masahiro, Kato Motoyasu, Hirano Katsuya, Fujimoto Nobukazu, Takenoyama Mitsuhiro, Yokouchi Hiroshi, Ohe Yuichiro, Hida Toyooki, Aoe Keisuke, Kishimoto Takumi, Hirokawa Masato, Matsuki Hironori, Kaneko Yutaro, Yamada Taketo, Morimoto Chikao, Takeda Masayuki	4. 巻 2
2. 論文標題 Phase 2 Study of YS110, a Recombinant Humanized Anti-CD26 Monoclonal Antibody, in Japanese Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100178~100178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2021.100178	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 Itoh Takumi, Hatano Ryo, Horimoto Yoshiya, Yamada Taketo, Song Dan, Otsuka Haruna, Shirakawa Yuki, Mastuoka Shuji, Iwao Noriaki, Aune Thomas M., Dang Nam H., Kaneko Yutaro, Okumura Ko, Morimoto Chikao, Ohnuma Kei	4. 巻 12
2. 論文標題 IL-26 mediates epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance through endoplasmic reticulum stress signaling pathway in triple-negative breast cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death and Disease	6. 最初と最後の頁 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03787-5	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 Nomura Hisashi, Wada Naoko, Takahashi Hayato, Kase Yuko, Yamagami Jun, Egami Shohei, Iriki Hisato, Mukai Miho, Kamata Aki, Ito Hiromi, Fujii Hideki, Ishikura Tomoyuki, Koseki Haruhiko, Watanabe Takashi, Yamada Taketo, Ohara Osamu, Koyasu Shigeo, Amagai Masayuki	4. 巻 208
2. 論文標題 IgM to IgG Class Switching Is a Necessary Step for Pemphigus Phenotype Induction in Desmoglein 3-Specific B Cell Receptor Knock-in Mouse	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 582 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2100781	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Hayashi M, Madokoro H, Yamada T
2. 発表標題 Anti-CD26 Humanized Monoclonal Antibody Conjugated to Triptolide Inhibits Tumor Cell Growth via Transportation into Nucleus and Impaired RNA Polymerase II
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 健人、坂元 亨宇、森本 幾夫、林 睦
2. 発表標題 Anti-CD26 humanized antibody-triptolide conjugate transports into nucleus and inhibits RNA polymerase II activity
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida H, Yamada T
2. 発表標題 Humanized anti-CD26 monoclonal antibody targets clonogenic side population cells in multiple myeloma
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida H, Suzuki R, Fujiwara M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 Up-regulation of CD26 on multiple myeloma cells by HDAC inhibition augments the efficacy of humanized antibody
3. 学会等名 The 63rd AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY(ASH) ANNUAL MEETING (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamada T, Hayashi M
2. 発表標題 Nuclear Transportable ADC with Triptolide Inhibits Tumor Cell Growth via Impaired Super-enhancer Function
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田健人
2. 発表標題 悪性中皮腫に対する新規抗体-抗がん剤結合分子ADCの開発
3. 学会等名 第2回日本石綿・中皮腫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相羽弘貴、山田健人
2. 発表標題 サルコイドーシスにおけるCD26陽性T細胞サブセットの解析
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021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	林 睦 (HAYASHI MUTSUMI) (60327575)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教  (32612)	
研究分担者	西田 浩子 (NISHIDA HIROKO) (80317130)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教  (32612)	
研究分担者	山田 幸司 (YAMADA KOHJI) (90570979)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師  (32651)	

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