

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03892

研究課題名(和文)トランスクリプトーム解析に基づく悪性中皮腫診断に寄与する免疫バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Exploration of immunological biomarker for diagnosis of malignant mesothelioma on the basis of transcriptome analysis

研究代表者

西村 泰光 (Nishimura, Yasumitsu)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90360271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：複数種の石綿曝露下、ヒト細胞傷害性T細胞株EBT-8細胞株を長期間培養し、全転写産物の解析(トランスクリプトーム解析)から石綿曝露に共通した発現量変化を示す遺伝子を探索した。2種類の白石綿(CA, JAWE)、青石綿(CR)、TiO₂曝露下、或いは曝露せず(対照群)、継代培養を行った。その結果、CA, JAWE, CRに共通し4倍以上の変動を示す転写物は5つ有り、IFN- γ を含み既知遺伝子が3つ、未知転写物が2つであった。得られた情報を基盤とし、悪性中皮腫患者の末梢血の免疫動態の解析を進めたところ、ニボルマブ治療において部分奏効(PR)を示す症例では、活性化CTLが多い特徴が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の研究成果により、白石綿クリソタイルや青石綿クロシドライトに共通する石綿曝露がリンパ球に及ぼす曝露影響に関わる遺伝子を複数同定することが出来た。それらは国内外において初めての知見であり、悪性中皮腫の早期診断および治療効果に関する戦略の検討への貢献が予想され、石綿大量消費時代から40年後を迎え、悪性中皮腫が増加している日本における社会的意義は勿論、同様に今後中皮腫が問題となってくるであろうアジア各国への寄与も期待される。中皮腫へのニボルマブ治療においても、その治療効果とリンパ球活性化との関わりが明らかとなり、中皮腫診断および治療戦略における免疫バイオマーカーの利活用が期待される。

研究成果の概要(英文)：The present study explored genes which differed in expression level in human cytotoxic T lymphocyte (CTL) cell line EBT-8 during long-lasting culture with exposure to asbestos of chrysotile (CA, JAWE) and crocidolite (CR), to TiO₂ as non-toxic material, or no exposure by transcriptome analysis. The results clarified five transcripts including IFN- γ and two known genes showing four-fold alteration in expression level. Related with the obtained results, peripheral blood specimens obtained patients with malignant mesothelioma patients were comprehensively analyzed for immunological parameters by flow cytometry, RT-qPCR and luminex system. The results indicated that the case with partial response to nivolumab treatment showed characteristics of high IFN- γ production by NK cells and high frequency of activated CTL as well as Treg.

研究分野：免疫毒性学

キーワード：石綿 中皮腫 免疫 トランスクリプトーム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性中皮腫は石綿曝露が引き起こし、平均曝露 40 年後に発症するため、現在我が国では患者数が増加傾向にある。中皮腫は現在、胸部 X 線・CT、病理組織により診断されているが、元労働者や工場近隣住民などの悪性中皮腫リスク者に対するモニタリングは十分とは言えず、簡便な指標が必要とされている。中皮腫は石綿の発がん毒性により引き起こされると説明されるが、“長い潜伏期間”や“石綿低中濃度曝露者に中皮腫が多い”という知見は、単純ではない毒性機序を示唆する。我々は“石綿曝露の免疫抑制影響”を提起し、ナチュラルキラー細胞 (NK)・CD4+ヘルパー T 細胞 (Th)・CD8+細胞傷害性 T 細胞 (CTL) における抗腫機能低下の特徴とする石綿の免疫抑制作用を報告し、その一部が悪性中皮腫 (MM) 患者の末梢血細胞において確認されることを明らかにしてきた。最近我々は、EBT-8 細胞、ヒト CD8+T 細胞株が石綿長期曝露で著しく IFN- γ 産生能を低下させることを明らかにした (J Immunol Res, 2018)。更に複数種の石綿を用いて調べると、石綿種を問わず曝露日数依存的 IFN- γ mRNA レベルの漸減を確認し、石綿曝露による抗腫瘍免疫機能低下を CD8+T 細胞の in vitro モデルとして初めて捉えた。

2. 研究の目的

“細胞傷害性”を示す“T細胞株”である CD8+T 細胞における変化は“NK細胞”や“Th細胞”と共有する曝露影響をも含むと考えられ、全遺伝子産物の解析により“石綿曝露の免疫機能影響の本質”を解明できる可能性がある。そこで、石綿曝露 EBT-8 細胞亜株の次世代シーケンス (NGS) によるトランスクリプトーム解析を実施し、全遺伝子発現量変化を捉え、石綿曝露が及ぼす免疫機能影響の本質 (影響を受ける主要遺伝子) を明らかにし、更には悪性中皮腫患者の末梢血の包括的免疫機能解析を実施し、中皮腫の予防、早期診断、治療効果の予測に寄与する免疫学的バイオマーカーの探索を行う。

3. 研究の方法

(1)ヒト CD8+T 細胞株 EBT-8 の培養、RT-qPCR による遺伝子発現解析

30 μ g/ml 濃度の 2 種類の白石綿クリソタイル (CA, JAWE) 青石綿クロシドライト (CR) 或いは二酸化チタン (TiO₂) 曝露下で IL-2 添加培地で EBT-8 細胞を長期間継代培養した。培養 39 日目以降に毎週細胞を回収し、Ficoll を用いて生細胞を分離し凍結保存した。保存した細胞より Total RNA を抽出し、各培養条件の細胞における IFN- γ およびその他の mRNA レベルを RT-qPCR で測定し、経時的变化を 88 日目まで調べ、対照培養 (0rg) と比較した。

(2)トランスクリプトーム解析

IFN- γ mRNA の低下が確認できたことから、各亜株 3 例、合計 15 例の Total RNA について NGS を用いた全転写産物 (トランスクリプトーム) 解析を実施し、石綿曝露影響標的となる免疫機能遺伝子の探索を行った。Total RNA 抽出サンプルについては、Tapestation を用いて、RNA 濃度・総量・品質のチェックを行い、基準に適合しているサンプルについて理研 Genesis 社へ NGS 解析を委託した。

(3)悪性中皮腫患者末梢血の包括的免疫機能解析

岡山労災病院または四国がんセンターにて同意された悪性中皮腫患者より末梢血を得た。採血はニボルマブ治療開始前、1 週間後、3 ヶ月後の 3 点で行われ、治療効果を増悪 (PD)・安定 (SD)・部分奏効 (PR) に判別した。末梢血より血漿分離後、末梢血単核細胞 (PBMC) を調整、CD4+ T ヘルパー細胞 (Th)・CD8+ 細胞傷害性 T リンパ球 (CTL)・CD56+ ナチュラルキラー細胞 (NK)・単球の各細胞集団の細胞表面分子発現量を FACSCanto で測定し、また PBMC より FACSaria を用いて細胞をソートし凍結保存、Th, CTL, NK の一部については PMA/ionomycin 刺激下で培養し翌日細胞を凍結保存した。後日、total RNA を抽出し RT-qPCR により遺伝子発現量の解析を行った。また、血漿より Luminex でサイトカイン濃度を測定した。

4. 研究成果

(1)研究の主な成果

石綿曝露に共通する細胞傷害性 T 細胞の遺伝子発現変動および石綿種間での差異

培養 39 日目以降に毎週細胞を回収し、生細胞を凍結保存した。目的遺伝子 mRNA 量を realtime RT-PCR で測定すると共に、各群 3 例 (全 15 例) の NGS 解析により全転写産物量の変化を分析した。TiO₂ と対照的に CA, JAWE, CR の何れの石綿曝露も IFN- γ mRNA 量の低下を引き起こし、IFN- γ mRNA 量は石綿曝露日数依存的漸減を示した。NGS 解析より得られたコンセンサス転写物の発現量を比較できた。その中で、CA, JAWE, CR に共通し 4 倍以上の変動を示す転写物は 5 つ有り、IFN- γ を含み既知遺伝子が 3 つ、未知転写物が 2 つであった。長期間石綿曝露下培養後の EBT-8 細胞株試料を用いて qRT-PCR により遺伝子発現変動を確認したところ、トランスクリプトーム解析結果と一致し、5 つの遺伝子発現変動は石綿曝露に共通することが確認された。さらに、5 つの遺伝子発現量変動について IFN- γ と他の相関性を調べたところ、既知遺伝子の 1 つと 2 つの未知転写物は CA, JAWE, CR 曝露により発現量が低下し、いずれも IFN- γ 発現量と正相関し、

他方の既知遺伝子は CA, JAWE, CR 曝露により発現量が増加し、IFN- γ 発現量と逆相関性を示した。また 2 倍以上の差を示すものは 78 あったが、CR 曝露亜株で転写産物量変動を示す遺伝子には CA 曝露亜株の転写産物量と負に相関するものが多数存在することが分かった。以上の結果は、石綿曝露による免疫抑制作用に関わる共通の遺伝子群の存在を示唆する一方、石綿種での異なる免疫機能影響を示唆する。IFN- γ mRNA 量の曝露日数依存的漸減は、蓄積した石綿による免疫機能抑制作用を支持する。解析の結果は少数の共通する転写産物量変動を示し、機能低下機序との関わりを示唆する。

良好な予後を示した悪性中皮腫症例における免疫学的特徴

何れの測定項目についても、SD+PR 群と PD 群の群間比較にて差を捉えることは出来なかった。一方、PR 症例については、他と比べて異なる特徴を見いだすことができた。Th 上の CD25%と CTLA-4%および CTL 上の HLA-DR%、加えて刺激後 NK 中の IFN- γ mRNA レベルが継続して高い傾向であることが明らかとなった。Th における CD25 (IL-2R α) の発現は活性化の指標であると同時に CD4+CD25+Treg 細胞との関わりも考えることができた。実際、CD25%は CTLA-4%と有意な正の相関を示すことから、PR 症例における CD25%の高値は活性化ではなく Treg 細胞の増加を意味していると解釈することができた。そこで、これら 4 因子について主成分分析を行ったところ、2 つの主成分が抽出出来た。主成分 1, 2 は PR では常に高値を示し、SD, PD 群間に差は見られなかった。主成分 1, 2 をプロットした図では、PR は独立した座標に位置し、他とは異なる免疫学的特徴を持つことが明らかとなった。以上より、悪性中皮腫の予後に関わる免疫学的特徴として、1) NK の IFN- γ 産生誘導能が高く、2) 活性化 CTL が多く、3) Treg 細胞が多い、という 3 要素の重要性を見いだすことができた。ニボルマブにより PD-1 分子を介した免疫抑制(Treg 機能)が解除されることにより、潜在的に備えるが抑制されていた強い NK 細胞機能と活性化 CTL の機能が解放され機能を発揮した結果、明瞭な腫瘍抑制効果に至った可能性が示唆される。

(2)得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

白石綿クリソタイルや青石綿クロシドライトに共通する石綿曝露がリンパ球に及ぼす曝露影響に関わる遺伝子を複数同定することが出来た。また、両者を比較したとき、白石綿曝露の方が寧ろ多くの遺伝子に強い影響を与えていることが分かった。一方で、両曝露では複数の遺伝子において逆向きの発現量変動が見られることが分かった。以上の結果は、石綿種を問わず共通した免疫関連遺伝子への曝露影響の存在を示すと共に、白石綿と青石綿で異なる免疫機能影響を持つことを示唆する。以上の内容は、国内国外を問わず初めて捉えられた知見であり、悪性中皮腫の早期診断および治療効果に関する戦略の検討への貢献が予想される。石綿大量消費時代から 40 年後を迎え、悪性中皮腫が増加している日本における社会的意義は勿論、同様に今後中皮腫が問題となってくることが予想されるアジア各国を中心に国際的にも大きなインパクトを持つ。加えて、悪性中皮腫の治療においても、その治療効果とリンパ球活性化との関わりが明らかとなった。それらの結果は、石綿曝露が及ぼした免疫機能影響の結果として、または悪性中皮腫発症後の病態として、成立している免疫抑制状態について免疫関連遺伝子の発現量をマーカーとして評価することが中皮腫の診断や治療予後の予測に重要であることを示している。総じて、本研究成果は、悪性中皮腫診断および治療戦略における免疫バイオマーカーの重要性を明示しており、今後一層の研究が期待されることを示す。

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 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamamoto Shoko, Lee Suni, Ariyasu Toshio, Endo Shin, Miyata Satomi, Yasuda Akiko, Harashima Akira, Ohta Tsunetaka, Kumagai-akei Naoko, Ito Tatsuo, Shimizu Yurika, Srinivas Bandaru, Sada Nagisa, Nishimura Yasumitsu, Otsuki Takemi	4. 巻 58
2. 論文標題 Ingredients such as trehalose and hesperidin taken as supplements or foods reverse alterations in human T?cells, reducing asbestos exposure-induced antitumor immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2021.5182	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 Kumagai-Takei Naoko, Nishimura Yasumitsu, Matsuzaki Hidenori, Lee Suni, Yoshitome Kei, Ito Tatsuo, Otsuki Takemi	4. 巻 26
2. 論文標題 Effect of IL-15 addition on asbestos-induced suppression of human cytotoxic T lymphocyte induction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-021-00967-9	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 Yamamoto Shoko, Lee Suni, Matsuzaki Hidenori, Kumagai-Takei Naoko, Yoshitome Kei, Sada Nagisa, Shimizu Yurika, Ito Tatsuo, Nishimura Yasumitsu, Otsuki Takemi	4. 巻 138
2. 論文標題 Enhanced expression of nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT) and its role in a human T cell line continuously exposed to asbestos	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environment International	6. 最初と最後の頁 105654 ~ 105654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envint.2020.105654	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 Kumagai-Takei Naoko, Lee Suni, Srinivas Bandaru, Shimizu Yurika, Sada Nagisa, Yoshitome Kei, Ito Tatsuo, Nishimura Yasumitsu, Otsuki Takemi	4. 巻 21
2. 論文標題 The Effects of Asbestos Fibers on Human T Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6987-6987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21196987	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 Kumagai-Takei Naoko, Nishimura Yasumitsu, Maeda Megumi, Hayashi Hiroaki, Matsuzaki Hidenori, Lee Suni, Yoshitome Kei, Ito Tatsuo, Otsuki Takemi	4. 巻 25
2. 論文標題 Effect of asbestos exposure on differentiation and function of cytotoxic T lymphocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-020-00900-6	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 2件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yasumitsu Nishimura
2. 発表標題 Immunological Machineries Lying between Asbestos Exposure and Related Diseases, In: SOCIETY OF TOXICOLOGY AND JAPANESE SOCIETY OF TOXICOLOGY SYMPOSIUM, Molecular Secrets Inside and Outside Respiratory Toxicity of Particles and Fibers
3. 学会等名 The SOT 61st Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasumitsu Nishimura
2. 発表標題 Functional impairment and altered gene expression in human CD8+ T cell line caused by long-term exposure to asbestos, related with malignant mesothelioma
3. 学会等名 ICOH2022, 33rd International Congress on Occupational Health (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村泰光、李順姫、武井直子、伊藤達男、上月稔幸、藤本伸一、大槻剛巳
2. 発表標題 主成分分析による悪性中皮腫のニボルマブ治療効果に関わる免疫動態の評価
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村泰光、李順姫、武井直子、伊藤達男、藤本伸一、上月稔幸、大槻剛巳
2. 発表標題 悪性中皮腫患者におけるニボルマブ投与前後の包括的免疫機能解析
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 西村泰光、李順姫、武井直子、伊藤達男、藤本伸一、上月稔幸、大槻剛巳
2. 発表標題 悪性中皮腫患者末梢血の免疫学的特徴とニボルマブ治療効果との関連
3. 学会等名 第28回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村泰光、武井直子、李順姫、伊藤達男、大槻剛巳
2. 発表標題 トランスクリプトーム解析による石綿曝露に共通する細胞傷害性T細胞の遺伝子発現変動および石綿種間での差異の探索
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村泰光、李順姫、武井直子、伊藤達男、藤本伸一、上月稔幸、大槻剛巳
2. 発表標題 悪性中皮腫患者におけるニボルマブ投与前後の血漿中サイトカイン濃度の変化
3. 学会等名 第90回日本産業衛生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村泰光
2. 発表標題 包括的免疫機能解析に基づく各種診断デバイスの開発- “がん予知” の有る未来に向けて-
3. 学会等名 第122回岡山県医用工学研究会例会・シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武井直子、西村泰光、吉留敬、李順姫、伊藤達男、大槻剛巳
2. 発表標題 石綿曝露によるCTL分化抑制における補助刺激分子の役割
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 李順姫、山本祥子、幡山圭代、伊藤達男、武井直子、吉留敬、西村泰光、大槻剛巳
2. 発表標題 石綿長期曝露ヒト制御性T細胞モデル株におけるMM7発現の更新と機能解析
3. 学会等名 第27回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村泰光、武井直子、李順姫、吉留敬、伊藤達男、大槻剛巳
2. 発表標題 ヒトCD8+T細胞株において石綿長期曝露で発現変動する転写産物の網羅的探索
3. 学会等名 第93回日本産業衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村泰光、武井直子、李順姫、吉留敬、伊藤達男、大槻剛巳
2. 発表標題 長期石棉曝露ヒトTリンパ球細胞株のトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武井直子、西村泰光、李順姫、吉留敬、伊藤達男、大槻剛巳
2. 発表標題 石棉曝露下CTL分化抑制時の補助刺激分子の役割
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 李順姫、山本祥子、松崎秀紀、幡山圭代、武井直子、吉留敬、伊藤達男、西村泰光、大槻剛巳
2. 発表標題 石棉継続曝露T細胞における石棉誘導性細胞死回避メカニズムの探索
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村泰光、武井直子、李順姫、吉留敬、大槻剛巳
2. 発表標題 ヒトCD8+T細胞株における石棉曝露日数依存的IFN- mRNAレベルの漸減
3. 学会等名 第92回日本産業衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishimura Y, Lee S, Kumagai-Takei N, Mastuzaki H, Yoshitome K, Okamoto K, Kishimoto T, Otsuki T
2. 発表標題 Comprehensive analysis for immunological characteristics of patients with malignant mesothelioma and diffuse pleural thickening
3. 学会等名 The XV International Congress of Toxicology (ICTXV) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村泰光、大槻剛巳
2. 発表標題 石綿曝露と免疫機能、悪性中皮腫の免疫バイオマーカー。シンポジウム「免疫毒性から見た炎症と病態」
3. 学会等名 第26回日本免疫毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishimura Y, Kumagai-Takei N, Lee S, Matsuzaki H, Yoshitome K, Kishimoto T, Fukuoka K, Tabata C, Nakano T, Otsuki T.
2. 発表標題 Immunological screening devices for patients with malignant mesothelioma as well as people exposure to asbestos
3. 学会等名 The 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health (PBC) titled Assessing and Mitigating Environmental Exposures in Early Life (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Yasumitsu Nishimura Naoko, Kumagai-Takei, Suni Lee, Kei Yoshitome, Tatsuo Ito, Takemi Otsuki	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 9
3. 書名 Malignant Pleural Mesothelioma; Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments	

1. 著者名 Yasumitsu Nishimura, Naoko Kumagai-Takei, Suni Lee, Kei Yoshitome, Tatsuo Ito, Takemi Otsuki	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 352
3. 書名 "Asbestos fiber and immunological effects: Do immunological effects play any role in asbestos-related diseases?" in Malignant Pleural Mesothelioma; Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments	

1. 著者名 Kumagai-Takei Naoko, Lee Suni, Matsuzaki Hidenori, Maeda Megumi, Sada Nagisa, Yu Min, Yoshitome Kei, Nishimura Yasumitsu, Otsuki Takemi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 13
3. 書名 "Reduction of anti-tumor immunity caused by asbestos exposure" in Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health - The Next Step	

1. 著者名 Yasumitsu Nishimura, Naoko Kumagai-Takei, Suni Lee, Kei Yoshitome and Takemi Otsuki	4. 発行年 2020年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 14
3. 書名 "Suppressed immune system caused by exposure to asbestos and malignant mesothelioma" in Asbestos-related Diseases	

1. 著者名 Kumagai-Takei, N, Lee, S, Yoshitome, K, Sada, N, Nishimura, Y and Otsuki, T	4. 発行年 2019年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 17
3. 書名 "Immune Alteration Caused by Fibrous and Particulate Environmental Substances." In Environmental Factors Affecting Human Health	

〔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	李 順姫 (Lee Suni) (70414026)	川崎医科大学・医学部・助教 (35303)	
研究分担者	武井 直子 (Kumagai-Takei Naoko) (00509276)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	
研究分担者	大槻 剛巳 (Otsuki Takemi) (40160551)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	

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