

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07391

研究課題名(和文) インターロイキン11産生癌関連間質細胞による大腸癌形成促進機構の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of colon cancer development by Interleukin-11-producing cancer-associated stromal cells

研究代表者

仁科 隆史(Nishina, Takashi)

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：50598365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：大腸がんの発生や進展において、がん細胞の周囲に存在する細胞の重要性が示唆されている。代表者は新規に樹立したサイトカインInterleukin(IL)-11遺伝子のレポーターマウスを用いた研究から、大腸がん増悪に働くIL-11が、がん細胞ではなく、その周囲に存在する間質線維芽細胞で特異的に産生されていることを見出した。解析を進めた結果、線維芽細胞はがん細胞および線維芽細胞自身にIL-11を作用させることで、大腸がん形成を促進していること示唆する結果を得た。また、IL-11産生間質線維芽細胞は、大腸がん患者でも認められ、患者の予後に影響を与える分子を特徴的に発現する細胞であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸がんの発生や進展において、がん細胞の周囲に存在する細胞の重要性が示唆されているが、その詳細な分子機構に関しては未だ不明な点が多い。本研究においては、大腸がん増悪に働くIL-11が、がん細胞ではなく、その周囲に存在する間質細胞で特異的に産生されていることを見出した。さらに、得られた知見はヒト大腸がん検体とも強い相関が認められた。すなわち、本研究は大腸がん形成において重要な働きを示す線維芽細胞においてIL-11は新たな細胞マーカーとしての役割を提示するものであり、IL-11産生がん関連間質細胞の特性を明らかにすることは、今後大腸がんの新たな治療標的を見出すうえで重要になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Interleukin (IL)-11 is a member of the IL-6 family of cytokines and is involved in multiple cellular responses, including tumor development. However, the origin and functions of IL-11-producing (IL-11+) cells are not fully understood. To characterize IL-11+ cells in vivo, we generate Il11 reporter mice. IL-11+ cells appear in the colon in murine tumor and acute colitis models. Il11ra1 or Il11 deletion attenuates the development of colitis-associated colorectal cancer. IL-11+ cells express fibroblast markers and genes associated with cell proliferation and tissue repair. Human cancer database analysis reveals that the expression of genes enriched in IL-11+ fibroblasts is elevated in human colorectal cancer and correlated with reduced recurrence-free survival. IL-11+ fibroblasts activate both tumor cells and fibroblasts via secretion of IL-11, thereby constituting a feed-forward loop between tumor cells and fibroblasts in the tumor microenvironment.

研究分野：病態生化学

キーワード：大腸がん 間質細胞 線維芽細胞 Interleukin-11 炎症 Apccmin オルガノイド 大腸炎

1. 研究開始当初の背景

大腸がん細胞周囲に存在する間質線維芽細胞が、腫瘍形成に重要な役割を担っていることが示されている。よってがん細胞だけでなく、がん細胞周囲の細胞の役割ならびに、これらの細胞を介したシグナルネットワーク機構を *in vivo* で明らかにすることは、未だ不明な大腸がん発生機構の理解につながるだけでなく、新たな治療戦略を考える上でも非常に重要である。

Interleukin (IL)-11 は、IL-6 サイトカインファミリーに属するサイトカインである。IL-11 は細胞膜受容体である IL-11 受容体 α 鎖 (IL-11R α) および gp130 と複合体を形成することによって、細胞内で JAK-STAT 経路や Ras-ERK 経路などの活性化を誘導し、細胞増殖や血管新生、抗アポトーシスに関わる分子の発現を誘導することが知られている。一方で、大腸がんマウスモデルにおいては、病変部において IL-11 の産生が亢進していることが報告されている。解析の結果、IL-11 は、腫瘍の増殖や細胞死の抑制に寄与することが報告されている。しかしながら、IL-11 がどのような細胞から産生されているのか、統一の見解は得られていなかった。代表者は、IL-11 が大腸がん形成に重要な役割を担っていることから、IL-11 産生機構を明らかにすることは、大腸がんの新たな治療標的を見出す上でも重要であると考えた。そこで代表者は新たに、IL-11 の遺伝子発現を蛍光タンパク質 EGFP の発現を指標に *in vivo* でモニタリングできるレポーターマウスを樹立した。さらに予備的研究から代表者は、IL-11 が大腸がん細胞ではなく、その周囲に存在する間質線維芽細胞で主に産生されていることを見出した。

2. 研究の目的

本研究では、大腸がん形成を促進するがん関連間質細胞の有する特性と、がん形成促進機構を明らかにするために、代表者が新規に樹立した IL-11 レポーターマウスを用いて、IL-11 を産生するがん関連間質細胞の特性ならびに機能と役割を明らかにし、新たな治療標的を見出すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 大腸がんモデルにおける IL-11 産生細胞の同定

IL-11 を産生するがん関連間質細胞を同定するために、大腸がんモデルマウスを用いて解析を行った。具体的には大腸がんモデルマウスとして、炎症誘発性大腸がんモデルマウス、ヒト家族性大腸腺腫症モデルマウスである APC^{Min/+}マウス、ならびに大腸がん特異的な遺伝子変異を加えたマウスがんオルガノイドを用いた、同種同所がん移植モデルマウスを作製し解析を行った。

(2) 大腸炎時における IL-11 産生細胞の同定

過剰な炎症反応や慢性炎症はがん化と強い相関が示されており、炎症誘発性大腸がんモデルにおいては、大腸炎ががん化を促進することが知られている。そこで、代表者は大腸炎を誘導した際にも IL-11 産生が誘導されるかを、潰瘍性大腸炎モデルであるデキストラン硫酸ナトリウム塩 (DSS) 飲水モデルマウス、および 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 投与によるクローン病モデルマウスを作製し解析を行った。

(3) IL-11 の標的細胞の同定

IL-11 の標的細胞を同定するために、大腸組織より細胞を分取、IL-11 受容体の発現を解析した。また、IL-11 刺激により誘導される分子を同定するために、*in vivo* にて IL-11 受容体アゴニストを投与し、誘導された遺伝子をマイクロアレイ解析により網羅的に同定した。

(4) ヒト大腸がんにおける IL-11 産生細胞の同定

IL-11 レポーターマウスより得られた知見が、ヒトがん組織においても認められるか、良性腫瘍から進行がんまでのヒト大腸がん病理検体を用いて解析を行った。また、ヒト大腸腫瘍組織での遺伝子発現を解析するために、NCBI GEO の遺伝子発現データセットを用いて解析を行った。

4. 研究成果

(1) 大腸がんモデルにおける IL-11 産生細胞の同定

樹立した IL-11 レポーターマウスを用いて、大腸がんモデルを作製し解析を行ったところ、通常の大腸組織においては、EGFP の発現は認められないが、腫瘍部において特異的に EGFP の発現が観察された (図 1A)。産生細胞の種類を同定するためにフローサイトメーターを用いて解析したところ、EGFP 陽性細胞の約 10% でそれぞれ上皮細胞や白血球細胞のマーカー発現が認められたが、約 80% の細胞は線維芽細胞であることを見出した。実際に、線維芽細胞で産生される IL-11 が腫瘍形成に重要な役割を担っているかを明らかにするために骨髄キメラマウスを作出し解析したところ、骨髄由来の細胞における IL-11 産生は腫瘍形成に影響を与えないが、非骨髄由来の細胞で IL-11 産生を抑制すると腫瘍形成が抑制されることを見出した。すなわち、非骨髄由来

の線維芽細胞から産生される IL-11 が腫瘍形成を促進していることが考えられた。

(2) 大腸炎時における IL-11 産生細胞の同定

代表者は、潰瘍性大腸炎モデルマウスを用いて大腸炎のみを誘導した場合にも IL-11 産生細胞が認められるか解析を行った。その結果、炎症部位でのみ EGFP 陽性の IL-11 産生細胞が認められ(図 1B)、大腸がん時に認められた状況とは異なり、IL-11 産生細胞の殆どが線維芽細胞であった。興味深いことに、大腸炎誘導を開始した翌日から、上皮細胞直下に IL-11 産生細胞が認められることから、環境の異変に応じて迅速に IL-11 の産生が誘導されていると考えられた(図 1C)。さらに IL-11 産生細胞の特性を明らかにするために、EGFP 陽性間質細胞および EGFP 陰性間質細胞を分取し、RNA-seq 解析を行った。その結果、EGFP 陽性細胞は、IL-11 だけでなく、*Hgf*、*Tnfrsf11*、*Cxcl5*などのサイトカインや腸管上皮細胞の幹細胞維持や分化に関わりがん形成も制御する *Grem1*、*Bmp4*、*Wnt5a*、*Ereg*、*Mmp3*、*Mmp13*、*Timp1* など多様な分子を特徴的に発現する細胞集団であることを見出した。

また、クローン病モデルマウスを作製し解析を行った結果、炎症部の間質において、IL-11 産生細胞が認められ、潰瘍性大腸炎モデルマウス時と同様、そのほとんどが線維芽細胞であることを見出した。さらに阻害剤を用いて、IL-11 産生機構を解析した結果、IL-11 産生は MEK-ERK 経路の活性化を介して誘導されていることを明らかにした。

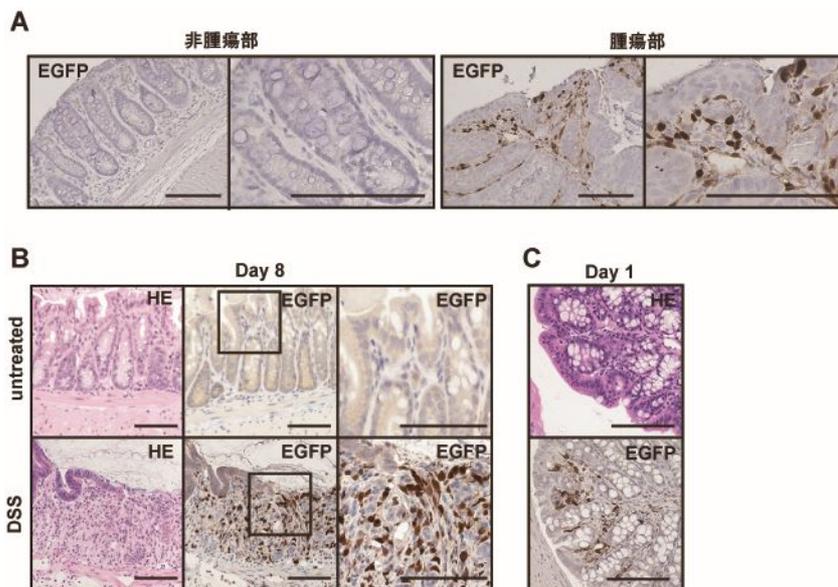


図 1 IL-11 レポーターマウスを用いた IL-11 産生細胞の同定

(A) IL-11 レポーターマウスを用いた炎症誘発性大腸がんマウスモデルの非腫瘍部および腫瘍部における抗 EGFP 抗体を用いた免疫染色図。スケールは 100 μm 。非腫瘍部には、EGFP 陽性細胞が認められないが、腫瘍部においては、間質領域に陽性細胞が認められる。

(B、C) IL-11 レポーターマウスを用いた潰瘍性大腸炎モデルマウス (DSS 誘導性大腸炎モデル) の大腸組織における抗 EGFP 抗体を用いた免疫染色図。スケールは 100 μm 。対照群では EGFP 陽性細胞は認められないが、大腸炎が誘導されたマウスにおいては、傷害が認められる粘膜固有層に EGFP 陽性細胞の集積が認められる。(Nishina et al., *Nat Commun*, 2021, 改変)

(3) IL-11 の標的細胞の同定

過去の研究から、大腸がん組織において IL-11 の標的細胞として、がん細胞が考えられていた。実際、大腸がんオルガノイドにおいては、正常大腸上皮オルガノイドと比較して、高い IL-11R α の発現が認められた。一方で、予想外なことに上皮細胞と比較して線維芽細胞自身で IL-11R α の高発現が認められた。また、大腸炎時に EGFP 陽性細胞で誘導される細胞遊走や細胞外基質調節因子の発現が *in vivo* にて IL-11 受容体活性を亢進させると発現の上昇が認められた。すなわち、線維芽細胞より産生される IL-11 は、大腸がん細胞や上皮細胞だけでなく、線維芽細胞自身に作用することで、がん形成や大腸炎の病態制御を行っている可能性が示唆された。

(4) ヒト大腸がんにおける IL-11 産生細胞の同定

IL-11 レポーターマウスより得られた知見が、ヒトがん組織においても認められるか、良性腫瘍から進行がんまでのヒト大腸がん検体を用いて解析を行った。その結果、大腸がんの進行に伴

って、IL-11の産生が間質線維芽細胞で認められた。また、NCBI GEOの遺伝子発現データセットを用いた遺伝子発現解析より、大腸がん上皮領域と比較して、EGFP産生細胞で特異的な発現が認められた遺伝子の多くが、がん間質領域で発現をしていることを見出した。一方で、IL-11の発現が患者の予後に影響を与えるか、解析を行ったところ、IL-11の発現レベルは患者の予後に影響を与えなかった。そこで、IL-11産生細胞で高い発現を示した遺伝子群を用いて解析を行ったところ、あるグループの遺伝子を発現する患者においては患者の無再発生存期間の短縮が認められる事が分かった。すなわち、IL-11産生線維芽細胞での遺伝子発現の変化が患者の予後の悪さと相関することが示された。以上、我々の結果から、大腸がん形成に関わるIL-11は主に線維芽細胞より産生されるが、産生したIL-11は大腸がん細胞だけでなく線維芽細胞自身に作用することで、がん形成を制御していること、またIL-11産生線維芽細胞が様々な分子を産生することで、大腸がん形成を制御していることが考えられた(図2)。

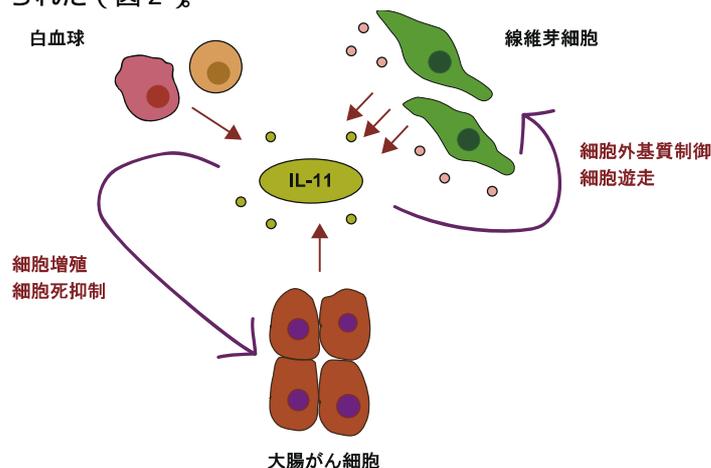


図2 大腸がんにおけるIL-11の作用機構モデル図

大腸がんの形成を促進するサイトカインであるIL-11は、主にがん間質に存在する線維芽細胞より産生されている。産生されたIL-11は、大腸がん細胞に作用することで、細胞増殖や細胞死抑制に働く。一方で、線維芽細胞より産生されるIL-11は、線維芽細胞自身に作用することで、細胞外基質や細胞遊走を制御する。

(仁科, 臨床免疫・アレルギー科, 2022, 改変)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 1. Nishina T, Deguchi Y, Ohshima D, Takeda W, Ohtsuka M, Shichino S, Ueha S, Yamazaki S, Kawauchi M, Nakamura E, Nishiyama C, Kojima Y, Adachi-Akahane S, Hasegawa M, Nakayama M, Oshima M, Yagita H, Shibuya K, Mikami T, Inohara N, Matsushima K, Tada N, Nakano H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Interleukin-11-expressing fibroblasts have a unique gene signature correlated with poor prognosis of colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22450-3	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 Takeda W, Nishina T, Deguchi Y, Kawauchi M, Mikami T, Yagita H, Nishiyama C, Nakano H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Stromal fibroblasts produce interleukin 11 in the colon of TNBS-treated mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toho Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 111-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14994/tohojmed.2020-003	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 Kojima Yuko, Nishina Takashi, Nakano Hiroyasu, Okumura Ko, Takeda Kazuyoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Inhibition of Importin 1 Augments the Anticancer Effect of Agonistic Anti-Death Receptor 5 Antibody in TRAIL-resistant Tumor Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1123 ~ 1133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-19-0597	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 Shindo Ryodai, Katagiri Takaharu, Komazawa-Sakon Sachiko, Ohmuraya Masaki, Takeda Wakami, Nakagawa Yoshiko, Nakagata Naomi, Sakuma Tetsushi, Yamamoto Takashi, Nishiyama Chiharu, Nishina Takashi, Yamazaki Soh, Kameda Hideto, Nakano Hiroyasu	4. 巻 21
2. 論文標題 Regenerating islet-derived protein (Reg)3 plays a crucial role in attenuation of ileitis and colitis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100738 ~ 100738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100738	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 Katagiri Takaharu, Yamazaki Soh, Fukui Yuto, Aoki Kotaro, Yagita Hideo, Nishina Takashi, Mikami Tetuo, Katagiri Sayaka, Shiraishi Ayako, Kimura Soichiro, Tateda Kazuhiro, Sumimoto Hideki, Endo Shogo, Kameda Hideto, Nakano Hiroyasu	4. 巻 12
2. 論文標題 JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL-2 signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0182-0	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 -

1. 著者名 Shindo Ryodai, Ohmuraya Masaki, Komazawa-Sakon Sachiko, Miyake Sanae, Deguchi Yutaka, Yamazaki Soh, Nishina Takashi, Yoshimoto Takayuki, Kakuta Soichiro, Koike Masato, Uchiyama Yasuo, Konishi Hiroyuki, Kiyama Hiroshi, Mikami Tetuo, Moriwaki Kenta, Araki Kimi, Nakano Hiroyasu	4. 巻 15
2. 論文標題 Necroptosis of Intestinal Epithelial Cells Induces Type 3 Innate Lymphoid Cell-Dependent Lethal Ileitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 536 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.05.011	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 仁科 隆史	4. 巻 77 (2)
2. 論文標題 大腸の恒常性ならびに癌形成を制御する繊維芽細胞	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 121 ~ 130
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 無
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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Takashi Nishina, Yutaka Deguchi, Wakami Takeda, Masato Ohtsuka, Daisuke Ohshima, Satomi Adachi-Akahane, Kazutoshi Shibuya, Tetuo Mikami, Naohiro Inohara, Norihiro Tada, Hiroyasu Nakano
2. 発表標題 Interleukin-11 is a Marker for Both Cancer- and Inflammation-Associated Fibroblasts that Contribute to Colorectal Cancer Progression
3. 学会等名 AMED-CREST/PRIME Joint International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仁科 隆史
2. 発表標題 Interleukin-11産生がん関連間質細胞による大腸がん形成促進機構の解明
3. 学会等名 生体組織の4次元モデリング機構破綻による疾患発症・重症化メカニズムの解明と医療技術シーズの創出」 第1回 TUGRIP研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片桐 翔治, 進藤 綾大, 駒澤 幸子, 竹田 若水, 仁科 隆史, 山崎 創, 亀田 秀人, 中野 裕康
2. 発表標題 CタイプレクチンReg3タンパク質による大腸炎の制御
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片桐 翔治, 進藤 綾大, 駒澤 幸子, 仁科 隆史, 山崎 創, 亀田 秀人, 中野 裕康
2. 発表標題 CタイプレクチンReg3 は大腸炎に防御的に働く.
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小島 裕子, 仁科 隆史, 中野 裕康, 奥村 康, 竹田 和由
2. 発表標題 インパーチンb1阻害はTRAIL耐性腫瘍に対して抗Death Receptor5アゴニスティック抗体の抗腫瘍効果を増強する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仁科 隆史、出口 裕、竹田 若水、山崎 創、澁谷 和俊、三上 哲夫、中野 裕康
2. 発表標題 インターロイキン (IL) -11は大腸癌形成を促進するstromal fibroblastのマーカとなる
3. 学会等名 東邦大学研究ブランディング事業 2019 年度 リトリート
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒澤 武介、三好 嗣臣、山崎 創、仁科 隆史、中野 裕康、本間 栄
2. 発表標題 急性肺障害モデルを用いた肺胞上皮細胞の増殖因子同定
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 仁科 隆史
2. 発表標題 Interleukin-11は、癌ならびに炎症関連線維芽細胞のマーカであり、腫瘍形成を促進する因子である
3. 学会等名 令和2年度 金沢大学がん進展研究所 共同利用・共同研究拠点 研究成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nishina, Deguchi Yutaka, Wakami Takeda, Satoshi Ueha, Yuko Kojima, Mizuho Nakayama, Masanobu Oshima, Hideo Yagita, Tetuo Mikami, Kouji Matsushima, Hiyoyasu Nakano
2. 発表標題 Interleukin-11-expressing fibroblasts control a feed-forward loop in the tumor microenvironment.
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 Takashi Nishina, Hiroyasu Nakano
2. 発表標題 Interleukin-11-producing fibroblasts promotes the development of colorectal cancer.
3. 学会等名 Cytokines 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁科 隆史
2. 発表標題 Interleukin-11産生がん関連間質細胞は、大腸がん形成を制御し、大腸がん予後に関与する
3. 学会等名 令和3年度 適応・修復領域 若手主体の会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁科 隆史
2. 発表標題 いつもいるけど、君は誰？ -間質細胞を介した腸管恒常性維持機構
3. 学会等名 The 65th Scienc-ome (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁科 隆史
2. 発表標題 インターロイキン11産生癌関連間質細胞による大腸癌形成促進機構の解明
3. 学会等名 2021年度若手支援技術講習会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁科 隆史
2. 発表標題 Interleukin-11産生間質細胞を介した大腸がん形成機構の解明
3. 学会等名 お茶の水がん学アカデミア第170 回集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁科 隆史
2. 発表標題 Interleukin-11産生間質線維芽細胞を介した大腸がん形成機構の解明
3. 学会等名 令和3年度がん進展制御研究所 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋 勇一, 小林 謙太, 関 崇生, 仁科 隆史, 駒澤 幸子, 山崎 創, 三上 哲夫, 西山 千春, 中野 裕康
2. 発表標題 FGF18は肝星細胞を活性化して肝線維化を誘導する
3. 学会等名 第18回東邦大学5学部合同学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仁科 隆史
2. 発表標題 間質線維芽細胞を介した大腸恒常性維持機構の解明
3. 学会等名 横浜市立大学 発生システム制御科学特論I（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 秋山徹、河府和義 (部分執筆;仁科隆史、中野裕康)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 648
3. 書名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap 仁科 隆史 https://researchmap.jp/N_Takashi 東邦大学医学部生化学講座 https://tohobiochemi.jp/ 東邦大学医学部生化学講座 仁科隆史 http://tohobiochemi.jp/member/nishina.html 東邦大学 教育・研究業績 データベース 仁科隆史 https://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp?kyoinId=ybygygygygy
--

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
研究協力者	出口 裕 (Deguchi Yutaka) (10287526)	東邦大学・医学部・助教 (32661)	
研究協力者	竹田 若水 (Takeda Wakami)	東京理科大学・大学院生 (32660)	
研究協力者	河内 美香 (Kawauchi Mika)	東邦大学・研究補助員 (32661)	

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	ミシガン大学			