

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16450

研究課題名（和文）COPD患者におけるプレジジョンメディスンを指向した治療有効性予測マーカーの開発

研究課題名（英文）Development of predictive markers of drug response for precision medicine in COPD patients

研究代表者

平井 啓太（Hirai, Keita）

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：30740203

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）：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の予後改善を目指し、喘息治療薬で治療可能なCOPD患者を特定するための指標が求められている。本研究により、COPDと喘息の両方の特徴を有する患者を鑑別することが可能な、血漿中マイクロRNAを新たに見出し、予測精度の高い診断モデルの構築に成功した。さらに、次に新規喘息治療薬である抗インターロイキン5受容体抗体（ベンラリスマブ）の有効性が期待されるCOPD患者を層別化するバイオマーカーの構築にも至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COPD患者は世界における死亡原因の第3位に位置し、我が国においても死亡者数の減少傾向は認められていない。本研究により見出された、COPDと喘息の両方の特徴を併せ持つ患者を鑑別することが可能なバイオマーカーを用いることで、喘息治療薬が有効なCOPD患者を臨床において特定することが可能になるものと考えられる。これにより、COPD患者の予後改善、死亡者数の減少に将来的に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：There remains a need to develop specific markers to identify COPD patients who are treatable with drugs for asthma. These indices could contribute to improving the prognosis of COPD patients. In this study, we identified specific plasma microRNAs that can distinguish patients with features of both COPD and asthma. Moreover, we found biomarkers for the responsiveness of anti-IL-5 receptor blockers (benralizumab).

研究分野：臨床薬理

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 喘息 バイオマーカー マイクロRNA

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は世界における死因の第 3 位に位置し、本邦でも年間約 1 万 6 千人が死亡しており減少の兆しはない。このことは、COPD 患者の増加を意味するだけでなく、COPD に対する薬物療法が病状の進行を抑制するのに十分でないことを示している。COPD 患者に対する新規治療薬の開発がこれまでに進んで行われてきているが、同時に同じ気道疾患である喘息の治療薬を COPD 患者で用いることができないか検討がされている。COPD と喘息は異なる発症要因を有するが、近年その病態の類似性が報告されている。このような症例は近年の国際ガイドラインにより、喘息・COPD オーバーラップ (Asthma-COPD overlap, ACO) と定義された。しかし、ACO の定義づけがされたものの、その病態は明らかとなっておらず診断基準の構築には至っていない。ACO 患者を適切に診断することは、COPD 患者の中で喘息の特徴を有する患者を層別化することに繋がり、喘息治療薬で治療可能な COPD 患者を特定することを可能にするものと考えられる。喘息治療薬として、吸入ステロイド薬は喘息患者の予後改善に大きく寄与してきており、さらに最近ではステロイド治療に対し抵抗性を示す喘息患者に対し、インターロイキン 5 (IL-5) などのサイトカインを標的とした新規抗体製剤も臨床で適用可能となった。このような背景より、COPD 患者において病態の特徴に応じて治療法の選択を行うプレジジョンメディスンの実現が期待されており、喘息治療薬に対する有効性の有無を判別するバイオマーカーの構築が求められている。

2. 研究の目的

我々はこれまでに、喘息の病態マーカーである血清ペリオスチンと COPD の病態マーカーである血清 YKL-40 を組み合わせた ACO 診断モデルを報告してきた¹⁾。本研究では、さらに有用な診断モデルを構築するため、病態マーカーとして様々な疾患で有用性が報告されている血中マイクロ RNA に着目した。ACO 患者を適切に診断することは、COPD 患者の中で喘息の特徴を有する患者を層別化することに繋がり、吸入ステロイドなどの喘息治療薬で治療可能な COPD 患者を特定することを可能にするものと考えられる。

一方、喘息の特徴を有する COPD 患者を特定しても、ステロイドに対する抵抗性を有する場合にはステロイド治療の有効性は限定的となる。そこで、ステロイド抵抗性を評価、予測できるバイオマーカーの構築が重要と考えられる。さらに、そのバイオマーカーが同時に喘息の新規抗体製剤の治療予測マーカーとなれば、COPD 患者において新規抗体製剤に有効性が期待できる患者を層別化できるものと考えた。

本研究は COPD 患者における層別化治療の構築を目指し、血中マイクロ RNA を用いた ACO 患者の診断バイオマーカーの構築と、ステロイド抵抗性および抗 IL-5 受容体抗体 (ベンラリズマブ) の効果予測バイオマーカーの構築を目的とした。

3. 研究の方法

(1) ACO 患者の診断バイオマーカーの構築

対象患者および研究デザイン

対象患者は静岡県立総合病院に通院中の喘息患者および COPD 患者とした。喘息および COPD の診断は、各ガイドラインに従った。ACO 患者の分類は、過去の報告を参考に我々が作成した¹⁾、診断アルゴリズムに従った。なお、本研究内容は静岡県立総合病院倫理委員会の承認を得て実施し、対象患者より書面にて同意を取得した。

本研究は横断的観察研究であり、患者登録時に横断的に採血、血液検査および肺機能検査を実施した。同意を取得した 202 名の患者より、ACO 患者 6 名および喘息患者 6 名をランダムに選択し探索的集団とし、同様に ACO、喘息および COPD 患者、各 30 名をランダムに選択し検証的集団とした。

血漿中マイクロ RNA 発現量測定

保存血漿 200 μ L よりマイクロ RNA を含む Total RNA を抽出した。なお、マイクロ RNA 発現量測定における内在性コントロールとして、*C. elegans* miR-39 (cel-miR-39) マイクロ RNA mimic (Qiagen) を血漿に添加し、抽出を行った。Total RNA より miScript II RT Kit (Qiagen) を用いて cDNA 合成を行い、定量的 PCR 法にてマイクロ RNA 発現量を定量した。

探索的集団では、血漿中に発現している 84 のマイクロ RNA を測定可能な PCR アレイ (Qiagen, MIHS-106Z) を用いマイクロ RNA の定量を行い、ACO、喘息患者間で 2 倍以上の発現変動が認められたマイクロ RNA を検証的集団において測定した。各マイクロ RNA の特異的プライマーには miScript primer assays (Qiagen) を用い、miScript SYBR Green PCR kit (Qiagen) にて定量を行った。

血清中タンパク濃度測定

血清中ペリオスチン濃度および YKL-40 濃度は ELISA 法にて、それぞれ Elecsys Periostin immuno assay (Roche Professional Diagnostics) および Quantikine ELISA Kit (R & D systems) を用い測定した。

(2) ステロイド抵抗性およびベンラリズマブの効果予測マーカーの構築

対象患者

対象患者は静岡県立総合病院に通院中のベンラリズマブ投与重症喘息患者 17 名とした。ベンラリズマブの投与タイミングに合わせて、投与直前、8 週、16 週、24 週において採血を行い、末梢血より T リンパ球を採取した。なお、本研究内容は静岡県立総合病院倫理委員会の承認を得て実施し、対象患者より書面にて同意を取得した。

遺伝子発現定量

T リンパ球より total RNA を抽出し、cDNA 合成後に定量的 RT-PCR 法にて遺伝子発現量を定量した。定量には PowerUp SYBR Green Master Mix (Thermo Fisher Scientific) を用い、内在性コントロールには *-actin* 遺伝子発現量を用い相対的発現量を算出した。

統計解析

ACO 患者の診断バイオマーカーの構築におけるバイオマーカーの有用性評価には、診断名 (ACO、喘息または COPD) を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析を用い、この回帰モデルより receiver operating characteristic (ROC) 曲線を描き、曲線下面積 (AUROC) を算出した。また、回帰モデル作成の際のバイオマーカーの評価には、ランダムフォレストを用い変数重要度を算出した。

4. 研究成果

(1) ACO 患者の診断バイオマーカーの構築

ACO 診断バイオマーカーとしてのマイクロ RNA の同定

PCR アレイを用い、探索的集団にてマイクロ RNA の定量を行った結果、84 の測定対象の内、52 のマイクロ RNA が検出された。ACO 患者と喘息患者において 2 倍以上の発現変動が認められたマイクロ RNA は 9 つであった。

検証的集団において 9 つのマイクロ RNA の定量を行い、多項ロジスティクス回帰分析の結果、5 つのマイクロ RNA (miR-148a-3p, miR-15b-5p, miR-223-3p, miR-23a-3p, and miR-26b-5p) が ACO 患者において特徴的な発現パターンを示した。

ACO 診断モデルの構築

ACO 患者において特徴的な発現パターンを示した 5 つのマイクロ RNA と血清中ペリオスチン濃度および血清中 YKL-40 濃度を、ACO 診断モデル作成における候補バイオマーカーとし、はじめに人工知能でも使われる技術の一つであるランダムフォレスト法を用い、ACO 診断モデルにおけるバイオマーカー候補の有用性を評価した。5 つのマイクロ RNA の内、変数重要度が最も高いのは miR-15b-5p であり、血清中ペリオスチン濃度および YKL-40 濃度もともに変数重要度が高値であった。そこで、miR-15b-5p、血清中ペリオスチン濃度および YKL-40 濃度の 3 つのバイオマーカーを用いて、ACO の鑑別モデルを多項ロジスティクス回帰分析にて作成し、診断モデルの予測性能を示す AUROC を算出した。miR-15b-5p 単独 (モデル 1) では 0.71 (95% CI, 0.60-0.83)、血清中ペリオスチン濃度および YKL-40 濃度を用いたモデル (モデル 2) では 0.69 (95% CI, 0.58-0.80)、3 つのバイオマーカーを組み合わせたモデル (モデル 3) では 0.80 (95% CI, 0.70-0.91) であった。

(2) ステロイド抵抗性およびベンラリズマブの効果予測マーカーの構築

患者背景および治療応答性

被検者 17 名のうち、女性は 12 名 (71%)、年齢の中央値は 55 歳 (四分位範囲 47-76)、投与開始時の末梢血好酸球数は 205 cells/ μ L (81-349) であった。投与後 24 週において以下の効果指標において有意な改善が認められた: 1 秒量 (mean difference [MD], 0.24 L; 95% CI, 0.03 to 0.45; $P=0.026$)、ACT スコア (MD, 4.9; 95% CI, 3.1 to 6.8; $P<0.001$)、ACQ スコア (MD, -1.14; 95% CI, -1.60 to -0.68; $P<0.001$)。

ステロイド反応性関連遺伝子の発現変動

PI3K/Akt 経路関連分子、MAPK 経路関連分子、グルココルチコイド受容体およびステロイドの作用により誘導される分子について、ベンラリズマブ投与前後における発現変動を評価した。PI3K/Akt 経路関連分子である HDAC2、NFE2L2、GLCC1、PTEN mRNA 発現量はベンラリズマブ投与後 8 週において有意に増加し、その増大は 24 週まで継続した。また、グルココルチコイド受容体 (NR3C1) の mRNA 発現量も経時的な増加傾向が認められた。一方、MAPK 経路関連分子では FOS のみベンラリズマブ投与後 24 週においても有意な減少が認められた。これらより、ベンラリズマブは PI3K/Akt 経路関連分子をおもに変動させることが示された。

次に、マイクロ RNA である miR-21-5p を 0、24 週において評価した。miR-21-5p は PTEN の抑

制を介し PI3K/Akt 経路を活性化させることが知られている。ベンラリズマブ投与前と比較し投与後 24 週において、有意な発現減少が認められた。

ベンラリズマブ効果と mRNA, マイクロ RNA 発現変化との関連

ベンラリズマブ投与後 24 週における効果と mRNA およびマイクロ RNA の 0 週から 24 週における発現変化量との相関関係を解析した。ベンラリズマブの効果として 1 秒量の変化量および変化率と ACT、ACQ の変化量を用いた。HDAC2、NFE2L2、GLCC11、NR3C1 の発現変化量は 1 秒量の変化量および変化率と有意な相関が認められた。

そこで、1 秒量の改善群を「投与後 24 週において 230 mL かつ 10.38%改善」と定義し、改善群と非改善群で 24 週における変化量を比較した。改善群において HDAC2、NFE2L2、GLCC11 の mRNA 発現変化量は有意に増加しており、miR-21-5p では改善群で減少する傾向が認められた。

(3) 考察

本研究において我々は、喘息と COPD の両方の特徴を有する ACO 患者の診断における新たなバイオマーカーの構築に成功し、ACO 患者の病態が血漿中マイクロ RNA および血清中ペリオスチンおよび YKL-40 濃度によって特徴付けられることを明らかにした。これにより、COPD 患者において吸入ステロイド薬などの喘息治療薬を用い治療が可能な患者を層別化することが可能になるものと考えられ、COPD 患者における予後改善に対し大きく貢献できるものと予想される。血清ペリオスチンと YKL-40 濃度を組み合わせた ACO 診断バイオマーカーは、我々が先に報告したが、本研究の結果より miR-15b-5p 発現量をさらに組み合わせることで、ACO 診断モデルの AUROC が有意に上昇した。これは、miR-15b-5p がペリオスチンや YKL-40 とは異なる分子を制御している可能性を示唆しており、今後マイクロ RNA が制御する遺伝子やタンパクとの関連を検証することが重要と考えられる。

本研究ではさらに、COPD 患者においてサイトカインを標的とした新規喘息治療薬の有効性が期待できる患者の層別化に向け研究を行った。我々は COPD と喘息との類似点として、それぞれの一部の患者において認められるステロイド抵抗性に着目した。喘息患者における検討の結果、ステロイド治療に対する抵抗性に関与する分子の遺伝子発現量の低下は、ベンラリズマブ治療によって増大することが示され、ステロイド抵抗性の解除・軽減に有用である可能性が示唆された。

COPD 患者におけるステロイド抵抗性の機序において、HDAC2 が関与することが既に報告されており²⁾、喘息患者において抵抗性の機序と類似性が示された。今後さらに、GLCC11 や Nrf2 とステロイド抵抗性との関連を COPD 患者において明らかにすることが重要であるが、これら分子が COPD 患者においてもステロイド抵抗性を予測可能なバイオマーカーとして有用性を示す可能性は高いと考えられる。従って、COPD 患者においても喘息の特徴を有する患者に対してステロイドを用いた治療を行う場合には、ステロイド抵抗性を評価するバイオマーカーとして GLCC11、Nrf2、HDAC2 遺伝子発現量を用い、抗 IL-5 受容体抗体などステロイド治療以外の治療法を選択することが可能になるものと考えられる。

(4) 結論

COPD 患者におけるプレジジョンメディスンの実現を目指し、病態の層別化および最適な治療法の構築を目的とした本研究において、COPD 患者の中で喘息の特徴を有する患者の診断を可能とする新たなバイオマーカーの構築に成功した。さらに、これら喘息の特徴を有する COPD 患者において、ステロイド治療に対する有効性を予測するバイオマーカーも新たに見出した。これらの知見は、COPD 患者において喘息治療薬で治療可能な患者の特定と予後改善に向けた治療の層別化を実現するものと考えられる。

参考文献

1. Shirai T., Hirai K., Gon Y., Maruoka S., Mizumura K., Hikichi M., et al. Combined Assessment of Serum Periostin and YKL-40 May Identify Asthma-COPD Overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 134-145.
2. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 454-66.

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirai Keita, Shirai Toshihiro, Shimoshikiryo Takayuki, Ueda Megumi, Gon Yasuhiro, Maruoka Shuichiro, Itoh Kunihiro	4. 巻 76
2. 論文標題 Circulating microRNA 15b 5p as a biomarker for asthma COPD overlap	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 766 ~ 774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14520	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 Hirai Keita, Uehara Sekiko, Shirai Toshihiro, Rachi Yuuka, Kimura Tomoki, Akamatsu Taisuke, Itoh Kunihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Benralizumab restores gene and microRNA expression involved in steroid sensitivity in severe asthma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	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/all.14819	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 Shirai Toshihiro, Akamatsu Taisuke, Hirai Keita, Watanabe Hirofumi, Tamura Kanami, Kishimoto Yutaro, Saigusa Mika	4. 巻 -
2. 論文標題 Oscillometry improves earlier than spirometry after benralizumab initiation in severe asthma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	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/all.14339	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 Tanaka Yuko, Hirai Keita, Nakayasu Hiromasa, Tamura Kanami, Masuda Toshihiro, Takahashi Shingo, Watanabe Hirofumi, Kishimoto Yutaro, Ohishi Kyouhei, Saigusa Mika, Akamatsu Taisuke, Yamamoto Akito, Morita Satoru, Asada Kazuhiro, Shirai Toshihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Annual changes in forced oscillation technique parameters correlate with FEV1 decline in patients with asthma, COPD, and asthma-COPD overlap	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	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.alit.2020.03.013	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 Hirai Keita, Shirai Toshihiro, Suzuki Yuya, Shimomura Tatsuki, Itoh Kunihiko	4. 巻 42
2. 論文標題 Comparison of the Association between Circulating Vitamin D3 Levels and Clinical Outcomes in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective Observational Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1861 ~ 1866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00385	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 Hirai Keita, Shirai Toshihiro, Rachi Yuuka, Uehara Sekiko, Ueda Megumi, Nakatani Eiji, Itoh Kunihiko	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of Gene Expression Associated with Glucocorticoid-Induced Transcript 1 (GLCCI1) on Severe Asthma and Future Exacerbation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1746 ~ 1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00476	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 Shirai Toshihiro, Hirai Keita, Gon Yasuhiro, Maruoka Shuichiro, Mizumura Kenji, Hikichi Mari, Itoh Kunihiko, Hashimoto Shu	4. 巻 7
2. 論文標題 Forced oscillation technique may identify severe asthma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 2857 ~ 2860.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2019.05.036	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 平井 啓太、白井 敏博、伊藤 邦彦	4. 巻 68
2. 論文標題 成人喘息患者における増悪発現予測バイオマーカー	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 942 ~ 947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15036/arerugi.68.942	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 Hirai Keita	4. 巻 139
2. 論文標題 Development of Stratified and Personalized Medicine Based on Pharmacogenomic and Pharmacokinetic Analyses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1253 ~ 1258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00145	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Keita Hirai, Toshihiro Shirai, Taisuke Akamatsu, Sekiko Uehara, Yuka Rachi, Kanami Tamura, Yutaro Kishimoto, Mika Saigusa, Kazuhiro Asada, Kunihiko Itoh
2. 発表標題 Benralizumab restored expression of key molecules involved in steroid-resistance in patients with severe asthma
3. 学会等名 European Respiratory Society (ERS) International Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井 啓太、上原 星輝子、白井 敏博、良知 優花、木村朋起、赤松 泰介、伊藤 邦彦
2. 発表標題 重症喘息患者におけるステロイド感受性関連分子に対するベンラリズマブの影響
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuko Tanaka, Keita Hirai, Hiromasa Nakayasu, Kanami Tamura, Toshihiro Masuda, Shingo Takahashi, Hirofumi Watanabe, Yutaro Kishimoto, Kyohei Oishi, Mika Saigusa, Taisuke Akamatsu, Akito Yamamoto, Satoru Morita, Kazuhiro Asada, Toshihiro Shirai
2. 発表標題 Annual change in forced oscillation technique correlates with FEV1 decline in patients with asthma, COPD, and asthma-COPD overlap
3. 学会等名 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirofumi Watanabe, Taisuke Akamatsu, Keita Hirai, Hiromasa Nakayasu, Kanami Tamura, Toshihiro Masuda, Shingo Takahashi, Yuko Tanaka, Yutaro Kishimoto, Kyohei Oishi, Mika Saigusa, Akito Yamamoto, Satoru Morita, Kazuhiro Asada, Toshihiro Shirai
2. 発表標題 Effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma
3. 学会等名 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木裕也、平井啓太、良知優花、白井敏博、伊藤邦彦
2. 発表標題 NLRP3インフラマソーム遺伝子多型と喘息の病態との関連
3. 学会等名 日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平井啓太、白井敏博、權 寧博、丸岡秀一郎、水村賢司、引地麻梨、Cecile Holweg、伊藤邦彦、井上博雅、橋本 修
2. 発表標題 Asthma-COPD Overlapの診断における血清ペリオスチン、YKL-40測定の意義
3. 学会等名 第49回吸入療法研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平井啓太
2. 発表標題 喘息およびCOPDのプレジジョンメディスンの実現を目指した病態解析研究
3. 学会等名 第13回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ORCID https://orcid.org/0000-0001-8027-3508 researchmap https://researchmap.jp/hiraik/
--

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

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