

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18870

研究課題名（和文）リン酸化酵素阻害剤CEP-1347による網膜芽細胞増殖抑制機序の解明

研究課題名（英文）Clarification of mechanisms for inhibition of retinoblastoma growth by CEP-1347

研究代表者

富樫 敬太（Keita, Togashi）

山形大学・医学部・病院助教

研究者番号：80810796

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）：網膜芽細胞腫は最も頻度の高い小児眼内悪性腫瘍である。様々な治療法の開発により網膜芽細胞腫は生命予後が良好な悪性腫瘍となったが、現在もお重症例の眼球温存率は低い。また、化学療法や放射線治療による二次がんのリスクもあり、安全性が高く視機能を温存できるような新規治療法が求められる分野である。

今回、パーキンソン病の治療薬として開発されたCEP1347が代表的ながん抑制遺伝子p53が野生型かつ、p53上流の抑制因子であるMDM4を高発現する網膜芽細胞腫細胞に対してMDM4を抑制しp53経路を活性化することで細胞増殖抑制効果を発揮することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

網膜芽細胞腫は幼少期に発症するため患児の長い人生において著しい視機能障害ひいてはQOLの低下をもたらす疾患である。多くの網膜芽細胞腫において、代表的ながん抑制遺伝子p53が野生型であることが知られており、加えてp53の抑制因子の一つであるMDM4遺伝子は約65%の症例において増幅しているとの報告もある。本研究ではCEP1347がp53野生型かつMDM4高発現している網膜芽細胞腫症例において抗腫瘍効果を持つことを明らかにし、近い未来、多くの網膜芽細胞腫患者に対して有用な新規分子標的治療の1選択肢となる可能性を提言した。

研究成果の概要（英文）：Retinoblastoma is the most common pediatric intraocular malignancy. Although retinoblastoma has become one of the malignant tumors with a good prognosis due to the development of various treatment methods, the rate of eye preservation in severe cases is still low. In addition, chemotherapy and radiotherapy involve the risk of secondary cancer development, and novel therapies that are safe and preserve visual function are strongly needed. The present study revealed that CEP1347, a drug developed for the Parkinson's disease, has a potent growth inhibitory effect on retinoblastoma cells in which p53, a representative tumor suppressor gene, is wild-type and the MDM4 gene, a p53 suppressor gene, is amplified. Furthermore, we found that one of the molecular mechanisms of the inhibitory effect of CEP1347 on retinoblastoma cells is the activation of p53 by suppressing MDM4 expression.

研究分野：眼腫瘍

キーワード：網膜芽細胞腫 CEP1347 MDM4 p53

1. 研究開始当初の背景

網膜芽細胞腫は希少がんではあるが、小児がんの中では最も頻度の高い眼内悪性腫瘍である。現在世界中では、年間 15,000-20,000 人の出生につき 1 人の割合で発症する。無治療では死に至る悪性腫瘍ではあるが、病期に応じてレーザー治療、冷凍凝固療法、放射線治療といった局所治療や、腫瘍全摘を目指した眼球摘出術、全身化学療法などを選択することで、先進国での生存率は 95%以上まで向上した。次なる課題として、患児の長い将来における QOL を維持するために眼球温存が必要と考えられるが、レーザー治療、冷凍凝固療法、放射線療法などの局所療法や全身化学療法のみでは腫瘍の制御が困難な症例においては、二次的な眼球摘出術が必要となり、1980 年代では眼球温存率は 50%以下であった。その後、網膜芽細胞腫細胞に対してメルファランの有効性が基礎実験で明らかとなり、現在では、メルファランの眼動脈注入療法やメルファラン硝子体内注射などが開発され、眼球温存率が約 70%まで改善した。なお、本邦における近年の網膜芽細胞腫の眼球温存率については、網膜芽細胞腫の国際分類 (the International Classification of Retinoblastoma) Stage A から C までの限局した病変では 90%以上と良好な治療成績だが、びまん性播種を認める Stage D では 78%、進行例の Stage E では 54%であり、依然として重症例の眼球温存率は思わしくない。さらに、メルファラン治療の全身的な問題点として、メルファランはアルキル化剤のため二次がん発生のリスクが懸念される。また、眼局所的な問題点として、小児に対するメルファランの局所療法は技術的な難易度が高く、メルファラン投与によって網膜循環障害イベントが起こると網膜に不可逆的なダメージが生じることが報告されている。これらメルファラン治療の問題点をふまえて、眼球の温存ひいては視機能の維持を目標とし、網膜芽細胞腫に対する新たな治療法の開発が求められているが、メルファランを用いた局所療法の開発以降、広く臨床応用されるに至った新規治療法はいまだない。網膜芽細胞腫は希少がんであり臨床試験が難しいことを考慮すると、網膜芽細胞腫に対する新規治療薬開発においては、実臨床で用いられている薬剤や既に安全性が明らかになっている薬剤を本来の対象疾患とは異なる疾患の治療薬として用いる「ドラッグリポジショニング」が有力な方法と考えられる。

本研究において、我々は種々の網膜芽細胞腫細胞を用いて、ヒトに対して安全性情報をもつ小分子化合物の中から網膜芽細胞腫に対して有効な薬剤をスクリーニングしたところ、CEP1347 が正常細胞に影響のない濃度でヒト網膜芽細胞腫細胞株 (Y79、WERI) 増殖を抑制することを確認した。CEP1347 は、パーキンソン病治療薬として開発され血液脳関門を通過する様に設計され、ヒトに対する安全情報の得られている薬剤である。申請者は、CEP1347 が副作用に乏しく、視機能温存可能な、更には二次性発がんも予防可能な新たな分子標的予防薬になり得ると考え、網膜芽細胞腫細胞に対する CEP1347 の有効性を検討した。

2. 研究の目的

- (1) 複数の網膜芽細胞腫細胞株を用いて、CEP1347 による細胞増殖抑制効果が得られるかどうか検証すること
- (2) 網膜芽細胞腫細胞における CEP1347 による細胞増殖抑制の機序について明らかにすること

3. 研究の方法

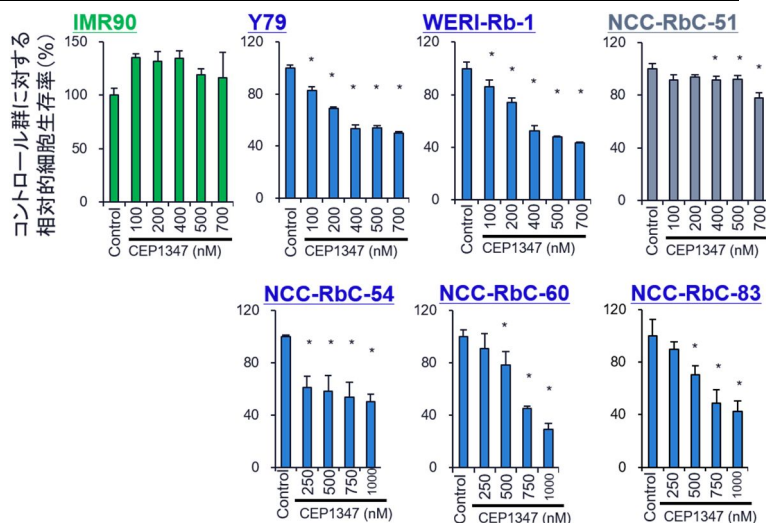
6 種類の網膜芽細胞腫細胞株を用いて CEP1347 による細胞増殖抑制能を WST-8 法やトリパンブルー染色法を用いて検討した。細胞増殖抑制の作用機序について p53 経路を中心にウェスタンブロット法を用いて検討した。毒性比較対照として正常ヒト線維芽細胞株 IMR90 を用いた。

4. 研究成果

(1) CEP1347 による網膜芽細胞腫細胞に対する増殖抑制能の検討

パーキンソン病による神経細胞死をブロックする目的で開発された c-Jun N 末端キナーゼ (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 活性化経路を阻害する薬剤 CEP1347 が、今回検討した 6 株中 5 株の網膜芽細胞腫細胞株において、正常細胞である IMR90 に対して毒性を有しない濃度域で濃度依存的にその増殖を抑制している可能性が明らかとなった。6 つの網膜芽細胞腫細胞株のうち NCC-RbC51 は他の細胞株と比較して CEP1347 感受性が低く、CEP1347 低感受性株であることが示唆された (図 1)。次に WST-8 アッセイ法を用いて得られた結果を異なった手法により検証するため CEP1347 の増殖抑制効果をトリパンブルー染色法により検討した。ここでも、Y79、NCC-RbC-54 の増殖が CEP1347 により抑制されたのに対して、IMR90、NCC-RbC-51 では CEP1347 による有意な増殖抑制効果は認められないか軽度であった。以上の結果より CEP1347 が全てではないが大部分の網膜芽細胞腫細胞株に対して増殖抑制効果を持つことが推測された。

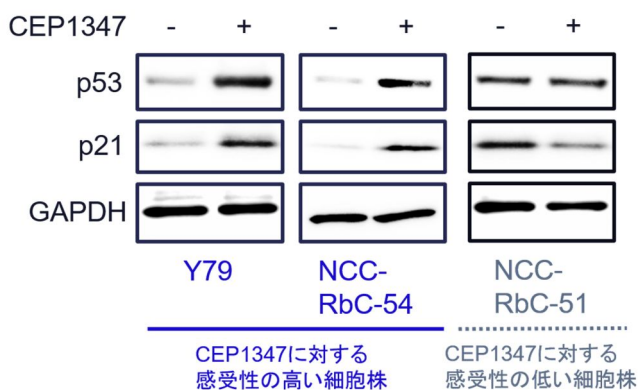
図 1. CEP1347 による網膜芽細胞腫細胞株の増殖抑制の検討



(2) CEP1347 による網膜芽細胞腫に対する細胞増殖抑制機序の検討

CEP1347 による網膜芽細胞腫細胞に対する増殖抑制の機序を理解する目的で、我々は細胞増殖制御への関与が知られる種々の機能性タンパクの発現状態を解析した。その過程で我々は CEP1347 が CEP1347 感受性の網膜芽細胞腫細胞株選択的に p53 の発現を誘導することに気づいた。網膜芽細胞腫では一般的に p53 遺伝子変異は認められないことから、CEP1347 による p53 タンパクの増加により p53 経路が活性化している可能性が考えられた。そこで p53 の活性をモニターするために、p53 によって転写される代表的な標的遺伝子産物であり、かつサイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質として増殖抑制機能を持つ p21 の発現を検討した。その結果 CEP1347 感受性株である Y79 および NCC-RbC-54 では p53 の発現量増加に伴って p21 の発現量が上昇したのに対して、CEP1347 低感受性株 NCC-RbC-51 では p53、p21 のいずれにも発現上昇が見られなかった (図 2)。これらの結果から CEP1347 が p53 経路の活性化を通じて網膜芽細胞腫細胞の増殖を抑制している可能性が示唆された。

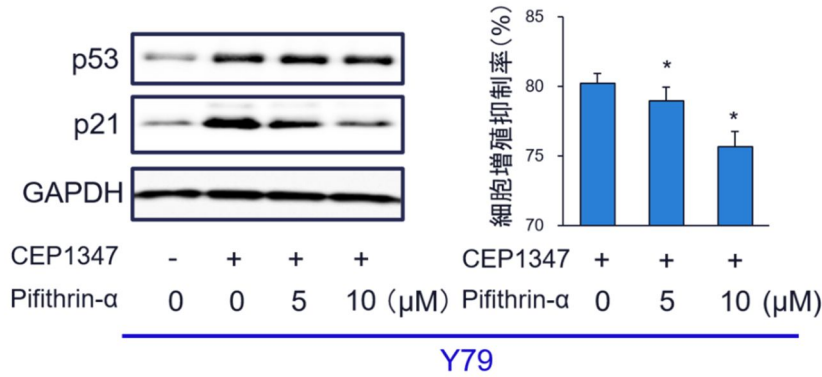
図 2. 網膜芽細胞腫細胞株において CEP1347 が p53 経路に与える影響についての検討



(3) CEP1347 による網膜芽細胞腫細胞増殖抑制の p53 経路依存性に関する検討

CEP1347 による網膜芽細胞腫細胞の増殖抑制が CEP1347 による p53 経路活性化を介するものであるかを明らかにするため、次に我々は p53 の転写活性化能の抑制が CEP1347 による網膜芽細胞腫細胞増殖抑制に及ぼす影響を検討した。用いた網膜芽細胞腫細胞株は遺伝子導入効率が非常に低かったため、本研究では遺伝子ノックダウン法による遺伝学的アプローチの代わりに、p53 の転写活性を阻害する薬剤である Pifithrin- を用いて薬理的に p53 の機能抑制を試みた。CEP1347 は単独では網膜芽細胞腫細胞において p53 発現とともに p21 の発現を誘導したが、Pifithrin- の存在下では p53 発現誘導そのものは阻害されないものの p21 の発現が Pifithrin- の濃度依存的に抑制されたことから、Pifithrin- が p53 の転写活性化能を確かに抑制していることが確認された (図 3 左)。そこで次に Pifithrin- が CEP1347 の増殖抑制効果に与える影響について検討を行った。その結果、Pifithrin- が CEP1347 による網膜芽細胞腫細胞増殖抑制効果を濃度依存的に減弱することが示された (図 3 右)。これらの結果は CEP1347 による網膜芽細胞腫細胞の増殖抑制が、少なくとも部分的には、p53 の機能に依存したものであることを示唆している。

図3. CEP1347の網膜芽細胞腫細胞株に対する増殖抑制のp53依存性についての検討



Y79

(4) CEP1347によるp53活性化機序の検討

我々は CEP1347 がいかなる機序で p53 を活性化するかについて検討を試みた。網膜芽細胞腫では p53 遺伝子自体には変異は見られないが、p53 を負に制御することが知られている MDM4 遺伝子の増幅や多型がしばしば認められ、これによって p53 経路の機能的不活性化がもたらされている。そこで網膜芽細胞腫細胞株における MDM4 の発現を調べたところ、興味深いことに CEP1347 感受性株では MDM4 発現が認められたのに対して、CEP1347 非感受性株である NCC-RbC-51 では MDM4 発現が認められなかった(図4)。そこで次に CEP1347 が網膜芽細胞腫細胞における MDM4 発現に与える影響について検討を行った。その結果、CEP1347 感受性網膜芽細胞腫細胞株において MDM4 の発現は CEP1347 の濃度依存的に抑制され、これとともに p53 の発現レベルが上昇していることが明らかになった。このとき、代表的な p53 抑制因子である MDM2 の発現についても調べたが CEP1347 による MDM2 の発現変化については一定の傾向が見られなかった(図5左)。また CEP1347 低感受性株である NCC-RbC-51 では、検討を行った CEP1347 の濃度域では MDM4 の発現レベルは検出限界以下のままであった(図5左)。次に CEP1347 による MDM4 発現低下が p53 発現レベルの上昇の原因となっている可能性を探るため、両タンパク質の発現の CEP1347 処理時間依存性を検討した。その結果、検討したいずれのタイムポイントにおいても CEP1347 感受性細胞株において MDM4 と p53 の発現レベルが逆相関していることが確認された(図5右)。

図4. 網膜芽細胞腫細胞株におけるMDM4タンパク質発現の検討

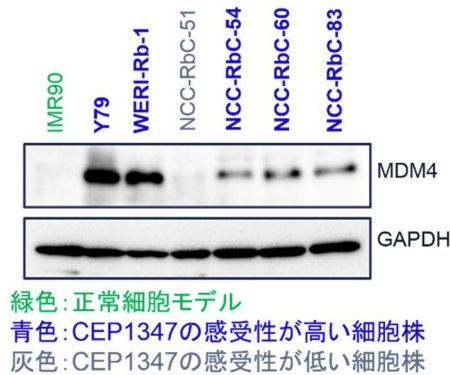
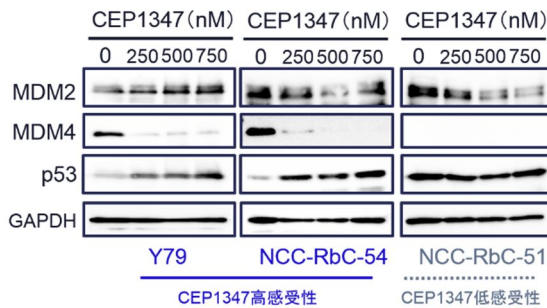
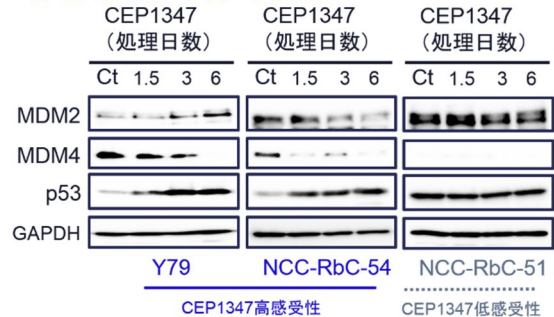


図5. 網膜芽細胞腫細胞株において CEP1347 が MDM4, MDM2, p53 の発現に影響を与える濃度・時間依存性についての検討

濃度依存性に関する検討



時間依存性に関する検討

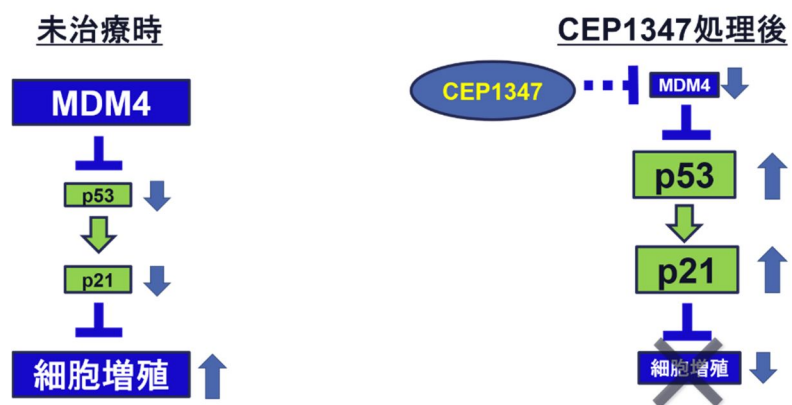


(5) 本研究のまとめ

CEP1347 は p53 野生型かつ MDM4 高発現している網膜芽細胞腫に対して MDM4 の発現抑制

を介して p53 の発現を誘導・活性化することで細胞増殖抑制能を発揮する作用機序をもつことが示唆され、新たな網膜芽細胞腫の治療コンセプトにつながる結果を得ることができた(図 6)。

図 6. 本研究を通して推測された網膜芽細胞腫における CEP1347 の治療メカニズムについて



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 TOGASHI KEITA, OKADA MASASHI, SUZUKI SHUHEI, SANOMACHI TOMOMI, SEINO SHIZUKA, YAMAMOTO MASASHIRO, YAMASHITA HIDETOSHI, KITANAKA CHIFUMI	4. 巻 40
2. 論文標題 Inhibition of Retinoblastoma Cell Growth by CEP1347 Through Activation of the P53 Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4961 ~ 4968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14499	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 Togashi Keita, Nishitsuka Koichi, Hayashi Shion, Namba Hiroyuki, Goto Sakiko, Takeda Yusuke, Suzuki Shuhei, Kato Tomoya, Yamada Yuki, Konno Eriko, Yoshioka Takashi, Yamakawa Mitsunori, Sonoda Yukihiko, Suzuki Tamio, Yamashita Hidetoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Metastatic Orbital Tumor From Breast Ductal Carcinoma With Neuroendocrine Differentiation Initially Presenting as Ocular Symptoms: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	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) 10.3389/fendo.2021.625663	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 Okada Masashi, Suzuki Shuhei, Togashi Keita, Sugai Asuka, Yamamoto Masahiro, Kitanaka Chifumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Targeting Folate Metabolism Is Selectively Cytotoxic to Glioma Stem Cells and Effectively Cooperates with Differentiation Therapy to Eliminate Tumor-Initiating Cells in Glioma Xenografts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11633 ~ 11633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111633	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 Suzuki Shuhei, Yamamoto Masahiro, Sanomachi Tomomi, Togashi Keita, Sugai Asuka, Seino Shizuka, Yoshioka Takashi, Okada Masashi, Kitanaka Chifumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Dexamethasone Sensitizes Cancer Stem Cells to Gemcitabine and 5-Fluorouracil by Increasing Reactive Oxygen Species Production through NRF2 Reduction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 885 ~ 885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life11090885	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 SUZUKI SHUHEI, YAMAMOTO MASAHIRO, SANOMACHI TOMOMI, TOGASHI KEITA, SEINO SHIZUKA, SUGAI ASUKA, YOSHIOKA TAKASHI, OKADA MASASHI, KITANAKA CHIFUMI	4. 巻 41
2. 論文標題 Lurasidone Sensitizes Cancer Cells to Osimertinib by Inducing Autophagy and Reduction of Survivin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4321 ~ 4331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15237	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 Kuramoto Kenta, Yamamoto Masahiro, Suzuki Shuhei, Togashi Keita, Sanomachi Tomomi, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibition of the Lipid Droplet? Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Axis Suppresses Cancer Stem Cell Properties	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 99 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12010099	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 Masahiro, Sanomachi Tomomi, Suzuki Shuhei, Togashi Keita, Sugai Asuka, Seino Shizuka, Sato Atsushi, Okada Masashi, Kitanaka Chifumi	4. 巻 3
2. 論文標題 Gencitabine radiosensitization primes irradiated malignant meningioma cells for senolytic elimination by navitoclax	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	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) 10.1093/oaajnl/vdab148	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 Masahiro, Sanomachi Tomomi, Suzuki Shuhei, Uchida Hiroyuki, Yonezawa Hajime, Higa Nayuta, Takajo Tomoko, Yamada Yuki, Sugai Asuka, Togashi Keita, Seino Shizuka, Okada Masashi, Sonoda Yukihiko, Hirano Hirofumi, Yoshimoto Koji, Kitanaka Chifumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Roles for hENT1 and dCK in gemcitabine sensitivity and malignancy of meningioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	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) 10.1093/neuonc/noab015	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 Suzuki Shuhei, Okada Masashi, Sanomachi Tomomi, Togashi Keita, Seino Shizuka, Sato Atsushi, Yamamoto Masahiro, Kitanaka Chifumi	4. 巻 295
2. 論文標題 Therapeutic targeting of pancreatic cancer stem cells by dexamethasone modulation of the MKP-1/JNK axis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 18328 ~ 18342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.015223	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 Kuramoto Kenta, Yamamoto Masahiro, Suzuki Shuhei, Sanomachi Tomomi, Togashi Keita, Seino Shizuka, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 287
2. 論文標題 Verteporfin inhibits oxidative phosphorylation and induces cell death specifically in glioma stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 2023 ~ 2036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15187	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 Suzuki Shuhei, Yamamoto Masahiro, Togashi Keita, Sanomachi Tomomi, Sugai Asuka, Seino Shizuka, Yoshioka Takashi, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 10
2. 論文標題 In vitro and in vivo anti-tumor effects of brexpiprazole, a newly-developed serotonin-dopamine activity modulator with an improved safety profile	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 3547 ~ 3558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26949	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 Suzuki Shuhei, Yamamoto Masahiro, Sanomachi Tomomi, Togashi Keita, Sugai Asuka, Seino Shizuka, Yoshioka Takashi, Kitanaka Chifumi, Okada Masashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Brexiprazole, a Serotonin-Dopamine Activity Modulator, Can Sensitize Glioma Stem Cells to Osimertinib, a Third-Generation EGFR-TKI, via Survivin Reduction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 947 ~ 947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11070947	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 SANOMACHI TOMOMI、SUZUKI SHUHEI、TOGASHI KEITA、SEINO SHIZUKA、YOSHIOKA TAKASHI、KITANAKA CHIFUMI、OKADA MASASHI、YAMAMOTO MASAHIRO	4. 巻 39
2. 論文標題 Brexiprazole Reduces Survivin and Reverses EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Lung and Pancreatic Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4817 ~ 4828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13667	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 Sanomachi Tomomi、Suzuki Shuhei、Togashi Keita、Sugai Asuka、Seino Shizuka、Okada Masashi、Yoshioka Takashi、Kitanaka Chifumi、Yamamoto Masahiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Spironolactone, a Classic Potassium-Sparing Diuretic, Reduces Survivin Expression and Chemosensitizes Cancer Cells to Non-DNA-Damaging Anticancer Drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1550 ~ 1550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11101550	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 富樫 敬太、林 思音、岡田 雅司、大江 倫太郎、高村 浩、今野 伸弥、難波 広幸、赤羽 梢、西塚 弘一、山川 光徳、北中 千史、山下 英俊
2. 発表標題 眼球摘出に至った脈絡膜悪性黒色腫症例の腫瘍検体の初代培養による細胞株樹立の試み
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富樫敬太、林思音、後藤早紀子、武田祐介、鈴木修平、加藤智也、山田裕樹、紺野恵理子、吉岡孝志、山川光徳、園田順彦、鈴木民夫、西塚弘一、山下英俊
2. 発表標題 眼球突出を契機として原発巣が判明した神経内分泌型乳管癌の眼窩転移の1例
3. 学会等名 第137回山形眼科研究会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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