

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20406028

研究課題名(和文)

日本小児肝がんグループによる小児肝がんの発生動向調査と国際共同研究基盤整備

研究課題名(英文)

Surveillance of current incidence and infrastructure development of international collaboration for childhood liver cancers by Japanese study group for pediatric liver tumor

研究代表者

檜山 英三 (HIYAMA EISO)

広島大学・自然科学研究支援開発センター・教授

研究者番号：00218744

研究成果の概要(和文)：小児肝がんのうち80%以上を占める肝芽腫について欧州(SIOPEL)や北米(COG)を中心に、海外調査を行った。本邦は罹患率が高いが、病理学的に未分化小細胞型が少なかった。副作用では、聴力障害が少ない一方で二次性白血病の発生を認めた。また、治療成績から、標準、中間、高リスク群に分類案を作成し、それぞれへの新たな治療法を提言し、国際共同の小児がん病理分類原案と共通データベース作成し、国際共同研究の基盤整備を行った。

研究成果の概要(英文)：We conducted overseas research, mainly in Europe (SIOPEL) and North America(COG), on cases of hepatoblastoma, which account for over 80% of all pediatric liver tumors. . In Japan, the rate of incidence was higher than in these countries, but the incidence of pathologically small undifferentiated tumors was lower.. According to the outcome of the patients, we stratified the hepatoblastoma patients into three risk groups: standard, intermediate, and high risks and proposed new treatment protocols for each group. We also built a new pathological classification scheme and registration database, to pave the way for international collaboration in infrastructure development for clinical trials.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2009年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2010年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	12,900,000	3,870,000	16,770,000

研究分野：小児腫瘍学

科研費の分科・細目：医歯薬学A・小児外科学

キーワード：癌、医療・福祉、薬剤反応性、トランスレーショナルリサーチ、外科

1. 研究開始当初の背景

小児肝がんは、80%以上が肝芽腫であり、残りが肝硬変を伴わない成人型肝細胞癌である。本邦では、世界に先駆けて小児肝がんの治療成績向上のために日本小児肝癌グループ(JPLT)を結成し、症例を蓄積しつつ、共通の治療ガイドラインを提唱して治療的

研究を行ってきた。近年、本邦では出生数減少に反して登録数が増加して罹患率が明らかに上昇し、欧米でも同様に、低出生体重児の生存率の上昇やWntシグナル活性化の関与が示唆されているが成因は定かではない。その一方で、治療成績は、肝芽腫全体の3年生存率が約70%と上昇し、肝3区域までの限局

した腫瘍（標準リスク群）では 90%近くの生存率が得られ、術前・術後化学療法の有効性が明らかになってきた。一方、肝 4 区域すべてに及んだ腫瘍や遠隔転移のある高リスク群や肝細胞癌の生存率は、未だに不良で、欧米の SIOPEL と北米の COG のグループもほぼ同等の治療成績である。最近、幹細胞移植を併用した大量化学療法により遠隔転移が消失するもの、肝切除不能でも肝移植により完治する例が報告され、高リスク群の治療に光明が見えてきた。しかし、どの研究グループも症例数に限りがあり、確かなエビデンスを得るための臨床試験は単独では困難であり、小児肝がん、特に肝芽腫の発症率が増加していることから、国際的な共同研究体制の確立が急務と考えるに至った。

2. 研究の目的

そこで、この少子化の時代に、罹患数が限られた小児肝がんに対し、その罹患数を把握し、正しい治療へのエビデンスをうるために、小児肝がんの世界的調査を欧州（SIOPEL）や北米（COG）を中心として行い、小児肝がんの罹患数、悪性度、増加している病型、その成因を検討し、国際共同研究による臨床試験にて新たな治療戦略確立をめざす基盤整備を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

本邦では全国で統一した治療ガイドラインによる治療経過を得るとともに、病理標本の中央病理診断を行い、可能な範囲で切除検体を凍結保存しつつ、これらを欧州（SIOPEL）、米国（COG）のグループと共通のデータベースやバンクとして共有できる体制を確立して、以下の検討を行う。

- (1) **罹患率の検討**：北米の COG、欧州の SIOPEL と世界の発生状況を比較検討する。
- (2) **罹患リスク調査**：罹患患者の履歴、特に出生体重、妊娠週数、合併奇形、ウイルス感染など、リスク因子を解明する。
- (3) **臨床病期分類**：3 グループで PRETEXT 分類を基本とした統一分類を作成する。
- (4) **病理分類**：3 グループで病理担当者にて国際共同の病理分類を作成する。
- (5) **リスク分類**：上記から結果と、臨床経過、治療法、予後からリスク分類を行う。
- (6) **リスク別マーカーの選別および治療効果判定**：治療成績と比較検討し、治療効果判定、副作用、晩期合併症、二次がん等の発症状況の評価可能なデータベースを構築する。

4. 研究成果

- (1) **罹患率の検討**：SIOPEL と COG の登録システムと登録状況を検討したところ、欧米に比べ本邦では罹患率が高く、アジア地域と欧米との罹患率の差が求められた。
- (2) **罹患リスク調査**：肝芽腫、肝細胞癌について罹患患者の履歴、特に出生体重、妊娠週数、合併奇形、ウイルス感染など、リスク因子を検討した。肝炎ウイルスと肝細胞癌の因果関係は明らかでなく、低出生体重児で肝芽腫発症リスクは有意に高く、とくにアジアの黄色人種で高い傾向にあった。
- (3) **臨床病期分類**：SIOPEL および JPLT では PRETEXT (Pretreatment Extent of disease) が用いられているが COG では手術術式を加味した分類であり、解析は PRETEXT 分類で行うことで合意した。分類項目の肝外因子についても統一化した。その結果、3 グループとも肝外因子のない PRETEXT1, 2 の早期例が 15% 程度と少数で、PRETEXT3 が数多く、これらの診断法を統一することが第一と考えられた。肝外因子も含めて再検討し、さらに、術前化学療法の効果判定のための POSTEXT (Post-treatment Extent of disease) を提唱し、主に術前 2 クール後の病期判定として使用することとした。
- (4) **病理分類**：病理学的に未分化小細胞型は発生は少ないが、早期例でも予後不良である。国際共同の病理会議で検討したところ、ラドイド腫瘍が混在していることが指摘され、遺伝子解析を行うとともに、国際共同の小児がん病理分類を作成することとなり、その原案を作成した。
- (5) **リスク分類**：予後を 3 グループで検討した結果、SIOPEL、COG とともに肝外進展がない PRETEXT1, 2, 3 は治療成績が 90% であり、肝外進展例や PRETEXT4 では 60-70%、遠隔転移例では 50% 以下であった（図 1, 2）。JPLT も同様の結果であり（図 3）、そこで、今後の臨床研究を行うに際しては、肝外進展がない PRETEXT1, 2, 3 を「標準リスク群」、遠隔転移例を「高リスク群」とし、遠隔転移がないが切除不能例は「中間リスク群」に分類して治療プロトコルを策定することとした。

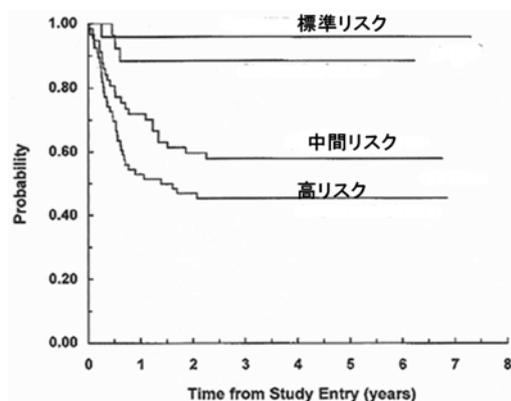


図1：北米（COG）の治療成績

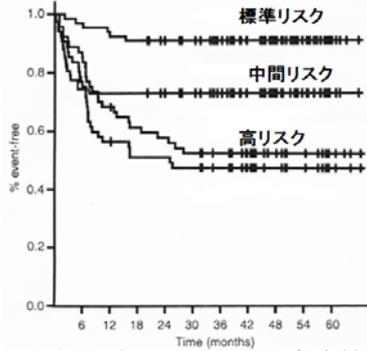


図2：欧州（SIOPEL）の治療成績

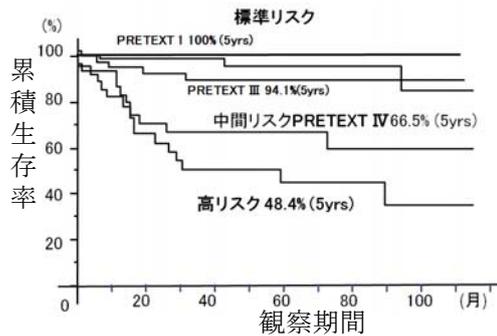


図3：本邦（JPLT2）の治療成績

(6) リスク別マーカーの選別および治療効果判定：調査研究で明らかになったことは、少数であるが病理学的に未分化小細胞型が予後不良であること、初診時の α -フェトプロテイン値がng/ml以下の症例も予後不良であった。年齢では、SIOPELは3才、JPLTは1才以上が予後不良であり、PRETEXT以外のリスク層別因子の解析が明らかになりつつあり、さらに腫瘍の分子生物学的因子の共同解析も行った。その結果、一番染色体短腕の異常のある症例は予後不良であり、その責任遺伝子を解析中である

さらに今後のリスク層別因子の解析などのために、治療効果判定、副作用、晩期合併症、二次がん等の発症状況の評価可能なデータベースとしてCHIC(Childhood Hepatic tumor International Consortium)を立ち上げ、以下の項目についてのデータベースの構築を開始した。

1. Date of enrollment onto the particular Group's study.
2. Patient's birthdate
3. Patient's gender
4. Patients within-group identifier.
5. date of dx
6. Extent of disease at enrollment
7. Stage at diagnosis (COG, GPOH, JPLT)
8. Gender
9. Co-morbidity, Risk Factor
10. AFP at diagnosis
11. Platelet Count at diagnosis

12. Consensus histology
13. date chemotherapy started
14. Chemotherapy received
15. Extent of disease resection by any procedures performed after initial diagnosis up to and including the date of enrollment.
16. Date of recurrence or progression
17. Type of relapse
18. Type of treatment of relapse.
19. Outcome of relapse treatment.
20. Microscopic Positive Surgical Margin
21. Preoperative Spontaneous or traumatic rupture
22. Ototoxicity Grade
23. Date of first diagnosis of a second malignant neoplasm (SMN)
24. IDC-O coding of SMN (cog only)
25. Date of death
26. Final outcome.
27. Date of last FU, if alive and status.

これらのデータに基づき、治療成績から、画像診断、分子診断を含めたリスク分類を再度検討し、標準リスク群、中間リスク群（転移のない切除不能例）、高リスク群（遠隔転移例）への分類基準案を作成した。中間リスク群に対する肝移植について、本邦と欧米との肝移植症例の検討から、肝移植の適応と有効性を明らかにし、さらに移植後の化学療法について提唱した。さらに高リスク群への新たな治療法として、シスプラチンの量を増量した結果とイリノテカンを中心とした新規薬剤の適応を検討したが、本邦では副作用も検討しながら、新規の有効な薬剤選択を行うことが有用と結論した。一方、副作用として、心機能、聴力障害、二次がんなどの調査から、シスプラチンによる聴力障害は本邦に少ない一方で二次性白血病の発生を認め、今後アジアを中心に調査を継続することとした。今後国際共同研究として、小児肝がんの発生、進展の国際的な比較検討、さらに組織型、病期分類、リスク分類、治療効果判定、副作用や晩期合併症の評価法が共通となり、共通データベース作成とともにWeb登録するシステムを構築して国際共同研究の基盤整備を行った。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Hishiki T, Matsunaga T, Sasaski F, Yano M, Ida K, Horie H, Kondo S, Watanabe K, Oue T, Tajiri T, Kamimatsuse A, Ohnuma N, Hiyama E. Outcome of hepatoblastomas

- treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int.* 27(1): 1-8, 2011. 査読有.
2. Shalaby T, Hiyama E, Grotzer MA. Telomere Maintenance as Therapeutic Target in Embryonal Tumours. *Anticancer Agents Med Chem.* 10(3): 196-212, 2010. 査読有.
 3. Oue T, Yoneda A, Uehara S, Yamanaka H, Fukuzawa M. Increased expression of the hedgehog signaling pathway in pediatric solid malignancies. *Journal of Pediatric Surgery.* 45(2): 387-392, 2010. 査読有.
 4. Yamanaka H, Oue T, Uehara S, Fukuzawa M. Forskolin, a Hedgehog signal inhibitor, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in pediatric tumor cell lines. *Molecular Medicine Reports.* 3(1): 133-139, 2010. 査読有.
 5. Hishiki T, Saito T, Terui K, Sato Y, Takenouchi A, Yahata E, Ono S, Nakagawara A, Kamijo T, Nakamura Y, Matsunaga T, Yoshida H. Reevaluation of trkA expression as a biological marker of neuroblastoma by high sensitivity expression analysis-a study of 106 primary neuroblastomas treated in a single institute. *J Pediatr Surg.* 45(12): 2293-2298, 2010. 査読有.
 6. 山岡裕明, 亀井尚美, 檜山英三. 肝芽腫の標準治療. *小児がん.* 47: 25-30, 2010. 査読無.
 7. 上原秀一郎, 楠木重範, 山中宏晃, 上野豪久, 佐藤恵実子, 橋井佳子, 太田秀明, 大植孝治, 福澤正洋. 状態不良により化学療法の減量を行った PRETEXT IV 肝芽腫の 1 切除例. *小児がん.* 4(3): 466-470, 2010. 査読有.
 8. 檜山英三. 小児がんの現状と今後. *日本小児放射線学会雑誌* 26(1): 11-16. 2010. 査読無.
 9. Beiske K, Burchill SA, Cheung IY, Hiyama E, Seeger RC, Cohn SL, Pearson AD, Matthay KK. Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. *Br J Cancer.* 100(10): 1627-1637, 2009. 査読有.
 10. Kamimatsuse A, Matsuura K, Moriya S, Fukuba I, Yamaoka H, Fukuda E, Kamei N, Hiyama K, Sueda T, Hiyama E. Detection of CpG island hypermethylation of caspase-8 in neuroblastoma using an oligonucleotide array. *Pediatr Blood Cancer.* 52(7): 777-783, 2009. 査読有.
 11. Komatsu S, Takenobu H, Ozaki T, Ando K, Koida N, Suenaga Y, Ichikawa T, Hishiki T, Chiba T, Iwama A, Yoshida H, Ohnuma N, Nakagawara A, Kamijo T. Plk1 regulates liver tumor cell death by phosphorylation of TAp63. *Oncogene.* 28(41), 3631-3641, 2009. 査読有.
 12. Kinoshita Y, Souzaki R, Tajiri T, Ieiri S, Taguchi T. A preoperative evaluation for neo-infantile liver tumors using a three-dimensional reconstruction of multidetector row CT. *Oncol Rep.* 21(4): 881-886, 2009. 査読有.
 13. 檜山英三. 小児の固形腫瘍—がん診療 update—. *日本医師会雑誌* 138(特別号 1): 286-288, 2009. 査読無.
 14. Honda S, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Ohira M, Matsunaga T, Yamaoka H, Horie H, Ohnuma N, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. The methylation status of RASSF1A promoter predicts responsiveness to chemotherapy and eventual cure in hepatoblastoma patients. *Int J Cancer.* 123(5): 1117-1125, 2008. 査読有.
 15. Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 371(9619): 1173-1180, 2008. 査読有.
 16. Kinoshita Y, Tajiri T, Souzaki R, Tatsuta K, Higashi M, Izaki T, Takahashi Y, Taguchi T. Diagnostic value of lectin reactive alpha-fetoprotein for neo-infantile hepatic tumors and malignant germ cell tumors-Preliminary Study-. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 30(6): 447-450, 2008. 査読有.
 17. 檜山英三, 谷本圭司, 檜山英三. 日本における遺伝子診療・研究の現状. *腫瘍内科.* 2(5): 433-439, 2008. 査読無.
 18. 津山尚広, 水野初, 原田隆範, 西垣俊太,

升島努, 前田昌子, 檜山英三. タンデムMSによる疾患関連分子マーカーの探索. 臨床化学. 37(4): 410-417, 2008. 査読無.

19. 大植孝治, 山中宏晃, 谷岳人, 上原秀一郎, 米田光宏, 楠木重範, 時政定雄, 橋井佳子, 太田秀明, 福澤正洋. JPLTのプロトコルに従って術前化学療法を施行した新生児肝芽腫の1例. 小児がん. 45(3): 307-311, 2008. 査読無.

[学会発表] (計 25 件)

1. 檜山英三. 小児肝腫瘍に対する治療の現状と将来. 第 40 回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会. 福岡市. 2011 年 2 月 19 日.
2. 上松瀬新, 菱木知郎, 田尻達郎, 渡邊健一郎, 矢野道広, 堀江弘, 井田孔明, 近藤知史, 大植孝治, 佐々木文章, 檜山英三. JPLT2 における高リスク群肝芽腫症例の検討. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪市. 2010 年 12 月 17 日.
3. 菱木知郎, 佐々木文章, 矢野道広, 井田孔明, 堀江弘, 近藤知史, 渡邊健一郎, 大植孝治, 田尻達郎, 檜山英三. 難治性肝芽腫の治療～拡大肝切除・転移巣切除・IVR. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪市. 2010 年 12 月 17 日.
4. 檜山英三, 上松瀬新, 菱木知郎, 田尻達郎, 渡邊健一郎, 矢野道広, 井田孔明, 近藤知史, 大植孝治, 西村真一郎, 堀江弘. 小児肝癌の国際的標準治療法の確立に関する研究. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪市. 2010 年 12 月 17 日.
5. 上田祐華, 上松瀬新, 亀井尚美, 檜山英三. 肝芽腫における B カテニンの転写調節に関する BRG1 および TERT 発現に関する検討. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪市. 2010 年 12 月 17 日.
6. 上野豪久, 野村元成, 正島和典, 吉田寿雄, 長谷川泰浩, 井原欣幸, 高間勇一, 神山雅史, 上原秀一郎, 大植孝治, 橋井佳子, 太田秀明, 近藤宏樹, 長谷川利路, 福澤正洋. 血管内進展きたし α フェトプロテイン高値のまま 生体肝移植を実施した肝芽腫の 2 例. 第 26 回日本小児がん学会学術集会. 大阪, 2010 年 12 月 17 日.
7. Hiyama E, Kamimatsuse A, Kamei N, Watanabe K, Hishiki T, Tajiri T, Ida K, Yano M, Kondo S, Sasaki F, Horie H, Ounuma N. Outcome of Hepatoblastoma Treated with the JPLT-2 Protocol from the Experience of JPLT (Study Group for Pediatric Liver Tumor) Study. SIOP2010. Boston, USA. October 21, 2010.

8. 上松瀬新, 菱木知郎, 亀井尚美, 田尻達郎, 渡邊健一郎, 矢野道広, 堀江弘, 井田孔明, 近藤知史, 大植孝治, 佐々木文章, 大沼直躬, 檜山英三. 小児がん治療における小児外科の役割 小児肝芽腫に対する JPLT-2 プロトコルの治療成績. 第 47 回日本小児外科学会学術集会, 名古屋, 2010 年 6 月 17 日.
9. Hiyama E, Kamimatsuse A, Kamei N, Watanabe K, Hishiki T, Tajiri T, Ida K, Yano M, Kondo S, Sasaki F. Japanese Study for pediatric Liver Tumor. Cisplatin plus pirarubicin chemotherapy and combination ifomide, etoposide, pirarubicin, and carboplatin chemotherapy for hepatoblastoma. ASCO 10th Annual Meeting. Chicago. June 4, 2010.
10. 上原秀一郎, 大植孝治, 山中宏晃, 上野豪久, 楠木重範, 橋井佳子, 太田秀明, 福澤正洋. 心不全により全身状態不良であった PRETEXT IV 肝芽腫の 1 新生児例. 第 25 回小児がん学会. 浦安. 2009 年 11 月 27 日.
11. Que T, Yoneda A, Uehara S, Yamanaka H, Fukuzawa M. Increased expression of the hedgehog signaling pathway in pediatric solid malignancies. 56th British Association of Paediatric Surgeons, Graz, Austria. June 18. 2009.
12. Hiyama E. JPLT studies. SIOPEL Meeting 2009. Munich, Germany, March 3, 2009.
13. 檜山英三. 小児悪性固形腫瘍の最近のトピックス. 第 37 回青森小児血液・腫瘍研究会. 青森市. 2009 年 2 月 28 日.
14. 宗崎良太, 田尻達郎, 田中 桜, 木下義晶, 古賀友紀, 住江愛子, 松崎彰信, 原寿郎, 田口智章. 2008 年に経験した肝芽腫 PRETEXT III の 4 例. 第 38 回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会. 福岡. 2009 年 2 月 28 日.
15. 大植孝治, 上原秀一郎, 山中宏晃, 福澤正洋, 楠木重範, 太田秀明. 全身状態不良のため JPLT のプロトコルが施行不能であった PRETEXT4 肝芽腫の 1 例. JPLT 研究会. 東京, 2009 年 1 月 31 日.
16. 宗崎良太, 田尻達郎, 田中桜, 木下義晶, 古賀友紀, 住江愛子, 松崎彰信, 原寿郎, 田口智章. JPLT08 登録 PRETEXT III の 4 例. JPLT 研究会 2009. 東京. 2009 年 1 月 31 日.
17. 山岡裕明, 檜山英三, 田尻達郎, 渡邊健一郎, 矢野道広, 菱木知郎, 堀江弘, 井田孔明, 近藤知史, 西村真一郎, 大植孝治, 佐々木文章. 守る会助成課題 小児

肝癌の国際的標準治療法の確立に関する研究：治療成績向上と晩期障害軽減を目指して. 第 24 回日本小児がん学会. 千葉市 2008 年 11 月 14 日.

18. 金子安比古, 本多昌平, et al. Duplication of paternal IGF2, loss of maternal IGF2 imprinting or P3 hypomethylation occurs in most hepatoblastomas. 第 67 回日本癌学会総会. 名古屋市. 2008 年 10 月 28 日.
19. 檜山英三. 小児がん診療の最前線. 呉共済病院オープンカンファレンス. 広島県呉市. 2008 年 10 月 16 日.
20. Hiyama E, Yamaoka H, Nishimura S, Hishiki T, Hiyama K, Sasaki F, Horie H, Ohnuma N. Effectiveness and complications of treatment for childhood liver tumors – from the experience of JPLT(Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor)study. EHRlich II -2nd World Conference on Magic Bullets Celebrating the 100th Anniversary of the Nobel Prize Award of Paul Ehrlich. Nürnberg, Germany, October3, 2008.
21. 檜山桂子, Arfin M, 麓祥一, 谷本圭司, 檜山英三, 西山正彦. 成人固形がん：テロメラーゼ陽性”幹細胞”からの発がん機構. 第 26 回日本ヒト細胞学会学術集会. 東京都. 2008 年 8 月 30 日.
22. Que T, Yoneda A, Uehara S, Yamanaka H, Fukuzawa M. Increased expression of multi-drug resist associated genes after chemo therapy in peditric solid malignancies. 55th British Association of Paediatric Surgeons, Salamanca. Spain. July2, 2008.
23. 山岡裕明, 檜山英三, 鬼武美幸, 小野厚, 西村真一郎, 小林正夫, 末田泰二郎. Beckwith-Wiedemann 症候群に発症した肝芽腫の 1 例. 第 48 回中国四国小児がん研究会. 香川県. 2008 年 4 月 7 日.

[図書] (計 3 件)

1. Hiyama E, Hiyama K Shay JW. Telomeres and Telomerase in Cancer. Humana Press. 3-21, 2009.
2. Hiyama E, Hiyama K. Humana Press. Regulatory Networks in Stem Cell. 123-133, 2009.
3. Hiyama E, Hiyama K. Clinical application of molecular diagnosis in cancer, radiation effect, and human diseases. Humana Press. 220, 2009.

[その他]

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/eiso/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

檜山 英三 (HIYAMA EISO)

広島大学・自然科学研究支援開発センター・教授

研究者番号：00218744

(2) 研究分担者

田尻 達郎 (TAJIRI TATSURO)

九州大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80304806

大植 孝治 (OUE TAKAHARU)

大阪大学・医学研究科・助教

研究者番号：50314315

上松瀬 新 (KAMIMATSUSE ARATA)

広島大学・病院・病院助教

研究者番号：90569881

(H21→)

菱木 知郎 (HISHIKI TOMORO)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：00375776

井田 孔明 (IDA KOUMEI)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60313128

山岡 裕明 (YAMAOKA HIROAKI)

広島大学・病院・講師

研究者番号：90314315

(H20→H21)

西村 真一郎 (NISHIMURA SHINICHIRO)

広島大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：00228222

(H20→H21)

(3) 連携研究者

近藤 知史 (KONDO SATOSHI)

名古屋市立大学・医学研究科・講師

研究者番号：50234935

渡邊 健一郎 (WATANABE KENICHIRO)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：20324634

矢野 道広 (YANO MICHIHIRO)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：40321997