

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07394

研究課題名(和文)胆管癌の抗癌剤治療抵抗性に関わる候補分子Clusterinの機能解析と治療応用

研究課題名(英文)Functional analysis and therapeutic application of clusterin, a candidate gene involved in resistance to anticancer agents in cholangiocarcinoma

研究代表者

村上 和成 (Murakami, Kazunari)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：00239485

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)：個々の患者から樹立した癌オルガノイドは、抗癌剤感受性を予測する重要なツールとなりうる。我々は胆汁由来の胆管癌オルガノイドの樹立を試みた。本研究期間中に68症例の胆管癌患者から胆汁を採取して、うち60症例でオルガノイド樹立に成功した。遺伝子解析の結果、15%の症例でKRAS変異を、55%でTP53変異を認めた。樹立したオルガノイドは癌オルガノイドに加えて正常胆管上皮由来のオルガノイドを含んでいることが示唆されたため、癌オルガノイドを濃縮する方法を探索した。その結果、培養の継代や免疫不全マウスへの移植に加えて、TP53変異を有する症例についてはMDM2阻害剤の添加が有用であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

診断目的で採取した胆汁を用いて胆管癌オルガノイドを樹立する方法は、従来の生検組織や手術検体から樹立する方法に比べて、非侵襲的であり、手術不能な進行癌症例にも適用される。また、同一患者から経時的に癌オルガノイドを樹立することができるため、癌の進展に伴う悪性形質の変化やその原因となるドライバー遺伝子の検索に有用である。今後、抗癌剤や分子標的治療薬の感受性を予測するための体外診断ツールとして臨床応用され、胆管癌患者の治療成績の改善に寄与することを期待する。

研究成果の概要(英文)：Patient-derived tumor organoids have considerable potential as an in vitro diagnostic tool for drug susceptibility testing. We investigated whether bile collected for diagnostic purposes could be a potential source for the establishment of biliary cancer organoids. Among 68 cases of biliary cancer, we successfully generated 60 bile-derived organoids (BDOs) from individual patients. They also harbored mutations in KRAS and TP53 at frequencies of 15% and 55%, respectively. To enrich the cancer organoids by removing contaminated noncancerous components of BDOs, we attempted to verify the effectiveness of 3 different procedures, including repeat passage, xenografting, and selection with an MDM2 inhibitor for TP53 mutation-harboring BDOs. By monitoring the sequence and expression of mutated TP53, we found that all these procedures successfully enriched the cancer organoids.

研究分野：人体病理学

キーワード：抗癌剤抵抗性 胆管癌 胆汁 オルガノイド

1. 研究開始当初の背景

胆管癌は予後不良な癌の一つで、5年生存率は20%程度に留まる。その理由として、

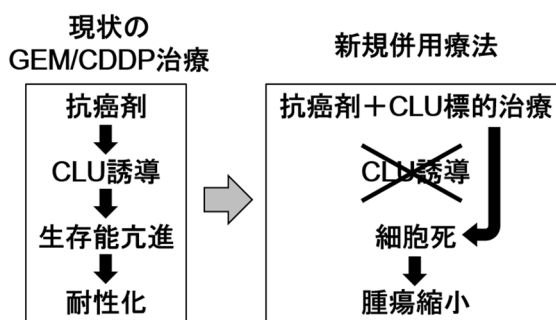
- 早期に浸潤癌に進展するため、根治切除術の適応になる症例が少ないこと
- 既存の抗癌剤が奏功する症例が少ないこと

が挙げられる。したがって、胆管癌の治療成績や予後を改善するためには早期診断法の確立に加えて、抗癌剤耐性化の分子メカニズムを明らかにすることが重要である。

これまで私たちは、膵癌が進展する際に Dual-specificity phosphatase 4 (DUSP4)の欠失に伴う MAPキナーゼパスウェイの活性化が重要であることを報告した (Cancer Res. 2016)。これに基づき MAPキナーゼパスウェイを標的とした治療の有効性を検証したが、膵癌細胞は早期に治療抵抗性を示す結果となった。そこで治療抵抗性に関する分子を探索したところ Clusterin (CLU)が同定された。CLUは治療によって発現誘導される癌細胞の生存能を増強していること、さらに、CLUの発現抑制により治療効果が回復することを見出した (Cancer Sci. 2023)。

CLUは抗アポトーシス活性を有するストレス関連分子シャペロンである。平常時には発現は低レベルに抑えられているが、ストレスを受けると発現が増強して細胞死からの回避に寄与する。

膵癌治療に用いられるゲムシタピン (GEM) やシスプラチン (CDDP) の投与時にも発現が亢進することが報告されている。私たちはこれらの知見を踏まえ、GEM/CDDPが標準治療となっている胆管癌においてもその治療抵抗性にCLUが関与しているという仮説を立て、右図のような新規併用療法の確立を目標として本研究を企画した。既に予備実験で、胆管癌切除検体ではCLUの発現が亢進していること、胆管癌細胞株でもCLUの発現が亢進していることを確認している。



2. 研究の目的

「なぜ GEM/CDDP 治療は胆管癌に効かないのか？」この問いに対する答えとしてこれまでいくつかの研究結果が報告されているが、未だ臨床応用に至ったものはない。私たちは本研究で、膵癌研究で見出した治療抵抗性関連分子 CLU が胆管癌においても発現・機能していることを確認して、その発現状況、機能的意義、治療応用性について検証する。

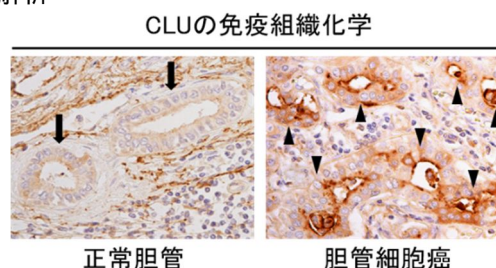
具体的な目的は以下の3点である。

- (1) ヒト胆管癌における CLU の発現レベルと臨床病理学的因子との相関を解析する。
- (2) 胆管癌細胞における CLU の機能を明らかにして標的治療の可能性を検討する。
- (3) CLU 標的治療の動物実験モデルを確立してその有効性を検証する。

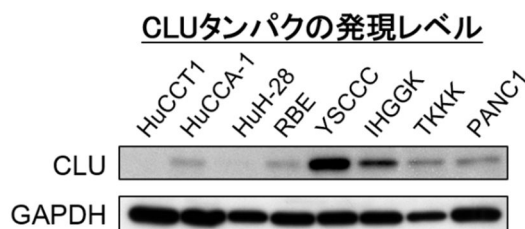
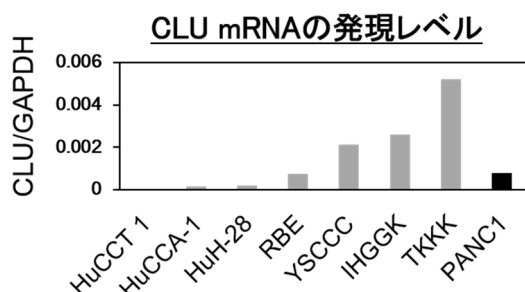
3. 研究の方法

(1) 胆管癌組織・細胞株における CLU 発現レベルの解析

ヒト胆管癌組織における CLU 発現レベルを免疫組織化学で確認する。既に当大学附属病院で胆管癌切除術を施行された34例の組織ブロックを用いた CLU の免疫組織化学を施行済みである。CLUは、正常胆管上皮ではごく弱い発現レベルであったのに対し (右図黒矢印)、胆管癌上皮では腺管上皮の内腔側表層に強く発現していた (右図黒矢頭)。今後、CLU 発現レベルと、臨床病理学的因子および術後化学療法の有効性との相関について検討する。



胆管癌細胞株7株 (および陽性対照として膵癌細胞株 PANC-1) について CLU の発現をリアルタイム PCR 法 (下左図) および Western blot 法 (下右図) で確認している。



CLU 発現膵癌細胞株である PANC1 と比較すると、半数以上の胆管癌細胞株で高レベルの CLU mRNA およびタンパクの発現を認めた。今後、細胞株数を増やして、CLU の発現レベルとドライバー遺伝子 (TP53 や PTEN, KRAS, BRAF, SMAD4, PIK3CA など) の変異や発現異常との関連性を調べる。

(2) CLU 発現の機能的意義の解明と標的治療法の確立

[CLU の機能解析] 胆管癌細胞株を用いて CLU の治療抵抗性への関与を検証する。

CLU 高発現細胞株に対して siRNA を用いたノックダウン法で CLU 発現を抑制して、増殖能 (MTS 法) や浸潤能 (Boyden chamber 法)、生存能 (アポトーシス解析)、細胞周期 (FACS 解析) への影響を調べる。

CLU 低発現細胞株にレンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入で一過性に CLU 発現レベルを亢進させ、細胞形質への影響を検証する。

GEM/CDDP の添加による CLU 発現誘導の程度と、発現誘導された CLU をノックダウンにすることによる GEM/CDDP の薬効性の変動についても検討する。

[CLU 標的治療] ヒト胆管癌細胞移植モデルを用いて CLU 標的治療法の有効性を検証する。

CLU shRNA 配列を pTRIPZ ベクター (Thermo Fisher) に挿入して、ドキシサイクリン誘導下で CLU shRNA を発現するプラスミドを構築する。これを胆管癌細胞株に導入して、ドキシサイクリン誘導性に CLU の発現が低下する細胞株を樹立する。

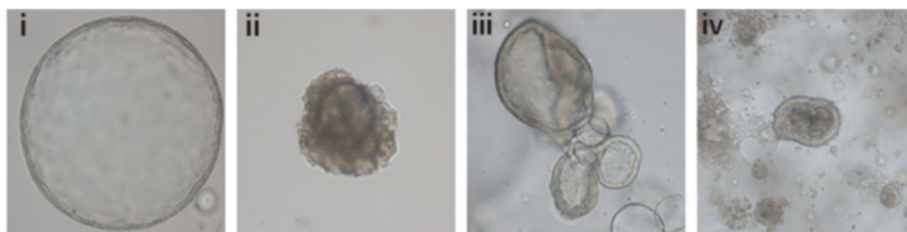
この細胞株を免疫不全マウスに移植する。細胞が生着して腫瘍を形成した後に、ドキシサイクリンを投与して、CLU 発現低下に伴う腫瘍の大きさ、転移巣形成、生存期間の変化などを観察する。

この移植モデルを用いて、GEM/CDDP 治療と CLU 発現低下の併用による抗腫瘍効果を検証する。

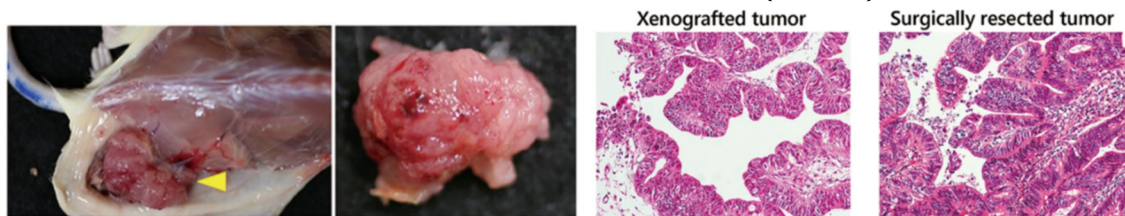
4. 研究成果

まず胆管癌細胞株 7 株のうち CLU を高発現している 1 細胞株について、siRNA を用いて CLU の発現レベルを抑制し細胞形質への影響を調べた。その結果、CLU の発現抑制は胆管癌細胞の増殖・浸潤・生存能に有意な変化をもたらさないことがわかった。また、GEM や CDDP に対する感受性も変動しなかった。さらに CLU 低発現細胞株 1 株にレンチウイルスを用いて CLU を一過性発現しても細胞形質に変化はなかった。以上の結果から、胆管癌における CLU 発現の意義を手持ちの 7 細胞株で検証するのは難しいと考えた。

そこで、新たな胆管癌の組織培養系を樹立するため、本学倫理委員会の承認を得た後に、胆管癌のオルガノイド培養を開始した。本研究期間中に 68 症例の胆管癌患者から胆汁を採取して、胆汁由来胆管癌オルガノイドの樹立を試みた。うち 60 症例でオルガノイド樹立に成功した (下図) 。



8 例の不成功例はいずれも胆管にステントが留置された症例であり、胆管炎合併に伴う細菌のコンタミネーションが原因であった。成功例のうち 40 例については樹立したオルガノイドを免疫不全マウスに移植して腫瘍形成能と浸潤・転移能、癌悪液質の有無等について調べたところ、16 例の胆汁由来オルガノイドにおいて移植したマウスで腫瘍形成を認めた (下左図)。うち 5 例では病理学的解析により明らかな胆管癌であることが確認できた (下右図) 。



また、移植前後のオルガノイドからゲノム DNA を抽出して、いくつかのがん関連遺伝子についてターゲットシーケンスを施行した。Kras 遺伝子や TP53 遺伝子の検索から、移植後のオルガノイドではそれらの遺伝子の機能的変異を有する癌細胞の割合が顕著に増えていることを確認した。この結果は、胆汁由来オルガノイドには癌および正常胆管上皮由来のオルガノイドが混在することを示している。われわれは癌オルガノイドを濃縮する方法として、免疫不全マウスへの移植や、長期の継代培養、あるいは p53 変異を有する症例については MDM2 阻害剤の添加が有用であることを示した (Lab. Invest. 2023) 。

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 8件）

1. 著者名 Sugano K, Stuart J, Spechler, Emad M El-Omar, Kenneth E L McColl, Takubo K, Gotoda T, Fujishiro M, Iijima K, Inoue H, Kawai T, Kinoshita Y, Miwa H, Mukaisho K, Murakami K, Seto Y, Tajiri H, Bhatia S, Myung-Gyu Choi, Rebecca C Fitzgerald, Kwong Ming Fock, Khean-Lee Goh, Peter Malfertheiner etc.	4. 巻 71(8)
2. 論文標題 Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 1488-1514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2022-327281	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 Sagami Ryota, Sato Takao, Mizukami Kazuhiro, Motomura Mitsuteru, Okamoto Kazuhisa, Fukuchi Satoshi, Otsuka Yuichiro, Abe Takashi, Ono Hideki, Mori Kei, Wada Kurato, Iwaki Tomoyuki, Nishikiori Hidefumi, Honda Koichi, Amano Yuji, Murakami Kazunari	4. 巻 12
2. 論文標題 Diagnostic Strategy of Early Stage Pancreatic Cancer via Clinical Predictor Assessment: Clinical Indicators, Risk Factors and Imaging Findings	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 377 ~ 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics12020377	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 Ozaka Sotaro, Kobayashi Takashi, Mizukami Kazuhiro, Murakami Kazunari	4. 巻 28
2. 論文標題 COVID-19 vaccination and liver disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 6791 ~ 6810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v28.i48.6791	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 Kinoshita K, Tsukamoto Y, Hirashita Y, Fuchino T, Kurogi S, Uchida T, Nakada C, Matsumoto T, Okamoto K, Motomura M, Fukuchi S, Sagami R, Nagai T, Gotoh Y, Fukuda K, Ogawa, Mizukami K, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Moriyama M, Hijiya N	4. 巻 103
2. 論文標題 Efficient Establishment of Bile-Derived Organoids From Patients With Biliary Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 100105 ~ 100105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.labinv.2023.100105	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 Tsukamoto Y, Kurogi S, Shibata T, Suzuki K, Hirashita Y, Fumoto S, Yano S, Yanagihara K, Nakada C, Mieno F, Kinoshita K, Fuchino T, Mizukami K, Ueda Y, Etoh T, Uchida T, Hanada T, Takekawa M, Daa T, Shirao K, Hironaka S, Murakami K, Inomata M, Hijiya N, Moriyama M	4. 巻 102
2. 論文標題 Enhanced phosphorylation of c-Jun by cisplatin treatment as a potential predictive biomarker for cisplatin response in combination with patient-derived tumor organoids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1355 ~ 1366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-022-00827-2	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 Amada K, Hijiya N, Ikarimoto S, Yanagihara K, Hanada T, Hidano S, Kurogi S, Tsukamoto Y, Nakada C, Kinoshita K, Hirashita Y, Uchida T, Shin T, Yada K, Hirashita T, Kobayashi T, Murakami K, Inomata M, Shirao K, Aoki M, Takekawa M, Moriyama M	4. 巻 114
2. 論文標題 Involvement of clusterin expression in the refractory response of pancreatic cancer cells to a MEK inhibitor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2189 ~ 2202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15735	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 Sagami Ryota, Yamao Kentaro, Nakhodo Jun, Minami Ryuki, Tsurusaki Masakatsu, Murakami Kazunari, Amano Yuji	4. 巻 13
2. 論文標題 Pre-Operative Imaging and Pathological Diagnosis of Localized High-Grade Pancreatic Intra-Epithelial Neoplasia without Invasive Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 945 ~ 945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13050945	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 Kurogi Shusaku, Hijiya Naoki, Hidano Shinya, Sato Seiya, Uchida Tomohisa, Tsukamoto Yoshiyuki, Nakada Chisato, Yada Kazuhiro, Hirashita Teijiro, Inomata Masafumi, Murakami Kazunari, Takahashi Naohiko, Kobayashi Takashi, Moriyama Masatsugu	4. 巻 88
2. 論文標題 Downregulation of ZNF395 Drives Progression of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma through Enhancement of Growth Potential	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathobiology	6. 最初と最後の頁 374 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000514593	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 Hidano Shinya, Mizukami Kazuhiro, Yahiro Takaaki, Shirakami Kohei, Ito Hideyuki, Ozaka Sotaro, Ariki Shimpei, Saechue Benjawan, Dewayani Astri, Chalalai Thanyakorn, Soga Yasuhiro, Goto Mizuki, Sonoda Akira, Ozaki Takashi, Sachi Nozomi, Kamiyama Naganori, Nishizono Akira, Murakami Kazunari, Kobayashi Takashi	4. 巻 74
2. 論文標題 Analysis of the prevalence and species of Anisakis nematode in Sekisaba, Scomber japonicus caught in coastal waters off Saganoseki, Oita in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 387 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.859	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 Kawahara Yoshinari, Hirashita Yuka, Tamura Chikako, Kudo Yoko, Sakai Kumiko, Togo Kazumi, Fukuda Kensuke, Matsunari Osamu, Okamoto Kazuhisa, Ogawa Ryo, Mizukami Kazuhiro, Okimoto Tadayoshi, Kodama Masaaki, Murakami Kazunari	4. 巻 25
2. 論文標題 Helicobacter pylori infection modulates endogenous hydrogen sulfide production in gastric cancer AGS cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Helicobacter	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/hel.12732	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 Wada Yasuhiro, Kushima Ryoji, Kodama Masaaki, Fukuda Masahide, Fukuda Kensuke, Okamoto Kazuhisa, Ogawa Ryo, Mizukami Kazuhiro, Okimoto Tadayoshi, Murakami Kazunari	4. 巻 477
2. 論文標題 Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after Helicobacter pylori eradication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 489 ~ 496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02805-9	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 Nakada Chisato, Hijiya Naoki, Tsukamoto Yoshiyuki, Yano Shinji, Kai Tomoki, Uchida Tomohisa, Kimoto Mami, Takahashi Mika, Daa Tsutomu, Matsuura Keiko, Shin Toshitaka, Mimata Hiromitsu, Moriyama Masatsugu	4. 巻 251
2. 論文標題 A transgenic mouse expressing miR-210 in proximal tubule cells shows mitochondrial alteration: possible association of miR-210 with a shift in energy metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 12 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5394	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 Ratsada Praphasawat, Hijiya Naoki, Hidano Shinya, Tsukamoto Yoshiyuki, Nakada Chisato, Uchida Tomohisa, Kobayashi Takashi, Moriyama Masatsugu	4. 巻 528
2. 論文標題 DUSP4 is involved in the enhanced proliferation and survival of DUSP4-overexpressing cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 586 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.140	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 Hirashita Teijiro, Hirashita Yuka, Iwashita Yukio, Endo Yuichi, Kiyonaga Maki, Matsumoto Shunro, Hijiya Naoki, Moriyama Masatsugu, Murakami Kazunari, Inomata Masafumi	4. 巻 4
2. 論文標題 S6 ribosomal protein phosphorylation is associated with malignancy of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 571 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12367	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10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村上和成
2. 発表標題 H. pyloriと胃炎と胃癌
3. 学会等名 JDDW 2022 第30回日本消化器関連学会週間 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上和成
2. 発表標題 ピロリ除菌後胃癌、未感染胃癌の問題点と研究
3. 学会等名 GI Week2022 日本消化管学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上和成
2. 発表標題 「がん予防を学ぶ」_ 胃がん
3. 学会等名 第28回日本がん予防学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上和成
2. 発表標題 日本消化器病学会における新専門医制度の取り組み
3. 学会等名 JDDW2021 日本消化器関連学会週間（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上和成
2. 発表標題 Helicobacter pylori除菌後胃癌・未感染胃癌の現況と課題
3. 学会等名 第17回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兒玉雅明
2. 発表標題 萎縮_内視鏡と組織の比較
3. 学会等名 第27回日本ヘリコバクター学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上和成
2. 発表標題 Gastric cancer risk assessment by Kyoto classification of gastritis and features of gastric cancer after eradication
3. 学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 泥谷 直樹
2. 発表標題 胆道・膵臓腫瘍の遺伝子異常と病理診断 膵癌の進展に関わるゲノム異常とシグナルパスウェイ
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒木 秀作
2. 発表標題 ZNF395の発現低下は膵癌の増殖能亢進と進展に寄与する
3. 学会等名 第79回日本癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 兒玉雅明
2. 発表標題 H. pylori 除菌後発見の高分化および未分化型各胃癌における遺伝子変異を含む臨床病理学的特徴の比較
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020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
研究分担者	守山 正胤 (Moriyama Masatsugu) (90239707)	大分大学・医学部・客員研究員 (17501)	
研究分担者	泥谷 直樹 (Hijiya Naoki) (80305036)	大分大学・医学部・准教授 (17501)	
研究分担者	兒玉 雅明 (Kodama Masaaki) (20332893)	大分大学・福祉健康科学部・教授 (17501)	
研究分担者	沖本 忠義 (Okimoto Tadayoshi) (90381037)	大分大学・医学部・准教授 (17501)	

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