

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07419

研究課題名(和文) 早期中皮腫のゲノム異常と臨床病理学的特性の包括的理解：中皮腫発生と病態の解明

研究課題名(英文) Comprehensive understanding of genomic abnormalities and clinicopathological characteristics of early mesothelioma: Elucidation of oncogenesis and pathogenesis of mesothelioma

研究代表者

辻村 亨 (Tsujiura, Tohru)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：20227408

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)：早期中皮腫の発生には、BAP1変異を起点、CDKN2Aホモ接合性欠失を起点、これら以外のゲノム異常を起点とするものがある。遺伝子発現プロファイル解析により、BAP1-KO中皮細胞で発現が増強するアノキス耐性誘導因子Xを見出した。BAP1変異中皮細胞が胸水中に浮遊してもアポトーシスに陥らないように制御されている可能性がある。BAP1 lossを有する前浸潤性中皮腫患者の初診から5年後の浸潤性中皮腫検体を用いて全エクソームシーケンシング解析すると、BAP1遺伝子以外に細胞周期に関与するMAG12遺伝子にも変異が見出された。MAG12は浸潤性中皮腫への進展に関与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期中皮腫の発生には複数の発がん機構があることが示された。BAP1変異は中皮細胞にアノキス耐性を誘導している可能性があり、それを担う候補分子としてアノキス耐性誘導因子Xを見出している点に学術的意義がある。前浸潤性中皮腫から浸潤性中皮腫への進展に関与する候補分子は、中皮腫の治療開発に繋がる可能性があり、中皮腫患者への福音になると期待される点に社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Early mesothelioma arises from BAP1 mutation, CDKN2A homozygous deletion, and genomic abnormalities other than BAP1 and CDKN2A. By gene expression profile analysis of BAP1-KO mesothelial cells, an anoikis resistance inducing factor X, whose expression is enhanced in BAP1-KO mesothelial cells, was found. Mesothelial cells possessing BAP1 mutation may be regulated to prevent apoptosis even if they float in pleural effusion. Whole-exome sequencing analysis of invasive mesothelioma specimens 5 years after the first medical examination of a patient with preinvasive mesothelioma possessing BAP1 loss revealed mutations in the MAG12 gene, which is involved in the cell cycle, in addition to the BAP1 gene. MAG12 may be involved in the progression of preinvasive mesothelioma to invasive mesothelioma.

研究分野：医歯薬学

キーワード：早期中皮腫 ゲノム異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性中皮腫はアスベスト曝露に起因して発生する難治性腫瘍であり、最初の症候は胸水貯留である。これまでに胸腔内を増殖・進展した進行症例を対象としてゲノム解析が行われ、CDKN2A/p16 欠失、BAP1 変異、NF2 変異などのゲノム異常が報告された。最近、胸部 CT で胸膜に有意な所見を認めなくても胸水細胞診で中皮腫を否定できない場合には積極的に胸膜生検が行われ、異型中皮細胞の増殖が胸膜の表面や浅層に留まる症例が見出されている。しかし、早期中皮腫においてどのようなゲノム異常が中心的役割を果たすのか、複数の発がん機構があるのか、明らかにされていない。MTAP は CDKN2A/p16 と同様に 9p21 領域に存在するがん抑制遺伝子であり、中皮腫において CDKN2A/p16 と共欠失する。MTAP 免疫染色を行うと、CDKN2A/p16 ホモ接合性欠失を有する中皮腫では 74% に MTAP 蛋白の発現消失を認めるが、欠失を認めない中皮腫では全例に MTAP 蛋白の発現が保持されることから、MTAP 免疫染色は CDKN2A/p16-FISH の代替法となっている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、最近、遭遇する機会が増えている早期中皮腫に焦点を当てて、中皮腫の発生機序および病態を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 免疫染色

胸水セルブロックの細胞および胸膜生検の組織を対象に、マウスモノクローナル BAP1 抗体 (C-4) およびマウスモノクローナル MTAP 抗体 (clone 2G4) を用いて免疫染色を行った。核に発現消失を認める場合に BAP1 loss、細胞質に発現消失を認める場合に MTAP loss と判定した。

(2) BAP1 ノックアウト中皮細胞

pLenti-U6-BAP1 sgRNAsFFV-Cas9-2A-Puro 由来のレンチウイルス粒子を中皮細胞にトランスダクションし、BAP1 遺伝子をノックアウト(KO)する中皮細胞 (BAP1-KO 中皮細胞) を樹立した。対照細胞の作製には、pLenti-U6-control sgRNA-SFFV-Cas9-2A-Puro 由来のレンチウイルス粒子をトランスダクションした (sgControl 中皮細胞)。

(3) 遺伝子発現

BAP1-KO 中皮細胞および sgControl 中皮細胞から RNA を抽出し、遺伝子発現プロファイルを SurePrint G3 Human GE v3 8x60K Microarray (Agilent Technologies) により取得して比較検討した。

(4) アノキス抵抗

1% ウシ胎仔血清を含む培地で BAP1-KO 中皮細胞および sgControl 中皮細胞を培養した後、トリパンブルー染色で生細胞数をカウントし、それぞれのアノキス抵抗性 (耐性) について評価した。

(5) スフェロイド形成

超低接着処理したプレートを用いて BAP1-KO 中皮細胞および sgControl 中皮細胞を三次元培養した後、細胞集塊の数をカウントし、それぞれのスフェロイド形成能について評価した。

(6) 全エクソームシーケンシング

腫瘍組織から DNA を抽出し、全エクソームシーケンシング解析を行った。

4. 研究成果

(1) 胸部 CT で胸水貯留と僅かな胸膜肥厚を除けば有意な所見を認めず FDG-PET でも有意な取り込み像を認めないレントゲンの T0 (8 例) を対象にして、胸水セルブロックおよび胸膜生検の検体を用いて BAP1 免疫染色と MTAP 免疫染色を行ったところ、2 例は BAP1 loss 単独、1 例は MTAP loss 単独、4 例は BAP1 と MTAP が共に loss していた。残りの 1 例は BAP1 と MTAP の発現が維持されていたが、胸膜生検で組織学的に中皮腫と診断された。組織型は全て上皮型中皮腫であり、胸水セルブロックの染色結果は、胸膜組織で増殖する異型中皮細胞の免疫形質と一致していた。早期中皮腫の発生には、BAP1 変異 (BAP1 loss) を起点とするもの、CDKN2A ホモ接合性欠失 (MTAP loss) を起点とするもの、BAP1 および CDKN2A (MTAP loss) 以外のゲノム異常を起点とするものが存在すると考えられる。レントゲンの T0 中皮腫の段階か

ら、BAP1 と CDKN2A の両遺伝子に異常を来している症例が存在することから、BAP1 変異が基軸となるのか、CDKN2A ホモ接合性欠失が基軸となるのかを明らかにするためには、より初期の中皮腫の解析が必要である。

長期（5年以上）生存した症例について診断時の異型中皮細胞（早期中皮腫）における BAP1 と MTAP の発現を調べると、BAP1 loss 単独の症例だけでなく、MTAP loss（CDKN2A ホモ接合性欠失）単独の症例も存在した。本邦の悪性中皮腫を対象とした解析では、BAP1 loss 症例と BAP1 retained 症例との予後に有意な差を認めないが、CDKN2A ホモ接合性欠失を有する症例は CDKN2A ホモ接合性欠失を認めない症例よりも予後不良であることが報告されている。しかし、長期（5年以上）生存した症例の中に MTAP loss（CDKN2A ホモ接合性欠失）単独の症例が存在したことから、CDKN2A ホモ接合性欠失を有する中皮腫症例にも予後の良い一群が存在すると考えられる。

(2) 早期中皮腫における BAP1 変異がもたらす生物学的作用の手掛かりを得るために、BAP1-KO 中皮細胞と sgControl 中皮細胞の遺伝子発現プロファイルを比較すると、BAP1-KO 中皮細胞で発現が増強する因子の中にアノキス耐性誘導因子が含まれていた。そこで、1%ウシ胎仔血清を含む培地で BAP1-KO 中皮細胞および sgControl 中皮細胞を培養した後、トリパンブルー染色で生細胞数をカウントすると、BAP1-KO 中皮細胞は sgControl 中皮細胞に比較して有意に生細胞数が多く、アノキス抵抗性（耐性）を示した。超低接着処理したプレートを用いて BAP1-KO 中皮細胞および sgControl 中皮細胞を三次元培養して細胞集塊の数をカウントすると、BAP1-KO 中皮細胞は sgControl 中皮細胞に比較して有意に細胞集塊の数多く、高いスフェロイド形成能を有していた。BAP1-KO 中皮細胞で発現が増強するアノキス耐性誘導因子 X の siRNA を培地に添加して三次元培養すると、スフェロイド形成は抑制された。BAP1 変異を起こした中皮細胞が胸水中に浮遊してもアポトーシスに陥らないように制御されている可能性がある。

(3) BAP1 loss を有する前浸潤性中皮腫患者の初診から 5 年後に胸膜切除/肺剥皮術にて摘出された浸潤性中皮腫の腫瘍組織より DNA を抽出して全エクソームシーケンシング解析すると、BAP1 遺伝子にヘミ接合性欠失と truncated protein を産生するフレームシフト変異を認めるとともに、細胞周期に關与する MAGI2 遺伝子にも変異が見出された。前浸潤性中皮腫における MAGI2 変異の有無は不明であるが、変異が存在しないのであれば、MAGI2 は前浸潤性中皮腫から浸潤性中皮腫への進展に關与している可能性がある。今後の検討により、中皮腫における MAGI2 の機能の解明が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10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 2件）

1. 著者名 Sa-ngiamwibool Prakasit, Hamasaki Makoto, Kinoshita Yoshiaki, Matsumoto Shinji, Sato Ayuko, Tsujimura Tohru, Kawahara Kunimitsu, Kasai Takahiko, Kushitani Kei, Takeshima Yukio, Hiroshima Kenzo, Iwasaki Akinori, Nabeshima Kazuki	4. 巻 175
2. 論文標題 Usefulness of NF2 hemizygous loss detected by fluorescence in situ hybridization in diagnosing pleural mesothelioma in tissue and cytology material: A multi-institutional study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 27 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2022.11.013	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 -

1. 著者名 Hashimoto Masaki, Yuki Michiko, Kitajima Kazuhiro, Fukuda Akihiro, Nakamichi Toru, Nakamura Akifumi, Kuroda Ayumi, Matsumoto Seiji, Kondo Nobuyuki, Sato Ayuko, Yamakado Koichiro, Tsujimura Tohru, Hasegawa Seiki	4. 巻 14
2. 論文標題 Incidence and Risk Factors of Chest Wall Metastasis at Biopsy Sites in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4356 ~ 4356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14184356	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 Sa-ngiamwibool Prakasit, Hamasaki Makoto, Kinoshita Yoshiaki, Matsumoto Shinji, Sato Ayuko, Tsujimura Tohru, Kasai Takahiko, Hiroshima Kenzo, Kushitani Kei, Takeshima Yukio, Kawahara Kunimitsu, Iwasaki Akinori, Nabeshima Kazuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Challenges and limitation of MTAP immunohistochemistry in diagnosing desmoplastic mesothelioma/sarcomatoid pleural mesothelioma with desmoplastic features	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 152004 ~ 152004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anndiagpath.2022.152004	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 Oyama Yuzo, Hamasaki Makoto, Matsumoto Shinji, Sato Ayuko, Tsujimura Tohru, Nabeshima Kazuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Short 57 kb CDKN2A FISH probe effectively detects short homozygous deletion of the 9p21 locus in malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2021.13074	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 Kinoshita Yoshiaki, Hamasaki Makoto, Matsumoto Shinji, Yoshimura Masayo, Sato Ayuko, Tsujimura Tohru, Kamei Toshiaki, Kawahara Kunimitsu, Iwasaki Akinori, Nabeshima Kazuki	4. 巻 129
2. 論文標題 Fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 22 monosomy in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Cytopathology	6. 最初と最後の頁 526-536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncy.22409	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 Nakamura Akifumi, Hashimoto Masaki, Kodama Hiroshi, Yuki Michiko, Kondo Nobuyuki, Yamakado Koichiro, Tsujimura Tohru, Kijima Takashi, Hasegawa Seiki	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinicopathological features of radiological early malignant pleural mesothelioma with no apparent tumor or pleural thickening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 95 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01780-0	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 Yoshimura Masayo, Hamasaki Makoto, Kinoshita Yoshiaki, Matsumoto Shinji, Sato Ayuko, Tsujimura Tohru, Iwasaki Akinori, Nabeshima Kazuki	4. 巻 70
2. 論文標題 Utility of highly expressed EZH2 in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 831 ~ 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12990	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 Kinoshita Yoshiaki, Hamasaki Makoto, Matsumoto Shinji, Yoshimura Masayo, Sato Ayuko, Tsujimura Tohru, Kamei Toshiaki, Kawahara Kunimitsu, Nabeshima Kazuki	4. 巻 70
2. 論文標題 Genomic based ancillary assays offer improved diagnostic yield of effusion cytology with potential challenges in malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 671 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12973	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 Hashimoto Masaki, Sato Ayuko, Kuroda Ayumi, Nakamura Akifumi, Nakamichi Toru, Kondo Nobuyuki, Yuki Michiko, Nabeshima Kazuki, Tsujimura Tohru, Hasegawa Seiki	4. 巻 68
2. 論文標題 Clinical feature of diagnostic challenging cases for pleural biopsy in patient with malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 820 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-020-01295-5	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 Hashimoto Masaki, Yuki Michiko, Nakamichi Toru, Nakamura Akifumi, Kuroda Ayumi, Matsumoto Seiji, Kondo Nobuyuki, Sato Ayuko, Tsujimura Tohru, Hasegawa Seiki	4. 巻 60
2. 論文標題 A retrospective single-institutional analysis of the usefulness of pleural effusion-cell block for diagnosing malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haigan	6. 最初と最後の頁 972 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2482/haigan.60.972	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15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 佐藤 鮎子、結城 美智子、関戸 好孝、鍋島 一樹、辻村 亨
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫のNF2遺伝子解析における免疫染色法の検討
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 結城 美智子、佐藤 鮎子、辻村 亨
2. 発表標題 臨床的に悪性胸膜中皮腫が疑われたSMARCA4欠損を伴う癌の1例
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻村 亨、廣島 健三、鍋島 一樹、河原 邦光、濱崎 慎、笠井 孝彦、清水 重喜、武田 麻衣子、丸川 活司、鶴岡 慎吾、中村 純子、濱川 真治
2. 発表標題 細胞診ガイドライン2021改訂(体腔液)
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 隅田 安由美、結城 美智子、佐藤 鮎子、辻村 亨
2. 発表標題 胸水細胞診で多数のオレンジG好性細胞を認め癌腫との鑑別に苦慮した中皮腫の一例
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉川 良恵、米田 和恵、江見 充、大村谷 昌樹、橋本 昌樹、近藤 展行、佐藤 鮎子、長谷川 誠紀、辻村 亨
2. 発表標題 悪性中皮腫検体のデジタルMLPAによるゲノムコピー数解析 -長期保存FFPEを用いた検討-
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 鮎子、篠原 義康、結城 美智子、辻村 亨
2. 発表標題 悪性中皮腫細胞におけるアノイキス抵抗性の解析
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川 良恵, 江見 充, 米田 和恵, 大村谷 昌樹, 橋本 昌樹, 近藤 展行, 佐藤 鮎子, 長谷川 誠紀, 辻村 亨
2. 発表標題 デジタルMLPAで検出される悪性中皮腫のゲノムコピー数変化と患者予後との関連解析
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsujiura Tohru, Yuki Michiko, Sumida Ayumi, Shinohara Yoshiyasu, Sato Ayuko
2. 発表標題 A case of malignant pleural mesothelioma thought to have developed in bilateral pleural cavities
3. 学会等名 15th Meeting of the International Mesothelioma Interest Group (iMig 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻村 亨, 結城 美智子, 隅田 安由美, 佐藤 鮎子, 篠原 義康, 鍋島 一樹, 橋本 昌樹, 長谷川 誠紀
2. 発表標題 胸部CT・胸腔鏡で所見の乏しい中皮腫の病態、治療および予後 レントゲンのT0 長期生存中皮腫症例の臨床病理学的所見
3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱崎 慎, 木下 義晃, 松本 慎二, 佐藤 鮎子, 辻村 亨, 亀井 敏昭, 河原 邦光, 鍋島 一樹
2. 発表標題 中皮腫診断におけるBAP1・MTAP等を用いた良悪判定の実際と問題点 悪性胸膜中皮腫における遺伝子異常に基づく診断とその問題点
3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱崎 慎, 木下 義晃, 松本 慎二, 佐藤 鮎子, 辻村 亨, 岩崎 昭憲, 鍋島 一樹
2. 発表標題 中皮腫と反応性中皮増殖の鑑別におけるNF2 FISHの有用性
3. 学会等名 第79回日本癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 鮎子, 結城 美智子, 篠原 義康, 竹下 純平, 油谷 浩幸, 関戸 好孝, 辻村 亨
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫におけるNF2遺伝子異常の解析
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 篠原 義康, 佐藤 鮎子, 結城 美智子, 辻村 亨
2. 発表標題 悪性中皮腫細胞株におけるNDN(Neccdin)の発現と細胞増殖についての検討
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川 誠紀, 近藤 展行, 松本 成司, 橋本 昌樹, 黒田 鮎美, 中村 晃史, 中道 徹, 小林 晶, 木島 貴志, 辻村 亨
2. 発表標題 胸部CT・胸腔鏡で所見の乏しい中皮腫の病態、治療および予後 画像上所見を認めない悪性胸膜中皮腫の治療成績
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会総会 春期大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鍋島 一樹, 日高 孝子, 濱崎 慎, 松本 慎二, 吉川 良恵, 辻村 亨
2. 発表標題 胸部CT・胸腔鏡で所見の乏しい中皮腫の病態、治療および予後 15年の経過でmesothelioma in situ期を経てリンパ節転移をきたした中皮腫の臨床病理
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会総会 春期大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 辻村 亨 (日本肺癌学会)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 584
3. 書名 肺癌診療ガイドライン - 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む - 2022年版	

1. 著者名 辻村 亨, 佐藤 鮎子, 結城 美智子 (松野吉宏, 鍋島一樹)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 336
3. 書名 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍	

1. 著者名 Tsumimura Tohru, Yuki Michiko, Shinohara Yoshiyasu, Sato Ayuko (Nakano Takashi, Kijima Takashi)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 352
3. 書名 Malignant Pleural Mesothelioma Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments	

〔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	佐藤 鮎子 (Sato Ayuko) (20419823)	兵庫医科大学・医学部・講師 (34519)	
研究分担者	篠原 義康 (Shinohara Yoshiyasu) (60723509)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	削除：2021年3月8日
研究分担者	結城 美智子 (Yuki Michiko) (60467587)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	

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