

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08937

研究課題名（和文）進行神経芽腫に対するMEK阻害剤の臨床応用に向けた耐性メカニズム探索

研究課題名（英文）Pre-clinical research for mechanism of resistance toward MEK inhibitors in neuroblastoma

研究代表者

田中 智子（Tanaka, Tomoko）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・客員講師

研究者番号：20822414

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ヒト神経芽腫細胞株SK-N-ASに対してMEK阻害剤TrametinibとYAP阻害剤CA3の併用療法の有効性を確認した。in vitroにおいてCA3はYAPの発現を抑制し、細胞増殖を止めてアポトーシスを誘導した。またTrametinibとCA3の併用は非常に強い相乗効果を示した。皮下腫瘍モデルマウスを用いた実験では、併用療法により腫瘍の増大は抑制され、有意に生存期間が延長した。今後、外科的腫瘍切除などを組み合わせることにより、さらなる耐性獲得抑制および臨床的な長期予後改善に寄与できるプロトコル作成を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

再発神経芽腫は現在の集学的治療をもってしても予後不良であり、新規治療の開発が望まれている。本研究では、ヒト神経芽腫細胞株SK-N-ASに対するMEK阻害剤TrametinibとYAP阻害剤CA3の併用療法の有効性をin vitroおよびin vivoにおいて証明した。今後腫瘍の摘出など外科的治療と組み合わせることで、再発神経芽腫の長期予後改善に寄与できる最適なプロトコル作成につながっていくと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we confirmed the efficacy of the combination of the MEK inhibitor trametinib and the YAP inhibitor CA3 against the human neuroblastoma cell line SK-N-AS. in vitro, CA3 inhibited YAP expression, stopped cell growth, and induced apoptosis. The combination of trametinib and CA3 showed a very strong synergistic effect. In experiments using mouse models of subcutaneous tumors, the combination therapy suppressed tumor growth and significantly prolonged survival. In the future, we aim to develop a protocol that can contribute to further inhibition of resistance acquisition and improvement of clinical long-term prognosis by combining the combination with surgical resection of tumors and other procedures.

研究分野：神経芽腫

キーワード：神経芽腫 MEK阻害剤 YAP阻害剤

### 1. 研究開始当初の背景

進行神経芽腫は現在でも予後不良で、新規治療薬の開発が望まれる。我々は先行研究で MEK 阻害剤 Trametinib の神経芽腫に対する *in vitro* および *in vivo* の治療効果を報告した。その後、臨床応用へ向けてヒトにおける腫瘍摘出後残存病変を模した微少残存病変マウスモデルを作成し、Trametinib を原発腫瘍存在下ではなく腫瘍摘出後の微少残存病変に対して投与することで生存期間を更に延長できることを確認した。一方、Trametinib 長期投与における耐性獲得が課題であった。MEK 阻害剤の耐性メカニズムとして Hippo 経路における YAP の活性化が報告されたことから、本研究では YAP 阻害薬である CA3 との併用療法について臨床応用を念頭において検証した。

### 2. 研究の目的

進行神経芽腫の新規治療の候補薬剤として、MEK 阻害剤である Trametinib の神経芽腫に対する *in vitro* および *in vivo* での有効性を我々は先行研究で報告してきたが、長期投与における Trametinib に対する耐性獲得が課題であった。MEK 阻害剤の耐性メカニズムとして Hippo 経路における YAP の活性化が報告されたことから、本研究では YAP 阻害薬である CA3 の併用療法について検証した。

### 3. 研究の方法

・ *in vitro* : 神経芽腫細胞株 SK-N-AS  $1 \times 10^5$  をチャンバースライドに培養し CA3 を投与して YAP の免疫細胞染色を行った。次に SK-N-AS  $5 \times 10^3$  を 96 well plate に培養開始し、CA3 を  $10 \mu\text{M} \sim 5 \times 10^{-3} \mu\text{M}$  までの濃度勾配で投与し cell viability assay を行って細胞数を測定した。さらに  $1 \times 10^6$  をシャーレで培養し、CA3 を投与してフローサイトメトリーで細胞周期およびアポトーシスに与える影響を確認した。最後に SK-N-AS  $5 \times 10^3$  を 96 well plate に培養開始し trametinib および CA3 を  $10 \mu\text{M} \sim 5 \times 10^{-3} \mu\text{M}$  までの濃度勾配の組み合わせで投与し、CompuSyn で Combination Index を算出して相乗効果を評価した。

・ *in vivo* : SK-N-AS  $5 \times 10^6$  をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍体積が  $100\text{mm}^3$  を越えた時点で DMSO 投与群、CA3 単剤投与群、Trametinib 単剤投与群、Trametinib + CA3 併用投与群、Trametinib を単剤で開始し投与開始 7 週目より CA3 も併用投与する群、の 5 群に分け、10 週間投与して生存曲線および腫瘍体積の変化を検討した。また、犠牲死時に腫瘍を採取し、YAP および pERK の免疫組織染色も行った。

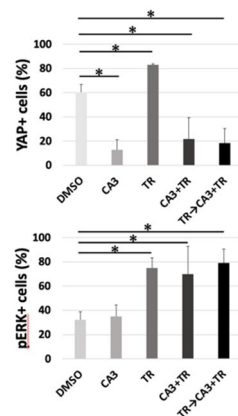
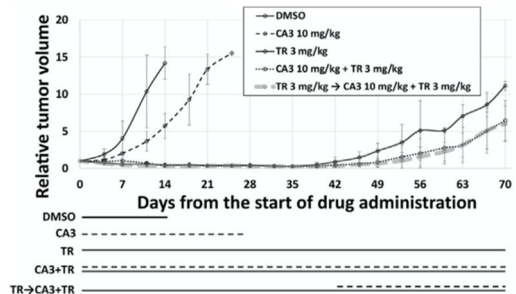
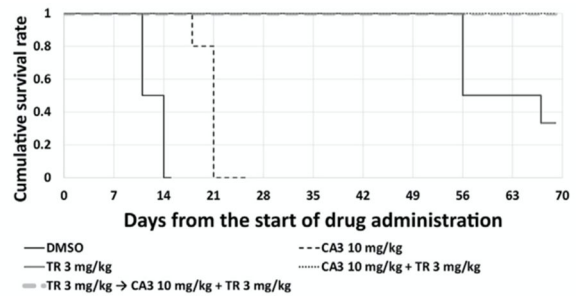
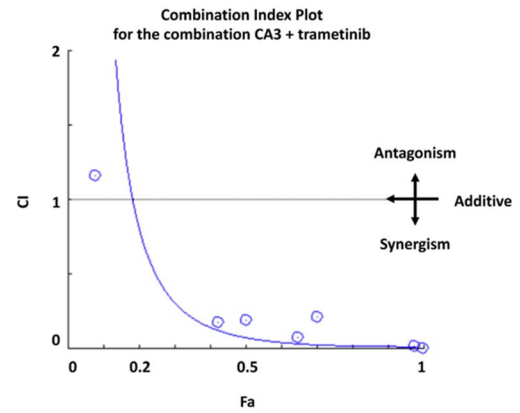
#### 4. 研究成果

CA3 は SK-N-AS に対し, YAP の発現を抑制し, IC<sub>50</sub> は 1453 nM であった. また, 細胞周期停止とアポトーシスの両方によって細胞増殖を阻害していた. 両薬剤の併用は *in vitro* で有意な相乗効果を呈した (Combination Index < 1).

併用療法は単剤に比べて有意に腫瘍増殖を抑制し, 生存率は併用群 および ともに 100%, CA3 単独投与群 0%, Trametinib 単独投与群 33% であった. それぞれの単独投与群ではエンドポイントとした腫瘍体積 1,000mm<sup>3</sup> を越えたが, 併用群においても 7 週間後より腫瘍は徐々に増大した. 犠牲死時の腫瘍の免疫組織染色において単剤投与または併用群において CA3 を投与した群では YAP 発現の抑制効果がみられた.

また, 単剤投与または併用群において Trametinib を投与した群では pERK の発現増加がみられた.

今後腫瘍の摘出など外科的治療と組み合わせることと, 再発神経芽腫の長期予後改善に寄与できる最適なプロトコル作成につながっていくと考えられる.



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kambe Kosuke, Iguchi Masafumi, Higashi Mayumi, Yagyu Shigeki, Fumino Shigehisa, Kishida Tsunao, Mazda Osam, Tajiri Tatsuro	4. 巻 39
2. 論文標題 Development of minimally invasive cancer immunotherapy using anti-disialoganglioside GD2 antibody-producing mesenchymal stem cells for a neuroblastoma mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-022-05310-z	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 Tanaka Tomoko, Togashi Yuichi, Takeuchi Yuki, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuro	4. 巻 37
2. 論文標題 Immunohistochemical staining of phosphorylated-ERK in post-chemotherapeutic samples is a potential predictor of the prognosis of neuroblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 287 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04806-w	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 Togashi Yuichi, Tanaka Tomoko, Takemoto Masakazu, Takeuchi Yuki, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuro	4. 巻 56
2. 論文標題 Anti-relapse effect of trametinib on a local minimal residual disease neuroblastoma mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.031	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 Takemoto Masakazu, Tanaka Tomoko, Tsuji Ryota, Togashi Yuichi, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuro	4. 巻 570
2. 論文標題 The synergistic antitumor effect of combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-positive neuroblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 41 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.07.028	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 Kawano Takafumi, Souzaki Ryota, Sumida Wataru, Shimojima Naoki, Hishiki Tomoro, Kinoshita Yoshiaki, Uchida Hiroo, Tajiri Tatsuro, Yoneda Akihiro, Oue Takaharu, Kuroda Tatsuo, Hirobe Seichi, Koshinaga Tsugumichi, Hiyama Eiso, Nio Masaki, Inomata Yukihiro, Taguchi Tomoaki, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Current thoracoscopic approach for mediastinal neuroblastoma in Japan results from nationwide multicenter survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1651~1658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-021-04998-9	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 文野誠久, 永敷和也, 田尻達郎	4. 巻 88
2. 論文標題 【これでわかる 婦人科稀少腫瘍】 卵巣腫瘍 卵黄嚢腫瘍	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 212-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 文野誠久, 田尻達郎	4. 巻 130
2. 論文標題 局所進行性小児固形がんに対する集学的治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 京都府立医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 375-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 文野誠久, 田尻達郎	4. 巻 53
2. 論文標題 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】 仙尾部奇形腫 .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 286-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 文野誠久	4. 巻 51
2. 論文標題 【周産期の周辺を強化する プレコンセプションケアと産後ケアの充実に向けて】他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 小児外科疾患.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 611-614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 文野誠久, 高山勝平, 田尻達郎	4. 巻 53
2. 論文標題 【シミュレーションとナビゲーション】小児がん (リンパ管奇形を含む).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 554-558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 山師 幸大, 古川 泰三, 竹内 雄毅, 坂井 宏平, 東 真弓, 文野 誠久, 青井 重善, 田尻 達郎	4. 巻 57
2. 論文標題 腹部コンパートメント症候群を合併したため緊急手術を要した慢性機能性便秘症の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 656 ~ 662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11164/jjsps.57.3_656	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 長野 心太, 田尻 達郎, 古川 泰三, 竹本 正和, 竹内 雄毅, 坂井 宏平, 東 真弓, 文野 誠久, 青井 重善, 小西 英幸	4. 巻 57
2. 論文標題 十二指腸重複症に対するのう胞切開術後にStent-Stone Complexによる腸閉塞を発症した1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 645 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11164/jjsps.57.3_645	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 小西 快、青井 重善、山師 幸大、長野 心太、坂井 宏平、東 真弓、文野 誠久、古川 泰三、田尻 達郎	4. 巻 57
2. 論文標題 回盲弁を温存しかつ完全に切除し得た回盲部腸管重複症の2例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11164/jjsps.57.7_1066	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 Tanaka Tomoko, Togashi Yuichi, Takeuchi Yuki, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuro	4. 巻 37
2. 論文標題 Immunohistochemical staining of phosphorylated-ERK in post-chemotherapeutic samples is a potential predictor of the prognosis of neuroblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 287 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04806-w	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 Tanaka Tomoko, Amano Hizuru, Tanaka Yujiro, Takahashi Yoshiyuki, Tajiri Tatsuro, Tainaka Takahisa, Shiota Chiyo, Sumida Wataru, Yokota Kazuki, Makita Satoshi, Tani Yukiko, Hinoki Akinari, Uchida Hiroo	4. 巻 20
2. 論文標題 Safe diagnostic management of malignant mediastinal tumors in the presence of respiratory distress: a 10-year experience	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pediatrics	6. 最初と最後の頁 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12887-020-02183-w	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 -

〔学会発表〕 計22件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 文野誠久, 瀧本篤朗, 三村和哉, 高山勝平
2. 発表標題 神経芽腫群腫瘍における原発巣切除に対する至適アプローチ: Open? 鏡視下手術?
3. 学会等名 第35回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井口雅史, 馬庭淳之介, 神部浩輔, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 柳生茂希, 岸田綱郎, 松田 修, 田尻達郎
2. 発表標題 神経芽腫に対する抗GD2抗体遺伝子導入間葉系幹細胞の開発.
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹本正和, 田中智子, 辻 亮多, 富樫佑一, 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎
2. 発表標題 pERK陽性神経芽腫に対するMEK阻害剤トラメチニブとYAP阻害剤CA3併用療法のin vitroおよびin vivoにおける抗腫瘍効果の検討.
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kambe K, Iguchi M, Higashi M, Yagyu S, Fumino S, Kishida T, Mazda O, Tajiri T
2. 発表標題 Development of minimally invasive cancer immunotherapy using anti-disialoganglioside GD2 antibody-producing mesenchymal stem cells for neuroblastoma mouse model.
3. 学会等名 35th International Symposium on Paediatric Surgical Research (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫佑一, 竹本正和, 竹内雄毅, 田中智子, 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎
2. 発表標題 MRDマウスモデルを用いたMEK阻害剤による神経芽腫局所微小残存病変に対する新たな治療戦略の検討.
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 井口雅史, 馬庭淳之介, 神部浩輔, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 柳生茂希, 岸田綱郎, 松田 修, 田尻達郎
2. 発表標題 神経芽腫に対するマウス由来抗GD2抗体遺伝子導入間葉系幹細胞の開発.
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻達郎
2. 発表標題 抗GD2抗体免疫療法と今後の展開.
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iguchi M, Maniwa J, Kambe K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Yagyū S, Mazda O, Tajiri T
2. 発表標題 抗GD2抗体発現遺伝子を導入した間葉系幹細胞による神経芽腫新規細胞免疫療法の開発 in vitro結果
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takemoto M, Tanaka M, Tsuji R, Togashi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T.
2. 発表標題 The synergistic anti-tumor effect of combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-positive neuroblastoma
3. 学会等名 54th Pacific Association of Pediatric Surgeons (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fumino S, Furukawa T, Aoi S, Higashi M, Kim K, Takayma S, Tajiri T
2. 発表標題 Usefulness of navigation surgery for pediatric neoplastic diseases.
3. 学会等名 The 53rd Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻達郎
2. 発表標題 巨大後腹膜奇形腫の手術戦略【特別講演】
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻達郎
2. 発表標題 日本小児外科学会の現況と課題【理事長講演】.
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻達郎
2. 発表標題 仙尾部奇形腫の治療戦略【教育講演】.
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文野誠久
2. 発表標題 胚細胞腫瘍【教育講演】
3. 学会等名 小児外科第36回卒後教育セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文野誠久, 古川泰三, 青井重善, 坂井宏平, 富樫佑一, 坂野慎哉, 浅野麻衣, 本郷文弥, 田尻達郎
2. 発表標題 小児期に診断された多発性内分泌腺腫症MEN2Bにおける小児外科医の包括的役割と領域横断的治療戦略【外科学再興シンポジウム；遺伝性腫瘍に対する包括的な取り組みと問題点】
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山勝平, 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎
2. 発表標題 小児領域における術中イメージングとナビゲーション【シンポジウム；小児領域における術中イメージングとナビゲーション】.
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文野誠久, 古川泰三, 青井重善, 金 聖和, 高山勝平, 杉山庸一郎, 平野 滋, 打谷円香, 田尻達郎
2. 発表標題 頸部リンパ管奇形に対する積極的外科切除と集学的治療による新たな治療戦略【シンポジウム；頭頸部リンパ管腫の診断と治療】.
3. 学会等名 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文野誠久, 高木大輔, 高山勝平, 金 聖和, 青井重善, 古川泰三, 宮地 充, 家原知子, 相部則博, 田尻達郎
2. 発表標題 小児におけるネスキープを用いた被ばく低減外科治療の提案【シンポジウム; 体内空間可変治療(スパーサー留置治療)の現状】.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長野心太, 文野誠久, 廣畑吉昭, 高山勝平, 金 聖和, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 岸田綱郎, 松田 修, 田尻達郎
2. 発表標題 biosheetとdirect reprogrammingによる誘導筋芽細胞による骨格筋シートの開発~腹壁欠損モデルマウスを用いて~【シンポジウム; 泌尿器・多能性幹細胞】
3. 学会等名 第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙石由貴, 東 真弓, 永藪和也, 古川泰三, 高山勝平, 金 聖和, 文野誠久, 青井重善, 田尻達郎
2. 発表標題 胆道閉鎖症におけるIL-13およびPeriostinの肝門部線維化への関与
3. 学会等名 第48回日本胆道閉鎖症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Togashi Y, Takemoto M, Takeuchi Y, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Tajiri T
2. 発表標題 Anti-relapse effect of trametinib on a local minimal residual disease neuroblastoma mouse model.
3. 学会等名 53rd Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富樫佑一, 竹本正和, 竹内雄毅, 田中智子, 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎
2. 発表標題 神経芽腫局所微小残存病変モデルマウスを用いたMEK阻害剤の再発抑制効果の検討.
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 前田尚子, 石田也寸志, 文野誠久, 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 クリニコ出版	5. 総ページ数 416
3. 書名 小児がん治療後の長期フォローアップガイド	

1. 著者名 Tajiri T, Furukawa T, Nio M.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 361
3. 書名 Introduction to Biliary Atresia.	

〔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	東 真弓  (Higashi Mayumi)  (10380453)	広島大学・医学(系)研究科(研究院)・講師    (15401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	文野 誠久  (Fumino Shigehisa)  (40405254)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師    (24303)	
研究 分 担 者	田尻 達郎  (Tajiri Tatsuro)  (80304806)	九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授    (17102)	

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