

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07648

研究課題名（和文）特別な装置を必要としない実用的な放射線感受性予測法の開発

研究課題名（英文）Development of a Practical Radiotherapy Sensitivity Prediction Method without Special Equipment

研究代表者

坂田 耕一（Sakata, Koh-ichi）

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：10235153

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：子宮頸癌の術後照射の施行患者で、術前化学療法（NAC）が施行された群では、NAC後に腫瘍細胞のPD-L1の減少が大きいほど予後不良であった。これは、NACが免疫学的変化を誘導し、子宮頸癌治療成績に悪影響を及ぼすことを示唆する。進行口腔癌では、中等量の動脈内シスプラチン単回投与（必要に応じて術後切除）と40-66Gyの放射線照射と組み合わせることで、腫瘍組織でのCD8浸潤の程度や免疫細胞のPD-L1発現が高い、活発な腫瘍免疫を有する患者では、従来報告されている高用量の動注療法と同等の治療効果が得られることを示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸癌で術後照射を施行する場合、術前化学療法が免疫学的変化を誘導し、治療成績に悪影響を及ぼす患者が存在することを示唆する結果を得た。進行口腔癌では、活発な腫瘍免疫を有する患者では、従来の治療より治療強度の低い動脈内シスプラチン単回投与（必要に応じて術後切除）と40-66Gyの放射線照射で、良好な結果が得られることを示した。これらの結果は、汎用性のある実用的な放射線感受性予測法の開発や癌細胞の生物学的特性に応じた個別化した放射線治療の実現に、貢献する結果と考えられる。

研究成果の概要（英文）：In patients undergoing postoperative irradiation for cervical cancer who received preoperative chemotherapy (NAC), the greater the decrease in PD-L1 of tumor cells after NAC, the poorer the prognosis. This suggests that NAC may induce immunological changes that adversely affect cervical cancer outcomes. In advanced oral cancer, a single moderate dose of intra-arterial cisplatin (resection after radiotherapy if necessary) combined with 40-66 Gy of irradiation was found to be effective in patients with active tumor immunity with high PD-L1 expression in tumor cells and immune cells, and high numbers of CD8 in tumor tissues, compared to previously reported high-dose infusion of cisplatin with radiation.

研究分野：放射線腫瘍学 放射線生物学

キーワード：放射線治療効果予測 免疫組織染色 腫瘍免疫

1. 研究開始当初の背景

現在は、放射線治療が施行される場合、腫瘍の大きさや組織型が同じであれば画一的な線量で治療されているが、より効果的に放射線治療を行うには、癌細胞の生物的特性に応じた個別化した放射線治療が必要である。放射線治療効果の予測ができれば、放射線高感受性の患者には総線量の低減を図ることで有害事象の軽減が可能となる。しかし、広く臨床に応用されるためには、非侵襲的であること、手技が簡便であること、結果を得るまでに時間を要さないこと、さらには cost benefit の点からも妥当性があることなどの条件を兼ね揃えた検査法であることが必要条件であるが、現在、これらを満たす放射線治療効果予測法が存在しない。

2. 研究の目的

これまで、我々の研究室では、生検組織の免疫組織染色に注目して研究を行ってきた。なぜなら、手技が簡便であること、結果を得るまでに時間を要さないこと、cost も他の方法に比べて安価であるからである。

これまでの成果として以下を明らかにした。放射線による細胞死では、DNA 損傷の一つである DNA 二重鎖切断が重要であり、その主な修復機構の一つに非相同末端結合がある。これに関与する蛋白として、XRCC4、DNA-PKcs、Ku70、Ku86、LigaseIV などがある。我々の研究室の現在までの成果として、食道癌、下咽頭癌、乳癌患者の生検標本を用いて、DNA 二重鎖切断修復能に関与する蛋白の免疫組織染色を行い、その各サブユニットのうち一つでも発現が低い症例では、放射線感受性が高いことを報告した。

また、ヒトパピローマウイルス (HPV) 陽性中咽頭癌は、陰性癌と比較して放射線治療に対する感受性が高いことが知られているが、私達の研究で、HPV 陽性中咽頭癌の放射線治療感度向上が腫瘍免疫に関連している可能性を示唆する結果が得られた。さらに、子宮頸癌において化学放射線治療は、腫瘍細胞における PD-L1 発現を増加させ、腫瘍免疫微小環境の変化を誘導することが示し、化学放射線治療は、子宮頸癌の治療成績に影響を与える可能性のある免疫学的効果を有することが示唆する結果を得た。

本研究の目的は、これらの研究成果を進展させ、広く臨床応用が可能な実用的な放射線感受性予測法を開発して、癌細胞の生物学的特性に応じた個別化した放射線治療を実現することである。具体的には、子宮頸癌と口腔癌で、様々な蛋白発現の強度と放射線治療成績の相関性を解析し、治療効果の予測因子となりうるかを検討した。

3. 研究の方法

(子宮頸癌)

2010年4月から2022年3月までに当院で広汎性全子宮摘出術、両側付属器切除術、骨盤リンパ節郭清術、術後放射線治療を受けた子宮頸癌患者88名からの検体を用いて後方視的に解析した。当院では、腫瘍径が4cm以上または内診・画像検査でステージIIB子宮頸癌と診断された患者には、術前ネオアジュバント化学療法(NAC)(パクリタキセルとカルボプラチンによる治療を3コース)が施行された。術後放射線治療は、傍子宮浸潤、リンパ節転移、切除断面の残存腫瘍がある患者に、施行された。術後放射線治療を施行された患者で、術前治療としてNACを受けた患者(N=46)とNACを受けなかった患者(N=42)の両グループを解析の対象とした。NAC非施行群ではステージIIB以上の患者数は13例(31.0%)であったのに対し、NAC群では34例(73.9%)であり、NAC群の方が進行癌の患者が多かった。

治療関連の変化を評価するため、術前生検標本と手術標本を用意した。免疫組織化学分析のために最も代表的なスライドを選択し、腫瘍組織と間質組織の分類を解析した。PD-L1、CD8、FOXP3、CD11c抗体を使用した。CD8は、細胞障害性Tリンパ球(CD8+ Tリンパ球)、FoxP3+は、制御性Tリンパ球のマーカーである。

染色標本の代表例を図1に示す。

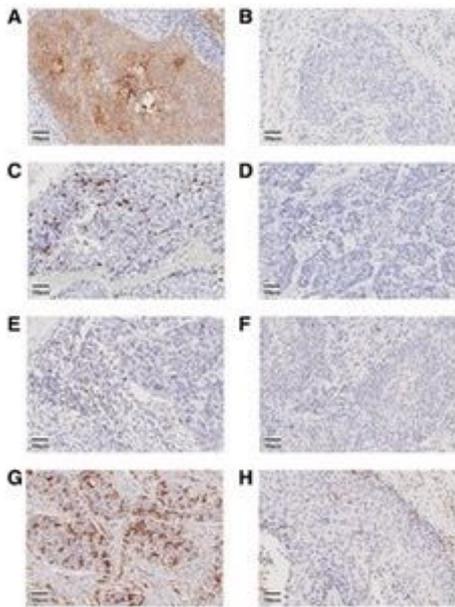


図 1. 免疫組織化学染色標本の代表画像
 (A) PD-L1 腫瘍細胞 (PD-L1 TC) 陽性 (>10% の染色陽性細胞) (B) PD-L1 TC 陰性 (<10% の染色陽性細胞) (C) CD8 陽性 (D) CD8 陰性 (E) FOXP3 陽性 (F) FOXP3 陰性 (G) CD11c 陽性 (H) CD11c 陰性

(口腔癌)

2000 年から 2020 年に、当院で 動注化学放射線療法 (IACRT) を施行した口腔癌患者 69 名を対象とした。治療前の生検サンプルを用いて、免疫組織染色を行い、腫瘍浸潤リンパ球としての 細胞障害性 T リンパ球 (CD8+ T リンパ球) と FoxP3+T リンパ球、そして免疫細胞と腫瘍細胞における PD-L1 発現を解析した (図 2)。

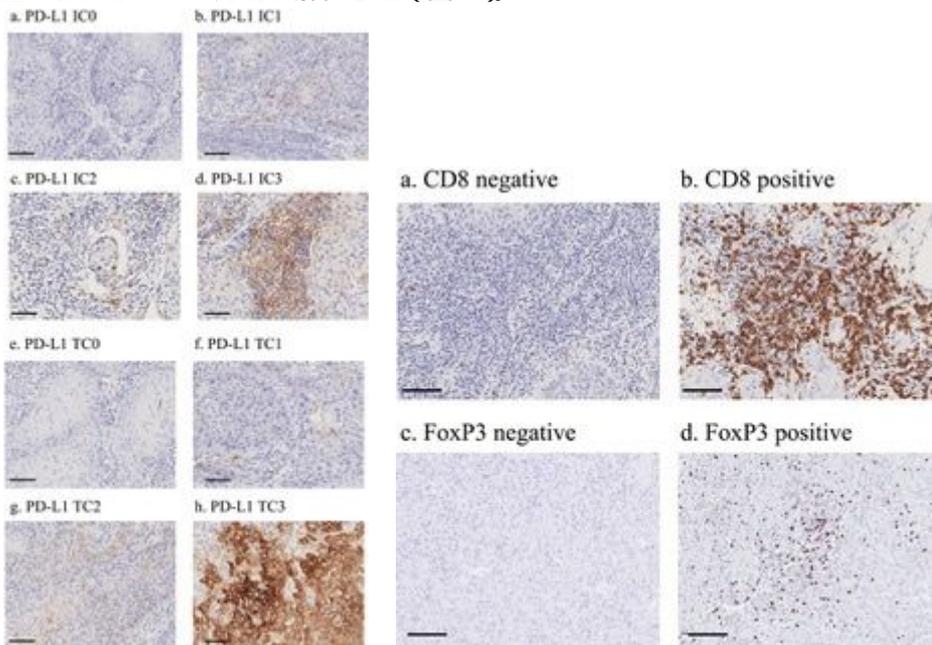


図 2 - 1

図 2 - 2

4. 研究成果

(子宮頸癌)

全患者の 5 年生存率と無再発生存率はそれぞれ 85.3%と 76.5% であった。非 NAC 群ではそれぞれ 90.0%と 80.9%、NAC 群ではそれぞれ 80.6%と 72.2% であった。NAC 群と非 NAC 群の間でこれらの転帰に有意な差はなかった。

NAC 群では、PD-L1 陽性例で 48.5% (16/33)、PD-L1 陰性例で 53.8% (7/13) と、有意な差はなかった。

NAC 群 (N = 46) で、術前生検標本と術後切除標本を比較することで、NAC 前後の PD-L1 発現の変化を評価した。図 3 A のように、再発群 (n = 14) では NAC 後に PD-L1 発現レベルが有意に低下したが、無再発群 (n = 32) では有意な変化は認められなかった。

NAC 群において、NAC 後に PD-L1 発現の減少率が高い (5%以上減少) 患者は、減少率の低い患者よりも無再発生存率が有意に悪かった (図 3 B)。

非 NAC 群においては、単変量解析では、組織型（非扁平上皮癌：ハザード比 [HR] ≥ 7.5 ）、FIGO ステージ（IIIB 期：HR = 9.2）、リンパ節転移（N 陽性：HR = 5.7）、同時化学療法（非同時：HR = 5.9）、PD-L1 腫瘍細胞（陰性：HR = 15.2）が予後不良因子であった。多変量解析では、PD-L1 腫瘍細胞レベルのみが無再発生存率との関連が有意な因子であった（HR = 13.2、 $p = 0.036$ ）。

NAC 群の単変量解析では、NAC 投与後 5%以上 PD-L1 発現が減少したことが有意な予後不良因子（HR = 4.2）であることが示されたが、他の臨床因子や腫瘍免疫状態は有意な予後因子ではなかった。多変量解析でも、NAC 前後の PD-L1 発現の変化のみが無再発生存率との関連が有意な因子であった（HR = 5.2）。

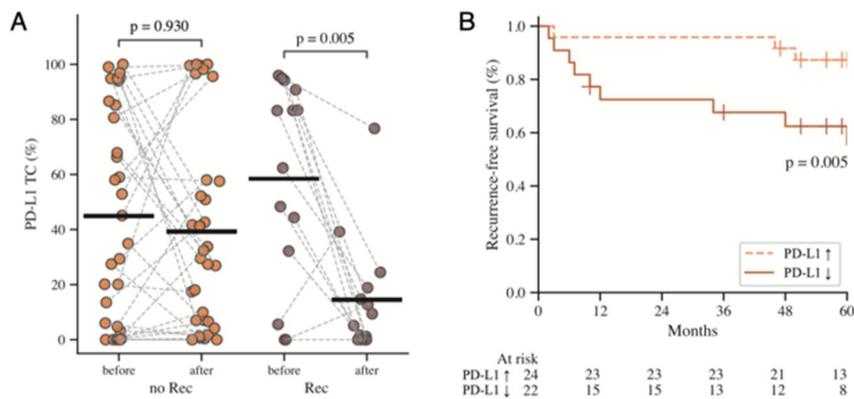


図 3. 図 (A) と (B) の説明

(A) 新補助化学療法 (NAC) 前後における PD-L1 腫瘍細胞 (PD-L1 TC) 発現の変化 (再発群と非再発群),

(B) 補助化学療法 (NAC) 後の PD-L1 腫瘍細胞 (PD-L1 TC) 発現変化による無再発生存

(口腔癌)

全患者の 5 年疾患特異生存率 (DSS) は 73.7% であった。

CD8 陽性群 (CD8 陽性細胞 $> 10\%$) は、CD8 陰性群 (5 年 DSS は 79.3% vs. 35.0%; 図 4 a) よりも有意に良好な予後を示した。同様に、FoxP3 陽性群 (FoxP3 陽性細胞 $> 10\%$) は、FoxP3 陰性群 (5 年 DSS は 81.0% vs. 51.0%; 図 4 b) よりも有意に良好な予後を示した。

さらに、腫瘍表面における PD-L1 発現の程度に応じて分割したところ、PD-L1 TC0 (無発現群) よりも、PD-L1 TC1-3 群 (発現群) の方が有意に良好な予後を示しました (5 年 DSS は 85.3% vs. 47.4%; 図 4 c)。

また、腫瘍周囲の stroma における PD-L1 陽性免疫細胞の割合によっても DSS を比較したところ、IC1-3 群の方が IC0 群よりも有意に良好な予後を示した (5 年 DSS は 79.4% vs. 53.3%; 図 4 d)。

CD8、FoxP3、PD-L1 腫瘍細胞 (TC)、PD-L1 免疫細胞 (IC) 発現の有無を合計することにより、複合免疫スコアを作成した。スコアが 0-1 の場合を低リスク群、2-4 の場合を高リスク群と定義しました。低リスク群の方が高リスク群よりも有意に良好な予後を示した ($P < 0.001$ 、5 年 DSS は 85.7% vs. 43.5%; 図 4 e)。

単変量解析の結果では、DSS と有意に関連したのは CD8 発現、FoxP3 発現、PD-L1 腫瘍細胞 (TC) 発現、PD-L1 免疫細胞 (IC) 発現であった。他の因子には DSS との有意な関連は見られなかった。多変量解析では、FoxP3 発現と PD-L1 腫瘍細胞 (TC) 発現が DSS と有意に関連する因子であった。

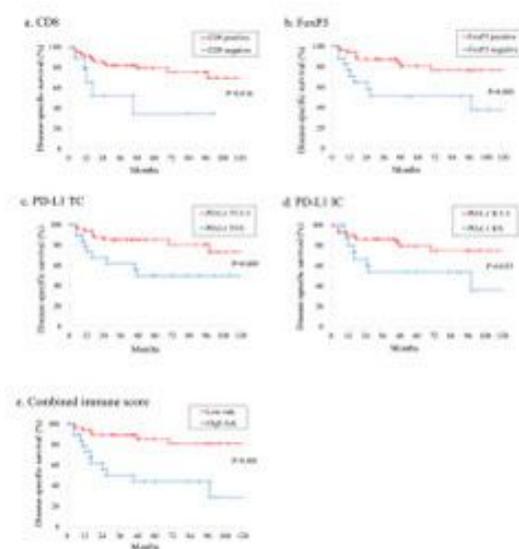


図 4

5 . 考察

(子宮頸癌)

NAC 非投与群では、PD-L1 を発現した腫瘍細胞 (PD-L1 TC) が多い (10% 以上) 患者の無再発生存率が、PD-L1 TC の発現が少ない患者さんよりも有意に予後が良好であった。これは、術前の腫瘍免疫活性化の程度が、子宮頸癌に対する手術と術後放射線治療後の治療結果の転帰に有意な影響を及ぼしたことを示唆している。

さらに、NAC 群では、NAC 後に PD-L1 TC の減少が大きいほど予後不良であった。これは、NAC が PD-L1 TCs レベルを低下させるような免疫学的変化を誘導し、子宮頸癌治療成績に悪影響を及ぼすことを示唆する。

(口腔癌)

CD8、FoxP3、PD-L1 発現腫瘍細胞 (TC)、PD-L1 発現免疫細胞 (IC) の程度に基づき、活発な腫瘍免疫を有する低リスク群と抑制された腫瘍免疫を有する高リスク群に分類した。低リスク群と高リスク群の 5 年疾患特異生存率 (DSS) はそれぞれ 85.7% と 43.5% であった。これらの結果は、中等度の動脈内シスプラチン単回投与 (必要に応じて術後切除) を 40-66 Gy の放射線照射と組み合わせることで、従来報告されている高強度 IACRT と同等の治療効果を、低リスク群の前進期口腔癌に対して達成することが可能であることを示唆する。一方で、高リスク群の患者様は腫瘍免疫が抑制されているため、我々の用いた中等度レジメンでは治療効果が不十分となる可能性が高く、より強力な治療レジメンが必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Someya M, Fukushima Y, Hasegawa T, Tsuchiya T, Kitagawa M, Gocho T, Mafune S, Ikeuchi Y, Kozuka Y, Hirohashi Y, Torigoe T, Iwasaki M, Matsuura M, Saito T, Sakata KI.	4. 巻 40(5)
2. 論文標題 Radiotherapy for HPV-related cancers: prediction of therapeutic effects based on the mechanism of tumor immunity and the application of immunoradiotherapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol.	6. 最初と最後の頁 458-465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-021-01231-4.	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 Someya M, Hasegawa T, Tsuchiya T, Kitagawa M, Fukushima Y, Gocho T, Mafune S, Ikeuchi Y, Kozuka Y, Idogawa M, Hirohashi Y, Torigoe T, Iwasaki M, Matsuura M, Saito T, Sakata KI.	4. 巻 56(1)
2. 論文標題 Predictive value of an exosomal microRNA-based signature for tumor immunity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol.	6. 最初と最後の頁 38-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-022-00338-5.	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 Someya Masanori, Tsuchiya Takaaki, Fukushima Yuki, Hasegawa Tomokazu, Hori Masakazu, Kitagawa Mio, Gocho Toshio, Mafune Shoh, Ikeuchi Yutaro, Hirohashi Yoshihiko, Torigoe Toshihiko, Iwasaki Masahiro, Matsuura Motoki, Saito Tsuyoshi, Matsumoto Yoshihisa, Sakata Koh-ichi	4. 巻 54(3)
2. 論文標題 Prediction of treatment response from the microenvironment of tumor immunity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 245-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-021-00290-w	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 Ikeuchi Yutaro, Someya Masanori, Hasegawa Tomokazu, Saito Masato, Mafune Shoh, Tsuchiya Takaaki, Kitagawa Mio, Gocho Toshio, Dehari Hironari, Ogi Kazuhiro, Sasaki Takanori, Hirohashi Yoshihiko, Torigoe Toshihiko, Hirokawa Naoki, Miyazaki Akihiro, Sakata Koh-ichi	4. 巻 56(4)
2. 論文標題 Immunohistological evaluation of patients treated with intra-arterial chemoradiotherapy and surgery for oral cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 288 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-023-00367-8	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 Someya Masanori, Hasegawa Tomokazu, Nakamura Asako J, Tsuchiya Takaaki, Kitagawa Mio, Gocho Toshio, Mafune Sho, Ikeuchi Yutaro, Tauchi Hiroshi, Sakata Koh-ichi	4. 巻 64(6)
2. 論文標題 Prediction of late adverse events in pelvic cancer patients receiving definitive radiotherapy using radiation-induced gamma-H2AX foci assay	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 948 ~ 953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrad079	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 Hasegawa T, Someya M, Tsuchiya T, Kitagawa M, Fukushima Y, Gocho T, Mafune S, Okuda R, Kaguchi J, Ohguro A, Kamiyama R, Ashina A, Toshima Y, Hirohashi Y, Torigoe T, Sakata KI.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Identification and Quantification of Radiotherapy-Related Protein Expression in Cancer Tissues Using the Qupath Software and Prediction of Treatment Response.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 in press
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 Someya M, Tokita S, Kanaseki T, Kitagawa M, Hasegawa T, Tsuchiya T, Fukushima Y, Gocho T, Kozuka Y, Mafune S, Ikeuchi Y, Takahashi M, Moniwa K, Matsuo K, Hasegawa T, Torigoe T, Sakata KI.	4. 巻 113(12)
2. 論文標題 Combined chemoradiotherapy and PD-L1 blockade leads to changes in the circulating TCR repertoire of patients with NSCLC.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 4394-4400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15566.	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 Koike K, Ohashi N, Nishiyama K, Okamoto J, Sasaki T, Ogi K, Dehari H, Hirokawa N, Someya M, Saito M, Okuda H, Otani A, Sonoda T, Sugawara T, Hasegawa T, Hiratsuka H, Sakata KI, Miyazaki A.	4. 巻 134(3)
2. 論文標題 Clinical and histopathologic effects of neoadjuvant intra-arterial chemoradiotherapy with cisplatin in combination with oral S-1 on stage III and IV oral cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol.	6. 最初と最後の頁 347-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oooo.2022.04.042.	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 染谷正則, 土屋高旭, 福島悠希, 池内佑太郎, 眞船翔, 小塚陽, 北川未央, 後町俊夫, 坂田耕一
2. 発表標題 血中エクソソームmiRNAを用いた子宮頸癌の治療効果予測
3. 学会等名 第19回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 染谷正則, 土屋高旭, 長谷川智一, 福島悠希, 北川未央, 小塚陽, 井戸川雅史, 廣橋良彦, 鳥越俊彦, 坂田耕一
2. 発表標題 リキッドバイオプシーを用いた放射線治療効果予測と腫瘍免疫微小環境の非侵襲的なモニタリング
3. 学会等名 第50回放射線による制癌シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 染谷正則, 土屋高旭, 福島悠希, 長谷川智一, 井戸川雅史, 松浦基樹, 岩崎雅宏, 廣橋良彦, 鳥越俊彦, 齋藤豪, 坂田耕一
2. 発表標題 血中エクソソーム由来miRNAを用いた子宮頸癌の治療効果予測
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 染谷正則, 北川未央, 長谷川智一, 土屋高旭, 福島悠希, 後町俊夫, 眞船翔, 池内佑太郎, 小塚陽, 坂田耕一
2. 発表標題 末梢血リンパ球TCRレパトア解析を用いた3期NSCLCのCRT+ICI治療効果予測
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 眞船翔, 染谷正則, 土屋高旭, 長谷川智一, 福島悠希, 小塚陽, 奥田竜, 坂田耕一, 松浦基樹, 岩崎雅宏, 齋藤豪
2. 発表標題 子宮頸癌術後照射症例での腫瘍免疫関連タンパク解析による治療効果予測
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 染谷正則, 福島悠希, 土屋高旭, 長谷川智一, 堀正和, 後町俊夫, 小塚陽, 池内佑太郎, 眞船翔, 坂田耕一
2. 発表標題 Relationship between the type of CD8 invasion and prognosis in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy.
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 染谷正則, 土屋高旭, 福島悠希, 長谷川智一, 北川未央, 後町俊夫, 岩崎雅宏, 松浦基樹, 齋藤豪, 坂田耕一
2. 発表標題 子宮頸癌根治照射症例におけるCD8の浸潤形式と予後との関連
3. 学会等名 第59回 日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 染谷正則, 坂田耕一
2. 発表標題 T細胞受容体 (TCR) レパトア解析による放射線治療効果の予測
3. 学会等名 第15回Quantum Medicine研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 眞船翔, 染谷正則, 北川未央, 長谷川智一, 土屋高旭, 福島悠希, 後町俊夫, 池内佑太郎, 奥田竜, 坂田耕一
2. 発表標題 子宮頸癌術後照射症例での腫瘍免疫関連タンパク解析による治療効果予測
3. 学会等名 第60回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 染谷正則, 長谷川智一, 土屋高旭, 眞船翔, 北川未央, 後町俊夫, 中村麻子, 田内広, 坂田耕一
2. 発表標題 骨盤部悪性腫瘍に対し根治的放射線治療を行った患者の末梢血リンパ球を用いた放射線誘発ガンマ H2AX フォーカス解析による晩期有害事象予測
3. 学会等名 第60回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 染谷正則, 土屋高旭, 長谷川智一, 福島悠希, 池内佑太郎, 眞船翔, 北川未央, 後町俊夫, 坂田耕一
2. 発表標題 血中エクソソームmiRNAを用いた子宮頸癌の治療効果予測
3. 学会等名 第34回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021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	池内 佑太郎 (Ikeuchi Yutaro) (00827876)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

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	小塚 陽 (Kozuka You) (50808160)	札幌医科大学・医学部・訪問研究員 (20101)	
研究分担者	眞船 翔 (Mafune Sho) (40855847)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	
研究分担者	宍戸 博紀 (Shishido Hiroki) (70718006)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

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