

令和 6 年 4 月 23 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08718

研究課題名(和文) 肝癌関連線維芽細胞エクソソームmiRNAの分子生物学的機序解明と革新的治療の開発

研究課題名(英文) The molecular mechanism of hepatocellular carcinoma associated fibroblast oriented exosome miRNA

研究代表者

池上 徹 (Ikegami, Toru)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：80432938

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)：miRNA-150が肝癌細胞に影響を与える候補として検出された。そしてmiRNA-150にてトランスフェクトし遺伝子強制発現させたところ、強制発現細胞株にて肝がん細胞株の遊走能および浸潤能の低下を認めた。これらの結果はCAFによる肝細胞癌細胞に対するmiR-150の発現亢進効果が肝細胞癌細胞の遊走浸潤能力に抑制的に働いていることが明らかとなった。臨床検体においては、82症例の肝細胞癌患者において血清miRNA-150発現量をRT-PCRにて定量したところ組織学的に線維化が進行している症例においてmiRNA-150の発現が低下していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝臓線維化を有する背景肝(肝硬変・慢性肝炎)に発生することが多い肝細胞癌に於いては、活性化肝細胞癌関連CAFが存在するのか、それらがmiRNAを含むエクソソームを分泌しているのか、それらが肝癌細胞の悪性化に関してどのような分子メカニズムを介して関与しているのかを解明する必要があるは明らかではなかった。本研究により、肝細胞癌に由来する癌関連線維芽細胞においては、miRNA-150の発現が低下しており、そのことが肝細胞癌における浸潤能転移活性を向上させ、悪性化する予後不良因子となることがあきらかになった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to determine whether specific microRNAs (miRNAs) in exosomes derived from CAFs might be involved in HCC progression. MiR-150 was significantly reduced in CAFs-derived exosomes, and inhibited HCC migration and invasiveness. MiR-150 was transferred from CAFs transfected miR-150 to HCC cells through exosomes, and abrogated HCC migration and invasiveness. Furthermore, low miR-150 expression in HCC tissues was a significant risk factor for recurrence in HCC patients. More importantly, survival rate in patients with low miR-150 levels in plasma exosomes was significantly poor compared with that in patients with high miR-150 levels. Our findings suggest that the loss of antitumoral miR-150 in CAFs-derived exosomes greatly promotes HCC progression. Exosomal miR-150 is a potential prognostic biomarker, and transferring miR-150-loaded exosomes to HCC cells might become a novel therapeutic option.

研究分野：肝癌

キーワード：肝癌 エクソソーム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌の特徴は、病勢の進行と共に門脈系を含む肝内血管侵襲を容易に引き起こし、多発肝内転移や他臓器転移へと血行性転移を発症することである。進行肝細胞癌では低酸素環境にも関わらず急速な発育進展を来す分子メカニズムは未だ明らかにはされておらず、肝細胞癌の予後を改善するためには肝細胞癌の進展転移のメカニズムを明らかにすることが不可欠である。

2. 研究の目的

我々は、癌周囲に存在する腫瘍関連マクロファージ、マクロファージ由来 STAT-3、肝癌細胞表出する PDL-1 に対する宿主 T リンパ球反応の関わりなど癌微小環境が肝癌の発育進展に与える影響に関する報告を行ってきた。さらに癌微小環境の重要な構成要素である癌関連線維芽細胞 (CAF) に注目した。活性化 CAF が消化管癌や乳癌を中心とした腺癌細胞の発育進展に深く関わっていることは報告されているが、肝硬変や慢性肝炎など線維が增生している慢性肝障害において CAF の同定と評価に関する方法論は確立されていない。

3. 研究の方法

癌関連線維芽細胞 (CAF) 由来エクソソーム内 miRNA の中でもっとも影響の大きい miRNA を同定する。CAF の同定に関しては単離分離した線維芽細胞の間質分子マーカーの発現を western blotting および RT-PCR にて確認を行うと同時に、蛍光免疫組織染色による形態的評価も併せて行う。3 種類の肝癌細胞株 (Huh7、HepG2、PLC) を用いて CAF 由来エクソソームを添加することによる Migration assay, Trans-well assay を行う。また肝癌細胞増殖に関しては NF および CAF の condition medium および抽出エクソソームの 2 種類の物質の添加時実験を行い、5 日間培養後に Cell counting kit を用いて再評価検証する。エクソソーム内 miRNA の網羅的解析に関して Multi-experiment viewer を用いて有意となった遺伝子群のうち、Target scan、Linked omics、miRDB、Exiqun より共通で検出される遺伝子を検索する。マイクロアレイおよびデータベース解析から最も有意であると判定された miRNA を、単離し CAF に強制発現させる。RT-PCR にて発現を検証したのち、強制発現 CAF 由来エクソソームを分離、肝癌細胞株に添加する。SYTO RNA select により miRNA が肝癌細胞株に結合し取り込まれていることを蛍光により確認する。Migration および Invasion assay を行い癌の進展に影響を与えるかを確認する。一方標的 miRNA に対する siRNA をデザインし、抑制実験も同様に行う。標的 miRNA が結合し影響を与えるターゲット遺伝子の同定を行い、相補的配列を有している癌関連遺伝子を検索する。NF/CAF から抽出したエクソソームを肝癌細胞株に添加することによりそのターゲット遺伝子の RNA および蛋白発現が変化していることを RT-PCR および western blotting にて確認を行う。これによりターゲットが確定されれば、ノックダウンあるいは遺伝子導入による肝癌細胞の動向を Migration および Invasion assay 評価を行う。実際の肝癌切除標本においてそのターゲット遺伝子がコードする蛋白に関する免疫組織染色を行う。その結果と臨床病理学的背景を併せて多変量解析を行うことで、ターゲット遺伝子が臨床的に予後を反映しているものであるか否かを検証する。ヒト血清中のターゲット miRNA の発現の有無と予後の関係を検証し、バイオマーカーとしての役割を明らかにする。

4. 研究成果

我々は、肝癌切除組織の癌部および非癌部を分離細胞培養し増殖を確認したのち MACS (磁気細胞分離) を用いて線維芽細胞関連磁気ビーズを用いて細胞分離を行い、非癌部線維芽細胞 (NF) に比し CAF における fibroblast activated protein の発現が亢進していることを確認した。肝細胞癌関連の CAF から肝癌細胞との間の細胞間シグナル伝達としてエクソソームに含有される miRNA とそのターゲットとなり発現調整される遺伝子に注目した。エクソソームは直径 50-100nm ほどの細胞外微小小胞体であり、シグナル蛋白、DNA、メッセンジャー RNA、miRNA 等を内含する。中でも、エクソソームを介した miRNA による機能変化が癌細胞に与える影響に近年注目が集まっている。まず単離培養した CAF の上清からエクソソームを分離した。エクソソームの表面には CD63 および CD9 の発現が認められることが知られており、分離エクソソームの western blotting を行ったところ、cell lysate より分離したエクソソームにて明らかな CD63 および CD9 の発現を認め、また電子顕微鏡に於いても 50-100nm の脂質二重膜構造を持つ小胞体を確認し、エクソソームの分離を確実にし得たことを確認した。さらに、CAF の上清あるいは分離したエクソソームを肝癌細胞株である Huh7 に添加を行ったところ、CAF から分離したエクソソームの添加が、非癌部肝組織から抽出した NF に比し、あきらかに肝癌細胞株の運動性すなわち浸潤進展性を高めていることを Migration assay、Invasion assay にて確認できた。一方、肝細胞株の増殖能を促進する効果は現時点の実験系では認められなかった。背景肝に線維性病変を伴う肝細胞癌であっても、CAF が明らかに存在し、分泌されたエクソソームにより肝細胞癌細胞の上皮間葉転換につながる性質を獲得していることを示唆する結果であった。

CAF 由来および正常線維芽細胞 (NF) 培養液分泌エクソソーム内 miRNA の網羅的解析 (miRNA マイクロアレイ) を行ったところ、miRNA-150、miRNA-320、miRNA-355、miRNA-1247、miRNA-3188 が肝癌細胞に影響を与える候補として検出された。そしてその後の研究はこれらの中でも最も volcano blotting 統計解析にて有意であった miRNA-150 を使用して行った。次にヒト正常肝細

胞、星細胞、正常線維芽細胞およびCAFにてmiRNA-150の発現量を定量的RT-PCRを行ったところ、CAFおよびCAF由来エクソソームでmiRNA-150の発現低下を認めた。さらにCAF関連エクソソームと共培養した肝癌細胞株Huh7およびHep3BではmiRNA-150の高発現をみとめた。そしてHuh7およびHep3BにmiRNA-150Si二重鎖RNAオリゴヌクレオチドおよびレンチウイルスプラスミドにてトランスフェクトし遺伝子強制発現させたところ、強制発現細胞株にて肝がん細胞株の遊走能および浸潤能の低下を認めた。またSYTO0染色されたエクソソームと24時間共培養したHuh7では明らかな陽性蛍光染色をみとめ、Huh7とHep3B細胞の浸潤転移活性はmiR-150由来含有エクソソームのトランスフェクションにより阻害されることが明らかとなった。これらの結果はCAFによる肝細胞癌細胞に対するmiR-150の発現亢進効果が肝細胞癌細胞の遊走浸潤能力に抑制的に働いていることが明らかとなった。臨床検体においては、82症例の肝細胞癌患者において血清miRNA-150発現量をRTPCRにて定量したところ組織学的に線維化が進行している症例においてmiRNA-150の発現が低下していることが明らかとなった(62.1% vs. 35.9%, $p=0.02$)。miRNA-150低値群では肝細胞癌結節被膜浸潤がより低度であり(72% vs. 88%, $p=0.03$)、recurrence free survival rateがより低下していた($p<0.01$)。多変量解析では、miRNA-150低発現、男性、低アルブミン、高AFP値、肝内転移が有意な予後不良因子であった。これらの結果より、CAF関連エクソソーム由来のmiRNA-150は肝癌の浸潤転移を抑制する効果を有し、血清miRNA-150は有意な予後不良バイオマーカーであることが明らかとなった。

さらにtargetscan, linedomics, miRDB, exiqonを使用してmiRNA-150に関連する共通遺伝子を検索したところ、miRNA-150と負の相関を強くみとめる因子としてCDH-2すなわちNカドヘリンが同定された。western blottingにてCDH-2すなわちNカドヘリンの発現をmiRNA-150mimicの投与による影響を確認したところ、明らかにCDH-2/Nカドヘリンの発現が抑制されていた。さらにNF, CAF上精, exosomをHuh7に添加すると、CAF上精およびexosomによりCDH2/Nカドヘリンの発現が増強していた。miRNA-150とCDHの遺伝子相同性を確認すると、971-978, 1120-1126の部位に接合可能な部位をデータベースから同定することができた。siCDH2/Nカドヘリンを用いて同遺伝子を抑制すると、肝がん細胞株の遊走能および浸潤能の向上を認めた。肝細胞癌臨床検体73例を用いてCDH-2/Nカドヘリンに対する免疫組織染色をおこない、その発現強度と臨床病理学的因子との相関に関する検討をおこなった。CDH2高発現群では肉眼的脈管浸潤陽性および肝内転移陽性症例が統計学的に有意に高率であち、生存率($p=0.04$)および無再発生存率($p=0.01$)においても有意に予後不良であった。The cancer genome atlas (TCGA)をもちいてmiR150-3pの発現と臨床肝癌症例との相関を検索したところ、miR150-3p低発現群では統計学的に有意に無再発生存率が低値であった($p=0.01$)。肝癌患者($n=40$)における血清エクソソームmiR150-3pの発現と予後の関係を検索したところ、miR150-3p低発現群の予後は不良でありmiR150-3pが肝癌の予後に関連する血液バイオマーカーになり得ることが明らかとなり、さらに血清miR150-3p低値群においては、肝癌組織のCDH2/Nカドヘリンの発現が亢進しており肝癌の発育進展に関連していることが証明された。肝細胞癌に由来する癌関連線維芽細胞においては、miRNA-150-3pの発現が低下しており、そのことが肝細胞癌におけるCDH2/Nカドヘリンの亢進を促進することでその浸潤能転移活性を向上させ、悪性化すなわち予後不良因子となることがあきらかになった。さらにmi-RNA-150-3pは血液中のエクソソームに検出され、肝癌における悪性度をしめすバイオマーカーになることも明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akaoka M, Haruki K, Tani ai T, Yanagaki M, Igarashi Y, Furukawa K, Onda S, Tsunematsu M, Shirai Y, Okui N, Gocho T, Ikegami T.	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical significance of cachexia index in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 101881
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.suronc.2022.101881.	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 Tanji Y, Furukawa K, Haruki K, Tani ai T, Onda S, Tsunematsu M, Shirai Y, Yanagaki M, Igarashi Y, Ikegami T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Significant impact of cachexia index on the outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg.	6. 最初と最後の頁 804-812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ags3.12578.	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 Haruki K, Tani ai T, Yanagaki M, Furukawa K, Tsunematsu M, Onda S, Shirai Y, Matsumoto M, Okui N, Ikegami T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Sustained Systemic Inflammatory Response Predicts Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma After Hepatic Resection.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 604-613
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-022-12464-6.	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 Yanagaki M, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Tani ai T, Horiuchi T, Takada N, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Kobayashi H, Ikegami T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Inhibition of lysosomal acid α -glucosidase induces cell apoptosis via impairing mitochondrial clearance in pancreatic cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Carcinogenesis.	6. 最初と最後の頁 826-837
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgac060.	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 Hamura R, Haruki K, Shirai Y, Tanji Y, Taniai T, Okui N, Furukawa K, Shiozaki H, Onda S, Ikegami T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Preoperative cachexia index can predict the prognosis of extrahepatic biliary tract cancer after resection.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 101825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.suronc.2022.101825	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 Lai Q, Sapisochin G, Gorgen A, Vitale A, Halazun KJ, Iesari S, Schaefer B, Bhangui P, Mennini G, Wong TCL, Uemoto S, Lin CC, Mittler J, Ikegami T, Yang Z, Frigo AC, Zheng SS, Soejima Y, Hoppe-Lotichius M, Chen CL, Kaido T, Lo CM, Rossi M, Soin AS, Finkenstedt A, Emond JC, Cillo U, Lerut JP.	4. 巻 156
2. 論文標題 Evaluation of the Intention-to-Treat Benefit of Living Donation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Awaiting a Liver Transplant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA Surg	6. 最初と最後の頁 e213112
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 該当する

1. 著者名 Yoshizumi T, Itoh S, Shimokawa M, Inokuchi S, Harada N, Takeishi K, Mano Y, Yoshiya S, Kurihara T, Nagao Y, Ikegami T, Soejima Y, Mori M.	4. 巻 74
2. 論文標題 Simultaneous splenectomy improves outcomes after adult living donor liver transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hepatol.	6. 最初と最後の頁 72-379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2020.08.017.	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 Taniai T, Haruki K, Furukawa K, Onda S, Yasuda J, Shirai Y, Gocho T, Yanagaki M, Hamura R, Shiba H, Ikegami T.	4. 巻 26
2. 論文標題 The novel index using preoperative C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 1922-1928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01964-2.	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 Tani ai T, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Yanagaki M, Takada N, Horiuchi T, Haruki K, Furukawa K, Uwagawa T, Tsuboi K, Okamoto Y, Shimada S, Tanaka S, Ohashi T, Ikegami T.	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 4570-4579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15123.	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 Firl DJ, Ikegami T, et al	4. 巻 71
2. 論文標題 Path Forward for Risk Prediction in Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma: International Validation of HALTHCC Among 4,089 Patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology.	6. 最初と最後の頁 569-582.
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 該当する

1. 著者名 Inokuchi S, Itoh S, Yoshizumi T, Yugawa K, Yoshiya S, Toshima T, Takeishi K, Iguchi T, Sanefuji K, Harada N, Sugimachi K, Ikegami T, Kohashi K, Taguchi K, Yonemasu H, Fukuzawa K, Oda Y, Mori M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Mitochondrial expression of the DNA repair enzyme OGG1 improves the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreatology.	6. 最初と最後の頁 175-1182.
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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 池上 徹
2. 発表標題 生体肝移植におけるグラフト選択方法を再考してみる
3. 学会等名 日本外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikegami Toru
2. 発表標題 Hepatic resection for recurrent HCC
3. 学会等名 The 31st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池上 徹
2. 発表標題 生体肝移植の適応と戦略の変化～九州大学での学びから慈恵医大の変革へ～
3. 学会等名 ウイルス肝炎・肝疾患治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池上 徹
2. 発表標題 肝癌に対する外科治療における最近の変化
3. 学会等名 第42回 日本分子腫瘍マーカー研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池上 徹
2. 発表標題 パラダイムシフトを迎える肝癌に対する外科治療
3. 学会等名 第60 回日本癌治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野 貴文, 増田 隆明, 阿部 正, 斉藤 秀幸, 大里 祐樹, 安東 由貴, 小斉 啓祐, 高橋 純一, 小林 雄太, 大津 甫, 武石 一樹, 米村 祐輔, 池上 徹, 三森 功士
2. 発表標題 新規がん遺伝子候補Solute carrier family12 member9(SLC12A9)の大腸がん進行における意義の解明
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 阿部 正, 増田 隆明, 小池 健輔, 斉藤 秀幸, 安東 由貴, 大里 祐樹, 中野 貴文, 小斉 啓祐, 高尾 誠一郎, 加藤 一樹, 小林 雄太, 高橋 純一, 本村 有史, 大津 甫, 武石 一樹, 米村 祐輔, 池上 徹, 三森 功士
2. 発表標題 新規大腸癌ドライバー遺伝子eIF5-mimic protein 1(5MP1)の機能解析とそのリポジショニング薬の同定
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 白井 祥睦, 池上 徹, 羽村 凌雅, 谷合 智彦, 柳垣 充, 堀内 堯, 嶋田 洋太, 鐘ヶ江 裕美, 坪井 一人, 岡本 安雄, 後町 武志, 大橋 十也, 大木 隆生
2. 発表標題 Lysosome酵素に着目した革新的治療法の開発 癌代謝メカニズムへの新たなアプローチ
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 白井 祥睦, 後町 武志, 羽村 凌雅, 恒松 雅, 堀内 堯, 塩崎 弘憲, 坂本 太郎, 谷合 智彦, 柳垣 充, 春木 孝一郎, 安田 淳吾, 古川 賢英, 恩田 真二, 奥井 紀光, 鈴木 文武, 阿部 恭平, 宇和川 匡, 菅野 宏, 佐藤 峻, 池上 徹
2. 発表標題 トロンボモジュリンの抗炎症作用による膵癌進展抑制効果
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toru Ikegami, Masaki Mori.
2. 発表標題 Small-for-Size Syndrome: Ongoing Challenges
3. 学会等名 ISLS2021 (招待講演) (国際学会)
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	後町 武志 (Gocho Takeshi) (40338893)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	
研究分担者	恩田 真二 (Onda Shinji) (10459620)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	
研究分担者	古川 賢英 (Furukawa Kenei) (80624973)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	
研究分担者	春木 孝一郎 (Haruki Koichiro) (60720894)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教 (32651)	
研究分担者	白井 祥睦 (Shirai Yoshihiro) (10785364)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教 (32651)	

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	安田 淳吾 (Yasuda Jungo) (90896870)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教 (32651)	
研究分担者	塩崎 弘憲 (Shiozaki Norihiro) (30896816)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教 (32651)	
研究分担者	田中 真二 (Tanaka Shinji) (30253420)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	

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