

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08783

研究課題名(和文) 消化器癌の分化・組織型の制御は可能か？3D培養を用いた分化転換に関する基礎研究

研究課題名(英文) Basic research for trans-differentiation using 3D culture in gastro-intentional cancer

研究代表者

喜多 芳昭 (Kita, Yoshiaki)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：30570692

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)：癌オルガノイドの次世代シーケンス解析から分化転換因子候補として抽出されたマイクロRNA miR-148a-5p、miR-130b-5p、miR-204-5p、miR-143前駆体から派生するmiR-145-5p (passenger strand)、miR-143-3p (guide strand)、miR-139-3p、miR-30c-1-3pとmiR-30c-2-3pが癌抑制型マイクロRNAであることを明らかにした。

VEGF阻害剤がPD-1陽性細胞を減少させ、FOXP3陽性リンパ球とCD163陽性単球の浸潤を阻害することを明らかにし、大腸癌腫瘍免疫環境の変化を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で当初の目標であった消化器固形癌において、治療抵抗性腫瘍に分化転換を誘発し、組織型・分化型を変化させて全く新しい個別化治療を実現することはできなかったが、抽出した分化転換因子候補の中で、いくつかの癌抑制に働くnon-coding RNAとその標的分子を同定することができ、今後の研究の新たな足がかりを作ることができた。また、現在、様々な免疫チェックポイント阻害剤が開発される中、その効果を左右する腫瘍免疫環境の一部を明らかにしたことは、治療抵抗獲得の機序を解明する一助になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We underwent Next-generation Sequencing using organoids which made from clinical samples from esophageal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer and colon cancer. And then, we candidate differentiation factors for cancer were identified. Additionally, expression analysis of extracted microRNAs revealed that miR-148a-5p, miR-130b-5p, miR-204-5p, miR-143-3p, miR-139-3p, miR-30c-1-3p, and miR-30c-2-3p are tumor-suppressive microRNAs. Furthermore, using samples from colorectal cancer patients who underwent chemotherapy, it was revealed that VEGF inhibitors may reduce the number of PD-1 positive cells and inhibit the infiltration of FOXP3 positive lymphocytes and CD163 positive monocytes in the tumor environment. This provides new insights into changes in the tumor immune environment and may contribute to the development of therapeutic strategies.

研究分野：消化器外科学

キーワード：消化器固形癌 オルガノイド 分化転換

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、消化器癌の治療において集学的治療が目覚ましく進歩している。例えば切除不能進行大腸癌は最近 20 年間で、生存期間中央値約 10 ヶ月が新規抗癌剤と分子標的薬の登場で約 30 ヶ月に延長し (Benook A., et al, ASCO 2014) 限定的ではあるが免疫チェックポイント阻害剤も使用され始めている (Subbiah V., et al, Ann Oncol 2020)。一方、固形癌には様々な原発臓器が存在し組織型や分化型で細分類されてるものの治療方法は細分化されていない。さらに癌細胞の分化や上皮・間葉転換 (EMT) に代表される癌組織の不均一性 (heterogeneity) や、TGF- β や間質細胞が関連した「分化転換 (trans-differentiation)」という概念が報告 (Somerville T, et al, Cell Rep. 2018, eLife 2020) されたが、この多様性は培養癌細胞株を用いた in vitro 研究を制限しているのが現状であった。腫瘍組織を研究対象とするのが理想だが、組織量や放射線や化学療法の影響が問題となることから、近年 in vitro と in vivo をつなぐ新しい研究プラットフォームとして注目されされているのが各種臓器で特定の器官の細胞を三次元的に培養した立体組織であるオルガノイド (小器官) であり、癌組織から生成された癌オルガノイドが癌研究の新たなツールと期待されていた。申請者らもいち早くオルガノイドに注目し研究を進めてきた。医療経済的側面からも治療抵抗症例の治療継続は合理的でなく、個々の患者に最もふさわしい治療法を選択する個別化テーラーメイド医療が理想である。今回の研究で明らかにする分化関連因子を臨床応用することによって、組織型や分化型を誘導・変化させることができれば、個別化治療の可能性は各段に広がると考えられる。以上より、癌組織の組織型や分化型を規定する因子を解明することが今後の大きな課題となると考えており、当研究を提案した。

2. 研究の目的

固形癌における腫瘍内不均一性 (heterogeneity) と「分化転換」に着目し、「腫瘍の組織型・分化型を明確に規定する因子」を同定し個別化治療における治療選択・予後予測につなげることが本研究の目的であった。申請者らは世界で初めて食道扁平上皮癌の生検組織を 3D 培養しオルガノイド作成に成功し報告 (Kijima T, Kita Y., et al, Three-Dimensional Organoids Reveal Therapy Resistance of Esophageal and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Cells. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 7(1):73-91. 2019(PMID:30510992))、さらに培養条件、微小環境を考慮した共培養、オルガノイド形態の追求と機能解析を進めている。また DNA 損傷を誘発する腫瘍形成性化合物である 4NQO をノックアウトマウスに経口投与し発癌モデルを確立している。この 2 つのプラットフォームを駆使して、「分化転換」関連因子を同定、機能解析し、最終的に in vivo で組織型・分化型の変化を確認、治療効果の変化まで明らかにすることを目標とした。固形癌生検組織、特に扁平上皮癌からのオルガノイドの作成成功の報告は世界的に少なく、さらに、癌組織の不均一性、特に「分化転換」に注目し機能解析し、in vivo で治療抵抗性腫瘍の組織型・分化型を変化させた報告はなく、以上の実現は癌個別化治療に繋がることは間違いなく独自性と創造性を兼ね備えたと考え研究を開始した。

3. 研究の方法

(1) 第 1 段階：マウス発癌モデルで分化転換因子候補を抽出

4NQO 投与ノックアウトマウス発癌モデルで、正常、異型上皮 (早期癌)、扁平上皮癌、リンパ節転移 (進行癌) のオルガノイドをそれぞれ作成し比較する (オルガノイドの個数、形態、大きさ、細胞増殖能力、浸潤能力、細胞周期、アポトーシス等)。特に、ここではオルガノイドのクオリティを考察し、独自の方法でモノクローナルなオルガノイドを作成する。申請者らが重点的に注目している CD44 や Notch を主とする幹細胞マーカー・癌代謝領域オートファジーマーカーは、細胞分画や caspase 3 活性アッセイや CYTO-ID® オートファジー検出アッセイで詳細な解析を行い、必要に応じて sorting を行い、その相違・変化を明確にする。最終的に Non-coding RNA にも解析対象を広げ、相違・変化が大きかった 2 群で次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析による比較を行い、組織型・分化型を規定する候補因子を抽出する。さらに 4NQO を P53 ノックアウトマウスに投与すると高頻度に腺癌と扁平上皮癌という 2 つの組織型を併せ持つ食道腺扁平上皮癌が発生し、それぞれの組織型からオルガノイド作成を作成することに成功しており、この食道腺扁平上皮癌モデルも活用する。

(2) 第 2 段階：候補因子を用いての検証

第 1 段階で抽出した候補因子を用いて分化転換を試みる。ヒト組織から作成したオルガノイドを用いて siRNA や ShRNA による発現抑制、プラスミドベクターによる過剰発現を誘導し、組織型変化、分化誘導を検証する。クローニングや発現ベクター作成が比較的容易で発現導入が可能 Non-coding RNA を優先して研究を進める。食道腺扁平上皮癌モデルを用いた pilot study では、腺癌成分から作成した腺癌オルガノイドに幹細胞関連の Notch 1 inhibitor を投与すると扁平上皮癌様のオルガノイド様に変化し分化転換が可能であった。またオートファジー (がん細胞の自食作用のスイッチ) を阻害することで知られるヒドロキシクロロキン (抗マラリア剤) でも検証する。オルガノイドの形態で分化転換の可能性を確認したのち、そのオルガノイドをさらにマウスに投与を行い、病理学的に組織型を確認する。同様の腺扁平上皮癌モデルの Pilot study では、扁平上皮癌オルガノイドの Xenograft で扁平上皮癌成分の中に少数ではあるが、腺癌成分を確認しており、分化転換の可能性を示唆している。

(3) 第3段階：腫瘍縮小・薬剤耐性の変化の検証（治療に向けた応用）

分化転換を起こす前後のオルガノイドで腫瘍縮小効果や薬剤耐性の変化を確認する。従来の抗癌剤に加え、分化転換因子そのものの効果も検証する。この解析で大きな違いを認めるのであれば分化転換因子が関連する可能性が高い経路のリン酸化や活性までを検証する。最終的に、マウス発癌モデル、xenograft モデルで分化転換因子と分化型、組織型、Pathway に対応した抗癌剤との併用で治療効果を検証する。本研究で見出した分化転換因子を用いて消化器癌の分化や組織型を変化させ、従来の抗腫瘍薬の感受性に対応させるという全く新しい癌個別化治療の可能性を探る。

4. 研究成果

(1) 分化転換研究の根底となる「腫瘍の組織型・分化型を明確に規定する因子」を同定すべく4NQO 投与ノックアウトマウス発癌モデルで、正常、異型上皮（早期癌）、扁平上皮癌、リンパ節転移（進行癌）のオルガノイドをそれぞれ作成した。食道癌、胃癌、膵臓癌、大腸癌の臨床サンプルからオルガノイドを作成し、次世代シーケンス解析を行い、分化転換因子候補をスクリーニング行った。

(2) 臨床サンプルの次世代シーケンス解析によって抽出されたマイクロ RNA、miR-148a-5p (Fukuhisa H et al, J Hum Genet. 2019), miR-130b-5p (Kawagoe Ket al, J Hum Genet. 2020), miR-204-5p (Khalid M et al, Cancers (Basel). 2019) が、胃癌、膵臓癌において、それぞれ、SERPINH1、EPS8、RACGAP1 を抑制し、がん抑制に働くことを報告した。食道扁平上皮癌では、miR-143 前駆体から派生する miR-145-5p (passenger strand) と miR-143-3p (guide strand) に着目し、ともに食道扁平上皮癌細胞で癌抑制型マイクロ RNA であることを明らかにしマイクロ RNA が制御する癌促進型遺伝子の探索を行い、HMGA2 および KRT80 を見出し論文発表した (Wada M et al. J Hum Genet. 2020)。さらに大腸癌オルガノイドより RNA- Sequencing を行い、miR-490 前駆体から派生する miR-490-3p を抑制型マイクロ RNA として同定し、その抑制ターゲットである IRAK1、FUT1、GPRIN2 遺伝子が大腸癌の予後と相関することを論文発表した (Hozaka N, et al., Int J Mol Sci 2021)。マイクロ RNA、miR-139-3p が細胞増殖、浸潤能、遊走能いずれも抑制する抗腫瘍効果を持つことを明らかにし、その標的遺伝子が KRT80 (Keratin80) であることを同定した。さらに、miR-139-3p 導入株および siKRT80 導入株で、Akt のリン酸化タンパクの発現が抑制されている事より、miR-139-3p が Akt のリン酸化を阻害していることを明らかにした。KRT80 のさらに下流の制御を確認するため、siKRT80 導入した HCT116 についてアレイ解析を施行、HK2 (Hexokinase2; Hexokinase family の1つで、Akt と HK2 はがん細胞において過剰発現し、さらにもともインスリンにより発現量が増加することから、PI3K/Akt シグナル伝達系とヘキソキナーゼ2の発現量に正の相関があることが報告されている)の発現が抑制されていることを明らかにし、治療対象としての KRT80 の可能性を見出した (Yasudone R, et al. Int J Mol Sci. 2022)。

(3) 化学療法を行った大腸癌切除標本を用いて、VEGF 阻害剤が PD-1 陽性細胞の数を減少させ、FOXP3 陽性リンパ球および CD163 陽性単球の浸潤を腫瘍環境で阻害する可能性があることを明らかにし、進行性大腸癌患者の腫瘍免疫環境の変化について論文発表した (Hamada Y, et al. Scand J Gastroenterol. 2023)。

(4) さらに次世代シーケンス解析によって抽出された passenger strand miRNA、miR-30c-1-3p と miR-30c-2-3p とそのターゲットの7つの遺伝子 (TRIP13、CCNB1、RAD51、PSPH、CENPN、KPNA2、MXRA5) を同定、ルシフェラーゼアッセイで、TRIP13 がこれら2つの miRNA によって直接制御されていることを明らかにした。TRIP13 の13K0で、BrCa細胞の増殖は抑制され、特異的阻害剤を用いた TRIP13 不活性化で BrCa細胞の悪性度を抑制した。以上 TRIP13 の癌治療への可能性を論文発表した (Mitsueda R, et al., Cancers (Basel) 2023)。さらに、ヒトゲノムの7つの遺伝子によってコードされる WD リピートドメインを含むアクチン関連タンパク質であるコロニンタンパク質に着目、うち CORO1C および CORO2A の高発現が、膵管腺癌 (PDAC) 患者の予後と相関した。さらに CORO1C に注目し、CORO1C のノックダウンにより、癌細胞の表現型、特に癌細胞の遊走と浸潤が抑制された。さらに in silico 解析より、5つの miRNA (miR-26a-5p、miR-29c-3p、miR-130b-5p、miR-148a-5p、miR-217) が PDAC 細胞における CORO1C の発現を制御する推定候補 miRNA であることを突き止め、この5つの miRNA すべてが腫瘍抑制機能を示し、miR-130b-5p を除く4つの miRNA が PDAC 細胞における CORO1C の発現を制御することを明らかにし論文発表した (Fukuda K, et al., Genes (Basel) 2023)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12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 Hokonohara K, Nepal P, Mori S, Kita Y, Tanabe K, Kurahara H, Arigami T, Matsushita D, Sasaki K, Nakajo A, Ohtsuka T.	4. 巻 24
2. 論文標題 A new overlapped delta-shaped anastomosis technique using linear staplers with reinforced bioabsorbable material for intracorporeal anastomosis during laparoscopic colectomy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Colorectal Dis	6. 最初と最後の頁 1427
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/codi.16247.	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 Yasudome R, Seki N, Asai S, Goto Y, Kita Y, Hozaka Y, Wada M, Tanabe K, Idichi T, Mori S, Ohtsuka T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer: Impact of Oncogenic Targets Regulated by Tumor Suppressive miR-139-3p.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 11616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms231911616.	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 Hamada Y, Tanoue K, Kita Y, Tanabe K, Hokonohara K, Wada M, Hozaka Y, Oi H, Nakayama C, Higashi M, Arigami T, Mori S, Ohtsuka T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Vascular endothelial growth factor inhibitors promote antitumor responses via tumor microenvironment immunosuppression in advanced colorectal cancer.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scand J Gastroenterol.	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） 10.1080/00365521.2023.2194011.	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 Tanoue K, Matakai Y, Kurahara H, Idichi T, Kawasaki Y, Yamasaki Y, Kita Y, Hozaka Y, Oi H, Nakajo A, Arigami T, Maemura K, Ohtsuka T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Multidisciplinary treatment of advanced or recurrent solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: three case reports.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surg Case Rep.	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） 10.1186/s40792-022-01358-0	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 Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Tanaka T, Sasaki K, Tsuruda Y, Kita Y, Mori S, Kurahara H, Uenosono Y, Ohtsuka T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Changes in Chemotherapeutic Strategies and Their Prognostic Impact in Patients With Advanced Gastric Cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 409-415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12718	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 Tanoue K, Kawasaki Y, Yamasaki Y, Iino S, Sakoda M, Mataka Y, Idichi T, Kita Y, Hozaka Y, Nakajo A, Arigami T, Kurahara H, Ohtsuka T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Postoperative recurrence with right cervical lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma: a case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Case Rep.	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) 10.1186/s40792-021-01352-y	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 Matsumoto R, Sasaki K, Noda M, Tsuruda Y, Kita Y, Uchikado Y, Matsushita D, Arigami T, Mori S, Ohtsuka T.	4. 巻 70
2. 論文標題 Successful thoracoscopic resection of an esophageal bronchogenic cyst.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg.	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) 10.1007/s11748-021-01694-2	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 Hozaka Y, Kita Y, Yasudome R, Tanaka T, Wada M, Idichi T, Tanabe K, Asai S, Moriya S, Toda H, Mori S, Kurahara H, Ohtsuka T, Seki N.	4. 巻 18
2. 論文標題 RNA-Sequencing Based microRNA Expression Signature of Colorectal Cancer: The Impact of Oncogenic Targets Regulated by miR-490-3p.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	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) 10.3390/ijms22189876	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 Uchino Y, Goto Y, Konishi Y, Tanabe K, Toda H, Wada M, Kita Y, Beppu M, Mori S, Hijioka H, Otsuka T, Natsugoe S, Hara E, Sugiura T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Colorectal Cancer Patients Have Four Specific Bacterial Species in Oral and Gut Microbiota in Common-A Metagenomic Comparison with Healthy Subjects.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	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) 10.3390/cancers13133332	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 Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Sasaki K, Tsuruda Y, Kita Y, Mori S, Yanagita S, Uenosono Y, Kurahara H, Ohtsuka T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Prognostic Significance of HER2 Expression for Gastric Cancer With Clinically Para-aortic Lymph Node Metastasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Today	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) 10.21873/anticancer.15094.	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 Arigami T, Matsushita D, Okubo K, Sasaki K, Tsuruda Y, Kita Y, Mori S, Yanagita S, Uenosono Y, Kurahara H, Ohtsuka T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Prognostic Significance of HER2 Expression for Gastric Cancer With Clinically Para-aortic Lymph Node Metastasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 3099-3107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02320-7.	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 Nepal P, Mori S, Kita Y, Tanabe K, Baba K, Sasaki K, Kurahara H, Arigami T, Ohtsuka T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Anatomical study of the inferior mesenteric vein using three-dimensional computed tomography angiography in laparoscopy-assisted surgery for left-sided colorectal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Today	6. 最初と最後の頁 1665-1670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02292-8.	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 喜多芳昭, 盛真一郎, 田辺寛, 鉦之原健太郎, 有上貴明, 佐々木健, 蔵原弘, 大塚隆生
2. 発表標題 当院におけるロボット支援下直腸癌手術
3. 学会等名 第83回鹿児島県臨床外科学会医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 喜多芳昭, 盛真一郎, 田辺寛, 和田真澄, 鉦之原健太郎, 佐々木健, 有上貴明, 松下大輔, 蔵原弘, 大塚隆生
2. 発表標題 当科における進行直腸癌術前化学療法 of の検討
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 喜多芳昭, 盛真一郎, 田辺寛, 和田真澄, 大塚隆生
2. 発表標題 フルニエ壊疽におけるSurgical Apgar Scoreの有用性
3. 学会等名 第77回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiaki Kita, Shinichiro, Mori, Masumi Wada, Kan Tanabe, Kenji Baba, Takaaki Arigami, Daisuke Matsushita, Akihiro Nakajo, Hiroshi Kurahara, Takao Otsuka.
2. 発表標題 Clinical prospect for laparoscopic closure of a temporary loop ileostomy
3. 学会等名 第17回世界内視鏡外科学会 / 第33回日本内視鏡外科学会総会 / 2020年アジア内視鏡外科学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多芳昭, 盛真一郎, 和田真澄, 田辺寛, 馬場研二, 有上貴明, 松下大輔, 佐々木健, 野田昌宏, 蔵原弘, 大塚隆生
2. 発表標題 Conversion SurgeryにむけたFOLFOXIRI療法の可能性
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 喜多芳昭, 盛真一郎, 田辺寛, 銚之原健太郎, 和田真澄, 馬場研二, 蔵原弘, 大塚隆生
2. 発表標題 術前治療後に切除を行った大腸癌の検討
3. 学会等名 第46回日本大腸肛門病学会九州地方会
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	盛 真一郎 (Mori Shinichiro) (00620519)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	松下 大輔 (Matsushita Daisuke) (10724205)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	大塚 隆生 (Ohtsuka Takao) (20372766)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

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	佐竹 霜一 (Satake Souichi) (20866438)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・医員 (17701)	
研究分担者	野田 昌宏 (Noda Masahiro) (40836128)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	関 直彦 (Seki Naohiko) (50345013)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授 (12501)	
研究分担者	田中 貴子 (Tanaka Takako) (50866415)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	保坂 優斗 (Hozaka Yuto) (70866425)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	

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