

令和元年6月7日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05466

研究課題名（和文）腎細胞癌に対するHLA-A2拘束性マルチペプチドワクチンの開発

研究課題名（英文）Development of the HLA-A2 restricted multi-peptides vaccine for renal cell carcinoma.

研究代表者

植村 天受（UEMURA, Hirotsugu）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：90213397

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：腎細胞癌に対する新規マルチペプチドワクチン（CA9、VEGFR1、EPOR、PDL1、HIF1:5種類のターゲット分子）の開発に着手し、HLA-A2拘束性の新規ペプチドのうち一部（EPOR、PDL1、HIF1）を同定し、臨床的な有用性について検討中である。また、以前に開発したCA9およびVEGFR1ペプチドワクチンをあわせて、マルチペプチドワクチンを確立する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨今、免疫チェックポイント阻害薬の登場により、がん免疫療法の有用性が再認識されている。近い将来、癌治療は単一療法から複合免疫療法の時代へと移りつつあり、このような現状を鑑みると本研究のような新規ワクチン療法の開発は重要な課題と思われる。

研究成果の概要（英文）：We have been working on the development of new MHC-class-I restricted peptide vaccines for five independent therapeutic targets (CA9, VEGFR1, EPOR, PDL1, HIF1) and have identified a significant candidate a part of HLA-A2 restricted peptide vaccines (EPOR, PDL1 and HIF1). We are currently investigating their clinical relevance. Together with CA9 and VEGFR1 previously developed peptide vaccines, we will establish multi-peptide vaccination system using these five peptide vaccines.

研究分野：泌尿器腫瘍

キーワード：腎細胞癌 がんワクチン ペプチドワクチン 免疫療法 HLA-A2

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

腎細胞癌は Long dormancy (長期休眠状態) や転移巣の自然縮小・消失など宿主免疫機能に深く関係したユニークな生物学的特性をしばしば示すことがある。また、化学療法や放射線療法といった一般的な癌治療には、ほとんど効果を示さない難治性疾患である。それ故、転移性腎癌に対する免疫療法は腎癌の特性に適した治療法であり、これまでサイトカイン療法が標準的治療であったが、奏効率、奏効期間とも満足できるものではない。近年、血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR) などをターゲットにした分子標的治療薬が開発され、本邦においても平成 20 年度から使用可能となっている。腎癌とくに淡明細胞癌の発生・増殖に重要な役割を担っている VHL-HIF-1 pathway の標的分子である VEGF や PDGF のレセプターを阻害することで、細胞質内における増殖シグナル (PI3K-Akt-mTOR) を block することに加え、腫瘍血管の新生を抑制、退縮させることが抗腫瘍効果の重要なメカニズムと考えられる。われわれは、難治性腎癌に対して各分子標的薬 (TKI 4 種・mTOR 阻害薬 2 種) を用いた治療多数経験しているが、Grade 3/4 の重篤な副作用を少なからず認め、推奨容量による治療継続が困難であった。このような治療経験から難治性腎癌に対しては、治療効果だけでなく QOL も十分配慮した患者 benefit のある集学的治療が必要であり、サイトカインや分子標的薬による既存の治療に加え、新しい治療戦略の開発が望まれる。最近、癌免疫療法においてこれまでにない革新的な治療法が注目をあびている。PD-1/PDL-1 の免疫抑制経路 (免疫チェックポイント) を阻害する免疫チェックポイント阻害療法である。PD-1 や PDL-1 分子に対する抗体治療により PD-1/PDL-1 経路をブロックし、抑制されていた宿主 (患者) の癌免疫 (T 細胞抗腫瘍免疫) を活性化し、癌細胞を攻撃することがメカニズムである。すでにメラノーマでは使用されており、近々腎癌においても承認され使用される予定である。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤に対して全く効果を示さない患者も認められ、免疫担当 T 細胞の弱小化がその原因の一つと考えられており、ワクチン療法などによる癌特異的免疫 T 細胞の誘導が免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果を惹起・増強する可能性が示唆されている。近年、数多くの癌関連抗原が同定され、それら抗原をターゲットにした新しい癌ワクチン療法が開発され、TroVax, RNA ワクチン, hTERT ペプチド, EC90 ワクチンなど腎癌に対する phase-II study が報告されており、また、ペプチドワクチン療法としては 10 種類の MHC クラス II ペプチドとクラス I ペプチドを用いたマルチペプチドワクチン IMA-901 が phase II study で効果を示し (Waler S, et al. Nat. Med. 2012) 現在ランダム化 phase III 試験が行われている。本邦においても MHC クラス II 上に提示された癌関連抗原由来ペプチドを用いた癌ワクチン療法の有効性が各種癌に対する臨床研究で報告されている (Noguchi M, et al. Prostate 2003, Sato Y, et al. Cancer Sci 2003, Mine T, et al. Cancer Sci 2003, Tsuda N, et al. J Immunother 2004)。われわれは、RCC に高率かつ強発現している Carbonic Anhydrase 9 (CA9) 抗原ならびに VEGFR に着目し、診断および治療の標的分子としての有用性について検討してきた (Uemura H, et al. Br J Cancer 1999, Shimizu K, Uemura H, et al. Oncol Rep 2003)。そこで抗原特異的細胞性免疫を誘導する HLA-A24 拘束性ペプチドワクチン 3 種類 (CA9p219, p288, p323) を開発し、難治性腎癌患者 23 例に対して第 1 相臨床研究を行った。また、VEGFR においては、HLA-A2 および A-24 拘束性のペプチド (R1-770, R1-1084) を用いた Phase- I study を 18 例に行った。結果は 70-80% に特異的細胞性免疫 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) が誘導され、臨床的には PR が散見され、Overall survival の中央値は 16~20 ヶ月で、分子標的治療薬を含む既存の治療法と比べても全く遜色ない結果であった。また全症例で重篤な有害事象は認められず、QOL を損なうことなく治療が続けられ、安全と思われた (Uemura H, et al, Clin Cancer Res, 2006, Yoshimura K, et al, Brit. J. Cancer, 2013)。しかしながら、特異的 CTL 誘導までに長期間を要し、臨床効果も早期には認めなかったことから、より免疫反応性の高いペプチドワクチンの開発が望まれた。この問題を解決すべく考案されたのがテーラーメイド型ペプチドワクチン療法である。1 つの抗原に拘わらず、癌細胞に発現している関連抗原のペプチドを多数準備し、治療開始前の免疫反応性による患者に適したワクチンを選択し、投与する療法である (Noguchi et al, The Prostate, 57: 2003/ 60: 2004/ 63: 2005)。われわれも伊東らとの共同研究で、再燃前立腺癌患者 21 例と 72 例に対してテーラーメイドワクチン療法の phase-I/II およびランダム化 phase- III study を行った。腎癌における CA9 ワクチン療法に比較して、ペプチド特異的 CTL 誘導ならびに IgG 誘導が速やかでかつ臨床効果も早期から現れ、有用な結果を得ている (Uemura H, et al, Cancer Science, 2010. 植村天受 Urology View, 4:83-89, 2006, Uemura H, et al, ASCO-GU2014)。

このようなエビデンスに基づき、腎細胞癌治療に有効と思われる標的抗原の中から CA9、VEGFR、EPOR (Erythropoietin receptor)、PDL1 (Programmed death ligand)、HIF-1 (Hypoxia inducible factor) の 5 分子を選択し、それらの MHC クラス I ペプチドのなかでワクチン療法に有効性を発揮すると思われる epitope 数種類を同定した。腎癌におけるテーラーメイドワクチン療法の有用性について、同定したペプチドを基礎的に検討し (H22-24 年度文科省科学研究補助金・基盤

研究 B) HLA-A24 拘束性新規ペプチドワクチン (EPOR, PDL-1) を開発し、国内特許を申請した (H25-27 年度文科省科学研究補助金・基盤研究 B)。

## 2. 研究の目的

われわれは以前より難治性の腎癌や前立腺癌に対して、我々が独自に開発した MHC クラス II 拘束性ペプチドワクチン療法の臨床研究を行い、プロミシングな結果を得てきた。腎癌に関しては CA9 ワクチンおよび VEGFR1 ワクチンを用いた臨床研究を行い、前立腺癌に対してはテラーメイドワクチン療法を行い、その安全性、有用性について報告してきた。これらワクチン療法の経験から、個々の患者の免疫状態の多様性と治療ターゲットである癌の多様性によって免疫応答が多岐であること、一旦有効であった症例も免疫逃避あるいは寛容により無効となることが明らかとなった。このような現況を鑑みると、腎癌の発生・分化・増殖に立脚した複数の分子を標的にし、それぞれ異なった性質の癌細胞の担癌患者に適應するワクチン開発が必要と思われる。この構想に基づき、2013 年度より、腎癌に対するマルチペプチドワクチンの開発に着手し (基盤研究 B: 25293336) EPOR, PDL-1, HIF-1 については HLA-A24 拘束性のペプチドワクチンを開発した (特許申請済)。今回の研究目的は、腎細胞癌に対して日本人で 2 番目に多い HLA-A2 (約 40%) 拘束性ペプチドワクチンの開発にある。開発目的とする分子は、これまでと同様の CA9、VEGFR-1, -2, EPOR, PDL-1, HIF-1 の 5 分子で、一部はすでに開発済みである。

## 3. 研究の方法

### ペプチドの準備

これまでの基礎研究により選択した候補ペプチドを示し、またその選択根拠について簡単に示す。H22~27 年度基盤研究 (B) (課題番号: 22390305 および 25293336) の研究結果より同定した HLA-A24 拘束性エピトープペプチドは MHC クラス II ワクチンとして適切であることは、詳細な免疫学的スクリーニングにより立証され特許出願に至った。今回は、下記の HLA-A2 拘束性ペプチドについて同様の免疫学的手法を用いて、スクリーニングし、MHC クラス II ワクチンとして有用と思われるペプチドを同定する。

1) **CA9 ペプチド**: HLA-A2 拘束性ペプチドとして CA9 p24, p340, p418, p421 の 4 種類で 9mer と 10mer ペプチド計 8 種類を選択した。

2) **VEGFR ペプチド**: VEGFR1 ペプチドは石塚らの報告に基づいて、HLA-A2 拘束性ペプチドは VEGFR1-p1087, p770, の 9mer ペプチド 2 種類を合成した。

3) **EPOR ペプチド**: エリスロポイエチンレセプターの MHC クラス II ペプチドに関しては、H22-27 年度基盤研究により以下の 5 種類に candidate を絞っている (Patent の関係上、アミノ酸シーケンスやサイトは公表できない)。

HLA-A2: EPO-A02-1, EPO-A02-2, EPO-A02-4, EPO-A02-5, EPO-A02-6

4) **PDL1 (programmed death ligand-1) ペプチド**: PDL1 は PD1 のリガンドで B7-H1 と同一の分子である。候補ペプチドを下記に示す (Patent の関係上、アミノ酸シーケンスやサイトは公表できない)。

HLA-A2: PDL-A02-1, PDL-A02-2, PDL-A02-3, PDL-A02-4, PDL-A02-5 (5 種類)

5) **HIF1- (hypoxia inducible factor) ペプチド**: HIF1 は VHL 異常により蓄積し、標的分子である VEGF/PDGF/CA9 などを up-regulate する。ワクチン候補の candidate を示す (Patent の関係上、アミノ酸シーケンスやサイトは公表できない)。

HLA-A2: HIFA02-1, HIFA02-2, HIFA02-3, HIFA02-4, HIFA02-5 (5 種類)

### 患者および検体サンプリング

ワクチン至適候補のペプチド同定には、患者血清とリンパ球を用いた免疫学的検査 (抗体反応や CTL アッセイなど) が必須である。すなわち腎細胞癌担癌患者からの血液検体の提供が必要である。近畿大学医学部倫理委員会に本研究の基礎的研究について申請し、承認を得た上で、本研究の内容についてインフォームドコンセントのうえ文書にて同意を得られた腎細胞癌担癌患者より末梢血 5cc を採取し、HLA-A の typing を抗 HLA-A24 抗体、抗 HLA-A2 抗体、抗 HLA-A3, 11, 31 抗体を用いて FACS にて検索すると共に、同時に外注検査 (SRL) にて HLA の locus を確定する。HLA-A2 陽性患者 30 例を末梢リンパ球採取の candidate として予定する。各患者よりのサンプリングは 35 ml の末梢血を EDTA 入り真空管にて採取し、Ficoll-Conray 液による末梢血単核球細胞を遠心分離した後、採取細胞数を計算し、全サンプル、実験に使用するまで液体窒素内に凍結保存する。なお、HLA-A24 陰性かつ HLA-A2 陰性健常人サンプルを A2/A24 に対する negative control として扱い、HLA-A2 陽性健常人サンプルもスクリーニングの検体として用いる。

### 培養細胞

われわれはこれまで SKRC1 と 44 は HLA-A2 陽性、SKRC6 は HLA-A24 陽性腎癌の cell line と

して各種細胞障害アッセイに用いてきたが、元来アメリカ人由来細胞であり、HLA-A0201、A2402の発現が十分でなかった。そのために日本人由来腎細胞癌 cell line を全国の4大学泌尿器科（大分・香川・大阪・京都大学）より協力いただき、今回以下の如く、HLA-A2 および A24 拘束性のペプチドスクリーニングに positive/negative cell line を提供いただいた。いずれの細胞も VEGFR および EPOR 分子は、強発現していた。次に KPK13(A2+/24-)・KMRC13(A2+/24+)・KK-RCC6(A2-/24-)は、CA9、VEGFR、EPOR、PDL1、HIF1 すべてを強発現しており、KK-RCC4(A2-/24-)は CA9、PDL1、HIF1 陰性の細胞である（表参照）。これらの細胞は endogenous に各抗原を発現していることから <sup>51</sup>Cr release assay に用い、direct killing の強度について検討する。ペプチド特異的 CTL アッセイ（IFN- release, LDH release assay）には、TAP deficient 細胞 CIR-A24(A24+)、T2(A2+)細胞を用いた。全 cell line は RPMI1640 with 10%FCS にて培養し、使用前に FACS あるいはウエスタンブロットにて各発現を確認する。Negative control のペプチドは HIV を用い、cell line としては PHA T cell を用いる。

細胞名	A24(positive)	A2(positive)	CA9	VEGFR/EPOR	HIF1	PDL1	実験者
大分大学	KPK-13	89.01	8.64	positive	positive	positive	○
	KMRC-13	80.89	24.38	positive	positive	positive	○
	KMRC-20	87.20	89.79	positive	positive	positive	○
	TJ44-RCC6	89.28	89.91	positive	positive	positive	○
香川大学	KK-RCC4	1.20	11.81	positive	positive	positive	○
	KK-RCC6	1.81	11.27	positive	positive	positive	○
大阪大学	CIR-A24	1.81	11.27	positive	positive	positive	○
京都大学	KK-RCC-1	89.91	17.64	positive	positive	positive	○

### 候補ワクチンの選択(1)-(4)

H25-27年度の基盤研究で準備したすべてのペプチド（約120種類）をCIRおよびT2細胞を用いたIFN- release assayにてCTL誘導能の高いペプチドを1抗原につき5-8種類ずつ抽出した（前述）。スクリーニングするペプチドの種類は全部で約30種類あるため一度にCTLのELISAをすることは不可能と思われる。これまでに血清中の各ペプチド反応性IgG抗体の定量をELISAで行ない、反応性の高いものから先にスクリーニングCTLアッセイを行ってきた。ただし、IgG陽性でも必ずしもCTL前駆細胞が存在するとは限らず、その逆もあり得ることを十分念頭に置いて検討した結果、現在のペプチドが一部選択されている。

#### (1)ペプチド特異的IgGの検出

サンプリングした患者血漿中のペプチド特異的反応性IgGをELISAにて測定しペプチド候補を絞り込む。それぞれのペプチド（20μg/well）を固相化したplateをBlock Ace（雪印）にてブロックする。plateに0.05%Tween20-Block Aceで希釈された血漿サンプルを100μl/well加え、37にて2時間incubation後、洗浄し1000倍希釈rabbit anti-human IgGを加えさらに2時間incubateする。再度洗浄し二次抗体各wellに加え、40分間、室温にてincubateする。Plateを再度洗浄した後、100μl/wellのtetramethyl benzidine(TMB)を加え、phosphoric acidにて反応を停止する。ペプチド特異的IgG値は、ELISAにて蛍光強度にて評価してペプチド候補を絞り込む。

#### (2)末梢血単核球細胞からペプチド特異的CTLの誘導

今回選択されたペプチド候補をさらに絞り込むため、末梢血単核球細胞からのペプチド特異的CTLの誘導能を評価する。末梢血単核球細胞(PBMC)(1×10<sup>5</sup>cells/well)はU-bottomed-type 96-well microculture plateにてそれぞれのペプチドを10μl/mlを加え4wellにて培養する。培養液成分は45%RPMI1640, 45%AIM-V medium, 10%FCS, IL-2(100units/ml), 0.1mmol/L MEM nonessential amino acid solutionである。2-4日毎に培養液半量を除去しペプチド(20μg/ml)とIL-2を含む新しいmediumに計4-5回交換する。培養12-15日目、細胞を4-6wellに分ける。そのうち2-4wellは、それぞれ同種のペプチドで刺激されたC1RあるいはT-2細胞と一緒に培養し、残る2-wellはHIVペプチドで刺激されたC1RあるいはT-2細胞と一緒に培養する。18時間後、ELISAにて上澄みのIFN-を測定しHIV群と比較し、有意差を認めた場合ペプチド特異的CTLの誘導を認めたと定義する。

#### (3)<sup>51</sup>Cr release cytotoxicity assay (CTL assay)

本来このCTLアッセイの結果が、至適ペプチド同定のKey pointとなるが、アイソトープを用いるため、複数のアッセイを同時にできず、one by oneと効率の比較的悪いアッセイである。昔からほとんど修飾されたところはないが、標準的な方法について記載する。ペプチド特異的CTLの誘導を認めたペプチドをpulseされたCD8<sup>+</sup>CTLsは6時間<sup>51</sup>Cr release assayにて前述の培養腎癌細胞を用いるのに対してのdirect killingを確認する。PHA T cellはnegative controlとして使用した。96-well plateに2-5×10<sup>3</sup><sup>51</sup>Cr-labeled cells/wellで培養し、同wellにE/T比調整したeffector細胞を加える。Cytotoxicity assay直前にPeptide pulse群PBMCをCD8-positive

Isolation Kitを使用しCD8<sup>+</sup>CTLsを分離する。特異的<sup>51</sup>Cr releaseはtest cpm-spontaneous cpmにて計算する。Spontaneous releaseはeffector細胞を加えないsampleにて測定し、Total releaseは1%Triton 100-Xを加えたsampleにて測定する。<sup>51</sup>Cr-labeled target cell間でHLA-A24あるいはA2陽性群にて、HLA mismatch抗原陽性細胞、PHA blast群と比較し強く<sup>51</sup>Cr releaseを認めた場合、ペプチド特異的CTLが癌細胞に対し殺細胞効果を持つと定義する。

#### (4) cold inhibition assay

各ペプチドで刺激された CTL の特異性を cold inhibition assay にて確認する。<sup>51</sup>Cr-labeled target cells(2×10<sup>3</sup>/well)を2×10<sup>4</sup>effector cellと2×10<sup>4</sup>cold target cellと共に培養する。cold target cellとしてHIVペプチドまたは癌抗原ペプチドを刺激したC1R-A24あるいはT2細胞を使用した。癌抗原ペプチド刺激群とHIVペプチド刺激群間で抗原ペプチド刺激群の<sup>51</sup>Cr releaseが有意に低値を示す場合、癌抗原ペプチドを刺激したcold target cellにより<sup>51</sup>Cr-labeled target cellへdirect killingが抑制されたと定義しペプチド刺激されたCTLの特異性を確認する。

## 4 . 研究成果

協力同意を得たHLA-A2陽性担癌患者から得た凍結保存の末梢血単核球細胞(PBMC)を用いて、これまでの基礎的研究からある程度の種類に絞り込んだHLA-A2拘束性ペプチド(CA9、VEGFR、EPOR、PDL1、HIF1)の中から、EPOR、PDL1とHIF1のワクチンとして有用と思われる候補を絞り込むため、末梢血単核球細胞からのペプチド特異的CTLの誘導能を評価した。前回のHLA-A24拘束性ペプチドワクチン開発を研究テーマとする基盤研究(B)成果報告で、一部のワクチンについて結果を記述してしまい、特許を申請後に異議申し立てを断念した経緯から、今回のワクチン開発に関する結果は、学会や論文発表も含め全く公表しておらず、今回の本研究最終成果報告については、詳細な結果は国内特許申請後まで差し控えたいので、了承願いたい。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

(1) Harada K, Nozawa M, Uemura M, Tatsugami K, Osawa T, Yamana K, Kimura G, Fujisawa M, Nonomura N, Eto M, Shinohara N, Tomita Y, Kondo Y, Ochi K, Anazawa Y, Uemura H. Treatment patterns and outcomes in patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma in Japan. *Int J Urol*. 2019 Feb;26(2):202-210. 査読有

(2) De Velasco MA, Uemura H. Prostate cancer immunotherapy: where are we and where are we going? *Curr Opin Urol*. 2018 Jan;28(1):15-24. 査読有

(3) Kimura T, Egawa S, Uemura H. Personalized peptide vaccines and their relation to other therapies in urological cancer. *Nat Rev Urol*. 2017 Aug;14(8):501-510. 査読有

(4) Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, Tanabe K, Kimura G, Yonese J, Yao M, Motzer RJ, Uemura H, McHenry MB, Berghorn E, Ozono S. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Apr 13:1-8. 査読有

(5) Oya M, Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Habuchi T, Rini BI, Fujii Y, Kamei Y, Umeyama Y, Bair AH, Uemura H. Overall survival of 1st-line axitinib in metastatic renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from phase II study. *Cancer Sci*. 2017 Jun;108(6):1231-1239. 査読有

(6) Minami T, Matsumura N, Sugimoto K, Shimizu N, De Velasco M, Nozawa M, Yoshimura K, Harashima N, Harada M, Uemura H. Hypoxia-inducing factor (HIF)-1 -derived peptide capable of inducing cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from HLA-A24+ patients with renal cell carcinoma. *Int Immunopharmacol*. 2017 Mar;44:197-202. 査読有

(7) Tomita Y, Fukasawa S, Oya M, Uemura H, Shinohara N, Habuchi T, Rini BI, Chen Y, Bair AH, Ozono S, Naito S, Akaza H. Key predictive factors for efficacy of axitinib in first-line metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis in Japanese patients from a randomized, double-blind phase II study. *Jpn J Clin Oncol*. 2016, 46(11):1031-41. 査読有

(8) Nozawa M, Sugimoto K, Ohzeki T, Minami T, Shimizu N, Adomi S, Saito Y, Nose K, Yoshimura K, Uemura H. Axitinib-induced proteinuria and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Aug;21(4):748-55. 査読有

(9) Yoshimura K, Uemura H. Pharmacotherapies for RCC in Japan. *Int J Urol*. 23:194-202, 2016. 査読有

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：吉村 一宏

ローマ字氏名：(YOSHIMURA, kazuhiko)

所属研究機関名：近畿大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：20283757

研究分担者氏名：デベラスコ マルコ

ローマ字氏名：(De Velasco, Marco)

所属研究機関名：近畿大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：20449838

研究分担者氏名：原田 守

ローマ字氏名：(HARADA, mamoru)

所属研究機関名：島根大学

部局名：学術研究院医学・看護学系

職名：教授

研究者番号(8桁)：50260716

研究分担者氏名：南 高文

ローマ字氏名：(MINAMI, takafumi)

所属研究機関名：近畿大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁)：70340809

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。