

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02811

研究課題名（和文）周産期のストレス曝露に起因する児の知能・精神発達遅滞のバイオマーカー確立

研究課題名（英文）Establishment of Biomarkers for Intellectual and Mental Developmental Delays in Children Due to Stress Exposure During the Perinatal Period

研究代表者

祖父江 憲治（Sobue, Kenji）

岩手医科大学・その他・学長

研究者番号：20112047

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：虐待やネグレクト等の幼少期逆境経験（ACE）の客観的評価法の確立を目指して、ACE履歴と相関を示す唾液DNA中のメチル化CpG部位の特定を試みた。特に影響の大きい5歳までのACEに注目して研究参加者を募り、唾液採取とともに各種心理検査および養育・発達に関する調査を実施した。唾液から得られたDNAに対して、およそ130万箇所のCpGサイトを対象として独自のキャプチャプローブを用いたDNAメチル化解析を進めた。エピゲノムワイド関連解析（EWAS）の結果、ACE履歴と相関を示す17か所のメチル化CpG部位が候補として見出された。検証を進め、ACEを評価可能なバイオマーカーとしての応用も期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虐待やネグレクト等のACEは子どもの精神発達に影響を与えるが、保護者からの聴取自体が困難であるケースも多い。体質にあった適切な医療や介入を目指す個別化医療の実現が期待される中で、ACEの履歴を適切に把握することは、子どもの発達リスクや成長後の健康リスクを予測する上で有用である。本研究の成果はACEを評価するDNAメチル化バイオマーカー確立にあたっての基盤となる知見をもたらす。唾液由来DNAのメチル化解析から客観的にACEを評価可能な方法は、子どもに早期に適切なケアを提供する判断に有用な手段となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to establish an objective evaluation method for Adverse Childhood Experiences (ACE), we tried to identify methylation CpG sites correlate with ACE history in saliva DNA. We recruited research participants focused particularly on ACE up to the age of 5, which is an epigenetically sensitive period. We conducted various psychological tests and surveys on upbringing and development, in addition to saliva collection. We analyzed methylation status about saliva DNA using our unique capture probe targeting approximately 1.3 million CpG sites. As a result of the Epigenome-Wide Association Study (EWAS), we identified 17 methylation CpG candidates that correlate with ACE history. We are advancing verification, and it is expected that the methyl CpG candidates would be a useful biomarker to evaluate ACE history.

研究分野：神経科学

キーワード：DNAメチル化 バイオマーカー エピジェネティクス 幼少期ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

身体的・精神的虐待、育児放棄、不適切な養育環境などの幼少期逆境経験 (ACE: Adverse Childhood Experience) は心身の発達に影響を与えるだけでなく、成長後の代謝や体質として生涯にわたって影響し、肥満や生活習慣病など疾患の発症にも深く関与することが明らかになっている[引用文献]。精神科領域においても、ACE を受けた子どもは不安や抑うつなど気分・感情の不安定さや落ち着きのない発達障害様の情動・行動特性を示す傾向が認められる[引用文献]。さらに成長後もストレスが起因になる精神疾患の発症につながる脆弱性に影響すると考えられている[引用文献]。

体質にあった適切な医療や介入を目指す個別化医療の実現が期待される中で、ACE の履歴を適切に把握することは、子どもの発達リスクや成長後の健康リスクを予測する上で有用である。しかし、ACE は、対象本人がまだ状況を理解することができない幼少期の事柄であるため、それを知るためには保護者への質問を基盤としたものにならざるを得ない。虐待や育児放棄などの性質上、保護者からその時期の養育状態に関する聴取が困難ということは生じ易く、また聴取が可能な場合でも過去に遡った記憶は曖昧で、回答者の認識や主観が反映されることにも懸念があった。

近年のエピゲノム研究から、幼少期ストレス曝露によってゲノム DNA メチル化レベルの変化が生じることが臨床の疫学的研究および動物実験で報告されている[引用文献]。さらに幼少期に受けたストレス(ELS: Early Life Stress)によって生じた DNA メチル化変化は成長後も維持されていることが報告されている[引用文献]。これを利用して非侵襲性の唾液検体から ACE 履歴を推定できる生体指標 (バイオマーカー) が確立できれば子どもの生育状況の客観的な評価指標として有用であり、発達リスクやストレス感受性を鑑みた適切なケアへとつなげられることが期待できる。

2. 研究の目的

幼少期逆境経験 (ACE) を持つ子どもの唾液検体中の DNA メチル化状態を解析し、対照と比較して有意にメチル化レベルに変化が見られる CpG サイトを特定することで、発達リスクや疾患の発症要因につながる ACE 履歴を客観的に評価可能なバイオマーカーとしての確立を目指す。

3. 研究の方法

既報により幼少期初期 (0~5 歳) の時期が、ACE が DNA メチル化状態に影響を与える感受性が強い時期として報告されている[引用文献]。本研究では 0 歳から 5 歳までに限定して逆境経験を受けた子どもと、年齢・性別構成を対応させた逆境を経験しない子どもとを比較するケースコントロールスタディとして実施した。対象となる子どもの幼少期逆境経験 (ACE) については、身体的暴力、心理的暴力、性的暴力、家族のアルコール・薬物乱用、家庭内暴力の目撃、同居家族の精神疾患の既往、親との別離、同居家族の服役・拘留、身体的ネグレクト、感情的ネグレクトの 10 項目に関して保護者より聴取した。ACE スコアに基づき、4 項目以上の ACE に該当があるケース群 (ACE = 4) と、全く ACE 項目に該当がない対照群 (ACE=0) に群分けした。さらに向精神病薬の服薬履歴がある被験者を除外することにより、被験者の DNA メチル化状態が薬物治療歴によって影響を受けている可能性を避けた。

被験者からは唾液採取とともに、養育、発達状態および行動に関する調査[ウェクスラー式知能検査 第 4 版 (WISC-IV : 知能検査)、UPID-5 (UCLA PTSD reaction index for DSM-5) によるトラウマ経験、子どもの強さと困難さアンケート (SDQ) および子どもの行動チェックリスト (CBCL)]、発達障害、精神疾患に関する調査 [PARS-TR (ASD : 自閉スペクトラム症)、ADHD-RS-IV (ADHD : 注意欠如多動症) および M.I.N.I.-kids (Mini-International Neuropsychiatric

Interview for Children and Adolescents)]を実施した。知的発達の影響を抑えるために WISC-IV の結果として IQ 70 以上の子どもを対象とした。

対象となる子どもから唾液中 DNA 採取キット(Oragene-Discover[®] kit)を用いて唾液検体を採取し、匿名化後にゲノム DNA を抽出した。唾液由来 DNA のメチル化状態を解析方法として、パイサルファイト (BS) 処理の後、岩手医科大学いわてメディカルメガバンク機構のこれまでの研究成果に基づいて開発された独自のキャプチャープローブ CDMV.v3 を用いて解析対象とする CpG サイトの選択的濃縮を行った上で、次世代シーケンサー (NGS) を用いたエピゲノムワイド関連解析 (EWAS: Epigenome-wide association study) を実施した。CDMV.v3 キャプチャープローブはヒトゲノム内に存在している全 3000 万か所の CpG 部位のうち、130 万箇所の CpG を解析対象としており、個人間でメチル化レベルが異なっているゲノム領域 (Common DNA Methylation Variation: CDMV) に注目することによって高効率で候補 CpG サイトの絞り込みができる。EWAS 解析では、DNA メチル化状態に影響を与える年齢及び性別で補正を行った。

4. 研究成果

岩手医科大学児童精神科および小児科にて研究参加者を募り、同意を得て 6 歳から 12 歳の子どもとその保護者 合計 51 組の協力を得た。そのうち ACE スコア、向精神薬の服用履歴、IQ の条件を満たし、年齢および性別が同等の割合となるように対照群およびケース群の 2 群に群分けした (表 1)。

	対照群	ケース群
平均年齢	9.10	10.24
被験者数	21	21
性別(男性比)	66.67%	57.14%
ACEスコア	0	4.85

表 1. 唾液 DNA メチル化解析に用いた被験者の構成

ケース群は 10 項目からなる ACE 調査票に 4 つ以上の該当あり (ACE スコア 4) 対照群は ACE 項目に一切の該当がない子ども (ACE スコア=0) とした。複数の ACE 履歴を持つ子どもが大学病院児童精神科を受診する際には既に市中の医院で向精神薬の処方を受けていることが多く、参加者リクルートは容易ではなかった。しかし、一部の向精神薬はヒストン修飾、DNA メチル化といったエピジェネティックな遺伝子発現制御への影響が知られていることから被験者の適格基準として保持した。研究期間は断続的に新型コロナウイルス感染症の患者数が増加

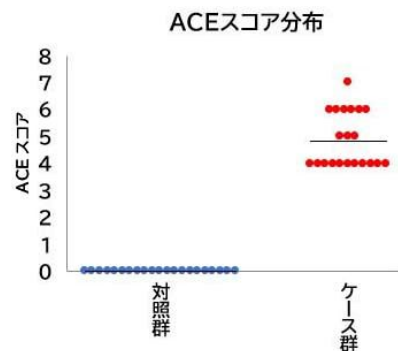


図1. 唾液 DNA メチル化解析に用いた被験者の ACE スコア分布

し、被験者リクルートおよび調査の実施を差し控える必要があったが、当初予定した数の研究参加者に対して調査と検体採取を実施することが出来た。

ケース群被験者の ACE スコア分布は図 1 で示すように ACE 項目に 4 つ該当が多いが、最大 7 つ該当する被験者がいた (図 1)。該当のあった ACE 項目としては親との別離の経験、家族の精神疾患の既往が多く、身体的暴力、心理的暴力も半数を超える (図 2)。一方で、今回は 0~5 歳の期間の経験と限定しているため、性的虐待の該当は少ない。

これまでに ACE に注目して EWAS 解析を実施した報告では、Illumina 社製ビーズアレイ (Human Methylation 450K BeadChip, Human Methylation EPIC BeadChip) を用いて DNA メチル化解析を行ったものが大半であった [引用文献 -]。ACE 項目や年齢等の条件が異なって

いるとはいえ、複数の報告で明確に ACE と強い相関が認められる CpG 部位として確立されたものは見つかっていない。また、グルココルチコイド受容体 (*NR3C1*) 遺伝子、*FKBP5* 遺伝子、*BDNF* 遺伝子など個別のストレス関連遺伝子に注目して ACE による転写調節領域の DNA メチル化レベル変化に関する報告は多いが、EWAS 解析ではそれらの遺伝子近隣の CpG 部位が有意な変化を示す結果となっていない。

いわてメディカルメガバンク生体情報解析部門では健康人 100 人の血液検体を用いて BS 処理後に NGS による全ゲノム DNA メチル化解析 (WGBS、Whole Genome Bisulfite Sequence) した結果、健康人の中でも DNA メチル化レベルに個人差が大きい領域 (CDMV) を特定した[引用文献]。その個人差が大きな領域には既知の疾患関連候補メチル化 CpG が 3.7 倍の効率で含まれていた。つまり全ゲノムの約 3,000 万か所の CpG のうち、個人間メチル化レベルが異なる 200 万か所が疾患発症に強く関与することを示唆する。CDMV をプローブデザインと合わせてさらに絞り込み、130 万か所の CpG が解析可能な独自のキャプチャープローブ (CDMV.v3) を開発した。この CDMV.v3 キャプチャープローブは全血由来 DNA 検体の結果を元に開発されたものであるため、今回の解析で唾液由来 DNA を対象とするにあたり、先行してフィーシビリティスタディを行って解析条件を検討した。結果として、唾液 DNA を用いた場合でも良好な結果が得られ、ヒトゲノムへのマッピング率は 94.3% と高く (血液検体と同等)、口腔内細菌などに由来すると考えらえる DNA 断片は少ないことが確認された。解析に必要な DNA 量も 1.1 μg で十分であることを確認した。

フィーシビリティスタディにより決定した条件のもと、被験者より採取した唾液由来 DNA について CDMV.v3 キャプチャープローブを用いた DNA メチル化解析を行い、ACE 有無との相関について EWAS 解析を実施した。補正項として年齢および性別条件を加えた。図 3 は ACE 有無と各 CpG 部位 DNA メチル化レベルの関連について EWAS の結果をマンハッタンプロットで示したもので、横軸は各 CpG を染色体毎に位置情報の順に配置しており、縦軸は対数で示した p 値の逆数 $[-\log_{10}(p)]$ を示している。グラフ上方にプロットされる CpG 部位ほど統計的に有意な差を持つ確率が高いことを示している。結果として、p 値 10^{-5} を示すメチル化 CpG 部位が複数見つかった (図 3)。これらの候補 CpG 部位はいずれも既報で報告された遺伝子近傍のものではなく、今回新たに特定されたものであった。この結果は、第一に既成のビーズアレイではなく CDMV.v3 キャプチャープローブによって、メ

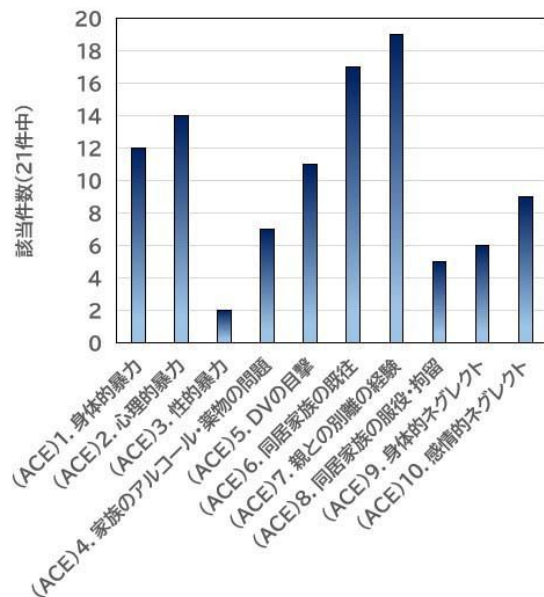


図 2. 唾液 DNA メチル化解析委用いた被験者 (ケース群) の ACE 項目分布

フィーシビリティスタディにより決定した条件のもと、被験者より採取した唾液由来 DNA について CDMV.v3 キャプチャープローブを用いた DNA メチル化解析を行い、ACE 有無との相関について EWAS 解析を実施した。補正項として年齢および性別条件を加えた。図 3 は ACE 有無と各 CpG 部位 DNA メチル化レベルの関連について EWAS の結果をマンハッタンプロットで示したもので、横軸は各 CpG を染色体毎に位置情報の順に配置しており、縦軸は対数で示した p 値の逆数 $[-\log_{10}(p)]$ を示している。

グラフ上方にプロットされる CpG 部位ほど統計的に有意な差を持つ確率が高いことを示している。結果として、p 値 10^{-5} を示すメチル化 CpG 部位が複数見つかった (図 3)。これらの候補 CpG 部位はいずれも既報で報告された遺伝子近傍のものではなく、今回新たに特定されたものであった。この結果は、第一に既成のビーズアレイではなく CDMV.v3 キャプチャープローブによって、メ

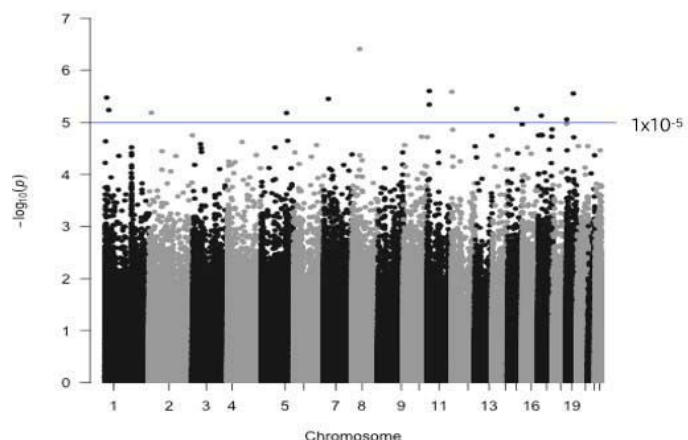


図 3. EWAS 解析結果のマンハッタンプロット
横軸は染色体および CpG 位置、縦軸は p 値の対数の逆数を示す。

チル化状態に個人差がある領域に注目した EWAS 解析としていることが大きい。さらに、既報では ACE の時期について分けて解析されたものもあるが、0~5 歳に限定したものはない。また、既報では ACE について 1 つ以上の該当があれば対象とした研究が多いのに対し、本研究では複数の項目に該当するシビアな養育環境におかれた被験者 (ACE スコア 4) に限定したことで明確な相関を示す CpG の特定につながった可能性がある。これらの ACE と相関を示す候補 CpG 部位は今後の展開を見据えて特許申請手続きを進めているところである。

現在、特定した候補 CpG 部位のメチル化状態について簡便かつ特異的に定量可能なメチル化状態特異的 PCR 検出法についても開発を進めている。さらに検証を進める必要があるが、今回得られた ACE と相関を示すメチル化 CpG 部位は非侵襲的に採取可能な唾液に含まれる DNA を利用して子どもの幼少期の ACE を客観的に評価できる指標として有用性が高いものになることが期待される。

引用文献

Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017; 2: e356-e366.

Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003; 27: 33-44.

Andersen SL, Teicher MH. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci*. 2008; 31: 183-191

Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B, Baccarelli AA, Shields AE. Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. *EBioMedicine*. 2017; 18: 327-350.

Turecki G, Meaney MJ. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biol Psychiatry*. 2016; 79: 87-96.

Dunn EC, Soare TW, Zhu Y, Simpkin AJ, Suderman MJ, Klengel T, Smith ADAC, Ressler KJ, Relton CL. Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results from a Prospective, Longitudinal Study. *Biol Psychiatry*. 2019; 85: 838-849.

Hachiya, T., Furukawa, R., Shiwa, Y. et al. Genome-wide identification of inter-individually variable DNA methylation sites improves the efficacy of epigenetic association studies. *npj Genomic Med*. 2017; 2: 11.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 1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 Koyama, Y., Fujiwara, T., Doi, S., Isumi, A., Morita, A., Matsuyama, Y., Tani, Y., Nawa, N., Mashiko, H., Yagi, J.	4. 巻 151
2. 論文標題 The Great East Japan Earthquake Follow-up study for Children (GEJE-FC) team. : Heart rate variability in 2014 predicted delayed onset of internalizing problems in 2015 among children affected by the 2011 Great East Japan Earthquake.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research.	6. 最初と最後の頁 642-648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2022.05.039	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 八木淳子	4. 巻 62
2. 論文標題 トラウマの影響を受けて育つということ - 被災地研究と臨床での出会いから -	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児の精神と神経	6. 最初と最後の頁 13-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24782/jsppn.62.1_13	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 八木淳子	4. 巻 44
2. 論文標題 被災地で育つということ - 東日本大震災後10年間の臨床と研究からみえる子どもの育ち.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 死の臨床76	6. 最初と最後の頁 58-60
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 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 八木淳子	4. 巻 39
2. 論文標題 【特集】逆境体験とそだち 逆境体験とはなにか.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 そだちの科学	6. 最初と最後の頁 10-16
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 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 吉岡靖史, 八木淳子, 内出 希	4. 巻 61
2. 論文標題 東日本大震災後に児童精神科受診に至った子どもの特徴 岩手県沿岸地域における受診児と非受診児の比較検討.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児の精神と神経	6. 最初と最後の頁 101-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24782/jsppn.61.2_101	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 八木淳子, 榎屋二郎, 福地 成, 松浦直己	4. 巻 62
2. 論文標題 児童青年領域におけるレジストリの構築「みちのくこどもコホート」研究がめざすもの 東日本大震災被災地での長期的観察と支援の意義.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 児童青年精神医学とその近接領域	6. 最初と最後の頁 583-591
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 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 八木淳子, 榎屋二郎, 福地 成, 吉岡靖史, 松浦直己	4. 巻 124
2. 論文標題 東日本大震災後に誕生した子どもとその家庭への縦断的支援研究 - ベースライン調査, 第1回・第2回追跡調査の結果から - .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 36-46
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 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9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Junko Yagi
2. 発表標題 How to support children born after the disaster and their families: Overview and progress of the Michinoku Children's Cohort Study after Great East Japan Earthquake in 2011 .
3. 学会等名 The 11th World Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (ASCAPAP) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 The 11th World Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (ASCAPAP)
2. 発表標題 A longitudinal study of the relationship between mental health of parents and problem behaviors of children born after the Great East Japan Earthquake .
3. 学会等名 The 11th World Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (ASCAPAP) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 千葉稔作, 八木淳子, 吉岡靖史, 内出 希, 山家健仁, 柿坂佳菜恵, 福地 成, 榎屋二郎, 松浦直己 .
2. 発表標題 東日本大震災後に出生した子どもを持つ保護者のトラウマ症状の中長期的な変化の分類と、症状の慢性化に寄与する要因の検討.
3. 学会等名 第22回日本トラウマティックストレス学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 八木淳子
2. 発表標題 災害の長期的影響：被災者はいかにして回復し、あるいは問題が残されるか.
3. 学会等名 第21回日本トラウマティック・ストレス学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木淳子
2. 発表標題 被災地で育つということ～東日本大震災後10年間の臨床と研究からみえる子どもの育ち～「暮らしとともにある復興に向けて」.
3. 学会等名 第45回日本死の臨床研究会年次大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木淳子
2. 発表標題 トラウマの影響を受けて育つということ - 被災地研究や臨床での出会いから -
3. 学会等名 第126回日本小児精神神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木淳子
2. 発表標題 被災地に生きる子どもの育ち (症例) 被災当時乳児だった子どもの育ち。「東日本大震災から10年後の子どもたち - 被災地でそだつということ」.
3. 学会等名 第20回日本トラウマティック・ストレス学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿坂佳菜恵, 山家健仁, 吉岡靖史, 内出 希, 松尾菜津美, 八木淳子, 榎屋二郎, 福地 成, 松浦直己
2. 発表標題 東日本大震災後に出産・育児を行った母親の愛着スタイルが子どもの問題行動に与える影響.
3. 学会等名 第126回日本小児精神神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉岡靖史, 八木淳子, 柿坂佳菜恵, 榎屋二郎, 福地 成, 松浦直己
2. 発表標題 東日本大震災後1年間に被災地域で出生した子どもの自閉スペクトラム症の検討.
3. 学会等名 第62回日本児童青年精神医学会総会
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	八木 淳子 (Yagi Junko) (80636035)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	
研究分担者	清水 厚志 (Shimizu Atsushi) (30327655)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・教授 (31201)	
研究分担者	赤坂 真奈美 (Akasaka Manami) (00405797)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	
研究分担者	真柳 平 (Mayanagi Taira) (20432544)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・講師 (31201)	
研究分担者	福本 健太郎 (Fukumoto Kentaro) (00514407)	岩手医科大学・医学部・准教授 (31201)	
研究分担者	大桃 秀樹 (Ohmomo Hideki) (90453406)	岩手医科大学・医歯薬総合研究所・特任准教授 (31201)	
研究分担者	小巻 翔平 (Komaki Shohei) (90789629)	岩手医科大学・いわて東北メディカル・メガバンク機構・講師 (31201)	

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
---------	---------