

令和元年6月14日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05161

研究課題名(和文) 非定型的DNAメチル化修飾を指標とする腫瘍初期病変の同定

研究課題名(英文) Identification of early tumorous lesion by atypical DNA methylation

研究代表者

北澤 荘平 (Kitazawa, Sohei)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90186239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：CpA, CpT, CpCなどCpG非選択的な、あるいはCpG-island領域外のシトシンメチル化およびミトコンドリアDNAのメチル化等、いわゆる「非定型的DNAメチル化」について、酸化ストレス下の遺伝子発現制御、細胞の老化との関連について塩基配列特異的なin situメチル化シトシン検出法により「透析腎や糖尿病などの高酸化ストレス状態に続発する腫瘍」の発生、神経細胞の老化とにより「非定型的DNAメチル化」が増加することを見いだした。腫瘍発生早期の病変、酸化ストレスに続発する腫瘍の新たな早期診断につながる成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、非CpG-island領域のメチル化シトシンの病理病態に及ぼす影響に関しては、世界でもほとんど検討されておらず、申請者らの形態的特徴に基づく細胞集団の選別、微量検体からのメチル化解析手法、非CpG-island領域を対象とした研究により、癌の進展過程で観察される癌細胞の多様性を規定するエピジェネティクス制御機構の一旦が解明され、新たな治療戦略へと展開することが期待される。現在進行している癌のゲノム診療のさら

研究成果の概要(英文)：Atypical DNA methylation, such as CpA, CpT, CpC (non-CpG-selective), or DNA methylation other than CpG-island, and DNA methylation in mitochondrial DNA is analyzed by use of the newly developed sequence-specific in situ demonstration of DNA methylation technique on gene expression mechanism under the influence of oxidative-stress and aging. Secondary neoplasia to dialysis or diabetic high oxidative stress and neuronal aging were the two major targets of this study. We discovered that atypical DNA methylation is increased with exposure to high oxidative stress and cell senescence. These findings open the gate for discovering of diagnostic cues to early stage of tumorigenesis.

研究分野：分子病理学

キーワード：DNAメチル化 組織細胞化学 癌細胞 老化 ミトコンドリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

CpA, CpT, CpC など CpG 非選択的な、あるいは CpG-island 領域外のシトシンメチル化およびミトコンドリア DNA のメチル化等、いわゆる「非定型的 DNA メチル化」は、ES 細胞や iPS 細胞における幹細胞性の維持、酸化ストレス下の遺伝子発現制御、細胞の老化現象に重要であることが明らかにされつつある。本研究課題では、申請者らが開発した塩基配列特異的な *in situ* メチル化シトシン検出法を駆使し、病理組織形態変化に基づく塩基配列レベルでの包括的エピジェネティクス研究を行い、これまでほとんど解析がなされていない「透析腎や糖尿病などの高酸化的ストレス状態に続発する腫瘍」の発生、腫瘍幹細胞性の維持や進展過程において、「非定型的 DNA メチル化」の存在様式およびその経時的变化について解明することを目的としている。特に腫瘍発生早期の病変に着目し、酸化ストレスに続発する腫瘍の新たな早期診断法と治療戦略の基盤を確立することを目指し、この研究課題を申請した。

2. 研究の目的

本申請課題では、これまでに存在意義やその機能についてほとんど知られていない CpG-island 領域外の非定型的メチル化シトシン(全メチル化シトシンの 80%程度)が、どのように腫瘍発生、腫瘍幹細胞維持に関わっているのかについて、培養細胞や試験管内の基礎的な検討から、病理組織検体を用いた臨床的な検討まで包括的に研究し、特定の形態学的変化を病理診断の指標とすることについての合理性の評価、エピジェネティクスを標的とした癌の新たな早期診断法と治療戦略の基盤を確立することを目的としている。特に、CpG 非依存性の DNA メチル化転移酵素である dnmt3b、メチル化シトシン結合蛋白 MeCP2 による新たな転写制御機構の解析、糖尿病などの酸化ストレス存在下で、DNA の保護を受けにくいミトコンドリア DNA が受けるであろう最も早期でのグアニン修飾やシトシンのメチル化修飾の状態など、エピジェネティクスな変化を領域、分野横断的観点から研究を行う。本研究課題は、これまで、研究方法の限界により、上記のように殆ど未知のまま研究されていない CpG-island 領域外の非定型的メチル化シトシンという研究領域に対して、申請者等が独自に開発した microdissection サンプルからの高感度の検出法(アガロースビーズ法)および *in situ* での塩基配列特異的なメチル化シトシンの組織化学的検出法を駆使して行う研究である。

3. 研究の方法

Sodium Bisulfite にて、非メチル化シトシンは、ウラシルに変換され、塩基解読ではチミンとして認識される。メチル化シトシンはシトシンとして残る性質を利用して塩基単位で解析することができる。申請者らは、10 個程の細胞からなる微小切片をアガロースビーズに封じた状態で Sodium Bisulfite 処理や PCR 反応に供する実験系を確立した。メチル化特異的 PCR 法 (MSP 法)では、非 CpG-island 領域や非 CpG における非定型的メチル化シトシンの検出は不可能である。また、CpG-island を選別配置したマイクロアレイでも、検出は不可能である。従って、この申請課題での検討には、独自開発の *in situ* での検討と直接塩基配列を決定する方法を併用することで幅広い病理検体において、非定型的な DNA メチル化の検出を行う。

4. 研究成果

CpA, CpT, CpC など CpG 非選択的な、あるいは CpG-island 領域外のシトシンメチル化およびミトコンドリア DNA のメチル化等、いわゆる「非定型的 DNA メチル化」について、酸化ストレス下の遺伝子発現制御、細胞の老化との関連について塩基配列特異的な *in situ* メチル化シトシン検出法により「透析腎や糖尿病などの高酸化的ストレス状態に続発する腫瘍」の発生、神経細胞の老化とにより「非定型的 DNA メチル化」が増加することを見いだした。腫瘍発生早期の病変、酸化ストレスに続発する腫瘍の新たな早期診断につながる成果を得た。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 24 件)

2019 年

1) Clinical features and endoscopic findings of pituicytoma in the sellar region: A case report and review of the literature. Tomoharu Aki, Akihiro Inoue, Shohei Kohno, Naoya Nishida, Shin Yamashita, Mana Fukushima, Shirabe Matsumoto, Satoshi Suehiro, Masahiro

Nishikawa, Saya Ozaki, Seiji Shigekawa, Hideaki Watanabe, Riko Kitazawa, Takeharu Kunieda. *Interdisciplinary Neurosurgery* 16 (2019) 58–61.

2) SNX9 determines the surface levels of integrin $\beta 1$ in vascular endothelial cells: Implication in poor prognosis of human colorectal cancers overexpressing SNX9, *Journal of Cellular Physiology*, (2019) Feb 19. doi: 10.1002/jcp.28346.

3) Prognostic significance of immunohistochemical subtypes based on the stage of B-cell differentiation in primary CNS lymphoma Akihiro Inoue, Takanori Ohnishi, Shohei Kohno, Shirabe Matsumoto, Masahiro Nishikawa, Shiro Ohue, Saya Ozaki, Satoshi Suehiro, Mie Kurata, Mana Fukushima, Riko Kitazawa, Seiji Shigekawa, Hideaki Watanabe, Takeharu Kunieda, *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(4):1457-1467.

4) Activation of protein kinase C accelerates murine osteoclastogenesis partly via transactivation of RANK gene through functional AP-1 responsive element in RANK gene promoter. Kitazawa R, Kinto-Shibahara S, Haraguchi R, Kohara Y, Kitazawa S. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 May 27. pii: S0006-291X(19)31040-X. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.144.

2018 年

5) Novel GLI3 variant causing overlapped Greig cephalopolysyndactyly syndrome (GCPS) and Pallister-Hall syndrome (PHS) phenotype with agenesis of gallbladder and pancreas. Ito S, Kitazawa R, Haraguchi R, Kondo T, Ouchi A, Ueda Y, Kitazawa S. *Diagn Pathol*. 2018 Jan 3;13(1):1. doi: 10.1186/s13000-017-0682-8.

6) Pathologic conditions of hard tissue: role of osteoclasts in osteolytic lesion. Kitazawa R, Haraguchi R, Fukushima M, Kitazawa S. *Histochem Cell Biol*. 2018 Jan 22. doi: 10.1007/s00418-018-1639-z. [Epub ahead of print] Review.

7) Growth plate-derived hedgehog-signal-responsive cells provide skeletal tissue components in growing bone. Haraguchi R, Kitazawa R, Imai Y, Kitazawa S. *Histochem Cell Biol*. 2018 Jan 22. doi: 10.1007/s00418-018-1641-5. [Epub ahead of print]

8) In focus in HCB: Hard Tissue Biology. N. Amizuka, S. Kitazawa. *Histochem Cell Biol*. 2018, Apr;149(4):287-288. doi: 10.1007/s00418-018-1658-9.

9) Morphology-oriented epigenetic research. Kitazawa S, Haraguchi R, Kitazawa R. *Histochem Cell Biol*. 2018, 2018 Jul;150(1):3-12. doi: 10.1007/s00418-018-1675-8.

10) Regulation of masculinization: androgen signalling for external genitalia development. Matsushita S, Suzuki K, Murashima A, Kajioka D, Acebedo AR, Miyagawa S, Haraguchi R, Ogino Y, Yamada G. *Nat Rev Urol*. 2018 Apr 18. doi: 10.1038/s41585-018-0008-y.

11) Pulmonary Hemorrhaging as a Fatal Complication of IgA Vasculitis. Seigo Miyoshi , Tomoaki Nagao, Masayoshi Kukida, Ken-ichi Miyoshi, Chika Namba, Sohei Kitazawa, Yukihiro Nakamura, Naohiko Hamaguchi and Jitsuo Higaki, doi: 10.2169/internalmedicine.0817-18, Intern Med Advance Publication.

12) Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation with epilepsymimicking a presentation of brain tumor: A case report and review of the literature. Kosuke Kusakabe, Akihiro Inoue, Shirabe Matsumoto, Mie Kurata, Riko Kitazawa, Hideaki Watanabe, Takeharu Kunieda, *International Journal of Surgery Case Reports* 48 (2018) 95–100.

13) SPIN1 is a proto-oncogene and SPIN3 is a tumor suppressor in human seminoma. Damian Mikolaj Janecki, Marcin Sajek, Maciej Jerzy Smialek, Maciej Kotecki, Barbara Ginter-Matuszewska, Bogna Kuczynska, Anna Spik, Tomasz Kolanowski, Riko Kitazawa, Maciej Kurpisz and Jadwiga Jaruzelska. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 65), pp: 32466-32477.

14) Significance of Glioma Stem-Like Cells in the Tumor Periphery That Express High Levels of CD44 in Tumor Invasion, Early Progression, and Poor Prognosis in Glioblastoma. Masahiro Nishikawa, Akihiro Inoue, Takanori Ohnishi, Shohei Kohno, Shiro Ohue, Shirabe Matsumoto, Satoshi Suehiro, Daisuke Yamashita, Saya Ozaki, Hideaki Watanabe, Hajime Yano, Hisaaki Takahashi, Riko Kitazawa, Junya Tanaka, and Takeharu Kunieda. *Stem Cells International* Volume 2018, Article ID 5387041, 15 pages <https://doi.org/10.1155/2018/5387041>.

15) Long non-coding RNA H19 promotes TDRG1 expression and cisplatin resistance by sequestering miRNA-106b-5p in seminoma. Wei J, Gan Y, Peng D, Jiang X, Kitazawa R, Xiang Y, Dai Y, Tang Y, Yang J. *Cancer Med*. 2018 Nov 14. doi: 10.1002/cam4.1871. [Epub ahead of print]

16) Usefulness of neuroimaging and immunohistochemical study for accurate diagnosis of chordoid glioma of the third ventricle: A case report and review of the literature. Shinohara T, Inoue A, Kohno S, Ueda Y, Suehiro S, Matsumoto S, Nishikawa M, Ozaki S, Shigekawa S, Watanabe H, Kitazawa R, Kunieda T. Surg Neurol Int. 2018 Nov 2;9:226. doi: 10.4103/sni.sni_306_18. eCollection 2018.

17) Positron emission tomography/computed tomography detection of increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in the cardiac atria of patients with atrial fibrillation. Watanabe E, Miyagawa M, Uetani T, Kinoshita M, Kitazawa R, Kurata M, Ishimura H, Matsuda T, Tanabe Y, Kido T, Kido T, Kurata A, Mochizuki T. Int J Cardiol. 2018 Oct 31. pii: S0167-5273(18)34524-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.106. [Epub ahead

18) ミトコンドリア DNA(今月の話題) 北澤 荘平、北澤 理子. 病理と臨床 36(8), 823-825. 2018. 2017 年

19) Histological assessment of the efficacy of drug-eluting beads in portal tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma. Yusuke Imai, Masashi Hirooka, Yohei Koizumi, Yoshiko Nakamura, Takao Watanabe, Osamu Yoshida, Yoshio Tokumoto, Eiji Takeshita, Masanori Abe, Hiroaki Tanaka, MD, Mie Kurata, Sohei Kitazawa, Yoichi Hiasa, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2016.11.006>, Radiology Case Reports, 12(1):179-184. doi: 10.1016/j.radcr.2016.11.006. eCollection 2017 Mar.

20) Identification of characteristic features of pineal germinoma that enhance accuracy of preoperative differentiation in pineal region tumors: its significance on optimum surgical treatment. Inoue A, Ohnishi T, Kohno S, Ohue S, Iwata S, Matsumoto S, Nishikawa M, Ozaki S, Mizuno Y, Kitazawa R, Kunieda T. Neurosurg Rev. 2017 Mar 1. doi: 10.1007/s10143-017-0835-y.

21) Primary type3 (non-ABC, non-GCB) subtype of extranodal diffuse large B-cell lymphoma of the thyroid bearing no MYD88 mutation by Padlock probe hybridization . Yukiko Nishi, Riko Kitazawa, Ryuma Haraguchi, Ouchi Ayaka, Yasuo Ueda, Yuri Kamaoka, Ken Yamamoto, Yasuhiko Todo, Hiroaki Miyaoka, Sohei Kitazawa. Case Reports in Oncology,10 (2), 508-514, 2017.

22) Developmental Contribution of Wnt-signal-responsive Cells to Mouse Reproductive Tract Formation R Haraguchi, R Kitazawa, A Murashima, G Yamada, S Kitazawa Acta Histochemica et Cytochemica 50 (4), 127-133, 2017.

23) Significance of human chorionic gonadotropin as a predictor of resistance to standard chemo-radiotherapy for pure germinoma. Inoue A, Ohnishi T, Kohno S, Ohue S, Iwata S, Matsumoto S, Nishikawa M, Ozaki S, Nakamura Y, Mizuno Y, Kitazawa R, Kunieda T. Neurosurg Rev. 2017 Aug 18. doi: 10.1007/s10143-017-0891-3. [Epub ahead of print]

24) Combined morphological, immunohistochemical and genetic analyses of medulloepithelioma in the posterior cranial fossa. Kosuke Kusakabe, Shohei Kohno, Akihiro Inoue, Toshimoto Seno, Sachiko Yonezawa, Kyoko Moritani, Yosuke Mizuno, Mie Kurata, Riko Kitazawa, Hisamichi Tauchi, Hideaki Watanabe, Shinji Iwata, Junko Hirato and Takeharu Kunieda. Neuropathology, doi:10.1111/neup.12431, Apr;38(2):179-184. doi: 10.1111/neup.12431. Epub 2017 Oct 3.

〔学会発表〕(計 33 件)

2018 年

- 1). 糖尿病性骨減少に抵抗性を示す sFRP-4 遺伝子欠損マウスの病態組織学的考察、伊吹 優里、原口 竜摩、北澤 理子、今井 祐記、北澤 荘平:第 107 回日本病理学会総会
- 2). 下部消化管糖尿病合併症におけるヘッジホッグシグナル経路の関与、倉田 菜央、原口 竜摩、小野田 杏奈、北澤 理子、北澤 荘平:第 107 回日本病理学会総会
- 3). 中枢神経系におけるヘッジホッグシグナル依存的な糖尿病合併症、池田 真子、原口 竜摩、北澤 理子、北澤 荘平:第 107 回日本病理学会総会
- 4). 糖尿病により誘発される精子形成能低下とヘッジホッグシグナル経路との関連性について、大野 輝之、原口 竜摩、齋藤 洋太、下山 貴幸、北澤 理子、北澤 荘平:第 107 回日本病理学会総会
- 5). 成長板に由来するヘッジホッグシグナル受容細胞の骨格発生における役割、原口 竜摩、北澤 理子、北澤 荘平:第 107 回日本病理学会総会
- 6). Calmodulin-like 5(CALML5)の子宮頸部扁平上皮癌における発現制御、上田 康雄、北澤 理子、福島 万奈、近藤 武史、原口 竜摩、北澤 荘平:第 107 回日本病理学会総会
- 7). 破骨細胞分化因子受容体 RANK の新規変異体 vRANK の機能解析、北澤 理子(愛媛大学医学部附属病院 病理診断科)、原口 竜摩、上田 康雄、福島 万奈、北澤 荘平:第 107 回日本病

理学会総会

- 8). ミトコンドリア DNA 多型を用いた腫瘍細胞クローナリティー解析、北澤 荘平、神崎 摩耶、原口 竜摩、北澤 理子: 日本病理学会秋期特別総会
 - 9). 組織 in situ でのメチル化シトシン検出手法の開発、矢野 可蓮、原口 竜摩、城戸 貴弘、神崎 摩耶、北澤 理子、北澤 荘平: 第 59 回日本組織細胞化学会総会・学術集会
 - 10). 組織化学イメージングで探る硬組織の細胞機能 ヘッジホッグシグナルを介する成長板を発生起点とした骨格形成の理解、原口 竜摩、北澤 理子、北澤 荘平: 第 59 回日本組織細胞化学会総会・学術集会
 - 11). 破骨細胞分化因子受容体 RANK のプロモータ領域メチル化による発現制御、北澤 理子、村田 夕紀、原口 竜摩、上田 康雄、福島 万奈、北澤 荘平: 第 36 回日本骨代謝学会学術集会
 - 12). 成長板を発生起点とするヘッジホッグシグナル受容細胞の骨格形成への関与、原口 竜摩、北澤 理子、今井 祐記、北澤 荘平: 第 36 回日本骨代謝学会学術集会
- 2017 年
- 13). 長管骨伸長時におけるヘッジホッグシグナル受容細胞の組織系譜解析、原口 竜摩、北澤 理子、今井 祐記、北澤 荘平: 第 35 回日本骨代謝学会学術集会
 - 14). 破骨細胞分化因子受容体 RANK の新規変異体 vRANK の機能解析、北澤 理子、原口 竜摩、小林 泰浩、北澤 荘平: 第 36 回日本骨代謝学会学術集会
 - 15). 下部消化管糖尿病合併症におけるヘッジホッグシグナル経路の関与、倉田 菜央、原口 竜摩、小野田 杏奈、北澤 理子、北澤 荘平: 第 58 回日本組織細胞化学会総会・学術集会
 - 16). 中枢神経系におけるヘッジホッグシグナル依存的な糖尿病合併症 遺伝子改変マウスモデルを用いた細胞系譜追跡システムによる分子病理的研究、池田 真子、原口 竜摩、北澤 荘平、北澤 理子: 第 58 回日本組織細胞化学会総会・学術集会
 - 17). 頭蓋骨に発生した骨巨細胞腫の細胞組織学的検討、片山 英司、明賀 さつき、今井 美奈、北澤 理子、北澤 荘平: 第 58 回日本組織細胞化学会総会・学術集会
 - 18). 生殖器の発生・疾患研究の最前線 新たな女性生殖器の発生機序 ウォルフ管に依存する子宮の発生、原口 竜摩、北澤 理子、村嶋 亜紀、山田 源、北澤 荘平: 第 58 回日本組織細胞化学会総会・学術集会
 - 19). 糖尿病による精子形成能低下とヘッジホッグシグナル経路の関連性について、大野 輝之、原口 竜摩、齋藤 洋太、下山 貴幸、北澤 理子、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 20). 中枢神経系におけるヘッジホッグシグナル依存的な糖尿病合併症、池田 真子、原口 竜摩、山下 百合菜、本間 理沙子、北澤 理子、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 21). 腎臓におけるヘッジホッグシグナル依存的な糖尿病合併症、島瀬 奈津子、原口 竜摩、北澤 理子、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 22). 骨巨細胞腫ホルマリン固定パラフィン包埋検体を抗原とするモノクローナル抗体 2H1 の樹立と認識抗原の解析、森 礼子、北澤 理子、木内 理奈、水野 洋輔、原口 竜摩、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 23). 骨巨細胞腫ホルマリン固定パラフィン包埋検体を抗原とするモノクローナル抗体 1G7 の樹立と認識抗原の解析、木内 理奈、北澤 理子、森 礼子、水野 洋輔、原口 竜摩、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 24). 長管骨におけるヘッジホッグシグナル依存的な糖尿病合併症、工藤 聡、原口 竜摩、永山 正和、北澤 理子、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 25). sFRP-4 遺伝子ノックアウトマウスは、糖尿病性骨減少に抵抗性を示す、伊吹 優里、原口 竜摩、北澤 理子、北澤 荘平、今井 祐記: 第 106 回日本病理学会総会
 - 26). マウス前破骨細胞株 RAW 細胞における受容体 RANK 遺伝子発現調節領域のメチル化と破骨細胞分化能の解析、村田 夕紀、北澤 荘平、原口 竜摩、北澤 理子: 第 106 回日本病理学会総会
 - 27). 膵組織の恒常性および酸化的ストレス下での小腸組織におけるヘッジホッグシグナルの役割、小野田 杏奈、北澤 荘平、原口 竜摩、北澤 理子、玉井 優衣、倉田 菜央: 第 106 回日本病理学会総会
 - 28). 上部消化管におけるヘッジホッグシグナル依存的な糖尿病合併症、玉井 優衣、原口 竜摩、北澤 理子、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 29). 下部消化管糖尿病合併症におけるヘッジホッグシグナル経路の関与、倉田 菜央、原口 竜摩、北澤 理子、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 30). 髄膜腫における砂粒体形成とカルシウム感知受容体 CaSR 発現との関連について、石村 菜穂、北澤 理子、原口 竜摩、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 31). 体腔上皮に由来する Wnt/ -カテニンシグナルの子宮発生における役割、原口 竜摩(愛媛大学 医・分子病理)、北澤 理子、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 32). 網羅的遺伝子解析による滑膜肉腫の検討、水野 洋輔、北澤 理子、原口 竜摩、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会
 - 33). 破骨細胞分化因子受容体 RANK の新規変異体 vRANK の解析、北澤 理子(愛媛大学医学部 附属病院 病理診断科)、原口 竜摩、水野 洋輔、北澤 荘平: 第 106 回日本病理学会総会

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.m.ehime-u.ac.jp/school/pathology1/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：北澤 理子

ローマ字氏名：(Kitazawa riko)

所属研究機関名：愛媛大学

部局名：医学部附属病院

職名：准教授

研究者番号（8桁）：00273780

研究分担者氏名：原口 竜摩

ローマ字氏名：(Haraguchi ryuma)

所属研究機関名：愛媛大学

部局名：医学系研究科

職名：講師

研究者番号（8桁）：00423690

(2)研究協力者

研究協力者氏名：安川正貴

ローマ字氏名：Yasukawa masaki

研究協力者氏名：武中篤史

ローマ字氏名：Takenaka atsushi

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。