

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02873

研究課題名(和文) 新生肝細胞創出による機能不全に陥った肝臓を蘇らせるための基礎的研究

研究課題名(英文) Renewal of severely damaged livers by activating hepatic progenitor cells

研究代表者

三高 俊広 (MITAKA, Toshihiro)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：50231618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：成熟ラット肝臓から分離した肝前駆細胞である小型肝細胞の親細胞に当たるHPPCsが laminin111依存性に integrin beta1シグナルを介して self-renewal 能を維持することを明らかにした。また成熟マウス肝臓から分離した小型肝細胞と胆管上皮細胞を共培養することにより、分化した肝細胞が形成する毛細胆管と胆管が結合した胆汁輸送系を有する hepato-biliary tubular organoid の作成に成功した。移植した骨髄由来間葉系細胞が分泌する細胞外分泌顆粒中に含まれる miR-146a-5p が内在性肝前駆細胞を活性化し増殖させることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症肝機能不全に対する根治的治療法として肝移植がある。その代替法として肝細胞移植があるが、ドナー細胞の確保は困難である。本研究により、増殖能の高い肝前駆細胞の親細胞に相当するHPPCsの増幅により大量の肝細胞を産生することが可能になる。また肝細胞と胆管組織の一体化した胆汁輸送が可能な肝組織を *in vitro* で作成することができた。ヒト肝細胞でもオルガノイドの作成が可能であり、肝組織移植や創薬研究に利用できる。骨髄由来間葉系細胞が分泌する細胞外分泌顆粒中に含まれる miR-146a-5p は、内在性肝前駆細胞を活性化し疲弊した既存肝細胞との置換を促進する新たな治療法に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Small hepatocytes (SHs) are a subpopulation of mature hepatocytes that can act as hepatocytic progenitor cells. Hepatocytic parental progenitor cells (HPPCs) exist among SHs. In this study we demonstrated that the self-renewal ability of HPPCs depended on laminin111 through integrin beta1 signaling. In addition, we succeeded in generating a hepatobiliary tubular organoid using mouse hepatocytic progenitor cells and cholangiocytes. Hepatocytes form the bile canalicular network and secrete metabolites into the canaliculi, which are then transported into the biliary tubular structure.

Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal cells (BM-MCs) enhanced the regeneration of retrorsine/PH (Ret/PH) model rat livers. Small hepatocyte-like progenitor cells (SHPCs) are intrinsic hepatic progenitor cells appeared in Ret/PH-treated livers. Administration of BM-MC-derived extracellular vesicles containing miR-146a-5p, interleukin 6, and stem cell factor could enhance the growth of SHPCs.

研究分野：実験病理学、細胞移植、肝臓再生

キーワード：肝前駆細胞 小型肝細胞 細胞外分泌顆粒 細胞移植 肝胆管オルガノイド miR-146a-5p 胆管上皮細胞 骨髄由来間葉系細胞

1. 研究開始当初の背景

近年、C型肝炎ウイルスに対する高い有効性を呈する薬剤(DAA)が次々と臨床応用されている。DAA療法を中心としたC型肝炎治療法が一般化され、今後HCV感染による慢性肝炎から肝硬変症、肝癌への進行する患者数は激減すると考えられている。しかしながら、血清ウイルスフリーの長期継続により炎症の沈静化や線維量の減少がみられても、肝機能の改善が見られない患者が多いことから、すでに非代償性肝硬変症へ病状の進行した患者の根治は現状では困難である。このことは、ウイルスが排除され線維化を抑制されても機能回復しない病態肝臓では、残存肝細胞の多くはすでに分化機能・増殖機能が低下していることを示唆している。持続的な肝細胞喪失を残存肝細胞が補填できなくなった結果、喪失した肝機能を補填するために肝前駆細胞が活性化すると考えられる。この推測は、慢性肝炎後期から肝硬変症の肝臓において内在性肝前駆細胞(小型肝細胞)を主体とする再生結節が出現する病理組織像と一致する。しかしながら前駆細胞の増生のみでは肝機能の改善は不十分であることから、重度の肝疾患に対しては、ウイルス除去・線維溶解法などの現在行われている治療法に加え、肝細胞機能を健常化する新たな手法の開発が必要である。

肝機能不全に対する根治的な治療法として肝移植があるが、ドナー肝臓は極端に不足しているため、一般的な治療法になっていない。その代替法として肝細胞移植が考えられ、世界中で100例ほど行われているが、効果は一時的であり肝機能の健常化には成功していない。ドナー肝臓数に限りがあり、肝細胞のin vitroでの増幅も困難であることから、移植細胞数の確保は難しい。更に大きな課題は、移植した細胞が生着し長期間定着するためには、レシピエント肝に絶えず増殖刺激が加わるか、又は残存肝細胞の増殖が抑制される必要がある。慢性炎症程度の障害肝への移植細胞の生着効率は極めて低く、生着した細胞も短期間に消失する。これらの課題を解決することが細胞移植を標準的治療法とするためには必須と考えられる。

2. 研究の目的

機能が大きく低下した肝臓の病態を改善し健常化するためには、「健常な肝細胞機能を付与する」必要がある。本研究申請は、病的肝臓に「健常な肝細胞機能を付与する」ための方法を開発することにより、ヒト肝疾患治療への応用を目指すことを主たる目的とする。

肝不全状態の肝臓に「健常な肝機能を付与する」ためには、2つの方法が考えられる。(1)健常な肝細胞を外部から供給する方法、及び(2)疲弊した肝細胞を活性化する方法、である。我々は、目的を達成するために(1)(2)の研究を並行して進めた。

3. 研究の方法

(1)「健常な肝細胞を外部から供給する方法の確立」ために、細胞ソースの確保とドナー細胞の生着と疲弊した既存肝細胞との置換の2つの課題がある。

細胞ソースの確保

- Self-renewal能維持の解明による小型肝細胞を供給する親細胞(HPPCs)を増幅する手法の開発
- HPPCsのprogeny細胞を増幅した後に分化誘導することによる、機能的な肝細胞の大量生産方法の開発
- 成熟肝細胞を小型肝細胞に転換する方法の開発
- ヒト小型肝細胞に応用することにより大量の機能的肝細胞を得る手法の確立

ドナー細胞の生着と疲弊した既存肝細胞との置換

- 肝組織をin vitroで創出する手法の開発
- 機能細胞を肝臓に移植する手法の開発

(2)「疲弊した肝細胞を活性化する」ために次の方法で解決を試みた。

疲弊した肝細胞を活性化する手法の開発

内在性肝前駆細胞の活性化因子の同定

活性化因子を肝硬変モデル動物等に投与し、病態改善効果の検証

4. 研究成果

(1)「健常な肝細胞を外部から供給する方法の確立」

細胞ソースの確保

成熟ラット肝細胞中には、肝前駆細胞である小型肝細胞 (Small hepatocytes; SHs) が存在する。SHs の中にも Heterogeneity があることが判った。増殖した SHs を分離し、Matrigel 上に播種すると増殖しコロニーを形成する細胞が存在し、SHs の親細胞と考え hepatocytic parental progenitor cells (HPPCs) と名付けた (Ishii M et al. Sci Rep 2017)。HPPCs は self-renewal 能を保持していることも判った。

Matrigel で継代培養した SHs を laminin (LN)111 と LN511 でコートした培養皿に播種したところ、Matrigel の主成分である LN111 上で培養すると HPPCs が増殖し、継代培養も可能であったが、肝臓に存在する基底膜の主成分である LN511 上では、HPPCs の増殖は見られず、継代培養も出来なかった。この結果は、HPPCs の持つ self-renewal 能は LN111 依存性であることを示している。HPPCs は LN111 のレセプターである Integrin (Int) $\alpha 6 \beta 1$ を発現していることを確認している (図 1)。

HPPCs を LN111 上で培養し、Matrigel を重層すると成熟化し、3次元構造を形成し細胞間には発達した毛細胆管が見られたが、LN511 上では成熟化の誘導は認められなかった。

FACS を用いて Itg $\alpha 6 \beta 1^{\text{high}} \alpha 3^{\text{high}}$ 細胞、Itg $\alpha 6 \beta 1^{\text{high}} \alpha 3^{\text{low}}$ 細胞、Itg $\alpha 6 \beta 1^{\text{low}} \alpha 3^{\text{low}}$ 細胞を単離し(図 2-A)、LN111 上に播種したところ、Itg $\alpha 6 \beta 1^{\text{high}} \alpha 3^{\text{high}}$ 細胞がもっとも接着率が高く、コロニー形成能が高かった(図 2-B)。この結果は、HPPCs が Itg $\alpha 6 \beta 1^{\text{high}} \alpha 3^{\text{high}}$ であることを示しており、LN111 上で継代培養が可能である結果と整合性がある(図 2-C)。本研究成果は、

Hepatology Communications

(Kino J et al., 2019) に掲載された。

本研究から、増殖能の高い肝前駆細胞

をヒト肝臓から分離することが出来れば、薬剤スクリーニングや細胞移植に用いることを目的に、機能的ヒト肝細胞を大量に作出できる可能性があることが判った。

ドナー細胞の生着と疲弊した既存肝細胞との置換

体外と体内の物質交換や輸送を担う上皮系組織では、機能発現や維持のために隣接する「管腔」を持つ上皮組織が正しく接続する必要がある。我々は、マウス成熟肝細胞(MHs)または小型肝細胞(SHs)と胆管上皮細胞を用いて、胆汁排泄機構を持つ類肝組織を in vitro で形成させる方法を開発した。両細胞の接触面を形成させ

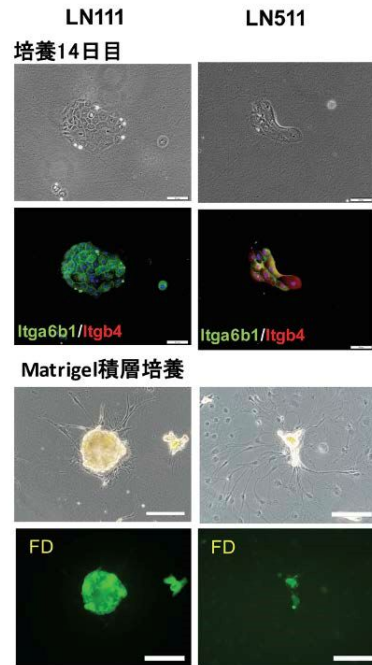


図1 LN111とLN511上でのコロニー形成と成熟化誘導

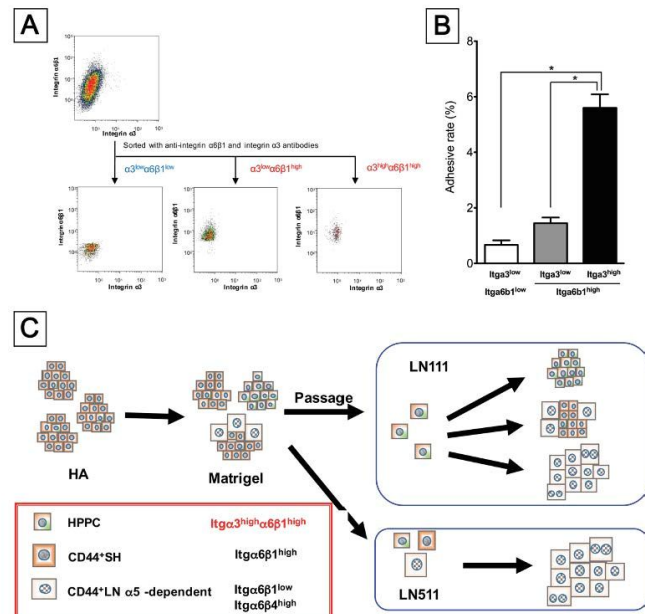


図2 HPPCsのIntegrin発現

(A) FACSに依る細胞単離 (B) 単離した細胞のLN111への接着効率 (C) HPPCsの増殖機序の概略図

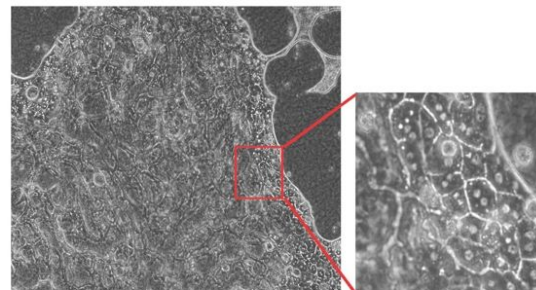


図3 マウス肝前駆細胞と胆管上皮細胞の共培養。コラーゲン/Matrigel重層すると毛細胆管と胆管が結合する。右の図は、赤四角の部分は結合部位を拡大したもの。

て共培養してコラーゲン / Matrigel を重層することで、毛細胆管と胆管の管腔構造が連続している肝胆管オルガノイド Hepatobiliary tubular organoid (HBTO)の作成に成功した (PCT 出願済 ; Tanimizu N et al. *Nature Communications*, 2021) (図 3)。HBTO では、しかしながら、その頻度は、接触面長 1 mm 当たり 4 箇所程度と少なく、今後改善が必要である。また、SHs が MHs より効率的にヘリング管 Canal of Hering (CoH) を形成することが分かった。

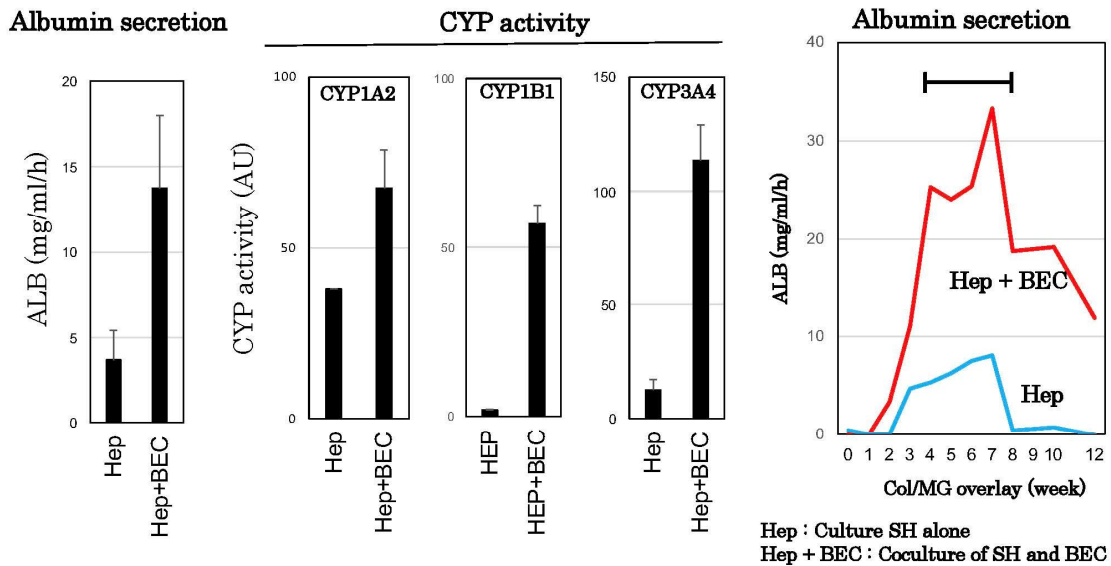


図4 Col/MGを重層後の肝細胞代謝機能。アルブミン分泌や薬物代謝酵素のCytochromeP450分子種の活性が明らかに増加し、その機能を1ヶ月程度維持することができる

HBTO は肝細胞単独培養と比較して高い代謝機能を示し、肝細胞機能を 1 ヶ月程度維持している (図 4)。肝細胞内で代謝されると毛細胆管内に分泌されることが知られている Fluorescein Diacetate (FD) を HBTO に投与すると、代謝された蛍光が時間と共に毛細胆管から胆管内に移行していることが判った (図 5)。この結果は、HBTO 内では毛細胆管と胆管が接続し CoH が形成され、胆汁が胆管に流れることを示している。

ヒト肝細胞由来の CLiP 細胞とマウス胆管上皮細胞との共培養でも CoH は形成されたが、効率が低いことから、今後培養条件の改善が必要である。ヒト肝細胞とヒト胆管上皮細胞を用いたヒト HBTO を作成できれば、これまで困難であったヒト肝疾患についての研究を Ex vivo で行うこと、薬剤スクリーニングや薬物動態試験に活用できる画期的なシステムの構築が可能になるので、新規治療薬開発への発展が期待できる。

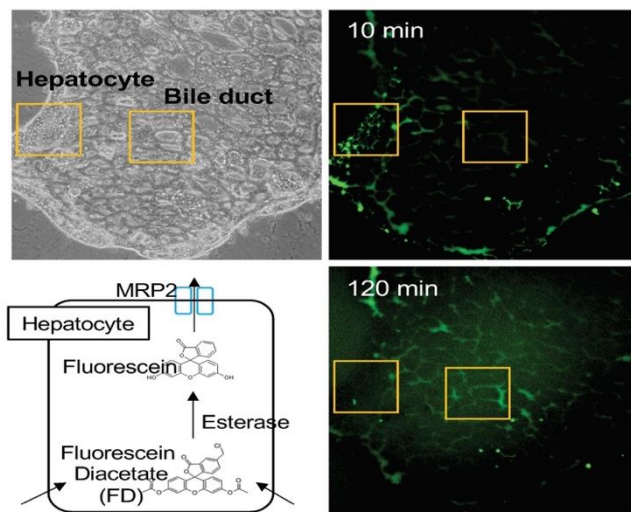


図5 HBTOにFluorescein Diacetate (FD)を投与すると、FDは肝細胞内でesteraseにより加水分解され、Fluorescein (蛍光)がMRP2を介して毛細胆管に排泄される。FD投与10分後にはまだ毛細胆管網内に蛍光はとどまるが120分後には胆管内に蛍光が移動している。

(2)「疲弊した肝細胞を活性化する」

内在性肝前駆細胞の活性化因子の同定

ガラクトサミン誘導性障害肝臓から分離した Thy1 陽性細胞 (Hep-Thy1) 中には、肝幹細胞としての能力を持つ細胞が存在しているが、その他に接着性の間葉系細胞が存在する。その Thy1 陽性間葉系細胞を Retrorsine/部分肝切除 (Ret/PH) モデルラット肝臓に移植すると、肝再生が促進され肝臓が肥大する。ドナー細胞が分泌する細胞外分泌顆粒 (Extracellular vesicles; EVs)

が類洞内皮細胞やクッパー細胞に作用し、IL17B や IL25 の分泌により IL17RB シグナルが活性化され内在性肝前駆細胞である小型肝細胞様前駆細胞 (Small hepatocyte-like progenitor cells; SHPCs)の増殖が促進されることを明らかにした (Ichinohe N et al. *Stem Cells* 2017)

骨髓由来間葉系細胞中にも Thy1 陽性細胞が含まれていることが知られている。我々は、骨髓由来の Thy1 陽性間葉系細胞 (Bone Marrow-derived mesenchymal cells; BM-MCs)にも内在性肝前駆細胞の増殖促進効果があるか検討した結果、Hep-Thy1 とは異なる機序により肝前駆細胞の増殖を促進することを明らかにした (Ichinohe N et al. *Stem Cell Res Ther*, 2021)

BM-MCs が分泌する EVs 中に含まれる miRNAs を網羅的に解析し、特異的に発現が多い 6 種の miRNA を抽出し、real-time RT-PCR 法で確認した (図 6)。有意に発現量の多い 4 種の miRNAs の mimic を培養した小型肝細胞 (SHs) に投与した結果、miR-146a-5p が肝前駆細胞に対する増殖促進効果を有していた (図 7)。

BM-MCs に miR-146a-5p をトランスフェクトすると、分泌する EVs 中の miR-146a-5p 量は約 5 倍増えた。その EVs を Ret/PH モデルラット肝臓に投与すると、SHPC cluster 数はコントロール群に比較し約 3 倍、大きさで約 2 倍有意に増加した (図 8)。

miR-146a-5p が BM-MCs 移植による内在性肝前駆細胞の活性化に重要な役割を果たしていることが判った。

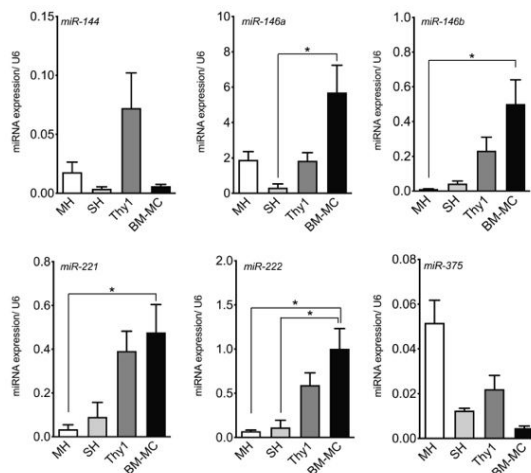


図6 成熟肝細胞(MH)、小型肝細胞(SH)、肝障害由来Thy1陽性細胞(Thy1)及び骨髓由来間葉系細胞(BM-MC)が分泌するEVs中に含まれる6種のmiRNAsの発現量をqRT-PCRで検討 (*有意差 p<0.05)

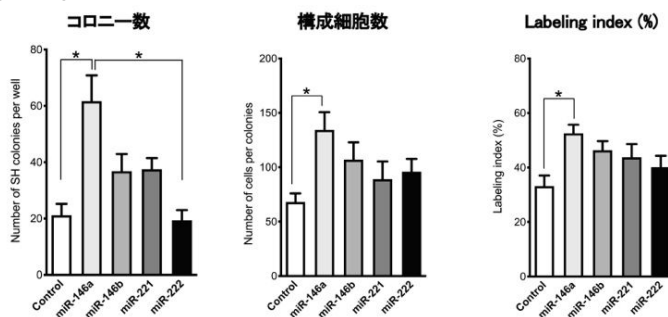


図7 4種のmiRNAのmimicを培養した小型肝細胞に投与し肝前駆細胞に対する増殖促進効果を検討した (*有意差 p<0.05)

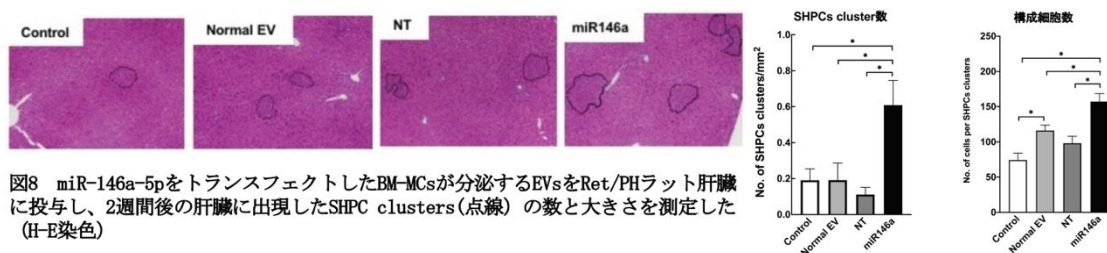


図8 miR-146a-5pをトランスフェクトしたBM-MCsが分泌するEVsをRet/PHラット肝臓に投与し、2週間後の肝臓に出現したSHPC clusters(点線)の数と大きさを測定した(H-E染色)

疲弊した肝細胞を活性化する方法の開発、及び、活性化因子を7肝硬変モデル動物等に投与し、病態改善効果の検証

NASH モデル作成用食餌としてコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸 (CDA) 食が広く使われてきた。近年のトランス脂肪酸のヒトへの影響問題からトランス脂肪酸不含 CDA に変更されたことから、その NASH, 肝硬変症発症に関する検証を行う必要が生じた。現在、トランス脂肪酸の変更による NASH/肝硬変形成において以前と有意な変化は無いことを確認したので、このモデルを使った実験を行うことを予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Tanimizu Naoki, Ichinohe Norihisa, Sasaki Yasushi, Itoh Tohru, Sudo Ryo, Yamaguchi Tomoko, Katsuda Takeshi, Ninomiya Takafumi, Tokino Takashi, Ochiya Takahiro, Miyajima Atsushi, Mitaka Toshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Generation of functional liver organoids on combining hepatocytes and cholangiocytes with hepatobiliary connections ex vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-23575-1	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 Ichinohe Norihisa, Ishii Masayuki, Tanimizu Naoki, Mizuguchi Toru, Yoshioka Yusuke, Ochiya Takahiro, Suzuki Hiromu, Mitaka Toshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Extracellular vesicles containing miR-146a-5p secreted by bone marrow mesenchymal cells activate hepatocytic progenitors in regenerating rat livers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	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/s13287-021-02387-6	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 WATANABE Masafumi, SUDO Ryo	4. 巻 16
2. 論文標題 Progress and challenges in vascular tissue engineering using self-organization/pre-designed approaches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	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) 10.1299/jbse.20-00537	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 Tanimizu Naoki	4. 巻 26
2. 論文標題 The neonatal liver: Normal development and response to injury and disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seminars in Fetal and Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 101229 ~ 101229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.siny.2021.101229	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 Ishinuki Tomohiro, Ota Shigenori, Harada Kohei, Tatsumi Hiroomi, Harada Keisuke, Miyanishi Koji, Nagayama Minoru, Takemasa Ichiro, Ohyanagi Toshio, Hui Thomas T, Mizuguchi Toru	4. 巻 9
2. 論文標題 Health-related quality of life in patients that have undergone liver resection: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Meta-Analysis	6. 最初と最後の頁 88 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.13105/wjma.v9.i1.88	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 Shibata Kengo, Hayasaka Takahiro, Hashimoto Satsuki, Umemoto Kohei, Ishikawa Takahisa, Sakamoto Sodai, Kato Koichi, Shimada Shingo, Kawamura Norio, Wakayama Kenji, Kobayashi Nozomi, Hama Yuka, Fukai Moto, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu	4. 巻 52
2. 論文標題 Imaging Mass Spectrometry Reveals the Changes in the Taurine Conjugates of Dihydroxycholanoic Acid During Hepatic Warm Ischemia and Reperfusion in a Rat Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1880 ~ 1883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2020.01.169	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 Fukasaku Yasutomo, Goto Ryoichi, Ganchiku Yoshikazu, Emoto Shin, Zaitzu Masaaki, Watanabe Masaaki, Kawamura Norio, Fukai Moto, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu	4. 巻 81
2. 論文標題 Novel immunological approach to asses donor reactivity of transplant recipients using a humanized mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Immunology	6. 最初と最後の頁 342 ~ 353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humimm.2020.04.007	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 Sano Hiromu, Watanabe Masafumi, Yamashita Tadahiro, Tanishita Kazuo, Sudo Ryo	4. 巻 12
2. 論文標題 Control of vessel diameters mediated by flow-induced outward vascular remodeling in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biofabrication	6. 最初と最後の頁 045008 ~ 045008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1758-5090/ab9316	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 Truong Anh Tan, Hamada Keisuke, Yamada Yuji, Guo Hao, Kikkawa Yamato, Okamoto Curtis T., MacKay J. Andrew, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Evaluation of extracellular matrix mimetic laminin bioactive peptide and elastin like polypeptide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 6729 ~ 6740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902794R	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 Tanimizu Naoki, Ichinohe Norihisa, Suzuki Hiromu, Mitaka Toshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Prolonged oxidative stress and delayed tissue repair exacerbate acetaminophen-induced liver injury in aged mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 18907 ~ 18927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.103973	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 Kino Junichi, Ichinohe Norihisa, Ishii Masayuki, Suzuki Hiromu, Mizuguchi Toru, Tanimizu Naoki, Mitaka Toshihiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Self Renewal Capability of Hepatocytic Parental Progenitor Cells Derived From Adult Rat Liver Is Maintained Long Term When Cultured on Laminin 111 in Serum Free Medium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 21 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1442	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 Watanabe Masafumi, Sudo Ryo	4. 巻 2206
2. 論文標題 Microfluidic Device Setting by Coculturing Endothelial Cells and Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 57 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0916-3_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 Yamada Minami, Okada Hajime, Kikkawa Yamato, Miyajima Atsushi, Itoh Tohru	4. 巻 524
2. 論文標題 Tissue substructure-specific deposition of the 3-containing laminin-332 in the biliary epithelium of human and mouse livers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 465 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.104	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 Sugawara Yumika, Hamada Keisuke, Yamada Yuji, Kumai Jun, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi, Negishi Yoichi, Katagiri Fumihiko, Hozumi Kentaro, Nomizu Motoyoshi, Kikkawa Yamato	4. 巻 9
2. 論文標題 Characterization of dystroglycan binding in adhesion of human induced pluripotent stem cells to laminin-511 E8 fragment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49669-x	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 Harada Kohei, Nagayama Minoru, Ohashi Yoshiya, Chiba Ayaka, Numasawa Kanako, Meguro Makoto, Kimura Yasutoshi, Yamaguchi Hiroshi, Kobayashi Masahiro, Miyanishi Koji, Kato Junji, Mizuguchi Toru	4. 巻 7
2. 論文標題 Scoring criteria for determining the safety of liver resection for malignant liver tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Journal of Meta-Analysis	6. 最初と最後の頁 234 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.13105/wjma.v7.i5.234	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 Shimada Shingo, Fukai Moto, Shibata Kengo, Sakamoto Sodai, Wakayama Kenji, Ishikawa Takahisa, Kawamura Norio, Fujiyoshi Masato, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu	4. 巻 8
2. 論文標題 Heavy Water (D2O) Containing Preservation Solution Reduces Hepatic Cold Preservation and Reperfusion Injury in an Isolated Perfused Rat Liver (IPRL) Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1818 ~ 1818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8111818	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 Ajoudanian Mohammad, Enomoto Keita, Tokunaga Yasuaki, Minami Hiroshi, Chung Seok, Tanishita Kazuo, Kamm Roger D, Sudo Ryo	4. 巻 11
2. 論文標題 Self-organization of hepatocyte morphogenesis depending on the size of collagen microbeads relative to hepatocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biofabrication	6. 最初と最後の頁 035007 ~ 035007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1758-5090/ab145d	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 Watanabe Masafumi, Yano Koki, Okawa Koki, Yamashita Tadahiro, Tajima Kazuki, Sawada Kazuaki, Yagi Hiroshi, Kitagawa Yuko, Tanishita Kazuo, Sudo Ryo	4. 巻 95
2. 論文標題 Construction of sinusoid-scale microvessels in perfusion culture of a decellularized liver	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 307 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2018.12.042	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 WATANABE Masafumi, SUDO Ryo	4. 巻 14
2. 論文標題 Establishment of an <i>in vitro</i> vascular anastomosis model in a microfluidic device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	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) 10.1299/jbse.18-00521	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 Kino Junichi, Ichinohe Norihisa, Ishii Masayuki, Mitaka Toshihiro	4. 巻 1905
2. 論文標題 Isolation and Expansion of Rat Hepatocytic Progenitor Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 29 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8961-4_4	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 Tanimizu Naoki	4. 巻 1940
2. 論文標題 Identification and In Vitro Expansion of Adult Hepatocyte Progenitors from Chronically Injured Livers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 267 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9086-3_19	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 Sudo Ryo	4. 巻 1905
2. 論文標題 Reconstruction of Hepatic Tissue Structures Using Interstitial Flow in a Microfluidic Device	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 167 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8961-4_15	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 Ishikawa Takahisa, Shimada Shingo, Fukai Moto, Kimura Taichi, Umemoto Kouhei, Shibata Kengo, Fujiyoshi Masato, Fujiyoshi Sunao, Hayasaka Takahiro, Kawamura Norio, Kobayashi Nozomi, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu	4. 巻 48
2. 論文標題 Post-reperfusion hydrogen gas treatment ameliorates ischemia reperfusion injury in rat livers from donors after cardiac death: a preliminary study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1081 ~ 1088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-018-1693-0	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 Miura Yasushi, Matsui Satoshi, Miyata Naoko, Harada Kenichi, Kikkawa Yamato, Ohmuraya Masaki, Araki Kimi, Tsurusaki Shinya, Okochi Hitoshi, Goda Nobuhito, Miyajima Atsushi, Tanaka Minoru	4. 巻 7
2. 論文標題 Differential expression of Lutheran/BCAM regulates biliary tissue remodeling in ductular reaction during liver regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 36572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.36572	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 Tanimizu Naoki, Ichinohe Norihisa, Mitaka Toshihiro	4. 巻 145
2. 論文標題 Intrahepatic bile ducts guide establishment of the intrahepatic nerve network in developing and regenerating mouse liver	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 159095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.159095	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51件(うち招待講演 3件/うち国際学会 11件)

1. 発表者名 谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 汁排泄路を備えた肝オルガノイドの構築とその応用
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 肝障害時に出現するThy1陽性細胞由来肝再生促進因子の検討
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷水直樹
2. 発表標題 肝臓創出のためのEx vivo組織構築
3. 学会等名 第6回デザイン生命工学研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤亮、原田雄岬、三谷成二、高山和雄、山下忠紘、水口裕之
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いたヒトiPS細胞由来肝細胞様細胞の三次元組織構築
3. 学会等名 第27回 肝細胞研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 Ex vivo における肝組織の再構築
3. 学会等名 第27回肝細胞研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 ラット骨髄間葉系細胞移植により誘導された肝前駆細胞の増殖活性化機構の解析
3. 学会等名 第27回肝細胞研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤亮
2. 発表標題 三次元微小血管網を構築するIn vitroプラットフォーム技術
3. 学会等名 電気学会 光・量子デバイス研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 障害肝由来Thy1陽性間葉系細胞による肝前駆細胞増殖促進機序の解析
3. 学会等名 第53回北海道病理談話会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 異なる組織由来のThy1陽性細胞移植による内在性肝前駆細胞動員機序の検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三高俊広, 市戸義久, 谷水直樹
2. 発表標題 肝細胞増殖抑制下における内在性肝前駆細胞の活性化と非実質細胞の役割
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田賢吾, 橋本咲月, 早坂孝宏, 深井原, 加藤紘一, 中藪拓哉, 島田慎吾, 小林希, 梅本浩平, 大谷晋太郎, 三野和宏, 嶋村剛, 木村太一, 武富紹信
2. 発表標題 温阻血再灌流傷害における肝内脂質局在変化の視覚化～リン脂質分布と機能の基礎的解明と治療標的としての可能性
3. 学会等名 第120回日本外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市戸義久、谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 ラット骨髄間葉系細胞移植により誘導された肝前駆細胞の遺伝子発現解析
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 胆汁排泄路を備えた肝オルガノイドの構築とその応用
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤亮
2. 発表標題 三次元培養組織を血管化するための血管ネットワーク制御
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市戸義久、谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 ラット骨髄間葉系細胞移植により誘導された肝前駆細胞の遺伝子発現解析
3. 学会等名 第109回日本病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 障害肝と骨髄から単離したThy1陽性間葉系細胞による肝再生メカニズムの比較検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 神経伝達物質による胆管増生の制御
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 障害肝由来Thy1陽性間葉系細胞と骨髄間葉系細胞のエクソソームによる肝前駆細胞誘導機序
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邉應文, 矢野公規, 大川航輝, 八木洋, 北川雄光, 須藤亮
2. 発表標題 脱細胞化肝臓骨格の還流培養による類洞様構造の構築
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe M, Sudo R
2. 発表標題 Engineering of in vitro vascular anastomosis under vascular endothelial growth factor (VEGF) gradients in a microfluidic device
3. 学会等名 TERMIS-EU 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三高 俊広, 谷水 直樹, 市戸 義久
2. 発表標題 肝細胞の前駆細胞：増殖と活性化
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 成熟ラット肝細胞由来肝前駆細胞のself-renewal能の維持機構
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikkawa Y, Kaimori JY, Namba T, Okazaki A, Kobayashi K, Tanigawa A, Kotani Y, Uno Y, Tomoji M, Ichimaru N, Sekiguchi K, Nakaya A, Takahara S, Nomizu M, Isaka Y
2. 発表標題 Human LAMA5 mutation associated with focal segmental glomerulosclerosis
3. 学会等名 ASMB/Vanderbilt 2019 Workshop on Basement Membranes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harada Y, Yamashita T, Sudo R
2. 発表標題 Construction of three-dimensional aggregates by human iPS cell-derived hepatocyte-like cells in a microfluidic device
3. 学会等名 IEEE EMBS 41st International Engineering in Medicine and Biology Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Sudo
2. 発表標題 In vitro 3D tissue engineering using a microfluidic device
3. 学会等名 Seminar of Austrian Cluster for Tissue Regeneration (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 肝前駆細胞と細胞移植
3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 骨髄間葉系細胞移植により誘導されたSHPCsの遺伝子発現解析
3. 学会等名 第31回日本肝臓医生物学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 肝上皮組織構造のEx vivo再構成
3. 学会等名 第31回日本肝臓医生物学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広.
2. 発表標題 障害肝と骨髓から単離したThy1陽性間葉系細胞による肝前駆細胞増幅機構の比較検討
3. 学会等名 第52回北海道病理談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Sudo
2. 発表標題 Microfluidic systems for 3D tissue engineering of cancer and vascular tissues
3. 学会等名 Microfluidics & Organ-on-a-Chip Asia 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷水直樹
2. 発表標題 Lineage plasticity of liver epithelial cells
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kikkawa Y, Sugawara Y, Hamada K, Yamada, Y, Kumai J, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T, Negishi Y, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M
2. 発表標題 Characterization of dystroglycan binding in adhesion of human induced pluripotent stem cells to laminin-511 E8 fragment
3. 学会等名 American Society of Cell Biology/Europian Molecular Biology Organization 2019 meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Tanimizu, Toshihiro Mitaka
2. 発表標題 Studying and building liver epithelial architecture
3. 学会等名 COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norihisa Ichinohe, Naoki Tanimizu, Toshihiro Mitaka
2. 発表標題 Transplantation of bone marrow mesenchymal cells enhance liver regeneration by secreted extracellular vesicles directly activating of hepatic progenitor cells
3. 学会等名 COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kengo Shibata, Takahiro Hayasaka, Moto Fukai, Koichi Kato, Takahisa Ishikawa, Kohei Umemoto, Shingo Shimada, Nozomi Kobayashi, Tsuyoshi Shimamura, Taichi Kimura, and Akinobu Taketomi
2. 発表標題 Elucidation of the role of lyso-phospholipids on hepatic warm ischemia and reperfusion injury - Comprehensive analysis by imaging mass spectrometry
3. 学会等名 19th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市戸義久, 石井雅之, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 骨髄間葉系細胞由来液性因子による内在性肝前駆細胞増殖促進機構の解析
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanimizu N, Mitaka T
2. 発表標題 Interactions between intrahepatic bile ducts and autonomic nerves in developing and regenerating liver
3. 学会等名 FASEB Summer Research Conference Fundamental Biology and Pathophysiology of the Liver (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市戸義久, 石井雅之, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 骨髄間葉系細胞移植による肝再生促進機構の解析
3. 学会等名 第107回日本病理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 N G F を介した肝内胆管と自律神経ネットワークの相互作用
3. 学会等名 第25回肝細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市戸義久、谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 障害肝由来Thy1陽性間葉系細胞による肝再生メカニズムの解析
3. 学会等名 第25回肝細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷水直樹
2. 発表標題 障害肝臓における肝前駆細胞の誘導機構の解明
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市戸義久、谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 障害肝由来Thy1陽性細胞と骨髄間葉系細胞によるSHPCs増殖促進機構の比較検討
3. 学会等名 第29回日本肝臓医生物学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷水直樹
2. 発表標題 肝臓の発生と再生における肝内胆管と自律神経ネットワークの相互作用
3. 学会等名 第51回北海道病理談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊應文、矢野公規、大川航輝、谷下一夫、須藤亮
2. 発表標題 脱細胞化肝臓骨格の還流培養における類洞スケールの毛細血管構造の構築
3. 学会等名 日本機械学会 第29回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水口 徹, 永山 稔, 山口 洋志, 藤野 紘貴, 吉田 瑛司, 今村 将史, 木村 康利, 竹政 伊知朗
2. 発表標題 肝予備能評価の現状:手術の安全性向上のために 肝予備能評価の現状
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kikkawa Y, Sugawara Y, Hamada K, Kumai J, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M
2. 発表標題 Attachment of human iPS cells to dystroglycan-binding peptides derived from laminin-511 E8 fragment.
3. 学会等名 American Society of Cell Biology/Europian Molecular Biology Organization 2018 meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 保谷高明、須藤亮
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた血管化肝組織の構築
3. 学会等名 日本機械学会 第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大川航輝、三場詩織、須藤亮
2. 発表標題 肝スフェロイドと血管の相互作用調査のための培養モデル
3. 学会等名 日本機械学会 第31回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 Ex vivoにおける肝臓の上皮組織構造の再構築
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広
2. 発表標題 障害肝由来Thy1陽性細胞と骨髄間葉系細胞移植による肝再生メカニズムの比較検討
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須藤亮
2. 発表標題 微小血管網と三次元肝細胞組織を組み合わせた組織工学的手法
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Tanimizu N	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Nova Science Publishers	5. 総ページ数 285
3. 書名 In Advances in Medicine and Biology	

1. 著者名 Tanimizu N, Mitaka T	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 382
3. 書名 In Stem Cells and Cancer in Hepatology 1st Edition	

1. 著者名 Kikkawa Y, Nishimune H	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 6330
3. 書名 Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition	

1. 著者名 須藤亮	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 293
3. 書名 臓器チップの技術と開発動向	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 肝細胞と胆管上皮細胞の接続部構造を有する肝上皮組織の培養方法	発明者 谷水直樹、三高俊広	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019 - 52282	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所組織再生学部門
<https://www.smu-tisdevreg.jp>
 東京薬科大学 薬学部 病態生化学教室
<https://www.ps.toyaku.ac.jp/byotaiseika/>
 慶應義塾大学 理工学部 システムデザイン工学科
<http://www.sudo.sd.keio.ac.jp/>
 札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所組織再生学部門(英語版)
<https://www.smu-tisdevreg.jp/en/>

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	谷水 直樹 (TANIMIZU Naoki) (00333386)	札幌医科大学・医学部・准教授 (20101)	
研究分担者	市戸 義久 (ICHINOHE Norihisa) (80452978)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	
研究分担者	須藤 亮 (SUDO Ryo) (20407141)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授 (32612)	
研究分担者	吉川 大和 (KIKKAWA Yamato) (20274227)	東京薬科大学・薬学部・准教授 (32659)	
研究分担者	水口 徹 (MIZUGUCHI Toru) (30347174)	札幌医科大学・保健医療学部・教授 (20101)	

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	深井 原 (FUKAI Moto) (60374344)	北海道大学・医学研究院・特任講師 (10101)	

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