

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08560

研究課題名(和文) 組織立体再構築を用いた直腸肛門奇形発生のエピゲノム解析

研究課題名(英文) Epigenomic Analysis of Anorectal Malformations Using A Novel Histological Examination with Dynamic Three-Dimensional Reconstruction

研究代表者

宮城 久之 (MIYAGI, HISAYUKI)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：50596442

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：直腸肛門奇形(ARM)マウスでARM発生過程を組織立体再構築の手法を用いて、分子生物学的発生機構の解明を試みた。Shh染色では口腔側では正常マウスとの明らかな違いを認めたと、直腸側の腸管においては有意な差は認めなかった。BMP4染色では直腸側腸管に、ARMモデルマウスに発現の上昇を認めた。これらことからARMの発生は、単一の主要な遺伝子によるものではなく、BMP4など複数の遺伝子のスプライシング、DNAメチル化、または転写因子の結合を変化させるSNPs(Single Nucleotide Polymorphism)によって、ARMが誘導されると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児外科領域の先天奇形においてARMは最も頻度の高い疾患のひとつである。また臨床的な面では、ARM患児の術後経過において排便障害、排尿障害や生殖器障害などQOLの観点から改善が期待できない症例もあり、直腸肛門領域の神経、筋肉および周辺の泌尿生殖器系、脊椎などについてより詳細な発生学的、解剖学的知識の解明が早急に望まれている。本研究にてARMマウスをコンピューター処理にて三次元的に拡大視して観察することが可能となった。消化管のみならず周囲の筋組織など臓器別の病理学的評価も可能となり、免疫組織化学的およびエピゲノム解析へのアプローチの展望がみえてきた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to elucidate the molecular mechanisms underlying anorectal malformation (ARM) development in mice using a three-dimensional (3D) histopathological reconstruction method. ARM was induced in ICR mice by excess administration of retinoic acid (RA), and the presence of abnormalities, such as ARM and abnormal tail morphology, was examined in fetus. Using the same model, thin serial sections were processed, stained, and scanned to create a 3D histopathological reconstruction model of ARM for further examinations. We developed the ARM murine model and created its 3D reconstruction model. Using the 3D model, we identified the presence of rectourethral fistula. The model allowed us to observe microscopic changes by enlarging the reconstructed images.

研究分野：小児外科学

キーワード：直腸肛門奇形 組織立体再構築 メチル化 エピゲノム解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

直腸肛門奇形 (ARM) は小児の先天性消化管奇形として最も頻度の高い疾患のひとつである。また臨床的な面では、ARM 患児の術後経過において排便障害、排尿障害や生殖器障害など QOL の観点から改善が期待できない症例もあり、直腸肛門領域の神経、筋肉および周辺の泌尿生殖器系、脊椎などについてより詳細な発生学的、解剖学的知識の解明が早急に望まれている。胎生早期の発生異常がこれらの疾患の病態発生と強い相関があることが示唆しており、消化管、特に直腸肛門領域の器官形成については、遺伝子レベルの報告も散見されるようになってきたが、それでもなお、未だ十分解明されていないのが現状である。

### 2. 研究の目的

ARM モデルマウスを作製し、形態学的な面での発生過程についてより精細な検索を行うべく ARM の組織の連続スライド切片を作製して、コンピューター処理を行って組織立体再構築を行う。三次元的に瘻孔の周囲を観察し、臨床病理学的因子との関連について検討する。ARM の発生過程を解明し、さらには発症予防戦略を講じる上で key になると考えられる。

本研究で骨盤底筋群の発達や脊髄神経疾患の合併の有無などを予測する分子マーカーを探索・確認することにより、発症予防治療の探索、もしくは治療後も排便機能障害を有するような症例の治療成績向上につながっていくのではないかと考えた。

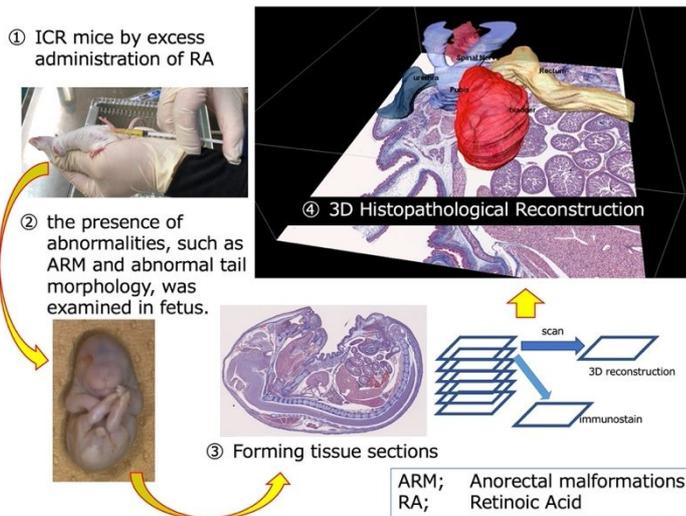
### 3. 研究の方法

催奇形性物質であるレチノイン酸 (RA) を妊娠マウスへ、ある時期にある量を投与することにより ARM モデルマウスを作製する。約 300 枚の連続スライド切片を作成し、等間隔で染色するスライドを決定する。染色は均一に行われる必要がある。マッソン染色を行った。染色を終えたスライドをすべてスキャンして、コンピューターソフト Amira™ (マックスネット, 東京) を用いて三次元構築を行う。この際、1 枚 1 枚のスライドを組織毎にトレースしておくことにより、臓器別に三次元的組織立体再構築が可能になる。三次元に構築された ARM マウスの、特に直腸尿道瘻の領域について、立体的にあらゆる角度から観察を行う。周囲の切片より、免疫組織化学的アプローチとして Sonic hedgehog (Shh) 染色、Bone Morphogenetic Protein 4 (BMP4) 染色を行った。

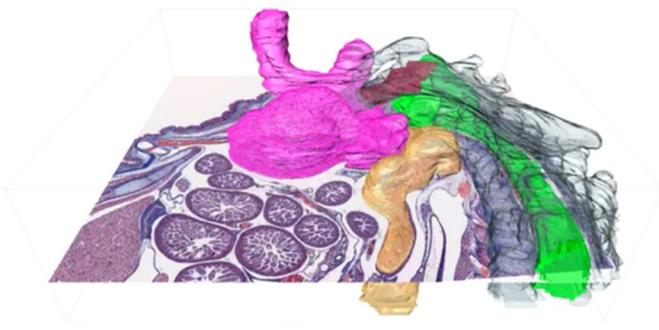
### 4. 研究成果

レチノイン酸 (RA) を過剰投与して直腸肛門奇形 (ARM) マウスを作成することに成功した。実体顕微鏡を用いて観察した。続いて、組織のスライド連続切片を作成し、マッソン染色を行い、スライドをスキャンしてデジタル・データを解析した。三次元構築後にそれぞれの組織ごとに分けて観察を行い (図1) 直腸尿道瘻を確認した。立体的に胎子の直腸尿道瘻の存在、ARM の発生を証明した。また、周囲の筋群や脊髄神経についても評価した。脊髄病変を確認し、やはり、直腸肛門奇形と脊椎・脊髄の奇形に何らかの相関があることが示唆された (図2)。

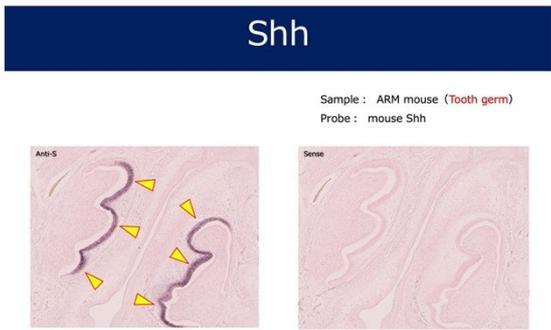
さらに、細胞の発現や分化を制御する Shh や BMP4 といった遺伝子蛋白の直腸肛門領域での発現について検討した。今回の研究においては、Shh 染色では口腔側では正常マウスとの明らかな違いを認めしたが (図3)、直腸側の腸管においては有意な差は認めなかった (図4)。BMP4 染色では直腸側腸管に、ARM モデルマウスに発現の上昇を認めた (図5)。これらのことから ARM の発生は、単一の主要な遺伝子によるものではなく、BMP4 など複数の遺伝子のスプライシング、DNA メチル化、または転写因子の結合



< 図 1 >



< 図 2 >

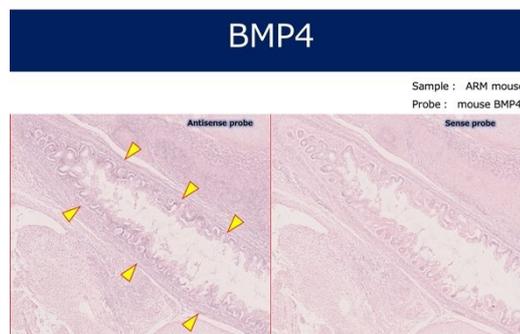


< 図 3 >



< 図 4 >

を変化させる SNPs ( Single Nucleotide Polymorphism )によって、ARM が誘導されると考えられた。2022 年 3 月までのものは別記しているが、本研究の成果は 2022 年 5 月 19 日に開催された第 59 回日本小児外科学会学術集会国際セッションにて報告した ( Miyagi H, Ikeda T, Honda S, Takakuwa E, Ara WM, Ishii D, Ishii S, Motoki D, Hirasawa M : 3D histopathological reconstruction in an ARM murine model. The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Surgeons: International Session, Tokyo, 2022. (Oral) )。



< 図 5 >

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Honda S, Chatterjee A, Leichter AL, Miyagi H, Minato M, Fujiyoshi S, Ara M, Kitagawa N, Tanaka M, Tanaka Y, Shinkai M, Hatanaka KC, Taketomi A, Eccles MR | 4. 巻<br>12            |
| 2. 論文標題<br>A MicroRNA Cluster in the DLK1-DIO3 Imprinted Region on Chromosome 14q32.2 Is Dysregulated in Metastatic Hepatoblastomas.                                | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Front Oncol.  | 6. 最初と最後の頁<br>513601  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fonc.2020.513601.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |
| 1. 著者名<br>Ishii D, Miyamoto K, Hirasawa M, Miyagi H.  | 4. 巻<br>37            |
| 2. 論文標題<br>Preferential performance of Thal fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a single institution experience.                                    | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Pediatr Surg Int.   | 6. 最初と最後の頁<br>191-196 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s00383-020-04804-y.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Miyagi H, Ishii D, Hirasawa M, Yasuda S, Toriumi N, Sarashina T, Tanino M, Tanaka M, Tanaka Y, Miyamoto K.  | 4. 巻<br>6             |
| 2. 論文標題<br>Spontaneous pneumothorax caused by an inflammatory myofibroblastic tumor-like lesion in a 14-year-old girl: a case report.                               | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Surg Case Rep.  | 6. 最初と最後の頁<br>109     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1186/s40792-020-00873-2.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Miyagi H, Ishii D, Hirasawa M, Shonaka T, Sumi Y, Azuma N.  | 4. 巻<br>9             |
| 2. 論文標題<br>Advantage of Using 8K Ultra-High-Definition Television System for Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia.  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>European J Pediatr Surg Rep.  | 6. 最初と最後の頁<br>e5-e8   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1055/s-0040-1721466.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Isa H, Miyagi H, Ishii D, Hirasawa M.   | 4. 巻<br>14            |
| 2. 論文標題<br>Case of laparoscopic-assisted anorectoplasty performed with temporary umbilical loop colostomy for high anorectal malformation (rectovesical fistula): a three-stage minimally invasive surgery. | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>BMJ Case Rep.   | 6. 最初と最後の頁<br>e240389 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1136/bcr-2020-240389.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>石井 大介, 宮本 和俊, 平澤 雅敏, 宮城 久之             | 4. 巻<br>64            |
| 2. 論文標題<br>小児鼠径ヘルニア根治術(Potts法)における予防的抗菌薬投与に関する検討 | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>北海道外科雑誌                                | 6. 最初と最後の頁<br>138-142 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>平澤 雅敏, 宮本 和俊, 石井 大介, 宮城 久之    | 4. 巻<br>52            |
| 2. 論文標題<br>腹腔鏡下Duhamel変法(Hirschsprung病) | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>小児外科                          | 6. 最初と最後の頁<br>143-147 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし          | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>石井 大介, 宮本 和俊, 宮城 久之, 平澤 雅敏, 高林 江里子, 櫻井 由香里, 鳥海 尚久, 更科 岳大 | 4. 巻<br>35            |
| 2. 論文標題<br>術前鑑別診断に苦慮した胸腺原発血管脂肪腫の一例                                 | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>日本小児放射線学会雑誌  | 6. 最初と最後の頁<br>126-132 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                                     | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Ishii Daisuke, Miyagi Hisayuki, Hirasawa Masatoshi, Miyamoto Kazutoshi           | 4. 巻<br>6        |
| 2. 論文標題<br>Congenital multiple colonic atresias with intestinal malrotation: a case report | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>Surgical Case Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>60 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s40792-020-00822-z                                     | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Miyagi H, Honda S, Hamada H, Minato M, Ara MW, Taketomi A.  | 4. 巻<br>6           |
| 2. 論文標題<br>One-Stage Laparoscopic Surgery for Pulmonary Sequestration and Hiatal Hernia in a 2-Year-Old Girl. | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pediatric Surgery Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>11-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0037-1612611.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kawakita I, Honda S, Miyagi H, Minato M, Okumura K, Taketomi A. | 4. 巻<br>15          |
| 2. 論文標題<br>A staged operation for anopenile urethral fistula.             | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>African Journal of Paediatric Surgery.                          | 6. 最初と最後の頁<br>48-49 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.4103/ajps.AJPS_52_17.                      | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Asahi Y, Honda S, Okada T, Miyagi H, Kaneda M, Iguchi A, Kaga K, Taketomi A.  | 4. 巻<br>15            |
| 2. 論文標題<br>Usefulness of Plain Computed Tomography with Swallowing of GastrografinTM for the Diagnosis of a Late-Onset Iatrogenic Diaphragmatic Hernia following Biopsy of a Diaphragmatic Tumor: Report of a Case. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Case Reports in Gastroenterology.   | 6. 最初と最後の頁<br>271-276 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1159/000489294.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>平澤 雅敏, 宮本 和俊, 石井 大介, 宮城 久之   | 4. 巻<br>50            |
| 2. 論文標題<br>臍に作成する腸管ループストーマ             | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>小児外科                         | 6. 最初と最後の頁<br>893-896 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Miyagi H, Ishii D, Hirasawa M, Miyamoto K   |
| 2. 発表標題<br>A Case of Inflammatory Myofibroblastic Tumor-like Tumor in a Girl Presenting with Pneumothorax. |
| 3. 学会等名<br>The 53th Pacific Association of Pediatric Surgeons (国際学会)                                       |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮城 久之, 石井 大介, 平澤 雅敏, 杉山 達俊, 宮本 和俊, 東 信良, 古川 博之      |
| 2. 発表標題<br>日本最北端小児外科施設におけるスマートフォンを用いた遠隔医療システムを活用した働き方改革への取り組み. |
| 3. 学会等名<br>第120回日本外科学会定期学術集会                                   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮城久之、石井大介、平澤雅敏、宮本和俊                         |
| 2. 発表標題<br>先天性胆道拡張症に対する人工腸弁付加Roux-Y 法を用いた再建術式と術後胆管炎の検討 |
| 3. 学会等名<br>第57回日本小児外科学会学術学会                            |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮城久之、石井大介、平澤雅敏、藤保洋明、松本尚也、鳥海尚久、更科岳大、石戸谷俊太、東 寛、東 信良 |
| 2. 発表標題<br>スマートフォン遠隔医療システムを用いた地域医療における小児がん患児に対する小児外科との連携     |
| 3. 学会等名<br>第62回日本小児血液・がん学会学術集会                               |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>2. 宮城久之、石井大介、平澤雅敏、宮本和俊    |
| 2. 発表標題<br>中間位鎖肛に対するStephens-Smith手術 |
| 3. 学会等名<br>第119回日本外科学会定期学術集会         |
| 4. 発表年<br>2019年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Miyagi H, Miyamoto K, Hirasawa M, Okada T, Ishii D   |
| 2. 発表標題<br>Right Colon Patch (Kimura's Procedure) is useful for Extensive Aganglionosis - from 25 years' experience in our institution. |
| 3. 学会等名<br>The 52th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Miyagi H, Miyamoto K, Hirasawa M, Okada T, Ishii D                                     |
| 2. 発表標題<br>Is perineal lipoma the correct diagnosis? : Four cases of accessory labioscrotal fold. |
| 3. 学会等名<br>The 52th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS) (国際学会)                       |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Miyagi H, Ishii D, Hirasawa M, Miyamoto K   |
| 2. 発表標題<br>Sacroperineal (Stephens) procedure for anorectal malformations.                                     |
| 3. 学会等名<br>The 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Surgeons: International Session (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宮城久之、石井大介、平澤雅敏、安田俊輔、福井晨介、松本尚也、櫻井由香里、鳥海尚久、更科岳大、田中水緒、田中祐吉、谷野美智枝、東 寛、宮本和俊 |
| 2. 発表標題<br>気胸を契機に見られたInflammatory myofibroblastic tumor類似疾患の1例                    |
| 3. 学会等名<br>第61回日本小児血液・がん学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮城久之、石井大介、平澤雅敏、高林江里子、長屋 建、武井英博、宮本和俊 |
| 2. 発表標題<br>胎児期に尿管瘤が疑われた重複腸管の1例                 |
| 3. 学会等名<br>第55回日本小児放射線学会学術集会                   |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮城久之、石井大介、平澤雅敏、永田真莉乃、谷野美智枝、宮本和俊                 |
| 2. 発表標題<br>小児における会陰部腫瘍;Accessory Labioscrotal Foldの観点からの考察 |
| 3. 学会等名<br>第76回直腸肛門奇形研究会                                   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>宮城久之、石井大介、平澤雅敏、日野岡蘭子、宮本和俊                           |
| 2. 発表標題<br>小児慢性便秘症、内痔核、小児外科手術後の便秘症に対するマクロゴール4000 (モビコール™)の使用経験 |
| 3. 学会等名<br>第30回日本小児外科QOL研究会                                    |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Miyagi H, Honda S, Momoko W. Ara MW, Minato M, Kawakita I, Okumura K, Taketomi A   |
| 2. 発表標題<br>Comparison of surveillance cultures of the umbilical skin between patients who underwent laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure (LPEC) and those receiving umbilical hernia (UH) repair |
| 3. 学会等名<br>The 51th Pacific Association of Pediatric Surgeons (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Miyagi H, Miyamoto K, Hirasawa M, Ishii D                                     |
| 2. 発表標題<br>Results of Kimura's procedure (Right Colon Patch) for Extensive Aganglionosis |
| 3. 学会等名<br>The 25th International Meeting of the Paediatric Colorectal Club (国際学会)       |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>宮城久之、本多昌平、荒 桃子、岡田忠雄、武富紹信   |
| 2. 発表標題<br>臍部監視培養からみたLPEC におけるSSI の検討 |
| 3. 学会等名<br>第118回日本外科学会定期学術集会          |
| 4. 発表年<br>2018年                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宮城久之, 本多昌平, 荒 桃子, 湊 雅嗣, 河北一誠, 奥村一慶, 武富紹信 |
| 2. 発表標題<br>臍部監視培養からみたLPECおよび臍ヘルニア根治術症例に対する比較検討      |
| 3. 学会等名<br>第55回日本小児外科学会学術学会                         |
| 4. 発表年<br>2018年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宮城 久之、平澤 雅敏、石井 大介、宮本 和俊      |
| 2. 発表標題<br>先天性横隔膜ヘルニアに肺分画症および重複胃を合併した2例 |
| 3. 学会等名<br>第38回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会        |
| 4. 発表年<br>2018年                         |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)             | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)          | 備考 |
|-------|---------------------------------------|--------------------------------|----|
| 研究分担者 | 本多 昌平<br>(HONDA SHOHEI)<br>(90588089) | 北海道大学・大学病院・講師<br><br>(10101)   |    |
| 研究分担者 | 荒 桃子<br>(ARA MOMOKO)<br>(30741219)    | 北海道大学・大学病院・医員<br><br>(10101)   |    |
| 研究分担者 | 池田 哲夫<br>(IKEDA TETSUO)<br>(60585701) | 福岡歯科大学・口腔歯学部・教授<br><br>(37114) |    |

6. 研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                     | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                    | 備考 |
|-------------------|---|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 高桑 恵美<br><br>(TAKAKUWA EMI)<br><br>(20646244) | 北海道大学・大学病院・助教<br><br><br><br><br>(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 |
|---------|---------|
|         |         |