

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08974

研究課題名(和文) 易傷心性心グラフトの体外灌流修復法と非侵襲的グラフト機能評価法の開発

研究課題名(英文) Development of the machine perfusion and non-invasive assesement of marginal cardiac grafts

研究代表者

深井 原 (Fukai, Moto)

北海道大学・医学研究院・特任講師

研究者番号：60374344

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：重水含有新規臓器保存液を用いたラット心臓の冷保存・異所性移植モデルでは既存臓器保存液(UW液)よりもグラフト生存率が改善し、メタボローム解析では正常心臓と同様の代謝物profileを示した。しかし、ランゲンドルフ灌流による再灌流では既存保存液(セルシオ液)に対する優位性を示せなかった。そこで、結果の乖離を説明するために、オスミウム浸軟SEM法によるミトコンドリアとSRの超微形態評価、保存液中FMN、NMRメタボロームの方法を検討、確立した。また、ラジカル消去能とNrf2活性化作用を有する抗酸化物により冷保存心筋細胞株の障害を軽減できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規臓器保存液や新規抗酸化物を用いた心臓の冷保存障害軽減法を提示し、ミトコンドリアが保護されることを代謝物profileや超微形態変化によって明らかにした。不可能とされた長時間冷保存の可能性を示し、空輸から陸送への転換、コスト削減、安全性向上が見込まれる。学術的には、重水の生物活性、オスミウム浸軟SEM法による超微形態評価、新規抗酸化物の効果などの新規性がある。今後、proteomics解析が進めば、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ装置に特異的なたんぱく質の変化が見いだされる可能性があり、免疫電顕法との組み合わせにより、新たな臓器障害の様式、修復の標的が明らかになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We found that heavy water containing original preservation solution improved the graft survival rate in an extended cold preservation and subsequent heterotopic heart transplantation in rats. The metabolome analysis revealed the similar profiles in grafts preserved in the new preservation solution at the end of cold preservation and that of normal heart without preservation. Only in the UW-preserved group, the metabolomics profile was quite different. However, in Langendorff perfusion model, the superiority of the new preservation solution was abolished. To explain the discrepancy, we established the methods of osmium maceration SEM to observe the ultrastructure, flavonoids (Riboflavin, FMN, FAD) measurement by HPLC with fluorescent detector, and metabolome with NMR detection were established. Furthermore, reduction of cold preservation injury was shown in water-soluble polyphenol "X" together with the direct scavenging of radicals and the activation of Nrf2.

研究分野：臓器移植

キーワード：心移植 臓器灌流 虚血再灌流傷害 重水 心臓

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ドナー不足解消のために心臓グラフトの保存許容時間延長、冷保存再灌流障害の軽減が必要である。冷保存中の主なグラフト傷害機構は a) ミトコンドリア機能障害、b) 臓器膨張、c) Ca²⁺ overload、d) 細胞骨格破綻、e) 酸化ストレスである。それ故、新規の保存液、灌流液には pH、浸透圧、粘性、緩衝能等の基本的な要素に加え、心筋細胞、冠動脈内皮細胞における a)-d) を抑制する性質が求められる。われわれはこれまで、重水は上記の a)-d) を抑制することを報告し、これに抗酸化能、pH、浸透圧、粘性、緩衝能を整え、冷保存、灌流両方に使用でき、灌流温度を問わない組成を調製した。新液はラットの長時間冷保存心臓の移植モデル¹⁾、ラット肝臓の長時間冷保存後の再灌流モデル²⁾において、UW液よりも強い冷保存障害軽減効果を発揮した。肝冷保存再灌流では、再灌流時の水素ガス投与によって再灌流障害が著明に軽減され^{3,4)}、低温酸素化灌流時の水素ガス投与はミトコンドリアのクリステを保護することが示唆された⁵⁾。これらの臓器灌流や再灌流時治療の併用により心臓グラフトが保護されれば、心臓移植はもとより人工心肺下手術の安全性向上にも寄与することが期待される。

- 1) Wakayama K, **Fukai M**, Kimura T et al. Successful transplantation of rat hearts subjected to extended cold preservation with a novel preservation solution. *Transpl Int* 2012;25:696-706.
- 2) Shimada S and **Fukai M** et al. Heavy water (D2O) containing preservation solution reduces hepatic cold preservation and reperfusion injury in an isolated perfused rat liver (IPRL) model. *J Clin Med*. 2019;8(11):1818
- 3) Shimada S, **Fukai M** et al. Hydrogen gas ameliorates hepatic reperfusion injury after prolonged cold preservation in isolated perfused rat liver. *Artif Organs* 2016;40:1128-1136.
- 4) Ishikawa T, **Fukai M** et al. Post-reperfusion hydrogen gas treatment ameliorates ischemia reperfusion injury in rat livers from donors after cardiac death. *Surg Today*
- 5) **Fukai M**, Taketomi A. et al. Hypothermic Machine Perfusion with Hydrogen Gas Reduces Focal Injury in Rat Livers but Fails to Restore Organ Function. *Transplant Proc*. 2023 Online ahead of print.

2. 研究の目的

ラット心臓移植の術後成績を向上させるグラフト灌流法、モニタリング法を開発し、これらの動物、試料を用いて術後成績を予測する移植前グラフト機能評価法を確立する。

3. 研究の方法

ラット心臓の冷保存における重水含有新規臓器保存液の効果の検討

- a) ラット心臓の 24-48 時間冷保存後の異所性移植モデルを作成し、再拍動率、グラフト生存期間、1 週グラフト生存率を比較した
- b) Dsol 液の改良液 FJ 液で 48 時間冷保存後に移植し、グラフト生存を心拍動により評価した。
- c) ラット心臓の 8-24 時間冷保存後のランゲンドルフ灌流モデルを作成し、冷保存液の性能を心収縮力、冠血流量で比較した。冷保存液はセルシオ液と FJ 液を使用した。また、冷保存終了後のエネルギー状態をメタボローム解析した (LC-MS/MS)。また、オスミウム浸軟 SEM 法によるミトコンドリアと SR の超微形態評価を実施した。

非侵襲的グラフト機能評価法の検討

保存液中(Flavin mononucleotide; FMN): 低温灌流時のグラフト機能評価での有効性が報告されているが、FMN の検出法を灌流液の蛍光強度測定のみとしている場合がある。われわれは、灌流液にメタノールを添加し、徐タンパク後に HPLC に注入し、ODS カラムで分離し、蛍光検出器で検出した。HPLC の条件は以下の通りである。カラム: EICOM ODS (4.6 × 150mm)、移動相:10mM リン酸緩衝液(pH5.5) /メタノール =65:35、流速およびカラム温度 0.75 ml/分、37 °C、注入量:20 μl、検出器: F-1050 型蛍光検出器(Ex. 445, Em. 530 nm)

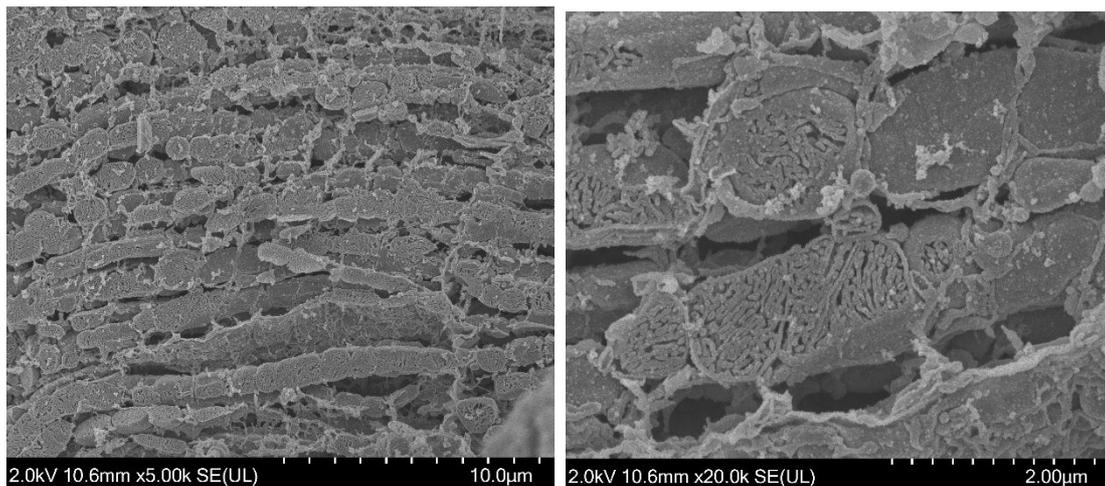
メタボローム解析の前処理法の検討

臓器の状態評価にはメタボローム解析が有効だが、一般的な過塩素酸によるタンパク質の失活、沈殿、抽出、遠心、濾過の方法では、測定液の pH 調節がその後の測定の精度に影響する。それ故、幾つかの内部標準とともに測定することが多い。この煩雑さを解消するためには、抽出液の pH を厳密に調整するのが一つの解決策である。

4. 研究成果

ラット心臓の冷保存における重水含有新規臓器保存液の効果の検討

- 24 時間冷保存後の 1 週グラフト生存率は既報の Dsol 液では 100%、UW 群では 80%、36 時間冷保存後では Dsol 液では 75%、UW 群では 14%であり、既報と同じであった (Wakayama et al. 2012)。グラフトの再拍動率は全群で 100%であった。しかし、UW 液での 36 時間冷保存群では 2(2/7)例が再灌流後 10-15 分で心拍数が漸減し、停止し、さらに 1 例が 1 時間で停止した。これらの結果は、移植後 1 時間以内に 3/7 が、2 4 時間以内に 6/7 が心停止に至っており、冷保存中の状態が再灌流後早期のグラフト障害に深くかかわることを再認識した。
- FJ 液での 48 時間冷保存後の移植では、100% (3/3) が心拍動を 7 日間維持した。
- ランゲンドルフ灌流による再灌流では既存保存液 (セルシオ液) に対する優位性を示せなかった。しかし、オスミウム浸軟 SEM 法によるミトコンドリアと SR の超微形態評価を実施したところ、FJ 群ではミトコンドリアの密度が高く、構築が整然としていた。また、SR の構築も整然としており、保存液による超微形態変化が明らかになった。



非侵襲的グラフト機能評価法の検討

同じ蛍光検出条件 (Ex. 445, Em. 530 nm) で FMN はリボフラビン (RF)、フラビンアデニン時ヌクレオチド(FAD)が分離、検出された。臓器保存時間や細胞の冷保存時間と並行して灌流液に増加するのは FMN のみであった。この事実は、確かに灌流液中の FMN 濃度は臓器障害を反映するが、灌流液の蛍光強度をそのまま測定する場合には注意を要する。すなわち、RF, FAD 由来の蛍光が上乘せられて、傷害を過大評価する可能性があることが示唆された。組織中の物質ではなく、灌流液中の物質を評価する場合には、UV 検出器では困難な場合が多いが、蛍光検出の場合には評価できる可能性がある。それ故、FMN と共に NADH, NADPH

(Ex.340, Em. 460 nm)、UV/VIS は 254 nm として、種々の物質を簡便に検出、比較した。これらの検討の結果、灌流液中の障害予測マーカーとして FMN は有用であり、NAD/NADH 比、NADP/ NADPH 比と共に評価することの有用性が示唆され、今後の重要な検討課題と考えられた。

メタボローム解析の前処理法の検討

ラット肝組織を通常通りの過塩素酸 (PCA) 内で homogenize 後、K₂CO₃ で中和し、Tris-HCl を添加して、pH を可及的に安定化した。一方、トリクロロ酢酸 (TCA) を用いた抽出法では、TCA 中で homogenize 後、KOH で酸を 80-90% 中和した。酸性の遠心後上清にジエチルエーテルを添加、混和し、遠心後にジエチルエーテル層を除去することを 3 回繰り返し、pH が 6.7 になることを確認し、Tris-HCl を添加して、pH を可及的に安定化した。これらの抽出法を比較すると、TCA による抽出では、アルカリの添加量が中和量より少ないので、中和点を超過してしまうことはなかった。一方で、従来の方法では PCA の中和は困難であり、時に中和点を通過してしまい、抽出操作を最初からやり直すことを余儀なくされた。LC-MS/MS でも NMR でも proton 濃度は測定結果に大きな影響を与えるため、TCA をジエチルエーテルで除去することで pH を調製する方法は、手数はかかるものの、確実な方法と考えられた。今後、心臓組織試料、細胞試料の解析に用いていく予定である。

考察

本課題では予想に反して、ラット心移植とランゲンドルフ灌流モデルで異なる結果となった。すなわちランゲンドルフ灌流モデルでは重水含有保存液による冷保存再灌流障害軽減効果が消失したのである。この結果を受け、重水液の保護効果のメカニズム精査を中断し、よりグラフト保護効果が高い方法を模索することに変更した。COVID19 パンデミックに伴う代表、研究分担者の共同利用施設への立ち入り制限のため、動物実験の指導、実施が困難となった。それ故、新規抗酸化物の保護効果やメタボローム解析の前処理法の検討などを行い、今後の研究に有用な方法論を確立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fukai M, Nakayabu T, Ohtani S, Shibata K, Shimada S, Sakamoto S, Fuda H, Furukawa T, Watanabe M, Hui SP, Chiba H, Shimamura T, Taketomi A.	4. 巻 10
2. 論文標題 The Phenolic Antioxidant 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl Alcohol (DHMBA) Prevents Enterocyte Cell Death under Oxygen-Dissolving Cold Conditions through Polyphyletic Antioxidant Actions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1972-1988.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10091972.	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 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 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 Dihydroxycholeanoic 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 Fukai Moto, Sakamoto Sodai, Bochimoto Hiroki, Zin Nur Khatijah Mohd, Shibata Kengo, Ishikawa Takahisa, Shimada Shingo, Kawamura Norio, Fujiyoshi Masato, Fujiyoshi Sunao, Nakamura Kosei, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu	4. 巻 55
2. 論文標題 Hypothermic Machine Perfusion with Hydrogen Gas Reduces Focal Injury in Rat Livers but Fails to Restore Organ Function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1016-1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.02.036	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 Fukai Moto, Sugimori Hiroyuki, Sakamoto Sodai, Shibata Kengo, Kameda Hiroyuki, Ishikawa Takahisa, Kawamura Norio, Fujiyoshi Masato, Fujiyoshi Sunao, Kudo Kohsuke, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu	4. 巻 55
2. 論文標題 Rapid and Reliable Steatosis Rat Model Shrsp5-Dmcr for Cold Storage Experiment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1032-1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.02.063	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 Fukai Moto, Sakamoto Sodai, Shibata Kengo, Fujiyoshi Masato, Fujiyoshi Sunao, Bochimoto Hiroki, Ishikawa Takahisa, Shimada Shingo, Nakamura Kosei, Kawamura Norio, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu	4. 巻 55
2. 論文標題 Combination of Cold Storage in a Heavy Water-Containing Solution and Post-Reperfusion Hydrogen Gas Treatment Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Livers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1027-1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.03.061	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 Sakamoto S, Bochimoto H, Shibata S, Zin NKM, Fukai M, Nakamura K, Ishikawa T, Fujiyoshi M, Shimamura T, Taketomi A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Exploration of Optimal pH in Hypothermic Machine Perfusion for Rat Liver Grafts Retrieved after Circulatory Death.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3845-3859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12113845.	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13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 深井原、柴田賢吾、坂本聡大、島田慎吾、加藤紘一、藤好真人、若山顕治、石川隆壽、川村典生、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 新規抗酸化物質 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl alcohol (DHMBA) は小腸上皮 細胞の冷保存傷害を軽減する
3. 学会等名 第121回日本外科学会 2021.4.10 (SF-091-8) hybrid開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本聡大、深井原、柴田賢吾、島田慎吾、加藤紘一、藤好真人、若山顕治、石川隆壽、川村典生、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 心停止ドナー肝に対する機械灌流における水素ガスの有効性の検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会 2021.4.8 PS-026- hybrid開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤紘一、深井原、梅本浩平、鈴木崇史、長津明久、島田慎吾、柿坂達彦、折茂達也、蒲池浩文、神山俊哉、武富紹信
2. 発表標題 肝細胞癌における間質Versican の発現と予後に関する検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会 2021.4.8 (SF-037-8) hybrid開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 深井原、柴田賢吾、坂本聡大、島田慎吾、加藤紘一、藤好真人、若山顕治、石川隆壽、川村典生、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 小腸冷保存中の酸素供給が抗酸化治療の有効性に与える影響の検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会 (web開催)
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回日本外科学会定期学術集会 (web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤紘一、深井原、柴田賢吾、小林希、早坂孝宏、神山俊哉、武富紹信
2. 発表標題 肝細胞癌における癌関連線維芽細胞と癌細胞の相互作用の検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会 (web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 深井原、中藪拓哉、大谷晋太郎、柴田賢吾、千葉仁志、恵淑萍、坂本聡大、若山顕治、川村典生、後藤了一、渡辺正明、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 新規抗酸化物質 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl alcohol (DHMA) は心筋細胞の冷保存傷害を軽減する
3. 学会等名 第122回日本外科学会 2022.4.16 (SF-109-8 サージカルフォーラム) Hybrid開催 Web 発表
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本聡大、柴田賢吾、石川隆壽、島田慎吾、川村典生、若山顕治、藤好真人、渡辺正明、後藤了一、巖築慶一、加藤紘一、嶋村剛、深井原、武富紹信
2. 発表標題 心停止肝に対する低温機械灌流の至適pHの検討
3. 学会等名 第122回日本外科学会 2022.4.14 (SF-29-6 サージカルフォーラム) Hybrid開催 Web 発表
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kengo Shibata, Takahiro Hayasaka, Satsuki Hashimoto, Kohei Umemoto, Takahisa Ishikawa, Sodai Sakamoto, Koichi Kato, Shingo Shimada, Norio Kawamura, Kenji Wakayama, Nozomi Kobayashi, Yuka Hama, Moto Fukai, Tsuyoshi Shimamura, and Akinobu Taketomi
2. 発表標題 Lysophosphatidylinositol (16:0) as a possible cause of ischemia reperfusion injury.
3. 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moto Fukai, Kengo Shibata, Sodai Sakamoto, Masato Fujiyoshi, Sunao Fujiyoshi, Kosei Nakamura, Takahisa Ishikawa, Norio Kawamura, Nur Khatijah Mohd Zin, Hiroki Bochimoto, Tsuyoshi Shimamura, Akinobu Taketomi.
2. 発表標題 Important components of D2O containing solution for liver cold storage using an isolated perfused rat liver (IPRL).
3. 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moto Fukai, Kengo Shibata, Sodai Sakamoto, Masato Fujiyoshi, Sunao Fujiyoshi, Kosei Nakamura, Takahisa Ishikawa, Norio Kawamura, Nur Khatijah Mohd Zin, Hiroki Bochimoto, Tsuyoshi Shimamura, Akinobu Taketomi.
2. 発表標題 Cold storage in D2O containing solution and post-reperfusion H2 gas treatment reduced rat liver damage: An IPRL study
3. 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moto Fukai, Kengo Shibata, Sodai Sakamoto, Masato Fujiyoshi, Sunao Fujiyoshi, Kosei Nakamura, Takahisa Ishikawa, Norio Kawamura, Nur Khatijah Mohd Zin, Hiroki Bochimoto, Tsuyoshi Shimamura, Akinobu Taketomi.
2. 発表標題 Hypothermic machine perfusion with H2 gas reduced focal injury in DCD rat liver but failed to restore organ function.
3. 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moto Fukai, Kengo Shibata, Sodai Sakamoto, Masato Fujiyoshi, Sunao Fujiyoshi, Kosei Nakamura, Takahisa Ishikawa, Norio Kawamura, Nur Khatijah Mohd Zin, Hiroki Bochimoto, Tsuyoshi Shimamura, Akinobu Taketomi.
2. 発表標題 Rapid and reliable steatosis rat model (SHRSP5-Dmcr) for cold storage experiments: A preliminary study.
3. 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022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	新宮 康栄 (SHINGU YASUSHIGE) (30617064)	北海道大学・医学研究院・講師 (10101)	
研究分担者	暮地本 宙己 (BOCHIMOTO HIROKI) (60632841)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	
研究分担者	木村 太一 (KIMURA TAICHI) (90435959)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101)	
研究分担者	藤好 真人 (FUJIYOSHI MASATO) (90844720)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (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
---------	---------