

令和 5 年 5 月 12 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08988

研究課題名(和文) 転移性神経芽腫シンジェニックマウスモデルによる外科治療戦略の最適化研究

研究課題名(英文) Optimisation of surgical strategy using syngenic mouse model of metastatic neuroblastoma

研究代表者

坂井 宏平 (Sakai, kohei)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師

研究者番号：30515292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経芽腫の局所腫瘍切除が転移巣に及ぼす影響を解明することを目的とした。神経芽腫自然発症マウスモデルから採取した腫瘍細胞を継代培養し、同種マウスに皮下移植して高率に遠隔転移を起こすシンジェニックマウスを作成した。腫瘍完全切除群、腫瘍非切除群の比較において、腫瘍の完全切除により転移巣の発育が促進されることが確認された。ついで、ポリ塩化酢酸ビニルスポンジを皮下に移植して腫瘍は切除しないシャム手術モデルを作成し、また、腫瘍部分切除モデルと比較したところ、ポリ塩化酢酸ビニルスポンジ群で有意に転移促進が惹起された。全身侵襲自体が転移促進効果に寄与する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義
以上の所見から、神経芽腫において、術後の慢性炎症を防ぐ(術後合併症の予防、抗炎症薬の使用)ことで転移を抑制できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to elucidate the effect of local tumor resection of neuroblastoma on metastases. Tumor cells from a spontaneous mouse model of neuroblastoma were cultured in passaging and subcutaneously transplanted into allogeneic mice to generate syngenic mice with a high rate of distant metastasis. Comparison of the complete tumor resection group and the tumor-free group showed that complete tumor resection promoted metastasis development. A sham-operated model in which a vinyl chloride acetate sponge was implanted subcutaneously and the tumor was not resected was also compared with a partial tumor resection model, and the vinyl chloride acetate sponge group showed significantly accelerated metastatic growth. The systemic invasion itself may contribute to the metastasis-promoting effect.

研究分野：小児腫瘍学

キーワード：神経芽腫 転移マウスモデル 外科切除 全身侵襲

1. 研究開始当初の背景

活動性転移を有する進行神経芽腫に対する治療として、大量化学療法、局所腫瘍切除、放射線治療を組み合わせた集学的治療が標準治療だが、高リスク群での5年生存率は依然50%以下と不良である。共同研究者である田尻達郎を委員長とするJCCG神経芽腫委員会(JNBSG)における臨床試験では、高リスク群後期第相試験(JN-H-07)にプロトコルとして大量化学療法前に局所腫瘍切除を組み込んだ。その結果、局所腫瘍完全切除と不完全切除において無増悪生存率に差が無いことが明らかとなった。その後継試験であるJN-H-11では、大量化学療法後の遅延局所腫瘍切除を取り入れている。しかし、活動性転移を有する治療早期に原発巣切除を行うべきか、大量化学療法後まで原発巣切除を待つべきか、そして原発巣の完全切除を目指すべきか、のリーサークエスチョンについては、原発巣切除が転移巣に与える影響の明確な基礎的なエビデンスはこれまで存在せず検証されてこなかった。

乳がんや肺がんなどで局所腫瘍切除が転移巣の増大を惹起するという報告が臨床試験および基礎研究の結果から示されており、そのメカニズムとして、術後ストレス反応によるNK細胞活性、樹状細胞濃度の低下などによる免疫抑制状態の関与、空気中のリポ多糖暴露による血管新生や炎症反応の亢進、休止状態となっていた微小転移の再活性化などが推測されている。しかし、これまで神経芽腫においては適当な疾患モデル作成が困難であり、十分な基礎研究がなされてこなかった。

申請者らは、遺伝子導入神経芽腫発症モデルである、MYCNトランスジェニックマウス(MYCN TgM)に生じた腫瘍を初代継代培養して細胞株を樹立し、同系の野生型マウス(129+Ter/SvJcl)に皮下接種することで同種同系の転移性神経芽腫シンジェニック(syngeneic metastatic neuroblastoma; sMNB)マウスモデルを作成した。そして本モデルでは高率に遠隔転移が発症すること、さらに局所腫瘍切除により転移巣の増大を惹起するという結果を見だし、これを報告した(Inoue M, et al: *Pediatr Surg Int*, 2019)。

本研究では、このsMNBマウスモデルを用いて、局所腫瘍切除の程度が転移巣に及ぼす影響を検討し、その分子メカニズムを解析することを研究課題の核心とし、将来的には進行神経芽腫に対する新たな集学的治療を開発する上での、外科治療の標準化・合理化を検討するためのプラットフォームとなるモデルの確立を目標とする。

2. 研究の目的

本研究における最終目的は、活動性転移を有する神経芽腫において局所腫瘍切除が転移巣に及ぼす影響を明らかにすることである。ヒト神経芽腫と比較して、MYCN TgMでは転移率が低いことが知られており、進行神経芽腫の臨床像を十分に反映しておらず、また大動脈周囲に発育するため、局所腫瘍切除による術後死亡率が高く、腫瘍切除を再現することは困難であった。申請者らの開発したsMNBマウスモデルは、その独自性として、局所腫瘍切除後に遠隔転移を有した状態で一定期間観察が可能であり、さらに免疫不全マウスに対するxenograftと異なり、マウス由来がん細胞を免疫系が正常な同系マウスに移植したものであるため、自然免疫・獲得免疫を完全に保持しており、手術に対する生体反応などの観点からより臨床に近い変化が観察可能である。従って、本モデルを用いた研究は既存の神経芽腫モデルを用いた研究とは一線を画しており、ここに本研究の学術的独自性と創造性がある。

申請者らは、腫瘍原発巣切除の転移巣に与える現象として、Concomitant tumor resistance (CR)現象との関連に着目している。CRとは、腫瘍細胞を移植された宿主動物において、二番目に移植した腫瘍の発育が抑制される現象であり、術後の転移巣増悪メカニズムの一つとして注目されている(Tohme S, et al: *Cancer Res*, 2017)。この機序として、原発腫瘍あるいは宿主が転移性腫瘍に対し免疫応答を引き起こしているとする免疫仮説と、原発腫瘍が転移性腫瘍に対し抑制的に働く因子を分泌しているとする非免疫仮説が報告されている。本研究では、このCR現象を主眼に研究プロトコルを構築した。

3. 研究の方法

sMNBマウスモデルを作成し、局所腫瘍切除に伴う個体への免疫学的影響、転移巣の組織学的変化、化学療法と腫瘍切除のタイミングによる転移巣への影響について解析を行う。

・局所腫瘍切除・シャム手術群での腫瘍増大速度および遠隔転移巣の検索

1. MYCN TgMから樹立した神経芽腫細胞株を、継代培養後に129+Ter/SvJclマウスに 5×10^5 個とマトリゲルを混合して背部皮下に移植し、sMNBモデルを作成する。
2. 腫瘍体積が700mm³を超過した順にsMNBモデルを完全切除群、不完全切除群、経過観察群、非切除-腫瘍操作群、非切除-皮膚切開群の5群に割り付ける。不完全切除群は腫瘍体積の50%を切除する。非切除-腫瘍操作群は腫瘍の周囲に沿って3cmの皮膚切開を加え、腫瘍表

面全体を露出し切除せず閉創する。非切除-皮膚切開群では、原発腫瘍から離れた腹部皮膚を 3cm 切開し閉創する。局所腫瘍および転移リンパ節体積を 3 日毎に計測し、各群で腫瘍成長速度を比較する。

3. 腫瘍体積が閾値に到達した日から 14 日後に犠牲死させ、転移リンパ節を採取して体積を比較する。同時に血液、脾臓、肺、肝、脊髄、脳を採取し、TH による免疫組織化学染色により転移検索を行う。

・発現変動遺伝子・免疫応答変化などの分子メカニズム解析

1 各群の転移リンパ節から腫瘍浸潤リンパ球 TIL, マクロファージなどの免疫細胞を免疫組織化学染色・フローサイトメトリーにより解析する。また、RNA を抽出し発現変動遺伝子解析 (タカラバイオ Agilent Technology, SurePrint G3 Mouse Gene Expression 8x60K) およびパスウェイ解析を行う。

2. 各群の脾臓から脾細胞を分離しフローサイトメトリーにより NK 細胞などのリンパ球サブセットを計測する。また、NK 細胞活性測定を比較する。

3. ストレス応答および炎症評価として、血中 IL-2, IL-6, TNF- α などのサイトカインおよびコルチコステロンの濃度測定を行う。

4. 研究成果

神経芽腫自然発症マウスモデルから採取した腫瘍細胞を特殊培地で継代培養し、同種マウスに皮下移植することで高率に遠隔転移を起こすシンジェニックマウスを作成し、微小転移が生じてくるタイミングで局所腫瘍切除を行い、転移腫瘍やマウスの組織学的・免疫学的評価を行った。

腫瘍を完全に切除する群、腫瘍を切除しない群の比較において、腫瘍の完全切除により転移巣の発育が促進されることが確認された。その後、腫瘍を切除せず手術侵襲のみを加えた Sham 手術群においても転移の促進効果が確認されたこのことにより、手術侵襲自体が転移巣の増悪を惹起している可能性や腫瘍への接触を伴う操作により何らかの転移促進因子が分泌される可能性が示唆された。

ついで、手術侵襲を均等に加えた状態での検討を行うために、ポリ塩化酢酸ビニルスポンジを皮下に移植して、腫瘍自体は切除しないシャム手術モデルを作成し、また、腫瘍を完全に切除しない部分切除モデルを作成し比較検討したところ、ポリ塩化酢酸ビニルスポンジ群で有意に転移促進が惹起された。

以上の結果から、全身侵襲自体が神経芽腫モデルマウスにおいて転移促進効果に寄与する可能性がある。そして、臨床においても、神経芽腫において、術後の慢性炎症を防ぐ (術後合併症の予防、抗炎症薬の使用) ことで転移を抑制できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Togashi Yuichi, Tanaka Tomoko, Takemoto Masakazu, Takeuchi Yuki, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuro	4. 巻 56
2. 論文標題 Anti-relapse effect of trametinib on a local minimal residual disease neuroblastoma mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.031	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 Takemoto Masakazu, Tanaka Tomoko, Tsuji Ryota, Togashi Yuichi, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuro	4. 巻 570
2. 論文標題 The synergistic antitumor effect of combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-positive neuroblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 41 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.07.028	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 Tanaka Tomoko, Togashi Yuichi, Takeuchi Yuki, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuro	4. 巻 37
2. 論文標題 Immunohistochemical staining of phosphorylated-ERK in post-chemotherapeutic samples is a potential predictor of the prognosis of neuroblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 287 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04806-w	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 文野誠久, 田尻達郎	4. 巻 130
2. 論文標題 局所進行性小児固形がんに対する集学的治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 京都府立医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 375 ~ 382
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 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 文野誠久, 永藪和也, 田尻達郎	4. 巻 88
2. 論文標題 【これでわかる 婦人科稀少腫瘍】卵巢腫瘍 卵黄嚢腫瘍.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 212-216
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 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 文野誠久, 田尻達郎	4. 巻 53
2. 論文標題 【小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法】仙尾部奇形腫.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 286-289
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 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 文野誠久	4. 巻 51
2. 論文標題 【周産期の周辺を強化する プレコンセプションケアと産後ケアの充実に向けて】他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 小児外科疾患.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 611-614
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 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 文野誠久, 高山勝平, 田尻達郎	4. 巻 53
2. 論文標題 【シミュレーションとナビゲーション】小児がん (リンパ管奇形を含む).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 554-558
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 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 山師 幸大、古川 泰三、竹内 雄毅、坂井 宏平、東 真弓、文野 誠久、青井 重善、田尻 達郎	4. 巻 57
2. 論文標題 腹部コンパートメント症候群を合併したため緊急手術を要した慢性機能性便秘症の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 656 ~ 662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11164/jjsps.57.3_656	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 長野 心太、田尻 達郎、古川 泰三、竹本 正和、竹内 雄毅、坂井 宏平、東 真弓、文野 誠久、青井 重善、小西 英幸	4. 巻 57
2. 論文標題 十二指腸重複症に対するのう胞切開術後にStent-Stone Complexによる腸閉塞を発症した1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 645 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11164/jjsps.57.3_645	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 小西 快、青井 重善、山師 幸大、長野 心太、坂井 宏平、東 真弓、文野 誠久、古川 泰三、田尻 達郎	4. 巻 57
2. 論文標題 回盲弁を温存しかつ完全に切除し得た回盲部腸管重複症の2例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11164/jjsps.57.7_1066	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 Tando So, Sakai Kohei, Takayama Shohei, Fukunaga Kenji, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Aoi Shigeyoshi, Furukawa Taizo, Tajiri Tatsuro, Ogi Hiroshi, Itoh Kyoko	4. 巻 55
2. 論文標題 Maldevelopment of intrapulmonary bronchial cartilage in congenital diaphragmatic hernia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Pulmonology	6. 最初と最後の頁 1771 ~ 1780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppul.24799	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 Tanaka Tomoko, Togashi Yuichi, Takeuchi Yuki, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuro	4. 巻 37
2. 論文標題 Immunohistochemical staining of phosphorylated-ERK in post-chemotherapeutic samples is a potential predictor of the prognosis of neuroblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 287 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04806-w	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18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Iguchi M, Maniwa J, Kambe K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Yagyu S, Mazda O, Tajiri T
2. 発表標題 抗GD2抗体発現遺伝子を導入した間葉系幹細胞による神経芽腫新規細胞免疫療法の開発in vitro結果
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富樫佑一, 竹本正和, 竹内雄毅, 田中智子, 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎
2. 発表標題 L-MRDマウスモデルを用いたMEK阻害剤による神経芽腫局所微小残存病変に対する新たな治療戦略の検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井口雅史, 馬庭淳之介, 神部浩輔, 東 真弓, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 柳生茂希, 岸田綱郎, 松田 修, 田尻達郎
2. 発表標題 神経芽腫に対するマウス由来抗GD2抗体遺伝子導入間葉系幹細胞の開発
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takemoto M, Tanaka M, Tsuji R, Togashi Y, Higashi M, Fumino S, Tajiri T
2. 発表標題 The synergistic anti-tumor effect of combination therapy with a MEK inhibitor and YAP inhibitor on pERK-positive neuroblastoma.
3. 学会等名 54th Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻達郎
2. 発表標題 抗GD2抗体免疫療法と今後の展開.
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fumino S, Furukawa T, Aoi S, Higashi M, Kim K, Takayma S, Tajiri T
2. 発表標題 Usefulness of navigation surgery for pediatric neoplastic diseases.
3. 学会等名 The 53rd Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻達郎
2. 発表標題 巨大後腹膜奇形腫の手術戦略【特別講演】
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻達郎
2. 発表標題 日本小児外科学会の現況と課題【理事長講演】.
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田尻達郎
2. 発表標題 仙尾部奇形腫の治療戦略【教育講演】.
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文野誠久
2. 発表標題 胚細胞腫瘍【教育講演】
3. 学会等名 小児外科第36回卒後教育セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文野誠久, 古川泰三, 青井重善, 坂井宏平, 富樫佑一, 坂野慎哉, 浅野麻衣, 本郷文弥, 田尻達郎
2. 発表標題 小児期に診断された多発性内分泌腺腫症MEN2Bにおける小児外科医の包括的役割と領域横断的治療戦略【外科学再興シンポジウム；遺伝性腫瘍に対する包括的な取り組みと問題点】
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山勝平, 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎
2. 発表標題 小児領域における術中イメージングとナビゲーション【シンポジウム; 小児領域における術中イメージングとナビゲーション】.
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文野誠久, 古川泰三, 青井重善, 金 聖和, 高山勝平, 杉山庸一郎, 平野 滋, 打谷円香, 田尻達郎
2. 発表標題 頸部リンパ管奇形に対する積極的外科切除と集学的治療による新たな治療戦略【シンポジウム; 頭頸部リンパ管腫の診断と治療】.
3. 学会等名 第16回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 文野誠久, 高木大輔, 高山勝平, 金 聖和, 青井重善, 古川泰三, 宮地 充, 家原知子, 相部則博, 田尻達郎
2. 発表標題 小児におけるネスキープを用いた被ばく低減外科治療の提案【シンポジウム; 体内空間可変治療(スパーサー留置治療)の現状】.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長野心太, 文野誠久, 廣畑吉昭, 高山勝平, 金 聖和, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 岸田綱郎, 松田 修, 田尻達郎
2. 発表標題 biosheetとdirect reprogrammingによる誘導筋芽細胞による骨格筋シートの開発~腹壁欠損モデルマウスを用いて~【シンポジウム; 泌尿器・多能性幹細胞】.
3. 学会等名 第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仙石由貴, 東 真弓, 永藪和也, 古川泰三, 高山勝平, 金 聖和, 文野誠久, 青井重善, 田尻達郎
2. 発表標題 胆道閉鎖症におけるIL-13およびPeriostinの肝門部線維化への関与
3. 学会等名 第48回日本胆道閉鎖症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上真帆, 富樫佑一, 馬庭淳之介, 文野誠久, 東 真弓, 土谷佳樹, 小池宣也, 梅村康浩, 井之川仁, 八木田和弘, 田尻達郎
2. 発表標題 神経芽腫転移マウスモデルにおける原発巣局所切除による微小遠隔転移巣への影響.
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamashi K, Inoue M, Higashi M, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T
2. 発表標題 転移性神経芽腫syngeneic modelを用いた高リスク神経芽腫の転移巣進行要因の解析.
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 前田尚子, 石田也寸志, 文野誠久, 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 クリニコ出版	5. 総ページ数 416
3. 書名 小児がん治療後の長期フォローアップガイド	

1. 著者名 Tajiri T, Furukawa T, Nio M.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 361
3. 書名 Introduction to Biliary Atresia	

〔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	文野 誠久 (Fumino Shigehisa) (40405254)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	田尻 達郎 (Tajiri Tatsuro) (80304806)	九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (17102)	

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