

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03551

研究課題名（和文）生後発達期神経回路再編成における神経活動の機能的意義の解明

研究課題名（英文）Functional roles of the electrical activity in postnatal refinement of the neuronal circuitry

研究代表者

橋本 浩一（Hashimoto, Kouichi）

広島大学・医系科学研究科（医）・教授

研究者番号：00303272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000 円

研究成果の概要（和文）：生後発達初期の神経回路には成熟動物には見られない過剰なシナプス結合が存在している。生後発達の過程において、必要なシナプスの安定化と不必要なシナプスの除去のプロセスを経ることにより、機能的な神経回路が形成されると考えられている。本研究では、小脳登上線維 - プルキンエ細胞シナプスをモデル実験系として用い、このプロセスに関わるメカニズムの研究を行った。その結果、ミクログリアの関与を明らかにした。また、幼若期の自律的および感覚入力依存的な神経活動の発生に関わる分子的・神経回路的な基盤を明らかにすることを得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生まれた後の生育期における正常な神経回路の成熟には、遺伝子による制御とともに適切な生育環境に暴露されることが必要である。正常な神経回路成熟の阻害は、発達障害等の発症の要因となるとされている。本研究は、幼若期の神経回路が正常に成熟するために働くメカニズムの一端を明らかにするとともに、将来的に発達障害発症機序の解明や治療法の開発などにも貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Neural circuits in neonatal animals involve redundant synapses that are not observed in the adult brain. During the postnatal period, less important synapses are eliminated while functionally important ones are strengthened. This process is thought to be prerequisite for construction of functional neuronal circuits. In the present study, I examined mechanisms that regulate the postnatal circuit refinement using cerebellar climbing fiber to Purkinje cells synapses as a model system.

研究分野：神経生理学

キーワード：シナプス刈り込み 登上線維 プルキンエ細胞 下オリーブ核

1. 研究開始当初の背景

生まれたばかりの動物の感覚器能や運動機能は未成熟であり、生後発達の過程で徐々に獲得されていくことが知られている。このプロセスと並行して、神経回路において大規模な神経回路の再編成が起こる。生後発達初期の神経回路には成熟動物には見られない過剰なシナプス結合が存在している。生後発達期において、必要なシナプスの安定化と不必要なシナプスの除去のプロセスを経ることにより、機能的な神経回路が形成されると考えられている。

神経回路の成熟過程に「神経活動」が必須であることは多くの実験系で示されている。多くの場合、神経活動の重要性として議論されるのはシナプス前終末と後細胞の同期がシナプス可塑性を誘導し、最終的に神経回路の強化・弱化につながるという仮説である。しかし、現在においてもこの説は仮説の域を出ず、神経活動が具体的に神経回路再編成のなにを制御しているかについてはあまりよく分かっていない。またもう一つ考慮すべき点は、神経活動パターンは生後の発達プロセスで徐々に変化するであろうということである。シナプス前終末を作る起始細胞周辺の神経回路においても新たなシナプスの形成や自発活動の変化などが起こり、活動パターンが変化するはずである。もし神経活動が神経回路の再編成を制御しているのであれば、その制御の機序も発達に伴い変化する可能性も考えられる。これらの問題点は、神経回路の生後発達期神経回路の再編成の神経活動依存性を理解するためには、ある local なシナプス部位だけに注目しているだけでは不十分で、そのシナプスの起始細胞を含めた神経回路とそこで生ずる神経活動パターンの生後発達変化を全体的に解析する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、下オリブ核から登上線維を介して小脳プルキンエ細胞に入力する興奮性シナプスの生後発達過程をモデル実験系とし、幼弱期下オリブ核で発生する自発的および感覚由来の神経活動が登上線維シナプスの成熟に与える影響を明らかにすることを目的として実験を行った。シナプス成熟動物の小脳プルキンエ細胞は 1 本の登上線維により単一支配されているが、生後すぐでは複数の登上線維により多重支配を受けている。マウスでは生後 3 週の間で過剰な登上線維が刈り込まれ、単一支配に移行することが知られている。この過程における神経活動の意義を明らかにするため、以下の点に注目して解析を行った。

- (1) 刈り込みに関わる分子・細胞レベルの機序の解明
- (2) 下オリブ核ニューロンの自発活動発生機序の解明
- (3) 感覚入力由来の下オリブ核ニューロン神経活動の発生機序の解明

3. 研究の方法

(1) 急性スライスの電気生理学的解析： マイクロスライサーを用いて、マウスの小脳及び延髄から急性スライスを作製する。スライス上のプルキンエ細胞や下オリブ核ニューロンからガラス電極を用いてホールセル記録を行う。登上線維の電気刺激により誘発されるシナプス応答を解析することにより、入力線維の本数や、性質の生後発達変化を知ることができる。これにより、登上線維の刈り込みに関わるメカニズムの解明を行った。また、下オリブ核ははっきりしたサイン波状の閾値下膜電位オシレーションを示すことが知られており、自発活動の発生に関与する可能性があるため発生機序の解析を行った。

(2) In vivo のユニット記録： 幼若動物にイソフルランでガス麻酔を施し、脳定位固定装置に固定する。脳を露出させ、マニピュレーターを用いて記録用電極を微動操作し、神経細胞からガラス電極を用いて細胞外ユニット記録を行う。幼弱期下オリブ核ニューロンの神経活動の発生要因の一つである体性感覚由来の信号が伝達される経路を同定する解析を行った。

4. 研究成果

(1) 小脳神経回路の再編成におけるミクログリアの機能的意義

脳内ミクログリアは貪食能を持つため、登上線維の貪食により過剰なシナプスの刈り込みに関与する可能性が考えられる。登上線維の刈り込み過程におけるミクログリアの機能的意義について解析するため、ミクログリアを薬理的に欠損させる実験を行った。貪食能を持つ細胞を除去するクロドロン酸を投与し、局所的にミクログリアを欠損させたところ、登上線維の刈り込みが障害されることが分かった。また、遺伝子工学的手法により、よりミクログリア特異的な実験操作を行った。ミクログリアが脳内に分布するために必須とされる Csf1r の floxed マウスを、ミクログリアで Cre を発現する Iba1-Cre マウスと掛け合わせてミクログリア特異的に Csf1r が欠損したマウスを作成した。このマウスにおいては、生後 3 週目までの小脳内ミクログリア密度が大幅に低下しており、生後 10 日以降に起こる登上線維の刈り込みも障害されていた。これらの

解析から、生後 10 日以降に起こる登上線維の刈り込みにミクログリアが必須であることが分かった。

次に、ミクログリア依存的な登上線維刈り込みの機序について解析した。ミクログリアの貪食の関与について解析するため、登上線維とミクログリアを共染色する実験を行った。もし登上線維がミクログリアに貪食されていれば、ミクログリア内に登上線維の断片が観察されるはずであるが、発達期小脳では登上線維の貪食を示唆する所見はほとんど見られなかった。一方、Csf1r-cKO マウスでは機能的な抑制性シナプスの形成が低下していた。抑制性シナプスの機能不全は登上線維の刈り込みを障害することが報告されているため、GABA_A 受容体を活性化するジアゼパムを投与して抑制性シナプス伝達を補償したところ、登上線維の刈り込みが改善することが分かった。これらの結果は、ミクログリアが抑制性シナプスの形成を促進することを通じて登上線維の刈り込みに影響を与えることを示唆する（図 1）。

これらの成果を Nature Communications (2018, 9:2830. doi: 10.1038/s41467-018-05100-z.) に論文発表した。

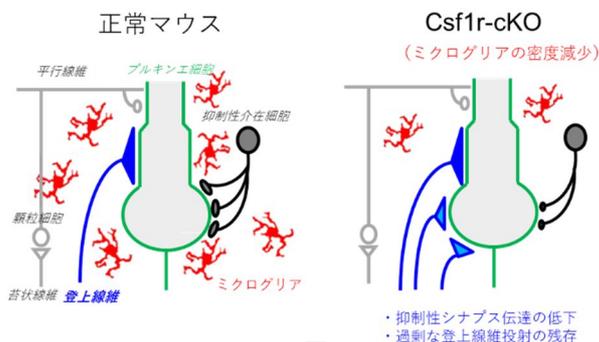


図 1

(2) 下オリーブ核 - 登上線維シナプスへの感覚入力の伝達経路の解明

幼若期の神経活動は、自発活動によるものと体性感覚などからのシナプス入力に依存するものが想定される。下オリーブ核ニューロンを賦活化する感覚入力の伝達経路の同定と、感覚入力の成熟過程を解析することは、幼若期の感覚依存的な神経活動の実態を明らかにするために不可欠である。感覚入力の伝達経路を明らかにするため、マウス口辺ヒゲ領域から下オリーブ核 - プルキンエ細胞に至る信号伝達経路の解析を行った。伝達経路の候補となる神経核に GABA_A 受容体のアゴニストである muscimol を局所投与し、ヒゲ領域の刺激により誘発される complex spike (登上線維 - プルキンエ細胞シナプスの活動を反映する) が阻害されるかどうかを確認する実験を行った。その結果、顔面の触覚信号は area parafascicularis prerulealis (PfPr) と名づけられている、視床から中脳領域にわたる比較的広い領域で中継され、最終的に下オリーブ核を経てプルキンエ細胞に伝達されることが分かった（図 2）。神経軸索を染色する実験から、口辺の感覚信号が最初に入力する三叉神経から PfPr に直接の投射があることも確認された。

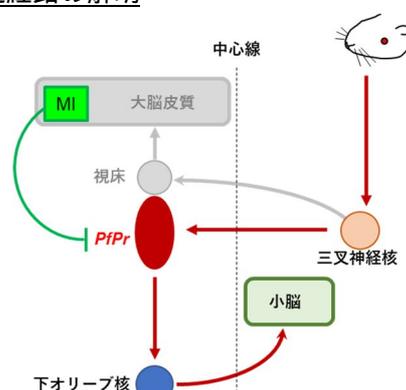


図 2

一方、感覚情報は脳皮質に伝達されるため、脳皮質も信号伝達を中継する部位である可能性が考えられたが、ArchT を用いたオプトジェネティクスと muscimol による局所脳領域抑制実験から、直接の信号伝達経路には含まれないことが分かった。

これらの結果は、口辺ヒゲ領域 三叉神経核 PfPr 下オリーブ核 プルキンエ細胞に至る感覚情報の信号伝達経路が存在することを示唆する。本研究では下オリーブ核 (登上線維) プルキンエ細胞の刈り込みを研究対象としているが、上記信号伝達経路全体で生後発達期神経回路の再編成が起こる可能性があり、現在は口辺ヒゲ領域からの信号伝達経路の生後発達変化を解析中である。

これらの成果を Journal of Physiology (2018, 596, 3775-3791. doi: 10.1113/JP275836.) に論文発表した。

(3) 下オリーブ核ニューロンの閾値下膜電位オシレーションに関わる分子メカニズムの解明

下オリーブ核ニューロンは非常にはっきりしたサイン波状の閾値下膜電位オシレーションを示すことで知られている。閾値下膜電位オシレーションによる下オリーブ核の自発活動がシナプス刈り込みに与える影響を解析するためには、閾値下膜電位オシレーションを遺伝子工学的な手法を用いて制御するための実験系を確立する必要がある。このため、まず閾値下膜電位オシレーションの発生に関わる分子メカニズムの解析を行った。Kv11 チャネルのうち下オリーブ核に発現が認められる Kv11.1 および Kv11.3 を HEK293 細胞に強制発現させ、膜電位オシレーションとその発生基盤となる resonance 特性を解析した。正常な HEK293 細胞では resonance 特性と周期的な膜電位振動はまったく観察

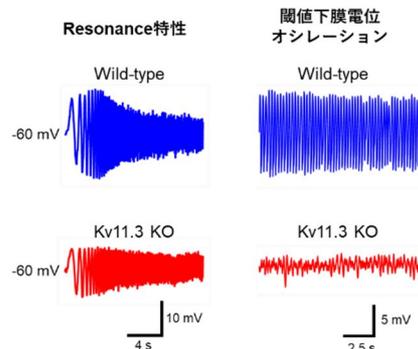


図 3

されなかったが、Kv11 チャンネルのサブタイプの一つを発現させるだけで、HEK293 細胞に周期的な膜電位オシレーションと resonance 特性が誘導されることがわかった。また、Kv11 チャンネルのサブタイプ依存的に異なる周期で振動することが分かった。具体的には、Kv11.1 の全長を発現させた HEK293 細胞の周波数は最も遅く(0.8Hz)、Kv11.3 を発現させた細胞では最も早い(3Hz)振動が観察された。最後に Kv11 チャンネルが下オリブ核ニューロン内でも働いていることを確認するため、下オリブ核ニューロンに発現する Kv11.3 のノックアウトマウスを解析した。その結果、静止膜電位周辺において resonance 特性の消失と自律的な閾値下膜電位オシレーションが低下していることを見出した(図 3)。これらの結果は、Kv11 チャンネルが、神経細胞内において resonance 特性と閾値下膜電位オシレーションの発現に関わることを示唆する。さらにこの結果は、Kv11.3 ノックアウトマウスを閾値下膜電位オシレーションが障害されたモデルマウスとして使用可能であることを示唆しており、今後登上線維の刈り込みに与える影響を解析する予定である。

これらの成果を、Journal of Physiology (2020、599:547-569. doi: 10.1113/JP280342.) に論文発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nakao H, Kishimoto Y, Hashimoto K, Kitamura K, Yamasaki M, Nakao K, Watanabe M, Kano M, Kirino Y, Aiba A.	4. 巻 9
2. 論文標題 mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is essential for the formation but not expression of associative eyeblink memory.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9:7353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43744-z.	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 Kouichi Hashimoto	4. 巻 156
2. 論文標題 Mechanisms for the resonant property in rodent neurons.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 5-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.013	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 Nakayama, H., Abe, M., Morimoto, C., Iida, T., Okabe, S., Sakimura, K., Hashimoto, K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05100-z	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 Kubo, R., Aiba, A., Hashimoto, K.	4. 巻 596
2. 論文標題 The anatomical pathway from the mesodiencephalic junction to the inferior olive relays perioral sensory signals to the cerebellum in the mouse.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Physiology (London)	6. 最初と最後の頁 3775-3791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP275836.	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 Miyazaki, T., Yamasaki, M., Hashimoto, K., Kohda, K., Yuzaki, M., Shimamoto, K., Tanaka, K., Kano, M., Watanabe, M.	4. 巻 114
2. 論文標題 Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring of Purkinje cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 7438-7443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1617330114.	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 Nakai, N., Nagano, M., Saitow, F., Watanabe, Y., Kawamura, Y., Kawamoto, A., Tamada, K., Mizuma, H., Onoe, H., Watanabe, Y., Monai, H., Hirase, H., Nakatani, J., Inagaki, H., Kawada, T., Miyazaki, T., Watanabe, M., Sato, Y., Okabe, S., Kitamura, K., Kano, M., Hashimoto, K., Suzuki, H., Takumi, T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 e1603001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.1603001.	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 Okada Kana, Nishizawa Kayo, Setogawa Susumu, Hashimoto Kouichi, Kobayashi Kazuto	4. 巻 47
2. 論文標題 Task dependent function of striatal cholinergic interneurons in behavioural flexibility	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1174 ~ 1183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.13768	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 Sakai Yusuke, Kassai Hidetoshi, Nakayama Hisako, Fukaya Masahiro, Maeda Tatsuya, Nakao Kazuki, Hashimoto Kouichi, Sakagami Hiroyuki, Kano Masanobu, Aiba Atsu	4. 巻 9
2. 論文標題 Hyperactivation of mTORC1 disrupts cellular homeostasis in cerebellar Purkinje cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9:2799.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38730-4	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 Hara Naoyuki, Morino Hiroyuki, Matsuda Yukiko, Satoh Kenichi, Hashimoto Kouichi, Maruyama Hirofumi, Kawakami Hideshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Zonisamide can ameliorate the voltage-dependence alteration of the T-type calcium channel CaV3.1 caused by a mutation responsible for spinocerebellar ataxia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 13:163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00700-7	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 Takahashi Tamayo, Yoshida Takayuki, Harada Kana, Miyagi Tatsuhiko, Hashimoto Kouichi, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Irifune Masahiro, Sakai Norio	4. 巻 15
2. 論文標題 Component of nicotine-induced intracellular calcium elevation mediated through 3- and 5-containing nicotinic acetylcholine receptors are regulated by cyclic AMP in SH-SY 5Y cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0242349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242349	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 Matsuoka Toshinori, Yamasaki Miwako, Abe Manabu, Matsuda Yukiko, Morino Hiroyuki, Kawakami Hideshi, Sakimura Kenji, Watanabe Masahiko, Hashimoto Kouichi	4. 巻 599
2. 論文標題 Kv11 (ether a go go related gene) voltage dependent K ⁺ channels promote resonance and oscillation of subthreshold membrane potentials	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 547 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP280342	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 久保怜香 橋本浩一	4. 巻 72
2. 論文標題 小脳への感覚信号の伝達経路	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 18-22
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 無
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 橋本浩一	4. 巻 72
2. 論文標題 神経細胞のresonance特性に関わるイオンチャンネル	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 1183-1194
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 無
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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 橋本浩一
2. 発表標題 下オリブ核のオシレーションの発生機序
3. 学会等名 第34回 日本大脳基底核研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡 利典, 山崎 美和子, 阿部 学, 松田 由喜子, 森野 豊之, 川上 秀史, 崎村 建司, 渡辺 雅彦, 橋本 浩一
2. 発表標題 神経細胞のresonance特性におけるKv11チャンネルの関与
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuda Y, Morino H, Kurashige T, Nakayama H, Matsuoka T, Sotomaru Y, Hashimoto K, Kawakami H.
2. 発表標題 Degeneration of cerebellar Purkinje cells in the knock-in mice harbouring SCA42 mutation
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保怜香、橋本浩一
2. 発表標題 体性感覚の小脳へのsimple spikeを介した信号伝達経路
3. 学会等名 第25回グリアクラブ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsuda Y, Morino Y, Kurashige T, Nakayama H, Matsuoka T, Sotomaru Y, Hashimoto K, Kawakami H
2. 発表標題 The model mouse of spinocerebellar ataxia 42 harbouring a missense mutation of Cacna1g
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kubo R, Aiba A, Hashimoto K
2. 発表標題 Perioral sensory signals are transmitted to the cerebellum via the anatomical pathway from mesodiencephalic junction to the inferior olive
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保怜香、饗場篤、橋本浩一
2. 発表標題 マウスヒゲ触覚信号はarea parafascicularis prerubralisから下オリーブ核への経路を経て小脳に伝達される
3. 学会等名 第70回日本生理学会中国四国地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本浩一
2. 発表標題 ミクログリア依存的な生後発達期神経回路再編成の解析
3. 学会等名 生理学研究所研究会「シナプス・神経回路機能の時空間制御」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kubo R, Aiba A, Hashimoto K
2. 発表標題 The perioral sensory signaling pathway for complex spike generation in cerebellar Purkinje cells
3. 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubo, R., Hashimoto, K.
2. 発表標題 Anatomical pathway for perioral sensory signals to the inferior olive in the mouse.
3. 学会等名 第95回 日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保怜香、橋本浩一
2. 発表標題 マウスヒゲ領域から下オリーブ核に至る感覚経路の解析.
3. 学会等名 生理学研究所研究会「シナプス・神経回路機能の時空間制御」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakayama, H., Abe, M., Morimoto, M., Sakimura, K., Hashimoto, K.
2. 発表標題 Microglia Dependent Development of Neuronal Circuits in the Cerebellum.
3. 学会等名 第40回 日本神経科学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakai, Y., Kassai, H., Nakayama, H., Nakao, K., Maeda, T., Hashimoto, K., Kano, M., Aiba, A.
2. 発表標題 Activation of mTORC1 signaling in cerebellar Purkinje cells causes cell death and hypertrophy of Purkinje cells.
3. 学会等名 第40回 日本神経科学学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsuoka T, Yamasaki M, Abe M, Matsuda Y, Morino H, Kawakami H, Sakimura K, Watanabe M, Hashimoto K.
2. 発表標題 Functional roles of Kv11 voltage-dependent K ⁺ channels on the resonant property in neurons.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://physiol2.hiroshima-u.ac.jp/>

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
研究協力者	松岡 利典 (Matsuoka Toshinori)		
連携研究者	中山 寿子 (Nakayama Hisako) (70397181)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教 (15401)	
連携研究者	久保 怜香 (Kubo Reika) (20835962)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教 (15401)	

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