

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08265

研究課題名(和文)皮膚バリア形成におけるS100 fused-type蛋白質群の網羅的機能解析

研究課題名(英文)Comprehensive functional analysis of S100 fused-type protein family in skin barrier formation

研究代表者

牧野 輝彦(Teruhiko, Makino)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：90359711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：アトピー性皮膚炎におけるS100 fused-type蛋白質のバリア形成における関与を網羅的に解析した。IL-4、IL-13を添加した3次元培養皮膚ではFLG、FLG2の発現量は有意に減少し、HRNR、RPTN、TCHHの発現量は有意に増加した。またフィラグリンの発現を抑制し、分化を誘導した培養表皮角化細胞ではCRNN、TCHHL1の発現が有意に減少し、FLG2、HRNR、TCHHの発現が有意に増加していた。このことから皮膚のバリア形成への関与が推測されているS100 fused-type蛋白質群間でもその発現調節が異なっていることや機能的な差異が存在する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特色はFLGとそれに類似するS100 fused-type蛋白質群の全ての分子の機能解析を同時に行ったことにある。これにより各分子の皮膚の組織構築への関与を比較検討することが可能となり、ヒト表皮角化細胞を用いた3次元皮膚モデルの解析により、ヒト皮膚における各分子の機能と疾患との関連を直接解明できる。本研究で皮膚のバリア形成において重要な役割を担い、さらにアトピー性皮膚炎と関連しうる分子が同定されつつある。さらに研究が進展すればアトピー性皮膚炎の病態解明のみならず新規治療法の開発にもつながる可能性があり、臨床医学において大きな意味を持つといえる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we comprehensively examined an association of S100 fused-type protein family, including filaggrin (FLG), filaggrin-2 (FLG2), hornerin (HRNR), trichohyalin (TCHH), trichohyalin like 1 (TCHHL1), repetin (RPTN) and cornulin (CRNN), in the barrier formation in the atopic skin. To induce atopic dermatitis (AD) skin model, 3D skin equivalents were stimulated with recombinant IL-4 and IL-13. In this skin model, expression of FLG and FLG2 were significantly decreased and expression of RPTN and TCHH were significantly increased. On the other hand, expression of FLG, CRNN, TCHHL1 were significantly decreased and expression of FLG2, HRNR and TCHH were significantly increased. These results suggest that a regulation of the expression and a function in the barrier formation in the atopic skin may be different among S100 fused-type protein family members.

研究分野：keratinocyte biology

キーワード：S100 fused-type protein フィラグリン アトピー性皮膚炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、皮膚の分化・増殖に關与する遺伝子が次々に同定され、その機能の解析によって組織構築の分子機構や皮膚疾患の病態への關与が解明されてきている。ヒト染色体 1q21 上には epidermal-differentiation complex と呼ばれる領域があり、皮膚の角化・バリア形成において重要な役割を担っている filaggrin (FLG) をはじめ複数の分子が存在している。特に FLG と同様に N 末端に Ca²⁺ binding domain である EF hand domain をもち、それに複数の反復配列が続く構造を有する一群を S100 fused-type 蛋白質群とよび、これには FLG、filaggrin-2 (FLG2)、hornerin (HRNR)、trichohyalin (TCHH)、trichohyalin like 1 (TCHHL1)、repetin (RPTN)、cornulin (CRNN) の 7 つの分子が含まれる。我々はこれまでこれらの分子を系統的に同定し、その発現や機能、皮膚疾患との關連に關して順次解析してきた。しかし、FLG 以外の S100 fused-type 蛋白質の機能は十分に解明されておらず、皮膚バリア形成を含む皮膚組織構築における役割も明らかではない。

アトピー性皮膚炎は皮膚バリア障害とアレルギー炎症の 2 つの側面をもつアレルギー性疾患であるが、2006 年 Palmer らによる FLG 遺伝子変異がアトピー性皮膚炎発症の重大なリスク因子であるとの報告以来、アトピー性皮膚炎の発症における皮膚バリア障害の重要性が注目されている。しかし、その後のアトピー性皮膚炎患者にける FLG 遺伝子の解析より、FLG 遺伝子変異を有する患者は全体の約 30%にとどまることが明らかになり、FLG 以外に皮膚バリア障害を来す他のリスク因子の存在が示唆された。近年の Genome-wide association study (GWAS) より炎症・免疫關連の遺伝子や FLG に加え HORN や TCHH、LCE3A などの角化關連分子がアトピー性皮膚炎に關与することが報告された。またアフリカ系アメリカ人のアトピー性皮膚炎の症状が FLG2 遺伝子多型と相関することや、FLG 遺伝子変異のないアトピー性皮膚炎患者を対象とした全エクソーム解析で TCHH、TCHHL1、FLG2、HORN に遺伝子変異が検出されたことなど FLG 以外の S100 fused-type 蛋白質とアトピー性皮膚炎との關連を示唆する報告も散見される。我々もこれまでにアトピー性皮膚炎の病変部で FLG と同時に FLG2 の発現が低下していることを見出し、他施設からもアトピー性皮膚炎病変部における S100 fused-type 蛋白質の発現の変化が報告されている。しかし、FLG 以外の S100 fused-type 蛋白質が皮膚の組織構築、特にバリア形成に直接關与しているか、アトピー性皮膚炎において先天的にバリア障害をきたすリスク因子となりうるかは未だに明らかになっていない。

2. 研究の目的

上記の背景に基づき、本研究では FLG をはじめとする個々の S100 fused-type 蛋白質の皮膚組織構築、特に皮膚の分化とバリア形成における關与を網羅的に解析し、アトピー性皮膚炎における S100 fused-type 蛋白質の病因的意義の検討を目的とし、各分子の発現を抑制したヒト表皮角化細胞を用いて作製した 3 次元皮膚モデル (いわゆる S100 fused-type 蛋白質 KO 皮膚) からのアプローチとアトピー性皮膚炎患者から得た皮膚組織を用いたアプローチにより解析していく。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子発現を抑制した表皮角化細胞を用いた 3 次元皮膚モデル作製とバリア機能の検証

fused-S100 蛋白質 KO 皮膚の作製: S100 fused-type 蛋白質群 (FLG、FLG2、HRNN、TCHH、TCHHL1、RPTN、CRNN) の各々に特異的な siRNA によりその発現が抑制された表皮角化細胞を用いて 3 次元皮膚モデル (S100 fused-type 蛋白質 KO 皮膚) を作製する。

S100 fused-type 蛋白質 KO 皮膚の組織学的解析: 完成した S100 fused-type 蛋白質 KO 皮膚を病理組織学的に検討する。角層形成に關しては電子顕微鏡を用いて詳細に観察する。また、免疫染色法により細胞の増殖・分化、他の角化關連分子の発現の変化を検討する。さらに、real-time PCR により各蛋白質の発現量の定量化を試みる。

siRNA により S100 fused-type 蛋白質群の発現を抑制した培養表皮角化細胞を高カルシウム濃度下で 7 日間培養し分化を誘導し、それらの細胞から得た mRNA を用いて real-time PCR 法により各 S100 fused-type 蛋白質の発現量の変化を検討する。

(2) 3 次元皮膚モデルに対する IL-4、IL-13 刺激により発現が変化する角化關連分子の同定

遺伝子改変を加えていない正常表皮角化細胞より 3 次元皮膚モデルを作成し、その培地に IL-4、IL-13 を個々にあるいは混合して加えアトピー性皮膚炎 (AD) 皮膚モデルを作製する。

回収された AD 皮膚モデルにおいて各種 S100 fused-type 蛋白質の発現が対照群と比較し変化がみられるかを、免疫組織染色および real-time PCR 法で解析する。

(3) アトピー性皮膚炎患者皮膚における S100 fused-type 蛋白質の発現量の定量的解析

皮膚バリア障害を示唆する血中 IgE 値が高値であるアトピー性皮膚炎患者より書面による同意書を得た後、病変部皮膚を採取する。対照として年齢・性別が一致するボランティアからも皮膚

を採取する。

皮膚病変部より得た RNA を用いて real-time PCR を行い、正常対照と比較し明らかに発現が低下している S100 fused-type 蛋白質を検索する。特に病変部皮膚における FLG 発現に変化のない患者で著明な発現の低下がみられた S100 fused-type 蛋白質に着目する。

S100 fused-type 蛋白質を認識する特異抗体を用いて免疫染色を行い、real-time PCR の結果との整合性ととも発現の分布に変化がないかを検討する。

4. 研究成果

(1) 遺伝子発現を抑制した表皮角化細胞を用いた 3 次元皮膚モデル作製とバリア機能の検証

S100 fused-type 蛋白質群 (FLG, FLG2, HRNR, TCHH, TCHHL1, RPTN, CRNN) の各々に特異的な siRNA により各蛋白質の発現を抑制することを確認した。またこれらの siRNA を導入した細胞の増殖能を検討したところ TCHHL1 を抑制した細胞を除き増殖能の低下はなかった。各蛋白質の発現を抑制した表皮角化細胞を用いて 3 次元皮膚モデル (S100 fused-type 蛋白質 K0 皮膚) を作製した。

作製した S100 fused-type 蛋白質 K0 皮膚の組織学的検討を複数回行ったが、角化の程度、細胞層の数にばらつきがあり一定の結論を述べるに至っていない。これらの皮膚および皮膚から得た mRNA を用いて S100 fused-type 蛋白質の発現を免疫染色および real-time-PCR 法で解析したが、組織像のばらつきを反映しているため各蛋白質の発現量の変化も不定であり、現在も培養条件を整え検討を継続している。

siRNA により S100 fused-type 蛋白質群の発現を抑制した培養表皮角化細胞に分化を誘導し、それらの細胞を用いて real-time PCR 法により各 S100 fused-type 蛋白質の発現量の変化を検討した。この結果の一例を示すと、FLG を抑制した細胞では FLG2, HRNR, THH の発現が有意に増加し、CRNN, TCHHL1 の発現が有意に減少していた。一方各 S100 fused-type 蛋白質を抑制した培養表皮角化細胞における FLG の発現を検討したところ、CRNN, RPTN, TCHHL1 を抑制した細胞で FLG の発現が有意に増加し、FLG2, HRNR, THH を抑制した細胞で FLG の発現が減少していた。

(2) 3 次元皮膚モデルに対する IL-4、IL-13 刺激により発現が変化する角化関連分子の同定

IL-4、IL-13 を添加した培地内で 3 次元皮膚培養を行い、AD 皮膚モデルを作製した。AD 皮膚モデルの組織学的検討を行ったところ、コントロール皮膚モデルと比べ、表皮がやや厚くなる傾向とケラトヒアリン顆粒の減少が観察された。

IL-4、IL-13 を添加した培地で作成した AD モデル皮膚を用いて、各種 S100 fused-type 蛋白質の発現が対照群と比較し変化がみられるかを、免疫組織染色および real-time PCR 法で解析したところ FLG, FLG2 の発現量は有意に減少し、HRNR, RPTN, THH の発現量は有意に増加した。さらに IL-4 のみ、あるいは IL-13 のみの刺激で発現量がどのように変化するかも解析したところ、概ね IL-4、IL-13 で刺激した時と同様の結果が得られたが、IL-13 の方が各種 S100 fused-type 蛋白質の発現により強く作用する傾向がみられた。

(3) アトピー性皮膚炎患者皮膚における S100 fused-type 蛋白質の発現量の定量的解析

アトピー性皮膚炎患者 4 名の皮膚病変部より得た RNA を用いて real-time PCR を行い、S100 fused-type 蛋白質群の発現の変化を検索したところ、CRNN, FLG, FLG2 の発現低下、HRNR, RPTN, THH, TCHHL1 の発現増加の傾向があり、AD 皮膚モデルでの発現と類似した傾向がみられた。

さらにアトピー性皮膚炎の患者皮膚における fused-S100 蛋白質の発現を免疫組織学的に調べるため、これまで当教室で作製した HORN, FLG2, TCHHL1 に対する抗体に加え CRNN, THH, RPTN に対する抗体を入手し、アトピー性皮膚炎患者皮膚における発現を検討した。HORN, FLG2, TCHHL1, CRNN, THH の発現は real-time PCR 法での結果と同様の傾向がみられた。RPTN に関しては抗体の反応性の問題があり十分に検討できていない。現時点では症例数が少ないためさらに症例数を増やし統計学的な検討を行う予定である。

これまでの *in vitro* 実験系の結果よりアトピー性皮膚炎皮膚における重要な因子である filaggrin 欠失と IL-4、IL-13 による刺激が S100 fused-type 蛋白質群の発現に及ぼす影響は、いくつかの分子では共通した変化を示すが、すべての蛋白質の発現が一致するわけではなかった。このことから皮膚のバリア形成に関わっていると推測されている S100 fused-type 蛋白質群間でもその発現調節が異なっていること、さらには機能的な差異が存在する可能性が示唆された。一方、臨床検体を用いた検討では、S100 fused-type 蛋白質の発現の変化に個体差があり、様々な因子による修飾が示唆された。以上より 3 次元皮膚モデルを含む *in vitro* 実験系は S100 fused-type 蛋白質などバリア関連蛋白の機能解析において有用なモデルであると考えられた。今後は各 100 fused-type 蛋白質を抑制した 3 次元皮膚モデルを用いてバリア機能の評価などを行いそれらの生物学的機能について検証していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17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 Yoshida N, Yamamoto S, Hamashima T, Okuno N, Okita N, Horikawa S, Hayashi M, Dang TC, Nguyen QL, Nishiyama K, Makino T, Ishii Y, Tomihara K, Shimizu T, Shibuya M, Noguchi M, Sasahara M.	4. 巻 118
2. 論文標題 Dysregulation of Amphiregulin stimulates the pathogenesis of cystic lymphangioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	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） 10.1073/pnas.2019580118.	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 Makino T, Kagoyama K, Murabe C, Nakamura T, Shimizu T.	4. 巻 101
2. 論文標題 Association of Development of Solar Elastosis with Increased Expression of Fibrillin-1, LTBP-2 and Fibulin-4 in Combination with Decreased Expression of LTBP-4.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol.	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） 10.2340/00015555-3738	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 Kagoyama K, Makino T, Minamisaka T, Shimizu T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Intravascular myopericytoma on the right dorsal foot.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 736-737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1684/ejd.2020.3906.	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 Furukawa F, Makino T, Mori S, Shimizu T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Successful treatment of acne fulminans with the combination of prednisolone and diaminodiphenylsulfone.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e120-e121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15699.	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 Makino T, Mizawa M, Yoshihisa Y, Yamamoto S, Tabuchi Y, Miyai M, Hibino T, Sasahara M, Shimizu T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Trichohyalin-like 1 protein plays a crucial role in proliferation and anti-apoptosis of normal human keratinocytes and squamous cell carcinoma cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death Discov.	6. 最初と最後の頁 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-020-00344-5.	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 Shimizu K, Makino T, Shimizu T.	4. 巻 46
2. 論文標題 Repigmentation within hypopigmented lesions of pigmentary mosaicism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 565-567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14470.	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 Tohmatsu Y, Imura J, Sakai T, Takagi K, Minamisaka T, Tanaka S, Noguchi A, Nakajima T, Nagata T, Makino T, Shimizu T, Fujii T.	4. 巻 129
2. 論文標題 Expression of laminin-5 gamma 2 chain predicts invasion of extramammary Paget's disease cell.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 APMIS.	6. 最初と最後の頁 3-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apm.13086.	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 Matsui Y, Makino T, Torai R, Shimizu T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Neutrophilic myositis developing in a case of systemic lupus erythematosus.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 432-433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3807.	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 Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, et al.	4. 巻 79
2. 論文標題 Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 1492-1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2020-217320.	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 Makino T, Matsui Y, Torai R, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 47
2. 論文標題 Agminated flexural melanocytic nevus associated with Langerhans cell histiocytosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e275-e276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15391.	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 Hayashi M, Makino T, Mori N, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Effectiveness of pazopanib for local and lung metastases in Stewart-Treves syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 68-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3699.	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 Furukawa F, Makino T, Takemoto K, Mizawa M, Arita K, Hamashima T, Shimizu T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Sarcoid reactions in the skin caused by mantle cell lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 57-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3687.	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 Makino T, Mizawa M, Yoshihisa Y, Shimizu T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Ultraviolet B irradiation increases the expression of trichohyalin-like 1 protein in human skin xenotransplants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol	6. 最初と最後の頁 773-776.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.13904.	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 Shimizu K, Andoh T, Makino T, Yoshihisa Y, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Mechanisms of itching in mycosis fungoides: grade of itching correlates with eosinophil infiltration and kallikrein 5 expression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 268-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3560.	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 Takemoto K, Makino T, Mizawa M, Kubo Y, Shimizu T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Missense mutation Y449H of the K10 gene in a patient with severe epidermolytic ichthyosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 227-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.	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 Yoshihisa Y, Rehman MU, Nakagawa M, Matsukuma S, Makino T, Mori H, Shimizu T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Inflammatory cytokine-mediated induction of serine racemase in atopic dermatitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cell Mol Med.	6. 最初と最後の頁 3133-3138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.13592.	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 Yanagihara M, Makino T, Shimizu T, Mochizuki T.	4. 巻 45
2. 論文標題 Nerve alterations showing autophagy in 2 patients with lichen aureus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cutan Pathol.	6. 最初と最後の頁 423-427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cup.13131.	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 -

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 牧野輝彦, 清水忠道
2. 発表標題 サルコイドーシスを合併した抗PM-SCL抗体陽性皮膚筋炎
3. 学会等名 強皮症・膠原病国際シンポジウム2020(国際学会)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makino T, Matsui Y, Mizawa M, Shimizu T.
2. 発表標題 Agminated flexural melanocytic nevus with Langerhans cell histiocytosis.
3. 学会等名 第24回国際色素細胞学会(国際学会)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makino T, Mizawa M, Yoshihisa Y, Yamamoto S, Tabuchi Y, Miyai M, Shimizu T.
2. 発表標題 Trichohyalin-like 1 protein plays a crucial role in the proliferation of normal human keratinocytes and squamous cell carcinoma cells.
3. 学会等名 第45回日本研究皮膚科学会(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牧野輝彦
2. 発表標題 エキシマレーザーXTRAC Velocity7による難治性皮膚疾患に対する治療.
3. 学会等名 第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会(招待講演)(招待講演)
4. 発表年 2020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	清水 忠道 (Shimizu Tadamichi) (70260396)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	

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