

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：84408

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03238

研究課題名（和文）機械的な力を介した哺乳動物胚の形態形成機構の解析

研究課題名（英文）Studies on regulatory mechanisms for mammalian embryos by mechanical forces

研究代表者

松尾 勲 (Matsuo, Isao)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター（研究所）・病因病態部門・部長

研究者番号：10264285

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、子宮筋収縮・弛緩によって生じる圧力が、妊娠初期からマウス胚にかかっていること、その圧力が着床直後の胚発生、特に前後軸形成に必要であることを明らかにした。一方で、胚体外膜で胚自身を覆うことによって、この過大な子宮内圧力から胚を保護していることを見いだした。また、神経管閉鎖過程で、細胞質のGRHL3は、平面内細胞極性経路を介した細胞形態の変化に働いているが、その際に脱ユビキチン化酵素であるUSP39が関与していることを見出した。USP39は、タンパク質分解経路を介してGRHL3を細胞質に局在させ、平面内細胞極性分子の発現を活性化して、GRHL3の細胞質内機能を仲介していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の成果は、妊娠初期に子宮筋収縮によって出産期と同程度の圧力が胚にかかっていること、その圧力は、胚を覆っている膜で適切に緩衝されることで妊娠が維持されることを示した最初の報告である。これらの結果は、原因が特定できない不育症や流産が子宮筋から胚にかかる圧力がうまく調整できないことで発症する可能性を支持する科学的な証拠と考えられる。また、妊娠と着床期の子宮筋運動性との間に関連性があることが臨床的にも示唆されていることから、今回の研究成果は、流産や不育症に関する新しい検査法や治療法、体外で胎児を正常に発育させる人工子宮など未来型の生殖医療技術の開発にもつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Although mammalian embryogenesis proceeds in utero, the contribution of the mechanical environment provided in the uterus to embryogenesis remains unaddressed, in particular, how intrauterine pressures are produced, accurately adjusted, and exerted on embryos are completely unknown. Current studies showed that intrauterine pressures were produced by uterine smooth muscle contractions and involved in A-P axis formation as an important biomechanical environment. Additionally, although the translocation of GRHL3 from the nucleus to the cytoplasm triggers the switch from canonical Wnt signaling for epidermal differentiation to non-canonical Wnt signaling for epithelial morphogenesis, the molecular mechanism of this switch is not known. Current studies showed USP39, a deubiquitinating enzyme, was involved in the subcellular localization of GRHL3 and was necessary for epithelial morphogenesis to up-regulate expression of planar cell polarity components.

研究分野：哺乳動物胚の発生生物学

キーワード：マウス胚 細胞変形 上皮形態形成 メカニカルフォース 前後軸形成 子宮平滑筋収縮 細胞外マトリクス 平面内細胞極性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 胚が着床する子宮は内臓平滑筋である子宮筋で覆われており、この子宮筋の収縮・弛緩により分娩時には非常に大きな圧力が胎児に加わることが知られている。また、着床前の子宮筋を薬剤で弛緩させると、着床異常を起こすことから、子宮筋運動は妊娠・出産に必須な生命現象である。研究代表者らは、着床直後の胚が、球形からげっ歯類固有の卵円筒形になり前後軸を形成するには、胚外部からの機械的力が必要であることを報告している(Hiramatsu et al., 2013, Matsuo & Hiramatsu, 2017)。つまり、胚が外部からの力で押され細長い卵円筒形になることで、正常な前後軸形成に必要な遠位臓側内胚葉が誘導されることを示している(Hiramatsu et al., 2013, Matsuo & Hiramatsu, 2017)。しかし、子宮内で胚にかかる圧力については、これまで分娩期以外では報告されておらず、発生初期の子宮内の力学的環境は明らかにされていない。

マウス等のほ乳類では着床後、胚は子宮側組織に囲まれて発生を続ける。特に、胚本体は子宮組織には直接触れておらず、子宮内膜が特殊化した脱落膜組織と胚体外膜の一種であるライヘルト膜によって胚全体が包みこまれている(図 1)。ライヘルト膜は、細胞外マトリクス(ラミニニン・コラーゲン等)からなる非細胞性の特殊な基底膜(厚さ数百 nm)であり、胚自身によって産生・形成され、母体の免疫システムから胚を保護するバリアや母体と胚との間の栄養・ガス交換の選択的透過膜として機能していることが示唆されている。従って、着床直後 4.5 日目の球形から原条形成期の 6.5 日目の卵円筒形への形態変化は、子宮側組織由来の脱落膜組織と胚とを隔てているライヘルト膜内という閉鎖空間で進行している(図 1)。しかしながら、現在まで、ライヘルト膜が胚発生に果たす機能については、ほとんど研究対象とされてこなかった。

研究代表者は、発生初期にも子宮筋収縮由来の力が生じ、この力が脱落膜とライヘルト膜を介して胚に伝わることで、胚の形態形成に寄与するという仮説をたてた(図 1)。本研究課題では、本仮説の実証を行った。

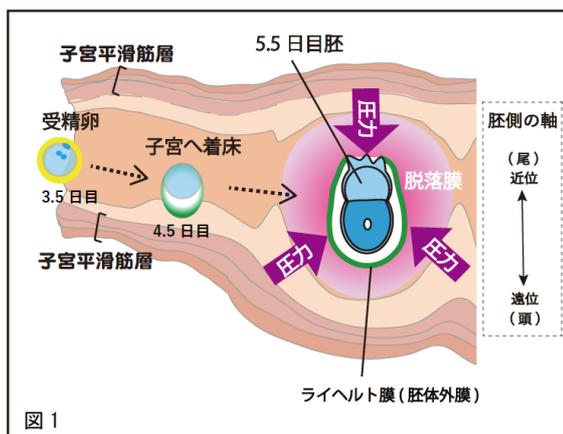
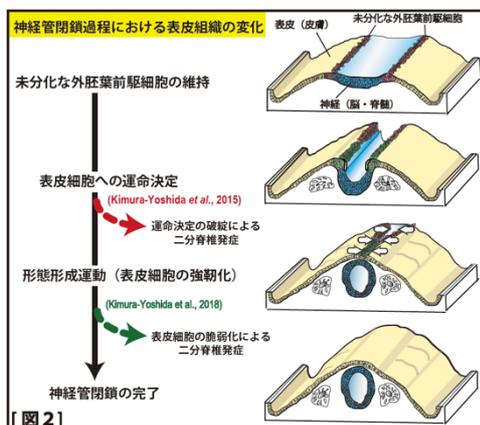


図 1

(2) 哺乳動物胚の一次神経管形成では、まず外胚葉層が中央の神経領域と周縁部の表皮(皮膚)領域へと分化する。次に神経領域は、肥厚し、折れ曲がることで、後脳レベルから前側と後側へジッパーリングされて、表皮に包まれていく(図 2)。最終的に表皮と神経の境界(neural fold; 神経摺)で外胚葉層は切断され、向かい合う神経上皮同士、表皮上皮同士が癒合し、神経管が管状化する(図 2)。この神経管は、上皮によって最初に形成される管腔構造である。

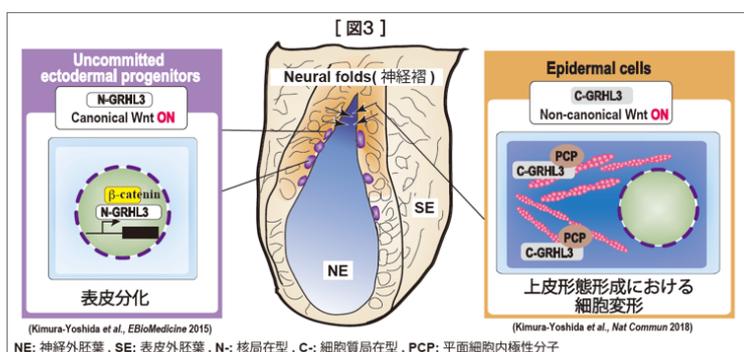
研究代表者等は、上述の過程で、神経と表皮の境界領域(折れ曲がる縁に相当する神経摺)に存在する特殊な細胞集団の機能に注目して解析を行ってきた。結果、この細胞集団は、神経管閉鎖と連動して2回の異なる表皮細胞へと特異化することを明らかにした(図 2,3)。まず、この細胞群は、神経管が閉鎖される前では、DKK1によるWnt阻害によって、表皮でも神経でもない未分化細胞として維持されていることを発見した(Kimura-Yoshida et al., eBioMedicine 2015)。その後、神経管閉鎖のタイミ



【図 2】

ングで、カノニカル Wnt の活性化に伴い GRHL3 転写因子が核内で発現することで表皮へと分化することを明らかにした(図 2,3; Kimura-Yoshida et al., *eBioMedicine*, 2015)。更に、GRHL3 陽性の境界細胞は、GRHL3 が核から細胞質へと局在が変化し、ノンカノニカル Wnt 経路の 1 種である平面細胞内極性 (planar cell polarity (PCP)) 経路を活性化させ、F-actin ケーブルなどの細胞骨格が豊富で、物理的に強固な細胞 (原子間力顕微鏡[AFM]で計測すると細胞表面のヤング率が亢進する) へと変化した(図 2,3; Kimura-Yoshida et al., *Nature Commun*, 2018)。つまり、未分化細胞は、神経管閉鎖に必要な力学的強度に耐える表皮細胞へ分化するために、2 段階の分化過程を経ており、それぞれ核内の GRHL3 と細胞質内の GRHL3 が異なるシグナル経路(カノニカル Wnt と PCP)で働いていた(図 2,3)。

本研究課題では、研究代表者等は、GRHL3 がどのように細胞内分子と相互作用してこの神経管閉鎖運動を進行させているのか分子レベルで解明するため、細胞内で GRHL3 と相互作用するタンパク質の同定を試み、その分子がどのように GRHL3 の機能に関与しているか明らかにした。



## 2. 研究の目的

(1) 本研究課題では、マウスの子宮への着床直後に子宮平滑筋収縮によって子宮側から胚にかかる圧力の大きさを計測し、その圧力が初期胚発生に果たしている役割について明らかにする。さらに、この子宮内圧力がどのような機構で胚に過剰にかからないように調節されているのか明らかにするため、胚を覆っている胚体外膜であるライヘルト膜の果たす機能を解明することを目的に研究を行った。

(2) 神経管閉鎖過程では、外胚葉由来の上皮細胞の変形がいつ、どのような分子機序で制御されているのか十分には理解されていない。そこで、本研究課題では、哺乳動物の神経管閉鎖過程において GRHL3 に依存した上皮細胞の形態変化の分子機序を明らかにすることを目的に、GRHL3 と細胞内で結合する新規タンパク質を生化学的に同定し、その分子の細胞内及び発生過程における機能を解析した。

## 3. 研究の方法

(1) 子宮内でかかる圧力を検出するため、メスマウス (未妊娠期、受精後 3.5、5.5、6.5 日目) に対して、微小なカテーテル型圧力計測機を子宮内に挿入し、圧力を計測した。また、子宮内圧力が最も高まる時期に、子宮平滑筋の弛緩剤であるサルブタモールを投与することで、子宮内圧力がどの程度低下するか同様の手法で計測した。その後、子宮内圧力を低下させた場合に、胚にどのような異常が観察されるか分子マーカーを用いて解析した。

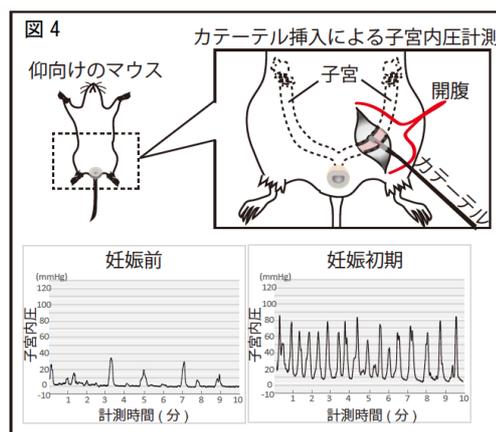
次に、子宮側からかかる圧力から胚がどのように保護されているか明らかにするため、胚の最も外側に位置する胚体外膜の 1 種であるライヘルト膜の機能に注目した。まず、ライヘルト膜が正常に形成されていないことが想定されるラミニン  $\alpha 1$  (*Lama1*) 欠損胚を導入し、その表現型を分子レベルで解析した。また、マウス胚がライヘルト膜で覆われることで、周辺の圧力から保護されるか検討するため、原子間力顕微鏡を用いて一定圧力で直接胚を圧迫することで、母体側から胚にかかる圧力の影響について検討した。

(2) GRHL3 に依存した細胞運命決定 (表皮分化) と細胞形態変化がどのような分子によって調

節されているか明らかにするため、GRHL3 と相互作用するタンパク質の同定を試みた。具体的には、GRHL3 に対する特異的な抗体や GRHL3 と GST タンパク質との融合タンパク質で精製されたタンパク質を質量分析法にて特定した。今回は、GRHL3 と相互作用する候補分子 Ubiquitin Specific Peptidase 39 (USP39) に注目して解析を進めた。まず、培養細胞や ES 細胞の表皮への分化系において、USP39 を過剰発現させたり、ノックダウンさせた場合の細胞の表現型を免疫染色にて発現解析した。さらに、*Usp39* 遺伝子欠損マウスを Crispr-Cas9 システムで作製し、*Usp39* ホモ変異胚や *Grhl3* 変異体との二重変異胚の表現型を分子マーカーを用いて解析した。

#### 4. 研究成果

(1) マウスの子宮内圧力を微小なカテーテル型圧力計測機で測定したところ、妊娠前では強度も小さく、頻度も低かったが、妊娠直後には強度・頻度も大きくなり、着床 1 日後の 5.5 日目にはピークを迎え、その後減弱することがわかった(図 4)。また、子宮筋から胚にかかる圧力に方向性(異方性)があるかどうか、子宮内の圧力計測を異なる方向から計測した。その結果、反子宮間膜側から子宮間膜側へカテーテルプローブを挿入した場合と 90 度垂直に



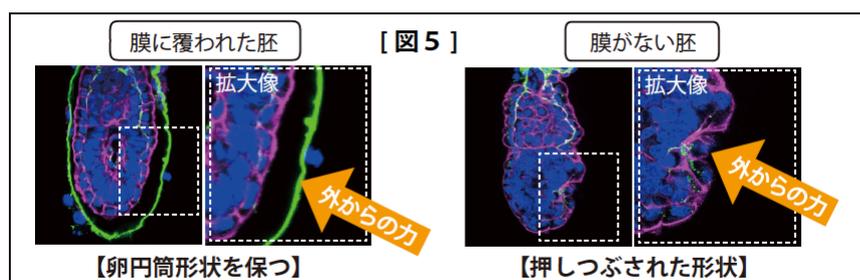
腔側から卵巣側へと挿入した場合でも子宮内圧の強度や周期性に有意な差は認められなかった。この結果から、子宮側から胚にかかる圧力には異方性がないことが示唆された。

次に、筋肉弛緩剤であるサルブタモールを妊娠マウスの 4.5 日目から腹腔内に注射したところ、子宮内圧力を 3 割程度低下させることがわかった。さらに、子宮内圧力を低下させた胚では、胚の着床や細胞分化などは正常に進行していたが、遠位臓側内胚葉が形成されず、前後軸が正常に形成されていなかった。以上の結果から、子宮筋から生じる圧力は、胚の前後軸形成に必要であることがわかった。

次に、胚が圧力から保護される機構について明らかにするため、ライヘルト膜を持たない *Lama1* 遺伝子欠損胚の表現型を解析した。*Lama1* 欠損胚では、胚が正常に成長できず、着床後に変形してしまうことが知られている。そこで、筋肉弛緩剤を用いて子宮内圧を低下させると、ラミニン遺伝子欠損胚で観察された変形が正常へと回復した。この結果から、正常胚ではライヘルト膜で覆われることで過大な子宮内圧から胚を保護していることが示唆された(図 1)。

最後に 6.5 日目の野生型胚を用いて、ライヘルト膜で完全に覆われた胚、鋭利なピンセットでライヘルト膜を完全に除去した胚を作製した。これら 2 種類の胚に対して、原子間力顕微鏡を用いてカンチレバープローブの先端にガラスビーズをつけ、30nN の圧力で 10 分間圧迫した場合に胚にどのような影響が見られるか検討した。結果、ライヘルト膜で覆われた胚の本体は、全く変形しなかったが、ライヘルト膜を全て除去された胚は、大きく変形してしまっていた(図 5)。

これらの結果は、ライヘルト膜で覆われた密閉空間がクッションとして働くことで、胚が圧力から保護されていることが強く示唆された。

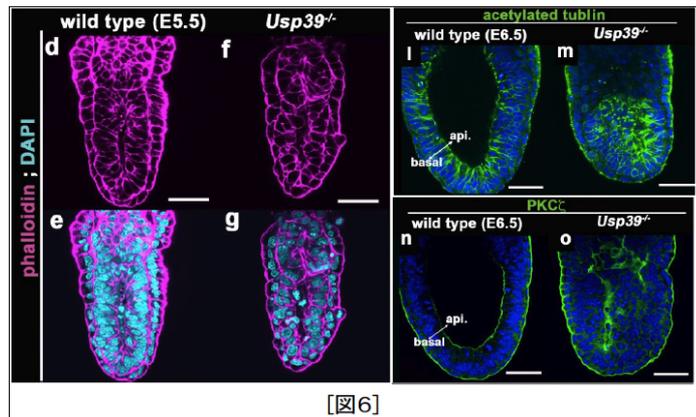


(2) GRHL3 の細胞内局在に関わる分子が強靱な上皮細胞の形成に重要であることから、本研究課題では GRHL3 と相互作用する候補分子 USP39 の発現と機能について解析した。

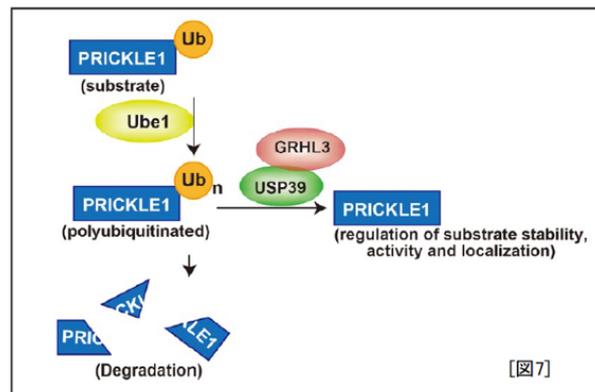
まず、USP39 特異的抗体で培養細胞とマウス胚での発現を解析したところ、USP39 は、GRHL3 と細胞質で共局在し、USP39 をノックダウンすると GRHL3 の細胞質での局在が核内へと変化した。次に、ES 細胞から表皮細胞への in vitro 分化系で、USP39 は、過剰発現させると PCP 経路を活性化し、F-actin 豊富な大型・多核の表皮細胞の形成を促進すること、逆にノックダウンすると大型・多核の表皮細胞の形成を阻害した。これらの結果は、USP39 が GRHL3 の細胞質内での局在と PCP 経路の活性化機能に必要であることを示唆していた。

次に、*Usp39* 遺伝子欠損マウスを作製し、ホモ変異胚の表現型を解析した結果、*Usp39* 欠損胚では、PCP 経路で働く PRICKLE1 分子の発現が低下していた。実際、エピブラスト細胞の極性について apico-basal マーカーの発現を解析したところ、マウス *Prickle1* 欠損胚とよく似た細胞極性の異常が観察された (図 6)。これらの結果は、GRHL3 と相互作用する USP39 分子が PCP 経路に関与していることを強く支持している。

さらに、USP39 分子がどのような活性を介して PCP 経路を活性化しているか詳細な解析を進めた。つまり、USP39 には 2 種類の異なる機能、splicing 制御と脱ユビキチン化を介したタンパク質分解制御が提唱されているため、そのどちらの機能に依存しているか検討した。まず、*Usp39* 欠損マウス胚の転写産物を解析したところ、顕著な splicing 異常は観察されなかった。次に、脱ユビキチン化制御を介しているか検討するため、マウスのユビキチン活性化酵素である UBE1 に注目した。マウスの *Ube1* 遺伝子のヘテロ変異マウスを Crispr-CAS9 システムを用いて作製し、*Usp39* ホモ変異胚でかつ *Ube1* ヘテロ変異胚の表現型を解析した。その結果、*Usp39* ホモ;*Ube1* ヘテロ変異胚は、*Usp39* 欠損胚で観察される中内胚葉の移動異常などが回復することが分かった。これらの解析結果から、USP39 による PCP 関連遺伝子の活性化には、USP39 分子による脱ユビキチン化機能を介したタンパク質分解制御が関与することが示唆された (図 7)。



[図6]



[図7]

<引用文献>

Hiramatsu R, Matsuoka T, Kimura-Yoshida C, Han SW, Mochida K, Adachi T, Takayama S, Matsuo I. External mechanical cues trigger the establishment of the anterior-posterior axis in early mouse embryos. *Dev Cell*. 2013 Oct 28;27(2):131-144.

Kimura-Yoshida C, Mochida K, Ellwanger K, Niehrs C, Matsuo I. Fate Specification of Neural Plate Border by Canonical Wnt Signaling and Grhl3 is Crucial for Neural Tube Closure. *EBioMedicine*. 2015 Apr 18;2(6):513-27.

Kimura-Yoshida C, Mochida K, Nakaya MA, Mizutani T, Matsuo I. Cytoplasmic localization of GRHL3 upon epidermal differentiation triggers cell shape change for epithelial morphogenesis. *Nat Commun*. 2018 Oct 3;9(1):4059.

Matsuo I, Hiramatsu R. Mechanical perspectives on the anterior-posterior axis polarization of mouse implanted embryos. *Mech Dev*. 2017 Apr;144(Pt A):62-70.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Matsuo Isao, Kimura-Yoshida Chiharu, Ueda Yoko	4. 巻 377
2. 論文標題 Developmental and mechanical roles of Reichert's membrane in mouse embryos	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	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） 10.1098/rstb.2021.0257	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 Matsuo Isao, Kimura-Yoshida Chiharu	4. 巻 2303
2. 論文標題 Identification of Cell Autonomous and Non-Cell Autonomous Functions of Heparan Glycosaminoglycan Chains by Creating Chimeric Mouse	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 579 ~ 593
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-1398-6_44	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 Tsume-Kajioka Mami, Kimura-Yoshida Chiharu, Mochida Kyoko, Ueda Yoko, Matsuo Isao	4. 巻 20
2. 論文標題 BET proteins are essential for the specification and maintenance of the epiblast lineage in mouse preimplantation embryos	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Biology	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） 10.1186/s12915-022-01251-0	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 Kimura-Yoshida Chiharu, Mochida Kyoko, Kanno Shin-Ichiro, Matsuo Isao	4. 巻 5
2. 論文標題 USP39 is essential for mammalian epithelial morphogenesis through upregulation of planar cell polarity components	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	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） 10.1038/s42003-022-03254-7	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 Ueda Y, Kimura-Yoshida C, Mochida K, Tsume M, Kameo Y, Adachi T, Lefebvre O, Hiramatsu R, Matsuo I.	4. 巻 31(7)
2. 論文標題 Intrauterine Pressures Adjusted by Reichert's Membrane Are Crucial for Early Mouse Morphogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	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) 10.1016/j.celrep.2020.107637.	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 該当する

[学会発表] 計12件(うち招待講演 5件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 松尾 勲
2. 発表標題 マウス胚発生と子宮内の力学的環境
3. 学会等名 第150回 関西実験動物研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村 吉田 千春, 持田 京子, 菅野新一郎, 松尾 勲
2. 発表標題 哺乳動物の上皮形成過程において、脱ユビキチン 酵素 USP39因子は平面内極性(PCP経路)構成因子を活性化することで機能する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 MBSJ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Isao Matsuo
2. 発表標題 Intrauterine mechanical environment for early mammalian morphogenesis
3. 学会等名 Engineering Mechanics of Cell & Tissue Morphogenesis(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoko Ueda, Chiharu Kimura-Yoshida, Kyoko Mochida, Mami Tsume, Ryuji Hiramatsu, Isao Matsuo
2. 発表標題 Mechanical role of Reichert 's membrane for early mouse morphogenesis in utero.
3. 学会等名 54th Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Isao Matsuo, Chiharu Kimura-Yoshida, Yoko Ueda
2. 発表標題 Intrauterine pressures cushioned by Reichert 's membrane are crucial for early mouse morphogenesis
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 MBSJ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 爪 麻美, 木村 吉田 千春, 持田 京子, 上田 陽子, 松尾 勲
2. 発表標題 BETファミリータンパク質はマウス着床前胚においてエピプラスト系譜の特異化と維持に必要である
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 MBSJ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoko Ueda, Chiharu Kimura-Yoshida, Kyoko Mochida, Mami Tsume, Yoshitaka Kameo, Taiji Adachi, Lefebvre Olivier, Ryuji Hiramatsu, Isao Matsuo
2. 発表標題 Embryo shape change from sphere to egg-cylinder mediated by intrauterine pressures is crucial for mouse primary axis formation
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 MBSJ2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Isao Matsuo, Chiharu Kimura-Yoshida, Yoko Ueda
2. 発表標題 Intrauterine mechanical environment produced by smooth muscle contractions for early mouse morphogenesis
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoko Ueda, Chiharu Kimura-Yoshida, Isao Matsuo
2. 発表標題 Intrauterine mechanics for mouse egg-cylinder morphogenesis
3. 学会等名 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiharu Kimura-Yoshida, Kyoko Mochida, Isao Matsuo
2. 発表標題 Cytoplasmic localization of GRHL3 upon epidermal differentiation triggers cell shape change for epithelial morphogenesis
3. 学会等名 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Ueda, Chiharu Kimura-Yoshida, Isao Matsuo
2. 発表標題 Intrauterine mechanics for mouse egg-cylinder morphogenesis
3. 学会等名 Cell Symposia Transcriptional Regulation(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田陽子、木村-吉田千春、持田京子、Olivier Lefebvre、亀尾佳貴、安達泰治、爪麻美、平松竜司、松尾勲
2. 発表標題 マウス卵円筒形成に関わる子宮内力学環境の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="https://www.wch.opho.jp/research/embryology/index.html">https://www.wch.opho.jp/research/embryology/index.html</a> 地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター研究所 病因病態部門
--

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	木村-吉田 千春  (Kimura-Yoshida Chiharu)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター (研究所)・病因病態部門・主任研究員  (84408)	
研究協力者	上田 陽子  (Ueda Yoko)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター (研究所)・病因病態部門・流動研究員  (84408)	

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			
フランス	ストラスブール大学	フランス国立保健医学研究所		