

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03437

研究課題名(和文)ペリサイト消失網膜における炎症と線維化の細胞・分子機構の解明

研究課題名(英文)Cellular and molecular mechanisms underlying inflammation and fibrosis in pericyte-deficient retinal

研究代表者

植村 明嘉 (Uemura, Akiyoshi)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：30373278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：新生仔マウスの腹腔内に抗PDGFR モノクローナル抗体(クローンAPB5)を投与して網膜血管壁のペリサイトを消失させると、糖尿病網膜症と同様の血管異常を再現することができる。本研究では、ペリサイト消失網膜の血管壁周囲に浸潤する単核食細胞が、活性化ミクログリアと単球由来マクロファージの双方に由来することを明らかにした。ペリサイト消失に伴う血管透過性亢進により網膜剥離が発症すると、活性化ミクログリアが網膜下に集積して線維化を誘導した。こうした線維化組織の筋線維芽細胞は、ペリサイトと網膜色素上皮細胞の双方に由来することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病網膜症では、血管壁におけるペリサイト消失によりバリア機能が破綻する。こうした状況では炎症性サイトカインの発現が上昇し、単核食細胞が網膜内に浸潤する。さらに進行した網膜症では、線維血管増殖膜が牽引性網膜剥離をきたして失明に至る。しかし、高血糖モデル動物ではこれらの病態を十分に再現できないため、網膜における炎症と線維化の細胞・分子機構については不明な点が多い。本研究ではペリサイト消失網膜において炎症と線維化を再現し、単核食細胞や筋線維芽細胞の由来を同定することに成功した。本研究の成果は、糖尿病網膜症の病態理解を深め、新規治療標的の探索に資すると期待される。

研究成果の概要(英文)：By intraperitoneally injecting an anti-PDGFR monoclonal antibody (clone APB5) to neonatal mice, we previously established a pericyte-deficient retinopathy model, which reproduced retinal vascular disorders characteristic to diabetic retinopathy. In the present study, we elucidated that mononuclear phagocytes infiltrating around the pericyte-free retinal vessels were derived from both activated microglia and monocyte-derived macrophages. After the onset of retinal detachment caused by the hyperpermeability of the pericyte-free retinal vessels, activated microglia accumulated in the subretinal spaces and induced fibrosis. In these fibrotic tissues, myofibroblasts were derived both pericytes and retinal pigment epithelium cells.

研究分野：眼科学

キーワード：網膜 炎症 線維化 ペリサイト ミクログリア マクロファージ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 網膜におけるペリサイト消失

網膜を含む中枢神経系組織では、血管壁の内腔を縁取る内皮細胞と、その周囲を被覆するペリサイトがバリアを形成することにより、ニューロンやグリア細胞の恒常性を維持する。一方、糖尿病網膜症では血管壁からのペリサイト消失がバリア機能を破綻させ、病態の進展に深く関与する(1)。しかし高血糖モデル動物では、糖尿病網膜症と同様の病理変化を再現できないため、その病態理解は遅々として進んでいない。こうした状況のもと、我々は、生下時より網膜血管発生が開始する新生仔マウスの腹腔内に抗 PDGFR $\beta$ 抗体を投与することにより、網膜血管壁のペリサイトを消失させることに成功した(2)。ペリサイトを消失した網膜では炎症反応が惹起され、血管壁周囲に浸潤した単核食細胞と内皮細胞との相互作用を介してバリア機能が破綻し、出血・浮腫が急速に進行した(3)。驚くべきことに、出生直後に抗 PDGFR $\beta$ 抗体を単回投与しただけでも、成体に至るまで網膜血管のペリサイト被覆は正常化せず、炎症とバリア破綻が遷延することが明らかとなった(3)。さらにその後の解析により、ペリサイト消失網膜に浸潤した単核食細胞が網膜下に集積し、線維化が進行することが明らかとなっている(未発表)。これらの結果から、糖尿病網膜症では、ペリサイト消失を契機として炎症、バリア破綻、線維化が連続的に進行すると考えられた。

#### (2) 網膜における単核食細胞と筋線維芽細胞の由来

網膜を含む中枢神経系組織の単核食細胞は、卵黄嚢に由来する内在性ミクログリアと、単球に由来するマクロファージにより構成される。しかし、網膜炎症疾患において内在性ミクログリアと単球由来マクロファージとを判別する手法は確立されておらず、これらの細胞集団の組織内局在や特異的機能については未だ不明な点が多い。こうした中、網膜の炎症・線維化における内在性ミクログリアと単球由来マクロファージの特性を解明できれば、神経炎症研究に大きなインパクトを与えることになる。また、網膜における線維化では、網膜色素上皮細胞、マクロファージ、骨髄由来ファイブロサイトなどが筋線維芽細胞に分化転換するとの報告が散見されるが、網膜線維化のモデル動物がなかったこともあり、いずれも明確な根拠は提示されていなかった。

### 2. 研究の目的

我々が独自に開発したペリサイト消失網膜症モデルマウスを用いて下記の問いを明らかにし、糖尿病網膜症の病態理解を深めるとともに、新規治療法の開発に展開することを目的に、本研究を実施した。

- (1) 急性炎症から慢性炎症に至る過程で、単核食細胞の形質はどう変化するのか？
- (2) 内在性ミクログリアと単球由来マクロファージの組織内局在と特異的役割は？
- (3) もともと線維芽細胞を含まない網膜において、筋線維芽細胞の由来は？

### 3. 研究の方法

- (1) 抗 PDGFR $\beta$ 抗体(クローン APB5)を新生仔マウスの腹腔内に単回投与し、網膜ペリサイトを消失させた。
- (2) 抗 CSF1R 抗体(クローン AFS98)を新生仔マウスの腹腔内に単回投与し、網膜ミクログリアを消失させた。
- (3) RT-PCR 法により、網膜における炎症性サイトカインの遺伝子発現量を解析した。
- (4) フローサイトメトリー法により、網膜における単核食細胞の亜集団を解析した。
- (5) フラットマウント標本および凍結切片標本を用いた免疫組織化学染色法により、網膜における単核食細胞の組織内局在を解析した。
- (6) Cell fate mapping 法により、網膜における単核食細胞と筋線維芽細胞の由来を解析した。
- (7) 単細胞 RNA-seq 解析により、網膜における単核食細胞の heterogeneity を解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) ペリサイト消失網膜における単核食細胞の形質変化

ペリサイト消失網膜においてバリア破綻が進行する過程では、TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1 などの急性炎症サイトカインの発現が上昇した。生後 2 週以降はこれらのサイトカイン発現が低下する一方で、IL-4、IL-10、IL-13、TGF- $\beta$ などの慢性炎症サイトカインの発現が上昇した。ペリサイト消失網膜における急性炎症から慢性炎症への移行と並行して、CD45<sup>hi</sup>CD11b<sup>+</sup>単核食細胞が減少し、CD45<sup>int</sup>CD11b<sup>+</sup>単核食細胞が増加した。さらに網膜表層から網膜下に移動した単核食細胞の周囲では筋線維芽細胞が増殖し、網膜色素上皮細胞に裏打ちされた線維化が進行した。

#### (2) 内在性ミクログリアと単球由来マクロファージの組織内局在と特異的役割

CX3CR1-CreERT2:Rosa26-EYFP レポーターマウスに抗 PDGFR $\beta$ 抗体を投与した上で、タモキシフェンを眼内に投与して内在性ミクログリアのみを、腹腔内に投与して全ての単核食細胞を標識した。その結果、急性炎症にて血管壁周囲に浸潤する単核食細胞は内在性ミクログリアと単球由来マクロファージの双方に由来することが明らかとなった。いずれの単核食細胞もアメーバ状の細胞体を呈しており、細胞形態に基づいて由来を判別することは困難であった。一方、CX3CR1-CreERT2:Rosa26-EYFP レポーターマウスを用いた cell fate mapping 解析により、網膜下の線維化組織にみられる単核食細胞は、内在性ミクログリアに由来することが明らかとなった。さらに、ペリサイト消失網膜から CD45+CD11b+細胞をフローサイトメトリーにより精製し、単細胞 RNA-Seq 解析を実施したところ、慢性炎症における単核食細胞は、TMEM119 などのミクログリア特異的マーカーを発現していることが明らかとなった。抗 CSF1R 抗体の投与により内在性ミクログリアを消失させると、ペリサイト消失網膜における線維化が抑制されることから、ミクログリア由来単核食細胞は線維化を誘導することが明らかとなった。

### (3) 網膜線維化における筋線維芽細胞の由来

EdnraCreERT2:Rosa26-EYFP レポーターマウスを用いた cell fate mapping 解析により、網膜下線維化組織表層の筋線維芽細胞がペリサイトに由来することが明らかとなった。さらに、TyrCre:Rosa26-H2BmCherry レポーターマウスを用いた cell fate mapping 解析により、網膜下線維化組織深層の筋線維芽細胞が、上皮間葉転換をきたした網膜色素上皮細胞に由来することが明らかとなった。一方で、CX3CR1-CreERT2:Rosa26-EYFP レポーターマウスを用いた cell fate mapping 解析では、網膜下線維化組織の筋線維芽細胞は単核食細胞に由来しないことが明らかとなった。

### < 引用文献 >

1. Kusuhara S et al. Diabetes Metab J. 2018;42:364-376.
2. Uemura A et al. J Clin Invest. 2002;110:1619-1628.
3. Ogura S et al. JCI Insight. 2017;2:e90905.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 10件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yang JM, Yun K, Jeon J, Yang HY, Kim B, Jeong S, Lee J, Oh WY, Uemura A, Song JS, Kim P, Lee JY.   | 4. 巻<br>54            |
| 2. 論文標題<br>Multimodal evaluation of an interphotoreceptor retinoid-binding protein-induced mouse model of experimental autoimmune uveitis          | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Exp Mol Med  | 6. 最初と最後の頁<br>252-262 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s12276-022-00733-z  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |
| 1. 著者名<br>Hattori Y, Itoh H, Tsugawa Y, Nishida Y, Kurata K, Uemura A, Miyata T.   | 4. 巻<br>42            |
| 2. 論文標題<br>Embryonic Pericytes Promote Microglial Homeostasis and Their Effects on Neural Progenitors in the Developing Cerebral Cortex            | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>J Neurosci   | 6. 最初と最後の頁<br>362-376 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1523/JNEUROSCI.1201-21.2021  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Endo Y, Asanuma D, Namiki S, Sugihara K, Hirose K, Uemura A, Kubota Y, Miura T.  | 4. 巻<br>11            |
| 2. 論文標題<br>Quantitative modeling of regular retinal microglia distribution.  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>22671   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-021-01820-3  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, De Falco S, Jousseaume AM, Sennlaub F, Brunck LR, Johnson KT, Lambrou GN, Rittenhouse KD, Langmann T. | 4. 巻<br>84            |
| 2. 論文標題<br>VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Prog Retin Eye Res   | 6. 最初と最後の頁<br>100954  |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.preteyeres.2021.100954  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|  |                              |
|--|------------------------------|
| 1. 著者名<br>Sundararaman Ananthalakshmy, Fukushima Yoko, Norman Jim C., Uemura Akiyoshi, Mellor Harry      | 4. 巻<br>30                   |
| 2. 論文標題<br>RhoJ Regulates 5 1 Integrin Trafficking to Control Fibronectin Remodeling during Angiogenesis | 5. 発行年<br>2020年              |
| 3. 雑誌名<br>Current Biology  | 6. 最初と最後の頁<br>2146 ~ 2155.e5 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.cub.2020.03.042  | 査読の有無<br>有                   |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                 |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Fukushima Yoko, Nishiyama Koichi, Kataoka Hiroshi, Fruttiger Marcus, Fukuhara Shigetomo, Nishida Kohji, Mochizuki Naoki, Kurihara Hiroki, Nishikawa Shin Ichi, Uemura Akiyoshi | 4. 巻<br>39            |
| 2. 論文標題<br>RhoJ integrates attractive and repulsive cues in directional migration of endothelial cells   | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>The EMBO Journal   | 6. 最初と最後の頁<br>e102930 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.15252/embj.2019102930   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Muramatsu Masashi, Nakagawa Suguru, Osawa Tsuyoshi, Toyono Tetsuya, Uemura Akiyoshi, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Usui Tomohiko, Ryeom Sandra, Minami Takashi | 4. 巻<br>40                |
| 2. 論文標題<br>Loss of Down Syndrome Critical Region-1 Mediated-Hypercholesterolemia Accelerates Corneal Opacity Via Pathological Neovessel Formation                              | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>2425 ~ 2439 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/ATVBAHA.120.315003   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Iizuka Osamu, Kawamura Shotaro, Tero Atsushi, Uemura Akiyoshi, Miura Takashi          | 4. 巻<br>15             |
| 2. 論文標題<br>Remodeling mechanisms determine size distributions in developing retinal vasculature | 5. 発行年<br>2020年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE  | 6. 最初と最後の頁<br>e0235373 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0235373  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Sugihara Kei, Yamaguchi Yoshimi, Usui Shiori, Nashimoto Yuji, Hanada Sanshiro, Kiyokawa Etsuko, Uemura Akiyoshi, Yokokawa Ryuji, Nishiyama Koichi, Miura Takashi | 4. 巻<br>15             |
| 2. 論文標題<br>A new perfusion culture method with a self-organized capillary network  | 5. 発行年<br>2020年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE   | 6. 最初と最後の頁<br>e0240552 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0240552   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Maruyama Kazuaki, Naemura Kazuaki, Arima Yuichiro, Uchijima Yasunobu, Nagao Hiroaki, Yoshihara Kenji, Singh Manvendra K., Uemura Akiyoshi, Matsuzaki Fumio, Yoshida Yutaka, Kurihara Yukiko, Miyagawa-Tomita Sachiko, Kurihara Hiroki | 4. 巻<br>24                    |
| 2. 論文標題<br>Semaphorin3E-PlexinD1 signaling in coronary artery and lymphatic vessel development with clinical implications in myocardial recovery  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>iScience  | 6. 最初と最後の頁<br>102305 ~ 102305 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.isci.2021.102305  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                  |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Uemura Akiyoshi, Fukushima Yoko             | 4. 巻<br>22                |
| 2. 論文標題<br>Rho GTPases in Retinal Vascular Diseases   | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁<br>3684 ~ 3684 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms22073684      | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yang JM, Park CS, Kim SH, Noh TW, Kim JH, Park S, Lee J, Park JR, Yoo D, Jung HH, Takase H, Shima DT, Schwaninger M, Lee S, Kim IK, Lee J, Ji YS, Jon S, Oh WY, Kim P, Uemura A, Ju YS, Kim I. | 4. 巻<br>126           |
| 2. 論文標題<br>DII4 Suppresses Transcytosis for Arterial Blood-Retinal Barrier Homeostasis.  | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Circ Res   | 6. 最初と最後の頁<br>767-783 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/CIRCRESAHA.119.316476  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Sugihara K, Sasaki S, Uemura A, Kidoaki S, Miura T.   | 4. 巻<br>17             |
| 2. 論文標題<br>Mechanisms of endothelial cell coverage by pericytes: computational modelling of cell wrapping and in vitro experiments. | 5. 発行年<br>2020年        |
| 3. 雑誌名<br>J R Soc Interface   | 6. 最初と最後の頁<br>20190739 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1098/rsif.2019.0739  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Shiraya T, Araki F, Ueta T, Fukunaga H, Totsuka K, Arai T, Uemura A, Moriya K, Kato S.   | 4. 巻<br>10        |
| 2. 論文標題<br>Ursodeoxycholic Acid Attenuates the Retinal Vascular Abnormalities in Anti-PDGFR- Antibody-Induced Pericyte Depletion Mouse Models. | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>977 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-020-58039-x   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Sandireddy R, Cibi DM, Gupta P, Singh A, Tee N, Uemura A, Epstein JA, Singh MK.   | 4. 巻<br>4            |
| 2. 論文標題<br>Semaphorin 3E/PlexinD1 signaling is required for cardiac ventricular compaction. | 5. 発行年<br>2019年      |
| 3. 雑誌名<br>JCI Insight   | 6. 最初と最後の頁<br>125908 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1172/jci.insight.125908                                      | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する         |

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>植村明嘉                         |
| 2. 発表標題<br>活性化ミクログリアはペリサイト消失網膜の線維化を促進する |
| 3. 学会等名<br>第43回日本分子生物学会年会               |
| 4. 発表年<br>2020年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Komine Y, Ikeda W, Inoue N, Kurata K, Ogasawara H, Goto S, Onishi A, Kurihara H, Imai T, Uemura A              |
| 2. 発表標題<br>Activated microglia promote fibrosis in pericyte-deficient retina  |
| 3. 学会等名<br>Keystone Symposium "Fibrosis and Tissue Repair: From Molecules and Mechanics to Therapeutic Approaches" (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Uemura A, Komine Y, Inoue N, Kurata K, Ikeda W, Ogasawara H, Nishioka E, Nishiyama K, Kurihara H, Imai T |
| 2. 発表標題<br>Pericyte deficiency sequentially induces inflammation, barrier breakdown, and fibrosis in retina         |
| 3. 学会等名<br>Asia Australia Vascular Biology Meeting (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>植村明嘉                 |
| 2. 発表標題<br>網膜血管障害における炎症と線維化     |
| 3. 学会等名<br>第123回日本眼科学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年                 |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>植村明嘉、池田わたる、西山功一、今井俊夫       |
| 2. 発表標題<br>マクロファージを標的とした糖尿病網膜症の抗体医薬開発 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)   |
| 4. 発表年<br>2019年                       |



|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>植村明嘉                 |
| 2. 発表標題<br>ペリサイト消失網膜における炎症と線維化  |
| 3. 学会等名<br>第42回日本分子生物学会年会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年                 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                      | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 西山 功一<br><br>(Nishiyama Koichi)<br><br>(80398221) | 熊本大学・国際先端医学研究機構・准教授<br><br><br><br>(17401) |    |

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 |
|---------|---------|