

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07290

研究課題名（和文）培養HL-1心筋細胞とその数理モデルを用いた心筋システム制御理論の構築と実証

研究課題名（英文）Theoretical and experimental study of controlling cardiac cell system dynamics using HL-1 mouse cardiomyocytes and a mathematical model

研究代表者

倉田 康孝（KURATA, Yasutaka）

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：00267725

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：心筋虚血やQT延長症候群に生じる異常自動能は頻脈性不整脈を誘発し突然死の原因となる。本研究では、HL-1マウス心筋細胞の数理モデルと実験系を構築し、異常自動能の発現機序と合理的制御方法を検証した。異常自動能を再現できるモデル細胞を作成し、その分岐構造を解析することにより、異常自動能の発生機序が分岐現象として理解できることを示し、その合理的抑制方法を分岐制御の観点からの確に予測した。また、HL-1心筋細胞のイオンチャネル電流修飾により異常自動能誘発が可能な細胞を作製して異常自動能の発生機序と制御法に関する理論的予測を検証し、理論的解析結果に基づく合理的不整脈制御が可能であることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虚血やQT延長症候群（LQTS）の心筋に生じる異常自動能は頻脈性不整脈を誘発し突然死の原因となる。本研究では、異常自動能誘発が可能なHL-1マウス心筋細胞の数理モデルと電気生理学的実験系を構築し、異常自動能の発現機序と合理的抑制法を検証した。理論的解析により、異常自動能を分岐現象として理解できることが示され、その合理的制御方法が分岐制御の観点からの確に予測された。また、HL-1心筋細胞の実験系を用いて異常自動能の発生機序と制御法に関する理論的予測を実験的に検証し、異常自動能の発生機序に基づく合理的制御が可能であることを証明した。これらの成果は、心臓突然死の予防法を確立する上で極めて有用である。

研究成果の概要（英文）：Cardiac abnormal excitability causes tachycardiac arrhythmias leading to sudden death in ischemia and long QT syndrome. In this study, we developed a mathematical model and experimental systems for HL-1 mouse cardiomyocytes to investigate dynamical mechanisms and control approach for abnormal activities. By bifurcation analyses of the mathematical model which can reproduce abnormal activities, we demonstrated that developments of abnormal activities are bifurcation phenomena and proposed reasonable methods of preventing abnormal activities from the aspect of bifurcation theory. Furthermore, we developed experimental systems of HL-1 cells in which abnormal activities can be evoked by modifications of ion channels, demonstrating that experimental results are consistent with theoretical predictions. Our study shows that bifurcation analysis of mathematical models can appropriately define mechanisms of cardiac abnormal activities and may enable us to properly control cardiac arrhythmias.

研究分野：心臓生理学

キーワード：HL-1マウス心筋細胞 異常自動能 早期後脱分極 数理モデル システム制御 分岐解析 コンピュータシミュレーション

1. 研究開始当初の背景

虚血、心不全、QT 延長症候群 (心筋イオンチャネル遺伝子の異常) など様々な病態下で心筋細胞に生じる異常自動能 (脱分極誘発自動能・後脱分極) は心房細動や心室頻拍を誘発すると考えられている。自動能発現および不整脈誘発の機序の詳細は未だ不明であるが、先天的・後天的なイオンチャネル・トランスポーターの機能異常を背景に、交感神経刺激、カテコラミン・抗不整脈薬の投与などによって心筋の静止電位脱分極、活動電位持続時間延長や細胞内 Ca^{2+} 過負荷が生じ、異常自動能が誘発されると考えられている。動物心筋を用いた異常自動能発生機序の電気生理学的解析では、 Na^+ チャネル電流 (I_{Na}) の異常、L 型 Ca^{2+} チャネル電流 (I_{CaL}) の増強 (再活性化) 遅延整流 K^+ チャネル電流 (I_{K}) や内向き整流 K^+ チャネル電流 (I_{K1}) の減弱、筋小胞体からの自発性 Ca^{2+} 遊離など様々なメカニズムが提唱されてきた。しかしながら、異常自動能の発生機序の統合的理解や合理的制御方法の検証は未だ達成されていない。その理由の一つは、心筋細胞が非線形システムであり、異常自動能の発現条件および機序が多彩かつ複雑なことである。心筋における自動能の発現・停止は、非線形システムに生じる分岐現象 (パラメータに依存した安定性・ダイナミクス of 質的变化) であり、非線形システムの挙動解明とその合理的制御には、非線形システム of 分岐理論に基づいた体系的解析が必要不可欠である (Kurata et al, Am J Physiol, 2017; Tsumoto et al, Sci Rep, 2017)。もう一つの理由は、異常自動能・不整脈発生機序の全容解明に必要な、細胞～組織レベルでの体系的な研究に適した心筋細胞の実験系が確立されていなかったことである。マウス心房筋由来の HL-1 細胞は継代培養可能な唯一の哺乳類心筋細胞であり、成マウス心筋細胞に極めて近い電気生理学的特性を保持している。安定した継続的実験が可能な HL-1 細胞の実験系を用いれば、理論的解析データに基づく体系的な実験的検証を行うことで、非線形システム制御理論に基づいた異常自動能の発現機構解明と合理的制御法の構築が可能となると考え、本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の3つに要約される。

- (1) 異常自動能を再現できる HL-1 心筋細胞の数理モデルを作製してモデル細胞の分岐現象 (パラメータに依存したダイナミクス of 変化) を解析し、異常自動能の発現を分岐現象として理解できることを証明するとともに、その非線形力学的発生機序を解明する。また、モデル細胞を連結した組織モデルを構築し、興奮伝播シミュレーションにより異常自動能発現および不整脈誘発の条件と力学的機序を明らかにする。
- (2) 培養 HL-1 心筋細胞・組織の活動電位・興奮伝播・細胞内 Ca^{2+} 動態を測定することにより異常自動能の発現条件とパターンを解析し、異常自動能発生機序に関するモデル細胞の分岐構造解析ならびに興奮伝播シミュレーションから得られた理論的予測との整合性を検証する。
- (3) 分岐現象を制御することで異常自動能、興奮生成・伝播異常を制御 (誘発・停止) できることを理論的に示すとともに人為的な分岐制御が実心筋細胞で可能であることを実験的に証明し、分岐制御による心筋システム制御 (自動能・不整脈 of 合理的発現制御) が可能であることを立証することで、新たな自動能・不整脈制御理論を構築する。

本研究の最終目標は、モデル心筋細胞のダイナミックな応答の数理解析 (細胞モデル of 分岐解析および組織モデルでの興奮伝播シミュレーション) と培養 HL-1 心筋細胞の実験系での電気

生理学的検証により、理論と実験の両面から異常自動能（脱分極誘発自動能・後脱分極）および異常自動能誘発不整脈の非線形力学的発生機序と合理的制御方法を究明し、心筋システム制御が可能であることを証明することである。本研究では、「心筋における異常自動能の発現を非線形システムに生じる分岐現象として捉え、その力学的機序を非線形システムの分岐理論に基づいて解明する」とともに、「継代培養可能で長期間の安定的実験に適した HL-1 心筋細胞を用いて体系的な実験的検証を行い、理論的解析データに基づいた合理的心筋システム制御が可能であることを証明する」。特に以下の3点を具体的到達目標とする。

- (1) HL-1 心筋細胞モデルにおける異常自動能の発現条件・機序を非線形システムの分岐現象(膜電位・細胞内 Ca^{2+} 濃度の不安定性)に関連付けて説明する。
- (2) HL-1 心筋細胞の実験系における異常自動能、興奮生成・伝播異常の発現条件・機序は、モデル細胞の分岐解析・シミュレーションによる予測と一致することを証明する。
- (3) 分岐制御の観点から心筋システム制御理論を構築することにより、異常自動能および自動能誘発不整脈の新たな合理的制御方法を提案する。

3. 研究の方法

(1) 異常自動能および興奮生成・伝播異常の発生機序と合理的制御方法の理論的解明

科学技術計算ソフトウェア MATLAB (MathWorks, USA) を用い、ワークステーション (HP Z8G4, Hewlett-Packard) 上に HL-1 モデル細胞の電気生理学的特性を解析するためのシステムを構成し、異常自動能を再現できる改良 HL-1 細胞モデルを作製する。MATLAB に分岐追跡ツールボックス MATCONT を組み込み、モデル細胞における分岐現象の解析システムを構築するとともに、組織モデルを作製し、以下の解析を行う。

異常自動能の非線形力学的発生機序と合理的発現制御方法の解析

まず、 I_{K1} ・ I_K 抑制や I_{CaL} 増強時の異常自動能、自発性 Ca^{2+} 濃度振動の発現性を解析する。次に、モデル細胞の定常状態・周期軌道とその安定性のパラメータ依存性変化を表す分岐図を作成し、異常自動能の発現条件と力学的機序（平衡点・周期解の安定性と分岐の関与）を検証する。パラメータ調節による自動能・自発性 Ca^{2+} 濃度振動の変化を解析し、自動能発現制御のための標的パラメータを同定して、異常自動能発現制御方法を提案する。

異常自動能に伴う興奮生成・伝播異常の発現機構と合理的制御方法の解析

培養系での HL-1 心筋組織における興奮生成・伝播をシミュレートするために、モデル心筋細胞をギャップ結合により連結した2次元組織モデルを構築する。実験系での異常自動能発現条件を設定して興奮生成・伝播異常の発現性と発現機序を解析し、その発現条件・パターンや電気緊張性負荷の影響を明らかにする。

(2) 異常自動能および興奮生成・伝播異常の発生機序と制御方法の実験的検証

培養 HL-1 心筋細胞の実験系を用い、その電気生理学的特性をパッチクランプ法、光学的興奮伝播・ Ca^{2+} 動態測定法で解析し、異常自動能・不整脈の発生機序と制御方法を検証する。

異常自動能の発生機序と合理的制御方法の細胞レベル解析

パッチクランプ用機器 (Axopatch 200B) を用いたホールセル・パッチクランプ法により、HL-1 心筋細胞の活動電位と形質膜イオンチャネル電流の動態を解析する。特異的 K^+ チャネル阻害薬投与またはイオンチャネル遺伝子・si/shRNA の導入による I_{K1} 、 I_K 抑制、交感神経作動薬負荷などでの異常自動能の発現性を確認する。さらに、細胞内 Ca^{2+} 測光装置 (浜松ホトニクス) を用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度測定を行い、異常自動能の発現条件と機序 (I_{CaL} 再活性化と筋小胞体 Ca^{2+}

遊離の関与など)を検証する。また、 K^+ チャネル活性化薬投与や遺伝子導入による I_{K1} , I_K 増強などの自動能発現抑制効果を比較検証し、有効な異常自動能制御方法を検証する。

異常自動能に伴う興奮生成・伝播異常の発現機構と合理的制御方法の組織レベル解析

HL-1 細胞を直径 13 mm のスリップ上で培養し、細胞シート (= 2次元組織モデル) を作製する。イオンチャネル遺伝子・si/shRNA 導入による I_{K1} 抑制などで異常自動能を発現させた細胞を細胞シートに添加し、膜電位感受性色素を用いた光学的測定法により異常興奮の生成と伝播を観測する。様々な条件(異常細胞数・イオン電流抑制制度など)での解析とともに、細胞モデルでの異常自動能の発現条件と多細胞モデルでの興奮生成・伝播異常の発現条件を比較解析し、異常自動能と興奮生成・伝播異常パターンの関係、有効な制御方法を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 異常自動能を再現できるHL-1心筋細胞の数理モデルによる異常自動能発生機序の解明

従来のHL-1マウス心筋細胞モデルをベースモデルとし、脱分極誘発自動能と早期後脱分極(EAD)を再現できるHL-1心筋細胞の数理モデルを作製した。モデル細胞を用いて異常自動能発現機序・制御解析のための分岐現象解析システム(MATLABプログラム)を構築し、モデル細胞の分岐構造(分岐現象)を解析することにより、以下の成果が得られた。

脱分極誘発自動能は内向き整流 K^+ チャネル電流 I_{K1} の抑制のみで誘発可能であること、それが鞍状点-結節点分岐(saddle-node分岐)による安定平衡点の消失に起因することを証明した。

“Slow-fast decomposition analysis”により、EADは遅延整流 K^+ チャネル電流の遅い活性化成分(I_{Ks})の開確率増加に伴う速いサブシステムの平衡点安定性の変化(Hopf分岐)によって生じることを証明し、EADの明確な定義と発生機序の動力的説明を可能にした。

これらの成果は、異常自動能の非線形力学的発生機序の解明とともに、その制御方法を分岐制御の問題として体系的に解析・解明できることを示している。さらに、組織モデルの構築により、興奮伝播異常の理論的解析を行い、EADからのリエントリー性不整脈の誘発には心臓内のEAD発生領域の広さと分布が大きく影響することも明らかにした。

(2) HL-1心筋細胞のイオンチャネル電流修飾による異常自動能発生機序の実験的検証

培養HL-1心筋細胞・組織の膜電位(活動電位)、興奮伝播、細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定・解析が可能なパッチクランプおよび蛍光測光の実験システムを用いて異常自動能を誘発できる実験系を確立し、イオンチャネル修飾薬(K^+ チャネルブロッカーなど)投与およびイオンチャネル遺伝子発現制御により、異常自動能(脱分極誘発自動能・EAD)、興奮伝播異常(リエントリー性不整脈)を再現できる実験システムであることを証明した。イオンチャネル阻害薬・活性化薬またはsi/shRNAの導入により以下の点を明らかにした。

脱分極誘発自動能は内向き整流 K^+ チャネル電流(I_{K1})の抑制(I_{K1} 阻害薬BaCl またはKir2.1 shRNA の導入)のみによって生じ、過分極活性化陽イオンチャネル電流(I_f)は自動能発現には必要ない(I_f なしでも自動能は出現する)。 I_{K1} 抑制での自動能発現は安定平衡点(静止電位)の消失によるものである。

EADは遅延整流 K^+ チャネル電流の速い活性化成分(I_{Kr})の抑制(E-4031投与)および I_{CaL} の増強(イソプロテレノール投与)によって誘発され、活動電位第2相での I_{CaL} の窓電流増強による再分極遅延がEAD発現の要因である。

これらの実験結果はモデル細胞を用いた理論的解析による予測と一致しており、脱分極誘発自動能およびEADが分岐現象によって生じること、異常自動能の合理的制御方法を分岐制御の

問題として理論的に解析できることが実験的に示された。

(3) HL-1心筋細胞の異常自動能を分岐制御により抑制できることの理論的・実験的証明

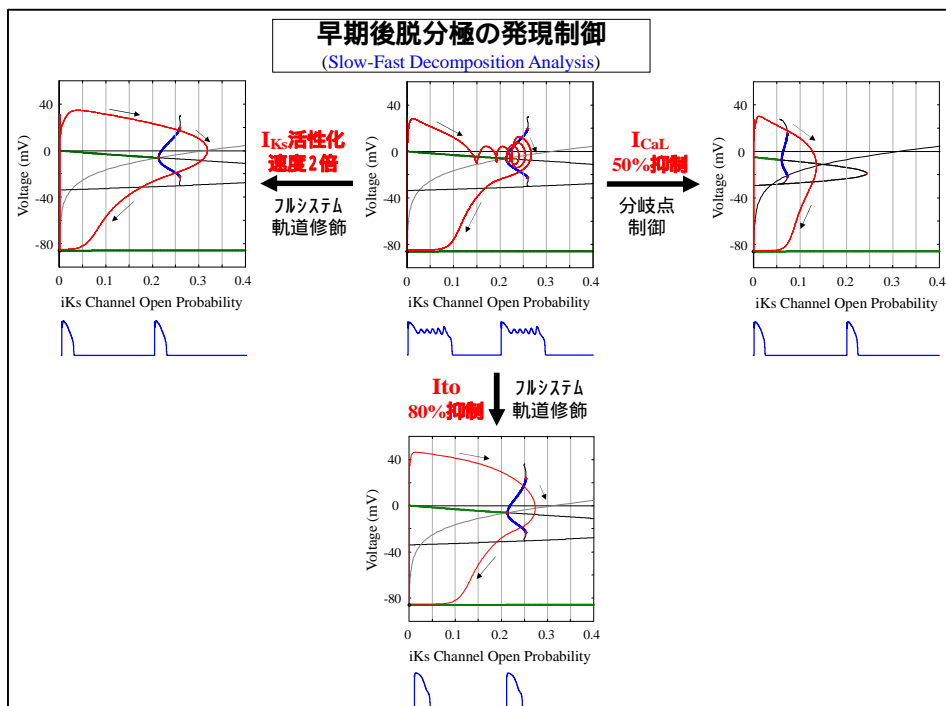
モデル細胞の分岐構造解析から、以下の2点が明らかとなった。

脱分極誘発自動能は鞍状点-結節点分岐による安定平衡点の生成またはHopf分岐による不安定平衡点の安定化によって抑制できる。そのための最善策は I_{K1} の増強あるいはKir2.1の導入である。

先天性QT延長症候群(I_{Kr} 減弱)におけるEADの発現は速いサブシステムの脱分極側平衡点のHopf分岐制御による安定領域縮小(不安定化)あるいはフルシステムの軌道制御によって抑制できる。そのためには、 I_{Ks} 活性化の加速とともに、 I_{CaL} あるいは一過性外向き K^+ チャネル電流(I_{to})の抑制が有効である(下図参照)。

これらの理論的予測を実験的に検証するために、内向き整流 K^+ チャネル遺伝子であるKir2.1をHL-1心筋細胞に導入し、Kir2.1発現増強により自動能の発現率が顕著に低下すること、Kir2.1のshRNAを導入すると自動能頻度が増加することを実験的に証明した。また、ホールセル・パッチクランプ法により、Kir2.1導入による安定平衡点の出現と過分極側偏移、Kir2.1 shRNA導入による安定平衡点の消失を確認した。さらに、QT延長症候群におけるEAD発現の抑制には、速いサブシステムにおける脱分極側平衡点の安定領域縮小(不安定化)をもたらすと予想される I_{CaL} 抑制あるいは I_{to} 抑制が有効であることを証明した。興奮伝導異常についても蛍光測光システムによる実験的解析を進め、遅延整流 K^+ チャネル修飾薬投与によりEAD発現に伴う興奮伝導異常の誘発・抑制が可能であることを見出した。

このように、モデル細胞での理論的解析結果とHL-1細胞での実験的解析結果との整合性が明確に示され、分岐制御理論に基づく異常自動能の合理的制御(抑制)が可能であることを理論的・実験的に証明することができた。これらの成果は、心筋細胞モデルを用いた分岐制御の観点からの解析が、異常自動能・不整脈の抑制やバイオペースメーカー活性の発現制御に関する有益な理論的基盤を与えることを示している。



図：QT延長症候群におけるEADの発現制御に関するSlow-fast decomposition analysis

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Tsumoto K, Kurata Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Bifurcations and proarrhythmic behaviors in cardiac electrical excitations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 459
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom12030459	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 Tsumoto K, Ashihara T, Naito N, Shimamoto T, Amano A, Kurata Y, Kurachi Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Specific decreasing of Na ⁺ channel expression on the lateral membrane of cardiomyocytes causes fatal arrhythmias in Brugada syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19964
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-76681-3	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 Kurata Y, Tsumoto K, Hayashi K, Hisatome I, Kuda Y, Tanida M	4. 巻 10
2. 論文標題 Multiple dynamical mechanisms of phase-2 early afterdepolarizations in a human ventricular myocyte model: Involvement of spontaneous SR Ca ²⁺ release	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1545
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2019.01545	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17件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 倉田康孝、津元国親、九田裕一、谷田 守
2. 発表標題 ヒト心室筋細胞における早期後脱分極の発生機序と合理的制御法の非線形力学的解析
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津元国親, 島本貴生, 天野晃, 九田裕一, 谷田守, 倉田康孝
2. 発表標題 ヒト心筋細胞の早期後脱分極応答に起因した不整脈トリガー: in silico研究
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 九田裕一, 倉田康孝, 池田崇之, 谷田 守, 津元国親, 芝本利重, 米倉秀人
2. 発表標題 HL-1マウス心筋細胞を用いた自動能機序の解明
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 九田裕一, 倉田康孝, 池田崇之, 谷田 守, 津元国親, 芝本利重, 米倉秀人
2. 発表標題 HL-1マウス心房筋細胞におけるIK1電流の動態・特性の解析と発現制御
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉田康孝, 津元国親, 九田裕一, 谷田 守
2. 発表標題 ヒト心室筋細胞における早期後脱分極の発生機序とその合理的制御法の非線形力学的解析
3. 学会等名 第28回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津元国親、芦原貴史、内藤成美、島本貴生、天野 晃、倉智嘉久、倉田康孝
2. 発表標題 心筋Na ⁺ チャネルの細胞内分布変化が興奮伝播に及ぼす影響について：in silico研究
3. 学会等名 第28回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurata Y, Tsumoto K, Hisatome I
2. 発表標題 Distinct dynamical mechanisms of phase-2 early afterdepolarizations in human ventricular myocyte models: Insights from slow-fast decomposition analysis
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurata Y, Tsumoto K, Hisatome I, Kuda Y, Tanida M
2. 発表標題 Controlling development of phase-2 early afterdepolarizations in human ventricular myocytes of long QT syndromes : A theoretical study using bifurcation analyses of two mathematical models
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuda Y, Kurata Y, Ikeda T, Tanida M, Tsumoto K, Shibamoto T, Yonekura H
2. 発表標題 Ionic mechanisms of pacemaker activity in HL-1 mouse cardiomyocytes
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsumoto K, Ashihara T, Naito N, Shimamoto T, Amano A, Kurachi Y, Kuda Y, Tanida M, Kurata Y
2. 発表標題 Development of fatal arrhythmias mediating subcellular Na ⁺ channel expression changes : in silico study
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuda Y, Kurata Y, Ikeda T, Tanida M, Tsumoto K, Shibamoto T, Yonekura H
2. 発表標題 Characterization and expression regulation of inward-rectifier K ⁺ channel in HL-1 mouse atrial myocytes
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術大会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimamoto T, Tsumoto K, Kurata Y, Amano A
2. 発表標題 Cluster networks consisting of early afterdepolarization-evoked myocytes could cause reentrant arrhythmias in human ventricular tissue
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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsumoto K, Shimamoto T, Amano A, Kuda Y, Tanida M, Kurata Y
2. 発表標題 Elucidation of mechanisms that trigger torsades de pointes in drug-induced long QT syndrome: a simulation study
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurata Y, Tsumoto K, Hisatome I
2. 発表標題 Dynamical mechanisms of human sinoatrial node pacemaking: Insights from bifurcation analysis of a mathematical model
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsumoto K, Shimamoto T, Amano A, Kurata Y
2. 発表標題 Relations between early afterdepolarizations and ventricular lethal arrhythmias in long QT syndrome: a simulation study
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 九田裕一, 倉田康孝, 池田崇之, 谷田 守, 津元国親, 芝本利重, 米倉秀人
2. 発表標題 HL-1細胞におけるIK1電流の解析と発現制御
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津元国親, 島本貴生, 青地悠馬, 天野 晃, 九田裕一, 谷田 守, 倉田康孝
2. 発表標題 心室不整脈トリガーの発生機序: シミュレーション研究
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021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	九田 裕一 (KUDA Yuhichi) (50566916)	金沢医科大学・医学部・講師 (33303)	
研究 分担者	津元 国親 (TSUMOTO Kunichika) (70353331)	金沢医科大学・医学部・准教授 (33303)	

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