

令和 4 年 4 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09568

研究課題名（和文）酸素濃度勾配と2つのHIFによる関節軟骨の恒常性維持のメカニズム

研究課題名（英文）Molecular mechanisms underlying homeostasis of articular joint by oxygen and two HIFs

研究代表者

森 大典 (Mori, Daisuke)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：60835354

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）：酸素濃度は正常関節軟骨の表面では高いが深層では広範囲で低く抑えられていたが、関節の変性が進むと軟骨の酸素濃度は高くなる傾向があった。正常軟骨では、転写因子HIF-1は全層で強発現し、変性ととともに発現は低下した。HIF-2は正常軟骨の最表層にのみ発現するが、変性ととともに発現は増加した。HIF-1のコンディショナルノックアウトマウスではどの条件でも変形性関節症が増悪した。HIF-2のコンディショナルノックアウトマウスは条件によって異なる結果を示した。また両者の転写標的をChIPシーケンスなどによって明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症（OA）は関節軟骨の変性、滑膜の炎症などを主体とする進行性の関節疾患であり、関節痛を引き起こして高齢者の運動機能を著しく低下させる。東京大学が行っているコホート研究によると国内のOA患者数は膝だけで2,530万人と推測されており、その数は現在も増加を続けている。分子病態の解明は徐々に進んでいるが、骨粗鬆症のようにOAの病態を制御するような本質的な治療薬はまだまだ存在しない。本研究は関節軟骨の制御機構の一端を解明したものであり、新たな治療手段の開発に繋がる重要な知見である。

研究成果の概要（英文）：Oxygen concentration was higher in the superficial zone of normal articular cartilage, and lower in the middle and deep zones. It became higher with cartilage degeneration. In normal cartilage, HIF-1 α was expressed in all layers and decreased with osteoarthritis development. HIF-2 α was expressed in the superficial zone, and increased in deeper zones with osteoarthritis development. Conditional KO of HIF-1 α induced osteoarthritis changes, while those of HIF-2 α showed different phenotypes according to conditions.

研究分野：整形外科学

キーワード：整形外科学

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症は関節軟骨の変性、滑膜の炎症などを主体とする進行性の関節疾患であり、関節痛を引き起こして高齢者の運動機能を著しく低下させる。東京大学が行っているコホート研究によると国内の変形性関節症患者数は膝だけで 2,530 万人と推測されており、その数は現在も増加を続けている。分子病態の解明は徐々には進んでいるが、骨粗鬆症のように変形性関節症の病態を制御しようとする本質的な治療薬はいまだ存在しない。東大整形外科では 2005 年にマウスを用いた変形性関節症モデルを開発した (Osteoarthritis Cartilage 13:632-41,2005)。遺伝子改変マウスとマウスモデルを組み合わせた研究は世界中に広まり、数多くの分子・シグナルが変形性関節症の進行に関わることが分かってきた。我々は転写因子 Hypoxia-inducible factor (HIF)-2 が変性初期の関節軟骨細胞に発現し、MMP-13 など数多くの軟骨基質変性因子の転写を誘導し、変形性関節症を促進的に制御することを見出した (Nat Med 16:678-86,2010)。HIF ファミリーの中では HIF-1 と HIF-2 の 2 つが良く知られている。Hypoxia-inducible factor の名前の通り HIF-1 は低酸素下で安定化し、細胞の生存に必要な様々な遺伝子の発現を誘導するのに対し、HIF-2 は比較的高い酸素濃度下でも安定であり、両者の発現する組織や細胞も大きく異なる。HIF-1 には軟骨保護的な作用が知られている一方、HIF-2 は軟骨変性を促進しうる作用を有することから、HIF-1 と HIF-2 が部位特異的な役割を担うことによって、関節軟骨を維持していることが推察される。

2. 研究の目的

本研究では、関節表層、深層における HIF-1、HIF-2 の役割を最新の *in vivo*, *in vitro* の技術を投入することによって明らかにし、さらに滑膜炎が関節液、関節軟骨の酸素濃度にどのような影響を与えるかも解析することで、滑膜から関節軟骨への酸素供給が 2 つの HIF の制御を介して関節軟骨を維持する機構を総合的に解明することを目的とする。長年の変形性関節症病態研究と HIF 研究で培った転写解析技術や層別の軟骨細胞の初代培養技術、層特異的な Cre マウスなどのバイオリソースに加えて、本学薬学部が開発した低酸素インジケーターを駆使することによって、酸素供給という観点から関節全体のホメオスタシスを解き明かすことを目指す。

3. 研究の方法

本研究では、関節表層特異的な Prg4-CreERT2 と Hif2a-flox を、全層に発現する Col2a1-CreERT2 と Hif1a-flox, Hif2a-flox を交配させ、それぞれの部位での HIF の機能解析を *in vivo* で検証した。同時に正常の表層細胞における HIF-2 の転写標的と、正常および変性した深層細胞における HIF-1 と HIF-2 の転写標的をそれぞれ ChIP シーケンスなどの転写解析によって網羅的に解析した。これらの *in vivo*, *in vitro* のデータを照合することによって、各層の 2 つの HIF がどのように関節を維持し、HIF-2 が深層で発現して軟骨を変性させるに至る過程を考察した。

具体的には以下の ~ のサブテーマに分けて研究を遂行した。

関節表層特異的 Cre マウスを用いた HIF-2 の機能解析

正常関節の表層に発現する HIF-2 の役割を解析するため、関節表層特異的な Prg4-CreERT2 と Hif2a-flox を交配させ、骨格成長後にタモキシフェンを投与して表層の HIF-2 をノックアウトし、経時的に関節軟骨の変性を組織学的に解析するとともに、内側半月と内側側副靭帯の切除による変形性関節症モデルを作成して変形性関節症進行に与える影響を解析した。

全層 Cre マウスを用いた HIF-1、HIF-2 の機能解析

正常関節の深層に発現する HIF-1 の役割を解析するため、Col2a1-CreERT2 と Hif1a-flox を交配させ、と同様の解析を行った。変形性関節症初期では深層に HIF-2 が発現して変性を加速させることが分かっており、同様の解析を行った。

表層、深層における HIF-1、HIF-2 の転写標的の解析

正常の表層細胞における HIF-2 の転写標的と、正常および変性した深層細胞における HIF-1 と HIF-2 の転写標的を網羅的に調べるため、それぞれの層から単離した軟骨細胞において HIF-1、HIF-2 に対する ChIP シーケンスと、遺伝子改変マウスおよびそのコントロールマウスから得た軟骨サンプルを用いた RNA シーケンスによって、正常から変性に至る過程のそれぞれの部位で、2 つの HIF がどのような標的遺伝子を転写誘導しているのかを網羅的に解析した。

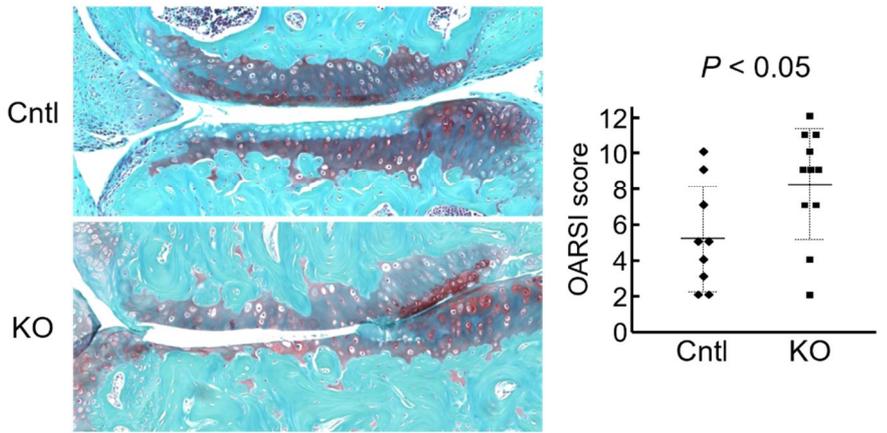
滑膜炎が関節液と関節軟骨の酸素濃度に与える影響の解析

酸素は滑膜で分泌される関節液を介して関節軟骨に供給されるが、変形性関節症進行の様々な過程で滑膜炎が頻繁に観察され、血管増生も亢進する。これらのことから、炎症を起こした滑膜から分泌される関節液には酸素濃度が豊富であるか、あるいは濃度は変わらずとも多量の関節液が供給されることによって関節軟骨の酸素濃度が上昇し、深層での HIF-1 のタンパク量が減少することによって相対的に HIF-2 が増加し、変形性関節症を加速させる可能性が考えられる。この仮説の検証として、関節液を採取可能なラットを用いて変形性関節症モデルを作成し、滑膜炎が生じる術後 2 週間後から経時的に本学薬学部が開発した mono-azo ベースの蛍光低酸素インジケータ (Angew Chem Int Ed Engl 52, 13028-32, 2013) を尾静脈から投与し、関節液と関節軟骨の酸素濃度の変化を組織学的に解析した。

4. 研究成果

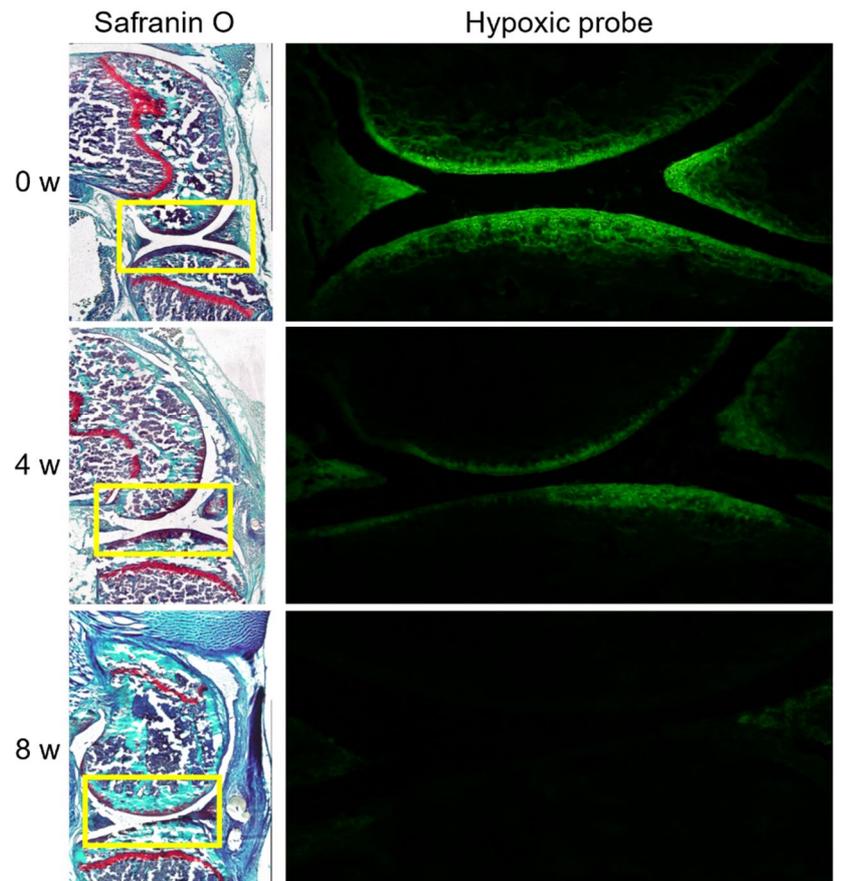
関節表層特異的 Cre マウスである Prg4-CreERT2 と Hif2a-flox マウスを交配させ、タモキシフェン投与後に複数の変形性関節症モデルを作成し、解析を行ったところ、HIF-2alpha の表層特異的ノックアウトマウスでは変形性関節症の進行が促進された。自然経過を観察しても、HIF-2alpha の表層特異的ノックアウトマウスでは表層のフィブリレーションが早期に出現することが分かり、HIF-2alpha が表層の維持に不可欠であることが示された。

図 1



次に全層で Cre を発現する Col2a1-CreERT2 と Hif1a-flox, Hif2a-flox を交配させ、タモキシフェン投与後に複数の変形性関節症モデルを作成し、解析を行ったところ、HIF-1alpha のノックアウトでは軟骨変性は促進され (図 1) HIF-2alpha のノックアウトでは軟骨変性は抑制された。

図 2



2つのHIFの転写標的の違いを明らかにするため、表層特異的 HIF-2alpha ノックアウトマウス、全層での HIF-1alpha ノックアウトマウスとそれぞれのコントロールマウスから軟骨組織を採取し、RNA を抽出して RNA シーケンシングを行った。ChIP シーケンシングをそれぞれの HIF に対する抗体を用いて行なったところ、HIF-2alpha については市販の抗体では標的の選択的な濃縮が上手くいかなかった。HIF-2alpha に FLAG タグを接合したタンパクを発現させるベクターを作成し、培養細胞に過剰発現させる形で ChIP シーケンシングを行った。共通の転写標的の遺伝子がある一方で、それぞれの HIF 独自の標的があることも明らかとなった。

最後に関節内の酸素濃度の検証を行った。ラットを用いても関節液における酸素分圧の測定は不可能であった。Mono-azo 蛍光インジケータを用いて関節内の酸素分圧を定性的に検証した。このインジケータでは低酸素であるほど蛍光

が強くなる。正常な関節軟骨では関節軟骨全体が低酸素状態であったが、変形性関節症が進展するにつれて酸素濃度が高くなる傾向にあることが分かった（図2）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nakamoto Hideki, Katanosaka Yuki, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Omata Yasunori, Maenohara Yuji, Murahashi Yasutaka, Kawaguchi Kohei, Yamagami Ryota, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Taniguchi Yuki, Kanagawa Motoi, Naruse Keiji, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 -
2. 論文標題 TRPV2 is involved in induction of lubricin and suppression of ectopic endochondral ossification in articular joints	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	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) 10.1002/art.41684	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 Maenohara Yuji, Chijimatsu Ryota, Tachibana Naohiro, Uehara Kosuke, Xuan Fengjun, Mori Daisuke, Murahashi Yasutaka, Nakamoto Hideki, Oichi Takeshi, Chang Song Ho, Matsumoto Takumi, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 36
2. 論文標題 Lubricin Contributes to Homeostasis of Articular Cartilage by Modulating Differentiation of Superficial Zone Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 792 ~ 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4226	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 Kobayashi Masato, Chijimatsu Ryota, Hart David A., Hamamoto Shuichi, Jacob George, Yano Fumiko, Saito Taku, Shimomura Kazunori, Ando Wataru, Chung Ung il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki, Nakamura Norimasa	4. 巻 15
2. 論文標題 Evidence that TD 198946 enhances the chondrogenic potential of human synovium derived stem cells through the NOTCH3 signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 103 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.3149	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 Kushioka Junichi, Kaito Takashi, Chijimatsu Ryota, Okada Rintaro, Ishiguro Hiroyuki, Bal Zeynep, Kodama Joe, Yano Fumiko, Saito Taku, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Yoshikawa Hideki	4. 巻 10
2. 論文標題 The small compound, TD-198946, protects against intervertebral degeneration by enhancing glycosaminoglycan synthesis in nucleus pulposus cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific 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) 10.1038/s41598-020-71193-6	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 Higuchi Junya, Yamagami Ryota, Matsumoto Takumi, Terao Tomohiro, Inoue Keita, Tsuji Shinsaku, Maenohara Yuji, Matsuzaki Tokio, Chijimatsu Ryota, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 14
2. 論文標題 Associations of clinical outcomes and MRI findings in intra-articular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 332 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.04.003	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 Uto Sakura, Hikita Atsuhiko, Sakamoto Tomoaki, Mori Daisuke, Yano Fumiko, Ohba Shinsuke, Saito Taku, Takato Tsuyoshi, Hoshi Kazuto	4. 巻 -
2. 論文標題 Ear Cartilage Reconstruction Combining Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cartilage and Three-Dimensional Shape-Memory Scaffold	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part 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) 10.1089/ten.TEA.2020.0106	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 Okada Keita, Mori Daisuke, Makii Yuma, Nakamoto Hideki, Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Chang Song Ho, Taniguchi Yuki, Kobayashi Hiroshi, Semba Hiroaki, Takeda Norihiko, Piao Wen, Hanaoka Kenjiro, Nagano Tetsuo, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor-1 alpha maintains mouse articular cartilage through suppression of NF- κ B signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62463-4	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 Xuan Fengjun, Yano Fumiko, Mori Daisuke, Chijimatsu Ryota, Maenohara Yuji, Nakamoto Hideki, Mori Yoshifumi, Makii Yuma, Oichi Takeshi, Taketo Makoto Mark, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 21
2. 論文標題 Wnt/ β -catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2041-5	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 Kawata Manabu, Mori Daisuke, Kanke Kosuke, Hojo Hironori, Ohba Shinsuke, Chung Ung-il, Yano Fumiko, Masaki Hideki, Otsu Makoto, Nakauchi Hiromitsu, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 13
2. 論文標題 Simple and Robust Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells toward Chondrocytes by Two Small-Molecule Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 530 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.07.012	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 Yano Fumiko, Ohba Shinsuke, Murahashi Yasutaka, Tanaka Sakae, Saito Taku, Chung Ung-il	4. 巻 9
2. 論文標題 Runx1 contributes to articular cartilage maintenance by enhancement of cartilage matrix production and suppression of hypertrophic differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43948-3	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 Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Chijimatsu Ryota, Nakamoto Hideki, Maenohara Yuji, Amakawa Masahiro, Miyake Yoshihide, Yamanaka Hiroyuki, Iba Kousuke, Yamashita Toshihiko, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 9
2. 論文標題 Oral administration of EP4-selective agonist KAG-308 suppresses mouse knee osteoarthritis development through reduction of chondrocyte hypertrophy and TNF secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56861-6	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 SUGIMOTO Hikaru, MURAHASHI Yasutaka, CHIJIMATSU Ryota, MIWA Satoshi, YANO Fumiko, TANAKA Sakae, SAITO Taku	4. 巻 41
2. 論文標題 Primary culture of mouse adipose and fibrous synovial fibroblasts under normoxic and hypoxic conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 43 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.43	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 Hamamoto Shuichi, Chijimatsu Ryota, Shimomura Kazunori, Kobayashi Masato, Jacob George, Yano Fumiko, Saito Taku, Chung Ung-il, Tanaka Sakae, Nakamura Norimasa	4. 巻 7
2. 論文標題 Enhancement of chondrogenic differentiation supplemented by a novel small compound for chondrocyte-based tissue engineering	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Orthopaedics	6. 最初と最後の頁 446-458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40634-020-00228-8	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13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 永田 向生、張 成虎、矢野 文子、田中 栄、齋藤 琢
2. 発表標題 Runx3 は関節軟骨に保護的に作用する
3. 学会等名 11th Orthopedic Research Club
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子泰三、千々松良太、矢野文子、堀内圭輔、田中栄、齋藤琢
2. 発表標題 Taceは変形性関節症を促進的に制御する
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩永康秀、永田向生、千々松良太、矢野文子、田中栄、齋藤琢
2. 発表標題 Notchは最表層細胞の維持を介して関節軟骨の恒常性に貢献する
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋口淳也, 山神良太, 松本卓巳, 前之原悠司, 寺尾友宏, 井上啓太, 辻晋作, 千々松良太, 小俣康徳, 矢野文子, 田中栄, 齋藤琢
2. 発表標題 脂肪幹細胞を用いた変形性膝関節症治療の臨床成績と、治療効果に関するMRI所見の検
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosei Nagata, Taku Saito, Fumiko Yano, Hirnori Hojo, Yasuhide Iwanaga, and Sakae Tanaka.
2. 発表標題 Runx3 protects articular cartilage by direct induction of Prg4
3. 学会等名 ASBMR 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaneko T, Yano F, Chijimatsu R, Tanaka S, Saito T
2. 発表標題 ADAM17/TACE accerates osteoarthritis development through EGFR signaling and TNF pathways
3. 学会等名 2021 Auunal Meeting of the Orthopaedic Resarch Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iwanaga Y, Nagata K, Yano F, Tanaka S, Saito T
2. 発表標題 Notch signaling contributes to articular cartilage homeostasis by suppressing differentiation of superficial zone cells
3. 学会等名 ASBMR 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 OAの病態における軟骨と周囲組織との関連
3. 学会等名 第48回日本関節病学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤琢
2. 発表標題 関節軟骨の維持機構
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamoto H, Saito T, et al.
2. 発表標題 TRPV2 protects articular cartilage via lubricin induction
3. 学会等名 ORS 2020 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前之原悠司、森大典、齋藤琢、他
2. 発表標題 ルブリシンは関節軟骨最表層細胞の分化を抑制し軟骨のホメオスタシスを維持している
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中元秀樹、森大典、齋藤琢、他
2. 発表標題 メカノセンサーTrpv2 はLubricin の誘導を介して関節軟骨を保護する
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子泰三、森大典、齋藤琢、他
2. 発表標題 Taceは変形性関節症を促進的に制御する
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本整形外科学会雑誌	5. 総ページ数 5
3. 書名 変形性関節症の分子病態と治療法開発	

1. 著者名 齋藤琢	4. 発行年 2020年
2. 出版社 実験医学	5. 総ページ数 6
3. 書名 関節軟骨のメカノバイオロジー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科
http://www.u-tokyo-ortho.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
研究分担者	齋藤 琢 (Saito Taku) (30456107)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	岡田 慶太 (Okada Keita) (50759173)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

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