

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09819

研究課題名（和文）新規インドール化合物MA-5による難治不妊の克服を目指した研究

研究課題名（英文）Study of overcoming severe infertility using novel indole acid compound, MA-5

研究代表者

志賀 尚美 (Shiga, Naomi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：20595558

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）：MA-5はマウス精子においてAPT濃度の維持や、マウス胚盤胞期胚におけるATP産生の増加に寄与することが明らかとなった。しかしながら、マウスにおいてミトコンドリア脱共益剤によるミトコンドリア阻害のレスキュー効果、受精率、胚盤胞率、卵子成熟率などへの寄与は認められなかった。ヒト精子においては、ATP濃度の維持効果や、運動能への影響はみとめず、Hemizona assayにて若干の結合能の向上がみとめられ、受精率の向上が示唆されたが、有意差は認めなかった。なお、MA-5による明確な受精率や胚盤胞率の向上が確認できなかったため、胚移植による次世代の検証には至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MA-5は現在、ミトコンドリア病や難聴などの疾患を対象とするため第1相臨床試験が行われている。今回の検討では、マウス精子におけるATP濃度の維持、胚盤胞期胚におけるATP上昇、ヒト精子におけるHemizona assayの向上傾向を認めた。また、生殖の臨床に与えるインパクトは不明であるが、動物モデルで行える検証は胚盤胞期胚のMA-5暴露による着床能の改善効果のみである。少なくともマウスモデルでは受精や胚発育への効果は認められなかったため、一定の安全性が確認された後に、ヒトにおいて検証する必要があると思われる。現状は不妊治療に直接効果が期待される基礎データは得られなかった。

研究成果の概要（英文）：The study revealed that the novel indole-3-acid compound, MA-5 contributed to sustaining of ATP concentration in mouse sperm and increasing ATP concentration in mouse blastocyst. However, MA-5 did not rescue mitochondrial dysfunction induced by mitochondrial uncouplers, such as FCCP and BSO. MA-5 also did not contribute to the ability of fertilization and blastocyst development, as well as the oocyte maturation via IVM. In human, we observed slight positive effect of MA-5 on the Hemizona assay in which may contribute to superior fertilization, albeit with no statistical significance. In contrast to mouse sperm, MA-5 did not contribute to maintaining of ATP concentration in human sperm and sperm kinetics. Evaluation of the effect of MA-5 on next generation was not conducted due to lack of positive effect on neither fertilization nor blastulation.

研究分野：生殖医学

キーワード：生殖医学 精子 卵子 胚 ミトコンドリア

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究分担者の阿部高明らは腎臓病患者の血液中に ATP 産生亢進作用があるインドール酢酸が含まれていることを発見した(Suzuki T et al., *Tohoku J. Exp. Med* 2015, and *J. Am. Soc. Nephrol* 2016)。さらに、その化合物の誘導体ライブラリーをスクリーニングし、新規化合物 MA-5 (#5) を発見した(Hayashi K et al., *ACS Chem. Biol* 2012)。MA-5 はミトコンドリアの MICOS complex (mitochondrial contact site and cristae organization system)に關与する mitofilin と結合してミトコンドリアのクリステ構造の維持により ATP 合成を促すと考えられる。

生殖細胞や胚にとってもミトコンドリア機能は重要である。特に M 期紡錘体周囲へのミトコンドリアの集積は正常な染色体分離に關与すると考えられている。また、ミトコンドリアは卵子成熟以後の複製が起らず、細胞質に蓄えられた膨大なミトコンドリアにより初期胚発生における ATP の産生を担保し、正常な体細胞分裂や初期胚発育に貢獻する。加齢による細胞質の劣化はミトコンドリア遺伝子異常の蓄積やコピー数の減少と關連し、低品質卵の要因となっている。一方、精子ミトコンドリアは運動エネルギーとしての ATP 産生を担う。前述の精子数の減少に加えて内分泌攪乱物質やその他の有害物質の曝露やライフスタイルの変化は精子の運動機能低下、すなわち精子無力症の増加にも繋がっている。これも Reactive Oxygen Species (ROS) 増加と酸化ストレスによるミトコンドリア機能障害と關連する。

2. 研究の目的

本研究は、既存の ART 治療における正常胚や良好胚の選別ではなく、MA-5 による精子の受精機能向上や良好胚作成向上によって難治性不妊を克服し、生産性の向上を目指した研究である。一方、生殖細胞は次世代を担う細胞でもあることから、臨床応用を見据えた場合には効果のみの検証では不十分である。そこで、本研究では MA-5 の生殖補助医療における治療法の確立とともに、マウスを用いて世代を超えた安全性の検証も行う。本研究をヒト ART 治療における MA-5 の臨床応用を見据えた礎とする。

3. 研究の方法

マウス卵子、胚、精子

東北大学倫理委員会認証【2017 医動-265(2017MdA-265)】のもと C57/B6 (B6) か B6D2F1 (BDF1) マウス、または、ミトコンドリア機能不全マウス(ミトマウス) *Ndusf4HeteroK0* マウス【2018 医組換-144(2018MdLMO-144)】を用いた。卵子は 6~12 週齡の マウスへのマウス過剰排卵誘起剤(PMSG)10IU の腹腔内投与と 48 時間後の hCG10IU の腹腔内投与の後、15~17 で卵管内排卵を確認して採取。卵管内加齢卵においては hCG の腹腔内投与後、約 24 時間に卵管内排卵を確認して採取。精子は 6~12 週齡の マウスの精巣上体尾部精子を回収した。マウス IVF は卵子前培養、精子前培養、媒精から 2 細胞期までの培養は TYH 培地を、2 細胞期から胚盤胞期までは KSOM 培地を、顕微操作には M2 培地を、インキュベーター外のその他の操作には mHTF を基本培地として使用した。

マウス GV 卵子は、8~12 週齡の B6D2F1 (BDF1) マウスより PMSG の腹腔内投与 48 時間後に卵巣を採取し、注射針付きシリンジで卵胞の穿刺吸引を行い、5%FBS 添加の Leibovitz 's L-15 培地にて洗浄。得られた GV は 5%FBS と 0.23mM ビルビン酸を添加した Waymouth MB752/1 培地で 12 時間体外成熟培養を行い、倒立顕微鏡下で第一極体の存在の有無で成熟を判定した。

ヒト精子

ヒト精子は東北大学倫理委員会認証【受付番号:2019-1-944】を得て、UMIN 登録(UMIN000047964) と日本産科婦人科学会への登録により、東北大学リプロ外来で不妊治療を受ける患者において治療のキャンセルや余剰精子など廃棄される精子検体を、同意を得て用いた。精子は mHTF による洗浄と P1 培地による Wash & Swim up 法による調整を行った。

MA-5 とミトコンドリア脱共益剤

新規インドール化合物の Mitochondic acid-5 (MA-5) は、実験分担者の阿部高明教授より供与をうけ、vehicle として DMSO を用いて溶解し、各種設定濃度へと基礎となる培地へ添加して最終濃度を調整した。ミトコンドリア脱共益剤として、Carbonyl cyanide-p-trifluoromethoxyphenylhydrazine (FCCP) や buthionine sulfoximine (BSO) を用いて基礎培地へ添加した後に最終濃度を各実験区へと調整した。

ミトコンドリア解析(活性酸素種、動的解析、膜電位、ATP)

マウス精子を用いたミトコンドリア活性酸素種(Superoxide)は MitoSOX 試薬とフローサイトメトリーを用いて定量化した。活性酸素種誘導には Antimycin を用いた。

ミトコンドリアのライブ染色を Mitotracker にて染色し、BZ-X800 (キーエンス)にてチャンバーを用いて 5%CO₂ 下の TYH 培地で培養し、定時撮影を行った。対照の DMSO 添加、FCCP 添加、FCCP+MA-5 添加区で検討した。

JC-10 を用い、対照の DMSO 添加、FCCP 添加、FCCP+MA-5 添加区で検討した。赤と緑の蛍光輝度を測定し、それぞれの胚において赤/緑で評価。添加後の変化量については t 検定を行った。

測定は胚盤胞到達胚をルシフェラーゼ発光法用いた ATP 測定キットにてルミノメーターで測定した。測定値はスタンダードサンプルを用いた絶対定量値とした(nM)。ヒト精子における ATP 産生について検証では、解糖系の影響を抑制するためヒト精子 swim up 法により調整後にグルコースフリーの DMEM 培地に移した。

Spindle birefringence

卵子の観察は顕、倒立顕微鏡【オリンパス(現エビデント)社製 IX73】、ナリシゲ社製油圧式マイクロマニピュレーター(MMO-4)を使用。Hamilton Thorne 社製紡錘体可視化システム(Oosight

Meta Imaging system) を用いた自動計測を行った。

ヒト精子運動能解析

コンピューターによる精子運動の自動解析装置 (CASA)、HT 社製セロス II により行った。測定パラメータは Motility (%), Progressive motility (%), Average path velocity (VAP) ($\mu\text{m/s}$), Straight-line velocity (VSL) ($\mu\text{m/s}$), Curvilinear velocity (VCL) ($\mu\text{m/s}$), Amplitude of lateral head displacement (ALH) (μm), Beat cross frequency (BCF) (Hz), Linearity (LIN) (%), Straightness (STR) (%) を自動計測した。

ヒト精子 Hemizona assay

使用する透明帯は、ヒト顕微授精の際に得られた廃棄卵透明帯を用いた。透明帯はヒト未受精卵子由来の透明帯をレーザーにて半割して使用し、媒精後 17 時間において、ヘキスト 33342 による精子核の染色を行い、透明帯付着精子数を計数するとともに、Hemizona index (MA-5 処理後の付着精子数/対象区における付着精子数) $\times 100$ を算出した。

統計

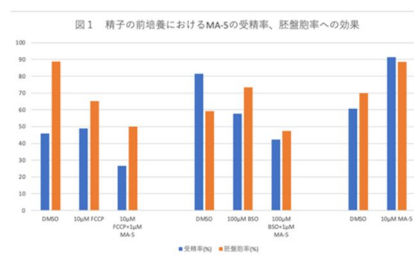
マウス胚の受精率は媒精卵子数あたりの 2PN 卵子、または 2 細胞期胚で算出。胚盤胞率は受精卵あたりの胚盤胞数でそれぞれ計算した。マウス IVM における成熟率は、IVM に供した GV 卵子あたりの成熟卵数で算出した。検定は ANOVA を用いて、有意差は $p < 0.05$ として検討した。統計ソフトは Jmp、もしくは Excel を用いた。

4. 研究成果

マウスを用いた研究結果

精子前培養への MA-5 添加による受精率と胚盤胞率への影響

精子前培養にミトコンドリア脱共益剤の FCCP と BSO を用いた場合の MA-5 によるレスキュー効果について検証した。FCCP 区においては、DMSO 添加、 $10\mu\text{M}$ FCCP 添加、 $10\mu\text{M}$ FCCP+ $1\mu\text{M}$ MA-5 添加区で前培養した精子を、それぞれ 59, 47, 30 個の卵子へ IVF の媒精を行った。BSO 区においては DMSO 添加、 $100\mu\text{M}$ BSO 添加、 $100\mu\text{M}$ BSO+ $1\mu\text{M}$ MA-5 添加区で前培養した精子を、27, 78, 45 個の卵子へ IVF の媒精を行った。NduSF4 ヘテロ KO マウス精子は DMSO と $10\mu\text{M}$ MA-5 で前培養を行って、33, 32 個の卵子へ IVF の媒精を行った。結果を図 1 に示す。精子前培養における MA-5 による有意な受精率や胚盤胞率の改善効果は認めなかった。



マウス精子における MA-5 添加による活性酸素種発生抑制への影響

MitoSox による 1, 5, 10 μM の Antimycin に添加による活性酸素種の増加は $5\mu\text{M}$ でもっとも多くなったが、その差は僅かであり、レスキュー実験は困難と判断した。

受精卵培養における MA-5 の効果

2 細胞期以降のマウス胚における、ミトコンドリア脱共益剤によるミトコンドリア機能障害の MA-5 レスキュー効果を検証した。まず、ミトコンドリア脱共益剤の BSO を DMSO, $10\mu\text{M}$, $100\mu\text{M}$, $500\mu\text{M}$, 1mM , 10mM , 25mM の濃度で、2 細胞期胚をそれぞれ 28, 3, 38, 7, 3, 17, 17 個培養したところ、胚盤胞率 (%) はそれぞれ、96.4, 100, 94.7, 100, 94.1, 29.4 であった。濃度依存性の阻害が認められないことから BSO を用いるのは不相当と判断した。一方、FCCP は、DMSO, 100nM , 300nM , 500nM , 700nM , $1\mu\text{M}$, $10\mu\text{M}$ の濃度で、2 細胞期胚をそれぞれ 42, 3, 3, 42, 44, 3, 25 個培養したところ、胚盤胞率 (%) はそれぞれ、95.2, 100, 100, 21.4, 2.3, 0, 0 と濃度依存性の変化を認めた。そこで、FCCP は 500nM を用いて MA-5 の $1\mu\text{M}$, $10\mu\text{M}$, $100\mu\text{M}$ によるレスキュー効果を検証した。しかしながら、表 1 に示すとおり、MA-5 によるレスキュー効果は確認できなかった (表 1)。

また、卵管内加齢卵においても DMSO 添加と $10\mu\text{M}$ MA-5 添加区で同様の検討を行ったが、こちらも MA-5 によるレスキュー効果は確認できなかった (表 1)。

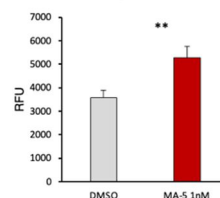
表 1. マウス胚におけるミトコンドリア阻害と加齢の MA-5 によるレスキュー効果

	2-cell	blastocyst	blastocyst/2cell %
DMSO	7	7	100.0
500nM FCCP	15	7	46.7
500nM FCCP +1µM MA-5	15	0	0.0
500nM FCCP +10µM MA-5	15	4	26.7
500nM FCCP +100µM MA-5	11	0	0.0
加齢卵 + DMSO	21	16	76.2
加齢卵 + 10µM MA-5	21	17	81.0

マウス胚における ATP 産生への MA-5 の効果

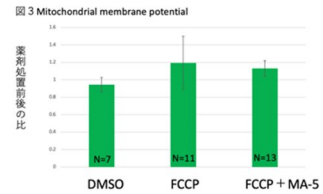
ミトコンドリアは着床前期胚において OXPHOS 活性が上昇し、ミトコンドリアのクリステ構造が成熟する。そこで、胚盤胞に限定した MA-5 の効果を検証した。DMSO 添加と 1nM MA-5 添加区で 20 個ずつの胚盤胞を 3 時間培養し、ATP 濃度を確認したところ、 1nM MA-5 添加区で ATP 濃度の有意な上昇を認めた (図 2)。

図 2 blastocyst MA-5 3hr



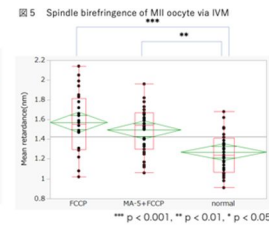
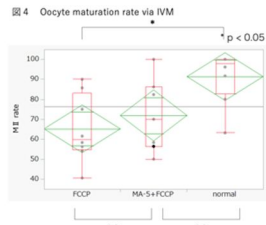
ミトコンドリア膜電位への MA-5 の効果

マウス胚盤胞期胚を DMSO、500nM FCCP、500nM FCCP +1 μ M MA-5 それぞれの添加区で比較検討した。DMSO と 500nM FCCP 添加を比較したところ、500nM FCCP において緑の発光量の有意な上昇 ($P < 0.05$) を認められたが、MA-5 により低下は認めなかった。赤色と緑色の発行比についても、各群で有意な変化を認めなかった。

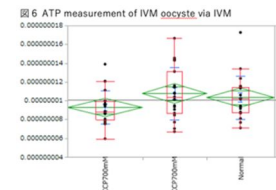


マウス IVM における MA-5 の効果

マウス GV 卵に対し、体外成熟培養を行って卵子成熟におけるミトコンドリア阻害と MA-5 によるレスキュー効果を検証した。DMSO 添加 GV 卵子を対照とし、700nM FCCP 添加、700nM FCCP +10 μ M MA-5 添加区の成熟率を比較した (図 4)。対照群 103 個中 2 個は GV 期停止で、12 個は MI 期停止、89 個 (86.4%) は MII 期へと成熟した。700nM FCCP 添加 GV 卵 177 個中、15 個は GV 期停止で、59 個は MI 期停止、91 個 (51.4%) は MII 期へと成熟した。700nM FCCP +10 μ M 添加 GV 卵 148 個中、12 個は GV 期停止で、51 個は MI 期停止、77 個 (52.0%) は MII 期へと成熟した。対照群と比較して、700nM FCCP 添加群で有意に成熟率の低下をみとめたが、MA-5 によるレスキュー効果は認めなかった (図 4)。



つぎに、IVM 成熟卵の第二減数分裂紡錘体形成への MA-5 の効果を検討したが、Spindle birefringence の値は 700nM FCCP 群と 700nM FCCP +10 μ M 添加群の両方が対照群と比較して有意に高い結果であった。一方、紡錘体の大きさは 3 群で差を認めなかった (図 5)。



次に、DMSO 添加 GV 卵子を対照とし、700nM FCCP 添加、700nM FCCP +10 μ M MA-5 添加区における IVM 成熟卵、2 2 個、1 9 個、2 0 個に対して、ATP 測定を行って、その平均値を比較検討した。700nM FCCP +10 μ M MA-5 添加群の MII 卵 子において、対照と 700nM FCCP 添加群と比較して ATP の上昇傾向を認められたが、統計学的な有意差を認めなかった (図 6)。

最後に、IVM から胚盤胞発生率を検討したが、受精率は 3 群で差を認めず、胚盤胞発生率は 700nM FCCP 添加群で高い傾向を示したが、統計学的有意差をみとめなかった (表 2)。

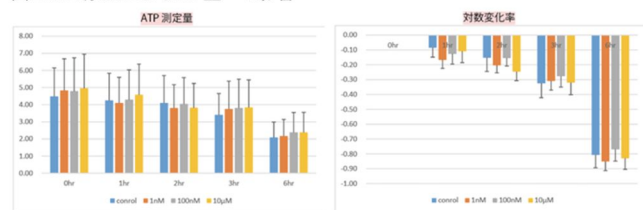
表 2 Fertilization and developmental competence of IVM MII with/without FCCP and MA-5

	IVM-MII	2 PN (%)	Blastocyst (%)
DMSO	54	19 (35.2)	4 (21.1)
700nM FCCP	59	17 (28.8)	11 (64.7)
700nM FCCP +10 μ M MA-5	54	22 (40.7)	11 (50.0)

ヒト精子を用いた研究結果

既に我々の研究グループにより、マウス精子において MA-5 のリガンドである mitofilin の発現を免疫染色とウェスタンブロットにて確認している。そのため、ヒト精子では発現解析は実施せず、精子機能、受精能に関する MA-5 の効果を検証する実験を中心として行った。

図 7 MA-5 添加による ATP 量への影響



マウス精子用いた解析では、培養 1 時間後と 2 時間後においては MA-5 の存在下にて有意に高く、相対増加率で検討すると 2 時間までは ATP の減少が MA-5 で有意に抑制しており、MA-5 は解糖系を抑制した状態において精子内 ATP 濃度を保つ効果が認められた。一方で、ヒト精子では 8 検体 (原精液量: 2.16 ± 1.11 、総精子数 ($\times 10^6$): 78.14 ± 51.62 、運動率 (%): 61.4 ± 15.3 , average \pm S.D.) * を供試したが、いずれの時間経過でも、MA-5 添加による ATP 量、および対数増加率は有意差を認めない結果となった (図 7)。

CASA による精子運動の解析では、5 検体 (原精液量: 4.36 ± 0.77 、総精子数 ($\times 10^6$): 90.46 ± 60.89 、運動率 (%): 53.8 ± 9.3 , average \pm S.D.) を供試したが、MA-5 添加による鞭毛運動への有意な変化は認めなかった (表 3)。

CASA による精子運動の解析では、5 検体 (原精液量: 4.36 ± 0.77 、総精子数 ($\times 10^6$): 90.46 ± 60.89 、運動率 (%): 53.8 ± 9.3 , average \pm S.D.) を供試したが、MA-5 添加による鞭毛運動への有意な変化は認めなかった (表 3)。

表 3. MA-5 添加後 3 時間における精子鞭毛運動の各パラメータ

Parameters	0 M	1 nM	100 nM	10 μ M
Motility (%)	92.2 \pm 3.7	91.1 \pm 2.7	90.3 \pm 4.9	92.2 \pm 4.9
Progressive motility (%)	54.3 \pm 4.4	47.6 \pm 4.5	45.4 \pm 6.2	40.9 \pm 7.3
Average path velocity (VAP)(μ m/s)	47.6 \pm 4.8	43.2 \pm 1.9	43.3 \pm 3.4	41.0 \pm 4.7
Straight-line velocity (VSL)(μ m/s)	42.6 \pm 5.3	37.2 \pm 2.3	37.5 \pm 3.8	36.4 \pm 4.5
Curvilinear velocity (VCL)(μ m/s)	71.9 \pm 6.4	67.5 \pm 3.8	67.8 \pm 5.1	63.0 \pm 7.1
Amplitude of lateral head displacement (ALH)(μ m)	3.3 \pm 0.3	3.2 \pm 0.2	3.2 \pm 0.2	2.9 \pm 0.3
Beat cross frequency (BCF)(Hz)	28.5 \pm 0.5	29.1 \pm 0.9	28.5 \pm 0.9	28.8 \pm 1.0
Linearity (LIN)(%)	55.5 \pm 3.4	52.1 \pm 3.1	52.5 \pm 3.6	57.0 \pm 3.6

Straightness (STR)(%)	83.6	±	79.9	±	81.4	±	84.9	±
	2.6		2.7		2.8		2.2	

Hemizona assay では 11 検体を供試した (原精液量: 3.90 ± 1.67 、総精子数 ($\times 10^6$): 80.03 ± 42.19 、運動率 (%): 61.0 ± 9.0 、average \pm S.D.)^{**}。結果、Hemizona index は各 MA-5 濃度において、有意な差は認められなかった一方で、中央値が (i) 126.9、(ii) 150.0、(iii) 58.3 となり、10 μ M と 100 nM において対照区と比較して、精子の付着数が増加する傾向が認められた (図 8)。

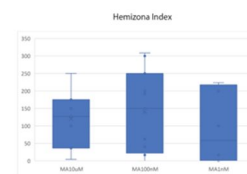


図8. MA-5添加による透明帯への精子接着能への影響

最初に、パイロットスタディで認めた、精子前培養へのミトコンドリア脱共益剤の添加によるミトコンドリア阻害、並びに MA-5 によるその影響のレスキュー効果を、卵子数を増やして検証した。しかしながら、MA-5 添加は DMSO 単独と比較して受精率の上昇傾向をみとめたが、有意差はなく、その他、FCCP、BSO による受精率低下と胚盤胞率低下の MA-5 によるレスキュー効果は認めなかった。

次に 2 細胞期以降の胚発育に対しても、MA-5 が FCCP による胚盤胞率の低下をレスキューすることはなかった。しかしながら、胚盤胞に到達した胚の 3 時間 MA-5 と培養したところ有意に ATP 産生が上昇した。このことは、ミトコンドリアの成熟により、よりクリステ構造が顕著になり、OXPHOS 活性が増加する着床前期胚においては MA-5 の mitofilin 結合によるクリステ構造の維持により効果を発揮した可能性が示唆される。ATP の増加が表現型に影響を及ぼすかは未だ不明だが、着床能を高める可能性があるかもしれない。ミトコンドリア膜電位については、FCCP によるミトコンドリア阻害を MA-5 はレスキューしなかった。

次にマウス IVM においても、FCCP による成熟率の低下を MA-5 によりレスキューすることはできなかった。紡錘体の Birefringence においては、ヒトの臨床では birefringence 値の有意な上昇が良好な IVF 結果と相関しているため、ミトコンドリアの阻害は紡錘体形成にとって益となる効果を発揮する可能性が示唆された。しかしながら、MII 卵子においては ATP 合成に影響を及ぼさなかった。また、IVM 成熟卵の受精率、発生率においてはそれぞれの添加区で有意な差を認めなかった。しかしながら、胚盤胞率においては FCCP 群で高い傾向があり、紡錘体の Birefringence 値同様に卵子成熟過程のミトコンドリア阻害は、卵子成熟後の胚発生において益の影響がある可能性が示唆された。

パイロットスタディでは、MA-5 添加はマウス精子において ATP 濃度を保つ効果は認められたものの、ヒト精子を用いた解析では、ATP 濃度を保つ効果、および鞭毛運動への変化は認められなかった。先行研究により曲線速度 (VCL) と頭部振幅 (ALH) が受精率と正の相関が示唆されているが、我々の研究結果では、MA-5 添加による上記パラメータの向上は認められなかった。一方、ヒトでは透明帯に付着する精子が増加傾向にあり、表現型としての受精能を向上させる可能性が示された。Hemizona assay は感度・特異度が高く、体外受精の結果とよく相関するため精子の受精能の重要なマーカーとしてこれまでに広く用いられてきた。精子の透明帯への結合とアクロソーム反応の誘導は受精のプロセスにおいて不可欠な要素である。MA-5 により透明帯への結合が促進される可能性が示されたことから、今後はアクロソーム反応等における MA-5 が及ぼす影響など、さらなる解析が必要と考えられる。

まとめると、MA-5 はマウス精子において ATP 濃度の維持や、マウス胚盤胞期胚における ATP 産生の増加に寄与することが明らかとなった。しかしながら、マウスにおいてミトコンドリア脱共益剤によるミトコンドリア阻害のレスキュー効果、受精率、胚盤胞率、卵子成熟率などへの寄与は認められなかった。ヒト精子においては、ATP 濃度の維持効果や、運動能への影響はみとめず、Hemizona assay にて若干の結合能の向上がみとめられ、受精率の向上が示唆されたが、有意差は認めなかった。なお、MA-5 による明確な受精率や胚盤胞率の向上が確認できなかったため、胚移植による次世代の検証には至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	阿部 高明 (Abe Takaaki) (80292209)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	香川 慶輝 (Kagawa Teruyuki) (30728887)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	
研究分担者	立花 眞仁 (Tachibana Masahito) (30431571)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	渡邊 善 (Watanabe Zen) (40722567)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	

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