

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08285

研究課題名（和文）患者由来iPS細胞から誘導構築した膵管・胆管上皮を用いた嚢胞性線維症治療の研究

研究課題名（英文）Study of cystic fibrosis using pancreatic ductal and biliary epithelia from human pluripotent stem cells

研究代表者

石黒 洋（Ishiguro, Hiroshi）

名古屋大学・総合保健体育科学センター・教授

研究者番号：90303651

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）：嚢胞性線維症はヨーロッパ人種に多いが東アジアでは稀である。日本国内の患者の生存期間の中央値は約25年と予後が悪い。原因となるCFTR遺伝子を解析し、日本人特有のCFTRバリエーションの分子病態を調べたところ、少なくとも2種類のバリエーションについては欧米で使われている分子治療薬（CFTR modulator）が有効であった。また、ヒトiPS細胞から成熟した胆管上皮細胞を誘導することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本における嚢胞性線維症の実態は不明であったが、研究代表者が所属する研究室が事務局となって2012年に患者レジストリが始まり、2023年5月現在日本国内で約50名の患者を把握している。また、原因となるCFTR遺伝子バリエーションのタイプがヨーロッパ人種とは全く異なること、日本人のCFはヨーロッパ人種に比べて重症が多いことが分かってきた。本研究は、日本人の嚢胞性線維症の予後を改善するための基盤である。

研究成果の概要（英文）：While cystic fibrosis (CF) is the most common hereditary disease in Caucasians, it is rare in East Asia. Clinical phenotype of Japanese CF patients is similar to European patients, but the prognosis is worse. The median survival age is about 25 years. The present study has demonstrated that the spectrum of CFTR variants in Japanese CF alleles is entirely different from that in European CF alleles. When 2 types of Japanese CFTR variants (H1085R and L441P) were expressed in CHO cells, the combination of tezacaftor and elexacaftor helped the glycosylation and membrane expression. In addition, we have successfully generated functional cholangiocytes from human pluripotent stem cells.

研究分野：膵臓病学

キーワード：嚢胞性線維症 CFTRバリエーション 胆管

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) は全身の上皮膜細胞に発現する Cl⁻チャネルであり、粘膜上皮の水とイオンの吸収や分泌を担う中心分子である。CFTR 遺伝子の両アレルに重度の病的バリエーションがあって CFTR 機能が喪失すると、気管、腸管、膵管、胆管が粘稠な分泌物で閉塞し、嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis : CF) が発症する。CF は難病と小児慢性特定疾病に指定されており、典型例では生直後に胎便性イレウスを起こし、幼少時から気管支炎を繰り返し、膵臓が萎縮するため栄養不良となる。2011 年から 2013 年にかけて CF の基本的な治療薬 3 剤 (粘稠な痰を分解する DNase 吸入薬、緑膿菌感染を治療するためのトブラマイシン吸入薬、高力価リパーゼ製剤) が日本で使えるようになり、生存期間の中央値は 18.8 年から 25.2 年に延長した。しかし、欧米 (平均寿命は約 40 年) の患者と比較すると予後は悪く、CFTR 分子を標的とする治療が必要である。

(2) 研究代表者が所属する研究室が事務局となって 2012 年に患者レジストリが始まり、2023 年 5 月現在日本国内で約 50 名の患者を把握している。また、当研究室は 2007 年以降 CF の遺伝子診断を担当しており、原因となる CFTR 遺伝子バリエーションのタイプがヨーロッパ人種とは全く異なること、日本人の CF はヨーロッパ人種に比べて重症が多いことが分かってきた。

2. 研究の目的

(1) 日本/東アジアに特有の CFTR バリエーションの分子病態を解析し、欧米で使われている分子治療薬 (CFTR modulator) の適応となるかどうかを調べる。

(2) CF の膵臓および胆道病変の根本的な治療を実現するために、個々の患者から樹立した iPS 細胞を用いた研究を実施することを最終的な目的とした。

3. 研究の方法

(1) 汗試験あるいは遺伝子診断 (CFTR 遺伝子解析) により CF と診断された患者を対象として、患者レジストリに蓄積された臨床データを解析した。

(2) 培養細胞に日本/東アジアに特有の CFTR バリエーションを発現させ、CFTR 蛋白の発現および成熟度に及ぼす CFTR modulator の治療効果を解析した。

(3) ヒト由来 iPS 細胞を高濃度アクチビン環境下で CXCR4/Ckit 陽性の内胚葉に分化誘導し、さらに肝前駆細胞へ分化誘導した後、Notch シグナルを誘導するため Jagged-1 リガンドを強制発現させた OP9 ストローマ細胞と共培養し、3D オルガノイドを作成する。さらに、マトリゲル・コラーゲンタイプ 1 を用いた 3 次元培養環境下で、胆管 3D オルガノイドを作成した。

4. 研究成果

(1) 1994 年より数年毎に実施されていた全国疫学調査および 2012 年に始まった患者レジストリに情報が蓄積されていた 140 名の CF 患者のうち海外で生まれた 8 名を除く 132 名の臨床的特徴は下表のようであった。ヨーロッパ人種の CF と比べて、メコニウムイレウスと電解質異常の頻度が高かった。CF では発汗の際の Cl⁻の再吸収が障害されるため、汗から塩分が失われやすい。日本の CF 患者に電解質異常が多い (21%) のは高温多湿の気候のためと考えられ、そのうち 3 例は偽性 Bartter 症候群を呈した。

| | | 合計 | 男性 | 女性 |
|---------------------|--------------------------|-----|----|----|
| | | 132 | 65 | 67 |
| | | (%) | | |
| 診断 | Definite | 116 | 56 | 60 |
| | Probable | 16 | 9 | 7 |
| | Positive | 103 | 53 | 50 |
| 汗[Cl ⁻] | Borderline | 6 | 2 | 4 |
| | Negative | 4 | 1 | 3 |
| | 検査未施行 | 19 | 9 | 10 |
| 膵外分泌機能 | Pancreatic insufficiency | 88 | 43 | 45 |
| | Pancreatic sufficiency | 39 | 19 | 20 |
| | 検査未施行 | 5 | 3 | 2 |

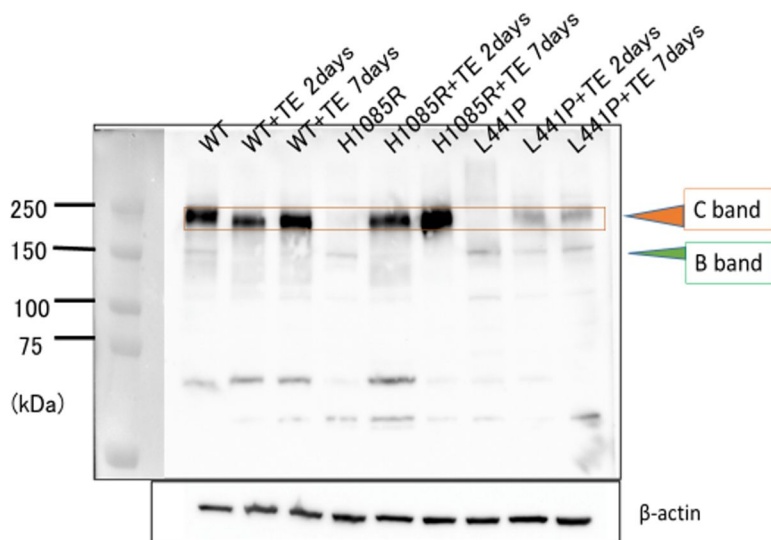
| | | | | | |
|-----------|----------|-----|--------|----|----|
| 慢性呼吸器病変 | | 113 | (85.6) | 57 | 56 |
| 副鼻腔炎 | | 52 | (39.4) | 25 | 27 |
| 肺病変 | | 112 | (84.8) | 56 | 56 |
| メコニウムイレウス | | 47 | (35.6) | 21 | 26 |
| 家族歴 | | 29 | (22.0) | 16 | 13 |
| 電解質異常 | | 28 | (21.2) | 18 | 10 |
| 肝障害 | | 19 | (14.4) | 14 | 5 |
| 糖尿病 | | 8 | (6.1) | 5 | 3 |
| | 2 | 46 | (34.8) | 20 | 26 |
| 病的 CFTR | 1 | 14 | (10.6) | 5 | 9 |
| バリエーション | 0 | 25 | (18.9) | 16 | 9 |
| | 検査未施行/不明 | 47 | (35.6) | 24 | 23 |

2007 年以降に診断された CF 患者 46 名については全エクソンと近傍のイントロンとプロモーター部のシーケンスおよび multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) によるゲノムリアレンジメントの解析を行った。検出された CFTR バリエーションは、CF 患者それぞれの両親の母国およびイントロン 8 の TG repeat と poly T の数によって、ヨーロッパ (人種) 型と東アジア/日本型にクリアに分けることができる。下表は検出された CFTR バリエーションをアレール数が多い順に並べたものである。病的意義の分類は Welsh ら (Cell 1993; 73: 1251-4) に従った。東アジア/日本の CF アレールの 40% に大規模欠失 (CFTR-dele 16-17a-17b を含む 4 種類) が見られた。

| アレール数 | 民族性 | Legacy name | 病的意義 (class) |
|-------|----------|----------------------|-------------------|
| 24 | 東アジア/日本 | CFTR-dele 16-17a-17b | CF-causing (II) |
| 11 | ヨーロッパ型 | F508del | CF-causing (II) |
| 4 | 東アジア/日本 | L441P | CF-causing (II) |
| 4 | 東アジア/日本 | 3121-2A->G | CF-causing (V) |
| 4 | 東アジア/日本 | H1085R | CF-causing (II) |
| 3 | 東アジア/日本? | R347H | CF-causing (III) |
| 2 | 東アジア/日本 | CFTR dele promoter | CF-causing (I) |
| 2 | 東アジア/日本? | R75X | CF-causing (I) |
| 2 | ヨーロッパ型 | R1066C | CF-causing (II) |
| 2 | 東アジア/日本 | L1156F | Pathogenic |
| 1 | ヨーロッパ型 | 182delT | CF-causing (I) |
| 1 | 東アジア/日本 | CFTRdele 2-3 | CF-causing (I) |
| 1 | 東アジア/日本 | CFTR 転写体のエクソン 1 欠損 | CF-causing (V) |
| 1 | 東アジア/日本 | G85R | Pathogenic |
| 1 | 東アジア/日本 | 405+1G->A | CF-causing (I) |
| 1 | 東アジア/日本 | I148F | Likely pathogenic |
| 1 | 東アジア/日本 | E217G | Pathogenic |
| 1 | 東アジア/日本 | 876-3C>G | CF-causing (V) |
| 1 | 東アジア/日本 | R352W | Pathogenic |
| 1 | ヨーロッパ型 | 5T | CF-causing (V) |

| | | | |
|---|---------|-------------|--|
| 1 | 東アジア/日本 | 1540del10 | CF-causing (I) |
| 1 | ヨーロッパ型 | E474X | CF-causing (I) |
| 1 | ヨーロッパ型 | 1609delCA | CF-causing (I) |
| 1 | 東アジア/日本 | Y517H | Likely pathogenic |
| 1 | ヨーロッパ型 | G542X | CF-causing (I) |
| 1 | 東アジア/日本 | Y563H | Pathogenic |
| 1 | 東アジア/日本 | E585X | CF-causing (I) |
| 1 | ヨーロッパ型 | 1949del84 | CF-causing |
| 1 | 東アジア/日本 | L812fsX | CF-causing (I) |
| 1 | 東アジア/日本 | G934S | Uncertain significance |
| 1 | 東アジア/日本 | Q1042fsX | CF-causing (I) |
| 1 | 東アジア/日本 | 3272-3C>G | CF-causing (V) |
| 1 | 東アジア/日本 | T1086I | Likely pathogenic/ Uncertain significance |
| 1 | 東アジア/日本 | 3499+56T>C | Likely benign |
| 1 | 東アジア/日本 | CFTRdele 20 | CF-causing |
| 1 | ヨーロッパ型 | N1303K | CF-causing (II) |
| 1 | ヨーロッパ型 | I1315fsX | CF-causing (I) |
| 1 | ヨーロッパ型 | Q1352X | CF-causing (I) |

(2) 日本/東アジアに特有の CFTR バリエントのうち H1085 および L441P について蛋白発現を見たところ、B バンド(グリコシル化が十分でなく細胞膜に到達していない)が薄く確認されたのみであった。しかし、tezacaftor および elexacaftor (TE) で 2 日間および 7 日間処理すると、H1085 と L441P のいずれも C バンド(十分グリコシル化され細胞膜に到達している)が増強した。CFTR modulator が有効であることを示している。



(3) ヒト iPS 細胞から成熟した胆管上皮細胞を誘導することに成功した。誘導された胆管上皮細胞は、CFTR を豊富に発現し、管腔液(胆汁に相当)の流れを感知する一次線毛を有していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Liu L, Yamamoto A, Yamaguchi M, Taniguchi I, Nomura N, Nakakuki M, Kozawa Y, Fukuyasu T, Higuchi M, Niwa E, Tamada T, Ishiguro H | 4. 巻 72 |
| 2. 論文標題 Bicarbonate transport of airway surface epithelia in luminally perfused mice bronchioles | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 J Physiol Sci | 6. 最初と最後の頁 1-16 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-022-00828-2 | 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 山本明子、伊藤孝一、成瀬 達、服部日出雄、中莖みゆき、藤木理代、石黒 洋 | 4. 巻 118 |
| 2. 論文標題 Focal biliary cirrhosisと門脈圧亢進症をともなう嚢胞性線維症の1例 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日消誌 | 6. 最初と最後の頁 686-697 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11405/nisshoshi.118.686 | 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 Kawase M, Ogawa M, Hoshina T, Kojiro M, Nakakuki M, Naruse S, Ishiguro H, Kusahara K | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Japanese siblings of cystic fibrosis with a novel large heterozygous deletion in the CFTR gene | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Front Pediatr | 6. 最初と最後の頁 1-7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2021.800095 | 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 Ogawa M, Jiang JX, Xia S, Yang D, Ding A, Laselva O, Hernandez M, Cui C, Higuchi Y, Suemizu H, Dorrell C, Grompe M, Bear CE, Ogawa S | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Generation of functional ciliated cholangiocytes from human pluripotent stem cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nat Commun | 6. 最初と最後の頁 1019 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26764-0 | 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 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 成瀬 達、中莖みゆき、藤木理代、近藤志保、小澤祐加、山本明子、石黒 洋 | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症） | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 胆と膵 | 6. 最初と最後の頁 937-941 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| 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 Ishiguro H, Yamamoto A, Steward MC | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Pancreatic Bicarbonate Secretion | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Encyclopedia of Gastroenterology 2nd Edition | 6. 最初と最後の頁 24-29 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/B978-0-12-801238-3.65645-3 | 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 該当する |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Ishiguro H, Yamaguchi M, Yamamoto A | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Regulation of Pancreatic Fluid and Electrolyte Secretion | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowledge Base | 6. 最初と最後の頁 1-13 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3998/panc.2021.05 | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 石黒 洋、相馬義郎、山本明子 | 4. 巻 71 |
| 2. 論文標題 難病研究の進歩 嚢胞性線維症 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 生体の科学 | 6. 最初と最後の頁 436-437 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| 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 石黒 洋、小澤祐加 | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 患者さんと家族、医療関係者をつなぐ窓口に～NPO法人嚢胞性線維症支援ネットワークの取組み～ | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 medical forum CHUGAI | 6. 最初と最後の頁 1-4 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 石黒 洋 | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 膵の生理と生化学 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 膵臓病診療ガイドブック | 6. 最初と最後の頁 9-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 Kozawa Yuka, Yamamoto Akiko, Nakakuki Miyuki, Fujiki Kotoyo, Kondo Shiho, Okada Takuto, Fukuyasu Tomoya, Yamaguchi Makoto, Taniguchi Itsuka, Nomura Nao, Liu Libin, Higuchi Mayuko, Niwa Erina, Sohma Yoshiro, Naruse Satoru, Takeyama Yoshifumi, Ishiguro Hiroshi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Human Genetics | 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/s10038-023-01160-2 | 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 石黒 洋、山口 誠、山本明子 | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 膵導管細胞の病態生理と嚢胞性線維症 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 胆と膵 | 6. 最初と最後の頁 743-750 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Rizwan Muhammad, Ling Christopher, Guo Chengyu, Liu Tracy, Jiang Jia Xin, Bear Christine E., Ogawa Shinichiro, Shoichet Molly S. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Viscoelastic Notch Signaling Hydrogel Induces Liver Bile Duct Organoid Growth and Morphogenesis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials | 6. 最初と最後の頁 2200880 ~ 2200880 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.202200880 | 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7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本明子、中莖みゆき、成瀬 達、小澤祐加、藤木理代、近藤志保、竹山宜典、石黒 洋 |
| 2. 発表標題 パネルディスカッション「膵内外分泌機能障害の診断と治療」日本の嚢胞性線維症患者のCFTRバリエーションと膵内外分泌機能 |
| 3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 福安智哉、藤木理代、中村浩平、鈴木 徹、成瀬 達、山本明子、近藤志保、中莖みゆき、小澤祐加、石黒 洋 |
| 2. 発表標題 嚢胞性線維症患者の腸内細菌叢解析 |
| 3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中莖みゆき、山本明子、石黒 洋 |
| 2. 発表標題 わが国のCF患者のCFTR variantの特徴 ワークショップ「胆膵疾患の遺伝子解析による病態解明・臨床展開」 |
| 3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Higuchi M, Yamamoto A, Taniguchi I, Nomura N, Niwa E, Nakakuki M, Yamaguchi M, Liu L, Ishiguro H |
| 2. 発表標題 Effects of GLP-1, GIP, and glucagon on pancreatic fluid secretion in guinea-pig interlobular pancreatic duct. |
| 3. 学会等名 第26回国際膵臓学会/第53回日本膵臓学会大会（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nomura N, Yamamoto A, Nakakuki M, Mochimaru Y, Taniguchi I, Liu L, Kozawa Y, Higuchi M, Niwa E, Ishiguro H |
| 2. 発表標題 Roles of zinc in fluid secretion from pancreatic duct cells. |
| 3. 学会等名 第26回国際膵臓学会/第53回日本膵臓学会大会（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石黒 洋 |
| 2. 発表標題 Educational Lecture 膵の生理と生化学 |
| 3. 学会等名 第53回日本膵臓学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石黒 洋 |
| 2. 発表標題 嚢胞性線維症に対する吸入療法 シンポジウム「難治性呼吸器疾患に対する吸入療法の新展開」 |
| 3. 学会等名 Japan Basic and Clinical Pharmacology Week 2022 第96回日本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Ishiguro H, Yamaguchi M, Yamamoto A | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 American Pancreatic Association and Michigan Publishing | 5. 総ページ数 11 |
| 3. 書名 Regulation of pancreatic fluid and electrolyte secretion, The Pancreas: Biology and Physiology | |

| | |
|-------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 石黒 洋 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 中外医学社 | 5. 総ページ数 5 |
| 3. 書名 小児の嚢胞性線維症はいかに診断すべきか？ | |

〔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 | 小川 真一郎 (Ogawa Shinichiro) (30419353) | 信州大学・医学部・特任教授 (13601) | |
| 研究分担者 | 相馬 義郎 (Sohma Yoshiro) (60268183) | 国際医療福祉大学・薬学部・教授 (32206) | |
| 研究分担者 | 山本 明子 (Yamamoto Akiko) (60402385) | 名古屋大学・総合保健体育科学センター・教授 (13901) | |

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