

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09452

研究課題名（和文）Notchシグナルによる関節幹細胞の維持機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of joint stem cell maintenance by Notch signaling

研究代表者

岡田 慶太（Okada, Keita）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50759173

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）：本研究は、軟骨表層に存在するSFZ細胞が、その未分化性の維持機構としてNotchシグナルが重要な役割を果たしていることを解明した。本研究では、まず軟骨表層では深層よりもNotchシグナルが発現していることを示した。続いて、*in vivo*の解析で、表層特異的にNotchをノックアウトすると、OAが進行することが分かった。*in vitro*の解析では、Notchの機能解析を行い、主に下流転写因子であるHey1が軟骨分化を抑制し、SFZ細胞に特徴的なPrg4の発現に関与してい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

本研究では、軟骨組織に存在する未分化細胞がどのようにその未分化性を維持し、関節軟骨の恒常性に寄与しているかを明らかにした。本研究では、その分子メカニズムの一つとしてNotchシグナルが重要であることを示した。このことより、軟骨の変性メカニズムとしてNotchシグナルが考えられ、今後、変形性膝関節に対する治療薬への応用などが期待される。

研究成果の概要（英文）：The current investigation elucidates the pivotal role of Notch signaling in preserving the undifferentiated state of SFZ cells residing in the superficial layers of cartilage. Initially, we demonstrated an enhanced expression of Notch signaling within the superficial cartilage layers in comparison to the deeper layers. Subsequent *in vivo* analysis unveiled that targeted Notch knockout specifically in the surface layer triggers the progression of osteoarthritis. Furthermore, through *in vitro* examination of Notch function, we discovered that Hey1, a downstream transcription factor, predominantly represses chondrogenic differentiation and contributes to the expression of Prg4, a hallmark of SFZ cells.

研究分野：整形外科

キーワード：SFZ細胞 軟骨表層 Notchシグナル

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症は高齢者の生活の質を脅かす代表的な運動器疾患であり、その患者数は膨大であるが、病態を制御しうる治療薬は存在しない。我々は変形性関節症の病態を解明すべく、世界に先駆けてマウスモデルを確立し (Osteoarthritis Cartilage 13:632,2005)、Notch, NF- B シグナル、転写因子 HIF-2 など、疾患責任シグナルの解明に多大な業績を上げてきた (Nat Med. 16:678,2010, Nat Commun. 7:13336,2016, Arthritis Res Ther. 19;94,2017, Sci Rep 8:16475,2018, Nat Commun. 10:1442, 2019)。Notch シグナルは細胞膜表面のリガンドと受容体の結合による隣接細胞間のシグナル伝達様式の一つであり、正常の軟骨細胞においては抑制されている Notch シグナルが変形性関節症の軟骨細胞では活性化しており、活性化した Notch シグナルは転写因子 Hes1 の誘導を介して軟骨基質分解酵素の発現を増強し、変性を加速させることを報告してきた (PNAS 110:1875,2013, PNAS 112:3080,2015)。当研究室以外からも関節炎において類似の報告がある一方、Notch シグナルを長期間ノックアウトすると関節軟骨の変性が進行してしまうという報告もあり、その全容は未だ不明である。我々はレーザーマイクロダイセクションを用いた発現解析によって関節の表面と深層では細胞の発現遺伝子群が全く異なることを報告し (Biomed Res. 35:263,2014) それ以後 SFZ に特化した研究をいくつか行ってきたが、その過程で健全な関節の SFZ 細胞では Notch シグナルの活性が高いが深層では抑制されていることを見出した (図 1a)。さらに初代培養した SFZ 細胞において Notch シグナルを抑制すると、関節表面の潤滑性を担うルブリシンの発現が低下することも突き止めた (図 1b) Notch シグナルには細胞の未分化性を維持する役割があること、SFZ には関節軟骨の前駆細胞が存在することなどを踏まえ、我々は、関節における Notch シグナルの本来の役割は SFZ 細胞の未分化性を維持し、ルブリシンの発現などを介して表面の潤滑性を維持することではないかと仮説を立てるに至った。

2. 研究の目的

我々は、関節軟骨で Notch が活性化されると Mmp13 などの軟骨基質分解酵素が誘導され、変性が進んで変形性関節症が促進されることを解明してきたが、その後の研究において健全な関節軟骨の SFZ では Notch が活性化しており、Notch を抑制すると SFZ 細胞の特性が失われることを見出した。SFZ には関節軟骨の前駆細胞が存在し、マウスにおいては数か月間をかけて深層の関節軟骨に分化していくことが近年報告された (Arthritis Rheumatol 67:1261,2015)。Notch シグナルは神経、造血、血管、体節の形成・分化に深く関わっており、各組織の未分化細胞を維持する作用が知られている。これらを総合的に考え、Notch シグナルは SFZ 特異的に活性化され、SFZ 細胞の未分化性を維持するのが本来の役割であり、誤って中間層や深層の軟骨細胞で活性化されてしまうと変形性関節症に繋がる、という新たな仮説を立て、本研究を立案した。

3. 研究の方法

本研究では、SFZ 特異的なルブリシン遺伝子 (Prg4) の発現領域で GFP-CreERT2 を発現する Prg4-GFP-CreERT2 と Cre 依存性に赤色蛍光を発色する Ai14 マウスを交配させた上で、Notch 細胞内ドメインの核内パートナー RbpJ の flox マウス、Cre 依存性に Notch 細胞内ドメインを強制発現するマウスとそれぞれ交配させ、SFZ 特異的に Notch シグナルを抑制あるいは活性化させた場合の SFZ 細胞のトラッキングと組織学的変化を解析し、Notch シグナルによる SFZ 細胞の運命決定と関節軟骨の制御機構を解明する。また Notch シグナルがどのような遺伝子を標的としているかについて、Rbpj の抗体や、SFZ 細胞において Notch で誘導される Hes/Hey ファミリー分子の抗体を用いて ChIP シーケンスを行い、強制発現系あるいは抑制系での RNA シーケンスと合わせて網羅的に解析を行う。具体的には以下のサブテーマに沿って行う。

- (1) SFZ と深層での Notch 関連分子の発現解析
- (2) SFZ 特異的 Notch 抑制マウス (Prg4-GFP-CreERT2;Ai14;Rbpj^{flox/flox}) の解析
- (3) SFZ 特異的 Notch 活性化マウス (Prg4-GFP-CreERT2;Ai14;CAG-CAT-N1ICD) の解析
- (4) 培養 SFZ 細胞を用いた Notch の機能解析
- (5) 培養 SFZ 細胞を用いた Notch の転写標的の解析

4. 研究成果

- (1) SFZ と深層での Notch 関連分子の発現解析

生後 3 ヶ月のマウス膝関節から、コラゲナーゼ処理により、軟骨表面細胞と深層細胞に取り分けた。その結果、

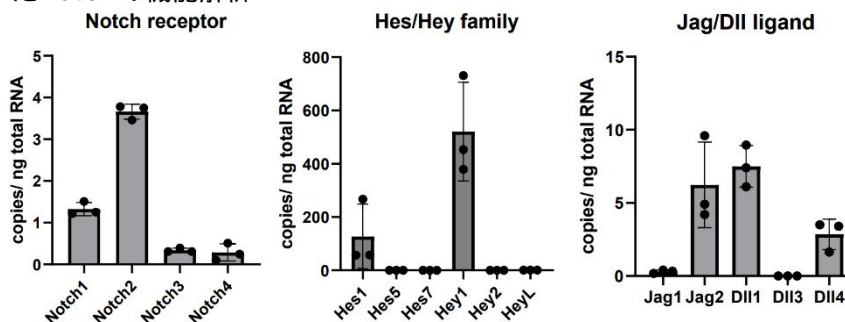


図 1

SFZ 細胞では、Notch 受容体 (Notch1-4)、Notch リガンド (Jag1, Jag2, Dll1, 3, 4)、下流転写因

子(Hey1, Hes1)が強く発現していることが分かった。(図1)

(2) SFZ 特異的 Notch 抑制マウス (Prg4-GFP-CreERT2;Ai14;Rbpjfl/fl) の解析

Prg4-GFP-CreERT2;Ai14;Rbpjfl/fl 3か月齢に Tamoxifen を投与し、SFZ 特異的に Rbpj をノックアウトし、Notch シグナルを抑制した上で、加齢による組織学的変化、外科手術による OA 進行を検証した。DMM モデルにて、OA の進行程度を組織学的に評価したところ、コントロール群と比較しノックアウト群では OA が強く進行することが分かった(図2)。また、DMM を行わずに Notch を KO した SFZ 細胞を経時的に Cell tracking した解析では、SFZ 細胞が表層にとどまらずに深層へ分布し、軟骨分化していることが明らかとなった。

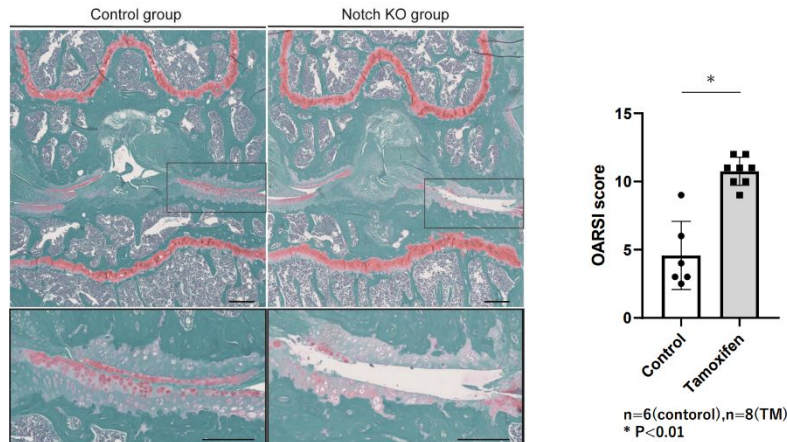


図2

(3) SFZ 特異的 Notch 活性化マウス (Prg4-GFP-CreERT2;Ai14;CAG-CAT-N1ICD) の解析

続いて、Notch の gain of function の in vivo の実験系として、Prg4-GFP-CreERT2;CAG-CAT-N1ICD マウスを作成し、上記と同様に DMM モデルによる OA の進行程度を評価した。すると、SFZ 特異的に Notch を過剰発現させたマウスでは、上記のノックアウト群と同様に OA の進行が加速することが明らかになった(図3)。

(4) 培養 SFZ 細胞を用いた Notch の機能解析

研究計画当初、培養 SFZ での実験を計画していたが、骨格形成が終了した個体から SFZ 細胞を培養することは技術的に困難であった。

そのため、Notch の loss of function 系では、Prg4-GFP-CreERT2;Ai14;Rbpjfl/fl

マウスから採取した大腿骨頭に水溶性タモキシフェンを投与することで行った。その結果、タモキシフェン投与群では、軟骨分化マーカーである、Col2a1, Sox9, Acan,

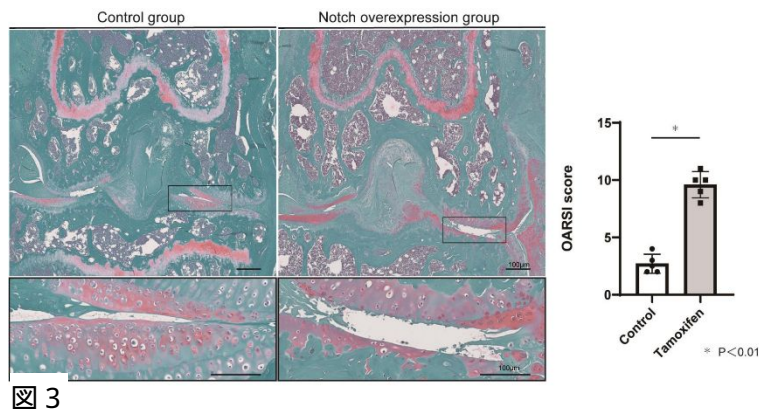


図3

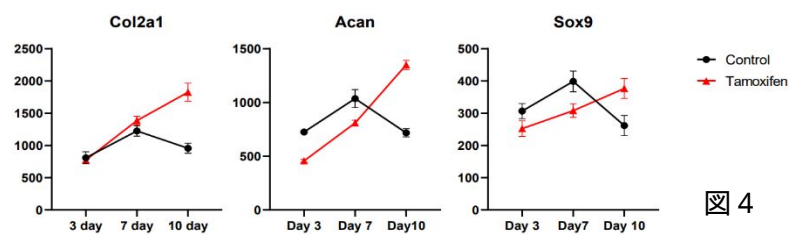


図4

Col10a1 の遺伝子発現上昇がみられた(図4)。この結果から、Notch シグナルは SFZ 細胞において、軟骨分化抑制作用を有しており、未分化性の維持に重要な役割があると考えられた。続いて、Notch の gain of function の系を作成するに当たり、軟骨細胞の細胞株である ATDC 5 細胞を使用し、研究をすすめた。本研究の仮説から、Notch シグナルは SFZ 細胞の恒常性に寄与すると考えられたため、まず Notch の下流転写因子である Hes1 と Hey1 をレトロウイルスで遺伝子導入し、Tet-on システムによる gain of function 系を確立した。この細胞を使用し、ITS による軟骨分化を行うとともに、ドキシサイクリンで強制発現を行うと、Hey1 発現系でのみ、軟骨分化が著明に抑制された。また、Hey1 強制発現により、Prg4, Creb1, Foxo1 などの遺伝子が上昇した。このことから、Notch シグナルは Prg4 遺伝子の上流にある転写因子を活性化することで、SFZ 細胞の恒常性に寄与していると考えられた。

(5) 培養 SFZ 細胞を用いた Notch の転写標的の解析

上記で作成した、Hey1 を強制発現する ATDC 5 細胞にて、現在 Chip-seq を試みている。現時点では、まだ Chip-seq を行えるだけの DNA 量が確保されないため、研究を継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5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 73
2. 論文標題 Involvement of Transient Receptor Potential Vanilloid Channel 2 in the Induction of Lubricin and Suppression of Ectopic Endochondral Ossification in Mouse Articular Cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1450
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 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 Kaneko Taizo, Horiuchi Keisuke, Chijimatsu Ryota, Mori Daisuke, Nagata Kosei, Omata Yasunori, Yano Fumiko, Inui Hiroshi, Moro Toru, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 40
2. 論文標題 Regulation of osteoarthritis development by ADAM17/Tace in articular cartilage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-021-01278-3	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 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-B signaling	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/s41598-020-62463-4	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 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 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 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 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 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kono Kenichi, Inui Hiroshi, Tomita Tetsuya, Yamazaki Takaharu, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kawaguchi Kohei, Tanaka Sakae	4. 巻 -
2. 論文標題 The higher patient-reported outcome measure group had smaller external rotation of the femur in bicruciate-stabilized total knee arthroplasty	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	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) 10.1007/s00167-021-06577-w	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 Kawaguchi Kohei, Inui Hiroshi, Taketomi Shuji, Yamagami Ryota, Kono Kenichi, Sameshima Shin, Kage Tomofumi, Tanaka Sakae	4. 巻 29
2. 論文標題 Preoperative tibiofemoral rotational alignment is a risk factor for component rotational mismatch in total knee arthroplasty	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 448 ~ 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2021.02.028	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 Inui Hiroshi, Yamagami Ryota, Kono Kenichi, Kawaguchi Kohei, Taketomi Shuji, Tanaka Sakae	4. 巻 -
2. 論文標題 Prosthetic Alignment and Clinical Outcomes of Navigation-Assisted Unicompartmental Knee Arthroplasty by an Experienced Surgeon Compared With Inexperienced Surgeons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Arthroplasty	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) 10.1016/j.arth.2021.02.053	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 Kono Kenichi, Inui Hiroshi, Tomita Tetsuya, Yamazaki Takaharu, Konda Shoji, Taketomi Shuji, Tanaka Sakae, D' Lima Darryl D.	4. 巻 11
2. 論文標題 In vivo kinematics and cruciate ligament forces in bicruciate-retaining total knee arthroplasty	5. 発行年 2021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/s41598-021-84942-y	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 岡田慶太、田中栄
2. 発表標題 O脚の診断
3. 学会等名 日本小児整形外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Okada, Hiroshi Inui, Shuji Taketomi, Nobuhiko Haga, Sakae Tanaka
2. 発表標題 Surgical management of permanent patella dislocation by Stanislavljevic procedure.
3. 学会等名 Asia Pacific Paediatric Orthopedic Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田慶太 滝川一晴 伊藤順一 田中弘志 芳賀信彦 田中栄
2. 発表標題 当院（都市部大学病院）における 乳幼児股関節二次検診の動向
3. 学会等名 日本整形外科学会
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 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 日本整形外科基礎学術集会
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 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35回日本整形外科学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>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/ 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/</p>

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	乾 洋 (Inui Hiroshi) (60583119)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	矢野 文子 (Yano Fumiko) (80529040)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (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