

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02884

研究課題名（和文）動脈管閉鎖の分子機構解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular mechanism of ductus arteriosus closure

研究代表者

南沢 享（Minamisawa, Susumu）

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：40257332

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は動脈管機能的・構造的に閉鎖する分子機序を解明し、新たな治療法を開発することを目的とした。そのために、ポリフェノールが動脈管収縮やリモデリングに及ぼす影響、転写因子NR4A1が動脈管閉鎖に果たす役割の解明、出生前後での動脈管のミトコンドリア機能特性について検討を行った。レスベラトロールでは有意に動脈管を収縮させると共に、Cox2とEP4の発現を低下させること、Nr4a1発現量は酸素化で有意に増加しNr4a1にはアルロン酸産生促進能があること、動脈管では出生後にミトコンドリア呼吸や解糖系活性が低下する可能性があること、が判明した。本研究は今後の動脈管創薬を考える上での基礎となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈管閉鎖機序を知ることは、未熟児ならびに先天性心疾患患児をはじめ、小児医療上、極めて重要な研究課題である。本研究は、これまでに十分に検討が及んでいなかった観点から、動脈管の分化・成熟に関わる分子機序を検討し、動脈を選択的かつ効果的に閉鎖させる新たな治療法の確立にむけて展開ができると考えている。未熟児・新生児医療の現場からは、PGE2合成阻害剤やPGE2製剤に代わる新たな治療法の開発が強く望まれており、本研究の意義は臨床的にも極めて大きい。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to elucidate the molecular mechanisms of functional and structural closure of ductus arteriosus and to develop new therapeutic strategies. To this end, we investigated the effects of polyphenols on ductal contraction and remodeling, the role of the transcription factor NR4A1 in ductal closure, and the mitochondrial functional characteristics of ducts before and after birth. We found that resveratrol significantly constricts ductus arteriosus and decreases the expression of Cox2 and EP4, that Nr4a1 expression is significantly increased by oxygenation and that Nr4a1 has the ability to promote hyaluronic acid production, and that mitochondrial respiration and glycolytic system activity may be decreased after birth in ductus arteriosus. The study is a key step in the future development of drugs for ductus arteriosus wound healing. This study provides a basis for future arteriolar drug discovery.

研究分野：発達循環器学

キーワード：動脈管 転写因子 内膜肥厚 メタボローム ミトコンドリア

## 1. 研究開始当初の背景

動脈管は胎生期にのみ開存し、生直後の肺呼吸の開始とともに閉鎖にむかう。生直後の血管収縮に伴う機能的な閉鎖過程を経て、血管内腔面が閉塞し、索状の線維性組織へと変化して器質的にも閉鎖する。そのため、動脈管は隣接する他の弾性大血管と異なる機能的、構造的特徴を有する。機能的特徴として重要なのは酸素やプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) に対して感受性が高いことである。一方、構造的には生理的な血管内膜肥厚や弾性線維の形成不良が認められる。血管構造の変化は、胎生後期に急速に進行し、内腔の狭小化や血管弾性の低下をきたし、出生後に収縮性刺激に曝された動脈管が、恒久的な器質的閉鎖へと進むために必須である。未熟児や先天的な動脈管開存症(PDA)では、内膜肥厚の低形成や弾性血管化など血管構造の異常が認められることが知られている。

動脈管研究は、主に機能的な血管収縮弛緩機序について生理学的・薬理的な取り組みが先行して進められてきた。その後、分子生物学的研究の進展に伴って、動脈管に特徴的な血管構造変化を生じる分子機序を解明する研究が国内外において活性化し、新たな知見が研究代表者らをはじめとして産み出されてきている。特に、動脈管で強い血管弛緩作用のある PGE<sub>2</sub> には受容体 EP4 を介して動脈管の構造変化を制御する働きも有している、という研究代表者らの発見は重要な転換点となった。さらに転写因子 TFAP2B が PDA を伴う Char 症候群の原因遺伝子であることが判明し、遺伝学的研究や遺伝子改変動物の研究から、動脈管閉鎖に関わる機構が遺伝子・分子レベルで明らかになりつつある。こうした国内外の一連の研究によって動脈管閉鎖の分子機序に関する理解がこの 10 年の間に大きく進んできている。にもかかわらず、PDA に対する薬物治療は、従来通りのまま、インドメタシンなどシクロオキシゲナーゼ(Cox)阻害剤のみで新たな薬剤は開発されていない。このように動脈管の閉鎖は胎児循環から新生児循環に変換する過程にとって極めて重要な現象であるが、その閉鎖を制御するための人為的介入方法については多くの問題点が残されており、動脈管閉鎖を制御する新たな薬剤開発が求められている。

## 2. 研究の目的

動脈管閉鎖機序を知ることは、未熟児ならびに先天性心疾患患児をはじめ、小児医療上、極めて重要な研究課題である。これまでに動脈管の分化・成熟に関わる分子機序を検討し、動脈を選択的かつ効果的に閉鎖させる新たな治療法の確立に関する研究は十分に進捗していなかった。そこで本研究では、動脈管のみが生後に閉塞し、隣接する大動脈や肺動脈が閉塞しない理由を解明し、その特性を利用して医療に活かすことを目的とした。具体的には以下の疑問点を解明することを試みた。

1. 動脈管の構造的変化を促進し、かつ動脈管特異的な血管収縮作用を有する因子(化合物)が存在するか？
2. 動脈管の特性を生み出す転写因子カスケードはどのように働いているのか？
3. 動脈管の組織代謝は他の大血管とは異なる特性を有するのか？ 異なるとするなら、エネルギー産生の主たる場であるミトコンドリアに原因があるのか？

以上の疑問点を解明するために3年間で以下の研究を実施した。

## 3. 研究の方法

- 1) 血管リモデリング促進作用を有する動脈管収縮因子(化合物)の探索

動脈管開存症の治療に使用されるCox阻害剤は動脈管収縮作用がある一方、PGE<sub>2</sub>-EP4による内膜肥厚形成を抑制する可能性がある。本研究では内膜肥厚形成を促進し、かつ選択的に動脈管収縮作用を有する因子(化合物)を見つけ出すため、先行研究において動脈管収縮作用があると考えられる物質を選別し、動脈管平滑筋細胞の増殖能、遊走能、ヒアルロン酸産生能など、動脈管リモデリングに関わる機能を計測し、器質的閉鎖に及ぼす役割を検討した。その

候補因子としてポリフェノールについて重点的に検討を行った。ポリフェノールは先行研究において、母体が大量に摂取すると胎児の動脈管が早期閉鎖をするという報告がなされているために候補因子として取り上げた。最初に母体へのポリフェノール投与が胎児の早期動脈管閉鎖を誘発するかを検討した。妊娠17日目から母体ラットにレスベラトロール(50mg/kg)を1日1回腹腔内投与し、20日目に帝王切開して、急速凍結割断法にて、動脈管断面図を記録し、Image Jにて動脈管と大動脈の直径を計測した。次いで、胎生21日のWistarラットの動脈管組織から培養平滑筋細胞を抽出して、レスベラトロールがCox2やEP4遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。

## 2) 転写因子 NR4A1 が動脈管閉鎖に果たす役割の解明

動脈管の特性のひとつに酸素反応性が高く、酸素分圧の上昇によって血管収縮が強くなることが挙げられる。しかし、酸素分圧の上昇が解剖学的閉鎖に及ぼす影響は調べられていなかった。そこで胎生21日、生後2日のWistarラットの動脈管(DA)、肺動脈(PA)、上行大動脈(AO)組織から培養平滑筋細胞(SMC)を抽出して、Agilent SurePrint G3 Rat GE 8X60K, V2 Microarrays (Agilent®)で組織の網羅的遺伝子解析を行った。d2DA/e21DA > 2.0 かつ d2PA/e21PA < -2.0(生後 DA で発現増加、PA で発現低下)した遺伝子は19個存在した。これらの遺伝子のなかで転写因子 Nr4a1 に注目し、DAにおける解剖学的閉鎖に及ぼす役割を検討した。まず、培養容器の酸素濃度を異なる3群(A群:4%で保持、B群:4%で48時間培養後に21%で2時間経過、C群:4%で48時間培養後に21%で24時間経過)に分けて培養し、RT-PCR で Nr4a1 発現量を測定した。さらにプロスタグランジン E1(PGE1)刺激下で、Nr4a1 阻害剤 DIM-C-pPhOH (c-DIM8), DIM-C-pPhCO2Me(c-DIM14)を1,5,10[μM]投与し、遺伝子発現やヒアルロン酸産生能に及ぼす影響を検討した。

## 3) 動脈管の代謝特性の解明

動脈管の酸素感受性の機序にミトコンドリアでの活性酸素の産生や ATP 消費が関与することが示唆されている。しかし、動脈管の代謝動態の特徴は十分に理解されていない。そこで、胎生21日のWistarラットを帝王切開で娩出した後に、第一呼吸をさせないで解剖した群と第一呼吸をさせた後で解剖した群とに分けて、動脈管(DA)と大動脈(AO)を摘出した。これを Agilent Technologies 社製細胞外フラックスアナライザー XFe24 を用いて、動脈管の代謝特性を明らかにすることを試みた。

# 4. 研究の結果

## 1) レスベラトロールが胎仔動脈管に及ぼす影響

妊娠17日目から母体ラットにレスベラトロール(50mg/kg)を1日1回腹腔内投与し、20日目

図1

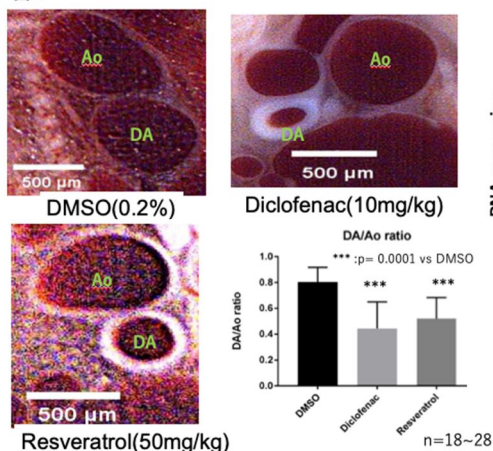
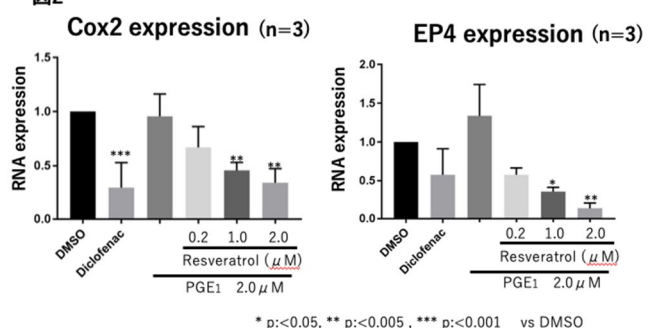


図2

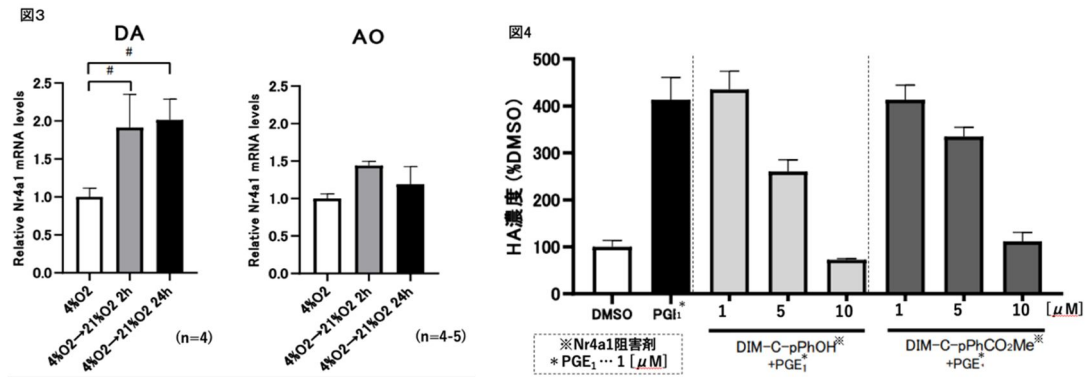


に動脈管と大動脈の直径を計測したところ、レスベラトロールでは有意に動脈管直径の減少を認めた(図1)。図中のDiclofenacは動脈管を強力に収縮させるCox阻害剤のひとつで、陽性対照として用いた。次に動脈管培養平滑筋細胞を用いて、レスベラトロールがCox1, 2や

プロスタグランジン E 受容体 EP4 の mRNA 発現に及ぼす影響を調べたところ、レスベラトロールは濃度依存的に Cox2 と EP4 の発現を低下させることが判明した(図2)。

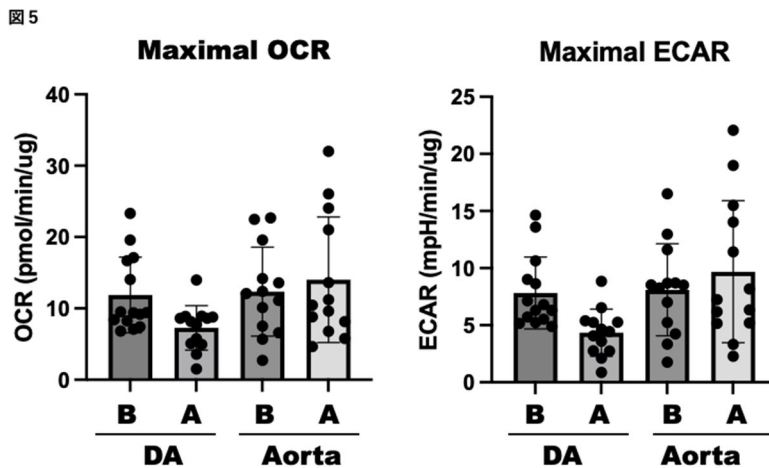
### 2) 転写因子 NR4A1 が動脈管閉鎖に果たす役割の解明

動脈管平滑筋細胞を低酸素状態(酸素濃度 4%) から正常酸素濃度(21%)に変化させると、Nr4a1 発現量は有意に増加したが、大動脈平滑筋細胞では増加を認めなかった(図3)。さらにプロスタグランジン E1(PGE1)刺激下で、Nr4a1 阻害剤 DIM-C-pPhOH (c-DIM8), DIM-C-pPhCO2Me(c-DIM14) を 1,5,10[ $\mu$ M]投与すると、濃度依存的にヒアルロン酸産生能が低下した(図4)。



### 3) 動脈管の代謝特性の解明

ラット動脈管の代謝特性を細胞外フラックス アナライザーを用いて調べたところ、動脈管では血中酸素濃度の増加が想定される呼吸の開始によって、予想に反して、ミトコンドリア呼吸及び解糖系の活性が低下した。一方、大動脈においては呼吸の開始によるミトコンドリア呼吸及び解糖系の活性への影響は認めなかった(図5、図において B は呼吸開始前、A は呼吸開始後、OCR は酸素消費速度でミトコンドリア呼吸を反映し、ECAR は細胞外酸化速度で解糖系の活性を反映しているといわれる)。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Liu Norika, Kawahira Naofumi, Nakashima Yasuhiro, Nakano Haruko, Iwase Akiyasu, Uchijima Yasunobu, Wang Mei, Wu Sean M., Minamisawa Susumu, Kurihara Hiroki, Nakano Atsushi	4. 巻 14
2. 論文標題 Notch and retinoic acid signals regulate macrophage formation from endocardium downstream of Nkx2-5	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5398-5398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-41039-6	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 該当する
1. 著者名 Parikh KS, Josyula A, Inoue T, Fukunishi T, Zhang H, Omiadze R, Shi R, Yazdi Y, Hanes J, Ensign L M, Hibino N.	4. 巻 353
2. 論文標題 Nanofiber-coated, tacrolimus-eluting sutures inhibit post-operative neointimal hyperplasia in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Control Release	6. 最初と最後の頁 96-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.11.020	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 Elliott M B, Matsushita H, Shen J, Yi J, Inoue T, Brady T, Santhanam L, Mao H, Hibino N, Gerecht S.	4. 巻 151
2. 論文標題 Off-the-shelf, heparinized small diameter vascular graft limits acute thrombogenicity in a porcine model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Biomater	6. 最初と最後の頁 134-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2022.07.061	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 Matsushita Hiroshi, Hayashi Hidenori, Nurminsky Katherine, Dunn Tyler, He Yusheng, Pitaktong Isaree, Koda Yojiro, Xu Shanxiu, Nguyen Vivian, Inoue Takahiro, Rodgers Daniel, Nelson Kevin, Johnson Jed, Hibino Narutoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Novel reinforcement of corrugated nanofiber tissue-engineered vascular graft to prevent aneurysm formation for arteriovenous shunts in an ovine model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JVS-Vascular Science	6. 最初と最後の頁 182 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvssci.2022.01.002	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 Bochimoto Hiroki, Ishihara Yo, Mohd Zin Nur Khatijah, Iwata Hiroyoshi, Kondoh Daisuke, Obara Hiromichi, Matsuno Naoto	4. 巻 28
2. 論文標題 Ultrastructural changes in porcine liver sinusoidal endothelial cells of machine perfused liver donated after cardiac death	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 2100 ~ 2111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v28.i19.2100	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 Kabir Mohammad Hazzaz Bin, Recuenco Frances Cagayat, Mohd Zin Nur Khatijah, Watanabe Nina, Fukuda Yasuhiro, Bando Hironori, Watanabe Kenichi, Bochimoto Hiroki, Xuan Xuenan, Kato Kentaro	4. 巻 16
2. 論文標題 Identification of potent anti-Cryptosporidium new drug leads by screening traditional Chinese medicines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 e10947 ~ e10947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0010947	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 Iwaki R, Matsuhisa H, Minamisawa S, Akaike T, Hoshino M, Yagi N, Morita K, Shinohara G, Kaneko Y, Yoshitake S, Takahashi M, Tsukube T, Oshima Y.	4. 巻 42
2. 論文標題 Evaluation of ductal tissue in coarctation of the aorta using X-ray phase-contrast tomography.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatr Cardiol	6. 最初と最後の頁 654-661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00246-020-02526-5	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 Yamada Y, Kusakari Y, Akaoka M, Watanabe M, Tanihata J, Nishioka N, Bochimoto H, Akaike T, Tachibana T, Minamisawa S.	4. 巻 130
2. 論文標題 Thiamine treatment preserves cardiac function against ischemia injury via maintaining mitochondrial size and ATP levels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Appl Physiol (1985)	6. 最初と最後の頁 26-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00578.2020.	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 Tanihata J, Fujii T, Baba S, Fujimoto Y, Morimoto S, Minamisawa S	4. 巻 89
2. 論文標題 Troponin T amino acid mutation ( K210) knock-in mice as a neonatal dilated cardiomyopathy model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatr Res	6. 最初と最後の頁 846-857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-020-1016-1	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22件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kogo M, Akaike T, Inoue T, Minamisawa S.
2. 発表標題 The connection between resveratrol and early closure of fetal ductus arteriosus.
3. 学会等名 FAOPS 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Seya D, Inoue T, Baba S, Akaike T, Minamisawa S.
2. 発表標題 Pitx2c-conditional knockout mice may become a useful model to elucidate the pathogenesis of post-capillary pulmonary hypertension.
3. 学会等名 FAOPS 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase A, Uchijima Y, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A
2. 発表標題 Notch and retinoic acid signals regulate macrophage formation from endocardium downstream of Nkx2-5
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Seya D, Inoue T, Baba S, Akaike T, Minamisawa S
2. 発表標題 Pitx2c-conditional knockout mice may become a useful model to elucidate the pathogenesis of post-capillary pulmonary hypertension
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Liu N, Kawahira N, Nakashima Y, Nakano H, Iwase A, Uchijima Y, Wu S, Minamisawa S, Kurihara H, Nakano A
2. 発表標題 心臓の形態形成に重要な組織マクロファージの分化機構の解明
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 南沢 享
2. 発表標題 心血管の発達生理
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 劉 孟佳、川平直史、中島康弘、中野治子、南沢 享、中野 敦 .
2. 発表標題 胎生期の心臓形態形成時に起こる内皮細胞性造血の分子制御機構の解明
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 瀬谷大貴、赤池 徹、岩瀬晃康、栗原裕基、南沢 享
2. 発表標題 出生前後におけるラット肺静脈の転写プロファイルの変化
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤池 徹、横田昂子、南沢 享 .
2. 発表標題 Nr4a1はラット動脈管においてプロスタグランジンE1が誘発する内膜肥厚を抑制した .
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 向後雅史、瀬谷大貴、井上天宏、赤池 徹、南沢 享 .
2. 発表標題 レスベラトロールの母体投与によって、胎児ラットの動脈管収縮が誘発された .
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南沢享
2. 発表標題 肺静脈の発生と血管特性の成立機序の解明 .
3. 学会等名 第33回東京循環器小児科治療Agora (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横田 昂子、赤池 徹、南沢 享
2. 発表標題 転写因子Nr4 1はヒアルロン酸産生の制御を介して動脈管の解剖学的閉鎖に寄与している可能性が示唆された
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 瀬谷大貴、赤池 徹、南沢 享
2. 発表標題 周産期におけるラット肺静脈の転写プロファイル
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 馬場俊輔、赤池 徹、暮地本宙己、新莊聡子、南沢 享
2. 発表標題 心房特異的Pitx2cの過剰発現は洞房結節機能を低下させ心房性不整脈を増加させる
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 山口裕也、谷端 淳、馬場俊輔、森本幸生、南沢 享
2. 発表標題 野生型トロポニンT過剰発現はトロポニンT変異型拡張型心筋症を部分的に改善する
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 竹尾 真、草刈洋一郎、西岡成知、Mohd Zin Nur Khatijah、暮地本宙己、南沢 享
2. 発表標題 5分間の過伸展後も心筋の発生張力は保持され、弛緩時間は短縮する
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 Mohd Zin Nur Khatijah、暮地本宙己、南沢 享
2. 発表標題 ラット肺動脈絞扼モデルの右室心筋におけるミトコンドリアの微細構造変化
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 Yokota T, Akaike T, Minamisawa S.
2. 発表標題 Nr4 1, Kcne3 and Dgkg are Identified as an Oxygen-sensitive Gene in the Ductus Arteriosus
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横田昂子、赤池 徹、南沢 享
2. 発表標題 転写因子Nr4 1は酸素応答性に発現が増加し、ラット動脈管の解剖学的閉鎖を促進する可能性がある
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Baba S, Akaike T, Bochimoto H, Shinjo S, Minamisawa S.
2. 発表標題 Atrial cardiomyocyte-specific Pitx2c overexpression induced atrial arrhythmias with altered calcium handling
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 暮地本宙己、Mohd Zin Nur Khatijah、近藤大輔、南沢 享
2. 発表標題 宇宙の微小重力環境がマウス胃組織に与える影響の形態学的解析
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 谷端 淳、藤井輝之、馬場俊輔、藤本義隆、森本幸生、南沢 享
2. 発表標題 トロポニンTにアミノ酸変異 ( K210) を有するノックインマウスは新生児拡張型心筋症の良いモデル動物である
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
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	井上 天宏  (Inoue Takahiro)  (00349557)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教   (32651)	

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	赤池 徹  (Akaike Toru)  (20647101)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授    (32651)	
研究分担者	暮地本 宙己  (Bochimoto Hiroki)  (60632841)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師    (32651)	

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