

令和 6 年 6 月 22 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08939

研究課題名(和文) ヒト単球の凝固活性小胞発生に及ぼすSOD3の分子薬理的機構の解析

研究課題名(英文) Mechanisms of SOD3 in the shedding of procoagulant vesicles from human monocytes

研究代表者

西岡 慧 (Nishioka, Akira)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・医師

研究者番号：60755544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト単球由来細胞(THP-1)が低温曝露によって組織因子(TF)を含む小胞を放出する分子機構を解析した。24時間の低温曝露後、細胞を洗浄し、復温後に採取された上清中のTF活性は対照群と比較して高かった。このことから上清中のTFは細胞障害による漏出ではなく、細胞洗浄などの刺激によって能動的に放出されたと考えられる。低温曝露によりTHP-1細胞内への細胞外カルシウムの流入が引き起こされ、これがNADPHオキシダーゼの細胞質成分を細胞膜へ動員し、そこで発生したスーパーオキシドがTF放出を促進したと考えられた。また細胞外に添加したSODは低温曝露によるTF放出を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内でSOD3として存在する細胞外SODの病態生理学的役割は明らかにされていない。今回の研究成果ならびに過去にわれわれが行った研究により、複数の刺激経路がヒト単球系細胞のNADPHオキシダーゼ(NOX)を活性化し、組織因子(TF)の放出を引き起こすことが明らかとなった。またNOXにより細胞外に放出されるスーパーオキシドが、TF活性を持つ小胞を細胞から切り出す責任活性酸素種であることも示された。単球による血液凝固亢進作用は静脈系血栓の増大に関与すると考えられるため、本研究で得られた知見は、静脈血栓塞栓症の発生を制御するための薬理的介入法を新たに提案するための重要な手がかりとなるだろう。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the molecular mechanism by which tissue factor (TF)-bearing procoagulant vesicles were shed from human monocytic cells (THP-1) exposed to cold. After 24-hour exposure to cold, TF activity in the supernatant collected after rewarming of cells following cell lavage was significantly higher compared to the control. This suggests that the TF in the supernatant was not leaked from the cells due to apoptotic cell damage but was released in response to stimuli such as cell lavage or centrifugation. It is considered that exposing THP-1 to cold induced the calcium influx through cell membrane, which in turn induced the translocation of the cytoplasmic components of NADPH oxidase to the cell membrane to activate the latter enzyme. The superoxide generated from NADPH oxidase induced the release of TF. The extracellular addition of SOD inhibited the cold-induced release of TF.

研究分野：Anesthesiology

キーワード：単球 組織因子 アポトーシス 凝固活性小胞 スーパーオキシド NADPHオキシダーゼ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

われわれの研究グループでは周術期の生命予後に大きな影響を与える静脈血栓塞栓症の病態分子薬理的解析を継続しており、白血球なかでも循環血液中の単球が発生する凝固活性小胞 (procoagulant vesicle) の発生メカニズムについて解析を続けている。単球は血液中を循環しているにも関わらず血液凝固の外因系開始起点である組織因子 (tissue factor, TF) を発現する機能を持ち、病態生理学的な刺激を受けて TF を豊富に含んだ凝固活性小胞を発生する。われわれは 2017 年に報告した論文において、単球がもつ NADPH オキシダーゼ (NADPH oxidase, NOX) 活性の増加は、単球からの凝固活性小胞の放出を増加することを示した。このとき、NOX 活性を抑制する試薬を用いることで凝固活性小胞の発生は抑制されたが、同様にスーパーオキシドディスムターゼ (superoxide dismutase, SOD) を添加することでも凝固活性小胞の発生が抑えられることを確認した [1]。

NOX にはいくつかのアイソフォームが知られており、単球は NOX2 を発現する機能を有している。活性型の NOX2 は細胞膜表面から細胞外に向けてスーパーオキシドを放出する分子構造となっている [2]。またスーパーオキシドは陰イオン体であるため細胞外に放出された場合、容易に細胞内に入り込むことができない。すなわち単球から放出されるスーパーオキシドが過酸化水素やヒドロキシラジカルへと変化せず、スーパーオキシドのままの状態で作作用する場合、細胞外で作用すると考えられる。さきほど紹介したわれわれの過去の報告 [1] で細胞外に添加した SOD が TF 活性をもつ小胞の発生を抑制している。SOD は分子量が 32.5 kD であることを考えると SOD が細胞外で作用したとの概念を強く支持する。

SOD にはいくつかのアイソフォームが存在することが知られており、細胞外にも SOD3 が発現していることが知られている。しかしながら細胞内に発現する SOD1 や SOD2 と異なり、SOD3 には明らかな生理学的有用性が見つかっていない。われわれが報告した上記の細胞外 SOD 添加による単球由来凝固活性小胞発生に対する抑制作用は SOD3 の生理学的な役割を新たに示すことになると考えられる。

2. 研究の目的

本研究課題の分担研究者は、別の研究課題 (20K09234) において、ヒト単球系細胞 THP-1 の低温曝露 (4°C) がアポトーシスを惹起することを報告し、同時に TF 活性を有する小胞の細胞外への放出が増加することを確認した。また低温曝露による TF 活性小胞の放出は SOD によって抑制されることも報告している。しかしこの TF 活性小胞の放出が、低温曝露による細胞障害によって細胞から漏出しているのか、あるいは何らかの分子機構によって能動的に放出されているのかは不明である。低温曝露による TF 活性小胞の放出にかかる分子機構を解析し、細胞外 SOD のそれへの効果を確認することを本研究課題の目的とした。

3. 研究の方法

ヒト単球系細胞として樹立細胞株 THP-1 を使用した [1]。細胞濃度を調整した後、実験操作手順に従って細胞を低温環境に曝露した (図 1)。THP-1 細胞浮遊液を試料としたアポトーシス発生や凝固活性小胞発生に関する評価はフローサイトメトリーを利用した [1]。細胞浮遊液上清中の TF 活性測定は Human Tissue Factor Chromogenic Activity Kit (AssayPro, MO, USA) を使用し施行した。

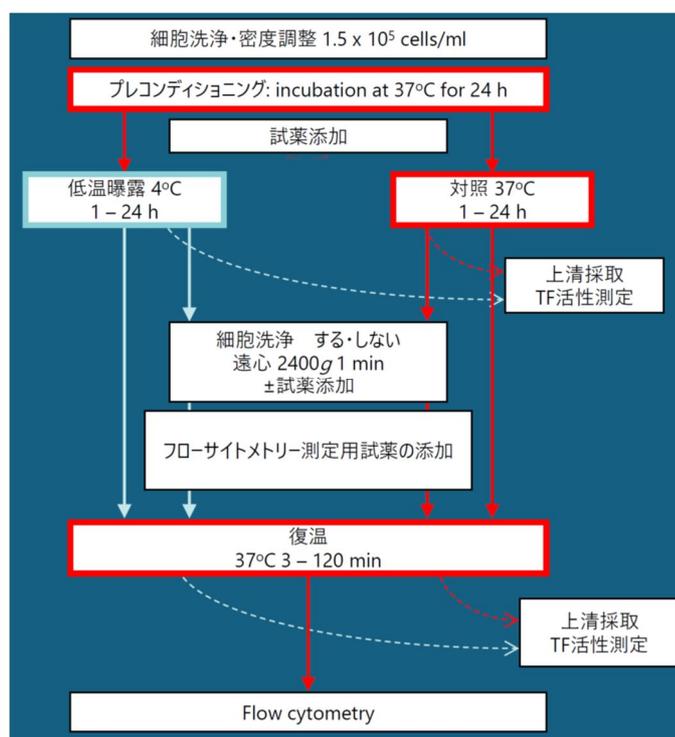


図 1. 実験操作手順

4. 研究成果

【低温曝露後の復温によるヒト単球系細胞の TF 放出】

一定時間低温に曝露した THP-1 の上清を採取し TF 活性を測定した。低温曝露された細胞上清中の TF 活性は、4 時間まで対照 (37°C 加温を継続した細胞群) よりも低かった。8 時間以上の低温曝露では上清中に TF の蓄積が対照より増加し、24 時間後には 2 倍以上となった。SOD やカタラーゼは上清中の TF 活性の増加すなわち THP-1 の TF 放出を抑制した。フローサイトメトリーにより、TF 活性は正常細胞より小さく 1 μm より大きな小胞上に存在することが確認された。また TF 活性を持つ小胞はホスファチジルセリンを発現したアポトーシス小胞とは独立していた。

THP-1 上清中の TF レベルが対照より増加したタイミング (>8 時間) は、低温曝露によるアポトーシス誘導に要する時間と一致していた。しかしこの TF 活性小胞の放出が、低温曝露による細胞障害によって細胞から漏出しているのか、あるいは何らかの分子機構によって能動的に放出されているのかは不明である。そこで、低温曝露による TF 放出がアポトーシスにともない細胞から漏出した結果であるのかどうかを評価するため、細胞を遠心洗浄した後、細胞を復温 (37°C 加温) し、1 時間後あるいは 2 時間後の上清中 TF 活性を測定した。24 時間の低温曝露後の復温 1 時間または 2 時間後に収集された上清中の TF 活性は、対照と比較して有意に高かった。洗浄後 2 時間の TF 蓄積は 1 時間後より有意に高くはなかった。これは TF が細胞洗浄や遠心操作などの特定の刺激によって短時間に放出されていることを示唆している。

細胞浮遊液に SOD (1500 U/ml) を添加すると、24 時間の低温曝露後の細胞洗浄および再加温により上清中に放出された TF が、SOD なしの細胞と比較して有意に減少した。SOD の代わりに EDTA を添加すると、同じ条件での TF 放出がさらに抑制された。EDTA を含む培地中の TF 放出は、対照 THP-1 の TF 放出より有意に低かった。SOD の代わりにカタラーゼを使用した場合、TF 放出に有意な影響はなかった。これらの結果を総合すると、実験操作などの特定の再現性のある刺激によって惹起された THP-1 の迅速な TF 放出には、細胞膜を通過する細胞外カルシウム流入が関与している。低温曝露は TF 放出を増強し、SOD がカルシウムキレート剤なしでもこの増強を抑制することから、スーパーオキシドが TF 活性小胞を放出する直接の要因であることが確認された。

【ウェスタンブロッティング】

今回の研究課題における主要な発見は、THP-1 を低温に曝露することで増加する TF 放出を SOD が抑制したことである。SOD はスーパーオキシドから過酸化水素の生成を促進する酵素であるため、低温曝露後の TF 放出に関与する活性酸素種は過酸化水素ではなくスーパーオキシドであると考えられる。本研究で使用された SOD は 16.3 kDa のタンパク質のホモ二量体であることから、細胞浮遊液に加えられた SOD は細胞外に局在したと考えられる。単球は細胞膜の脂質二重層に NOX ファミリーのひとつ gp91phox (NOX2) を発現している [2]。NOX はこのタンパク質と p22phox からなるヘテロ二量体で、どちらも細胞膜に局在する。gp91phox 自体の分子構造は、細胞膜の内側の層で NADPH から電子を受け取り、これを外側の層の酸素分子に転送するように設計されており、結果として細胞表面でスーパーオキシドを生成する [2]。

しかし、gp91phox を NOX として機能させるためには、p67phox, p47phox, p40phox, および低分子量 G タンパク質 RAC などの細胞質成分が細胞膜の gp91phox または p22phox に結合する必要がある。これらの中で、p67phox は gp91phox のフラボタンパク質ドメインと相互作用するドメインを含んでおり、NOX の活性化に不可欠である。このタンパク質は細胞質で p47phox および p40phox と常に結合している。p67phox とは異なり、p47phox はそのタンデム SH3 ドメインが p22phox と結合するのを阻害するように折りたたまれている。p47phox の自己阻害領域のリン酸化は構造変化を引き起こし、SH3 ドメインを開く。この変化は p47phox の細胞膜へのリクルートを促進し、p67phox による gp91phox の活性化につながる。したがって p47phox の自己阻害領域のリン酸化は、細胞質成分を NOX に動員する上で重要な役割を果たす [2,3]。細胞質カルシウム濃度の上昇が p47phox のリン酸化に必要であり [4-6]、細胞膜のカルシウム流入を薬理的に阻害すると p47phox のリン酸化が抑制できることが報告されている [6]。

今回、ウェスタンブロッティングによる観察を行ったところ、24 時間の低温曝露後の THP-1 の細胞膜分画における p22phox の発現が、曝露しなかった細胞の約 30% まで減少することが観察された。低温曝露した細胞浮遊液に SOD (1500 ユニット/ml) を添加すると、SOD なしの場合と比較して p22phox の発現が 3 倍増加した。SOD の代わりにカタラーゼまたは EDTA を添加した場合、発現はそれぞれ 3 倍または 5 倍増加した。

低温に曝露した THP-1 細胞の細胞膜分画における p22phox に対する p47phox の相対発現は、曝露しなかった細胞の相対発現よりも有意に高かった。SOD, カタラーゼ, EDTA の存在下での

p47phox 相対発現をこれらの試薬なしの場合と比較した。EDTA は p47phox の細胞膜への動員を強力に阻害し、Okuyama らの先行研究[6]の知見と一致した。われわれの結果では、SOD が細胞内コンポーネントの細胞膜への動員を部分的に抑制したが、カタラーゼは関与しなかった。今回確認された現象（ヒト単球系細胞による TF 活性小胞の放出に NOX が産生するスーパーオキシドが関与すること）については過去に報告されておらず、その分子機構を解明するにはさらなる研究が必要である。

【細胞膜分画の NOX 活性】

細胞膜分画中の NOX 活性は、NADPH の存在下でのシトクロム c の還元を測定することで評価した。低温に曝露された THP-1 細胞からの TF 放出に対する抗酸化物質の抑制効果を示したわれわれの観察に基づく予想に反して、24 時間低温曝露された THP-1 の細胞溶解液中の NOX 活性は、曝露されていない THP-1 細胞のそれよりも有意に低かった。しかし、これらの結果は低温に曝露された THP-1 細胞の細胞膜分画中の p22phox の減少によって影響を受けていると考えられる。本研究で得られた知見と NOX 活性化に関する既存の文献より得られた知見を総合すると、THP-1 細胞を低温に曝露することで、細胞膜を通じたカルシウム流入が引き起こされ、これが p47phox の構造変化と NOX の細胞質成分の細胞膜への動員につながることを示唆された。細胞膜分画中のタンパク質量で調整された全体的なスーパーオキシドの生成は減少したが、NOX 周辺のスーパーオキシド放出は増加していたと考えられた。

細胞浮遊液に SOD を添加すると、NOX 活性が有意に抑制され、SOD 濃度を 3000 ユニット/ml まで増加させても 1500 ユニット/ml と比較して有意な変化は見られなかった。これは、本研究で使用された SOD 濃度（1500 ユニット/ml）が細胞外空間のスーパーオキシドを消去するのに十分であり、SOD がスーパーオキシドのスキャベンジャーとして機能したことを支持している。さらに、カタラーゼ（300 U/ml）を添加しても、カタラーゼが存在しない場合と比較して NOX 活性に有意な変化は見られず、THP-1 細胞における NOX からのスーパーオキシド生成がカタラーゼによって影響を受けなかったことが確認できた。

【遺伝子発現レベル】

24 時間低温曝露した THP-1 細胞から抽出した total RNA 中の p22phox、p67phox、および gp91phox の mRNA レベルは、37 でインキュベートした時間一致のコントロールと比較して有意に高かった。しかし、低温に曝露した THP-1 細胞の p47phox の mRNA レベルは、曝露されていない細胞よりも有意に低かった。これらの mRNA の発現は、低温に曝露した THP-1 の細胞浮遊液に SOD やカタラーゼ、EDTA を添加しても影響を受けなかった。低温に曝露した THP-1 から抽出した total RNA における TF の mRNA レベルは、曝露されていない細胞のそれよりも有意に高かった。SOD は TF の mRNA 発現を増加させたが、EDTA は減少させた。カタラーゼは mRNA 発現に影響を与えなかった。

p22phox、p47phox、p67phox、および gp91phox を含む NOX 成分の mRNA レベルは、TNF- α などの急性炎症性サイトカインによって転写因子 NF- κ B の活性化を通じて増加することが知られている [7,8]。本研究からは、THP-1 を低温に曝露することが急性炎症性サイトカインの増加を引き起こしたかどうかは不明だが、過酸化水素は TNF- α 刺激とは独立して NF- κ B を活性化することが報告されている [9]。TF 遺伝子発現もまた、NOX の活性化によって増加すると報告されている [10]。これらの報告は、低温に曝露した THP-1 における上記の遺伝子発現の増加を支持するものである。ただし、低温曝露中の細胞質成分の細胞膜動員による NOX の活性化が TF の放出を単独で説明できるため、遺伝子発現の変化が低温に曝露された THP-1 細胞からの TF 放出に影響を与えたかどうかは不明である。

【本研究課題で得られた知見と課題】

生体内で SOD3 として存在する細胞外 SOD の病態生理学的役割は、まだ明らかにされていない。今回の研究成果ならびに過去にわれわれが行った研究[1]により、少なくとも二つの異なる刺激がヒト単球系細胞において NOX を活性化し、TF 放出を惹起することが明らかとなった。また NOX により細胞外に放出されるスーパーオキシドそのものが、TF 活性をもつ小胞の細胞からの切り出しの責任活性酸素種であることも明らかとなった。単球による血液凝固亢進作用は静脈系血栓の増大に関与すると考えられるため、本研究課題で得られた知見は静脈系血栓症の発生を制御するための薬理的介入法を新たに提案するための重要な手がかりとなるだろう。

引用文献

1. Azma T, Ogawa S, Nishioka A, Kinoshita H, Kawahito S, Nagasaka H, Matsumoto N. Involvement of superoxide generated by NADPH oxidase in the shedding of procoagulant vesicles from human monocytic cells exposed to bupivacaine. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Oct;44(3):341-354. doi: 10.1007/s11239-017-1531-z. PMID: 28819812.
2. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol*. 2004 Mar;4(3):181-9. doi: 10.1038/nri1312. PMID: 15039755.

3. Hordijk PL. Regulation of NADPH oxidases: the role of Rac proteins. *Circ Res.* 2006 Mar 3;98(4):453-62. doi: 10.1161/01.RES.0000204727.46710.5e. PMID: 16514078.
4. Zhou H, Duncan RF, Robison TW, Gao L, Forman HJ. Ca(2+)-dependent p47phox translocation in hydroperoxide modulation of the alveolar macrophage respiratory burst. *Am J Physiol.* 1997 Nov;273(5):L1042-7. doi: 10.1152/ajplung.1997.273.5.L1042. PMID: 9374733.
5. Dusi S, Della Bianca V, Grzeskowiak M, Rossi F. Relationship between phosphorylation and translocation to the plasma membrane of p47phox and p67phox and activation of the NADPH oxidase in normal and Ca(2+)-depleted human neutrophils. *Biochem J.* 1993 Feb 15;290 (Pt 1)(Pt 1):173-8. doi: 10.1042/bj2900173. PMID: 8439286; PMCID: PMC1132398.
6. Okuyama M, Kambayashi J, Sakon M, Kawasaki T, Monden M. PGI2 analogue, sodium beraprost, suppresses superoxide generation in human neutrophils by inhibiting p47phox phosphorylation. *Life Sci.* 1995;57(11):1051-9. doi: 10.1016/0024-3205(95)02050-s. PMID: 7658912.
7. Manea A, Manea SA, Gafencu AV, Raicu M. Regulation of NADPH oxidase subunit p22(phox) by NF-kB in human aortic smooth muscle cells. *Arch Physiol Biochem.* 2007 Oct-Dec;113(4-5):163-72. doi: 10.1080/13813450701531235. PMID: 18158642.
8. Gauss KA, Nelson-Overton LK, Siemsen DW, Gao Y, DeLeo FR, Quinn MT. Role of NF-kappaB in transcriptional regulation of the phagocyte NADPH oxidase by tumor necrosis factor-alpha. *J Leukoc Biol.* 2007 Sep;82(3):729-41. doi: 10.1189/jlb.1206735. Epub 2007 May 31. PMID: 17537988.
9. Takada Y, Mukhopadhyay A, Kundu GC, Mahabeleshwar GH, Singh S, Aggarwal BB. Hydrogen peroxide activates NF-kappa B through tyrosine phosphorylation of I kappa B alpha and serine phosphorylation of p65: evidence for the involvement of I kappa B alpha kinase and Syk protein-tyrosine kinase. *J Biol Chem.* 2003 Jun 27;278(26):24233-41. doi: 10.1074/jbc.M212389200. Epub 2003 Apr 23. PMID: 12711606.
10. Prinz N, Clemens N, Canisius A, Lackner KJ. Endosomal NADPH-oxidase is critical for induction of the tissue factor gene in monocytes and endothelial cells. Lessons from the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2013 Mar;109(3):525-31. doi: 10.1160/TH12-06-0421. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23328933.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 東俊晴, 吉田昌弘, 西岡慧, 木村麻衣子
2. 発表標題 電気けいれん療法施行患者の鼻腔ぬぐい液によるSARS-COV-2に対する目視法loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 判定の偽陽性率に関する検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西岡慧, 東俊晴, 三尾寧
2. 発表標題 ヒト単球系細胞の低温曝露がNADPH オキシダーゼ活性と凝固活性小胞発生に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Azma T, Nishioka A, Kimura M
2. 発表標題 Multiplex assay for the production of cytokine/chemokine from human monocytic cells exposed to the pulsed radiofrequency electric field
3. 学会等名 The 39th Annual European Society of Regional Anesthesia Congress
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東俊晴, 西岡慧, 木村麻衣子
2. 発表標題 パルスラジオ波に関連する温熱効果の エンドルフィン前駆物質発現に及ぼす影響
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第56回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東俊晴
2. 発表標題 ペインクリニック専門医による内服処方の方
3. 学会等名 Pain Management Forum
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東俊晴
2. 発表標題 良い症例報告を書こう 査読者の立場からの提言 : 新規性と独立した文献的価値の構築
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第27 回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Azma T, Nishioka A, Kimura M, Nagasaka H
2. 発表標題 Effects of pulsed radiofrequency current and thermal condition on the expression of precursor for β -endorphin in human monocytic cells
3. 学会等名 International Association for the Study of Pain World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東俊晴, 西岡慧, 吉田昌弘, 木村麻衣子, 三尾寧
2. 発表標題 ヒト単球系細胞のトロンビン受容体刺激により惹起される組織因子放出に対するアプレピタント の影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第70回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西岡慧, 東俊晴, 三尾寧
2. 発表標題 ヒト単球系細胞の低温曝露により惹起される組織因子あるいはホスファチジルセリン陽性小胞発生に対する細胞外カルシウムイオンの影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第70回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西岡 慧, 東 俊晴, 三尾 寧
2. 発表標題 ヒト単球系細胞の低温曝露がNADPHオキシダーゼ活性と凝固活性小胞発生に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東 俊晴, 吉田昌弘, 西岡 慧, 木村麻衣子
2. 発表標題 電気けいれん療法施行患者の鼻腔ぬぐい液によるSARS-COV-2に対する目視法loop-mediated isothermal amplification (LAMP)判定の偽陽性率に関する検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東 俊晴, 坂元 枝里子, 西岡 慧, 木村 麻衣子
2. 発表標題 単球由来凝固活性小胞発生はトロンピン受容体活性化により惹起されニューロキニン1受容体経路が修飾する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西岡 慧, 東 俊晴, 三尾 寧
2. 発表標題 カルシウムイオノフォアA23187によるヒト単球系細胞のアポトーシス小胞発生に対する細胞外SODの影響の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村 麻衣子, 東 俊晴, 西岡 慧
2. 発表標題 COVID-19流行期間中の電気痙攣療法施行患者の管理法の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西岡 慧, 木村 麻衣子, 東 俊晴
2. 発表標題 食餌性内臓痛に対する繰り返し持続ラジオ波熱凝固による片側内臓神経ブロックの効果についての検討
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第55回学術集会
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	木村 麻衣子 (Kimura Maiko) (50817301)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・医師 (82610)	

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	東 俊晴 (Azma Toshiharu) (60284197)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・医師 (82610)	

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