

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02932

研究課題名(和文)メカニカルストレス病の原因遺伝子の同定

研究課題名(英文)Identification of the genes for mechanical stress diseases

研究代表者

池川 志郎 (Ikegawa, Shiro)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：30272496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：1. 以下のメカニカルストレス病の原因遺伝子を世界で始めて発見した。
(1)異骨性骨硬化症の第二の(注：異骨性骨硬化症には遺伝的異質性があり、複数の原因遺伝子が存在する)原因遺伝子、TNFRSF11A、(2)異骨性骨硬化症の第3の原因遺伝子CSF1R、(3)Ikegawa型頭蓋管状骨異形成症の原因遺伝子TMEM53
2. 以下の疾患を世界で初めて報告し、その疾患概念を確立した。
(1) BANDDOS (brain abnormalities, neurodegeneration, and dysosteosclerosis)、(2) Ikegawa型頭蓋管状骨異形成症

研究成果の学術的意義や社会的意義

単一遺伝子性メカニカルストレス病の分子病態の解明は、運動器common diseaseの病因・分子病態の解明、新規創薬ターゲットの発見の突破口にもなりうる。単一遺伝子性と多因子遺伝性のメカニカルストレス病を総合的に解析することには医学研究上大きなメリットがある。また、メカニカルストレス病の多様な表現型、罹患組織からして、その原因遺伝子は多岐にわたり、かつそれらは相互に関連し、影響を及ぼしあう複雑なネットワークを形成すると考えられる。よって、メカニカルストレス原因遺伝子群をひとつのシステムとして捕え、関連する疾患を包括的、系統的に解析することで、研究を加速させることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：We discovered the disease genes for the following mechanical stress diseases first in the world. (1) TNFRSF11A (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11A) in Dysosteosclerosis. (2) CSF1R (colony-stimulating factor 1 receptor) in Dysosteosclerosis. (3) TMEM53 (transmembrane protein 53) in Craniotubular dysplasia, Ikegawa type
We reported the following mechanical stress diseases first in the world and established their disease entities. (1) BANDDOS. (2) Craniotubular dysplasia, Ikegawa type

研究分野：整形外科学

キーワード：メカニカルストレス病 原因遺伝子 骨系統疾患 骨硬化症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動器は骨・軟骨・靭帯・腱など多様な組織で構成され、外界からのメカニカルストレスを鋭敏に感知し、そのストレスに応じてその強度を調節・改変している。このメカニカルストレスの受容・制御・応答のシステム(メカニカルストレス・システム)は、生体の構造の維持、効率的な移動能の確保のために必須である。しかし、その内容については、不明の点が多い。特に、ヒトにおいては、ほとんど謎であると言っても過言ではない。二足歩行という特殊な運動形態をとるヒトでは、そのシステムは、他の生物とはかなり異なったものであることは容易に想像出来る。

システムの構成・構造、機能を理解する方法の一つに、現実起きたシステムの異常の異常点を発見し、その結果を検証する方法がある。ヒトではシステム異常は『疾患』として表現される。骨系統疾患や結合組織疾患など運動器に系統的な異常を持つ疾患群の中には、骨形成不全症、大理石骨病、Ehlers-Danlos 症候群など、運動器を構成する組織・器官の力学的強度の異常な低下、もしくは上昇を特徴とする疾患が多数存在する。これらは、メカニカルストレス・システムの異常により発症する疾患、すなわちメカニカルストレス病と考えられる。

これらメカニカルストレス病の多くは単一遺伝子の異常に起因する(単一遺伝子性)。そのほとんどは、極めて希な疾患(rare disease)で、目下、有効な診断・治療法がない難病である。一方で、骨関節疾患、整形外科領域には、変形性関節症、骨粗鬆症、椎間板ヘルニア等、疾患の発症・進展にメカニカルストレスが大きく関与すると考えられている生活習慣病/コモンディーズ(common disease)が多数存在する。これらには、複数の遺伝子の総合的な異常が根底に存在する(多因子遺伝性)と考えられる。これらメカニカルストレス病によって示される、システムの異常点(=原因遺伝子)は、ヒトのメカニカルストレス・システムの研究の良い出発点となると期待出来る。実際、骨軟骨代謝学、骨格生物学は、鎖骨頭蓋骨異形成症(cleidocranial dysplasia)の原因遺伝子 RUNX2 の発見、屈曲肢異形成症の(campomelic dysplasia)原因遺伝子 SOX9 の発見により爆発的に進展した。

近年のヒトゲノムプロジェクトを基盤とするゲノム医学の急速な進歩により、単一遺伝子性、多因子遺伝性どちらの疾患についても、ゲノム解析により原因遺伝子を見ることが可能となった。単一遺伝子性疾患においては、次世代シーケンサーを用いた包括的なシーケンス解)等により、様々なカテゴリーの疾患で、原因遺伝子が続々と発見されている。多因子遺伝性疾患においては、全ゲノム相関解析により、変形性関節症における aspirin (Kizawa *et al.* Nat Genet. 2005)を初め、いくつかの疾患感受性遺伝子が発見されている。遺伝子をどう取るかは、既に現在の学術上の課題ではない。課題は、如何に効率的に、確実に遺伝子を取り、それを遺

伝子機能の理解に繋げて行くかにある。その一つの解答は、個々に疾患・遺伝子を研究するのではなく、疾患群・遺伝子群として、システムとして研究して行く所にある。

2．研究の目的

運動器には、骨粗鬆症、変形性関節症など一般人に見られる発生頻度の極めて高い疾患、いわゆる common disease が多数存在する。単一遺伝子性メカニカルストレス病は、これら運動器の common disease の極形である。例えば、周産期から骨量が減少し、軽度のメカニカルストレスで骨折を繰り返す骨形成不全症は、骨粗鬆症の重症型であると言える。よって、単一遺伝子性メカニカルストレス病の研究を通じて、これら運動器 common disease = 多因子遺伝性メカニカルストレス病の病態の解明が期待できる。実際、申請者は、マウスとヒトで関節の形成障害を起こす単一遺伝子病の原因遺伝子 *GDF5* (Masuya *et al.* Hum Mol Genet. 2007)が、メカニカルストレスによる関節軟骨の減少に起因する変形性関節症の疾患感受性遺伝子であること (Miyamoto *et al.* Nat Genet. 2007)、II 型コラーゲンの遺伝子変異が、メカニカルストレスにより大腿骨の圧壊を生じる大腿骨骨頭壊死症を起こすこと (Miyamoto *et al.* Hum Genet. 2008) を発見している。

本研究の目的は、全エキソーム解析 (Whole Exome Sequence: WES)、全ゲノム解析 (Whole Genome Sequence: WGS)などの次世代シーケンス解析を中心とする大規模ゲノム解析により、メカニカルストレス病の原因遺伝子を同定し、その分子病態を解明することである。単一遺伝子性と多因子遺伝性のヒト疾患を統合して解析する点が、本研究の特徴である。単一遺伝子性メカニカルストレス病の原因遺伝子(疾患遺伝子)、及びその変異の機能解析、遺伝子ネットワークの解析を通じて、その分子病態を解明すると共に、対応する多因子遺伝性メカニカルストレス病の原因遺伝子(疾患感受性遺伝子)とその分子病態の解明に挑む。

3．研究の方法

(1) 単一遺伝子性メカニカルストレス病の原因遺伝子(疾患遺伝子)の同定

これまでに築き上げて来た内外の医師、臨床・基礎研究者とのネットワークを基盤に単一遺伝子性メカニカルストレス病の患者検体を収集・整理し、次世代シーケンス拠点と協力して、大規模ゲノムシーケンス解析(全エキソーム解析、全ゲノム解析)を行ない、原因遺伝子を同定する。シーケンス解析は、これまで研究室が行ってきた方法 (Wang *et al.* PLoS ONE 2016; Guo *et al.* J Hum Genet 2017) に準じる。

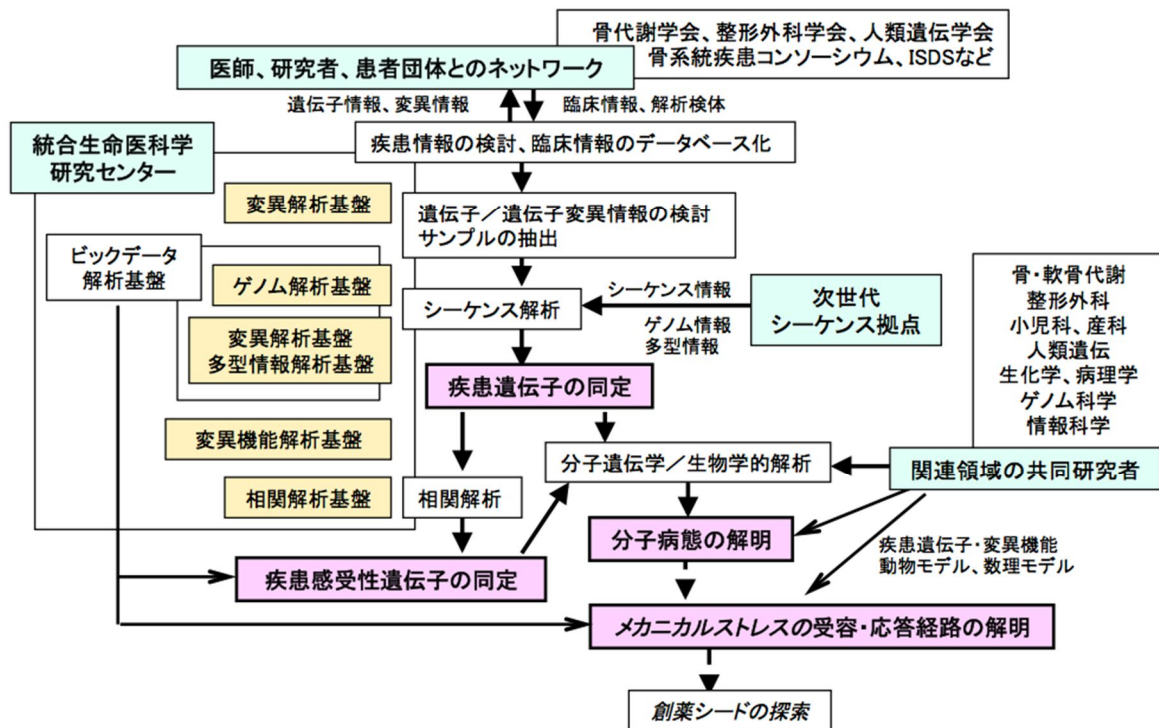
(2) 多因子遺伝性メカニカルストレス病の原因遺伝子(疾患感受性遺伝子)の同定

原因遺伝子が同定できた単一遺伝子性メカニカルストレス病の表現型、遺伝子のシグナル、ネットワークの *in silico* 解析等により、対応する多因子性メカニカルストレス病を検索し、相関解析等のゲノム解析でその原因遺伝子を同定する。相関解析は、これまで研究室が行ってきた方法 (Takahashi *et al.* Nat Genet 2011; Nakajima *et al.* Nat Genet 2014) に準じる。

(3) メカニカルストレス病の遺伝子 (疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子) とその遺伝子変異の機能解析を通じた分子病態の解明

主催する研究室のスタッフと共に、発見した遺伝子遺伝子とその変異の機能を、*in vitro* の分子遺伝学・生物学的解析、並びにモデル動物 (ゼブラフィッシュ、マウス) の解析により解明する。さらに理研の持つゲノム医科学の各種インフラ (FANTOM5 など) を利用したビックデータ解析 (Akiyama *et al.* Nat Genet 2017)、発見した遺伝子とその変異の機能解析を行ない、メカニカルストレス病関連遺伝子群の遺伝子ネットワーク、パスウェイを明らかにする。

図1 研究体制と研究の流れ



4. 研究成果

WES を中心とする大規模ゲノム解析により、代表的なメカニカルストレス病のひとつである大理石骨病 (osteopetrosis) のグループに属する骨系統疾患 (遺伝性の骨関節疾患) のひとつである異骨性骨硬化症 (dysosteosclerosis) の第二、第三の原因遺伝子、TNFRSF11A (別名 RANK)、CSF1R を発見した (Guo *et al.* J Hum Genet. 2018, Guo *et al.* Am J Hum Genet. 2019)。TNFRSF11A、

CSF1R のいずれにおいても、両アレルの機能の喪失を起こす変異により破骨細胞の機能が低下し、異骨性骨硬化症を生じることがわかった (Guo et al. J Hum Genet. 2018; Guo et al. Am J Hum Genet. 2019; Xue et al. J Bone Miner Res. 2019)。

更に、重度の CSF1R の機能消失は、脳の奇形と早発性の白質変性症を伴う新規の症候群になること、軽度の CSF1R の機能消失は、骨幹端の異形成を主徴とする骨系統疾患である Pyle 病となることを発見した (Guo et al. Am J Hum Genet. 2019)。この脳の奇形、早発性の白質変性症、異骨性骨硬化症を合併する CSF1R 変異の表現型は、残存する CSF1R 遺伝子機能の量により脳と骨格を侵す一連のスペクトラムの異常を程することが、我々の研究、及びそれに続く研究 (Oosterhof *et al.* Am J Hum Genet 2019 ; Xue et al. J Hum Genet 2021) により明らかになり、BANDDOS (“Brain Abnormalities, Neurodegeneration, and DysOsteoSclerosis”) の名の下に、新たな疾患であることが、OMIM で認められた。(OMIM # 618476)。

これらの疾患の表現型の解析を通じて、脊椎側面像で、椎体後方 1/3 が凹型になった汎発性扁平椎 (platyspondyly) が、大理石骨病と異骨性骨硬化症の臨床的・放射線学的な鑑別点であることが明らかになった。加えて、TNFRSF11A 遺伝子の両アレルの機能喪失変異によって起こる異骨骨硬化症の新たな症例を発見し (Xue et al. J Hum Genet. 2020)、TNFRSF11A の isoform に対する変異の効果によって、大理石病と区別される TNFRSF11A-associated dysosteosclerosis の疾患概念を打ち立てた (Xue et al. J Bone Miner Metab. 2020)。

これまでに知られていなかった新たなタイプの骨の難病「Craniotubular dysplasia, Ikegawa type (Ikegawa 型頭蓋管状骨異形成症)」を発見し、その臨床像・X 線像を明らかにした。さらに、全エクソーム解析により、その原因遺伝子 *TMEM53* (transmembrane protein 53) を同定した。*TMEM53* は核膜の外層に存在する膜タンパク質で、その機能は未知であった。ゲノム編集により作成したノックアウトマウスなどを用いた機能解析により、*TMEM53* は BMP シグナルをゲノムに伝達するリン酸化 *SMAD1/5/9* が、細胞質から核内に移行するのを核膜孔で制御する“門番”の役目をしていること、そしてその制御機能不全が骨芽細胞など骨形成細胞の分化・増殖の異常を引き起こし、Craniotubular dysplasia, Ikegawa type の多彩な表現型を作り出していることを示した (Guo et al. Nat Commun 2021)。

これらの成果を含む様々なヒトゲノム研究、疾患ゲノム研究の実績、及びその社会実装に関する諸活動に対し、研究代表者の池川志郎が第 72 回保健文化賞 (個人賞) を受賞した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Furuichi T, Tsukamoto M, Saito M, Sato Y, Oiji N, Yagami K, Fukumura R, Gondo Y, Guo L, Ikegawa S, Yamamori Y, Tomii K.	4. 巻 30
2. 論文標題 Crim1C140S mutant mice reveal the importance of cysteine 140 in the internal region 1 of CRIM1 for its physiological functions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mamm Genome	6. 最初と最後の頁 329-338
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00335-019-09822-3	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 池川志郎	4. 巻 94
2. 論文標題 整形外科領域のゲノム医療 - 現状と今後の課題 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌 - 別刷 -	6. 最初と最後の頁 27-31
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 Guo L, Bertola DR, Takanohashi A, Saito A, Segawa Y, Yokota T, Ishibashi S, Nishida Y, Yamamoto GL, Franco JFdS, Honjo RS, Kim CA, Musso CM, Timmons M, Pizzino A, Taft RJ, (以下21名省略), Ikegawa S.	4. 巻 104
2. 論文標題 Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 925 ~ 935
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajhg.2019.03.004	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 Guo Long, Elcioglu Nursel H., Karalar Ozge K., Topkar Mert O., Wang Zheng, Sakamoto Yuma, Matsumoto Naomichi, Miyake Noriko, Nishimura Gen, Ikegawa Shiro	4. 巻 63
2. 論文標題 Dysosteosclerosis is also caused by TNFRSF11A mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 769 ~ 774
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s10038-018-0447-6	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 Ishigaki Kazuyoshi、(他28名)、Ikegawa Shiro、Kou Ikuyo、(他57名)、Kamatani Yoichiro	4. 巻 52
2. 論文標題 Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 669 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0640-3	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 -

1. 著者名 Guo L, Bertola DR, Takanohashi A, Saito A, Segawa Y, Yokota T, Ishibashi S, Nishida Y, Yamamoto GL, Franco JFdS, Honjo RS, Kim CA, Musso CM, Timmons M, Pizzino A, Taft RJ, (以下21名省略), Ikegawa S.	4. 巻 104
2. 論文標題 Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 925 ~ 935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.03.004	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 Guo Long, Elcioglu Nursel H., Karalar Ozge K., Topkar Mert O., Wang Zheng, Sakamoto Yuma, Matsumoto Naomichi, Miyake Noriko, Nishimura Gen, Ikegawa Shiro	4. 巻 63
2. 論文標題 Dysosteosclerosis is also caused by TNFRSF11A mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 769 ~ 774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0447-6	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 Furuichi Tatsuya, Tsukamoto Manami, Saito Masaki, Sato Yuriko, Oiji Nobuyasu, Yagami Kazuhiro, Fukumura Ryutarō, Gondo Yoichi, Guo Long, Ikegawa Shiro, Yamamori Yu, Tomii Kentaro	4. 巻 30
2. 論文標題 Crim1C140S mutant mice reveal the importance of cysteine 140 in the internal region 1 of CRIM1 for its physiological functions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mammalian Genome	6. 最初と最後の頁 329 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00335-019-09822-3	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23件（うち招待講演 22件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 ゲノム医療と整形外科：パーソナルゲノム時代に取り残されないために
3. 学会等名 ちば 整形外科エキスパートカンファレンス 2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 病氣と遺伝：これからの医学・医療を理解するための基礎知識
3. 学会等名 愛媛大特別講義
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 整形外科のゲノム医療：現在、過去、未来
3. 学会等名 第135回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会(教育研修講演)（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 後縦靭帯骨化症のゲノム研究：過去・現在・未来
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Differential diagnosis of skeletal dysplasias and genetic skeletal disorders
3. 学会等名 Virtual APAC MPS Summit 2020 Webinar 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Genomic Study of Rare Diseases of Skeleton
3. 学会等名 India -Japan Webinar on "Rare Genetic Disorders" by Embassy of India (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Identification of novel disease genes and re-classification of dysosteosclerosis
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics (English Symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 運動器疾患におけるゲノム研究
3. 学会等名 第62回 日本手外科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 骨系統疾患のゲノム解析
3. 学会等名 New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 ゲノム医療について
3. 学会等名 第46回 難病患者・障害者と家族の全道集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 病気と遺伝：これからの医学・医療を理解するための基礎知識
3. 学会等名 愛媛大特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 骨関節疾患のゲノム解析の現状と課題
3. 学会等名 第46回日本骨関節学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 病気と遺伝：これからの医学・医療を理解するための基礎知識
3. 学会等名 広島大学歯学部特別講義（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 ゲノム医療と整形外科
3. 学会等名 口コモ対策 運動器疾患 / 骨・関節フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Genetic study of skeletal dysplasia
3. 学会等名 APSS-APPOS 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Identification of Novel Disease Genes and Re-classification of Dysosteosclerosis
3. 学会等名 14th ISDS meeting, Oslo, Norway（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Genomic study of skeletal dysplasia in the personal genome sequence era
3. 学会等名 4th National Pediatric Genetics Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Genomic study of Diseases in the Genome Sequencing Era
3. 学会等名 中国医学科学院基礎研究所セミナー (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Genomic study of Diseases in the Genome Sequencing Era
3. 学会等名 北京協和医学院病院骨科セミナー (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 病気と遺伝：これからの医学・医療を理解するための基礎知識
3. 学会等名 愛媛大特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 ヒトゲノム解析の基礎知識：パーソナルゲノム時代に取り残されないために
3. 学会等名 北里大学薬学研究科大学院特別講義（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Genomic Study of Skeletal Dysplasia
3. 学会等名 二国間交流事業（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池川志郎
2. 発表標題 Genetic study of skeletal dysplasia
3. 学会等名 APSS-APPOS 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究室ホームページ(理化学研究所ホームページ) http://www.riken.jp/lab-www/OA-team/index.html 研究室ホームページ(理化学研究所研究室紹介) https://www.riken.jp/research/labs/ims/bone_joint_dis/ 骨系統疾患コンソーシウム http://www2.riken.jp/lab/OA-team/JSDC/ 保健文化賞 https://www.asahi.com/articles/DA3S14745016.html 保健文化賞(理化学研究所ニュース) https://www.ims.riken.jp/2021/01/004142.ph</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	尾崎 浩一 (Ozaki Koichi) (50373288)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・メディカルゲ ノムセンター・部長 (83903)	

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