

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10063

研究課題名(和文) 時期特異的Foxc2+間葉系細胞系譜を用いた心血管発生の解析

研究課題名(英文) Stage-specific Foxc2+ mesenchymal cells differentiation of the aortic segment in Foxc2 CreERT2 mice

研究代表者

森島 正恵 (Morishima, Masae)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：00241068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Foxc2-CreERT2; R26R-LacZマウスを用いて、大血管リモデリングのFoxc2+細胞の分化の特徴をX-gal染色により調べた。また、ミュータント胚の鰓弓組織のFoxc2とFoxc1遺伝子発現をqPCRで解析した。Tamoxifenは母獣に一回のみ腹腔内投与した。E10.5-11.5投与のミュータント胎仔では動脈弓と動脈管が限局的に強染された。また、Foxc1発現量はFoxc2欠失胚で著しい個体差を認めた。大血管壁に分化するFoxc2+間葉細胞は時期限局性があり、本遺伝子欠損時の心大血管異常の形態スペクトラムにFoxc1遺伝子が関与する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FOXC2 遺伝子はリンパ浮腫を伴う症候群の原因遺伝子とされるが、日本では心血管奇形例の報告がない。Foxc2ノックアウトマウスを129xBlack Swiss交雑種、ICR、C57BL/6Jの系統に戻し交配し、本遺伝子欠失時の大血管奇形に系統差があることを見出したが、要因が不明であった。今回、Foxc2-CreERT2マウスを用いて、間葉系細胞の遊走時差と、本遺伝子欠失時のFoxc1遺伝子の発現量変動が示され、遺伝的背景に関連する要因が示唆された。これは先天性疾患の人種差、個体差などと通じる可能性があり、さらなる検討が必要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined the relationship between specific stage of the pharyngeal arch artery remodeling and the arterial media in the Foxc2-CreERT2; R26R-LacZ mice. Pregnant female Foxc2+/-; R26R mice mated with a Foxc2-CreERT2; R26R-LacZ male were given Tamoxifen (TAM, 75 mg/kg BW, i.p.) once during the organogenesis stage. Mutant fetuses were stained with X-gal at E18.5. Fetuses treated with TAM at E10.5 or E11.5 had pachycromatic and localized signals in the aortic arch and ductus. In pharyngeal arch tissue from Foxc2 null embryos, Foxc1 gene expression showed widely variation between individuals. These results suggest that the Foxc2+ mesenchymal cells may differentiate stage-specifically to each segment, and one of the factors for the spectrum of the aortic arch anomalies under Foxc2 deficiency may be Foxc1 dosage.

研究分野：循環器発生学・心形態学

キーワード：Foxc2遺伝子 心大血管発生 先天性疾患 鰓弓動脈(咽頭弓動脈) 間葉系細胞 遺伝子改変マウス 細胞系譜

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。

1. 研究開始当初の背景

FOXC2 遺伝子は、リンパ浮腫と先天性心疾患を伴う Lymphedema-Distichiasis 症候群の原因遺伝子とされる[1, Traboulsi, 2002 #13]。ところが、日本国内において *FOXC2* 遺伝子変異による心大血管奇形の報告はないに等しい。我々は Hogan らのグループが作成した交雑系 *Foxc2* ノックアウトマウス(以下 Org-*Foxc2* KO) [2]の分与を受け、C57BL/6J および ICR に戻し交配を行い、*Foxc2* 欠失 (*Foxc2*^{-/-})胎仔の心大血管異常の解析を行い、表現系にスペクトラムがあることを見出すとともに、*Foxc2* ミュータント胎仔の肺の成熟遅延をも見出し、肺胞と肺毛細血管の成熟における *Foxc2* 遺伝子の関連性について報告した[3]。また、*Foxc2* 遺伝子は二次心臓野 Secondary Heart Field (SHF)にも発現しており、心発生のマスター遺伝子ともいえる *Nkx2.5* + 細胞での *Foxc2* 欠失が直接の心大血管奇形の原因であることが報告されている[4]。器官形成期胚仔における間葉系細胞は、血管やリンパ管などの支持組織として分化するが、SHF および心流入路に分布する心肺共通前駆細胞(cardiopulmonary mesoderm progenitor cells: CPPs、*Wnt2*⁺; *Gli1*⁺; *Isl1*⁺細胞群)の細胞系譜解析の報告[5]はあるが、*Foxc2*+間葉系細胞との関連は不明な点が多い。*Foxc2-LacZ* ノックインマウス胚仔[6]の組織解析では、胎齢 10.5 日では鰓弓動脈の内皮、心房および心流出路内膜の他、ほぼ全域にわたる間葉系細胞で *Foxc2* 遺伝子発現が観察されている[3]。すなわち、大血管壁の中膜に分化する頭頸部の神経堤細胞も含め、間葉系細胞はほぼ *Foxc2* 陽性であり、一般的な Cre-loxP コンディショナルノックアウトでは細胞系譜解析や時期特異性の情報を得ることが困難である。このため、Tamoxifen [7] 誘導性 *Foxc2-Cre* (*Foxc2-CreERT2*)マウスの分与を受け、*Foxc2*+間葉系細胞の形態形成における特徴を明らかにすることを目的として、プロジェクトを計画するに至った。

2. 研究の目的

当初、時期特異的に TAM を母獣に投与することにより *Foxc2* 遺伝子の発現量を変化させる系を想定していたが、*Foxc2* 遺伝子はシングルエクソンの遺伝子で現在分与されている *Foxc2-CreERT2* ミュータント系が *CreERT2* ノックインされたデザインであること[7]、またこの系を用いて遺伝子量の変化する系を作出するためには *Foxc2* KO マウスのみならず *Foxc2-loxP* が必要であり現在の飼育環境下での多種類の飼育維持が困難なことから、発生過程における時間系列を考慮に入れた鰓弓動脈のリモデリングに焦点を当てることとした。

Foxc2 欠失個体では、大動脈弓離断を主な異常とする例が多数観察される[8]。一般的に、大動脈弓離断・縮窄の成因は、心流出路中隔後方変位による心室中隔欠損に合併する第4咽頭弓動脈血流減少によるリモデリング過程に影響とされている。*Foxc2* 欠失マウス以外の遺伝子改変マウスにおいても大動脈弓の低形成が発現することがあるにもかかわらず、これら心大血管異常マウスにおける心室中隔欠損の形態学に言及している報告はないに等しい。さらに大動脈弓に異常を来すミュータントマウスの系(例:*Tbx1* KO マウス[9]など)では大動脈弓原基の左第四鰓弓動脈(咽頭動脈)の低形成もしくは欠損が認められるが、我々の解析では *Foxc2* 欠失胚仔で第4鰓弓動脈(咽頭動脈)の低形成が、胎仔の大動脈弓異常の頻度ほどは確認できていない。間葉系 *Foxc2*+細胞には中胚葉系のみならず大動脈-肺動脈中隔形成を担う神経堤細胞も含まれることから、流出路と大動脈中膜に分化する *Foxc2*+細胞の比較と組織学的な構造を再チェックする必要があると考えられる。このため、大動脈弓リモデリングに影響を与える発生時期の特定と大動脈弓組織の構築、咽頭弓動脈の発生過程に *Foxc2* 遺伝子に関連性のある因子、特に間葉系細胞の分化に影響を与える可能性のある遺伝子候補を探ることをこの研究の主な目的とした。

3. 研究の方法

分与された B6-*Foxc2-CreERT2*; *R26R-LacZ* 個体は、Org または ICR 系に戻し交配によりそれぞれの繁殖コロニーを成立し、*Foxc2* *CreERT2*^{+/+}; *R26R* *LacZ*^{+/+} および *Foxc2* ^{+/-}; *R26R* *LacZ*/*LacZ* を実験に供した。Genotyping は離乳個体または胎仔においては尾の組織、胚仔においては羊膜を用いて PCR で判定した[3]。

解析対象となるミュータント胚仔および胎仔はそれぞれの系統において Fig.1 に示す個体間より得た。すなわち、TAM 投与による流産を防ぐためメス個体は *Foxc2*^{+/-}を用い、オスは *Foxc2* *CreERT2*^{+/+}; *R26R* *LacZ* とした。発情前期のメスを一晩、オスと同居して翌正午を Day

0.5 of gestation (妊娠 0.5 日 = 胎齡 0.5 日 : E 0.5)とした。TAM (Sigma T5648) 注射液は 100 mg/ml のエタノール溶解液としたものをセサミオイルで 10 倍希釈したものをを用いた。を腹腔内投与した。各メス妊娠個体それぞれ E6.5 から E14.5 までの間に一回のみ、用量 75 mg/kg BW を腹腔内投与した。得たダブルミュータント胚子 (E10.5-13.5)・胎仔を定法に従い X-gal 染色し[10]、実体顕微鏡下において観

察した。また、X-gal 染色陽性の個体はパラフィンブロックとし連続切片を作成した。*Foxc2* および *Foxc1* 遺伝子の発現については、E10.5 胚仔の鰓弓組織を用いて qPCR を行った。

4. 研究成果

体節が形成され始める E7.5 と鰓弓動脈が形成される E10.5 に、それぞれ一回のみ TAM を投与された E18.5 ミュータント胎仔の X-gal 染色パターンを Fig. 2 に示した。TAM-E6.5 胎仔では上行大動脈と下行大動脈が染色されたが、鰓弓動脈より形成される大動脈弓、動脈管は染色が陰性となった。TAM-E10.5 では大動脈弓 (左

第 4 鰓弓動脈由来) と動脈管 (左第 6 鰓弓動脈由来) に限局的に濃染部位が存在し、その他の大動脈壁においてはびまん性に発色が認められた。この結果から、TAM 投与時期を母獣妊娠 10.5 日以降における胎仔での X-gal 染色パターンを中心に解析を行なった。

129xBlack Swiss (Org)、B6 及び ICR の 3 系統における TAM10.5 および 11.5 での典型的な染色パターンを示したものが Fig. 3 である。E10.5 に TAM を投与したもの (TAM E10.5) では、R26R-LacZ が +/+ か +/- にかかわらず、Org では染色性が全体的に薄く、また ICR においても同様

な傾向が認められた。TAM E11.5 では Org の胎仔が X-gal 染色強陽性の傾向が強く、他の 2 系統では大血管全体的に染色性が低下したが、大動脈と動脈管の限局性のシグナルは確認可能であり、B6 では大動脈弓と動脈管の染色性が著しく限局性であることが確認された。ICR 系の胎仔ではこれらの限局する染色領域は認

められるが、*R26R-LacZ* +/+ もしくは *R26R-LacZ* +/- にかかわらず、染色性が他の 2 系統に比較して薄い傾向が認められた (data not shown)。

Fig.1

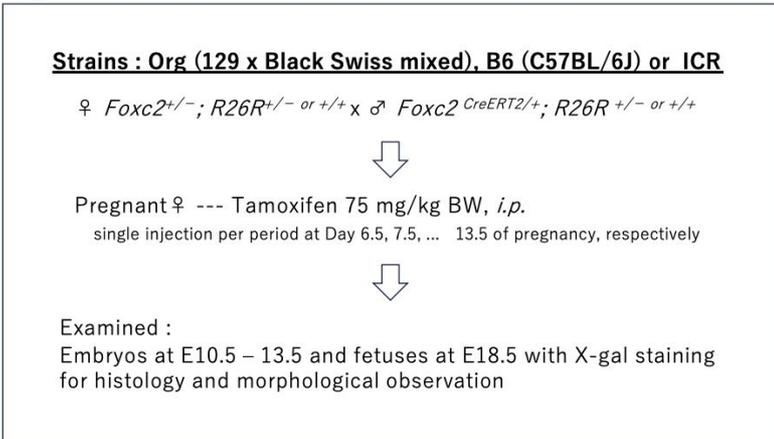


Fig.2

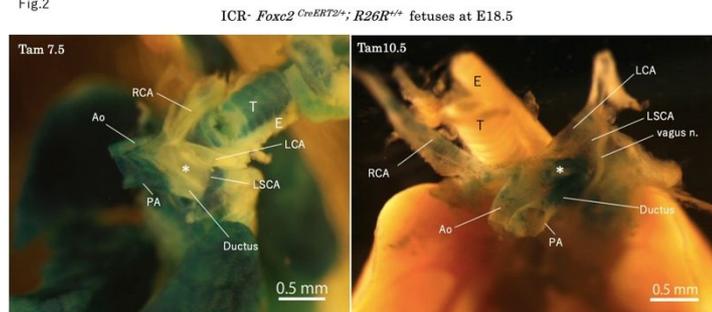
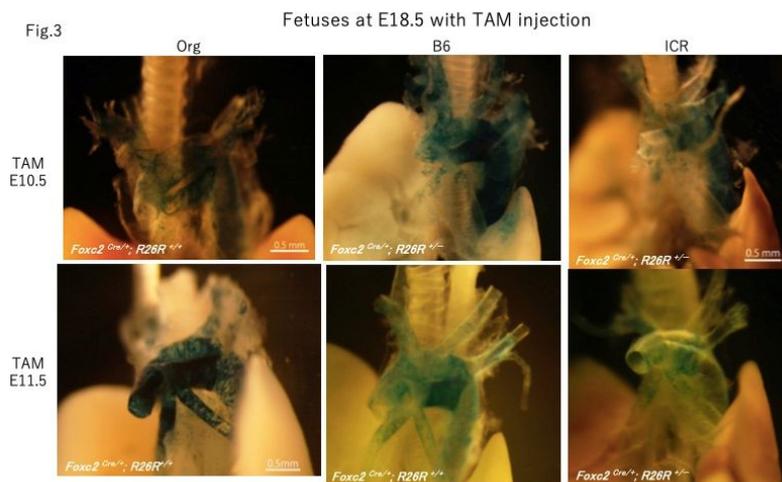


Fig.3



Foxc2+間葉系細胞の鰓弓動脈形成時期における遊走部位と、鰓弓動脈リモデリング後の大動脈壁における LacZ 陽性細胞 (TAM 投与時の Foxc2+細胞) の分布を示したものが Fig. 4 である。TAM E8.5 では鰓弓動脈壁に LacZ 陽性細胞はほとんど認められないが、TAM E10.5 では鰓弓動脈壁の一部およびその周囲の間葉系細胞に発色を認めた。また、下行大動脈となる部位の間葉系細胞にも陽性反応が観察された。E11.5 に TAM を投与した E18.5 胎仔の組織では、限局して染色性が認められた大動脈弓及び動脈管壁の中膜平滑筋が LacZ 陽性となっていた (Fig.4 下段左図。動脈管 (D) はやや収縮している)。これら血管内皮では LacZ 陰性の細胞も認められた (矢頭) また、大動脈と動脈管が合流する大動脈狭部周辺では LacZ 陽性細胞の数が急激に減少していた (Fig.4 下段右図)。

ICR 系の TAM E11.5 グループにおける胎仔 Foxc2 欠失胎仔 (E18.5、Foxc2 CreERT2^{-/-}; R26R^{+/+}) 例を Fig.5 に示した。上段は大動脈弓離断を合併する大動脈幹遺残例、下段は大動脈弓の形態に異常を認めない例で、前者では総動脈幹から下行大動脈に連絡する動脈管壁に限局性の LacZ 陽性部位を認めた。また、後者では Foxc2 CreERT2^{+/+}; R26R と同様に大動脈壁全域に陽性部位が散財すると同時に、動脈弓と動脈管に限局性の強陽性部位を観察できた。大動脈-肺動脈中隔にも LacZ 陽性部位が認められるが、総動脈幹ではこの中隔が形成されないため、陽性部位は血管壁に限局していた (上段右矢印) Fig.6 は Org 系において TAM E14.5 のグループにおいて、染色性が観察された Foxc2 CreERT2^{-/-}; R26R^{+/+} 胎仔で、大血管下心室中隔欠損を伴った総動脈幹遺残例を示した。全体的に大血管がびまん性に LacZ 陽性となっているが、大血管における限局する X-gal 濃染色は認められず、総動脈幹弁周囲の壁及び右心室中隔の流出路壁に限局的に X-gal 濃染部位を認めた。

ICR 系の TAM

E11.5 グループにおける胎仔 Foxc2 欠失胎仔 (E18.5、Foxc2 CreERT2^{-/-}; R26R^{+/+}) 例を Fig.5 に示した。上段は大動脈弓離断を合併する大動脈幹遺残例、下段は大動脈弓の形態に異常を認めない例で、前者では総動脈幹から下行大動脈に連絡する動脈管壁に限局性の LacZ 陽性部位を認めた。また、後者では Foxc2 CreERT2^{+/+}; R26R と同様に大動脈壁全域に陽性部位が散財すると同時に、動脈弓と動脈管に限局性の強陽性部位を観察できた。大動脈-肺動脈中隔にも LacZ 陽性部位が認められるが、総動脈幹ではこの中隔が形成されないため、陽性部位は血管壁に限局していた (上段右矢印) Fig.6 は Org 系において TAM E14.5 のグループにおいて、染色性が観察された Foxc2 CreERT2^{-/-}; R26R^{+/+} 胎仔で、大血管下心室中隔欠損を伴った総動脈幹遺残例を示した。全体的に大血管がびまん性に LacZ 陽性となっているが、大血管における限局する X-gal 濃染色は認められず、総動脈幹弁周囲の壁及び右心室中隔の流出路壁に限局的に X-gal 濃染部位を認めた。

これらの結果を踏まえて、大血管の形態形成において Foxc2 と関連性が報告されている Foxc1 遺伝子の発現動態について、B6 系の E10.5 胚仔の鰓弓組織を用いて qPCR を行なった (Fig.7)

これら結果を踏まえて、大血管の形態形成において Foxc2 と関連性が報告されている Foxc1 遺伝子の発現動態について、B6 系の E10.5 胚仔の鰓弓組織を用いて qPCR を行なった (Fig.7)

これら結果を踏まえて、大血管の形態形成において Foxc2 と関連性が報告されている Foxc1 遺伝子の発現動態について、B6 系の E10.5 胚仔の鰓弓組織を用いて qPCR を行なった (Fig.7)

これら結果を踏まえて、大血管の形態形成において Foxc2 と関連性が報告されている Foxc1 遺伝子の発現動態について、B6 系の E10.5 胚仔の鰓弓組織を用いて qPCR を行なった (Fig.7)

これら結果を踏まえて、大血管の形態形成において Foxc2 と関連性が報告されている Foxc1 遺伝子の発現動態について、B6 系の E10.5 胚仔の鰓弓組織を用いて qPCR を行なった (Fig.7)

これら結果を踏まえて、大血管の形態形成において Foxc2 と関連性が報告されている Foxc1 遺伝子の発現動態について、B6 系の E10.5 胚仔の鰓弓組織を用いて qPCR を行なった (Fig.7)

これら結果を踏まえて、大血管の形態形成において Foxc2 と関連性が報告されている Foxc1 遺伝子の発現動態について、B6 系の E10.5 胚仔の鰓弓組織を用いて qPCR を行なった (Fig.7)

Fig 7

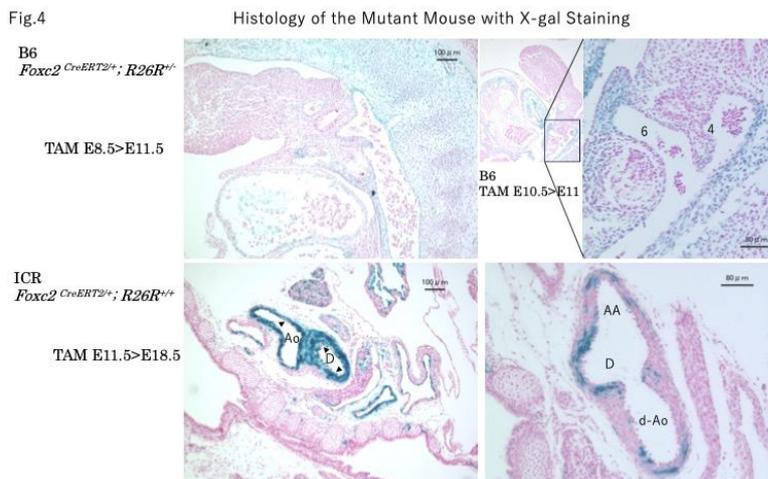


Fig. 5 ICR-Foxc2 CreERT2^{-/-}; R26R^{+/+} at E18.5 (TAM 11.5)

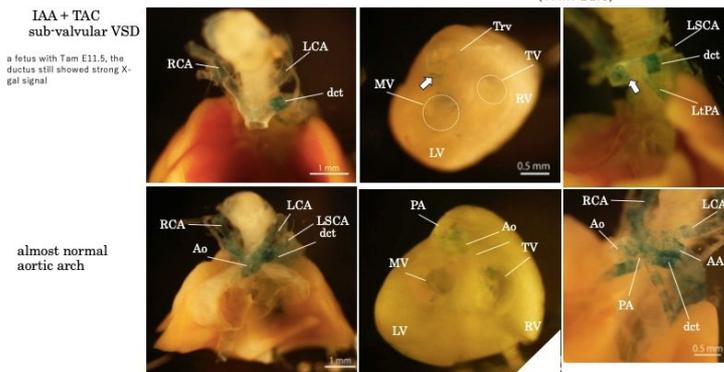


Fig. 6 Org-Foxc2 CreERT2^{-/-}; R26R^{+/+} at E18.5 (TAM 14.5)



Foxc2 ミュータント個体については、同腹の Foxc2^{+/+} 胚仔と Foxc2 CreERT2^{-/-} 胚仔を個々に解析を行なった。胚仔では発現が Foxc2^{+/+} のほぼ半分となっていたが、Foxc2 CreERT2^{-/-} では発

現が *Foxc2*^{+/-} よりもやや不安定な傾向が認められた。しかしながら、*Foxc2*^{CreERT2/-} では *Foxc2* 遺伝子の発現が欠失していることが確認された。一方、*Foxc1* の発現は *Foxc2*^{+/+} と *Foxc2*^{+/-} ではほぼ差が見られなかったが、*Foxc2*^{CreERT2/+} および *Foxc2*^{CreERT2/-} では発現量の著しい個体差が認められた。

(Abbreviation of Figures)

Ao; Aorta, AA; Aortic arch, AVC; anterior vena cava, D; ductus (Fig.4), d-Ao; descending aorta, E; esophagus, LCA; left carotid artery, LSCA; left subclavian artery, Lt; left, LV; Left ventricle, MV; mitral valve, PA; pulmonary artery, RCA; right carotid artery, Rt; right, RV; right ventricle, T; trachea, Tr; truncus, Trv; truncal valve, TV; tricuspid valve, VSD; ventricular septal defect

文献

1. Fang, J., et al., *Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome.* Am J Hum Genet, 2000. **67**(6): p. 1382-8.
2. Winnier, G., Hargett, L, Hogan, BLM, *The winged helix transcription factor MFH1 is required for proliferation and patterning of paraxial mesoderm in the mouse embryo.* Genes & Development, 1997. **11**: p. 926-940.
3. Tsuji, M., et al., *Foxc2 influences alveolar epithelial cell differentiation during lung development.* Dev Growth Differ, 2017. **59**(6): p. 501-514.
4. Uddin, M.K., et al., *Foxc2 in pharyngeal arch mesenchyme is important for aortic arch artery remodelling and ventricular septum formation.* Biomed Res, 2015. **36**(4): p. 235-45.
5. Peng, T., et al., *Coordination of heart and lung co-development by a multipotent cardiopulmonary progenitor.* Nature, 2013. **500**(7464): p. 589-92.
6. Cederberg, A., et al., *In vitro differentiated adipocytes from a Foxc2 reporter knock-in mouse as screening tool.* Transgenic Res, 2009. **18**(6): p. 889-97.
7. Amin, M.B., et al., *Foxc2(CreERT2) knock-in mice mark stage-specific Foxc2-expressing cells during mouse organogenesis.* Congenit Anom (Kyoto), 2017. **57**(1): p. 24-31.
8. Iida K, K.H., Kakinuma H, Kato N, Mizutani-Koseki Y, Ohuchi H, Yoshioka H, Noji S, Kawamura K, Kataoka Y, Ueno F, Taniguchi M, Yoshida N, Sugiyama T, Miura N., *Essential roles of the winged helix transcription factor MFH-1 in aortic arch patterning and skeletogenesis.* Development, 1997. **124**.
9. Xu, H., F. Cerrato, and A. Baldini, *Timed mutation and cell-fate mapping reveal reiterated roles of Tbx1 during embryogenesis, and a crucial function during segmentation of the pharyngeal system via regulation of endoderm expansion.* Development, 2005. **132**(19): p. 4387-95.
10. Vitelli, F., et al., *Tbx1 mutation causes multiple cardiovascular defects and disrupts neural crest and cranial nerve migratory pathways.* Hum Mol Genet, 2002. **11**(8): p. 915-22.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hayakawa R, Komoike K, Kawakami H, Morishima M, Shimizu K, Kitahara S, Fujieda H, Ezaki T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Ultrastructural changes in the choriocapillaris of N-methyl-N-nitrosourea-induced retinal degeneration in C57BL/6 mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol	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/s00795-020-00246-6	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 Mayoko Tsuji, Masae Morishima, Kazuhiko Shimizu, Shunichi Morikawa, Mikael Heglind, Sven Enerback, Taichi Ezaki, and Jun Tamaoki	4. 巻 59
2. 論文標題 Foxc2 influences alveolar epithelial cell differentiation during lung development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Develop, Growth and Differentiation	6. 最初と最後の頁 501-514
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dgd.12368	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

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 早川るり子、蔣池かおり、川上速人、森島正恵、清水一彦、北原秀治、藤枝弘樹、江崎太一
2. 発表標題 Ectopic cells found in the multilayered basal laminae of the choriocapillaris.
3. 学会等名 第12回網膜シンポジウム(The12th retina research meeting)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川るり子、森川俊一、蔣池かおり、北原秀治、清水一彦、森島正恵、藤枝弘樹、江崎太一
2. 発表標題 Choriocapillaris during MNU-induced photoreceptor cell degeneration in mice.
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早川るり子、蔣池かおり、森島正恵、清水一彦、北原秀治、川上速人、藤枝弘樹、江崎太一
2. 発表標題 MNU - induced網膜変性モデルにおける脈絡膜毛細血管板の早期形態変化について
3. 学会等名 The 11th retina research meeting(網膜シンポジウム)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本(菊田)幸子、北原秀治、森島正恵、江崎太一
2. 発表標題 APC-Min/+マウス大腸の腺腫形成領域におけるICCの変化
3. 学会等名 第124回日本解剖学会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川るり子、蔣池かおり、森島正恵、清水一彦、北原秀治、菊田幸子、川上速人、藤枝弘樹、江崎太一
2. 発表標題 MNU-誘発網膜変性マウスモデルにおける脈絡膜毛細血管板内皮細胞の早期形態的变化とその意義
3. 学会等名 第124回日本解剖学会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻真世子、近藤光子、森島正恵、清水一彦、森川俊一、別役智子、久米努、江崎太一、玉置淳
2. 発表標題 肺発生におけるFoxc2遺伝子の役割
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森島正恵、辻真世子、清水一彦、森川俊一、Mikael Heglind、Sven Enerback、Tsutomu Kume、玉置淳、江崎太一
2. 発表標題 Foxc2欠失マウスの肺上皮分化における遺伝子発現の動態
3. 学会等名 第57回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masae Morishima, Mayoko Tsuji, Mitsuko Kondo, Kazuhiko Shimizu, Shunichi Morikawa, Mikael Heglind, Sven Enerback, Tsutomu Kume, Jun Tamaoki, Taichi Ezaki
2. 発表標題 Lung development in Foxc2 knockout mice
3. 学会等名 The 8th TAKAO International Symposium on Molecular Mechanism of Cardiopulmonary Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Transcriptional regulation of metabolic pathways Htps://www.gu.se/en/research/sven-enerback
--

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	森川 俊一 (Morikawa Shun-ichi) (70339000)	東京女子医科大学・医学部・講師 (32653)	

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	北原 秀治 (Kitahara Shuji) (40510235)	東京女子医科大学・医学部・特任准教授 (32653)	
研究分担者	清水 一彦 (Shimizu Kazuhiko) (90385394)	帝京大学・医療技術学部・教授 (32653)	

	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
研究協力者	辻 真世子 (Tsuji Mayoko)		
研究協力者	望月 牧子 (Mochizuki Makiko)		

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