

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：34506

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02484

研究課題名(和文) 頭部から尾部そして再び頭部に周回する全身性神経回路による環境馴化速度の制御

研究課題名(英文) Regulation of acclimation rate by whole neural circuit between head and tail

研究代表者

久原 篤 (Kuhara, Atsushi)

甲南大学・理工学部・教授

研究者番号：00402412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：線虫の温度馴化に関わる神経回路を解析モデルとして、動物の温度馴化・応答の神経-組織ネットワークにおける新規の分子メカニズムの同定を進めた。具体的には、低温馴化・耐性に異常をもつ変異体の解析から、忌避性化学受容ニューロンが温度受容ニューロンとして機能すること、環境の酸素濃度を受容した酸素受容ニューロンがハブ介在ニューロンを介して温度受容ニューロンの感度を調節していること、筋肉が温度受容ニューロンを調節していることを見つけた。また、メカノ受容ニューロンによる温度受容が下流の2つの介在ニューロンを負と正に制御することで低温馴化・耐性が変化することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳は多くのニューロンをもっており、一つ一つのニューロンは繋がり合ってネットワークを構築しているため、神経ネットワークが複雑になるほど、その仕組みの解明には時間がかかる。シンプルな動物の神経ネットワークの解析から、複数の情報を統合する新しい神経回路が見つかった。また、末梢の筋肉が頭部の感覚ニューロンを調節しているケースも見つかった。

研究成果の概要(英文)：We analyzed neural and tissue network regulating temperature response and acclimation by using a neural circuit for temperature acclimation of nematode *C. elegans*. In this study, we found that aversive chemosensory neuron (ADL) acts as thermosensory neuron, whose activity is modulated by oxygen sensory neuron via hub interneuron, and that muscle controls ADL activity. Also, mechano sensory neuron positively and negatively regulates its downstream two interneurons, which affects cold tolerance and acclimation.

研究分野：生物学

キーワード：C. elegans カルシウムイメージング 線虫 温度馴化 神経回路

1. 研究開始当初の背景

脳神経系における記憶学習や環境応答を司る神経回路のメカニズムの解明は生命科学の大きな課題の一つである。本研究者は、線虫 *C. elegans* の低温耐性・馴化を指標として、頭部の光受容ニューロン ASJ が温度を受容する温度受容ニューロンとして機能し、温度を受容した ASJ がシナプスから神経ホルモンとしてインスリンを分泌し、インスリンが腸や神経系で受容することで低温耐性が制御されている。さらに腸がステロイドホルモンを介して精子に情報を伝達し、精子関連組織が頭部の温度受容ニューロンをフィードバック制御していることが見つかっていた。

2. 研究の目的

ASJ が温度を受容し、インスリンを介して下流の神経回路や腸に働きかけ、腸が精子に情報を伝達し、精子が ASJ をフィードバック制御することは見つかってきたが、その一方で、ASJ 以外の温度受容ニューロンや温度受容ニューロンの下流の介在ニューロン、および腸と精子以外に低温耐性に関与する組織は見つかっていなかった。そのため、低温耐性・馴化に関わる新規のニューロンや組織の同定や、新たな関連分子の同定が課題であった。

3. 研究の方法

低温耐性・温度馴化テスト

低温耐性と温度馴化の解析は過去に公表した論文を参考に行った(Ohta et al, *Nature commun*, 2014; Ujisawa et al., *Protocol Exchange*, 2014; Okahata et al., *Journal of Comparative Physiology B*, 2016)。15°Cか25°Cで飼育された *C. elegans* を2°Cのメディカルキャビネット内で特定の時間静置し、低温刺激温度を与える。その後、キャビネットからタッパーを取り出し、15°Cで一晩置き、生存率を顕微鏡下で測定する。飼育温度をシフトさせる際には、目的の温度に設定したインキュベーターに直接移動させた。

in vivo カルシウムイメージング

カルシウムイメージング解析は過去に公表した論文を参考に行った(Ohta et al, *Nature commun*, 2014; Sonoda et al, *Cell reports*, 2016; Ujisawa et al., *PLOS ONE*, 2016)。細胞内のカルシウム濃度の相対変化はイエローカメレオン (yellow cameleon 3.60 (YC3.60)) の acceptor/donor (YFP/CFP) 蛍光の比で計算した。

4. 研究成果

低温耐性を制御する新たなニューロンや細胞を同定するために、新規の低温耐性変異体の解析を進めた。これまでの解析から温度変化に応じて発現変動することが分かっていた遺伝子に着目し、解析をすすめた。具体的には、polyU 特異的エンドリボヌクレアーゼ ENDU をコードする *endu-2* 遺伝子と、KCNQ 型カリウムチャネルである KQT-2 をコードする *kqt-2* 遺伝子である。また、新規の低温耐性変異体を単離し、その解析を進めた。

はじめに *endu-2* 遺伝子の解析から見つかってきた、ADL 温度受容ニューロンと筋肉による ADL の制御を報告する。野生株は 25°C 飼育後に 2°C に置かれると死滅するのに対して、*endu-2* 変異体は 25°C 飼育後に 2°C に置かれても生存できる低温耐性の上昇異常を示した。この異常は、*endu-2* 変異体の侵害性の化学受容ニューロンである ADL 感覚ニューロンまたは筋肉に(図

1A)、野生型の *endu-2* 遺伝子を発現させることで回復した(図 1B)。また、別の研究課題で行われたカルシウムイメージング解析の結果から、ADL が低温耐性に関与する新規の温度受容ニューロンであること、そして、ADL の温度応答性は、ADL の細胞自律的な機能だけでなく筋肉からの制御も受けることが示唆されてきた(Ujisawa et al., *PNAS*, 2018)。

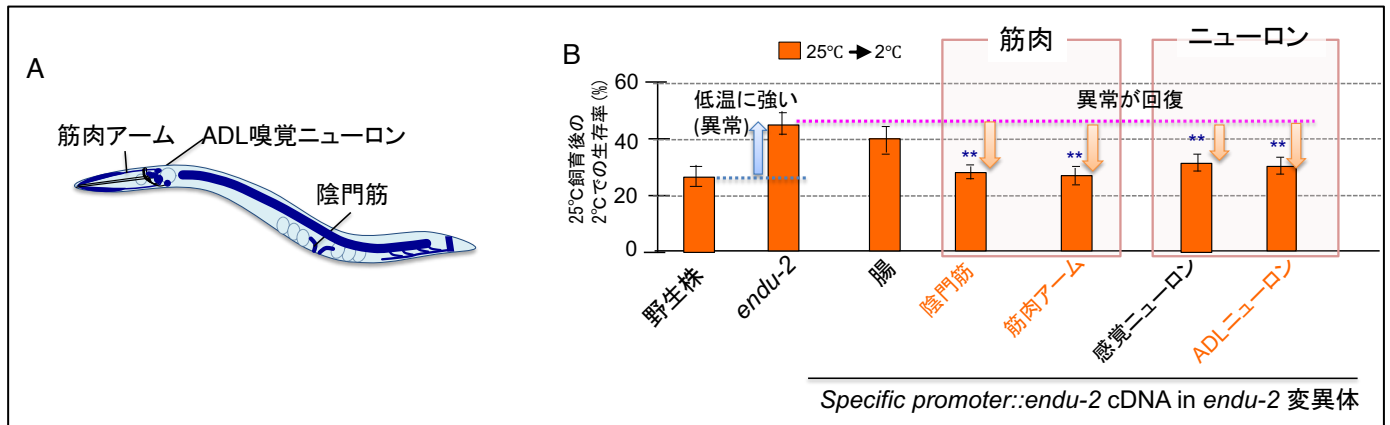


図 1 ENDU-2 は ADL ニューロンと筋肉で低温耐性を制御

A 線虫の組織の模式図。

B ENDU-2 は ADL と筋肉において低温耐性に関与。野生株では、25 度飼育後の 2 度での生存率は 20%だが、ENDU-2 の変異体では、25 度飼育後 2 度でも 40%以上生存できる。*endu-2* 変異体の腸でのみ ENDU-2 を発現させても、異常は回復しないが、筋肉もしくは ADL 感覚ニューロンでのみ ENDU-2 を発現させると異常が回復する。

2 つめに *kqt-2* 遺伝子の解析から見つかった、酸素受容ニューロンによる ADL 温度受容ニューロンの制御を記載する(図 2A)。野生株は 25°C 飼育後に 15°C に 3 時間静置し、その後に 2°C に置かれると約 50%の個体が生存するが、同じ条件で飼育された *kqt-2* 変異体は低温刺激後の生存率が上昇する異常を示した(図 2B)。この異常は、頭部体腔の酸素受容ニューロンで機能する受容体型グアニリル酸シクラーゼである GCY-35 の変異によって抑圧された(図 2B)。また、別の研究課題で行われたカルシウムイメージング解析の結果から、*kqt-2* 変異体において ADL の温度応答性の低下異常が見られ、この異常は *gcy-35* 変異によって抑圧された(Okahata et al., *Science Advances*, 2019)。以上のことをまとめると、酸素受容ニューロン URX が温度受容ニューロン ADL の温度応答性を調節し、低温馴化を調節していることが示唆された。

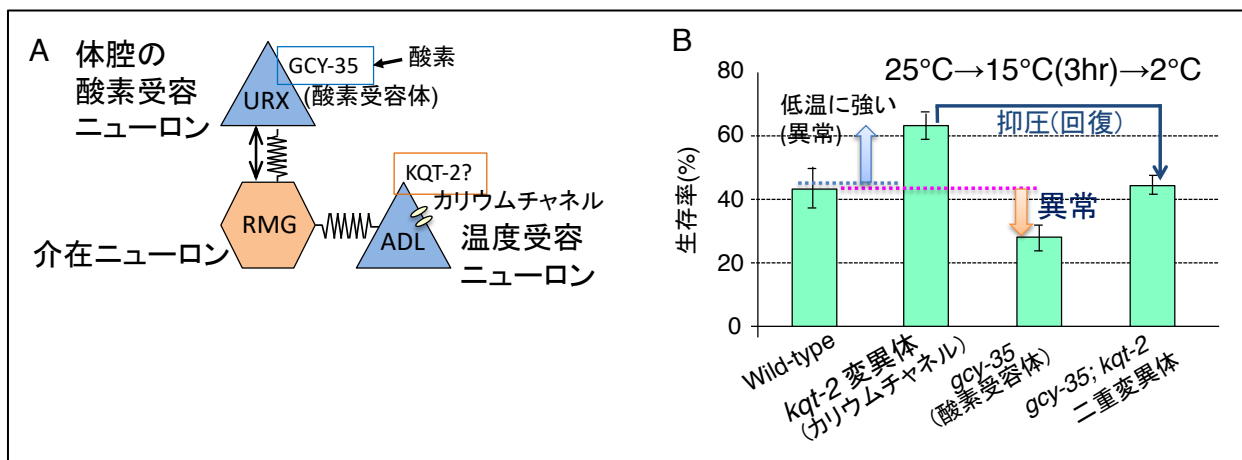


図 2 酸素受容ニューロン URX が温度受容ニューロン ADL を調節

A 体腔の酸素受容ニューロン URX は化学シナプス(両端矢印)と電気シナプス(波線)で RMG 介在ニューロンと接続している。RMG は電気シナプスで ADL 温度受容ニューロンと接続している。

B *kqt-2* 変異体は野生株より早く低温に馴化する異常を示した。URX の酸素受容体 GCY-35 の変

異体は、野生株より低温馴化率が低下している。*kqt-2*変異体の低温馴化が上昇する異常は、*gcy-35*変異によって抑圧された。

3 つめに別の研究課題から見つかった新しい温度受容ニューロン ASG が下流の神経回路に与える影響を調べた(図3)。具体的には、ASG の温度受容体である DEG-1 の変異体において、ASG と接続している低温耐性に関わる介在ニューロンである AIN と AVJ の神経活動をカルシウムイメージングで測定した(図3A)。その結果、ASG の活動が低下している *deg-1* 変異体において、AIN の神経活動が低下し、逆に AVJ の神経活動は上昇していた(図3A)。これらの結果から、ASG は AIN と AVJ にそれぞれ正と負の神経情報を伝達していることが示唆された(図3B)。

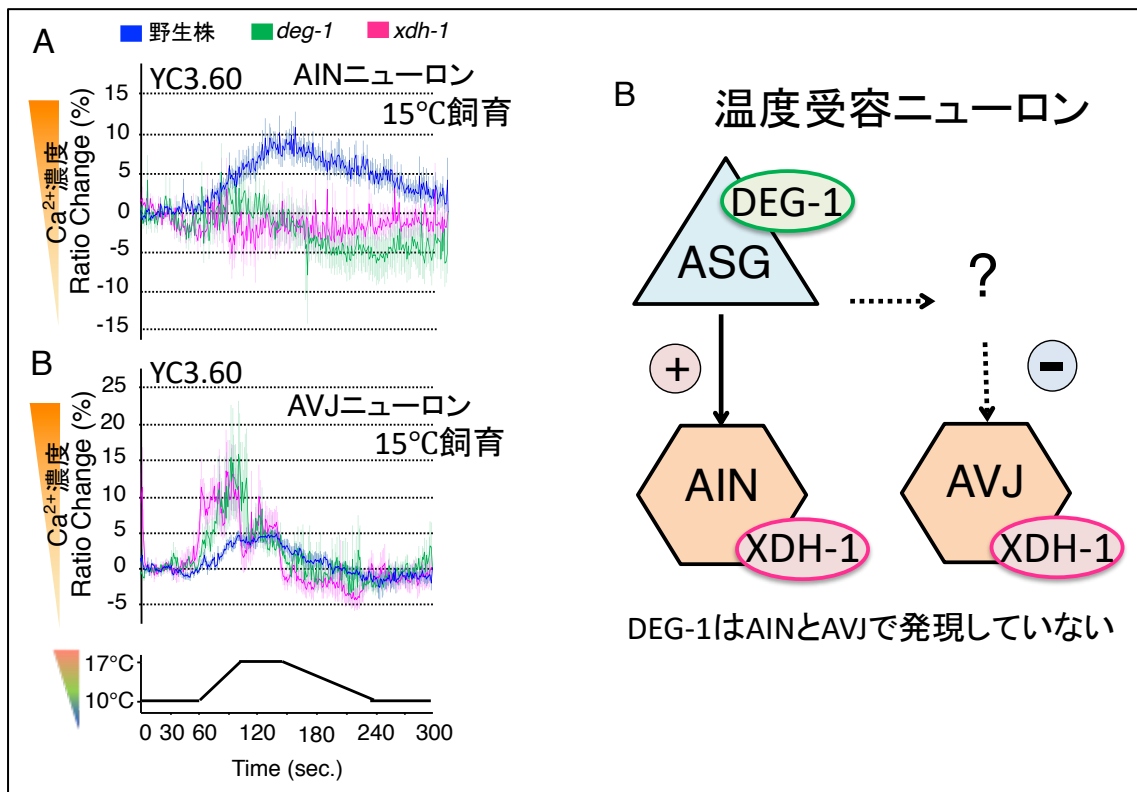


図3 温度受容ニューロン ASG から AIN と AVJ 介在ニューロンへの神経伝達

A AIN 介在ニューロン(上のグラフ)と AVJ 介在ニューロンの温度刺激時の細胞内カルシウム濃度の変化(YC3.60 により測定)。*deg-1* 変異体は ASG 温度受容ニューロンの温度応答性が低下している変異体。*xdh-1* 変異体は AIN と AVJ の異常により低温耐性異常を示す変異体。

B ASG 温度受容ニューロンは、化学シナプス(矢印)で AIN 介在ニューロンと接続している。一方、ASG は、AVJ とは化学・電気シナプスで直接は接続していないが温度を情報を伝達している。

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 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takagaki N., Ohta A., Ohnishi K., Kawanabe A., Minakuchi Y., Toyoda A., Fujiwara Y., Kuhara A.	4. 巻 21
2. 論文標題 The mechanoreceptor DEG-1 regulates cold tolerance in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embr.201948671	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 Sun S., Ohta A., Kuhara A., Nishikawa Y., Kage-Nakadai E.	4. 巻 150
2. 論文標題 daf-16/FOXO isoform b in AIY neurons is involved in low preference for <i>Bifidobacterium infantis</i> in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 8-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2019.01.011	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 Okahata M., Wei A. D., Ohta A., Kuhara A.	4. 巻 5, 2 (eaav3631)
2. 論文標題 Cold acclimation via the KQT-2 potassium channel is modulated by oxygen in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.aav3631	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 Ohnishi K., Takagaki N., Okahata M., Fujita M., Ohta A., Kuhara A.	4. 巻 64, 2
2. 論文標題 Molecular and Cellular Network Systems Underlying Cold Tolerance of <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cryobiology and Cryotechnology	6. 最初と最後の頁 53-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20585/cryobolcryotechnol.64.2_53	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 Ujisawa T., Ohta A., Ii T., Minakuchi Y., Toyoda A., Ii M., Kuhara A.	4. 巻 115, 35
2. 論文標題 Endoribonuclease ENDU-2 regulates multiple traits including cold tolerance via cell autonomous and nonautonomous controls in <i>C. elegans</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 8823-8828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1808634115	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 Kuhara A. and Ohta A.	4. 巻 7
2. 論文標題 Temperature response in cold tolerance of <i>C. elegans</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 44-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21820/23987073.2018.7.44	査読の有無 無
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 藤田茉優, 大西康平, 太田茜, 久原篤	4. 巻 50(9)
2. 論文標題 低温耐性を司る組織ネットワーク	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 8(464)-11(467)
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 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 中台 (鹿毛) 枝里子, 太田茜, 宇治澤知代, 孫思墨, 西川禎一, 久原篤, 三谷昌平	4. 巻 50(9)
2. 論文標題 線虫感覚受容器のグリアーニューロン相互作用と低温耐性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 24(480)-27(483)
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 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35件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 岡畑美咲、Aguan D. Wei、太田茜、久原篤
2. 発表標題 酸素濃度依存的に低温馴化を制御する神経回路
3. 学会等名 関西線虫勉強会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Natsune Takagaki, Akane Ohta, Kohei Ohnishi, Akira Kawanabe, Yohei Minakuchi, Atsushi Toyoda, Yuichiro Fujiwara & Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Mechanoreceptor-mediated circuit regulates cold tolerance in <i>Caenorhabditis elegans</i>
3. 学会等名 関西線虫勉強会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井智子、本村晴佳、太田茜、久原篤
2. 発表標題 線虫 <i>C. elegans</i> の温度馴化現象を司る神経ペプチド分子と神経回路の解析
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高垣菜式、太田茜、大西康平、水口洋平、豊田敦、久原篤
2. 発表標題 線虫 <i>C. elegans</i> のメカノレセプター-DEG-1 を介した低温耐性の温度情報伝達
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡畑美咲、Aguan D. Wei、大田茜、久原篤
2. 発表標題 線虫C. elegansの酸素濃度依存的な温度情報伝達に関わる神経回路の解析
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本村晴佳、藤井智子、五百藏誠、久原篤、太田茜
2. 発表標題 線虫の温度馴化を促進する神経回路の解析
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高垣菜式、大西康平、太田茜、久原篤
2. 発表標題 線虫C. elegansから見つかったGPCR型とDEG型の新規の温度受容体
3. 学会等名 異分野融合による次世代光生物学(研究会) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久原篤、岡畑美咲、Aguan D. Wei、大田茜
2. 発表標題 化学受容ニューロンで制御される温度馴化メモリー
3. 学会等名 日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井関敏啓、高垣菜式、水口洋平、豊田敦、太田茜、久原篤
2. 発表標題 線虫C. elegansの低温耐性を正に制御する転写伸長因子TCEB-3
3. 学会等名 動物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井智子、本村晴佳、五百藏誠、久原篤、太田茜
2. 発表標題 神経ペプチド様分子によって調節される線虫C. elegansの温度馴化神経回路
3. 学会等名 動物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misaki Okahata, Aguan D. Wei, Akane Ohta, Atsushi Kuhara
2. 発表標題 線虫C. elegansの低温馴化において酸素情報が温度受容ニューロンを調節する
3. 学会等名 遺伝学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsune Takagaki, Akane Ohta, Kohei Ohnishi, Yohei Minakuchi, Atsushi Toyoda, Yuichiro Fujiwara & Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Temperature sensation via mechanoreceptor DEG-1 in C. elegans cold tolerance
3. 学会等名 遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本村晴佳, 藤井智子, 五百藏誠, 久原篤, 太田茜
2. 発表標題 温度馴化シグナルを伝達する神経回路解析
3. 学会等名 遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akane Ohta & Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Transcriptome analysis of ASJ thermosensory neuron in cold tolerance using single neuron RNA-seq method
3. 学会等名 線虫研究の未来を創る会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久原篤
2. 発表標題 線虫 <i>C. elegans</i> の低温耐性における温度応答メカニズム
3. 学会等名 広島大学大学院理学研究科第13回 細胞生物学研究室セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misaki Okahata, Aguan D. Wei, Akane Ohta, Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Neural circuit integrating between oxygen and temperature signaling in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 神経科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田茜、岡畑美咲、大西康平、高垣菜式、久原篤
2. 発表標題 線虫C. elegansの低温耐性の分子・組織ネットワーク
3. 学会等名 第3回冬眠休眠研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsune Takagaki, Akane Ohta, Kohei Ohnishi, Yohei Minakuchi, Atsushi Toyoda, Yuichiro Fujiwara & Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Mechanoreceptor-mediated temperature sensation in cold tolerance
3. 学会等名 22th C. elegans International conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruka Motomura, Satoko Fujii, Makoto Ioroi, Atsushi Kuhara, Akane Ohta
2. 発表標題 Neural circuit spanning the entire body regulates temperature acclimation
3. 学会等名 22th C. elegans International conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田茜、岡畑美咲、大西康平、久原篤
2. 発表標題 線虫C. elegansの低温耐性における温度センシングシステム
3. 学会等名 第19回 日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mayu Fujita, Misaki Okahata, Yohei Minakuchi, Atsushi Toyoda, Akane Ohta, Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Oxygen affects simple circuit for cold acclimation via KQT potassium channel and HADH in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Sciences Congress (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久原篤、藤田茉優、太田茜
2. 発表標題 線虫 <i>C. elegans</i> の低温耐性における温度センシング機構
3. 学会等名 3rdバイオサーモロジーワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satomi Mizuno, Natsune Takagaki, Yohei Minakuchi, Atsushi Toyoda, Akane Ohta, Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying positive regulation of cold tolerance in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 比較性理性化学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡畑美咲、Aguan D. Wei、太田茜、久原篤
2. 発表標題 線虫 <i>C. elegans</i> における酸素濃度依存的な温度受容に関わる神経回路の解析
3. 学会等名 公開会議：自然科学研究科研究成果発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久原篤、藤田茉優、太田茜
2. 発表標題 線虫 <i>C. elegans</i> の低温耐性から理解する温度応答システム
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡畑美咲、Aguan D. Wei、太田茜、久原篤
2. 発表標題 線虫 <i>C. elegans</i> における酸素濃度依存的な温度受容に関わる神経回路の解析
3. 学会等名 日本遺伝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本村晴佳、藤井智子、五百藏誠、久原篤、太田茜
2. 発表標題 線虫の温度馴化を制御する頭尾と尾部を周回する神経回路
3. 学会等名 日本遺伝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Kuhara, Tomoyo Ujisawa, Atsushi Toyoda, Katsushi Arisaka, Miki Ii, Akane Ohta
2. 発表標題 Chemosensing-neuron regulates cold tolerance via Ca ²⁺ -dependent endoribonuclease with apoptotic signaling in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 生物物理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akane Ohta, Satoko Fujii, Makoto Ioroi, Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Tail-to-head neuronal wiring regulates temperature acclimation of <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 神経科学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mayu Fujita, Shiori Sakai, Misaki Okahata, Yohei Minakuchi, Atsushi Toyoda, Akane Ohta, Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Genetic and epigenetic analysis of temperature acclimation of <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 神経科学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Misaki Okahata, Sawako Yoshina, Aguan D. Wei, Yohei Minakuchi, Atsushi Toyoda, Shohei Mitani, Akane Ohta, Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Identification of responsible polymorphism and analysis of KQT-type potassium channels for cold acclimation
3. 学会等名 神経科学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haruka Motomura, Satoko Fujii, Makoto Ioroi, Atsushi Kuhara, Akane Ohta
2. 発表標題 Neural circuit from head to tail regulates temperature acclimation
3. 学会等名 8th Asia-Pacific <i>C. elegans</i> meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Misaki Okahata-Yamasaki, Aguan D. Wei, Akane Ohta, Atsushi Kuhara
2. 発表標題 Analysis of neural circuit for cold acclimation depending on oxygen concentration
3. 学会等名 8th Asia-Pacific C.elegans meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久原篤、藤田茉優、太田茜
2. 発表標題 線虫C. elegansの低温耐性に関わる分子細胞ネットワークシステム
3. 学会等名 第63回「低温生物工学会」シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡畑美咲、Aguan D. Wei、太田茜、久原篤
2. 発表標題 線虫C. elegansにおける酸素濃度依存的な温度受容に関わる神経回路の解析
3. 学会等名 動物学会関西支部会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

所属研究室ホームページ http://kuharan.com/index.html&#8232; 生体調節学 久原篤 研究室 http://kuharan.com/index.html
--

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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		
米国	シアトルチルドレンホスピタル		