

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09216

研究課題名(和文) ヒト胚体外細胞系譜への運命決定機構に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of the molecular basis of extraembryonic lineage specification in humans

研究代表者

岡江 寛明(Hiroaki, Okae)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10582695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類の受精卵は、卵割を経て内部細胞塊(ICM)と栄養外胚葉(TE)からなる胚盤胞を形成する。マウスでは、TE系譜への運命決定因子が多数同定されているが、ヒト着床前胚における運命決定機構についてはよく分かっていない。本研究では、ヒトTE系譜への運命決定に関わる因子を同定するため、未分化なヒト栄養膜幹細胞(TS細胞)で高発現する転写因子を同定し、体細胞もしくはES/iPS細胞に導入した。その結果、ES/iPS細胞にGATA2、GATA3もしくはTFAP2Aの導入することで、人工TS細胞(iTS細胞)を誘導することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトiTS細胞の誘導に有効であったGATA2、GATA3、TFAP2Aは、マウスの胎盤発生においても重要な役割を担うことが報告されている。一方、CDX2やEOMESを用いてヒトiTS細胞を誘導することはできない。よって、TE系譜への運命決定機構は、ヒトとマウスの間で一部保存されていることが明らかとなった。ヒト着床前胚における細胞運命決定機構の理解は、不妊や流産の原因の解明や、安全な生殖補助医療の提供などに役立つと期待される。

研究成果の概要(英文)：A mammalian zygote undergoes cleavage divisions to form a blastocyst that is composed of inner cell mass (ICM) and trophectoderm (TE). In mice, many transcription factors including CDX2 and EOMES have been identified as essential for the specification of the TE lineage. However, little is known about how the TE lineage is specified in human preimplantation embryos. This study aimed to identify factors involved in this process. To this end, we identified transcription factors specifically expressed in undifferentiated human TS cells. Although it turned out to be difficult to derive induced TS (iTS) cells from somatic cells with these transcription factors, we successfully converted human ES/iPS cells into iTS cells by overexpressing GATA2, GATA3, or TFAP2A. These transcription factors may be involved in the regulation of early lineage specification in humans.

研究分野：分子生物学

キーワード：ヒト胎盤 胎盤トロフォブラスト幹(TS)細胞 エピジェネティクス ダイレクトリプログラミング

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 哺乳類の受精卵は、卵割を経て内部細胞塊 (ICM) と栄養外胚葉 (TE) からなる胚盤胞を形成する。ICM からは胚性幹細胞 (ES 細胞) を、TE からは胎盤への分化能を持つ栄養膜幹細胞 (TS 細胞) を樹立することが出来る。
- (2) マウスでは、TE 系譜への運命決定因子として、CDX2 や EOMES など多数の転写因子が同定されている。一方、ヒト着床前胚における細胞運命決定機構については不明な点が多く残されている。
- (3) 研究代表者らは、世界で初めてヒト TS 細胞を樹立することに成功した (Okoe et al., Cell Stem Cell 2018)。ヒト TS 細胞は胎盤を構成する全ての栄養膜細胞への分化能を維持したまま、半永久的に培養可能であり、ヒト胎盤の発生や分化を研究するための優れたモデルとなる。

2. 研究の目的

上述のように、ヒト着床前胚における細胞運命決定機構については不明な点が多く残されている。本研究では、研究代表者らが樹立したヒト TS 細胞の培養技術を活用し、ヒト TE 系譜への運命決定に関わる転写因子を同定することを目的とした。特に、同定した転写因子の導入により、体細胞もしくは ES/iPS 細胞から人工 TS 細胞 (iTS 細胞) を誘導することを最終目標とした。

3. 研究の方法

(1) レンチウイルスを用いた遺伝子導入

ドキシサイクリン依存的に遺伝子の発現を誘導することが可能なレンチウイルスベクターを作製し (Takahashi et al., PNAS 2019)、このベクターに目的遺伝子をクローニングした。パッケージング細胞を用いてレンチウイルスを作製し、クロンテック社の Lenti-X Concentrator を用いてウイルス液を 100 倍に濃縮して実験に使用した。

(2) ヒト ES/iPS 細胞の培養

ヒト ES/iPS 細胞は国立成育医療研究センターおよび理研バイオリソースセンターより提供を受けた。ヒト ES/iPS 細胞は富士フイルム社の hPSC 培地を用いて維持した。

(3) ヒト TS 細胞におけるゲノム編集

ヒト TS 細胞は GSK3, ROCK, HDAC, TGF-beta の阻害剤と EGF を含む培地で培養した (Okoe et al., Cell Stem Cell 2018)。Cas9 およびガイド RNA を発現するレンチウイルスベクターを作製し、ヒト TS 細胞に導入することでゲノム編集を行った。ゲノム編集後の細胞をクローニングし、抽出したゲノム DNA を用いて標的領域を PCR で増幅した後、T7 アッセイおよびダイレクトシーケンシングによって変異の導入を確認した。

4. 研究成果

(1) 体細胞を用いた iTS 細胞の誘導

まず、未分化なヒト TS 細胞、ヒト TS 細胞から分化誘導した合胞体栄養膜細胞、ヒト TS 細胞から分化誘導した絨毛外栄養膜細胞、ヒト線維芽細胞、妊娠初期および後期のヒト胎盤より単離した栄養膜細胞の RNA-seq 解析を行った。遺伝子の発現比較を行い、未分化なヒト TS 細胞で高発現する 17 の転写因子を同定した。これらの転写因子に加え、マウス iTS 細胞の誘導に必要な GATA3、TFAP2C、MYC をレンチウイルスベクターに組み込み、ヒト線維芽細胞に導入した。リアルタイム PCR を用いて、導入した転写因子の発現量がヒト TS 細胞と同等レベルであることを確認した (図 1)。この細胞をヒト TS 細胞用の培地で一か月程度培養して形態観察を行ったが、ナー細胞としてケラチノサイトを使用し、転写因子の数を 31 に増やすなどして同様の実験を繰り返したが、iTS 細胞は得られなかった。

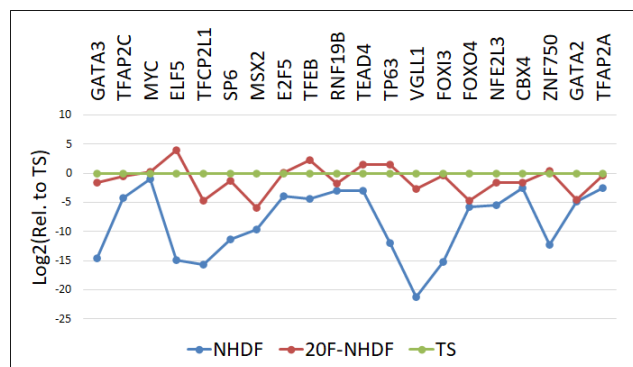


図 1. 導入した転写因子の発現解析

20 転写因子を導入した線維芽細胞 (20F-NHDF) における遺伝子発現量をリアルタイム PCR により解析した。大部分の遺伝子の発現が、コントロールであるヒト TS 細胞と同等レベルまで上昇した。

TS 細胞様のコロニーは得られなかった。続いて、ド

(2) ヒト ES/iPS 細胞を用いた iTS 細胞の誘導

マウスでは、CDX2 や EOMES の導入により、多能性幹細胞から iTS 細胞を誘導できることが報告されている (Niwa et al., Cell 2005 など)。そこで、ヒト ES/iPS 細胞に TS 細胞で特異

的に発現する転写因子を一つずつ導入し、TS 細胞用の培地で培養を行った。その結果、GATA2、GATA3、TFAP2A の導入により、iTS 細胞を誘導することに成功した。得られた iTS 細胞では、多能性マーカーである OCT4 や SOX2 の発現が大幅に減少するとともに、ヒト TS 細胞のマーカーである ITGA6 や TP63 の発現が強く誘導されていた。一方、CDX2 を ES/iPS 細胞に導入しても iTS 細胞は得られなかった。

(3) ヒト TS 細胞における転写因子の機能解析

GATA2、GATA3、TFAP2A についてそれぞれガイド RNA を設計し、Cas9 発現ベクターとともにヒト TS 細胞に導入した (図 2)。T7 アッセイ、ダイレクトシーケンシング、免疫染色を行い、いずれの遺伝子についても 50%以上の効率で変異が導入されたことを確認した。しかし、クローニングしたノックアウト細胞の表現型の解析を行ったが、顕著な異常は認められなかった。マウス TS 細胞では、GATA2 と GATA3 の機能が一部重複していることが知られており (Home et al., Development 2017) ヒト TS 細胞でも両遺伝子をノックアウトすることで表現型が現れる可能性がある。TFAP2A についても、構造的に類似した TFAP2C がヒト TS 細胞において発現しており、両者の機能が重複している可能性が考えられる。

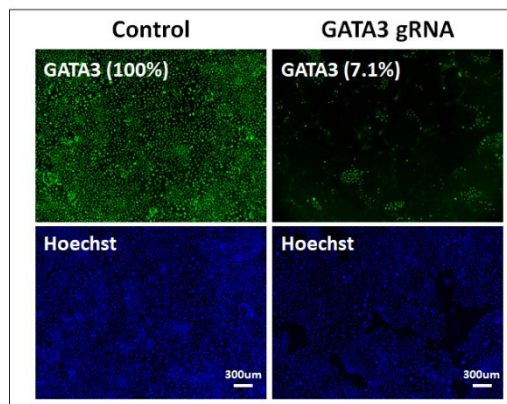


図 2. GATA3 のノックアウト
ヒト TS 細胞に GATA3 とコントロール用のガイド RNA を導入し、GATA3 の免疫染色を行った。%は GATA3 陽性率を示す。

(4) CDX2 を高発現するヒト TS 細胞の誘導

当初の計画では想定していなかった成果として、CDX2 を高発現するヒト TS 細胞の誘導に成功した。マウスでは、CDX2 が着床前および着床後の未分化な栄養膜細胞で発現し、胎盤の発生や TS 細胞の維持に必須であることが報告されている (Strumpf et al., Development 2005)。ヒトでも CDX2 は着床前の栄養膜細胞で発現することが知られているが、着床後の栄養膜細胞や TS 細胞では発現していない (Okae et al., Cell Stem Cell 2018)。試験管内で培養したヒト着床期胚の遺伝子発現データと比較すると、ヒト TS 細胞は着床直後 (受精後 8-10 日目) の栄養膜細胞と最もよく似た遺伝子発現パターンを持つことが分かっている (Castel et al., Cell Rep 2020)。着床前の栄養膜細胞の特徴を有するヒト TS 細胞を誘導するため、培地にさまざまな増殖因子や小分子化合物を添加し、CDX2 の発現量を免疫染色およびリアルタイム PCR によって解析した。その結果、小分子化合物 X の添加により、一部の細胞で CDX2 の発現が誘導されることを見出した (図 3)。CDX2 陽性細胞の割合は 30%程度と高くはないが、今後さらに検討を行い、培養条件の最適化を進めていく予定である。

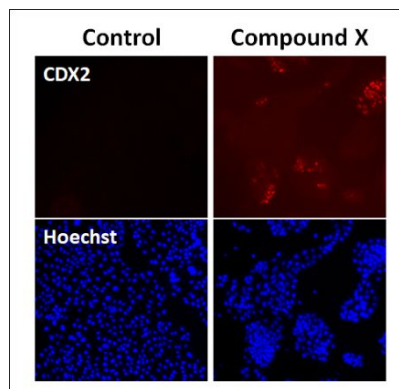


図 3. CDX2 陽性ヒト TS 細胞
化合物 X の添加により、一部の細胞で CDX2 の発現が誘導される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Hattori Hiromitsu, Hiura Hitoshi, Kitamura Akane, Miyauchi Naoko, Kobayashi Norio, Takahashi Souta, Okae Hiroaki, Kyono Koichi, Kagami Masayo, Ogata Tsutomu, Arima Takahiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Association of four imprinting disorders and ART	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-019-0623-3	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 Takahashi Sota, Okae Hiroaki, Kobayashi Norio, Kitamura Akane, Kumada Kanako, Yaegashi Nobuo, Arima Takahiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Loss of p57KIP2 expression confers resistance to contact inhibition in human androgenetic trophoblast stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 26606 ~ 26613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1916019116	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 Dodo Mina, Kitamura Hiroshi, Shima Hiroki, Saigusa Daisuke, Wati Sisca Meida, Ota Nao, Katsuoka Fumiki, Chiba Hatsune, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Igarashi Kazuhiko, Koseki Takeyoshi, Sekine Hiroki, Motohashi Hozumi	4. 巻 165
2. 論文標題 Lactate dehydrogenase C is required for the protein expression of a sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 323 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy108	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 Murakami Tomohiko, Ruengsinpinya Lerdluck, Nakamura Eriko, Takahata Yoshifumi, Hata Kenji, Okae Hiroaki, Taniguchi Shun'ichiro, Takahashi Masafumi, Nishimura Riko	4. 巻 202
2. 論文標題 Cutting Edge: G Protein Subunit 1 Negatively Regulates NLRP3 Inflammasome Activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1942 ~ 1947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1801388	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 Okae H, Toh H, Sato T, Hiura H, Takahashi S, Shirane K, Kabayama Y, Suyama M, Sasaki H, Arima T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Derivation of Human Trophoblast Stem Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 50-63
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, Ogata T, Arima T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Association of four imprinting disorders and ART.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 21
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Cinkornpumin Jessica K., Kwon Sin Young, Guo Yixin, Hossain Ishtiaque, Sirois Jacinthe, Russett Colleen S., Tseng Hsin-Wei, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Duchaine Thomas F., Liu Wanlu, Pastor William A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Naive Human Embryonic Stem Cells Can Give Rise to Cells with a Trophoblast-like Transcriptome and Methylome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 198 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.06.003	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 Jaju Bhattad Gargi, Jeyarajah Mariyan J., McGill Megan G., Dumeaux Vanessa, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Lajoie Patrick, Berube Nathalie G., Renaud Stephen J.	4. 巻 11
2. 論文標題 Histone deacetylase 1 and 2 drive differentiation and fusion of progenitor cells in human placental trophoblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 311 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-2500-6	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 Bhattacharya Bhaswati, Home Pratik, Ganguly Avishek, Ray Soma, Ghosh Ananya, Islam Md. Rashedul, French Valerie, Marsh Courtney, Gunewardena Sumedha, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Paul Soumen	4. 巻 117
2. 論文標題 Atypical protein kinase C iota (PKC /) ensures mammalian development by establishing the maternal?fetal exchange interface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 14280 ~ 14291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1920201117	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 Shibata Shun, Kobayashi Eri H., Kobayashi Norio, Oike Akira, Okae Hiroaki, Arima Takahiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Unique features and emerging in vitro models of human placental development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 301 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12347	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 Castel G, Meistermann D, Bretin B, Firmin J, Blin J, Loubersac S, Bruneau A, Chevolleau S, Kilens S, Chariau C, Gaignerie A, Francheteau Q, Kagawa H, Charpentier E, Flippe L, FrancoisCampion V, Haider S, Dietrich B, Knofler M, Arima T, Bourdon J, Rivron N, Masson D, Fournier T, Okae H, Freour T, David L	4. 巻 33
2. 論文標題 Induction of Human Trophoblast Stem Cells from Somatic Cells and Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108419 ~ 108419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108419	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 Ruengsinpinya Lerdluck, Murakami Tomohiko, Nakamura Eriko, Takahata Yoshifumi, Hata Kenji, Nakaminami Yuri, Okae Hiroaki, Nishimura Riko	4. 巻 533
2. 論文標題 G protein subunit 1 is an important mediator of the late stage of endochondral ossification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 90 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.08.119	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 Varberg Kaela M., Iqbal Khursheed, Muto Masanaga, Simon Mikaela E., Scott Regan L., Kozai Keisuke, Choudhury Ruhul H., Aplin John D., Biswell Rebecca, Gibson Margaret, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Vivian Jay L., Grundberg Elin, Soares Michael J.	4. 巻 118
2. 論文標題 ASCL2 reciprocally controls key trophoblast lineage decisions during hemochorial placenta development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2016517118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2016517118	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

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 岡江 寛明
2. 発表標題 なぜ絨毛癌は稀なのか? ヒト栄養膜幹細胞を用いた胎盤の腫瘍化抑制機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 記緒
2. 発表標題 ヒト胚性幹細胞の栄養膜幹細胞への分化転換
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有馬 隆博
2. 発表標題 ヒト胎盤異常のエピゲノム ~ 全胎状奇胎の細胞特性の解析 ~
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林記緒、樋浦仁、岡江寛明、有馬隆博
2. 発表標題 ヒト胎盤のトロフォブラスト幹細胞の樹立と臨床への応用
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林記緒、樋浦仁、岡江寛明、有馬隆博
2. 発表標題 ARTによるエピジェネティクスの変調
3. 学会等名 第63回日本生殖医学会学術講演会・総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林記緒、樋浦仁、岡江寛明、有馬隆博
2. 発表標題 ヒト胎盤幹（TS）細胞の樹立とその細胞特性
3. 学会等名 第14回日本生殖発生医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okae H. ArimaT.
2. 発表標題 Derivation of human trophoblast stem cells.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia meeting on Stem Cell Crossroads.（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okae H. ArimaT.
2. 発表標題 Derivation of Human Trophoblast Stem Cells from Blastocysts and Villous Cytotrophoblast Cells.
3. 学会等名 International Symposium on Epigenome 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡江寛明、小林記緒、有馬隆博
2. 発表標題 分化全能性の消失に関わるインプリント遺伝子の同定
3. 学会等名 日本繁殖生物学会第113回大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Epigenetic restriction of human pluripotency by silencing of the chromosome 19 miRNA cluster
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 着床前胚に由来する幹細胞を用いた全能性の再構築
3. 学会等名 新学術領域研究「全能性プログラム」Webinar (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Identification of an epigenetic barrier between human embryonic and trophoblast stem cells
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 ヒトES細胞からTS細胞への運命転換
3. 学会等名 新学術領域研究「配偶子インテグリティの構築」「全能性プログラム」合同公開シンポジウム2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 ヒトES細胞からTS細胞への分化転換を阻害するエピジェネティックバリアの同定
3. 学会等名 AMED研究開発交流会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Modeling human placental development and disease with stem cells
3. 学会等名 第9回東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 服部裕充、小林記緒、岡江寛明、有馬隆博	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 7
3. 書名 加齢によるエピジェネティクス変異	

1. 著者名 岡江寛明、有馬隆博.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 雑誌診断と治療社	5. 総ページ数 1
3. 書名 ブラダー・ウィリ症候群	

1. 著者名 岡江寛明、有馬隆博.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 ヒト栄養膜幹細胞の樹立.	

1. 著者名 Hattori H, Hiura H, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Arima T.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Academic Press.	5. 総ページ数 6
3. 書名 Therapeutic approaches to imprinting diseases. Epigenetics in Human Disease,	

1. 著者名 岡江寛明, 有馬隆博.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 雑誌診断と治療社	5. 総ページ数 1
3. 書名 プラダー・ウィリ症候群.	

〔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	有馬 隆博 (Arima Takahiro) (80253532)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

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	University of Kansas Medical Center			