

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03577

研究課題名（和文）神経核内封入体病（NIID）の原因遺伝子同定と病態解明

研究課題名（英文）Genetical and pathological study of neuronal intranuclear inclusion disease

研究代表者

曽根 淳（Sone, Jun）

愛知医科大学・付置研究所・講師

研究者番号：40513750

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：ロングリード型次世代シーケンサーでの解析の結果、第1染色体上に存在しているNOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート配列が、NIID患者でのみ延長しており、連鎖解析の結果でLOD scoreが高値を示した領域に存在していた。このことから、NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート配列の延長がNIIDの原因であると結論し、発表した。

さらに、フランスのIGBMC研究所と共同研究を行い、NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート配列の延長によって合成される、ポリグリシンタンパクを高発現するモデルマウスを作成し、病理学的な変化および運動障害などの症状が発症することを明らかにし、論文発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NIIDの原因が、NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート配列の延長があると解明されたことにより、遺伝子検査によってもNIIDが診断可能となった。これに伴って、NIIDの診断基準作成に大きく貢献できることとなった。現在、厚生労働省の研究班では、実際にNOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート配列の延長を検討することが組み込まれた形での診断基準作成が進んでいる。

また、NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート配列の延長が、NIIDの原因であることが判明したため、その分子病態を解明を進めることができる様になり、現在、分子生物学的および病理学的な解析を進めている。

研究成果の概要（英文）：As a result of analysis with a long-read next-generation sequencer, the GGC repeat sequence of the NOTCH2NLC gene on chromosome 1 was expanded only in NIID patients, and within the area that the result of linkage analysis showed a high LOD score. From this, we concluded and announced that the expansion of the GGC repeat sequence of the NOTCH2NLC gene is the cause of NIID.

Furthermore, in collaboration with the IGBMC Institute in France, we created a model mouse that highly expresses polyglycine protein, which is synthesized by extending the GGC repeat sequence of the NOTCH2NLC gene, and these mice present pathological change and symptoms such as motor dysfunction. It was clarified that pathological change of NIID occurred by polyglycine protein, and a paper was published.

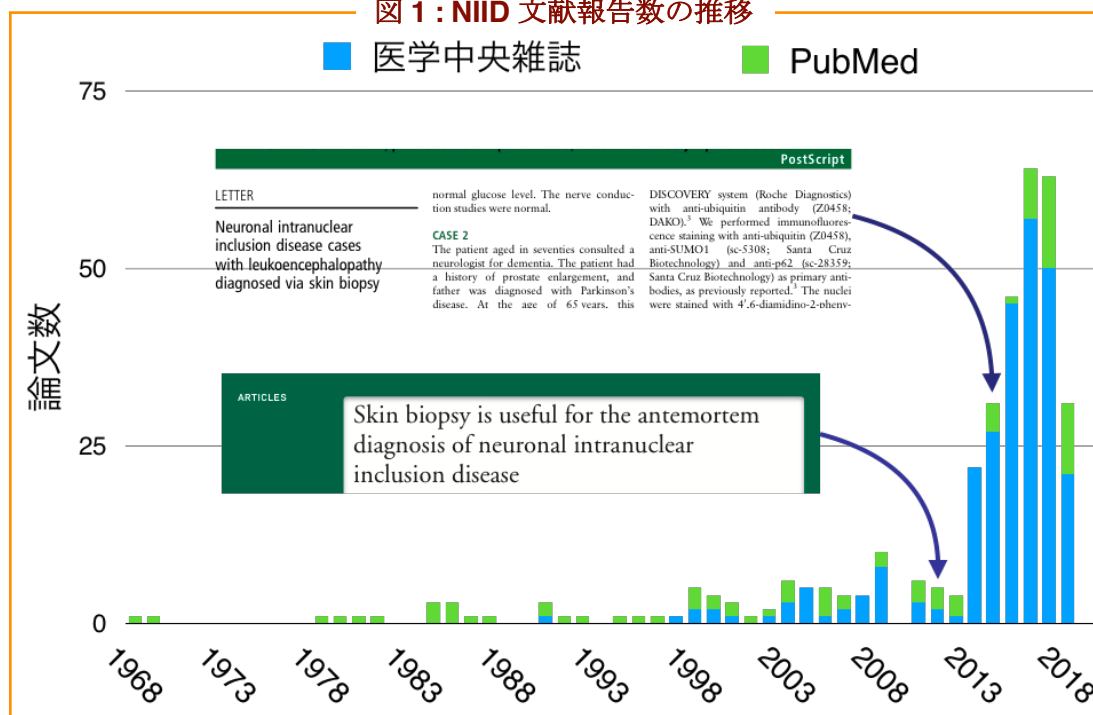
研究分野：臨床神経学、神経遺伝学、神経病理学

キーワード：NOTCH2NLC GGCリピート NIID

1. 研究開始当初の背景

Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID;エオジン好性核内封入体病)は、H&E 染色標本にて、エオジン好性に染色される核内封入体が中枢神経系および末梢神経系の細胞核に広く出現し、抗ユビキチン抗体を用いた免疫染色によりこれらの核内封入体が陽性に染色され、様々な程度で神経細胞が脱落するといった共通する病理学的特徴によって定義されてきた神経変性疾患であった¹⁾²⁾³⁾。生前診断は困難とされていたが、2011年、我々が皮膚生検組織から NIID の診断が可能である事を発見し報告して⁵⁾⁶⁾以降、NIID と診断される患者数が飛躍的に増加し、頭部 MRI 画像で、白質脳症を呈し、DWI(Diffusion weighted image)にて、大脳の皮髄境界が高信号を呈するといった特徴的な所見を呈し、認知症を主症状とする症例が次々と報告されるようになった(図1)7)8)。我々の研究グループでは、2011年以降、わずか7年の間に、約120例を皮膚生検により NIID と診断した実績があり、国内外問わず最大の cohorts となっている。1968年に NIID の1例目が文献報告され、2005年に我々が大家系を報告するまでの間、文献上は世界中で30例ほどの報告のみであった事を考えると、今後爆発的に NIID 診断例が増加することが予測され、NIID の発症および病態に関連する原因遺伝子を明らかにし、疾患概念を確立することすることが求められていた。さらに、NIID の症状を引き起こす病態、核内封入体を引き起こす病態を、分子生物学的に明らかにすることにより、NIID の病態解明、治療法の開発を進める必要があった。

図1: NIID 文献報告数の推移



我々は、すでに NIID 確定例について DNA サンプルを収集し、NIID の原因遺伝子を探索すべく、ゲノム解析を進めてきた。常染色体優性遺伝形式をとる NIID 2 家系について、発症者 15 名のうち 8 名について、次世代シーケンサーを用いたエクソームおよび全ゲノム解析を行なった。得られたデータを用いて連鎖解析を行った結果、Lod Score 4.96 という、非常に高い Lod Score を示す候補領域を見いだしている(図2)。この領域内に NIID が存在する可能性が極めて高いと考えられるため、このヒトゲノム上の 20Mb の領域を詳細に検討するため、ロングリードタイプの次世代シーケンサーを用いた解析に着手している。

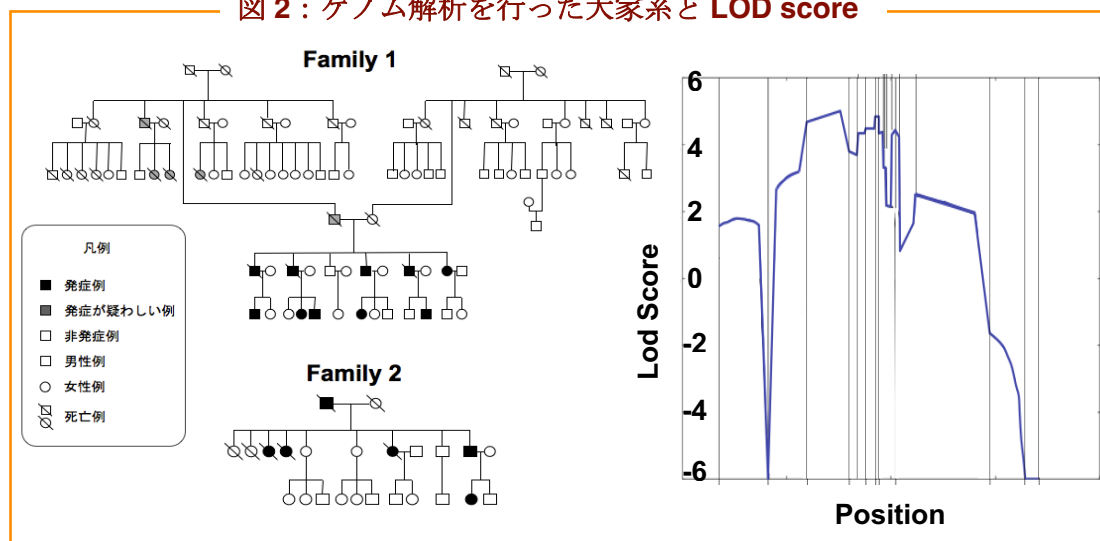
2. 研究の目的

本研究では、次世代シーケンサーでのゲノム解析、とくにロングリード型次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を軸に、NIID の原因遺伝子を明らかにする。発症に関係する遺伝子あるいは症候の差をきたす遺伝子が同定できた後は、これらの遺伝子あるいはその変異体を発現させる培養細胞モデルを作出し、その遺伝子産物の生理学的な機能の解析、結合蛋白の解析、細胞活性に与える影響、遺伝子変異によって起こる病態、核内封入体の形成過程の解明、タンパク質発現の検討など、NIID の病態解明、治療法の開発につながる研究を推進するとともに、免疫染色の手法を用い、それぞれの分子と核内封入体の関係について検討する。

さらに、症例を多く集めることで、NIID の臨床像をサブグループごとに明らかとする。特に、

臨床症状、頭部画像データに加えて、遺伝子サンプルおよび病理サンプルが揃った NIID 例を集積することで、NIID の病態を分子生物学的に明らかとする。

図 2：ゲノム解析を行った大家族と LOD score



3. 研究の方法

ロングリード型次世代シーケンサーを用いた解析を軸に NIID 原因遺伝子の探索を進めた。NIID 家系例の原因遺伝子解析については、今まで、ショートリードタイプの次世代シーケンサー(Hiseq 2500 など)による解析などを用いた結果、その候補領域をヒトゲノム上に、LODScore 4.96 を示す 20Mb の領域に絞り込んでいる(図 2)。我々は、図 2 の大家族以外にも、複数の家族性 NIID 家系サンプルを皮膚生検の結果収集しており、これらについても解析した。すでに連鎖解析で LOD Score が高値を示している領域を重点的に解析する。

Oxford Nanopore 社の MinION シーケンサーおよび Pacbio 社の Pacbio RSII シーケンサーを用いて、全ゲノムに渡ってシーケンスを行い配列情報を収集した。さらに、横浜市立大学で開発された“tandem genotype”ソフトウェアを用いて、得られたゲノム配列情報を解析し、繰り返し配列の延長について検討を行なった。

発症に関係する遺伝子を同定した後は、これらの遺伝子あるいはその変異体を発現させる培養細胞モデルを作成し、その遺伝子産物の生理学的な機能の解析、結合蛋白の解析、細胞活性に与える影響、遺伝子変異によって起こる病態、核内封入体の形成過程の解明、タンパク質発現の検討など、NIID の病態解明、治療法の開発につながる研究を推進するとともに、免疫染色の手法を用い、それぞれの分子と核内封入体の関係について検討した。

4. 研究成果

ロングリード型次世代シーケンサーおよび tandem genotype での解析の結果、第 1 染色体上に存在している *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列が、NIID 患者でのみ延長しており、正常コントロール例では延長していないことが明らかとなった(図 3)。この *NOTCH2NLC* 遺伝子は、マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析結果および次世代シーケンサー解析で得られた SNV 情報を用いた連鎖解析結果の、双方の結果で LOD score が高値を示した領域の中に存在していた。また、明らかな家族歴が報告されていない孤発例の NIID 患者でも、*NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長が認められた。このことから、*NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長が NIID の原因であると結論し、Nature Genetics 誌で発表した。

さらに、フランスの IGBMC 研究所 (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire) と共同研究を行い、*NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長によって合成される、ポリグリシンタンパクを高発現するモデルマウスを作成し、病理学的な変化および運動障害などの症状が発症することを明らかにし、論文発表した(図 4)。

また、NIID の原因遺伝子が *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長であることが明らかとなったことで、NIID が病理所見及び遺伝子検査結果の双方から診断できるようになったため、双方で異常を認めた症例を蓄積し、現在、その臨床像および病理像を解析している。

図 3 : *NOTCH2NLC* 遺伝子 GGC リピート配列の概要

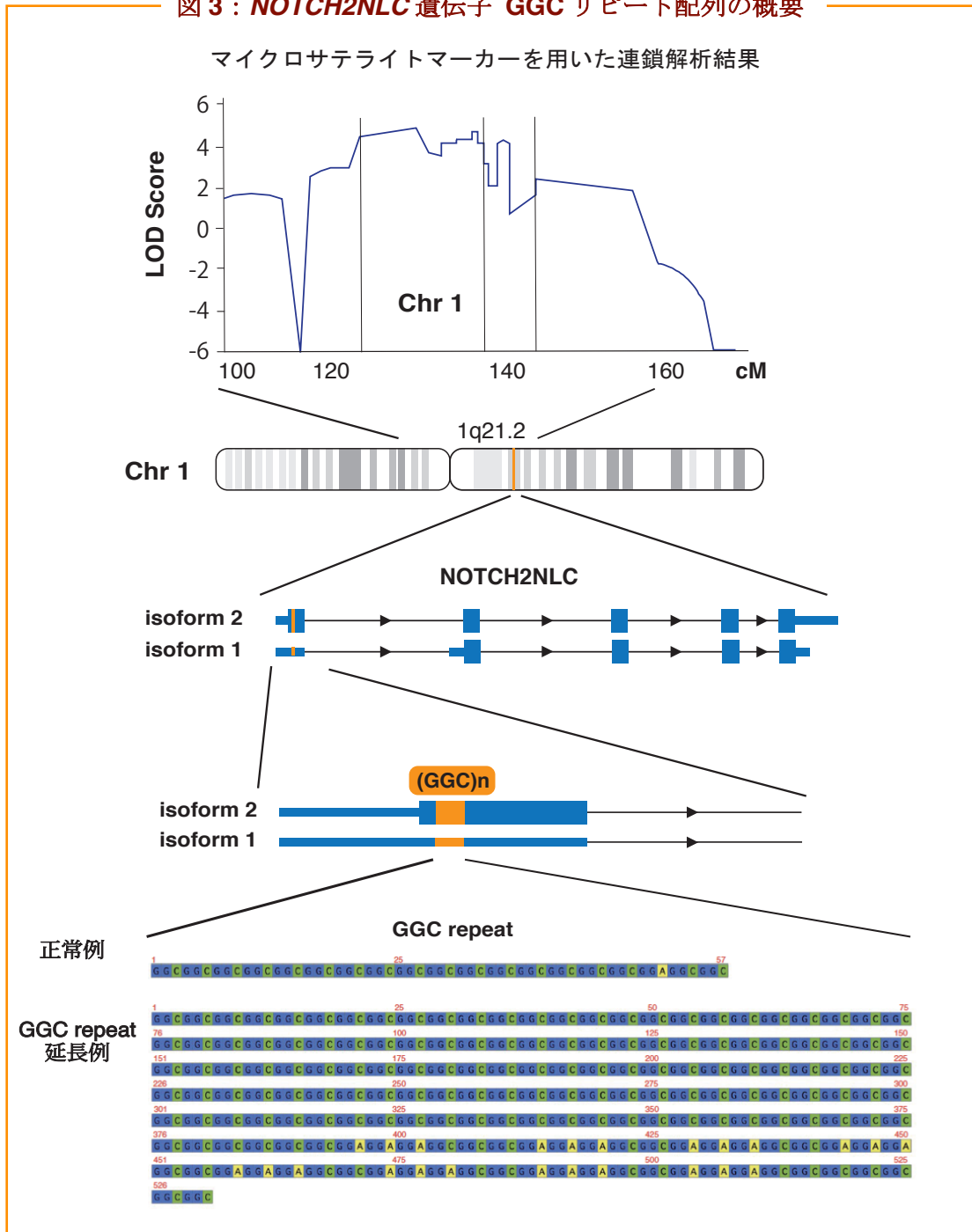
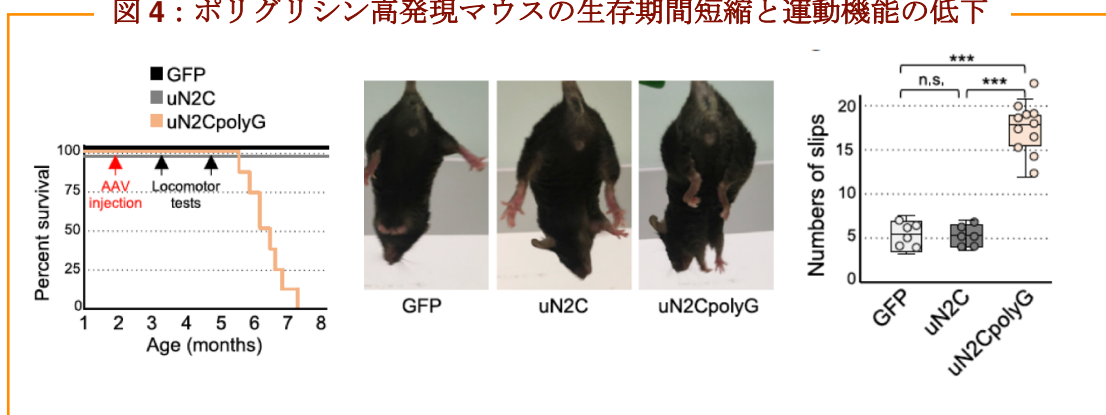


図 4 : ポリグリシン高発現マウスの生存期間短縮と運動機能の低下



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kutsuna Fumiya, Tateishi Yohei, Yamashita Kairi, Kanamoto Tadashi, Hirayama Takuro, Shima Tomoaki, Nagaoka Atsushi, Yoshimura Shunsuke, Miyazaki Teiichiro, Sone Jun, Izumo Tsuyoshi, Tsujino Akira	4. 巻 3
2. 論文標題 Perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Circulation - Cognition and Behavior	6. 最初と最後の頁 100127 ~ 100127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cccb.2022.100127	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 Fukuda H, Yamaguchi D, Nyquist K, Yabuki Y, Miyatake S, Uchiyama Y, Hamanaka K, Saida K, Koshimizu E, Tsuchida N, Fujita A, Mitsuhashi S, Ohbo K, Satake Y, Sone J, Doi H, Morihara K, Okamoto T, Takahashi Y, Wenger A M., Shioda N, Tanaka F, Matsumoto N, Mizuguchi T	4. 巻 13
2. 論文標題 Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NL repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	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) 10.1186/s13148-021-01192-5	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 Oda Ryosuke, Fujikura Mai, Hayashi Takashi, Matsuya Manabu, Sone Jun, Shimohama Shun	4. 巻 61
2. 論文標題 A case of neuronal intranuclear inclusion disease with serial MRI changes observed from before onset of forgetfulness	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 727 ~ 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001609	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 Kikumoto Mai, Nezu Tomohisa, Shiga Yuji, Motoda Atsuko, Toko Megumi, Kurashige Takashi, Ueno Hiroki, Takahashi Tetsuya, Morino Hiroyuki, Sone Jun, Iwasaki Yasushi, Sobue Gen, Maruyama Hirofumi	4. 巻 7
2. 論文標題 Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease With Dynamic Perfusion Changes Lacking Typical Signs on Diffusion-Weighted Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e601 ~ e601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000601	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 Boivin M, Deng J, Pfister V, Grandgirard E, Oulad-Abdelghani M, Morlet B, Ruffenach F, Negroni L, Koebel P, Jacob H, Riet F, Dijkstra A A., McFadden K, Clayton W A., Hong D, Miyahara H, Iwasaki Y, Sone J, Wang Z, Charlet-Berguerand N	4. 巻 109
2. 論文標題 Translation of GGC repeat expansions into a toxic polyglycine protein in NIID defines a novel class of human genetic disorders: The polyG diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1825 ~ 1835.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2021.03.038	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

1. 著者名 曽根 淳	4. 巻 36巻
2. 論文標題 神経核内封入体病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 134-141
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 Toko Megumi, Ohshita Tomohiko, Kurashige Takashi, Morino Hiroyuki, Kume Kodai, Yamashita Hiroshi, Sobue Gen, Iwasaki Yasushi, Sone Jun, Kawakami Hideshi, Maruyama Hirofumi	4. 巻 21
2. 論文標題 FXTAS is difficult to differentiate from neuronal intranuclear inclusion disease through skin biopsy: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-021-02425-z	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 Tamura Aiko, Fujino Yuzo, Sone Jun, Shiga Kensuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Temporal Changes in Brain Magnetic Resonance Imaging Findings over 16 Years in a Patient with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.6371-20	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 Kotani Saki, Fukazawa Ryosuke, Takezawa Hidesato, Banba Masamichi, Sone Jun, Fujii Akihiro	4. 巻 61
2. 論文標題 A comparative study of three cases of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 194 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001549	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 Tachi Kisaki, Takata Tadayuki, Kume Kodai, Sone Jun, Kobara Hideki, Deguchi Kazushi, Kawakami Hideshi, Masaki Tsutomu	4. 巻 201
2. 論文標題 Long-term MRI findings of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurology and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 106456 ~ 106456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clineuro.2020.106456	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 Sone Jun	4. 巻 60
2. 論文標題 Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 653 ~ 662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001417	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 Okamura Shun, Takahashi Makoto, Abe Keisuke, Inaba Akira, Sone Jun, Orimo Satoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 A case of neuronal intranuclear inclusion disease with recurrent vomiting and without apparent DWI abnormality for the first seven years	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e04675 ~ e04675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e04675	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 曾根 淳	4. 巻 43
2. 論文標題 神経核内封入体病(NIID)の病態解明および原因遺伝子同定	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 大和証券ヘルス財団研究業績集	6. 最初と最後の頁 89-94
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 曾根 淳	4. 巻 51(8)
2. 論文標題 Long-read Sequencing Identifies GGC Repeat Expansions in NOTCH2NLC Associated With Neuronal Intranuclear Inclusion Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 nature genetics	6. 最初と最後の頁 1215-1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-019-0459-y	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 Masaki Okubo	4. 巻 86(6)
2. 論文標題 GGC Repeat Expansion of NOTCH2NLC in Adult Patients With Leukoencephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 annuals of neurology	6. 最初と最後の頁 962-968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25586.	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16件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 曾根淳
2. 発表標題 神経核内封入体病 (Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: NIID)
3. 学会等名 第17回神経病理コアカリキュラム教育セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 曾根淳
2. 発表標題 白質脳症 Up Date
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 曾根淳
2. 発表標題 神経核内封入体病(NIID)の臨床病理像の解析および原因遺伝子同定
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 曾根淳
2. 発表標題 NIIDのNOTCH2NLC GGCリピート延長と臨床病理像
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A et al.
2. 発表標題 Long-read Sequencing Identifies GGC Repeat Expansions in NOTCH2NLC as the Cause of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease
3. 学会等名 American Association of Neurology Annual Meeting 2020 (AAN 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 曾根淳
2. 発表標題 シンポジウム38. 神経核内封入体病(Neuronal intranuclear inclusion disease:NIID)の原因遺伝子発見.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 曾根淳
2. 発表標題 ホットトピックス14. 神経核内封入体病(NIID)の画像と病理
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡村 駿
2. 発表標題 数年来の反復性嘔吐を呈し、拡散強調画像での特徴的所見に乏しかった神経核内封入体病の60歳女性例
3. 学会等名 第230回日本神経学会関東・甲信越地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀 大滋
2. 発表標題 神経核内封入体病(NIID)の2症例(孤発性と家族性)
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾根 淳
2. 発表標題 Neuronal intranuclear inclusion disease(神経核内封入体病)の原因遺伝子同定
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷仲 裕美子
2. 発表標題 成人型神経核内封入体病の1例
3. 学会等名 第114回日本神経学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜多 也寸志
2. 発表標題 老年者に見られる成人型神経核内封入体病(NIID)の6例
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾根 淳
2. 発表標題 NOTCH2NLC遺伝子のGGCの繰り返し配列の延長は神経核内封入体病(NIID : Neuronal Intranuclear Inclusion Diseases)の原因である
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾根 淳
2. 発表標題 GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is the cause of both sporadic and familial neuronal intranuclear inclusion disease.
3. 学会等名 The 24th World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾根 淳
2. 発表標題 GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is the cause of neuronal intranuclear inclusion disease.
3. 学会等名 American Society of Human Genetic 69th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾根 淳
2. 発表標題 神経核内封入体病(Neuronal Intranuclear Inclusion Disease:NIID)の臨床と病理
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 曾根 淳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 9
3. 書名 Annual Review 神経 2022	

1. 著者名 曾根 淳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 脳神経内科診断ハンドブック	

1. 著者名 曾根 淳	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 380
3. 書名 脳神経疾患最新の治療2021-2023	

1. 著者名 曾根 淳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 未定
3. 書名 臨床に役立つ 末梢神経障害テキスト	

1. 著者名 曾根 淳	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 6
3. 書名 Pharma Medica 39巻3号 神経核内封入体病	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 神経核内封入体病患者の検出方法	発明者 曾根淳、松本直通、 三橋里美、藤田京 志、祖父江元	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2020-001133	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

神経核内封入体病（NIID）のHPを開設した。
<https://janiids.org/>

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	田中 章景 (Tanaka Fumiaki) (30378012)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	
研究 分担者	吉田 真理 (Yoshida Mari) (60288545)	愛知医科大学・付置研究所・特命研究教授 (33920)	
研究 分担者	松本 直通 (Matsumoto Naomichi) (80325638)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

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		
フランス	IGBMC	University of Strasbourg	