

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10017

研究課題名(和文) 間葉系幹細胞を標的化するmicroRNAによる包括的な癒痕抑制法開発の基盤形成

研究課題名(英文) The role of microRNA146b-5p for scar-less healing in skin wounds

研究代表者

赤坂 喜清 (Akasaka, Yoshikiyo)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：60202511

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)：bFGFによる皮膚癒痕抑制にmicroRNA(miRNA)の関与を想定し、bFGF投与の線維芽細胞の網羅的解析からラットmiRNA146b-5pを選定した。miRNA146b-5pはラットPDGFRを標的化してPDGFRの発現を抑制する。ラット皮膚潰瘍にmiRNA146b-5p投与すると創部の癒痕面積が減少した。さらにCD81陽性のExosomeを介してmiRNA146b-5pを取り込んだ脂肪組織の線維芽細胞が標的細胞であることが判明した。この過程でmiRNA146b-5pは脂肪組織細胞のPDGFRの発現抑制し、その線維化能を低下させることで癒痕を抑制してい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

我々はラットの実験系を用いて皮膚傷痕の癒痕を小さくするmicroRNA146b-5pを世界で初めて明らかにしました。皮膚の傷口は目立たない癒痕になりますが、ケロイドや肥厚性癒痕では逆に癒痕が大きくなります。本研究ではmicroRNA146b-5pによりラット皮膚傷痕の癒痕が小さくなる新知見を明らかにしました。本研究の成果は、microRNA146b-5pが皮膚の傷痕における癒痕線維化の抑制メカニズムを解明するのみならず、microRNA146b-5pを直接投与することで傷害臓器で生じる線維化を抑制して線維化臓器における機能不全の予防につながることを期待されます。

研究成果の概要(英文)：We found miRNA146b-5p preferentially upregulated in wound fibroblasts by bFGF and identified PDGFR as a direct target of miRNA146b-5p. miRNA146b-5p led to markedly repressed fibrosis in skin wounds, with decreased expression of PDGFR in wounds. These results indicate the positive effects of miRNA146b-5p for the suppression of fibrosis, possibly through the inhibition of PDGFR. Notably, we discovered the specific colocalization of the exosome marker CD81 and miRNA146b-5p in the fibroblastic cells of adipose tissues following mimic transfection. Therefore, fibroblastic cells of adipose tissues, which may specifically pick up and contain miRNA146b-5p via exosome, may play an important role in the suppression of dermal fibrosis. In this process, miRNA146b-5p may inhibit PDGFR expression in fibro-adipogenic progenitors, which will lead to the inhibition of wound fibrosis via the repression of PDGFR-induced profibrotic activities along with myofibroblast transition.

研究分野：組織修復学

キーワード：皮膚 癒痕 microRNA 線維芽細胞 bFGF PDGF 脂肪組織 創傷治療

1. 研究開始当初の背景

創傷治癒は、原始人が狩猟で負った傷をいかに治すかということから始まった、太古から継続している学問である。この創傷治癒は、炎症期、増殖期と癒痕期が連続的に進行して終了する。炎症期が消退すると増殖期に移行し、増殖期では増成した肉芽組織細胞が次第に減少し最後には癒痕期に移行する。この連続的に進行する過程では異なる修復細胞の規則正しい発現消失が繰り返され、最終的に細胞成分が殆ど無い癒痕が形成される。しかしながら修復細胞の発現消失による癒痕形成のメカニズムは未だ不明である。

創傷治癒に重要なサイトカインが同定され、創傷治癒学は大きく進歩した。サイトカインのうち、我々は塩基性線維芽細胞増殖因子 (Basic fibroblast growth factor: bFGF) に注目し、動物実験とヒト臨床治験から bFGF による受傷皮膚の癒痕抑制を報告してきた。このメカニズムとして bFGF 投与した皮膚創部から誘導される癒痕抑制に有効な分子が癒痕を抑制すると推定してきた。近年、bFGF で誘導される癒痕抑制分子の候補として非翻訳 RNA の microRNA (miRNA) が想定されてきた。しかしこれまで bFGF で誘導される癒痕抑制性の miRNA は明らかにされていない。

2. 研究の目的

ラット皮膚創部の肉芽組織由来の線維芽細胞 (Wound granulation tissue fibroblast: WGF) に bFGF を添加して、その網羅的解析から bFGF で誘導される miRNA を選定し、その癒痕抑制効果を明らかにする。これにより癒痕抑制に有効な miRNA を同定することで、非翻訳 RNA による新たな癒痕抑制機構を解明し癒痕抑制の新規治療法開発の基盤形成に役立てる。具体的には網羅的解析から選定された miRNA の標的遺伝子をバイオファーマテック解析から検討し、これと既知の癒痕線維化分子と比較検討する。標的遺伝子が既知の癒痕線維化分子と同じ場合には、ラット皮膚創部における miRNA による標的遺伝子である癒痕線維化分子の発現抑制を可視化解析から検討し miRNA による標的分子の発現抑制を *in vivo* で確認する。さらに miRNA による癒痕抑制能を *in vivo* で証明するため、ラット皮膚創部における miRNA mimic と inhibitor の投与実験を行う。これにより同定された miRNA の癒痕抑制効果を *in vivo* で証明する。さらに投与した miRNA mimic と Exosome を共発現する細胞を可視化解析から解析し、Exosome を介して取り込まれた miRNA の発現細胞から標的細胞を同定する。以上からこれまで不明だった miRNA による標的細胞での標的分子の発現抑制による新たな癒痕抑制機序を明らかにして、傷害皮膚で生じる過剰な癒痕抑制のための新規治療法開発の基盤形成に役立てる。

3. 研究の方法

1) 細胞培養

ラット皮膚創部肉芽組織由来の線維芽細胞 (WGF) は、10%ウシ胎児血清 (Thermo Fisher

Scientific) を含む DMEM で維持した。

2) RNA 単離と qPCR 解析

miRNeasy Mini Kit (Qiagen) および RNeasy Mini Kit (Qiagen) を用いて組織サンプルおよび WGF から全 RNA を単離した。miRNA の qPCR は、ABI 7500 システム (Thermo Fisher Scientific) と miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit (Qiagen) を用いて行った。

3) miRNA array

PCR は、miRCURY LNA Universal RT miRNA PCR System (Takara) を用い、miRCURY miRNA QC PCR Panel Instruction manual, version 1.0 (Qiagen) に従って実施した。Array 結果は LightCycler 480 Instrument II でスキャンし、スキャンした画像を Exiqon GenEx ソフトウェア (Vedbaek) を用いて miRCURY LNA Universal RT miRNA Ready-to-Use PCR パネルのデータ解析ガイドで解析した (<http://www.exiqon.com/ls/Document/Scientific/Exiqon-data-analysis-guide.pdf>)。

4) Luciferase reporter assay

ラット血小板由来成長因子受容体 (Platelet-derived growth factor receptor : PDGFR) 非翻訳 (UTR) miRNA 標的配列クローンまたはミスマッチ PDGFR UTR miRNA 標的配列クローン(ともに Luciferase 付加)、miR-146b-5p、および pmirGLO Dual-Luciferase miRNA 標的発現 Vector (Promega) とともに Lipofectamine 3000 (Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA) を用いて WGF にトランスフェクションした。Luciferase 活性は、Dual-Glo Luciferase Assay system (Promega) を用いて測定した。

5) 皮膚創部の解析

Poloxamer P407/P188 (25/4%) ハイドロゲルに 1mg の miR-146b-5p mimic あるいは inhibitor を滴下して作成した。この mimic および inhibitor 添加ハイドロゲルを創傷に注入した (1,000 ng/wound) (ラットあたり 4 創傷; 1 群 3~4 ラット)。ハイドロゲル投与後 3 日目、7 日目、10 日目に創傷部を切除し、組織学的検査と RNA 解析のために用いた。

6) 形態学的解析

創部の組織切片を作成し、3 人の公平な観察者が、染色した組織切片ごとに 10 フィールドをランダムに選択し、DP80 デジタルカメラ (Olympus) を備えた蛍光顕微鏡 (BX63) (Olympus) を用いて選択したそれぞれのフィールドを撮影した。デジタル画像をコンピューター画面上に表示した後、観察者は陽性細胞や血管を数えて、次いで 80 倍率でフィールドあたりの陽性染色血管の平均数を算出した。

7) 免疫組織化学と in situ hybridization (ISH)

ISH については、脱パラフィンした組織切片を ISH バッファー (Qiagen) とインキューベーションし、Double DIG 標識 LNA 146b-5p プローブ (25nM) (Qiagen) で 55 4 時間処理した。クエン酸ナトリウムで洗浄後、切片をマウス抗 DIG-Biotin (Abcam) 次いで DyLight 650-結合 NeutrAvidin (Thermo Fisher Scientific) と共に 1 時間反応させた。ISH が終了後、ヤギ抗 PDGFR (R&D Systems) で反応させ、その後 Alexa 488 標識抗ヤギ IgG (Abcam) と反応させた。最後に切片を VECTASHIELD Mounting Medium (Vector Laboratories) でマウントした。DP80 デジタルカメラ (Olympus) を装備した蛍光顕微鏡 (BX63) (Olympus) を用いて、選択したフィールドを撮影した。それぞれの波長の蛍光画像を Graphic Converter Universal Binary ソフトウェア、バージョン 6.1.2J を用いて合成した後、その画像における二重陽性細胞を観察した。

4 . 研究成果

1) miRNA146b-5p の選定

bFGF 投与した WGF を PCR で網羅的に解析したところ、bFGF 投与後 48 時間目と 96 時間目とともに発現上昇するラット miRNA146b-5p を選定した。WGF のノーザンブロット解析から、bFGF 処理後 96 時間まで miRNA146b-5p の発現増加が確認された。また bFGF を投与したラット皮膚創部では、投与後 3 日および 5 日目で miRNA146b-5p の発現増加が PCR で確認できた。よってラット miRNA146b-5p は bFGF 投与したラット皮膚創部で誘導される miRNA であることが判明した。

ラット皮膚創部における miRNA146b-5p の発現細胞を蛋白と miRNA の二重染色から検討した。miRNA146b-5p は prolyl 4-hydroxylase (P4H) 陽性の線維芽細胞で発現していたが、 α -smooth muscle actin (α -SMA) 陽性の筋線維芽細胞では発現してなかった。よって bFGF 投与皮膚創部では幼弱な線維芽細胞に miRNA146b-5p が誘導されることが判明した。

2) miRNA146b-5p の標的分子

ヒト造血細胞においてヒト PDGFR β がヒト miRNA146b-5p の標的分子であるとの報告から、ラット PDGFR β がラット miRNA146b-5p の標的分子であると仮定して解析した。バイオインフォーマティック検索から、PDGFR β 3'-UTR に miRNA146b-5p の結合部位の候補を 2 ヶ所選定した。両部位における miRNA146b-5p によるルシフェラーゼ活性低下を認めたことから、miRNA146b-5p が PDGFR β を標的分子として発現抑制することが確認された。

WGF におけるラット miRNA146b-5p inhibitor あるいは mimic の投与実験から、ラット miRNA146b-5p はラット PDGFR β タンパク質の発現抑制することが確認された。ラット皮膚創部における miRNA146b-5p と標的 PDGFR β との関係を可視化解析から検討した。PDGFR β 陽性細胞では miRNA146b-5p の発現が無く、逆に PDGFR β 陽性細胞には miRNA146b-5p の発現が認められた。よってラット皮膚創部において PDGFR β は miRNA146b-5p の標的分子と考えられた。PDGFR β を過剰に発現する遺伝子改変マウスでは多くの臓器において線維化が促進されることが報告されている。したがって miRNA146b-5p は標的分子 PDGFR β の発現抑制から PDGFR β で促進される皮膚の癒痕線維化を抑制すると考えられた。

3) miRNA146b-5p の標的細胞

ラット miRNA146b-5p の癒痕抑制能を in vivo で検証するため、同 miRNA のラット皮膚創部への投与実験を行った。ラット皮膚潰瘍に miRNA146b-5p mimic を投与すると 7 日目で開放創面積の有意な減少を認めた。逆に inhibitor 投与では 10 日目で開放創面積の有意な増加を認めたので、miRNA146b-5p による創閉鎖の促進能が確認された。miRNA146b-5p 投与による皮膚潰瘍の癒痕線維化を検討すると、mimic 投与により 10 日目の癒痕線維化の有意な減少が確認された。逆に inhibitor 投与では 10 日目の癒痕線維化が有意に増加した。よって miRNA146b-5p は皮膚創部の癒痕線維化を抑制することが判明した。

miRNA146b-5p の標的細胞を検討した。mimic 投与した皮膚創部では皮下脂肪組織に Exosome マーカー CD81 と miRNA146b-5p が発現しており、これ以外の組織では CD81 の発現はなかった。さらに Exosome マーカー CD81 と miRNA146b-5p の二重染色から、皮下脂肪組織の間質細胞に CD81 と miRNA146b-5p の共発現が認められた。さらに miRNA146b-5p の発現

性は FSP1 陽性または P4H 陽性の脂肪組織の線維芽細胞に認められたが、S100 陽性の脂肪細胞には認められなかった。

4) miRNA146b-5p による新たな癒痕抑制機序

皮膚脂肪組織の線維芽細胞における Exosome marker CD81 と miRNA146b-5p が共発現することから miRNA146b-5p は CD81 陽性 Exosome を介してこの線維芽細胞に取り込まれたと考えられた。したがって miRNA146b-5p の主要な標的細胞は皮下脂肪の線維芽細胞と考えられた。また皮膚創部の CD68 陽性マクロファージにも両者の分子の共発現が認められた。最近の報告では間葉系幹細胞の骨形成遺伝子の発現増強には単球由来の Exosome の関与が報告された。したがって、CD68 陽性マクロファージは miRNA146b-5p を含む CD81 陽性 Exosome を遊離し、この Exosome を皮下脂肪組織の線維芽細胞は取り込んだと考えられる。最終的にはこの Exosome 由来の miRNA146b-5p が皮下脂肪の線維芽細胞に取り込まれ、これが脂肪組織の細胞に発現する PDGFR の発現抑制に関与していることが示唆された。

これまで皮膚創部では PDGFR が脂肪前駆細胞に発現することが報告されている。骨格筋線維化では PDGFR が線維芽細胞と脂肪細胞の前駆細胞に発現することも報告されている。またマウス皮膚創部では脂肪細胞由来の細胞が筋線維芽細胞に分化して癒痕線維化を促進することが報告されている。また心臓リモデリングにおいて miRNA146b-5p は線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を抑制することが報告されている。これらの知見を総合的に考慮して、miRNA146b-5p は、線維芽細胞と脂肪細胞の前駆細胞において発現する PDGFR の発現を抑制し、これらの細胞から筋線維芽細胞への分化を抑制していると考えられる。この筋線維芽細胞の分化抑制から癒痕線維化が抑制され、最終的に皮膚創部の癒痕線維化が抑制されていると考えられる。

内臓脂肪症候群(Metabolic syndrome)の脂肪組織では、筋線維芽細胞への分化が障害されており、侵襲を受けると脂肪組織の修復遅延が示されている。この過程で miRNA146b-5p 投与はこの脂肪組織の癒痕線維化を直接制御することで同症候群の脂肪組織の修復異常の回復に関与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Akishima-Fukasawa Y, Honma N, Ogata H, Akasaka Y, Mikami T	4. 巻 15
2. 論文標題 Angiogenesis in mammary Paget disease: histopathological analyses of blood vessel density and angiogenic factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic pathology	6. 最初と最後の頁 75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13000-020-00988-y	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 赤坂喜清	4. 巻 66
2. 論文標題 がんゲノム医療と診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 東方医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 149-150
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/srep35615. 93	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 Nagai Y, Yamabe F, Sasaki Y, Ishii T, Nakanishi K, Nakajima K, Shibuya K, Mikami T, Akasaka Y, Urita Y, Yamanaka N.	4. 巻 45
2. 論文標題 A Study of Morphological Changes in Renal Afferent Arterioles induced by Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers in Hypertensive Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Blood Press Res	6. 最初と最後の頁 194-208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000505025	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 Matsuyama H, Isshiki T, Chiba A, Yamaguchi T, Murayama G, Akasaka Y, Eishi Y, Sakamoto S, Homma S, Miyake S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Activation of mucosal-associated invariant T cells in the lungs of sarcoidosis patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/ S41598-019-49903-6	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 Fujisawa C, Hamanoue M, Kawano Y, Murata D, Akishima-Fukasawa Y, Okaneya T, Minematsu T, Sanada H, Tsuburaya K, Isshiki T, Mikami T, Hanawa T, Akasaka Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 The Role for miR-146b-5p in the Attenuation of Dermal Fibrosis and Angiogenesis by Targeting PDGFR in Skin Wounds.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol.	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) 10.1016/j.jid.2021.11.037	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 Akasaka Y	4. 巻 -
2. 論文標題 The Role of Mesenchymal Stromal Cells in Tissue Repair and Fibrosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv Wound Care	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) 10.1089/wound.2021.0037.	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 Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H, Matsuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y.	4. 巻 31
2. 論文標題 Early clinical signs and treatment of Menkes disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab Rep.	6. 最初と最後の頁 100849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.	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12件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Yoshikiyo Akasaka, Chie Fujisawa, Tetsuya Okaneya, Miho Nakamichi, Kiyoshi Onishi, Yuri Akishima-Fukasawa, Sachie Kanada, Naoko Honma, Tetuo Mikami
2. 発表標題 Induction of angiogenic fibrocytes by basic fibroblast growth factor in vitro.
3. 学会等名 2020 WHS Annual Meeting, San Diego, California (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤坂喜清, 藤澤千恵, 岡根谷哲也, 金田幸枝, 深澤由里, 本間尚子, 三上哲夫
2. 発表標題 増殖因子受容体を標的にするmicroRNA146bによる癒痕線維化の制御機構.
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会, WEB, 2020/07
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本間尚子, 新井富生, 深澤由里, 金田幸枝, 藤澤千恵, 赤坂喜清, 澁谷和俊, 三上哲夫
2. 発表標題 高齢者triple-negative乳癌の臨床病理学的 特徴
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会, WEB, 2020/07
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡根谷哲哉, 藤澤 千恵, 青木 茂久, 荻野 晶弘, 岡田 恵美, 三上 哲夫, 林 明照, 赤坂 喜清
2. 発表標題 bFGF による骨髄間葉系前駆細胞(Fibrocyte) の誘導とケモカインの発現増加
3. 学会等名 第50回日本病理学会総会, WEB, 2020/11
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤坂 喜清, 藤澤 千恵, 岡根谷哲哉, 深澤 由里, 本間 尚子, 三上 哲夫, 河野 弥生, 村田 大貴, 花輪 剛久
2. 発表標題 増殖因子受容体を標的化する microRNA の探索と癒痕制御機能の解析
3. 学会等名 第50回日本病理学会総会, WEB, 2020/11
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshiaki Akasaka, Chie Fujisawa, Tetsuya Okaneya, Miho Nakamichi, Kiyoshi Onishi, Yuri Akishima-Fukasawa, Naoko Honma, Tetuo Mikami
2. 発表標題 In vitro evidence of angiogenic properties of fibrocytes by bFGF
3. 学会等名 31th Annual Meeting of Wound Healing Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡根谷哲哉、中道美保、藤澤千恵、青木茂久、荻野晶弘、岡田恵美、三上哲夫、大西 清、赤坂喜清
2. 発表標題 bFGFによる骨髄間葉系前駆細胞(Fibrocyte)の誘導と血管形成の証明
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会・基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤澤千恵、岡根谷哲哉、中道美保、深澤由里、三上哲夫、赤坂喜清
2. 発表標題 bFGF誘導性の癒痕線維化を制御するmicroRNAの探索と機能解析
3. 学会等名 第49回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡根谷哲哉、中道美保、藤澤千恵、青木茂久、荻野晶弘、岡田恵美、三上哲夫、大西 清、赤坂喜清
2. 発表標題 bFGFによるCXCL12-CXCR4シグナル増加と骨髄間葉系前駆細胞(Fibrocyte)の誘導
3. 学会等名 第49回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤坂喜清、藤澤千恵、中道美保、岡根谷哲哉
2. 発表標題 創傷治癒におけるbFGFの機能と役割
3. 学会等名 第49回日本創傷治癒学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤坂喜清
2. 発表標題 microRNAによる癒痕抑制機構の解明と新展開
3. 学会等名 第51回日本創傷治癒学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤坂喜清
2. 発表標題 皮膚組織修復における癒痕抑制性 microRNA146b-5p の同定と意義
3. 学会等名 東京理科大学 核酸創薬研究部門 第5回シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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	藤澤 千恵 (Fujisawa Chie) (10393000)	東邦大学・医学部・講師 (32661)	

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	大西 清 (Onishi Kiyoshi) (30194228)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	
研究分担者	中道 美保 (Nakamichi Miho) (70804178)	東邦大学・医学部・助教 (32661)	

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