

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03589

研究課題名(和文) 孤発性ALSにおける凝集型TDP-43の生体内伝播メカニズムの解明

研究課題名(英文) Unraveling mechanisms of In vivo transmission of aggregated TDP-43 in sporadic ALS

研究代表者

井口 洋平 (Yohei, Iguchi)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80790659

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)：本研究ではニューロン特異的CreマウスとTDP-43-GFPを搭載したAAV-Flexベクターを用いてニューロン特異的にTDP-43をマウス脳脊髄に発現させその進展様式を検証した。ニューロンの細胞質にTDP-43を過剰に発現させると繊維連絡のある遠隔領域に広範にTDP-43が進展した。凝集性の強いTDP-43の発現は遠隔領域への進展は乏しい代わりに、注入側周囲のオリゴデンドロサイト(OLG)に伝播することが確認された。神経活動を活性化させるとこのニューロン-OLG伝播が促進することも確認した。ALSにおいて神経の過剰な興奮がTDP-43病理の拡大に寄与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

多くの孤発性ALS患者は一側肢の筋力低下や筋萎縮、球麻痺といった局所症状で発症し、近接部位に病変が進展していく。本研究でTDP-43がニューロン間やニューロン-オリゴデンドロサイト間を伝播することが動物実験で示された。明確な遺伝的背景を持たない孤発性ALS患者を発症前に診断することは現状では困難であり、診断された時点ではTDP-43凝集は一定の部位で始まっていることが想定されるため、病変の進展を阻止する治療介入はより現実的と考えられ、進行抑止療法の有力な標的となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used neuron-specific Cre mice and TDP-43-GFP-loaded AAV-Flex vector to express TDP-43 in the mouse brain and spinal cord in a neuron-specific manner and to examine its process of propagation. Overexpression of TDP-43 in the cytoplasm of neurons resulted in extensive TDP-43 expansion in remote areas of fiber communication. Expression of aggregation-prone TDP-43 was found to propagate to oligodendrocytes (OLGs) on the injection side instead of propagating to remote regions. We also confirmed that activation of neural activity promotes this neuron-OLG propagation, suggesting that neural hyperexcitability contributes to the expansion of TDP-43 pathology in ALS.

研究分野：Neurology

キーワード：TDP-43 protein aggregation prion-like propagation

## 1. 研究開始当初の背景

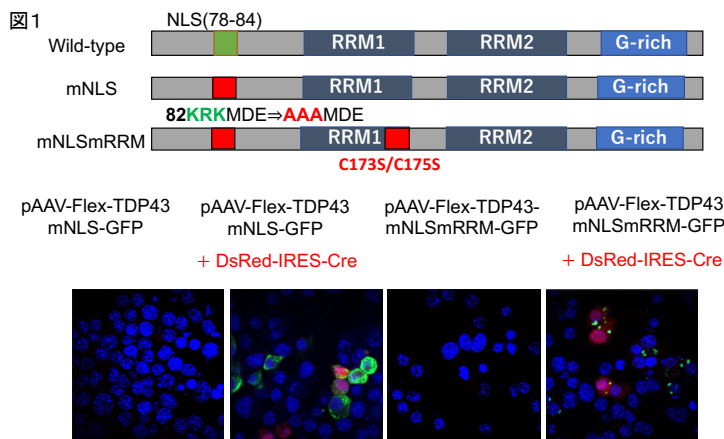
孤発性 ALS (sALS) は遺伝的背景を持たず、成人発症で上位と下位運動ニューロンの選択的変性により進行性の運動機能障害をきたす神経変性疾患であり、今なお発症原因は不明のままである。しかし、進行病態の研究は sALS の特徴的な罹患部位の進展様式と病理学的解析を手掛かりに進歩がみられる。sALS の変性ニューロンとオリゴデンドロサイト(OLG)では、通常核に存在する TDP-43 が細胞質で凝集体を形成し細胞死に至る。多くの sALS 患者は一側肢の筋力低下や筋萎縮、球麻痺といった局所症状で発症し、近接部位に病変が進展していく。連絡のある上位、下位運動ニューロンが一塊として変性するためシナプスを介した進展も想定される。近年、アルツハイマー病におけるアミロイド β やタウ、パーキンソン病における α シヌクレインなどの病態タンパク質の凝集がプリオンのように中枢神経内を伝播するというプリオン様伝播仮説が注目され、動物実験レベルで伝播のエビデンスが蓄積されつつある。sALS においても凝集型 TDP-43 がニューロン間を伝播することが想定されるが、未だその真偽は不明である。もし凝集型 TDP-43 のニューロン間伝播が sALS 進行病態に寄与している”のであれば、sALS の進行抑止療法の有効な標的となる。明確な遺伝的背景を持たない sALS 患者を発症前に診断することは現状では困難であり、診断された時点では TDP-43 凝集は一定の部位で始まっていることが想定されるため、病変の進展を阻止する治療介入はより現実的と考えられる。

## 2. 研究の目的

凝集型 TDP-43 の細胞間伝播をマウス生体内で証明し、その伝播を修飾する因子を検証した。神経変性疾患の病態タンパク質であるタウや α シヌクレインの伝播を検討した研究では凝集タンパクや AAV ウイルスベクターをマウス脳内に接種、凝集体の進展様式を病理学的に解析し、経時的に神経軸索の走行に沿った伝搬が示されている(Jucker et al., *Nat Neurosci* 2018)。しかし、これらの手法では接種した凝集型タンパク質や AAV ウイルス自体が拡散しているのか、一個体内での細胞間伝播が生じているのかを厳密に判別する事はできない。そこで本研究では Cre 依存性に目的分子を発現させる AAV-CMV-FLEX ベクターに凝集型 TDP-43 (mtTDP-GFP) を搭載した AAV-CMV-FLEX-mtTDP-GFP (以下 AAV-F-mtTDP-GFP) ベクターとニューロン特異的に Cre を発現する CamKII-Cre/ChAT-Cre マウスや OLG 特異的に Cre を発現する Plp1-CreER マウスを用いて mtTDP-43 の生体内における細胞間伝播を検証した。すなわち、Cre 依存性に mtTDP が発現している細胞から、Cre が発現していない細胞への伝播が確認できれば mtTDP の細胞間伝播を”明確”に証明できると考えた。本研究ではこの細胞種特異的凝集型 TDP-43 発現モデルを用いて sALS 進行病態を解明し、決定的な治療法のない sALS の病態抑止療法を開発することを目的として研究を行った。

## 3. 研究の方法

マウス生体内において凝集型 TDP-43 のニューロン間伝播を証明するために Cre 存在下で TDP-43 を発現する AAV-CMV-FLEX-mtTDP-GFP ベクターを作製した(図 1)。前脳ニューロン特異的に Cre を発現する CamKII-Cre マウスの一側海馬と下位運動ニューロンに Cre を発現する ChAT-Cre マウス脊髄に AAV-CMV-FLEX-mtTDP-GFP を注入し 1 ヶ月後に解剖し病理学的解析を行った。mtTDP としては核移行シグナル (NLS) に変異を加えた細胞質局在型 mNLS とさらに RNA 結合領域 (RRM) に変異を加えた細胞質凝集型 mNLSmRRM を選択した。神経活動をコントロールする方策として Cre 依存性に DREADD (hM3Dq) を発現させる AAV ベクターを AAV-F-mtTDP-GFP と同時に CamKII-Cre マウス脳に注入し、CNO を連日腹腔内注射して 4 週後の TDP-GFP の伝播を観察した。また、ALS 患者脊髄前角におけるリン酸化 TDP-43 (pTDP-



細胞質局在型(mNLS)、細胞質凝集型(mNLSmRRM)GFP-TDP-43を発現する AAV-Flexベクターを作成した。Cre依存性に各GFP-TDP-43が発現している。

43) 陽性封入体の分布を特にミエリンと OLG の局在との関連に着目して解析した。

#### 4. 研究成果

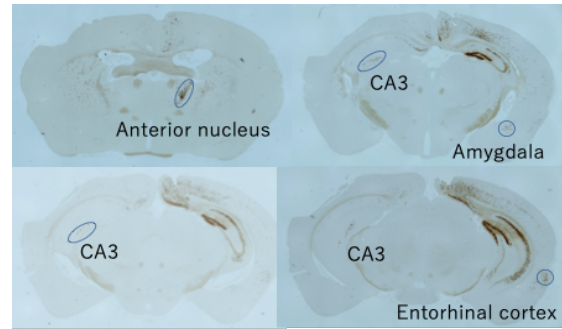
CamKII-Cre マウス側海馬に AAV-F-TDPmNLS-GFP ベクターを投与し4週後に病理を観察すると、同側海馬を中心としてニューロン特異的な GFP の発現が見られたが、視床前核や扁桃核、嗅内野、対側の海馬ニューロンにも GFP の発現が確認された(図2 A)。視床前核は CamKII-Cre マウスにおいて Cre の発現が認められない部位であり、また他の遠隔領域に関しても AAV-F-TDPmNLSmRRM-GFP を同様に注入したマウスでこのような拡散は乏しかった(図2 B)。したがって、TDP-GFP の遠隔領域の発現は AAV の順行性/逆行性活性ではなく、注入側海馬からの細胞間伝播によるものと考えられた。さらに細胞質凝集型 TDP-43 である AAV-F-TDPmNLSmRRM-GFP を注射したマウスでは前述のように遠隔領域のニューロンにおける GFP の発現は乏しかったが、注入側海馬近傍の脳梁では OLG 内に GFP の発現が観察された(図3)。CamKII-Cre マウスの脳梁内に Cre を発現する細胞が無いことを確認しているため、OLG での TDP-GFP の発現はニューロン-OLG (N-O) 間伝播と考えられた。より凝集性の強い変異である TDPmNLSmRRM は遠隔への伝播能力は乏しいが N-O 間に伝播しやすいと考えられた。

また、ALS 病態の主体である運動ニューロンにおいても細胞間伝播の検証を行った。下位運動ニューロンに Cre を発現する ChAT-Cre マウスの腰髄へ AAV-F-TDPmNLSmRRM-GFP を注入し1ヶ月後に病理学的検証を行った。TDP-43-GFP の発現は前角運動ニューロンが主体であるが周囲の OLG にも発現が確認され、脊髄運動ニューロンから OLG(N-O)への凝集型 TDP-43 伝播が示唆された(図4)。

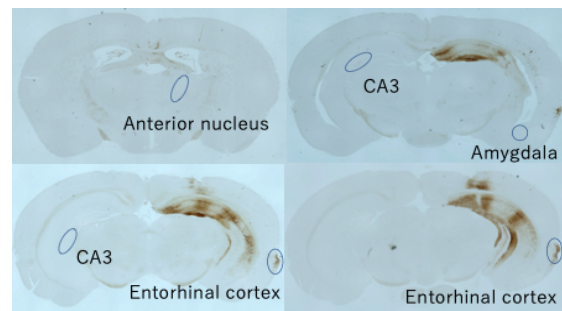
OLG 特異的に Cre を発現する Plp1-CreER マウス海馬に AAV-CMV-FLEX-mTDP-GFP を投与し1ヶ月後に病理学的検討を行うと、凝集型 TDP-43 がほとんど確認できなかった。コントロールとして用いた AAV-CMV-FLEX-GFP を投与したマウスは OLG 特異的に GFP を発現していたため、凝集型 TDP-43 を OLG 特異的に発現させると速やかに細胞死に至る可能性が示唆された。このため本研究のシステムでは OLG-ニューロン方向の TDP-43 伝播の検証は行えなかった。

複数の sALS 患者剖検脊髄前角における pTDP-43 陽性凝集体の分布を MBP の共染色で検討すると、一部の症例では pTDP-43 凝集体を有する OLG 近傍のミエリン上やミエリン内部に

図2 A

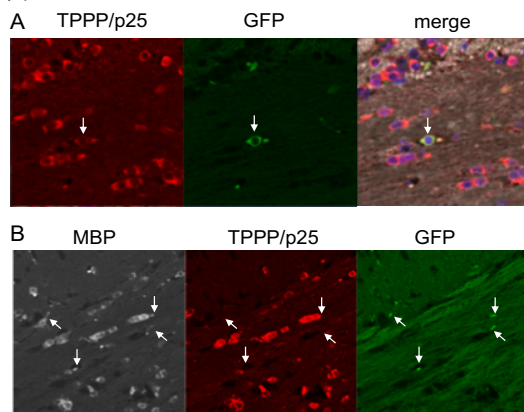


B



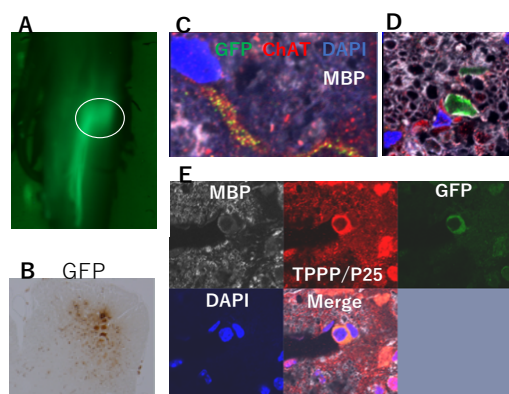
CamKII-Creマウス側海馬にAAV-FLEX-TDPmNLS(A)/mNLSmRRM(B)-GFPを注入し1ヶ月後の病理。注入側海馬にニューロン特異的な発現を認め、さらにmNLSでは繊維連絡のある遠隔領域のニューロンにもGFP-TDP-43の発現を認める(A)。細胞質凝集型mNLSmRRMは嗅内野以外の遠隔領域にはGFP-TDP-43発現が乏しい。

図3



CamKII-CreマウスAAV注入側海馬近傍の脳梁病理。TPPP/p25陽性のOLGにTDP-43-GFP発現が確認できる(A)。OLG近傍のミエリンにもTDP-43-GFPを認める。

図4



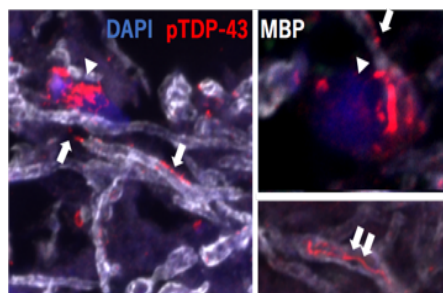
A. 腰髄と前根のGFP発現 B. 運動ニューロン特異的なTDP-GFP発現 C-E. 運動ニューロン軸索内(C)、ミエリン鞘内側(D)、OLG内(E)にTDP-GFP発現を認めN-O間伝播が示唆される。



pTDP-43の蓄積が観察された(図5)。本研究におけるTDP-43伝播マウスモデルとの病理学的類似性から孤発性ALSにおいてもpTDP-43が運動ニューロン-ミエリン-OLGと連続性を持って蓄積している可能性が示唆された。

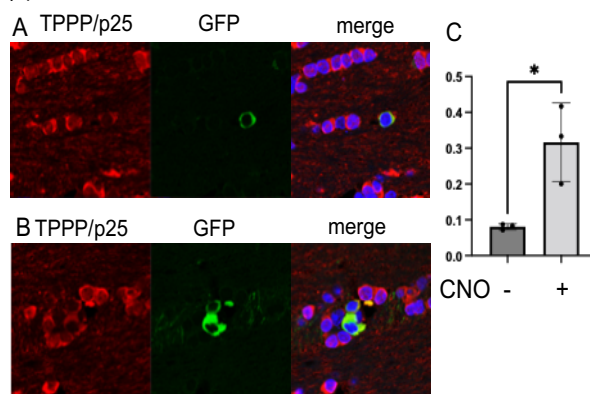
次に、TDP-43伝播を修飾する因子を検討するためAAV-hM3DqをAAV-F-TDPmNLSmRRM-GFPと同時にCamKII-Creマウス海馬に注入し、CNOの腹腔内投与を行い、神経活動を活性化させN-O間伝播への影響を評価した。結果としてはCNOを投与しなかったマウスと比較して投与したマウスの海馬近傍の脳梁ではGFP-TDP-43陽性のOLGが優位に増加する結果となった(図6)。マウスモデルにおけるアミロイドβやリン酸化タウ病理に関してはhM3Qqによって神経活動を過活動にすると凝集が増加し、逆にhM4Diによって神経活動を抑制すると凝集が抑制されることが報告されている。ALSにおいても神経の過剰な興奮がTDP-43病理の拡大に寄与していることが示唆された。

図5



pTDP-43凝集体を有するOLG(矢頭)近傍のミエリンに接して(矢印)、また有髄軸索内(矢印X2)にpTDP-43陽性の凝集体を認める。

図6



CamKII-Creマウス海馬にAAV-hM3DqとAAV-F-TDPmNLSmRRM-GFPを同時に注入し、CNOの腹腔内投与を行ったマウスと投与しなかったマウスを比較検討した。CNOを投与しなかったマウス(A)と比較して投与したマウス(B)の海馬近傍の脳梁ではGFP-TDP-43陽性のOLGの割合が優位に増加した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tsujikawa Koyo, Hamanaka Kohei, Riku Yuichi, Iguchi Yohei, Ishigaki Shinsuke, Hashizume Atsushi, Kobayashi Kenta, Iwatsubo Takeshi, Ikeuchi Takeshi, Miyata Takaki, Sobue Gen, Matsumoto Naomichi, Sahashi Kentaro, Katsuno Masahisa	4. 巻 8
2. 論文標題 Actin-binding protein filamin-A drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabm5029
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.abm5029	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 Kiryu Seo Sumiko, Matsushita Reika, Tashiro Yoshitaka, Yoshimura Takeshi, Iguchi Yohei, Katsuno Masahisa, Takahashi Ryosuke, Kiyama Hiroshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Impaired disassembly of the axon initial segment restricts mitochondrial entry into damaged axons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e110486
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.2021110486	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 Koike Haruki, Iguchi Yohei, Sahashi Kentaro, Katsuno Masahisa	4. 巻 90
2. 論文標題 Neutrophil extracellular traps: from antimicrobial innate immunity to the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eBioMedicine	6. 最初と最後の頁 104526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ebiom.2023.104526	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 Koike Haruki, Iguchi Yohei, Sahashi Kentaro, Katsuno Masahisa	4. 巻 26
2. 論文標題 Significance of Oligomeric and Fibrillar Species in Amyloidosis: Insights into Pathophysiology and Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5091 ~ 5091
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules26165091	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 Kanda Mitsuro, Shimizu Dai, Nakamura Shunsuke, Sawaki Koichi, Umeda Shinichi, Miwa Takashi, Tanaka Haruyoshi, Inokawa Yoshikuni, Hattori Norifumi, Hayashi Masamichi, Tanaka Chie, Nakayama Goro, Iguchi Yohei, Katsuno Masahisa, Kodera Yasuhiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Blockade of CHRN2 signaling with a therapeutic monoclonal antibody attenuates the aggressiveness of gastric cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5495 ~ 5504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01945-9	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 Riku Yuichi, Seilhean Danielle, Duyckaerts Charles, Boluda Susana, Iguchi Yohei, Ishigaki Shinsuke, Iwasaki Yasushi, Yoshida Mari, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 22
2. 論文標題 Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3843 ~ 3843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22083843	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 Ando Takashi, Nakamura Ryoichi, Kuru Satoshi, Yokoi Daichi, Atsuta Naoki, Koike Haruki, Suzuki Masashi, Hara Kazuhiro, Iguchi Yohei, Harada Yumiko, Yoshida Yusuke, Hattori Makoto, Sone Jun, Nakamura Tomohiko, Okada Hisashi, Okuda Satoshi, Nishino Ichizo, Ogi Tomoo, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 100
2. 論文標題 The wide-ranging clinical and genetic features in Japanese families with valosin-containing protein proteinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 120.e1 ~ 120.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2020.10.028	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 Li Jiayi, Durose Wilaiwan Wisessmith, Ito Junko, Kakita Akiyoshi, Iguchi Yohei, Katsuno Masahisa, Kunisawa Kazuo, Shimizu Takeshi, Ikenaka Kazuhiro	4. 巻 157
2. 論文標題 Exploring the factors underlying remyelination arrest by studying the post transcriptional regulatory mechanisms of cystatin F gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 2070 ~ 2090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15190	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 Watanabe Seiji, Inami Hidekazu, Oiwa Kotaro, Murata Yuri, Sakai Shohei, Komine Okiru, Sobue Akira, Iguchi Yohei, Katsuno Masahisa, Yamanaka Koji	4. 巻 11
2. 論文標題 Aggresome formation and liquid-liquid phase separation independently induce cytoplasmic aggregation of TAR DNA-binding protein 43	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-03116-2	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 Kanda Mitsuro, Shimizu Dai, Sawaki Koichi, Nakamura Shunsuke, Umeda Shinichi, Miwa Takashi, Tanaka Haruyoshi, Tanaka Chie, Hayashi Masamichi, Iguchi Yohei, Yamada Suguru, Katsuno Masahisa, Kodera Yasuhiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Therapeutic monoclonal antibody targeting of neuronal pentraxin receptor to control metastasis in gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer	6. 最初と最後の頁 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12943-020-01251-0	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 Araki Kunihiko, Nakamura Ryoichi, Ito Daisuke, Kato Kohji, Iguchi Yohei, Sahashi Kentaro, Toyama Miho, Hamada Kensuke, Okamoto Nobuhiko, Wada Yoshinao, Nakamura Tomohiko, Ogi Tomoo, Katsuno Masahisa	4. 巻 164
2. 論文標題 NUS1 mutation in a family with epilepsy, cerebellar ataxia, and tremor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 106371 ~ 106371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2020.106371	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 Ikenaka Kensuke, Ishigaki Shinsuke, Iguchi Yohei, Kawai Kaori, Fujioka Yusuke, Yokoi Satoshi, Abdelhamid Rehab F, Nagano Seiichi, Mochizuki Hideki, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 79
2. 論文標題 Characteristic Features of FUS Inclusions in Spinal Motor Neurons of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuro pathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 370 ~ 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlaa003	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8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yohei Iguchi
2. 発表標題 Research to understand and overcome ALS
3. 学会等名 The 1st Fujita International Symposium on Brain Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 天草 善信, 井口 洋平, 横井 聡, 川上 裕, 勝野 雅央
2. 発表標題 Analysis of visual abnormalities in synucleinopathy
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 大輔, 橋詰 淳, 山田 晋一郎, 井口 洋平, 岸本 祥之, 鳥居 良太, 飯田 円, 勝野 雅央
2. 発表標題 Dysregulated endocannabinoid metabolism is a therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大岩 康太郎, 渡邊 征爾, 小野寺 一成, 井口 洋平, 岡田 洋平, 勝野 雅央, 山中 宏二
2. 発表標題 Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in ALS
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井口 洋平, 李 佳益, 天草 善信, 横井 聡, 勝野 雅央
2. 発表標題 In vivo models of pathological TDP-43 transmission
3. 学会等名 第 6 2 回日本神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大岩 康太郎, 渡邊 征爾, 井口 洋平, 勝野 雅央, 山中 宏二
2. 発表標題 Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in ALS
3. 学会等名 第 6 2 回日本神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井口洋平
2. 発表標題 ALSのマウスモデルの有用性と特性
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yohei Iguchi
2. 発表標題 Secretion and propagation of TDP-43 as a therapeutic target for ALS.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (Neuro2020)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 井口洋平、勝野雅央	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルビュー社	5. 総ページ数 6
3. 書名 Pharma Medica	

〔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	佐橋 健太郎 (Sahashi Kentaro) (90710103)	名古屋大学・医学部附属病院・講師  (13901)	
研究分担者	勝野 雅央 (katsuno Masahisa) (50402566)	名古屋大学・医学系研究科・教授  (13901)	

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