

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07400

研究課題名(和文) 免疫ヒト化マウスを用いた心理社会的ストレス関連喘息の分子病態の解明

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis of psychosocial stress-related asthma using immune humanized mice

研究代表者

丸岡 秀一郎 (MARUOKA, Shuichiro)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：80599358

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス関連喘息の分子病態を野生型および免疫ヒト化マウスを用いて検証した。野生型マウスにおいて、抗原曝露後の拘束ストレスが、好酸球性気道炎症を誘導した。肺組織の網羅的遺伝子発現解析では、喘息病態に関与する報告のある遺伝子群で発現が上昇した。免疫ヒト化マウスから脳および肺ヒトマスト細胞を抽出し、細胞培養することに成功した。遺伝子発現解析では、ヒトマスト細胞特異的遺伝子群が発現していることを確認した。さらに、IgE刺激によるヒトヒスタミン遊離、ヒトIL-33刺激によるヒトIL-13産生を確認した。この研究成果を基に、免疫ヒト化マウスを用いたストレス関連喘息の分子病態をさらに検証する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

野生型マウスにおいてストレス関連喘息の病態に関与する遺伝子群を同定することができたこと、さらに免疫ヒト化マウス由来ヒトマスト細胞は、肺および脳ともにヒトマスト細胞の表現型を有していることなどを見出すことができたことは、ヒトストレス関連喘息の分子病態を解明するために有用であり、学術的意義があると考えられる。これらは、ストレス関連喘息の新たな診断バイオマーカー、治療標的を見出すことができる基盤となる成果であり、社会的意義もあると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the molecular pathogenesis of stress-related asthma in wild-type and immune-humanized mice. In wild-type mice, restraint stress following antigen exposure induced eosinophilic airway inflammation. Global gene expression analysis of lung tissue identified increased expression of a group of genes reported to be involved in asthma pathogenesis. Human brain and lung mast cells were successfully extracted from immune-humanized mice and cultured for analysis. Gene expression analysis confirmed that human mast cell-specific genes were expressed. Furthermore, human histamine release by IgE stimulation and human IL-13 production by human IL-33 stimulation were confirmed. Based on the results of this study, we plan to further investigate the molecular pathogenesis of stress-related asthma using immune-humanized mice.

研究分野：呼吸器内科学 心身医学

キーワード：免疫ヒト化マウス ストレス 喘息

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息(以降、喘息)は世界的に増加傾向にある気道炎症を主体とした閉塞性肺疾患である。炎症を抑制する吸入ステロイド薬の登場で、本邦では順調に死亡患者数が減少している。しかし、治療抵抗性を示す重症患者も多く、新規の診断、治療につながる病態解明が急務である。

心理社会的ストレス(以降、ストレス)は喘息病態の増悪および重症化に關与する代表的な環境因子の1つである。しかし、臨床的に有用なストレスバイオマーカーや治療標的は特定されておらず、「ストレスがなぜ喘息病態に影響するのか?」という問いに対する答えはいまだに得られていない。

喘息病態形成には、気道局所において様々な免疫細胞がネットワークを形成している。中でもマスト細胞は、アレルゲン曝露などにより、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターを遊離し、即時型アレルギー反応の主要な役割を果たすとともに、自然免疫系および獲得免疫系の両面から喘息やアナフィラキシーなどの病態形成に關与している。近年、動物モデルにおいて、マスト細胞表面に存在する corticotropin-releasing factor (CRF)1 および CRF 2 受容体が、ストレスによるマスト細胞からのヒスタミン遊離を促進、抑制両面で制御し、腸粘膜上皮のバリア機能を調整している報告もあり(文献(1))、脳腸相関のメカニズムに關与している。さらに興味深いことに、免疫学的役割は不明ではあるが、マスト細胞は脳にも存在している。動物モデルにおいては、脳、肺、腸などに局在するマスト細胞が、ストレスによるアレルギー性炎症を制御する司令塔の役割を担っていることを示唆している。しかし、ヒトでの病態解析は容易ではない。

遺伝子学的背景から、ヒトとの相同性があるマウスが喘息病態の解明に汎用されてきた。しかし、ヒトとマウスでは免疫細胞表面分子やサイトカインの相同性が低いものも多く、マウスでの研究成果が、臨床応用できないこともある。この問題を解決するために、ヒト化マウスが開発された。ヒト化マウスはヒトの細胞や臓器を移植し、生体内での細胞や臓器の役割や機能を解析することができる動物モデルである。代表者は、ヒト幹細胞移植によって喘息病態に重要な免疫細胞(ヒトマスト細胞、好酸球、ILC2 など)を有する NOG IL-3/GM-CSF/IL-5 Transgenic (Tg) マウス(Tri-Tg マウス)を作製し、ヒト IL-33 によるヒト喘息病態を再現することに成功した(文献(2))。

以上より、ヒト化マウスを用いることで、ストレスによるヒト免疫細胞(マスト細胞)の機能解析を行うことが可能となり、ストレスによる喘息病態形成の新規分子メカニズム(脳肺相関)を解明し、「ストレスがなぜ喘息病態に影響するのか?」の答えを導き出せるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒト免疫細胞を有するヒト化マウスの喘息モデルを用いて、ストレスによる喘息病態への影響を、気道局所のヒト免疫細胞、特にマスト細胞に焦点をあて、新たな「脳肺相関」の分子病態を解明し、喘息発症予防、重症化を阻止する新たな心身医学的治療戦略を構築するための基盤となる成果をあげることである。

3. 研究の方法

(1) 野生型マウスを用いたストレス関連喘息モデルの構築および解析

マウスは6週齢 BALB/c 雌を用いた。拘束ストレスは、50ml のチューブの先端に穴をあけ、マウスを中に入れて1時間拘束した。喘息モデルは、代表者が確立したモデルを用いた(文献(3))。

6週齢 BALB/c 雌に、本来無害である卵白アルブミン (Ovalbumin : OVA) (抗原) および免疫賦活作用を有する細菌構造物質フラゲリン (Flagellin : FLA) を第1日、第8日経気道感作した。第15日に OVA 単独曝露し、48時間後に肺胞洗浄液中の好酸球数を確認した。次に抗原感作時における拘束ストレス、抗原曝露時の拘束ストレス、抗原感作、曝露時の拘束ストレスにおける好酸球数増加の有無を検証した。さらに次世代シーケンサーを用いて肺組織の網羅的遺伝子発現解析を行い、ストレス関連喘息病態に関与する分子の同定を行った。

(2) 免疫ヒト化マウス由来肺および脳マスト細胞の遺伝子発現解析および機能解析

免疫ヒト化マウスから肺および脳を採取、破碎し、percoll を用いた密度勾配で細胞分画した。IL-6、SCF 存在化のメチルセルロース内で 10 週間培養し、純度の高い成熟したヒトマスト細胞を抽出した。フローサイトメトリで hCD177 (C-kit)、高親和性 IgE 受容体鎖 (hFc RI) 陽性細胞であること、木村染色による染色でマスト細胞であることを確認した。さらに次世代シーケンサーを用いて抽出した肺および脳マスト細胞の網羅的遺伝子発現解析を行った。機能解析は IgE 刺激によるヒトヒスタミン遊離測定、ヒト IL-33 刺激によるヒト IL-13 産生を ELISA 法を用いて測定した。さらに免疫ヒト化マウスに、ヒト IL-33 を第1日、2日、3日に経気道で投与し、第7日に肺組織、脳組織を採取し、遺伝子発現解析および機能解析を行なった。

4 . 研究成果

(1) 野生型マウスを用いたストレス関連喘息モデルの構築および解析

OVA 感作時における拘束ストレス、OVA 曝露時の拘束ストレス、OVA 感作、曝露時の拘束ストレスにおける肺胞洗浄液中の好酸球数を検証した結果、OVA 曝露時のみ拘束ストレスを負荷したマウスの好酸球性気道炎症が増強した。以上より急性ストレス負荷は抗原感作のフェーズではなく、感作されたのち、再度の抗原曝露時に影響を与え、喘息病態を増悪させる可能性が示唆された。肺組織の網羅的遺伝子発現解析の結果から、細胞遊走に関わるケモカインやこれまで喘息病態に関与する報告のある遺伝子群 (CLCA1、Tff2 など) で発現が上昇した。これらの分子が、ストレス関連喘息に病態形成にどのように関与しているのは今後の検討課題である。

(2) 免疫ヒト化マウス由来肺および脳マスト細胞の遺伝子発現解析および機能解析

免疫ヒト化マウスから脳ヒトマスト細胞および肺ヒトマスト細胞を抽出し、細胞培養することに成功した。遺伝子発現解析をすすめ、これらの細胞が、ヒトマスト細胞に特徴的に発現する遺伝子群 (KIT、MRGPRX2、FCER1A など) を有していることが確認できた。さらに、IgE 刺激によるヒトヒスタミン遊離、ヒト IL-33 刺激によるヒト IL-13 産生も確認することができた。以上より免疫ヒト化マウス由来の肺、脳マスト細胞はヒトマスト細胞として前臨床研究に応用できる可能性が示唆された。

同様に、ヒト IL-33 刺激した喘息モデルマウスからもマスト細胞を抽出し、遺伝子発現および機能解析をおこなった。遺伝子発現解析では長期の培養後ではあったが、コントロール群と比較してヒト IL-33 刺激群で、肺および脳マスト細胞に発現が変動する遺伝子群 (TNF 関連、Th17 関連、サイトカイン受容体関連、炎症性メディエーター関連、白血球遊走関連など) が確認できた。長期間記憶される遺伝子学的変化があることが確認できたことは意義があると考えられる。これらの成果は第 64 回日本呼吸器学会学術講演会ミニシンポジウムにおいて発表した。

本研究で、ストレス関連喘息に関与する標的分子同定および免疫ヒト化マウスを用いたヒト

喘息病態における肺および脳マスト細胞の遺伝子発現解析および機能解析まで行うことができた。免疫ヒト化マウスへのストレス負荷と喘息病態への影響、肺、脳マスト細胞への影響などを含め、詳細な脳肺関連のメカニズムを検証していくための基盤となる成果を得たと考えている。並行して行なっているストレス関連喘息の臨床研究の成果（文献(4)）も踏まえ、今後、本研究で確立した免疫ヒト化マウス由来マスト細胞を、前臨床研究に応用できるように研究を進めていく予定である。

<引用文献>

- (1) D'Costa S, Ayyadurai S, Gibson AJ, Mackey E, Rajput M, Sommerville LJ, et al. Mast cell corticotropin-releasing factor subtype 2 suppresses mast cell degranulation and limits the severity of anaphylaxis and stress-induced intestinal permeability. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1865-77 e4.
- (2) Ito R, Maruoka S, Soda K, Katano I, Kawai K, Yagoto M, et al. A humanized mouse model to study asthmatic airway inflammation via the human IL-33/IL-13 axis. *JCI Insight*. 2018;3(21).
- (3) Wilson RH, Maruoka S, Whitehead GS, Foley JF, Flake GP, Sever ML, et al. The Toll-like receptor 5 ligand flagellin promotes asthma by priming allergic responses to indoor allergens. *Nat Med*. 2012;18(11):1705-10.
- (4) Kotera S, Maruoka S, Kurosawa Y, Arai H, Yamada S, Fukuda A, et al. Validity study of the Japanese version of the Nijmegen Questionnaire for verifying dysfunctional breathing in Japanese asthma patients. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(3):100247.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kotera Shoko, Maruoka Shuichiro, Kurosawa Yusuke, Arai Hiroyuki, Yamada Shiho, Fukuda Asami, Kozu Yutaka, Hiranuma Hisato, Ito Reiko, Shaku Fumio, Gon Yasuhiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Validity study of the Japanese version of the Nijmegen Questionnaire for verifying dysfunctional breathing in Japanese asthma patients	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global	6. 最初と最後の頁 100247 ~ 100247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacig.2024.100247	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 Karahashi Yukihiro, Cueno Marni E., Kamio Noriaki, Takahashi Yuwa, Takeshita Ikuko, Soda Kaori, Maruoka Shuichiro, Gon Yasuhiro, Sato Shuichi, Imai Kenichi	4. 巻 682
2. 論文標題 Fusobacterium nucleatum putatively affects the alveoli by disrupting the alveolar epithelial cell tight junction, enlarging the alveolar space, and increasing paracellular permeability	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 216 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.10.026	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 Yamanaka Yukari, Yoshiuchi Kazuhiro, Kubo Chiharu, Fukudo Shin, Kusumi Ichiro, Sato Ken, Ebana Shoichi, Kawai Keisuke, Takeuchi Takeaki, Nakao Mutsuhiro, Hashizume Masahiro, Maruoka Shuichiro, Japanese Society of Psychosomatic Medicine	4. 巻 17
2. 論文標題 A nationwide questionnaire survey of physicians regarding the impact of the COVID-19 pandemic on patients and treatment system of psychosomatic medicine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	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/s13030-023-00279-0	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 Fukuda Asami, Toyoshima Shota, Yamada Shiho, Kurosawa Yusuke, Okayama Yoshimichi, Maruoka Shuichiro, Gon Yasuhiro	4. 巻 76
2. 論文標題 Enzymatic activity of ACE2 regulates type 2 airway inflammation in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1913 ~ 1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14754	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 丸岡秀一郎	4. 巻 80
2. 論文標題 呼吸器心身症	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 459-462
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 丸岡秀一郎	4. 巻 44
2. 論文標題 Dysfunctional breathing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 152-156
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 丸岡秀一郎	4. 巻 80
2. 論文標題 喘息管理における心身医学的アプローチ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 COPDと気管支喘息、その周辺疾患	6. 最初と最後の頁 473-478
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 福田麻佐美、豊島翔太、丸岡秀一郎、岡山吉道、權 寧博	4. 巻 76
2. 論文標題 アンジオテンシン変換酵素2の酵素活性によるハウスダスト誘導性喘息の制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫 アレルギー科	6. 最初と最後の頁 235-239
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 丸岡秀一郎	4. 巻 41
2. 論文標題 喘息診療における心身医学的診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 857-860
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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 丸岡秀一郎
2. 発表標題 喘息の心身症的側面
3. 学会等名 第4回 日本喘息学会総会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丸岡秀一郎
2. 発表標題 免疫ヒト化マウスを用いたステロイド抵抗性喘息モデル
3. 学会等名 第72回日本アレルギー学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丸岡秀一郎, 小寺祥子, 釋 文雄, 黒澤雄介, 權 寧博
2. 発表標題 本邦の気管支喘息患者におけるDysfunctional breathingの検討
3. 学会等名 第64回日本心身医学会総会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田志保, 豊島翔太, 丸岡秀一郎, 曾田香織, 伊藤亮治, 岡山吉道, 権 寧博
2. 発表標題 ステロイド抵抗性喘息ヒト化マウスモデルを用いたベンラリズマブの治療効果検討
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸岡秀一郎
2. 発表標題 ヒト化マウスを用いた重症喘息の解析
3. 学会等名 日本アレルギー学会第8回総合アレルギー講習会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸岡秀一郎
2. 発表標題 心身医学からみた呼吸ケア・リハビリテーション
3. 学会等名 第32回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤雄介, 丸岡秀一郎, 権 寧博
2. 発表標題 歯周病菌由来物質感作による喘息誘発
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸岡秀一郎
2. 発表標題 気管支喘息と不安
3. 学会等名 第14回日本不安症学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田志保, 豊島翔太, 丸岡秀一郎, 伊藤亮治, 岡山吉道, 權 寧博
2. 発表標題 ヒト化IgE依存性喘息モデルの作製
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小寺祥子, 丸岡秀一郎, 釋 文雄, 黒澤雄介, 山田志保, 福田麻佐美, 神津 悠, 平沼久人, 權 寧博
2. 発表標題 本邦喘息患者における日本語版ナイメーヘン質問票の信頼性および妥当性の検討
3. 学会等名 第63回日本心身医学会総会ならびに学術講演
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田志保, 豊島翔太, 丸岡秀一郎, 曾田香織, 伊藤亮治, 岡山吉道, 權 寧博
2. 発表標題 ステロイド抵抗性喘息ヒト化マウスモデルを用いたベンラリズムブの治療効果検討
3. 学会等名 第3回日本喘息学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤玲子, 中川一人, 肥田不二夫, 釋 文雄, 權 寧博, 丸岡秀一郎
2. 発表標題 微圧差センサを用いた吸入訓練 吸入療法における行動療法的アプローチの可能性
3. 学会等名 第26回日本心療内科学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤雄介, 丸岡秀一郎, 今井健一, 權 寧博
2. 発表標題 歯周病菌由来物質感作による喘息誘発
3. 学会等名 第31回国際喘息学会 日本・北アジア部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神野優介, 神津 悠, 香野加奈子, 大熊佳奈, 増山博昭, 水村賢司, 丸岡秀一郎, 權 寧博
2. 発表標題 喘息患者における腸内細菌叢の性差に関する検討
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒澤雄介, 豊島翔太, 丸岡秀一郎, 岡山吉道, 權 寧博
2. 発表標題 マスト細胞CPA3とPGD2によるILC2からのサイトカイン産生増強機序
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸岡秀一郎
2. 発表標題 喘息マネジメントにおけるdysfunctional breathingの重要性
3. 学会等名 第62回日本心身医学会総会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸岡秀一郎
2. 発表標題 心理社会的要因が喘息病態に与えるインパクト
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊島翔太, 丸岡秀一郎, 曾田香織, 伊藤亮治, 山田志保, 岡山吉道, 權 寧博
2. 発表標題 ヒト化自然免疫型喘息モデルを用いたベンラリズマブの治療効果検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸岡秀一郎
2. 発表標題 呼吸器心身症のバイオマーカー探索
3. 学会等名 第25回日本心療内科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuichiro Maruoka
2. 発表標題 COVID-19 and Stress-Induced Asthma
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurosawa Y, Toyoshima S, Soda K, Takeshita I, Maruoka S, Gon Y
2. 発表標題 Induction of asthma by sensitization to substances derived from periodontal disease bacteria
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中井吉英、久保千春、石川俊男、乾明夫、江花昭一、金子宏、浅川明弘、斉藤清二、鈴木真理、細井昌子、松野俊夫、丸岡秀一郎、吉内一浩、細谷紀江、福永幹彦、村上正人、村松芳幸、山岡昌之、花岡啓子、芦原睦、小池一喜 他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 500
3. 書名 心療内科学-診断から治療まで-	

1. 著者名 久住一郎、須藤信行、吉内一浩、福土審、中尾睦宏、高倉修、丸岡秀一郎、金光芳郎、八木孝彦、野崎剛弘、小牧元、豊福明、羽白誠、五島史行、気賀沢一輝、安藤哲也、岡本百合、松下正明、神庭重信、岡野憲一郎 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 448
3. 書名 講座 精神疾患の臨床 身体的苦痛症群 解離症群 心身症 食行動症または摂食症群	

〔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	伊藤 亮治 (ITO Ryoji) (60425436)	公益財団法人実験動物中央研究所・実験動物応用研究部・室長 (72611)	
研究分担者	岡山 吉道 (OKAYAMA Yoshimichi) (80292605)	日本大学・医学部・兼任講師 (32665)	
研究分担者	権 寧博 (GON Yasuhiro) (80339316)	日本大学・医学部・教授 (32665)	

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