

令和 6 年 5 月 23 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：21K08239

研究課題名(和文) COMMD5による急性腎障害から慢性腎臓病への進展予防メカニズムの解明

研究課題名(英文) COMMD5 counteracts drug-induced acute nephrotoxicity and chronic renal fibrosis by maintaining tubular epithelial barrier.

研究代表者

松田 裕之(MATSUDA, Hiroyuki)

日本大学・医学部・助教

研究者番号：10646037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：これまで、急性腎障害は治る病気と考えられていたが、その死亡率の高さや罹患後に長期予後が著しく悪化することも知られるようになり、急性腎障害が慢性腎臓病に進展するメカニズムについて注目されるようになった。本研究では、COMMD5/HCaRGが、細胞間接着因子であるE-cadherinの発現を調整し、尿細管上皮バリア機能を維持することで、腎臓の細胞が受ける障害を軽減し、損傷した細胞内小器官をオートファジー・リソソーム経路が円滑に分解できるようにすることで、薬剤性急性腎障害による組織障害や腎機能低下が抑制され、慢性腎臓病への進展が抑制されていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上皮細胞は、生体内の内部環境と外部環境を隔て、生体の恒常性を維持する役割を担っている。本研究では、COMMD5/HCaRGが、細胞内膜タンパク輸送体を形成し、尿細管上皮細胞の完全性維持に必要な細胞間構造の構成タンパク質などの発現を調整し、腎障害の発症と進展を抑制していることが示唆された。現在、日本の血液透析患者数は、2017年に33万人を超えて増加の一途をたどっており、年間1兆6000億円に上ると推計される医療費も社会的問題となっている。今後、COMMD5を標的とした新たな腎臓病の治療法や予防法へと応用でき、透析導入患者を減らし、医療費の削減へ繋がると期待される。

研究成果の概要(英文)：COMMD5/HCaRG is highly expressed in renal proximal tubules (PTs), where it controls cell differentiation. We assessed its role in cisplatin-induced acute kidney injury and chronic kidney disease progression using transgenic mice in which COMMD5 is overexpressed in the PTs. Cisplatin caused the accumulation of damaged mitochondria and cellular waste in PTs, thus increasing the apoptosis. COMMD5 effectively protected PTs from cisplatin nephrotoxicity, thus alleviating acute renal dysfunction and chronic renal fibrosis. Mechanistically, excessive damages by drug treatment led to impaired autophagy flux through an increased burden on the autophagy/lysosome degradation system in PTs, and autophagic elimination of damaged mitochondria and cellular waste was compromised. COMMD5 reduced mitochondrial dysfunction and increased autophagy flux by alleviating damages through maintaining tubular epithelial barrier. Increasing COMMD5 is proposed as a new protective strategy against kidney diseases.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：COMMD5 HCaRG 急性腎障害 慢性腎臓病 尿細管上皮バリア 尿細管上皮の完全性 E-cadherin オートファジー

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。

1. 研究開始当初の背景

日本の血液透析患者数は、2017年に33万人を超えて増加の一途をたどっており、年間1兆6000億円に上ると推計される医療費も社会的問題となっている。従来、急性腎障害(AKI)は治る病気と考えられていたが、COVID-19の感染では、入院患者の36.6%にAKIの発症が見られ、そのうち35%が死亡に至ったとの報告もあり、その死亡率の高さが再認識された。また、生活習慣病患者などの基礎疾患を持つ患者がAKIを起こすと、長期予後が著しく悪化することも知られるようになり、AKIが慢性腎臓病(CKD)に進展するメカニズムについて注目されるようになった。

COMM domain containing 5 (COMMD5/HCaRG)は、モントリオール大学のTremblay教授らのグループにより報告された遺伝子で、高血圧自然発症ラットの腎尿細管に強く発現している。培養細胞においてCOMMD5は、デスモソーム様の強固な細胞間構造の形成を促す①。近位尿細管特異的COMMD5高発現遺伝子改変(COMMD5-Tg)マウスを用いた実験では、COMMD5は腎動脈の虚血再還流により障害を受け脱分化した尿細管上皮細胞の再分化を促し、尿細管上皮の修復を促進し、腎機能及び生存率を改善させた②。COMMD5が示した上皮細胞の再分化を誘導する作用に着目し、腎臓摘出手術を受けた腎臓患者の病理標本を用いてCOMMD5の発現を解析したところ、腎臓だけでなく、手術時の腫瘍径が大きい患者の尿細管でもCOMMD5が低下しており、尿細管のCOMMD5発現レベルが高いほど5年生存率が良いことが分かった。また、COMMD5を培養腎臓細胞株に遺伝子導入したところ、癌細胞の分化が促され、癌幹細胞性が低下し、細胞増殖が抑制され、細胞死が誘導された③④。メカニズム的には、尿細管上皮細胞から分泌されたCOMMD5が、腎臓細胞の上皮成長因子受容体の発現を抑制し、腫瘍細胞の生存・増殖の主要伝達経路であるMAPKやPI3K/AKTシグナルの活性化を抑制していることが明らかになった③⑤。

2018～2020年度の科学研究費(基盤研究C 18K08226)では、尿細管上皮細胞が強いストレスを受けると、過度にミトコンドリアが障害され、過剰なオートファジー(マイトファジー)活性によりリソソーム分解経路が阻害し、細胞内消化できない残余物質がリポフスチン顆粒として蓄積し細胞死が誘導されるが、COMMD5は、細胞が受けるストレスを軽減し、細胞死を回避させていることが示唆された。そして、COMMD5-Tgマウスを用いて作製した薬剤性AKIモデルを用いた実験では、COMMD5-Tgマウスにおいて腎臓のE-cadherinの分解が抑制され、間質や遠位尿細管を含めたネフロン全体の障害が軽度であり、腎機能も保たれていることを見出した。

これらの知見より、生活習慣病患者の腎臓は、慢性的な尿細管ストレスに曝されており、AKIが進行しやすいのは、障害されたミトコンドリアが増加し、過剰なオートファジーの活性がリソソーム分解系の阻害を惹起し、尿細管上皮細胞の細胞死・脱落が尿細管上皮バリアの破綻を加速させるためではないか。そして、COMMD5は、E-cadherinを介して細胞間構造を強固にし、尿細管上皮バリアを安定化させ、障害時に近位尿細管上皮細胞が受けるストレスを軽減することでAKIの発症を予防し、その後のネフロン全体の上皮間葉移行を抑制することでCKDへの進展を抑制しているのではないかと仮説をたてた。

2. 研究の目的

上皮細胞は、生体内の内部環境と外部環境を隔て、それぞれの内部環境を仕切り、生体の恒常性を維持する役割を担っている。現在、皮膚や消化管などの上皮細胞間における上皮細胞間バリア機構や物質透過制御メカニズムについて多くの報告がされているが、腎臓における尿細管上皮バリアについてはまだ少ない。最近、AKIがCKDに移行するメカニズムについて、AKIにより障害された近位尿細管の不十分な修復や、脱落に伴う組織内の慢性炎症や低酸素などにより、間質や遠位尿細管を含めた広範囲なネフロン障害を引き起こすことが、成因のひとつではないかと報告されている。このことから、腎臓の恒常性維持やAKIの進展抑制には、尿細管上皮バリアによるネフロン全体の保護作用が重要であると考えられる。

主にE-cadherinから構成されるアドヘレンスジャンクションは、タイトジャンクションや上皮細胞間バリアの安定化と密接な関係にあり、COMMD5は、尿細管上皮細胞において、E-cadherinを増加させ細胞間の接着を促し、尿細管上皮バリアのメンテナンス作用を介して、細胞内のミトコンドリア障害を軽減していると考えられる。本研究計画では、これまでに報告したCOMMD5の持つAKI後の尿細管修復作用に加え、腎臓の尿細管上皮バリアの破綻によるAKIの進展メカニズムおよび、COMMD5の尿細管上皮バリアの恒常性維持機構による腎保護効果を明らかにするための基礎研究を行い、COMMD5を中心とした尿細管保護因子により、AKIの発症とCKDへの進展を抑制する新たな治療法としての可能性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) COMMD5による細胞間構造の安定化メカニズムの解明

これまでに、薬剤性AKIモデルであるシスプラチン腎症を用いた検討において、COMMD5-Tgマウスでは、AKI後のE-cadherinの分解及び上皮間葉移行が抑制され、COMMD5が尿細管上皮細胞の細胞間構造の維持に寄与している可能性が示唆された。また、培養尿細管上皮細胞にて、siRNAを用いてCOMMD5をノックダウンしたところ、E-cadherinの発現が低下したため、COMMD5

による E-cadherin の発現制御メカニズムを明らかにするため、細胞障害時の E-cadherin の転写因子の発現について Real-time PCR や Western blot 法を用いて検討した。

また、COMMD5 の関わる新たなタンパク質間相互作用を明らかにする目的で、免疫沈降と質量分析を行ったところ、COMMD5 の相互因子として細胞内膜輸送に関わるレトリーバー複合体を形成する VPS35L、DSCR3、VPS29 と結合することが確認された。本研究では、細胞内での COMMD5 と、レトリーバー複合体および、E-cadherin との結合や相互作用を、Western blot 法や免疫染色法を用いて検討した。次に、COMMD5 ノックダウン細胞の細胞障害時のミトコンドリアなどの細胞内小器官と、アドヘレンスジャンクションやタイトジャンクションなどの細胞間構造の変化を、電子顕微鏡を用いて観察し、物質透過性を調整する細胞間バリア機能を、トランスウェル内で培養した上皮細胞シートの電気抵抗指数を用いて評価した。

(2) AKI モデル動物における COMMD5 の腎保護効果と尿管上皮バリアの役割

本研究では、近位尿管に COMMD5 が高発現している COMMD5-Tg マウスを用いて、シスプラチン投与による薬剤性 AKI モデルを作製した。また、近位尿管特異的 COMMD5 conditional ノックアウト (COMMD5-cKO) マウスを用いて、片側腎虚血再灌流・対側腎摘出による AKI モデルを作製した。それぞれのモデル動物の AKI 後の尿管上皮バリアの破綻と、腎障害の進展について検討を試みた。AKI 発症後の腎機能 (血清尿素窒素、クレアチニン) と組織障害度の評価に加え、近位尿管上皮細胞のミトコンドリアやオートライソゾームなどの細胞内小器官の変化と、細胞間構造 (アドヘレンスジャンクションやタイトジャンクション) の変化を、電子顕微鏡にて観察しようとした。また、腎組織内の E-cadherin などの構成タンパクの変化や酸化ストレス、炎症反応、抗炎症反応、細胞死などについては、Real-Time PCR 法、Western blot 法、免疫組織染色法にて評価した。

(3) CKD モデル動物における COMMD5 の腎障害進行抑制効果の検討

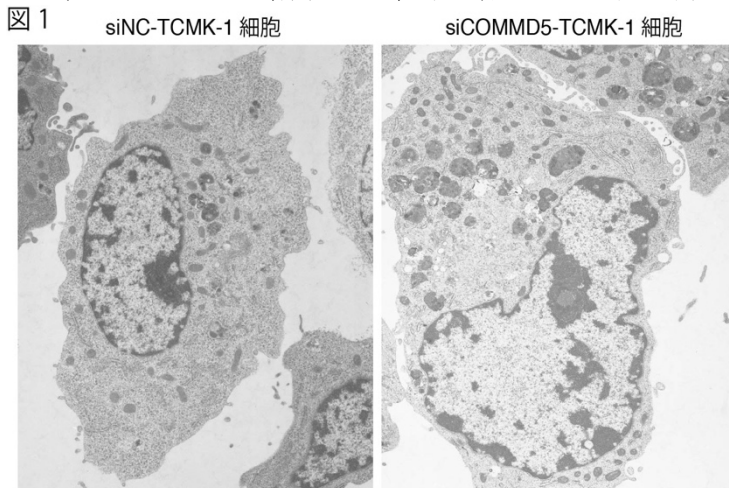
本研究では、COMMD5 による AKI から CKD への進展抑制効果を検討するために、COMMD5-Tg マウスを用いて、低容量シスプラチンの反復投与後の腎機能 (血清尿素窒素、クレアチニン) と腎臓の線維化についてマッソントリクローム染色を行い、評価した。また、COMMD5-Tg マウスと COMMD5-cKO マウスを用いて、片側腎虚血再灌流による AKI 後の尿管上皮バリアの破綻と CKD への進展について、同様の検討を試みた。

4. 研究成果

(1) COMMD5 による細胞間構造の安定化と細胞保護メカニズム

これまでに、COMMD5 が、細胞死を誘導する p53 経路とは独立した p21 を介して、障害により脱分化した尿管上皮細胞の再分化を促し、尿管の修復を促進し、AKI 後の腎機能低下や生存率を回復させることを報告した ②。また、COMMD5 は、細胞膜受容体のリサイクリングをコントロールし、腎癌細胞の増殖を抑制し、癌幹細胞性を低下させることが分かってきた ③④⑤。本研究では、培養マウス尿管上皮細胞株 (TCMK-1) 細胞を用いて、過酸化水素曝露による一過性の酸化ストレスを加え、COMMD5 の尿管上皮細胞保護メカニズムを検討した。先行研究に引き続き用いた COMMD5 高発現 TCMK-1 細胞では、コントロール細胞群で観察されたミトコンドリア機能障害やオートファジーフラックスの低下、リポフスチン顆粒の蓄積が改善し、細胞死が抑制されていた。次に、small interfering RNA を用いて COMMD5 をノックダウンしたところ、コントロール (siNC-TCMK-1) 細胞に比べ、COMMD5 の発現が抑制された siCOMMD5-TCMK-1 細胞では、過酸化水素曝露 24 時間後の細胞死が有意に増加していた。リソソーム機能を抑制するクロロキンをを用いて、オートファジーフラックスを測定したところ、siCOMMD5-TCMK-1 細胞ではオートファジーフラックスが有意に低下していた。また、過酸化水素処理後 24 時間後のミトコンドリアやリソソームなどの細胞小器官の形態を電子顕微鏡を用いて観察したところ、siNC-TCMK-1 細胞に比べ、siCOMMD5-TCMK-1 細胞では、ミトコンドリアを内包した 2 次リソソームやリポフスチン顆粒の蓄積を認め、オートファジー・リソソーム分解経路が阻害されていることが示唆された (図 1)。今回の検討では、細胞間構造について、TCMK-1 細胞や培養ヒト近位尿管上皮細胞 (HK-2) 株を用いて、電子顕微鏡にて観察を試みたが、アドヘレンスジャンクションやタイトジャンクションを観察することができなかった。TCMK-1 細胞や HK-2 細胞は、初代培養細胞に比べ、培養条件下では細胞間の接着構造を観察しにくい細胞であるとの報告もあり、今後、正常ヒト初代近位尿管上皮細胞など細胞間構造の観察しやすい細胞を用い、再検討することとした。

先行研究 (基盤研究 C 18K08226) において、COMMD5 は、細胞間構造を強固にし、尿管



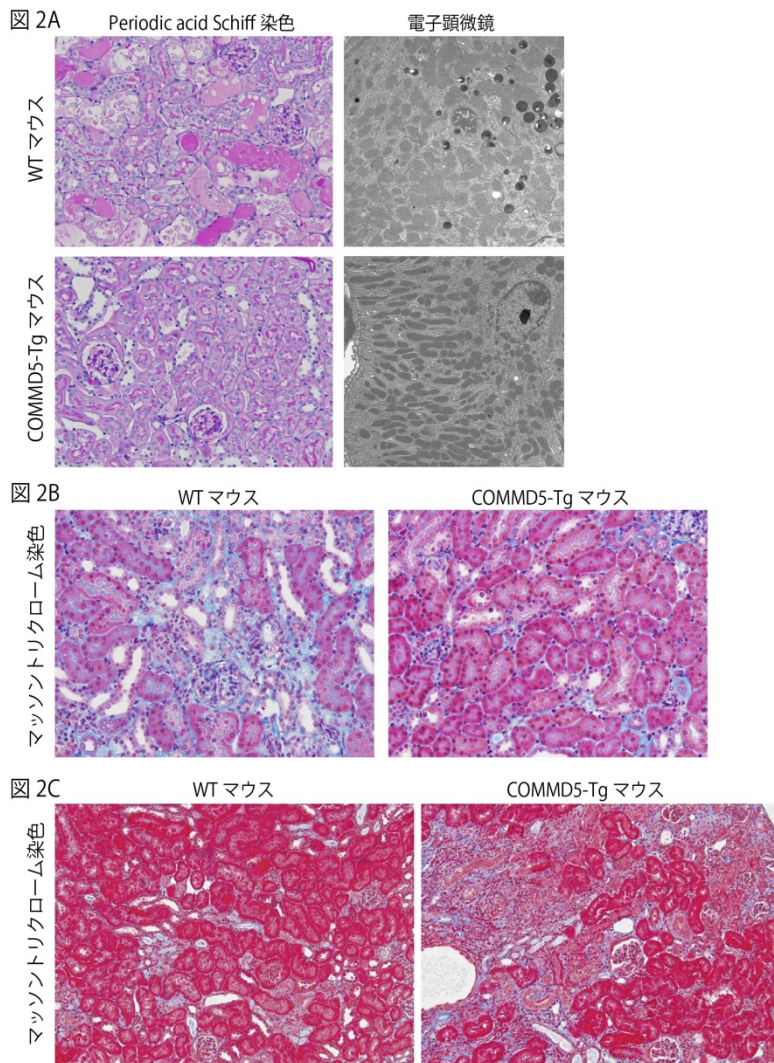
上皮細胞が受けるダメージを軽減し、オートファジー・リソソーム分解経路への過負荷を回避させることで、細胞を保護しているのではないかと推測された。そこで、COMMD5 による細胞間構造の恒常性維持メカニズムを明らかにするため、酸化水素曝露による細胞障害時のレトリーバー複合体や、E-cadherin などの細胞間構造の構成因子とその転写因子の発現について、Western blot 法と免疫染色法を用いて検討した。COMMD5 が抑制された siCOMMD5-TCMK-1 細胞では、細胞内タンパク質リサイクルに重要とされ、COMMD5 が形成する COMMD5/CCDC22/CCDC93 (CCC) 複合体の発現が低下しており、CCC 複合体と協調して細胞膜タンパクの発現制御に重要な働きを持つレトリーバー複合体 (VPS35L/VPS29/VPS26c) の発現も低下していた。細胞間構造であるアドヘレンスジャンクションの構成因子である E-cadherin の発現は、siNC-TCMK-1 細胞に比べ、siCOMMD5-TCMK-1 細胞で明らかに低下していた。siNC-TCMK-1 細胞では、過酸化水素曝露後、速やかに E-cadherin の発現が低下したが、24 時間後に発現が回復していた。E-cadherin の発現回復が観察された 24 時間後には、COMMD5 や E-cadherin の転写因子である p21、p21 の転写因子である FoxO1/3 の発現の上昇が観察された。

以上より、COMMD5 の細胞間構造の恒常性維持メカニズムとして、COMMD5 は CCC-レトリーバー複合体を形成し、E-cadherin の発現を、① E-cadherin の転写因子である p21 の発現を FoxO1/3 の脱リン酸化を介して制御している、② E-cadherin がエンドサイトーシスで取り込まれた後、ライソソームによる分解経路ではなく、細胞膜にリサイクルしている、ことで、アドヘレンスジャンクションを維持している可能性が示唆された。CCC-レトリーバー複合体による E-cadherin の細胞内リサイクルについて検討するために、蛍光ラベルした E-cadherin を発現させた培養尿細管上皮細胞の樹立を TCMK-1 細胞や HK-2 細胞を用いて試みたが、蛍光ラベルした E-cadherin が細胞膜に発現しておらず、今後の課題とした。

(2) COMMD5 の AKI 発症予防及び、AKI から CKD への進展抑制効果

先行研究 (基盤研究 C 18K08226) では、COMMD5-Tg マウスを用いてシスプラチンを腹腔内投与した薬剤性 AKI モデルを作製し、投与 5 日後までの腎機能や腎組織障害を評価した。コントロールの野生型 (WT) マウスでは、血清尿素窒素、クレアチニンは著明に上昇し、尿細管および間質の障害を認めた。COMMD5-Tg マウスでは、WT マウスに比べ有意に腎機能の低下が抑制され、組織学的にも尿細管障害が軽減されており、COMMD5 には急性腎障害の発症を抑制する効果があることが示唆された。

本研究においても、引き続き薬剤性 AKI モデルマウスを用いて COMMD5 の腎保護メカニズムについて検討した。シスプラチン投与後のアドヘレンスジャンクション構成タンパクである E-cadherin や β -catenin の発現は、WT マウスに比べ COMMD5-Tg マウスで保たれており、尿細管上皮細胞のアポトーシス、ミトコンドリア機能障害、酸化ストレスも有意に軽減されていた。また、シスプラチン投与後には、レトリーバー複合体のうち VPS35L と VPS29 の発現が低下しており、AKI 発症時には、CCC-レトリーバー複合体による細胞内膜輸送機能が低下している可能性が示唆された。次に、電子顕微鏡を用いて、シスプラチン投与後の近位尿細管上皮細胞を観察したところ、WT マウスでは、ミトコンドリアの膨化やミトコンドリアを内包した 2 次リソソーム、リポフスチン顆粒が観察された (図 2A)。COMMD5-Tg マウスでは、WT マウスに比べリポフスチン顆粒の蓄積は少なく、健康なミトコンドリアが保たれており、オートファジーフラ



ックスの減衰が抑制されていると考えられた。COMMD5 をノックダウンした TCMK-1 細胞に、強い酸化ストレスを加えると、オートファジーフラックスが低下し、細胞死が誘導されていたため、COMMD5-Tg マウスにクロロキンを投与し、シスプラチン投与後のオートファジーに対する COMMD5 の影響を検討した。COMMD5-Tg マウスでは、シスプラチン投与 3 日後の血清尿素窒素、クレアチニンの上昇は、WT マウスに比べ有意に抑制されていたが、クロロキンの投与により WT マウスと同様に腎機能が悪化した。COMMD5 の腎保護メカニズムの一つとして、オートファジーフラックスの低下を改善していることが示唆された。

次に、低容量シスプラチンの反復投与による CKD モデルを作製し、AKI 後の尿細管上皮バリアの破綻と腎臓病の進展における COMMD5 の腎保護効果について検討した。COMMD5-Tg マウスでは、WT マウスに比べ、体重減少や腎機能の悪化、腎重量の低下(腎萎縮)が抑制されていた。腎臓の線維化についてマッソントリクローム染色にて評価したところ、COMMD5-Tg マウスでは、WT マウスに比べ有意に線維化が抑制されており、collagen type I や fibronectin などの線維化マーカーの発現も有意に抑制されていた(図 2B)。また、片腎虚血再灌流障害による CKD モデルを COMMD5-Tg マウスを用いて作製し、急性期から慢性期への腎障害の進行における COMMD5 の腎保護効果を検討した。片腎虚血再灌流障害 2 ヶ月後の COMMD5-Tg マウスでは、WT マウスに比べ、明らかに腎重量の低下(171.4±13.01SD mg vs. 99.1±21.15SD mg; $p < 0.01$)や線維化が抑制されていた(図 2C)。

COMMD5 floxed マウスと京都大学より提供された NDRG1-CreERT2 マウスの交配により作出した COMMD5-cKO マウスの腎臓では、タモキシフェンの投与により COMMD5 mRNA の発現が 1/3 に低下していた。この COMMD5 を近位尿細管特異的にノックダウンした後、COMMD5-cKO マウスを通常飼育し、1 ヶ月後に腎臓を観察したところ、コントロールマウスに比べ軽度の腎萎縮が確認された。片側腎虚血再灌流・対側腎摘による AKI を、COMMD5 をノックダウンした後の COMMD5-cKO マウスで作製したところ、コントロールマウスに比べ明らかな血清尿素窒素(32.4±0.90SD mg/dL vs. 151.2±9.97SD mg/dL)、クレアチニン(0.10±0.01SD mg/dL vs. 0.49±0.04SD mg/dL)の上昇が見られ、片腎虚血再灌流障害 1 ヶ月後の腎臓においても、COMMD5-cKO マウスでは、コントロールマウスに比べ腎重量の低下及び、腎臓の線維化が確認された。本研究計画内では、統計学的検定を行うために十分な COMMD5-cKO マウスを作出することができなかった。今後、前述の腎障害モデルマウスの検体と合わせて、さらに経時的に AKI 発症から CKD への進展を観察し、COMMD5 の腎保護因子としての有用性とそのメカニズムについて検討する。

一過性の腎機能障害であっても、AKI は細胞内にさまざまな変化を引き起こすため、AKI の既往が長期的に CKD に至るリスクとなることが報告されている。腎臓、特に尿細管は、再吸収や分泌を通じて多くのエネルギーを必要とする臓器であり、加齢とともにその機能は低下する。そして、高齢者ほど AKI 及び CKD を発症しやすく、AKI の既往や加齢は CKD の最大のリスクファクターの 1 つである。今回の検討では、AKI では、近位尿細管上皮細胞が強い障害を受けると、細胞内の酸化ストレスが増大し、リソソーム分解経路の過負荷によりオートファジーフラックスが低下し、細胞死が引き起こされていた。COMMD5 は、細胞内タンパクのリサイクルに関与する CCC-レトリバー複合体を形成し、何らかの細胞内膜輸送の制御を介して E-cadherin の発現を維持・回復させ、尿細管の完全性を保つ事で、尿細管上皮バリア機能の保護と修復を促し、細胞が受ける障害を軽減することで、細胞内の活性酸素種の産生が抑制され、ミトコンドリア障害やオートファジー機能不全が軽減され、腎保護に働くと考えられた。これらの研究成果の一部は、*American Journal of Physiology-Renal Physiology* に投稿し、第 1 回査読を経て、修正投稿中である。

<引用文献>

- ① Solban N, Jia HP, Richard S, Tremblay S, Hamet P, Tremblay J. (他 6 名) HCaRG, a novel calcium-regulated gene coding for a nuclear protein, is potentially involved in the regulation of cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 275: 32234-32243, 2000.
- ② Matsuda H, Lavoie JL, Gaboury L, Hamet P, Tremblay J. HCaRG accelerates tubular repair after ischemic kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 22: 2077-2089, 2011.
- ③ Matsuda H, Ikeda J, Ogasawara M, Yamaguchi K, Endo M, Tremblay J. (他 10 名) HCaRG/COMMD5 inhibits ErbB receptor-driven renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 8:69559-69576, 2017.
- ④ Ikeda J, Matsuda H, Ogasawara M, Ishii Y, Yamaguchi K, Tremblay J. (他 6 名) COMMD5 inhibits malignant behavior of renal cancer cells. *Anticancer research.* 2021. In press.
- ⑤ Champion CG, Zaoui K, Cossette S, Matsuda H, Hamet P, Tremblay J. (他 2 名) COMMD5/HCaRG Hooks Endosomes on Cytoskeleton and Coordinates EGFR Trafficking. *Cell Rep.* 24: 670-684, 2018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松田裕之, 小笠原茉衣子, 遠藤守人
2. 発表標題 COMMD5によるE-cadherin制御が腎障害を抑えるメカニズムの検討
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田裕之, 小笠原茉衣子, 遠藤守人
2. 発表標題 急性腎障害におけるCOMMD5のミトコンドリア保護メカニズムの検討
3. 学会等名 第64回 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021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
研究協力者	トレンブレイ ジョアンヌ (TREMBLAY Johanne)	モントリオール大学・医学部・教授	
研究協力者	ハメット パベル (HAMET Pavel)	モントリオール大学・医学部・教授	

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
研究協力者	遠藤 守人 (ENDO Morito)	八戸学院大学・健康医療学部・教授	
研究協力者	舩廣 善和 (MASUHIRO Yoshikazu)	日本大学・生物資源科学部・准教授	

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			
カナダ	モントリオール大学			