様 式 C－19、F－19－1、Z－19 （共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　研究成果報告書

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：２１６０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：２１Ｋ０９５２２

研究課題名（和文）慢性羊胎仔実験モデル子宮内感染下における低酸素刺激の影響－脳障害の予防に向けて

研究課題名（英文）Effects of hypoxia on physiologic and histologic changes during intrauterine inflammation in fetal sheep - for prevention of fetal brain damage

研究代表者
藤森 敬也（Fujimori, Keiya）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：８０２８５０３０

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）：本研究では慢性羊胎仔実験モデルを用いて、「単独では脳傷害が発生しないような、子宮内感染や低酸素を同時に加えることで、胎仔脳傷害が発生するか」、について検討した。胎仔脳摘出時の臍帯動脈血pHには有意差を認めなかったが、胎児子宮内感染や低酸素のみに曝露した胎仔脳と比較して、どちらにも曝露した胎仔には、脳室周囲白質への白血球の浸潤が強く認められた。今後は免疫染色を行い、脳傷害の程度を定量化する予定である。子宮内感染を有する胎児が一定時間低酸素に曝露された場合には、分娩時のpHが正常でも、胎児に脳傷害を呈する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
子宮内感染は、児の脳性麻痺の原因となることが知られている。その理由として、感染や炎症の環境下にある胎児は、同程度の分娩ストレスでも強い低酸素や酸血症を起こす可能性や、同程度の低酸素や酸血症でも、胎児の脳が傷害されやすい可能性が考えられているが、証明はされていない。本研究は、この仮説を大動物の子宮内感染モデルを利用した研究で実証することを試みている。子宮内感染による胎児脳傷害モデルを作成されれば、今後子宮内感染による脳性麻痺を予防するための、分娩のタイミングや薬物治療などについて、検討していくことが可能になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we used chronic fetal sheep model to investigate whether " fetal brain injury occurs when intrauterine infection or hypoxia is added simultaneously, whereas brain injury would not occur alone. While no significant difference was observed in the umbilical arterial blood pH at the time of fetal brain removal, compared to fetal brains exposed only to intrauterine infection or hypoxia, those exposed to both showed significant leukocyte infiltration into the periventricular white matter. In the future, we plan to perform immunohistochemistry to quantify the extent of brain injury. This study suggests that when a fetus with intrauterine infection is exposed to hypoxia for a certain period, there is a possibility of fetal brain injury even if the pH at birth is normal.

研究分野：周産期

キーワード：妊娠羊　胎児　子宮内感染　低酸素　脳障害　胎児心拍数　心膜数基線細変動

※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。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

子宮内感染は炎症性サイトカインの曝露による胎児炎症反応症候群（FIRS）から、出生児の脳性麻痺を引き起こす大きな要因の一つである。第4回「産科医療補償制度・再発防止に関する報告書」（日本医療機能評価機構，90-136，2014）において、子宮内感染が脳性麻痺の要因となっている事例について報告されている。しかしながら、補償対象となる在胎33週以降の胎児では、在胎30週以前の胎児と異なり、子宮内感染のみでは脳性麻痺とはなっておらず、その後に起こる胎児一過性徐脈からの徐脈が直接的な原因と考えられている。つまり、子宮内感染が起こると母児ともに発熱し、母体の酸素消費の増加から胎児への酸素供給能低下につながり、ならびに胎児の酸素消費量の増加により胎児の低酸素に対する予備能が低下する。さらに、炎症性サイトカインへの曝露による胎児炎症反応症候群（FIRS）の関与に加えて、遷延分娩や長時間の子宮収縮など分娩に時間を要した際には、さらなる胎児の低酸素、酸血症の持続により脳性麻痺を発症すると考えられている。

いくつかの、マウスを用いた動物実験において、子宮内感染が胎児脳の低酸素に対する感受性を増加させる可能性が報告されている。しかしヒトに近い大動物において、胎児が同程度の低酸素を起こしうる環境におかれたとき、子宮内感染下にいる胎児の方が、子宮内感染下にない胎児よりも、酸血症をおこしやすいのか、また脳傷害をおこしやすいのか、といったことはまだ明らかになっていない。

２．研究の目的

本研究では、慢性羊胎仔実験モデルを利用する。子宮内にlipopolysaccharide（LPS）を投与し、子宮内感染を模倣する。また、臍帯に臍帯血流を遮断するためのオクルーダーを装着して間欠的に遮断することによって、分娩時に起こりうる低酸素を模倣する。これらによって、子宮内感染および胎仔低酸素が、酸血症や胎仔脳傷害に与える影響を検討し、今後の予防や治療につなげることを目的とした。

３．研究の方法

本研究は福島県立医科大学動物実験委員会の承認（動第2021011号）のもとに実施した。

【慢性羊胎仔実験モデルの作成】

妊娠115日前後（満期145日）の妊娠サフォーク種羊25頭を使用した（ジャパンラム社から購入）。慢性羊胎仔実験モデルの作成は以下の手順で行った。麻酔導入薬としてキシラジン(0.2mg/kg)を筋注し、手術中の麻酔・鎮静の維持にはデクスメデトミジン(3mg/kg/min)を持続静注した。また、必要に応じキシラジン筋注を追加した。静脈路を確保したのちに、母獣に麻酔前投薬として硫酸アトロピン(1mg/body)を静注し、鎮痛のために手術前にアセトアミノフェン(1000mg/body)の静注および、ジクロフェナク(50mg/body)の挿肛を行った。母獣を背臥位に置き、無菌的操作下に下腹部正中切開にて母獣を開腹し、さらに子宮表面を切開した。胎仔の両腕を順に体外に露出させ、胎仔腋窩動静脈にポリビニールカテーテル(Imamura社：外径；2.0 ㎜、内径；1.2 ㎜)を挿入した。腋窩動脈は、血液サンプリングおよび母獣血圧計測に用い、腋窩静脈は薬剤投与に用いた。さらに、胎仔の両腕と頸部の皮下には心電図用電極(ADInstruments 社、USA)を装着した。次いで臍帯を圧迫に注意しながら露出させ、胎仔の腹壁付着部付近の臍帯を包むようにオクルーダーを留置し（写真1,2)、ゆるく縫合固定した。羊水腔にはLPSを投与するためポリビニールカテーテル(Imamura 社：外径；2.0㎜、内径；1.2㎜)を挿入した。胎仔を子宮内に戻し、卵膜を絹糸にて結紮し、子宮切開創を1号VICRYLで縫合した。腹壁は1号VICRYLを用いて3層(腹膜、筋膜、表皮)に分けて縫合した。また、母獣大腿動静脈内にポリビニールカテーテル(Imamura 社：外径；2.0㎜、内径1.2㎜)を挿入した。大腿動脈は母体血圧測定に用い、大腿静脈は母獣への薬剤投与に用いた。各カテーテルは圧トランスデューサ(Disposable Transducer Kit,Model DT-NN；Spectramed Medical Products Pro.社製、Singapore)に接続し、Power Lab system (ADInstruments 社、USA)にて各パラメータを連続記録した。実験開始の2日目まで12時間毎に母体に留置したカテーテルよりフロモキセフ (1g/body)を投与した。術後2日目までは母獣の大腿静脈よりアセトアミノフェン（1000mg/body）を１日３回、８時間ごとに投与することによって鎮痛し、手術終了後は麻酔薬の投与は行わなかった。術後2日目に実験を開始した。実験中ヒツジは水分および食餌の摂取は自由に行える環境下におかれた。

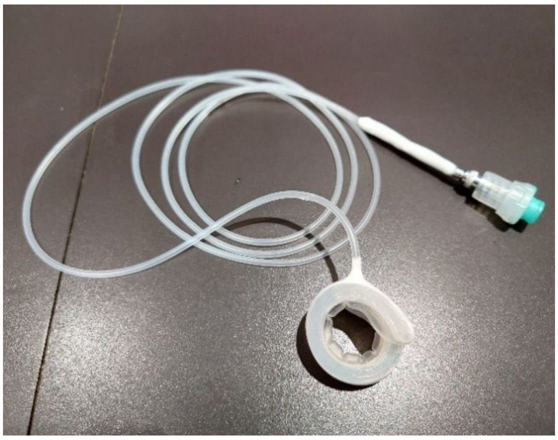


写真１

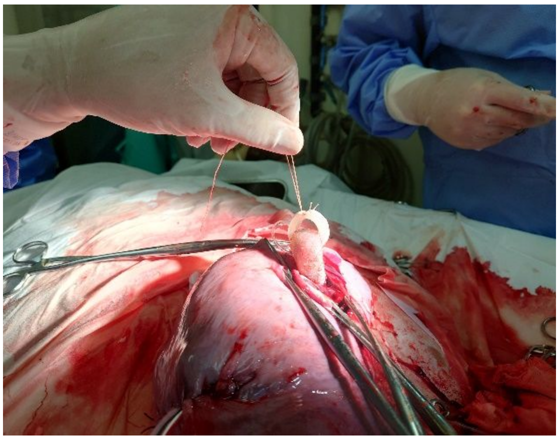


写真２

【実験プロトコール】

手術後より Power Lab system にて胎仔血圧・心電図・心拍数・母体血圧を連続測定した。慢性羊胎仔実験モデルを作成後、2 日目より実験開始した（胎仔として在胎 119 日程度）。図 1 の通り 5 つの群を作成した。図 2 のように、術後 2 日目から 5 日間、50μg の顆粒球コロニー形成刺激因子 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, Neutrogin；Chugai Co.Ltd, Tokyo, Japan)を生理食塩水 2mL に溶かし、胎仔腋窩静脈より投与した。

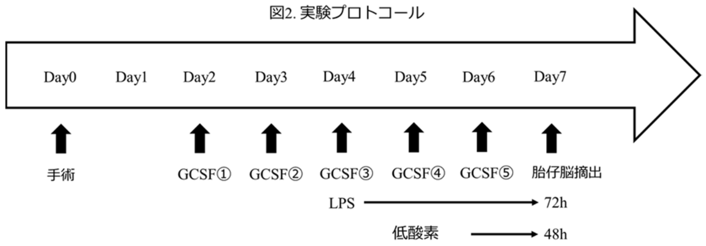
図1. 作成したヒツジ実験モデル

群	LPS	臍帯圧迫	n
コントロール	-	-	3
子宮内感染	20mg	-	3
弱低酸素	NS	1時間	3
子宮内感染＋弱低酸素	20mg	1時間	3
子宮内感染＋強低酸素	20mg	2時間	3

【子宮内感染】

子宮内感染を起こす群においては、術後 4 日目に羊水腔内に 20mg の LPS(Echerichia coli 055:B5 endotoxin；Sigma Chemical Co, St Louis, MO)を生食 20ml に溶解して投与することにより、子宮内感染を惹起させた。子宮内感染を起こさない群では、代わりに 20ml の生理食塩水を投与した。

図2. 実験プロトコール



【胎仔低酸素】

胎仔に低酸素を与える群では、術後 5 日目（LPS 投与から 24 時間後）に、臍帯オクルーダーを拡張させることによって、胎仔を低酸素血症状態とした。ヒトの分娩において、子宮が収縮した際に、臍帯が圧迫されることによって、胎児が低酸素となりうるため、陣痛を模して間欠的に臍帯オクルーダーをインフレートさせた。オクルーダーを 1 分間インフレートし、2 分間デフレートすることを 1 時間行う群（弱低酸素群）と 2 時間行う群（強低酸素群）を作成した。低酸素を起こさない群では、大腿動脈からのバルーン留置および臍帯オクルーダーの留置は行うが、実際には拡張させなかった。

【胎仔臓器摘出】

胎仔に低酸素を与えてから 48 時間後に、胎仔の臓器摘出をために、母獣の帝王切開を行った。帝王切開は前述した、カテーテル挿入のために行う帝王切開と同様の方法で行った。カテーテル挿入のための帝王切開の際に縫合した皮膚の創部を抜糸し、同創部を切開して開腹した。子宮も前回縫合した糸を抜糸し、子宮を切開して、臍帯を露出した。臍帯静脈からチオペンタール（0.25mg/body）を静注したのちに、塩化カリウム溶液を静注（40mEq/body）することによって胎仔を安楽死させた。胎仔はすみやかに開頭、開胸、開腹し、下記に記載したように臓器を摘出・保存した。子宮切開創を 1 号 VICRYL にて縫合し、腹壁は 1 号 VICRYL を用いて 3 層(腹膜、筋膜、表皮)に分けて縫合した。

【実験終了後の母獣の管理】

帝王切開後にて胎仔を摘出した後の母獣については、感染源である胎児・胎盤・羊水が排出されるため炎症は自然軽快に向かうが、さらに抗生剤として 12 時間毎に母体に留置したカテーテルよりフロモキセフ(1g/body)を 3 日間投与した。また、鎮痛薬として適宜アセトアミノフェン(1000mg/body)の静注や、ジクロフェナク(50mg/body)の挿肛を行った。術後から水分および食餌の摂取を許可する。母獣が回復すれば、ジャパンラム社に返還する。また、人道的エンドポイントとして、努力呼吸、重度の血圧低下、正常体温より 10%以上の低下を認めた場合には、実験中であっても母獣の安楽死処置を行った。安楽死処置としては、母獣血管内留置カテーテルよりチオペンタール（0.5mg/body）を静脈内投与後、塩化カリウム溶液を静注（200mEq/body）した。

【摘出した臓器およびその保存】

胎仔から以下の臓器を摘出し、保存した。

・胎仔脳：脳を半割し、右半球は 10%中性ホルマリン中で 48 時間保存したのち、パラフィン包埋を行い、HE 染色標本を作製した。左半球は、大脳皮質、脳室周囲白質、海馬、中脳、橋、延髄、小脳の 7 つの部位に対して、凍結切片を作成するためにコンパウンド中で-80°Cで凍結保存し、5mm の切片をタンパク質に凍結保存および RNA 解析用にトリゾール中に凍結保存した。

・胎仔心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓：右半球は 10%中性ホルマリン中で 48 時間保存したのち、パラフィン包埋を行い、HE 染色標本を作製した。

・胎盤および臍帯：10%中性ホルマリン中で 48 時間保存したのち、パラフィン包埋を行い、HE 染色標本を作製した。

【収集した生理学・生化学的データ】

上記実験プロトコールから下記のデータおよび検体を収集した。

・胎仔心拍数、胎仔血圧、母獣血圧：実験中連続測定を実施した。HRV モジュールソフト（ADInstruments 社、USA）を使用して基線心拍数を計測し、波形として記録して胎児心拍数モニタリングを行った。また、Power Lab System にて計測保存された羊胎児の直接誘導心電図信号を動物実験データ表示・収録装置 ATM1308(アトムメディカル株式会社；日本)へ取り込んで、胎仔心拍数細変動の評価をおこなった。

・胎仔動脈血液ガス分析：実験モデル作成手術後、LPS 投与前、臍帯圧迫前、臍帯圧迫直後、臍帯圧迫 24 時間後、胎仔摘出前、の計 6 回のタイミングで実施した。胎仔動脈血液ガス分析値は、胎仔頸動脈からヘパリン加注射器で 0.4ml 採血し、Radiometer 社製 ALB 555 Blood Gas Analyzer System (Copenhagen,Denmark)を使用し、測定温度を子宮内胎仔温度と同じ 38 度に補正して測定した。

・母獣および胎仔血算分析(白血球数，ヘモグロビン値，血小板数)：胎仔動脈血液ガス分析と同様のタイミングで実施した。分析は株式会社 LSI メディエンスに依頼した。
・母獣および胎仔血清：胎仔動脈血液ガス分析と同様のタイミングで母獣および胎仔の血清を採取し、-80℃で凍結保存した。
【解析】
得られたデータの統計解析には統計解析ソフト SPSS®Statistics Version 26.(IBM 社、日本)を用いた。p 値 0.05 未満をもって有意差ありとした。
４．研究成果
研究期間 3 年間で妊娠 117～120 日（正常妊娠期間 145 日）の妊娠サフォーク種羊 25 頭を使用し、実験プロトコールを完遂したヒツジは 15 頭であった(6 頭は手術後に母獣死亡､4 頭は手術後に子宮内胎仔死亡)。
【胎仔動脈血液ガス】
1)胎仔動脈 pH：臍帯圧迫直前においては、コントロール群と比較して、すべての群で有意な変化を認めなかった。臍帯圧迫直後においてはコントロール群と比較して、弱低酸素群、子宮内感染＋弱低酸素群、子宮内感染＋強低酸素群では、有意に pH が低下していた。臍帯圧迫 24 時間後の pH は、コントロール群と比較して、有意な変化を認めなかった（表 1)。

表1．各群における臍帯動脈血pH

	臍帯圧迫前	臍帯圧迫後	臍帯圧迫24時間後
コントロール	7.35±0.02	7.35±0.02	7.34±0.02
子宮内炎症	7.33±0.04	7.32±0.05	7.30±0.05
弱低酸素	7.35±0.05	7.22±0.03	7.33±0.03
子宮内感染＋弱低酸素	7.31±0.04	7.18±0.02	7.30±0.03
子宮内感染＋強低酸素	7.33±0.01	7.11±0.02	7.27±0.04

2)胎児動脈 p02（mmHg)：臍帯圧迫直前においては、コントロール群と比較して、すべての群で有意な変化を認めなかった｡臍帯圧迫直後においてはコントロール群と比較して､子宮内感染＋強低酸素群では､有意に p02 が低下していた。臍帯圧迫 24 時間後の p02 は、コントロール群と比較して、有意な変化を認めなかった（表 2)。

表2．各群における臍帯動脈血pO2

	臍帯圧迫前	臍帯圧迫後	臍帯圧迫24時間後
コントロール	21.7±0.8	21.6±0.7	21.8±1.1
子宮内炎症	20.4±0.7	20.4±0.6	20.6±0.8
弱低酸素	22.0±1.1	18.1±0.5	21.5±1.2
子宮内感染＋弱低酸素	21.2±1.4	17.6±0.8	20.9±1.3
子宮内感染＋強低酸素	21.5±0.5	11.0±0.9	21.3±0.8

【胎仔血算】
1）胎仔好中球数：コントロール群と比較して、LPS 投与前、臍帯圧迫前、胎仔摘出前の 3 つのタイミングにおいて､群間の差を解析したが､すべての群で有意な変化を認めなかった（表 3)。胎仔の好中球数は､個体間での差が大きいことと、GCSF を投与しているため、すべての群において好中球数が大きく増加すること､の 2 つの要因のため､群間の差がないと考えられた。

表3．各群における好中球数

	GSF投与前	LPS投与前	胎仔臓器摘出前
コントロール	1470±892	4332±1055	12038±5009
子宮内炎症	3531±1196	8104±2610	15060±2984
弱低酸素	1143±546	8035±6844	17750±14430
子宮内感染＋弱低酸素	662±260	7001±1901	21759±2957
子宮内感染＋強低酸素	2600±1263	9383±2055	24972±9372

2）胎仔ヘモグロビン値：胎仔からの採血による影響で、経時的にヘモグロビン値は減少傾向にあったが、それぞれの測定タイミングにおいて、群間での有意差は認めなかった。
【胎仔血圧および心拍数】

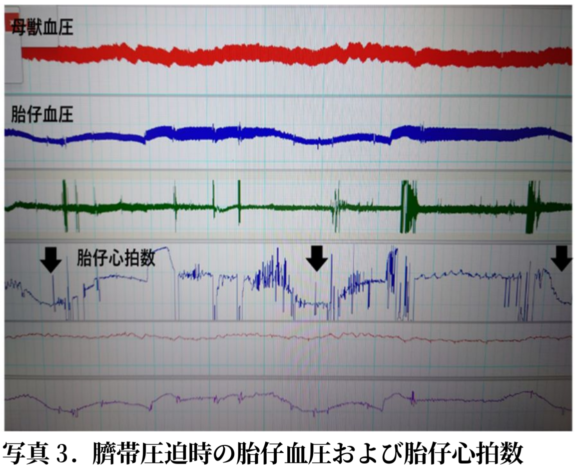


写真 3．臍帯圧迫時の胎仔血圧および胎仔心拍数

臍帯圧迫前の胎仔平均血圧には各群で有意差を認めなかった。臍帯圧迫を行うと、胎仔に臍帯圧迫中に変動一過性徐脈が出現し、臍帯圧迫の解除とともに変動一過性徐脈が消失する様子が観察され、臍帯は適切に閉塞されていたと考えられた（写真 3)。母獣血圧については、実験プロトコール中を通じて、各群で有意差を認めなかった。
胎仔心拍数波形については、臍帯圧迫前および臍帯圧迫 24 時間後の波形では、すべての群において基線細変動および一過性頻脈が確認されていた。子宮内感染を疑う所見の一つとして、胎児頻脈があるが、本研究においては LPS 投与群と LPS 非投与群と比較して、心拍数基線に有意差を認めなかった。
【胎仔脳病理学的評価】
本評価および以下の臍帯・胎盤病理学的評価は、当大学基礎病理学講座千葉英樹教授および杉本幸太郎准教授指導のもと行われた。胎仔脳では、HE 染色標本での、大脳皮質、脳室周囲白質、海馬、中脳、橋、延髄、小脳の 7 つの部位における病理学的評価が行われたが、すべての群において、明らかな構造の破壊は

認められなかった。子宮内炎症＋弱低酸素群および子宮内炎症＋強低酸素群においては、脳室周囲白質に白血球の浸潤が認められた。白血球浸潤の程度を定量化するために、今後は CD4 および CD8 の免疫染色の実施を予定している。

【臍帯・胎盤病理学的評価】

実際に子宮内感染が生じていたかどうかを判断するために、臍帯および胎盤を HE 染色し、病理学的評価を行った。病理学的評価は Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement（APWGCS）に基づいて実施した。表 4 はその結果である。LPS が投与された群では、胎盤および臍帯の炎症が生じているのに対し、LPS が投与されていない群では胎盤および臍帯には炎症は生じていなかった。

表4. 胎盤および臍帯の病理学的評価

	Maternal inflammation	Fetal inflammation	N
コントロール	なし：2例、Stage1：1例	なし：3例	3
子宮内炎症	Stage2：1例、Stage3：2例	Stage2：1例、Stage3：2例	3
弱低酸素	なし：3例	なし：3例	3
子宮内感染＋弱低酸素	Stage3：3例	Stage3：3例	3
子宮内感染＋強低酸素	Stage3：3例	Stage3：3例	3

【本研究で判明したことおよび今後の計画について】

本研究では羊胎仔慢性実験モデルを作成し、子宮内感染および胎仔低酸素が、酸血症や胎仔脳傷害に与える影響を検討した。LPS の投与を行った羊では、全例で胎盤および臍帯において炎症が生じていることが病理学的に観察された。また、LPS を投与していない羊においては、胎盤の炎症所見は 1 例を除いて生じておらず、炎症を生じていた 1 例でも弱い炎症のみであった。また、臍帯での炎症は生じておらず、胎仔への炎症の波及はないと考えられた。胎仔好中球数は、個体間での差が大きいことと、GCSF を投与していることによってすべての群において好中球数が大きく増加すること、の 2 つの要因のため、群間で有意差は認められなかったと考えられる。生化学的に炎症の程度を評価するためには、今後は保存血清を使用し、interleukin（IL）-1 や IL-8 などの炎症性サイトカインについても評価する必要があると考えられた。

1 時間および 2 時間の間欠的臍帯圧迫により胎仔に一時的な低酸素および酸血症が誘導されたが、臍帯圧迫直後の pH や pO2 の程度は、子宮内感染の有無によって有意な差は認められなかった。また、弱低酸素群および強低酸素群どちらも、臍帯圧迫直後には臍帯圧迫前より有意に pH は低下していた。また、弱低酸素群よりは強低酸素群において、より臍帯 pH は低下していた。しかし、pO2 に関しては、弱低酸素群では臍帯圧迫前と比較し、臍帯圧迫直後には有意な低下を認めなかったが、強低酸素群では有意な低下を認めた。これは、弱低酸素群では、臍帯圧迫が解除されることによって、採血を実施するまでの短時間ですみやかに酸素化が改善したが、強低酸素群では、圧迫中の低酸素や酸血症が強く、採血を実施するまでの短時間では酸素かが改善しきらなかったためと考えられる。また、低酸素群および強酸素群いずれにおいても、臍帯圧迫から 24 時間後には、臍帯 pH および pO2 どちらも、臍帯圧迫前と同程度まで復していた。

臍帯圧迫前の胎仔平均血圧には各群で有意差を認めなかった。臍帯圧迫後の胎仔心拍数波形からは、オクルーダーによる臍帯圧迫が適切に行われていることが示された。臍帯圧迫中には臍帯圧迫を反映する変動一過性徐脈が出現し、特に強低酸素群においては、酸血症を示唆する基線細変動の低下を認めていた。しかし、臍帯圧迫 24 時間後の胎児心拍数波形は、すべての群において基線細変動および一過性頻脈が確認され、臍帯圧迫前と同様に波形に回復していた。子宮内感染による脳性麻痺を予防する、という観点からは、脳傷害の程度と胎児心拍数波形やパラメータの関係について検討することが重要である。今後、基線細変動の一つである short term variability の解析や変動一過性徐脈の深さや持続時間についても詳細に解析を行い、後述する脳傷害の程度の相関を検討していく予定である。

子宮内感染によって引き起こされる脳性麻痺症例における組織学的変化としては、脳室周囲白質軟化症が挙げられる。しかし、本実験において、胎仔脳の HE 染色標本における病理学的評価では、大脳皮質、脳室周囲白質、海馬、中脳、橋、延髄、小脳の 7 つの部位に対して、明らかな構造の破壊は認められなかった。しかし、これまでの先行研究を見ても、脳傷害の原因となるイベント（本研究では子宮内炎症下での臍帯圧迫）を引き起こしてから 48 時間で胎仔を娩出した場合、将来の脳傷害を示唆する組織学的変化が起きていたとしても、この時点では HE 染色でその変化をとらえられないため、免疫染色などによる検討が行われている。そこで本研究でも今後、免疫染色による組織学的検討を予定している。具体的には、本研究で子宮内炎症＋弱低酸素群および子宮内炎症＋強低酸素群において認められた、脳室周囲白質への白血球の浸潤を定量化するために、今後は CD4 および CD8 の免疫染色の実施を予定している。上記で染色される炎症細胞の発現の程度を評価する。また脳障害の原因となるイベントから 48 時間で娩出したとしても、脳傷害が生じている場合、ミクログリアが増加し、オリゴデンドロサイトが減少することが報告されている。そのため、ミクログリアをイオン化カルシウム結合アダプター分子 1（Iba-1）、オリゴデンドロサイトをオリゴデンドロサイト転写因子 2（Olig-2）で免疫染色し、その細胞数を評価することで、脳傷害の有無について検討する予定である。また、免疫染色でも組織学的変化が判然としない場合には、bcl-xl や Nedd-2、caspase-3 などの、神経細胞のアポトーシスの指標となるような mRNA の発現が増加しているかどうか、トリゾール処理して保存した脳組織検体について qPCR を行うことによって、解析する予定である。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔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	安田　俊 (Yasuda Shun) (50566817)	福島県立医科大学・医学部・講師 (21601)	
研究分担者	福田　冬馬 (Fukuda Toma) (60869006)	福島県立医科大学・医学部・助手 (21601)	
研究分担者	経塚　標 (Kyozuka Hyo) (00644113)	福島県立医科大学・医学部・博士研究員 (21601)	
研究分担者	村田　強志 (Murata Tsuyoshi) (00867963)	福島県立医科大学・医学部・助手 (21601)	
研究分担者	平岩　幹 (HIraiwa Tsuyoshi) (70769463)	福島県立医科大学・医学部・助手 (21601)	

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