

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07171

研究課題名（和文）iPS細胞由来の再生T細胞と遺伝子改変サルを用いたがん免疫細胞療法の開発

研究課題名（英文）Development of cancer immunotherapy using T cells regenerated from iPS cells and genetically engineered monkeys

研究代表者

縣 保年（Agata, Yasutoshi）

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：60263141

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：がん抗原特異的なT細胞受容体（TCR）遺伝子を、ゲノム編集とカセット交換法を用いて、ヒトiPS細胞の内在性TCR遺伝子座へノックインし、T細胞へ分化誘導したところ、がん抗原特異的に高い細胞傷害活性を示すことが確認された。さらに、ヒトへの外挿性が高い非ヒト霊長類のがんモデルを作出するために、4つのがん関連遺伝子を薬剤誘導性に発現するカニクイザルの作製を行い、遺伝子が導入された産仔を得ることができた。併行して、サルの腫瘍細胞を移植し、形成された腫瘍に浸潤したT細胞からTCR遺伝子を単離し、iPS細胞から再生したT細胞に導入したところ、出現頻度の高いTCRが腫瘍細胞を殺傷できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した方法により、ランダムな遺伝子挿入によるがん化のない、安全で細胞傷害活性の高いT細胞を効率よく作製することが可能となった。また腫瘍に浸潤するT細胞から出現頻度の高いTCR遺伝子を単離し、カセット交換法によりiPS細胞で次々に遺伝子交換することが可能となり、細胞製剤として早期の治療応用も期待できる。

一方、がん免疫療法の前臨床試験において、マウスで得られた知見がヒトに外挿できない例が知られている。そのためヒトへの外挿性が高い霊長類を用いたがん研究の推進が必要不可欠であり、本研究で作製された遺伝子導入サルで薬剤誘導性に腫瘍が形成されれば、世界初の非ヒト霊長類のがんモデルとなる。

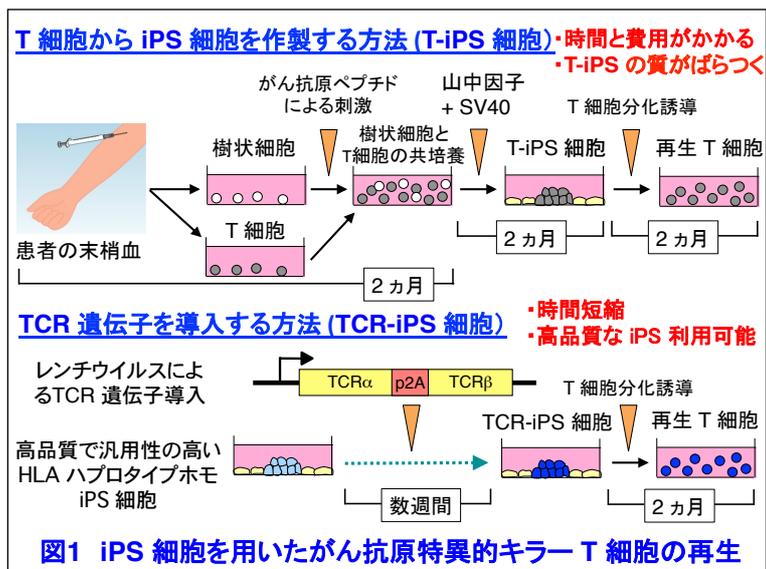
研究成果の概要（英文）：We knocked-in tumor antigen-specific T cell receptor (TCR) genes into the endogenous TCR locus of human iPS cells using genome editing and cassette exchange methods and induced differentiation into T cells, which exhibited high cytotoxic activity in a tumor antigen-specific manner. Furthermore, in order to create a non-human primate cancer model that can be extrapolated to humans, we generated cynomolgus macaques that express four cancer-related genes in a drug-inducible manner and obtained transgenic offspring. In parallel, we transplanted monkey tumor cells and isolated TCR genes from T cells which infiltrated into the formed tumors. We then introduced the TCR genes into T cells regenerated from iPS cells and found that the frequently appearing TCRs could kill tumor cells.

研究分野：免疫学

キーワード：ゲノム編集 CRISPR/Cas9 カセット交換法（RMCE） がん抗原 T細胞受容体（TCR） iPS細胞 カニクイザル 腫瘍浸潤リンパ球（TIL）

1. 研究開始当初の背景

近年、がん抗原特異的な T 細胞から iPS 細胞技術を用いて、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を再生できるようになった。具体的には、京都大学の河本らは、がん抗原特異的な T 細胞から iPS 細胞を作製し (T-iPS 細胞) 大量培養したのち、T 細胞へ分化誘導することにより、活性の高い CTL を再生することに成功した (Cell Stem Cell 12: 31, 2013 図 1)。一方、T-iPS 細胞を樹立するには、患者の T 細胞に山中因子を導入し長期培養するため、時間と手間がかかることや、得られた T-iPS 細胞が T 細胞へ分化しづらくなるなど、品質にばらつきが生じるという問題があった。そこで申請者は、がん抗原特異的な CTL から TCR 遺伝子をクローニングし、高品質な iPS 細胞にレンチウイルスを用いて直接遺伝子導入を行い、TCR-iPS 細胞を作製することに成功した (図 1)。

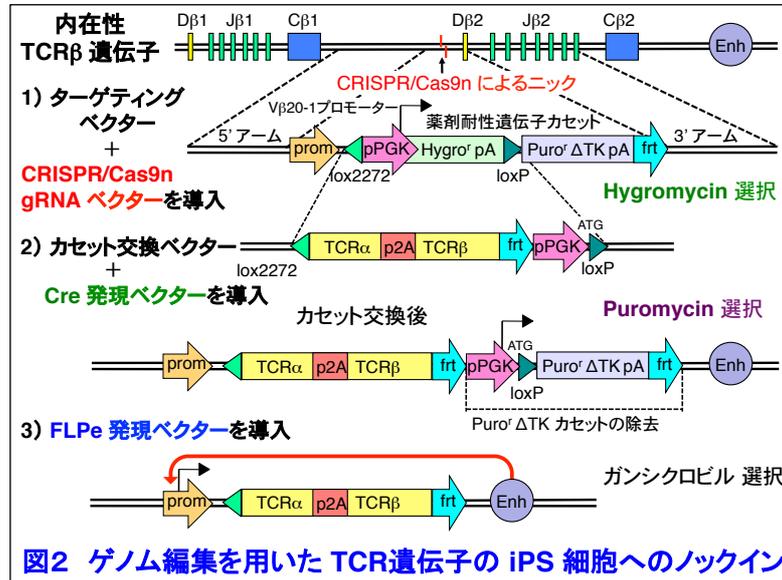


さらに、得られた TCR-iPS 細胞を T 細胞へ分化誘導し、活性を持った CTL が再生できることを確認した (Kashima S et al. *iScience* 23(4):100998.2020, Maeda T et al. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 19:250-260. 2020)。しかしながら TCR-iPS 細胞から分化誘導した CTL では、TCR の発現レベルがやや低いことや、レンチウイルスを用いた遺伝子導入では、挿入によるがん化のリスクを否定できない問題があった。

一方、がん免疫細胞療法の前臨床試験には動物モデルが必要であるが、マウスで得られた知見がヒトに外挿できない例が知られている。そのためヒトへの外挿性が高い霊長類を用いたがん研究の推進が、研究面・治療面ともに必要不可欠である。しかしながら、霊長類のがんモデル動物の作出はまだほとんど例がない。

2. 研究の目的

そこで本研究では、ゲノム編集とカセット交換法を用いて、高品質な iPS 細胞の内在性 TCR 遺伝子座へ、がん抗原特異的 TCR 遺伝子をノックインする。それにより TCR の生理的な発現時期と高い発現レベルを再現し、活性の高いがん抗原特異的 CTL を、短期間で効率よく再生することを第一の目的とする(図2)。同時に遺伝子挿入によるがん化を回避できる利点もある。ひとたび薬剤耐性遺伝子をノックインした高品質な iPS 細胞が作製できれば、カセット交換法により未知変異抗原に反応する TCR-iPS 細胞を次々に作製することが可能となり、細胞製剤として早期の治療応用も期待できる。



滋賀医科大学は国内最大規模のカニクイザル飼育施設を有し、GFP トランスジェニック (Tg) カニクイザルの作出に世界に先駆けて成功した (Sci. Rep. 6:24868, 2016)。そこで本研究では、このような遺伝子改変技術を用いて、4つのがん遺伝子を誘導的に発現する世界初のがんモデルザルを作出することを第二の目的とする。さらに本学では MHC がホモザルを保有している点も大きな強みである。既に MHC ホモザル由来の iPS 細胞から腫瘍細胞が樹立されており、MHC ヘテロザルへ移植することが可能である。そこで MHC ホモザル iPS 細胞へがん特異的 TCR 遺伝子を導入して CTL を再生し、安全性や治療効果について検討することにより、ヒトへの応用に備えた前臨床的試験を行うことが期待できる。

3. 研究の方法

1) ゲノム編集とカセット交換法を用いて、がん抗原特異的な TCR 遺伝子を、ヒト iPS 細胞の内在性 TCR 遺伝子座へ効率よくノックインする。

① CRISPR/Cas9n を用いた薬剤耐性遺伝子カセットの TCR β 遺伝子座へのノックイン

まず Hygromycin 耐性遺伝子と、Puromycin 耐性遺伝子-チミジンキナーゼ (TK) 融合遺伝子のカセットを作製し、その前後に TCR β 遺伝子の相同領域を付加したターゲティングベクターを構築する(図2)。次に相同領域の内側にニックを導入する CRISPR ガイド RNA と Cas9n を共発現するベクターを構築し、ターゲティングベクターとともに iPS 細胞へ遺伝子導入する。Hygromycin で選択し、正しい相同組換えが起きたクローンを得る。

② Cre/loxP による薬剤耐性遺伝子カセットと TCR α/β 融合遺伝子の交換

がん抗原特異的な TCR α/β 融合遺伝子の前後に lox2272 と loxP 配列を付加したカセット交換ベクターを構築し、Cre 発現ベクターとともに上記の iPS 細胞へ遺伝子導入する。lox2272 と loxP 配列はそれぞれの間でのみ組換えが起こるため、Hygromycin 耐性遺伝子と TCR α/β 遺伝子が交換されるとともに、PGK プロモーターの付加により Puro-TK が発現する。Puromycin で選択し、正しい組換えが起きたクローンを得る。

③ FLP 組換え酵素による Puro-TK 遺伝子の欠失

正しく TCR α/β 遺伝子が導入された iPS 細胞に FLP 発現ベクターを導入し、frt 配列で挟まれた Puro-TK 遺伝子が欠失した細胞をガンシクロビルで選択する。

2) がん特異的 TCR 遺伝子をノックインした iPS 細胞を CTL へ分化誘導し、がん抗原反応性と細胞傷害活性を検討する。

がん抗原特異的な TCR α/β 遺伝子を、内在性 TCR β 遺伝子座へノックインすることができた TCR KI-iPS 細胞を、以下のようにして CTL へ分化誘導する。まず血球系分化を誘導する OP9 ストロマ細胞上で TCR KI-iPS 細胞を培養した後、T 細胞分化を誘導する Notch リガンド DLL1 を発現した OP9/DLL1 細胞上へ移して培養し、さらに抗 CD3 抗体で刺激することで正の選択を惹起させ、CD8 陽性の成熟 CTL へと分化誘導する。こうして再生された成熟 CTL が、がん抗原反応性と細胞傷害活性を持つか検討する。

3) 4つのがん遺伝子を誘導的に発現するがんモデルザルを作製する。

本学の依馬らはカニクイザルの効率的な遺伝子改変技術を確立している。これらの技術を用いて世界初のがんモデルザルの作出を目指す。具体的には、p53を阻害する優性変異体 p53CT、Rbを阻害する CDK4、活性化型 KRAS (G12V)、テロメラーゼ逆転写酵素 TERT の4つの遺伝子をドキシサイクリン誘導的に発現するトランスジェニックカニクイザルを作製する。産出されたサルに埋込型プログラムポンプによりドキシサイクリンを投与し、腫瘍が発症するか検討する。

カニクイザルでは特異的ながん抗原はまだ同定されていないが、MHC ホモサル由来の iPS 細胞に上記の4遺伝子を導入して腫瘍化させた細胞が樹立されている。この腫瘍細胞を MHC ヘテロサルへ移植して、腫瘍組織に浸潤する CTL からシングルセルレベルで TCR α と TCR β 遺伝子をセットでクローニングする。

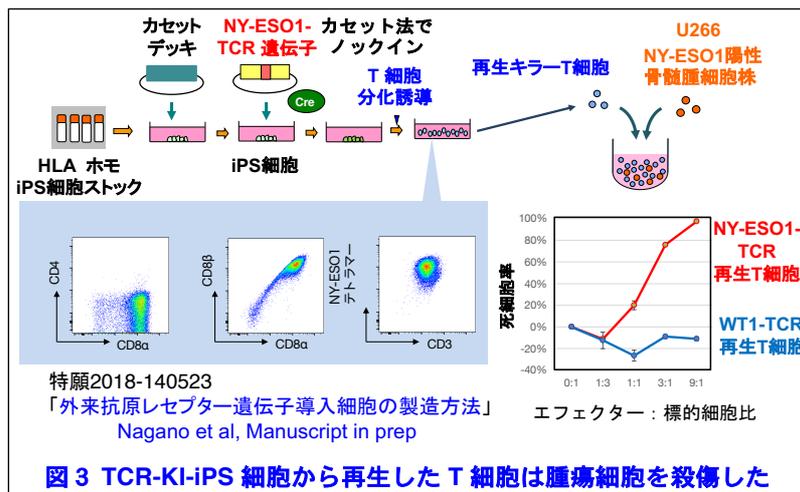
4. 研究成果

1) ゲノム編集とカセット交換法を用いて、がん抗原特異的な TCR 遺伝子を、ヒト iPS 細胞の内在性 TCR 遺伝子座へ効率よくノックインする。

まず Jurkat 細胞を用いて、ゲノム編集により薬剤耐性遺伝子カセットを正しく内在性 TCR β 遺伝子座へノックインすることに成功した。次に Cre/loxP システムを用いたカセット交換法により、がん抗原特異的な TCR 遺伝子を薬剤耐性遺伝子カセットとカセット交換反応で挿入することができた。さらに FLP の発現により、Puro-TK 遺伝子を欠失させ、内在性のエンハンサーがプロモーターに作用し外来性 TCR 遺伝子を効率よく発現させることに成功した。

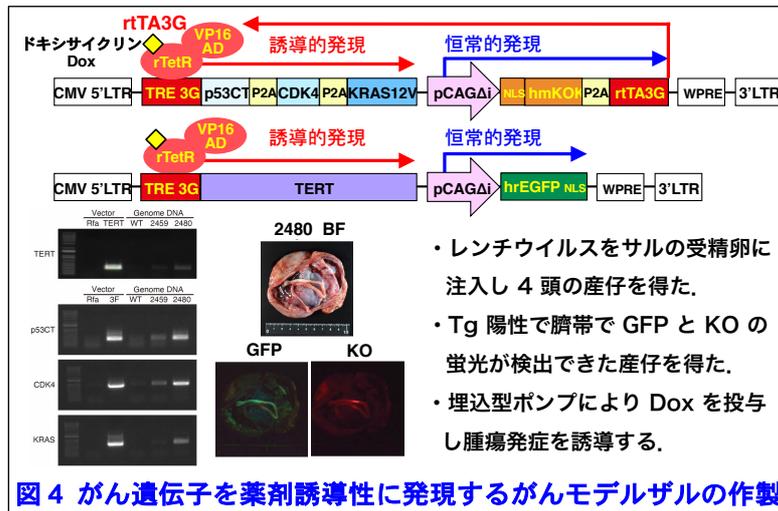
2) がん特異的 TCR 遺伝子をノックインした iPS 細胞を CTL へ分化誘導し、がん抗原反応性と細胞傷害活性を検討する。

そこで iPS 細胞でも同様に実験を行い、カセット交換法で TCR 遺伝子をノックインすることができたため、T 細胞へ分化誘導したところがん抗原特異的に細胞傷害活性を示すことが確認できた (図3)。

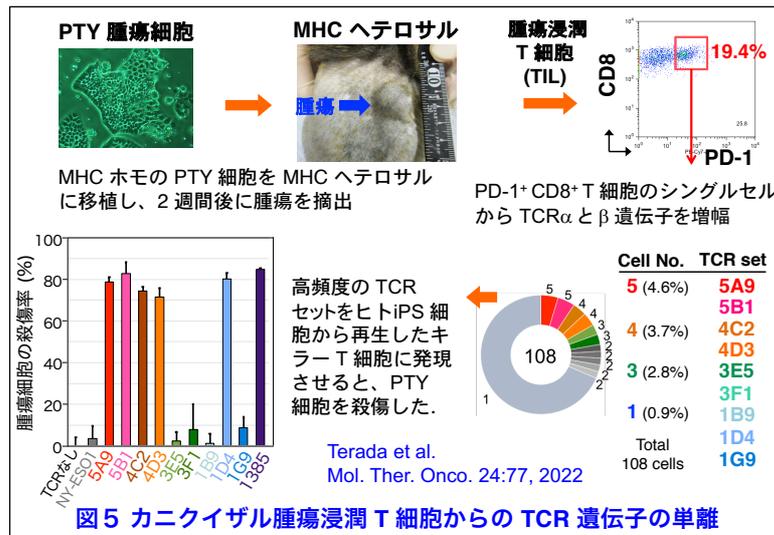


3) 4つのがん遺伝子を誘導的に発現するがんモデルザルを作製する。

カニクイザルのがんモデルを作出するため、優性変異型 p53CT、CDK4、活性化型 KRAS (G12V)、テロメラーゼ逆転写酵素 TERT の4つのがん関連遺伝子をドキシサイクリン誘導的に発現するトランスジェニック (Tg) サルの作製を行い、計4頭が出産した。このうち1頭の臍帯において、遺伝子導入のマーカである GFP とクサビラオレンジの蛍光が確認され、4つのがん関連遺伝子がゲノム DNA に挿入された産仔を得ることができた (図4)。



併行して MHC ホモサル由来の腫瘍細胞を MHC ヘテロサルに移植し、腫瘍組織に浸潤した T 細胞や、腫瘍細胞を繰り返し移植することで迅速に腫瘍細胞を拒絶する MHC ヘテロサルの末梢血中 T 細胞からシングルセルレベルで TCR α 鎖と β 鎖の遺伝子をセットで単離した。その中から出現頻度の高い TCR 遺伝子セットを選択し、iPS 細胞から再生した T 細胞に遺伝子導入したところ、腫瘍細胞を殺傷できる TCR 遺伝子セットを同定することに成功した。さらに免疫不全マウスに腫瘍細胞を移植したのち、TCR 遺伝子を導入した再生 T 細胞を移入したところ、腫瘍の成長が抑えられ、マウスの延命効果が見られたことから、TCR 遺伝子を導入した再生 T 細胞が、生体内でも抗腫瘍活性を示すことがわかった。これらの成果を取りまとめ、論文発表した (図5 Terada K et al. *Molecular Therapy - Oncolytics*, 24:77-86, 2022)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Terada K, Kondo K, Ishigaki H, Nagashima A, Satooka H, Nagano S, Masuda K, Kawamura T, Hirata T, Ogasawara K, Itoh Y, Kawamoto H, Agata Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 Isolation of TCR genes with tumor-killing activity from tumor-infiltrating and circulating lymphocytes in a tumor rejection cynomolgus macaque model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Oncolytics	6. 最初と最後の頁 77-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.omto.2021.12.003.	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 Maeda T, Nagano S, Kashima S, Terada K, Agata Y, Ichise H, Ohtaka M, Nakanishi M, Fujiki F, Sugiyama H, Kitawaki T, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Masuda K, Kawamoto H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Regeneration of tumor antigen-specific cytotoxic T lymphocytes from iPSCs transduced with exogenous TCR genes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods & Clinical Development	6. 最初と最後の頁 250-260
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.omtm.2020.09.011.	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 Satooka H, Ishigaki H, Todo K, Terada K, Agata Y, Itoh Y, Ogasawara K, Hirata T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Characterization of tumour-infiltrating lymphocytes in a tumour rejection cynomolgus macaque model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8414
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-65488-x.	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 Kashima S, Maeda T, Masuda K, Nagano S, Inoue T, Takeda M, Kono Y, Kobayashi T, Saito S, Higuchi T, Ichise H, Kobayashi Y, Iwaisako K, Terada K, Agata Y, Nakamura K, Saito M, Narita S, Ogawa O, Habuchi T, Kawamoto H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Cytotoxic T lymphocytes regenerated from iPS cells have therapeutic efficacy in a patient-derived xenograft solid tumor model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100998
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2020.100998	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 Nagasawa M, Tomimatsu K, Terada K, Kondo K, Miyazaki K, Miyazaki M, Motooka D, Okuzaki D, Yoshida T, Kageyama S, Kawamoto H, Kawauchi A, Agata Y.	4. 巻 526
2. 論文標題 Long non-coding RNA MANCR is a target of BET bromodomain protein BRD4 and plays a critical role in cellular migration and invasion abilities of prostate cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.043	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 Miyai Tomohiro, Takano Junichiro, Endo Takaho A., Kawakami Eiryō, Agata Yasutoshi, Motomura Yasutaka, Kubo Masato, Kashima Yukie, Suzuki Yutaka, Kawamoto Hiroshi, Ikawa Tomokatsu	4. 巻 32
2. 論文標題 Three-step transcriptional priming that drives the commitment of multipotent progenitors toward B cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes & Development	6. 最初と最後の頁 112-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.309575.117	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

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Koji Terada, Kenta Kondo, Seiji Nagano, Kyoko Masuda, Hiroshi Kawamoto, Yasutoshi Agata.
2. 発表標題 "TCR cassette method": Regeneration of CTLs from iPSCs in which tumor-antigen specific TCR genes can be efficiently introduced into the endogenous TCR locus by cassette exchange.
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Terada, Kenta Kondo, Hirohito Ishigaki, Ayaka Nagashima, Hiroki Satooka, Seiji Nagano, Kyoko Masuda, Teruhisa Kawamura, Takako Hirata, Kazumasa Ogasawara, Yasushi Itoh, Hiroshi Kawamoto, Yasutoshi Agata.
2. 発表標題 Isolation of TCR genes with tumor-killing activity from tumor-infiltrating lymphocytes in a tumor rejection cynomolgus macaque model.
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenta Kondo, Tatsuya Hasegawa, Koji Terada, Yasutoshi Agata.
2. 発表標題 Vitamin C alters gene expression of CD8+ T cells through DNA demethylation.
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺田晃士、永野誠治、近藤健太、増田喬子、河本 宏、縣 保年.
2. 発表標題 “ TCRカセット法 ” の開発 : がん抗原特異的TCR遺伝子を内在性TCR遺伝子座へ効率よく導入する.
3. 学会等名 第30回 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤健太、寺田晃士、石垣宏仁、長嶋彩花、里岡大樹、永野誠治、増田喬子、川村晃久、平田多佳子、小笠原一誠、伊藤 靖、河本 宏、縣 保年 .
2. 発表標題 カニクイザルの腫瘍浸潤T細胞から腫瘍殺傷能をもつTCR遺伝子を単離する .
3. 学会等名 第30回 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺田晃士、近藤健太、永野誠治、増田喬子、河本 宏、縣 保年 .
2. 発表標題 TCRカセット法 ” の開発 : がん抗原特異的TCR遺伝子を内在性TCR遺伝子座へ効率よく導入できるiPS細胞から細胞傷害性T細胞を再生する .
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺田晃士、石垣宏仁、近藤健太、長嶋彩花、里岡大樹、永野誠治、増田喬子、川村晃久、河本 宏、平田多佳子、小笠原一誠、伊藤 靖、 縣 保年 .
2. 発表標題 カニクイザルの腫瘍拒絶モデルにおける腫瘍浸潤T細胞からの腫瘍殺傷能をもつTCR遺伝子の単離.
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 縣 保年
2. 発表標題 iPS細胞由来の再生T細胞とカニクイザルを用いたがん免疫療法の開発
3. 学会等名 第5回イムノロジーフォーラム奈良(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺田晃士、近藤遼平、永野誠治、前田卓也、増田喬子、河本 宏、縣 保年 .
2. 発表標題 ゲノム編集とカセット交換法を用いたがん抗原特異的TCR遺伝子導入法の開発.
3. 学会等名 第24回 日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺田晃士、近藤健太、石垣宏仁、里岡大樹、永野誠治、増田喬子、平田多佳子、小笠原一誠、伊藤 靖、河本 宏、縣 保年 .
2. 発表標題 カニクイザルの腫瘍浸潤T細胞から腫瘍殺傷能を有するTCR遺伝子を単離する.
3. 学会等名 第24回 日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 縣 保年
2. 発表標題 PD-1 研究における「点と点」～iPS 細胞とカニクイザルを用いた がん免疫療法の開発
3. 学会等名 日本マイコプラズマ学会誌 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永野誠治、寺田晃士、近藤遼平、縣 保年、増田喬子、河本 宏 .
2. 発表標題 Generation of CTLs from iPSCs transduced with TCR genes: development of “TCR cassette” method.
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田晃士、近藤遼平、永野誠治、増田喬子、河本 宏、縣 保年 .
2. 発表標題 Development of an efficient method to introduce TCR genes into the endogenous TCR locus by genome editing and cassette exchange.
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 縣 保年
2. 発表標題 iPS 細胞から再生した T 細胞とカニクイザルを用いたがん免疫療法の開発 .
3. 学会等名 令和元年度「5大学連携医療フォーラム」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 縣 保年
2. 発表標題 PD-1研究における「点と点」～iPS細胞を用いたがん特異的T細胞の再生.
3. 学会等名 第26回大阪母子医療センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田晃士、近藤遼平、永野誠治、増田喬子、河本 宏、縣 保年
2. 発表標題 がん抗原特異的なTCR遺伝子を内在性TCR遺伝子座へ効率よく導入する方法の確立
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会（2018年11月28日，横浜）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 縣 保年
2. 発表標題 iPS細胞を用いた効率のよいがん抗原特異的キラーT細胞の再生.
3. 学会等名 第49回京阪泌尿器腫瘍セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 宮坂 昌之（執筆分担者 縣 保年）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 434
3. 書名 標準免疫学 第4版	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 特異性部位交換可能なエフェクター細胞の製造方法	発明者 河本 宏、永野誠治、増田喬子、縣保年、寺田晃士、近	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-160252	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 外来抗原レセプター-遺伝子導入細胞の製造方法	発明者 河本 宏、永野誠 治、増田喬子、縣 保年、寺田晃士	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-140523	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座 分子生理化学部門 http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbioch1/ 滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座 分子生理化学部門 研究成果 http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbioch1/public_html/publish.html

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	河本 宏 (Kawamoto Hiroshi)	京都大学・医生物学研究所・教授 (14301)	

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