

令和 3 年 4 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07325

研究課題名(和文) 加齢随伴炎症を標的としたがん免疫療法の効果増強戦略の開発

研究課題名(英文) Development of novel cancer immunotherapeutic approach based on age-associated inflammatory response

研究代表者

塚本 博丈 (Tsukamoto, Hirotake)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・講師

研究者番号：10433020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は「加齢に伴う免疫学的変化が、がん免疫療法の効果に影響を与える」という仮説を元に研究を進め、抗腫瘍免疫応答の増強戦略として炎症応答を司るマクロファージを除去した場合、PD-1阻害療法の有効性を増強することができる可能性を提唱した(Tsukamoto H. et al., Cancer Res. 2018)。さらに、老齢個体におけるマクロファージの炎症応答に対する影響の解析を進め、老齢個体での炎症の亢進は、老化に伴うマクロファージによる質的变化(老化)および、それに伴う炎症応答の増強によるものであることを突き止めた(Tsukamoto H. et al., iScience 2020)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「個体老化に伴う免疫機能の変化」に着目して老齢マウスを用いた本研究は、「老化」と「がんに対する免疫応答」という研究分野を融合させて担がん個体の免疫応答を捉える、という他に類を見ない観点からの研究である一方、がん免疫療法の対象の多くが高齢者である、という我が国の現状に即した研究成果として、高齢がん患者におけるがん免疫療法の感受性の改善、加齢に伴う免疫機能低下を制御する上でも基盤的知見を提供するはずである。そして、これらの成果は現在行っている、ヒトを対象とした前臨床研究のきっかけとなっており、本研究にて提案されたがん免疫療法の増強戦略はさらなる臨床応用への発展が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have been working on the research based on the hypothesis that "age-related immunological changes affect the effectiveness of cancer immunotherapy," and proposed the possibility that the immune enhancing efficacy of anti-PD-1 therapy is augmented by combined depletion of macrophages that are responsible for the inflammatory response (Tsukamoto H. et al., Cancer Res. 2018). Furthermore, we performed the analysis regarding the effect of macrophages on the inflammatory response in aged animals, and found that inflammation augmented in aged animals was due to the qualitative changes of macrophages associated with organism aging and enhancement of their inflammatory response (Tsukamoto H. et al., iScience 2020).

研究分野：免疫老化

キーワード：がん免疫療法 炎症 免疫老化 マクロファージ T細胞 PD-1阻害療法

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害療法は、がんを攻撃するT細胞応答のブレーキとなるPD-1/PD-L1、あるいはB7/CTLA-4などの共刺激(抑制)分子の分子間相互作用を、それに対する抗体の投与により阻害することで、T細胞応答を再活性化し、抗がん作用を発揮させる有望な免疫療法である。しかし、PD-1阻害療法は全ての患者で効果が得られるわけではなく、その奏効率(感受性)は比較的高い感受性を示す悪性黒色腫および肺癌においてさえ、30-40%にとどまっている。この現状を打破すべく、世界的にPD-1阻害療法との併用を前提とした、がんに対する免疫応答を高める戦略の開発が試みられている^{参考文献1}。

我々はこれまでに、老齢個体の免疫機能低下の分子機構についての解析を行い、T細胞を作り出す器官である胸腺の老化に伴う退縮に付随して末梢T細胞の寿命が延長し、機能低下(老化)が誘導されるという機序を明らかにしてきた^{2, 3}。さらに、機能的T細胞が減少した老齢個体の免疫応答の回復戦略の開発を目指し、過度の炎症応答が加齢に伴うT細胞性免疫の低下に関与することを突き止め、高齢者における免疫老化という観点から見た炎症応答制御の重要性について提唱してきた^{4, 5}。また、担がんマウスモデルに加え、口腔癌患者、悪性黒色腫患者の検体を用いて、ヒトでのIL-6の腫瘍免疫応答に対する抑制効果を検証してきた。その過程で、申請者はマクロファージをはじめとしたミエロイド系細胞により増強されたIL-6シグナルが腫瘍特異的T細胞に作用し、転写因子c-Mafを発現上昇させることにより抗腫瘍活性を減弱させ、結果的にがんに対するT細胞応答を低下させることを明らかにした^{6, 7, 8}。

国内外を通じて、がんに対する免疫応答の解析、治療法開発を目的とした動物実験モデルの多くは若齢マウスを用いて行われ、加齢に伴う個体環境の変化を考慮したモデル構築は極めて少ないのが実情である。しかし、がん患者の7割が65歳以上の高齢である現状において、若齢マウスを用いたモデルは実臨床に沿わないものである。実際に、ヒト、マウス共に、加齢に伴い新たな病原性を持つ抗原の排除を担うナイーブT細胞が量的に減少し、さらに質的な機能低下が引き起こされる^{2, 3}。加えて、老齢個体の体内環境、特に慢性的に亢進する炎症状態が抗腫瘍免疫応答を担うT細胞の機能的分化を抑制し、老齢個体においてがん免疫療法の抗腫瘍効果が減弱する要因となっている^{4, 9}。これらの問題に対して、実臨床でがん免疫療法の実効性を高めるためには、高齢がん患者の免疫機能低下を引き起こす老齢個体の環境因子を十分に考慮し、それを踏まえた戦略の開発が必要不可欠であると考えられる。そして、我々はこれまでのがん患者及びマウス実験モデルを用いた研究から得られた、「老齢個体のマクロファージが引き起こす炎症亢進を是正することにより、がん免疫療法による抗腫瘍効果を増強する」というアイデアを実臨床に還元すべく、本研究課題を着想した。

2. 研究の目的

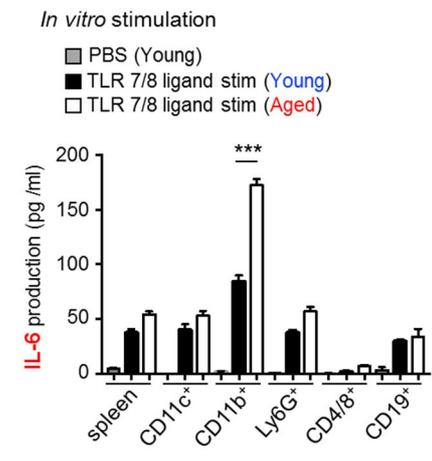
近年、我々はPD-1阻害療法を受けたメラノーマ患者の一部で、炎症性サイトカインIL-6が増加することを見出し、治療の際にIL-6が増加する患者は、IL-6増加がみられない患者に比べて予後が悪いという予備データを得た⁸。一方、これまでの我々の研究により、高齢者において、がんに対する免疫応答の低下を改善する戦略の一つとして、老齢個体における炎症亢進を是正することが考えられた。そのため、老化に伴う炎症応答、特にIL-6産生が亢進する“*Inflammaging*”⁴という現象に着目し、IL-6をはじめとする炎症応答の加齢に伴う変化の分子機構と、その制御法の確立を本研究課題の目的とした。つまり、炎症亢進の根本的な原因を担う細胞群を同定し、そのメカニズムを解明することを介して、それに基づく制御法を開発し、効果的ながんに対する免疫応答増強アプローチの基盤的知見を確立することを目標に検討を進めた。

3. 研究の方法

IL-6をはじめとする炎症応答の加齢に伴う変化、特に個体の炎症亢進の主要な原因細胞を特定するために、若齢、および老齢マウスより、様々な細胞(T細胞、B細胞、樹状細胞、好中球、マクロファージ他)を単離し、炎症を惹起する TOLL 用受容体のリガンド(R848)にて細胞を刺激した。その結果、他の細胞に比べて老齢個体由来のマクロファージにて、刺激に応じて IL-6 を産生する能力が増強していることを見出した(図1¹⁰)。

さらに、マクロファージの生存因子である M-CSF 受容体に対する抗体を老齢マウスへ投与してマクロファージを *in vivo* にて除去した後に IL-6 の血清濃度を検討したところ、*in vitro* の結果を支持するように、マクロファージが存在する場合に比べて、老齢個体で亢進する血清 IL-6 レベルが有意に減少することを見出した。つまり、マクロファージが老齢個体の炎症亢進の原因細胞の一つとして機能することが明らかとなった。さらに、図1の結果から、老齢個体由来のマクロファージは若齢のそれに比べて、質的に炎症惹起能が上昇する可能性が示唆された。

図1 老齢個体由来マクロファージは炎症応答を起こす能力が高い



細胞が分泌する細胞外小胞(エクソソーム)には、タンパク質、DNA、RNA、さらにタンパク質をコードしないがある特定のタンパク質発現を制御するマイクロRNA(miRNA)が内包される。近年エクソソームが細胞同士で受け渡されることを介して、それに含まれる上記の情報が細胞間で伝達されることが明らかとなってきた。そこで、我々は、炎症応答がmiRNAを含むエクソソームにより制御される可能性を考えた。さらに、老齢個体では炎症応答が亢進することから、老齢個体の血液に循環するエクソソーム内で特異的に発現が上昇するmiRNAが炎症応答に関与するとの仮説を立て、老齢マウス由来エクソソームに存在するmiRNAと若齢マウス由来エクソソーム内包miRNAをRNAシーケンシング法にて検討し、老齢個体由来エクソソームで特異的に発現があるmiRNAを抽出した。そして、これらのmiRNA候補それぞれを、炎症応答を惹起する細胞であるマクロファージに強制発現させ、炎症応答の変化を検討した。その結果、老齢個体由来エクソソームにて高い発現が認められるmiR192がマクロファージによるIL-6産生をはじめとした炎症応答、および単球/マクロファージを炎症局所に誘導するCCL2などのケモカイン産生を抑制する炎症制御性miRNAであることを見出した¹⁰。さらにmiR192内包エクソソームをあらかじめマウスに投与した場合、老齢および若齢マウスにおいてLPS刺激にて誘導される炎症が適度に抑えられることを明らかにした。これらのことから、炎症制御性miRNA内包エクソソームは老齢個体における炎症応答のネガティブフィードバック機構の一つとして機能する可能性が示唆された。

4. 研究成果

我々は、これまで「がん患者の多くを占める高齢者の」加齢に伴う免疫学的変化」が、潜在的にがん免疫療法の効果に影響を与える因子となる」という仮説を元に、老化に伴う炎症亢進を標的にしてがん免疫療法の効果を高めることができると考え研究を進めてきた。そして本研究課題では、抗腫瘍免疫応答の増強戦略として炎症応答を司るマクロファージを腫瘍微小環境下において除去した場合、PD-1阻害療法の応答性を増強することができる可能性を提唱した(Tsakamoto H. et al., Cancer Res. 2018)。そして、この発見により、老齢個体におけるマク

ロファージの重要性を検討することを着想し、その結果、老齢個体での炎症の亢進は、老化に伴うマクロファージによる質的变化(老化)および、それに伴う炎症応答の増強によるものであることを突き止めた (Tsukamoto H. et al., *iScience* 2020)。

これらの研究成果より、炎症応答が亢進する老齢がん患者では、マクロファージの活性制御を

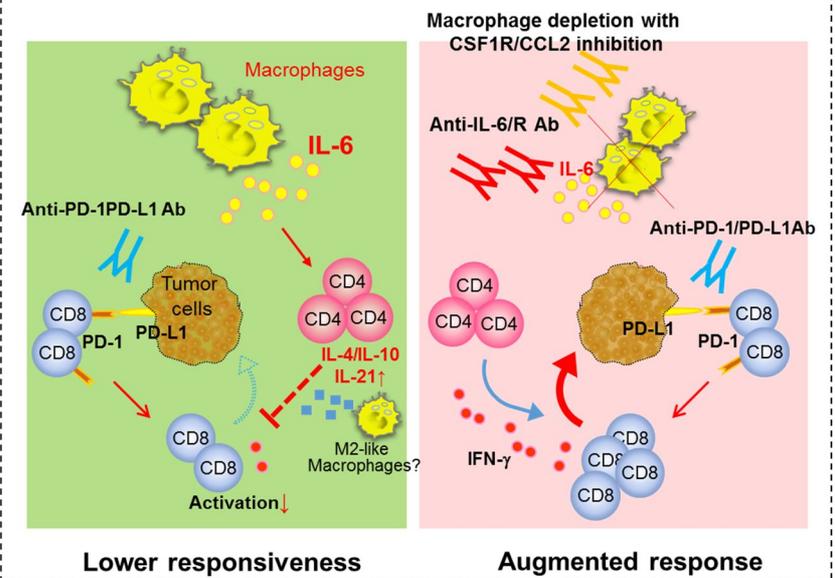
併用することが、PD-1 阻害療法の抗腫瘍効果を高める、あるいは より多くの患者に対して効果を発揮する特に有効な戦略となり得ると考えられた。具体的には、我々がマウスにて実証した抗 CSF-1R 抗体によるマクロファージの除去や、単球/マクロファージの遊走因子 CCL2¹¹ の活性阻害を PD-1 阻害療法と併用する戦略が考えられる (図 2)。

また、本研究にて明らかとなった「個体老化によって誘導されるマクロファージ自体の質的变化」を標的とするがん免疫療法増強戦略の開発を計画している。この標的候補としては、本研究にて見出した炎症制御性 miRNA や、老化細胞特異的細胞傷害活性を持つ Senolytics¹² を用いたマクロファージの活性制御法を今後は確立し、より実現可能な高齢がん患者に対するがん免疫療法増強戦略の開発を目指すことを考えている。

参考文献

1. Tang J. et al. Trail watch: The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 17: 854-855 (2018).
2. Tsukamoto H. et al. Age-associated increase in lifespan of naïve CD4 T cells contributes to T cell homeostasis but facilitates development of functional defects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106: 18333-18338 (2009).
3. Tsukamoto H. et al. Bim limits the accumulation of naïve CD4 T cells with age-related defects by regulating their lifespan. *J. Immunol.* 185: 4535-4544 (2010).
4. Tsukamoto H. et al. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens anti-tumor immune responses in old age. *Nat. Commun.* 6: 6702 (2015).
5. Tsukamoto H. et al. Immune-suppressive effects of IL-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Cancer Sci.* 109: 523-530 (2018).
6. Tsukamoto H. et al. Myeloid-derived suppressor cells attenuate TH1 development through IL-6 production to promote tumor progression. *Cancer. Immunol. Res.* 1: 64-76. (2013).
7. Tsukamoto H. et al. IL-6R expressed by myeloid cells Th1 differentiation and drives tumor progression. *Cancer Res.* 77, 2279-2291 (2017).
8. Tsukamoto H. et al. Combined blockade of IL-6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 78: 5011-5022 (2018).
9. Oishi Y. and Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *NPJ Aging Mech. Dis.* 2: 16018 (2016).
10. Tsukamoto H. et al. Aging-associated extracellular vesicles contain immune regulatory microRNAs alleviating hyperinflammatory state and immune dysfunction in the elderly. *iScience* 23: 101520 (2020).

図 2 老齢個体におけるマクロファージの制御はがん免疫療法の効果を増強する



11. Nywening TM, et al. Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 17: 651-62 (2016).
12. Xu M, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat. Med.* 24: 1246-1256 (2018).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Satoshi Umemoto, Miwa Haruta, Masataka Sakisaka, Tokunori Ikeda, Hirotake Tsukamoto, Yoshihiro Komohara, Motohiro Takeya, Yasuharu Nishimura, Satoru Senju.	4. 巻 110
2. 論文標題 Cancer therapy with MHC-deficient and interferon -producing myeloid cells derived from allogeneic embryonic stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3027-3037
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas14144.	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 Miyashita Azusa, Fukushima Satoshi, Tsukamoto Hirotake, Itai Hisae, Miyamoto Hideaki, Nakahara Satoshi, Kubo Yosuke, Kimura Toshihiro, Kuriyama Haruka, Ihn Hironobu	4. 巻 0
2. 論文標題 Nivolumab induced colitis in a patient with malignant melanoma: A case report and immunological analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14857	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 Tsukamoto Hirotake, Fujieda Koji, Miyashita Azusa, Fukushima Satoshi, Ikeda Tokunori, Kubo Yosuke, Senju Satoru, Ihn Hironobu, Nishimura Yasuharu, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 78
2. 論文標題 Combined Blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 Signaling Abrogates Mutual Regulation of Their Immunosuppressive Effects in the Tumor Microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5011 ~ 5022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/0008-5472.CAN-18-0118	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 Fukushima Yoshimi, Okamoto Masaaki, Ishikawa Kana, Kowaki Takahisa, Tsukamoto Hirotake, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 500
2. 論文標題 Activation of TLR3 and its adaptor TICAM-1 increases miR-21 levels in extracellular vesicles released from human cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 744 ~ 750
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.04.146	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 Tsukamoto Hirotake, Fujieda Koji, Senju Satoru, Ikeda Tokunori, Oshiumi Hiroyuki, Nishimura Yasuharu	4. 巻 109
2. 論文標題 Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 523 ~ 530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13433	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 Tsukamoto H., Komohara Y. and Oshiumi H	4. 巻 -
2. 論文標題 The role of macrophages in anti-tumor immune responses: pathological significance and potential as therapeutic targets.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 -
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 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 Mashima H., Zhang R., Kobayashi T., Hagiya Y., Tsukamoto H., Liu T., Iwama T., Nakatsuka R., Mishima Y., Okada S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Improved safety of induced pluripotent stem cell-derived antigen presenting cell-based cancer immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol. Ther. Methods Clin. Dev.	6. 最初と最後の頁 -
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 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 Kuriyama H., Fukushima S., Kimura T., Kanemaru H., Miyashita A., Etsuko Okada, Yosuke Kubo, Satoshi Nakahara, Aki Tokuzumi, Yuki Nishimura, Ikko Kajihara, Katsunari Makino, Jun Aoi, Shinichi Masuguchi, Hirotake Tsukamoto, Takashi Inozume, Rong Zhang, Tetsuya Nakatsura, Yasushi Uemura, Satoru Senju, Ihn H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Immunotherapy with 4-1BBL-Expressing iPS Cell Derived Myeloid Lines Amplifies Antigen Specific T Cell Infiltration in Advanced Melanoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci	6. 最初と最後の頁 1958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22041958	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 Tsukamoto H., Kouwaki T. and Oshiumi H	4. 巻 23
2. 論文標題 Aging-associated extracellular vesicles contain immune regulatory microRNAs leading to alleviation of hyperinflammatory state and immune dysfunction in the elderly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101520	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 Mashima H, Zhang R, Kobayashi T, Hagiya Y, Tsukamoto H, Liu T, Iwama T, Nakatsuka R, Mishima Y, Okada S, Senju S, Takasu N, Kaneko S, Idiris A, Ohdan H, Nakatsura T, Uemura Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Generation of GM-CSF-producing antigen-presenting cells that induce a cytotoxic T cell-mediated antitumor response	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 OncoImmunology	6. 最初と最後の頁 1814620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/2162402X.2020.1814620	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 Higuchi Y, Yasunaga JI, Mitagami Y, Tsukamoto H, Nakashima K, Ohshima K, Matsuoka M.	4. 巻 117
2. 論文標題 HTLV-1 induces T cell malignancy and inflammation by viral antisense factor-mediated modulation of the cytokine signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A .	6. 最初と最後の頁 13740-13749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1922884117	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 Kimura T, Fukushima S, Okada E, Kuriyama H, Kanemaru H, Kadohisa-Tsuruta M, Kubo Y, Nakahara S, Tokuzumi A, Kajihara I, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Makino T, Tsukamoto H, Nishimura Y, Inozume T, Zhang R, Uemura Y, Senju S, Ihn H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Induced pluripotent stem cell-derived myeloid cells expressing OX40 ligand amplify antigenspecific T cells in advanced melanoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pigment Cell Melanoma Res.	6. 最初と最後の頁 744-755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcmr.12887	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5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hirotake Tsukamoto, Takahisa Kouwaki, Kana Ishikawa, and Hiroyuki Oshiumi
2. 発表標題 Exosomal miR192 regulates inflammatory response induced by Influenza whole vaccine
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirotake Tsukamoto
2. 発表標題 Targeting of age-associated increase in IL-6 improves the responsiveness to cancer immunotherapies in old age
3. 学会等名 第78回 日本癌学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirotake Tsukamoto, Azusa Miyashita, Satoshi Fukushima, Yasuharu Nishimura, Hiroyuki Oshiumi.
2. 発表標題 Combined blockade of IL-6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment
3. 学会等名 第47回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirotake Tsukamoto
2. 発表標題 Combined blockade of IL-6 and PD-1/PD-L1 signals breaks mutual regulation of their immunosuppressive effects
3. 学会等名 第77回 日本癌学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirotake Tsukamoto
2. 発表標題 マクロファージは、老齡個体におけるがん免疫療法の低応答性に寄与している
3. 学会等名 第24回 日本がん免疫学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 菰原義弘、塚本博丈	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 9
3. 書名 「がん免疫におけるマクロファージの役割」 実験医学増刊	

1. 著者名 塚本博丈、押海裕之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 臨床免疫・アレルギー科 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 IL-6とPD-1/PD-L1シグナルの併用阻害による免疫抑制効果の相互制御の遮断	

1. 著者名 塚本博丈	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北陵館	5. 総ページ数 8
3. 書名 Precision Medicine がん治療における個別化医療の潮流	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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