

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08338

研究課題名(和文) 骨髄形質細胞シングルセル解析によるPOEMS症候群の分子病態の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular mechanism of POEMS syndrome by single cell analysis of bone marrow plasma cells

研究代表者

中世古 知昭 (Nakaseko, Chiaki)

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号：30323398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：POEMS症候群は血清VEGF高値を伴い、多彩な症状を呈する形質細胞腫瘍である。我々は本症候群の患者骨髄形質細胞から単一細胞RNAシーケンスを行い、本症候群に固有のIGL配列(IGLV1-36, 40, 44, 47)を持つPOEMSクローンを特定した。形質細胞中のクローン比率は多発性骨髄腫(MM)(96-100%)、MGUS(57-81%)よりも著しく小さく(中央値12.9%)、POEMSクローンはCD19-、CD138+、MHC II-lowであった。さらにPOEMSクローンがVEGF産生細胞ではないことを明らかにした。本研究成果によってPOEMSクローンのユニークな特徴と病態が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果によりPOEMS症候群におけるクローン性形質細胞の性質を明らかにすることができ、フローサイトメトリーによってクローン性形質細胞を同定する手法を確立することが出来た。その手法を用いて治療後の効果判定として骨髄中微小残存病変を評価することが可能となった。本症候群の病態として高VEGF血症が中心的な役割を果たしているが、骨髄中クローン性形質細胞はVEGFを直接的に産生していないことを示すことが出来た。これらの研究成果は、極めて難治性でADLが著しく障害される難病であるPOEMS症候群に対して、新たな治療戦略を開発するための基礎的かつ重要なデータとなる。

研究成果の概要(英文)：POEMS syndrome is a rare monoclonal plasma cell (PC) disorder with unique symptoms distinct from other plasma cell neoplasms, including high serum VEGF levels. We performed the single-cell RNA sequencing of BM PCs from patients with POEMS syndrome and identified POEMS clones that had immunoglobulin light chain (IGL) sequences (IGLV1-36, 40, 44, and 47) specific to POEMS syndrome. The proportions of POEMS clones in PCs were markedly smaller (median: 12.9%) than in multiple myeloma (MM) (96-100%) and MGUS patients (57-81%). Single-cell transcriptomes revealed that POEMS clones were CD19-negative, CD138-positive, and MHC class II-low, which allowed for their prospective isolation. POEMS clones expressed significantly lower levels of c-MYC and CCND1 than MM and MGUS. VEGF mRNA was not up-regulated in POEMS clones, indicating that VEGF is not produced by POEMS clones. These results reveal unique features of POEMS clones and enhance our understanding of the pathogenesis of POEMS syndrome.

研究分野：血液内科学

キーワード：POEMS症候群 シングルセル解析 RNAシーケンス VEGF MHC class II Osteopontin

1. 研究開始当初の背景

(1) POEMS 症候群(Crow-Fukase 症候群, 高月病)は plasma cell dyscrasia を基盤に, 多発神経炎による末梢神経障害, 臓器腫大, 浮腫・胸腹水, 皮膚症状(剛毛, 色素沈着, 血管腫), 骨硬化性病変, M タンパク血症などを呈する全身性疾患であり, 稀な疾患ではあるが本邦に比較的頻度が高く, 我が国の深瀬や高月がその同定・病態の定義に多大な貢献を果たした疾患である。以来, 本邦の研究者が本疾患の研究・治療法の開発において世界をリードしてきた。多彩な症状の中で, 特に末梢神経障害が患者の ADL を著しく障害し, 末期には四肢麻痺, 多臓器不全に至る予後不良な疾患である。申請者らは本疾患に対して, 多発性骨髄腫に準じた治療法, すなわち自家末梢血幹細胞移植やサリドマイドなどの新規薬剤による治療法を確立し, 末梢神経障害と生命予後を改善しうることが明らかになってきた¹。

しかしながら自家移植後においても再発再燃が高頻度に認められることが明らかとなり, 本症候群の病態を解明し, 新たな治療戦略を確立することが急務の課題となってきた。本疾患の病態には M 蛋白を産生するモノクローナル形質細胞が関与していると考えられるが, その機序は未だ不明である。本症候群患者血清中に血管内皮増殖因子(VEGF)が異常高値であることが本邦より報告されて以来, VEGF が多彩な症状を惹起しているものと推定されているが², その産生細胞も不明である。申請者らは, POEMS 症候群の M 蛋白がほぼ全例鎖であり, 型再構成軽鎖が IGLV1-40, 1-44 というわずかに 2 種類の特定の germline 遺伝子に由来することを明らかにした^{3,4}。しかしこの特定の germline に起因する形質細胞がどのような機序で VEGF 産生を惹起し 疾患の発症に結びつくのか未だ明らかではない。

形質細胞の腫瘍性疾患である多発性骨髄腫では, 腫瘍細胞である形質細胞に様々な体細胞変異が認められ, これらが骨髄腫の発症や進展, 更には薬剤耐性など治療反応性に関わっていることが近年明らかとなってきた。一方で POEMS 症候群における形質細胞の体細胞変異は未だ報告がない。そこで我々は骨髄モノクローナル形質細胞に着目し, 20 名の患者骨髄から MACS 法にて CD138 陽性形質細胞を単離し, 次世代シーケンサー(NGS)を用いて網羅的全エクソン解析を施行した。また FACS 法にて純化した形質細胞の遺伝子発現を RNA シークエンスで解析した⁵。以下に結果を示す。

遺伝子変異数の中央値は 14.5(0 - 119)であり, 9 つの遺伝子が複数の症例において変異を認めた。

多発性骨髄腫に見られる NRAS, KRAS, BRAF, TP53 などの頻度の高い体細胞変異は認められず, POEMS 症候群の形質細胞は細胞遺伝学的には骨髄腫とは異なる特徴を有するものと考えられた。

POEMS 症候群と同様に腫瘍形質細胞量が少ない MGUS と比較して主成分分析を行うと, 本症候群は骨髄腫とは明らかに異なるが, 一部は MGUS との共通性を有することが明らかとなった。

しかしながら, POEMS 症候群患者骨髄では, 形質細胞数はごく少量であり, しかもその中でモノクローナル形質細胞は量的に少ないため, 網羅的遺伝子発現解析では病的クローンの遺伝子発現を正確に反映しているとは言い難い。そこでこれらの問題点を克服するためには, 骨髄中から病的形質細胞のみを抽出し, 変異解析や遺伝子発現解析を行わなければならない。さらに, 病的形質細胞から産生された特定の germline 由来モノクローナル抗体の特性とその VEGF 産生機構への関与を明らかにする必要があったと考えた。

2. 研究の目的

本研究では POEMS 症候群の発症機序を解明するため, 骨髄モノクローナル形質細胞に着目し, 本症候群患者骨髄細胞から形質細胞を分離し, シングルセルレベルで遺伝子ライブラリーを作成して, 本症候群特異的免疫グロブリン軽鎖配列をもとにクローン性形質細胞を同定して RNA 発現解析を行うことによりモノクローナル形質細胞の病的特性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) POEMS 症候群患者骨髄形質細胞の全エクソン解析とターゲットシーケンス

POEMS 症候群患者骨髄形質細胞について, 全エクソン解析にて同定された遺伝子変異や多発性骨髄腫で頻度の高い変異について, 保存骨髄検体を用いて NGS を用いてターゲットシーケンスを行い, 変異遺伝子の確認と全エクソンでは変異が同定されなかった症例での変異の有無を確認する。これらの解析によって同定された変異遺伝子について骨髄腫や MGUS と比較のもとに機能解析を進め, 本症候群病態発症における役割を明らかにする。

(2) 単一形質細胞での全 RNA シークエンス解析

POEMS 症候群では骨髄中形質細胞数が少なく, 通常 5%以下であるが, 正常免疫グロブリンの抑制はなく, 全形質細胞中におけるモノクローナル腫瘍細胞の割合は低い。そのため, 形質細胞を純化しても腫瘍細胞はその一部であり, 正常の形質細胞が大部分を占めるため, 病態解明の大きな障壁となっている。この問題を解決するために, 本研究では形質細胞マーカーである CD138 陽性細胞をセルソーターで純化し, 各症例から単一形質細胞レベルで複数の遺伝子ライブラリーを作成し, RNA シークエンス解

析を行う。患者特異的鎖 CDR3 領域 germline 解析と重鎖 CDR3 領域シーケンス解析も行い、同一の鎖/重鎖配列を有する形質細胞由来ライブラリーを特定することが出来る。さらに比較検討のため、骨髄腫や MGUS 患者の骨髄細胞を用いて同様の解析を行う。これにより正常形質細胞と異常形質細胞を識別し、POEMS 症候群のモノクローナル形質細胞の遺伝子発現プロファイルの世界で初めて明らかとし、その生物学的意義の実態を解明することが可能となる。

シングルセル解析方法は以下の通りである。

- 初発 POEMS 症候群患者 5~8 名と、同じく多発性骨髄腫、MGUS 患者骨髄細胞を解析に用いる。
- MACS ビーズ法と FACS 法による CD138 positive selection により純化した患者形質細胞を、C1 による数十個のシングルセルソートと Chromium による数千個のシングルソートを一度に施行する。
- C1 から得られた cDNA ライブラリーからは、RNA シーケンスによる発現解析と共に、IGLV 遺伝子の配列と重鎖遺伝子配列を解析し、POEMS クローン形質細胞の同定を行う。またライブラリーの一部は後述の免疫グロブリン遺伝子レパトア解析に使用する。
- Chromium から得られた cDNA ライブラリーでは網羅的 RNA シーケンスを行い、形質細胞の発現パターンを mapping して、特徴的な発現パターンを持つ細胞群を同定する。

(3) GO 解析と GSEA

Gene ontology(GO)解析と Gene set enrichment analysis(GSEA)により POEMS クローン性形質細胞の遺伝子発現プロファイルを明らかにする。

4. 研究成果

(1) シングルセル RNA シーケンスによる POEMS クローンの検出

POEMS 症候群患者 10 人及び MM および MGUS 患者各 2 人の骨髄から MACS と FACS を用いて CD138 陽性形質細胞を分離し、FluidigmC1 プラットフォームを使用してシングルセルライブラリーを作成した。IGL および IGH 遺伝子配列をもとにクローン形質細胞を同定した。MM および MGUS の形質細胞の大部分はクローン性であったが、コントロールではクローン性形質細胞は同定されなかった。POEMS クローンは、POEMS 症候群の患者 10 人中 5 人で同定され(検出率 50%)、POEMS クローンのサイズは、MM (96-100%) および MGUS (57-81%) よりも著しく小さかった(1.7-32.5%) (図 1)。クローン IGLV 遺伝子は IGLV1-36 および IGLV1-44 germline に由来した。

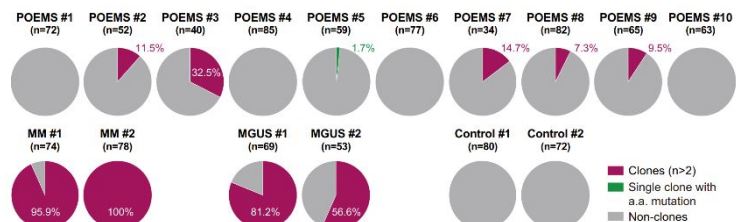


図 1 POEMS 症候群におけるクローン性形質細胞

(2) POEMS クローンにおける遺伝子発現パターン

POEMS クローンに特有の遺伝子発現パターンを解明するために、シングルセル RNA シーケンス分析によって特定された POEMS クローンのトランスクリプトーム解析を行った。t-SNE により POEMS クローンが MM クローンとは異なるがコントロールと MGUS クローンの中間の独自の発現プロファイルを有していることが明らかとなった。次に各患者における POEMS クローンと非クローンを比較解析した。各患者の POEMS クローンは非クローンおよびコントロールと比較して明確な発現シグネチャを示した。非クローンの遺伝子発現プロファイルはコントロールのプロファイルとも異なり、高サイトカイン血症、内分泌障害、または全身性炎症などの POEMS 症候群関連の症状は非クローンの表現型に影響を及ぼすと考えられた。

次に、POEMS、MGUS および MM クローンでそれぞれ発現上昇および低下する上位 30 の遺伝子を選択し、それらをプールして(合計 86 遺伝子)、K-means クラスタリングによってそれらの発現プロファイルを分析した。遺伝子セット濃縮分析(GSEA)により、POEMS クローンではリボソームタンパク質関連遺伝子が正に濃縮されていることが明らかになった(図 2)。さらに、小胞体ストレス応答、アポトーシス、IRF4 標的遺伝子、CD40 シグナル伝達、MHC-II、MYC 標的遺伝子が発現低下していることが示された。形質細胞分化に重要な因子である *IRF4* の発現は、POEMS クローンで有意に発現

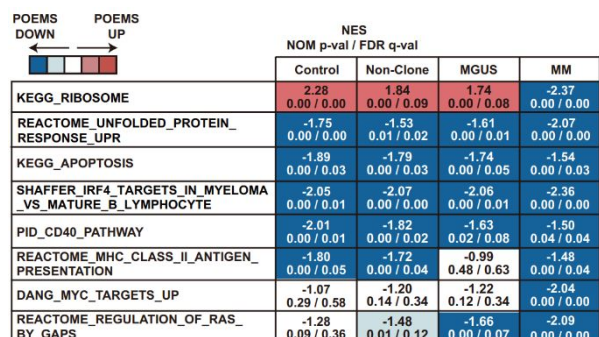


図 2 GSEA

低下していた。MHC-II 遺伝子の転写活性化因子である *C/ITA* は POEMS クローンで正常に発現していたが、MHC-II の発現は POEMS クローンで有意に低下していた。

(3) POEMS クローンで特異的に発現する遺伝子の同定

コントロール形質細胞と比較した POEMS クローンの機能的プロファイリングにより、ウイルスの転写やタンパク質の局在化および輸送などの遺伝子オントロジー (GO) の正の濃縮が明らかになった。同様の傾向は POEMS 非クローンとの比較でも観察された。対照的に MHC-II 関連の GO は、POEMS クローンで負に濃縮されていた。*CD117(KIT)* や *HGF* を含むいくつかの成長因子シグナル伝達遺伝子の発現は、MM クローンよりも POEMS クローンの方が弱かった。細胞表面マーカー遺伝子の遺伝子発現プロファイルでは、POEMS クローンが CD19 陰性であり、MM クローンよりも低レベルの CD38 を発現することが判明した (図 3)。注目すべきことに、*VEGF* mRNA は POEMS クローンでは発現上昇は見られなかった。また、*SPP1*、*SERPING1*、*CFI*、*C2*、*MSLN*、*MUC1* などの POEMS クローンに特異的に発現上昇する遺伝子を特定した。*SPP1* によってコードされるオステオポンチンの血清レベルが POEMS 症候群で上昇し、*VEGF* の血清レベルとよく相関していることを確認した。

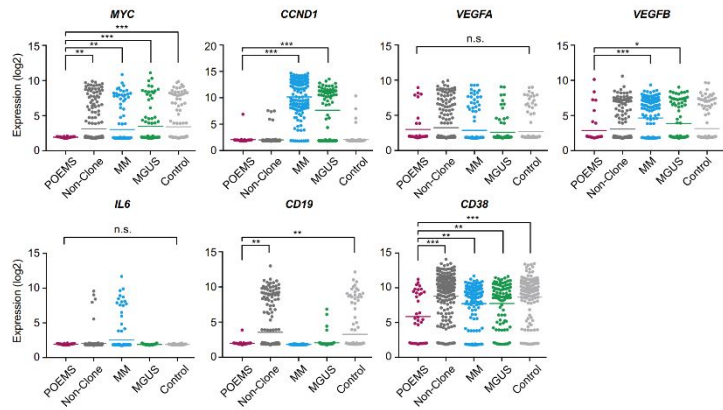


図 3 POEMS クローンでの遺伝子発現

(4) POEMS クローン固有の表面マーカーの発見

POEMS クローンが CD19 陰性であり、低レベルの MHC-II を発現していることを示す結果に基づいて、フローサイトメトリー分析により、POEMS クローンは CD138+CD19- 分画に存在するが、CD138+CD19+ 画分には見られないことが確認された。次に、セルソーティングによって CD138+CD19-HLA-DR/Low および CD138+CD19+ 形質細胞を分離した。RNA-seq 分析により、CD138+CD19-HLA-DR/Low 形質細胞は特異的 IGLV1-36 のみを発現し、CD138+CD19+ 形質細胞は IGLV1-36 のわずかな濃縮のみを示したことが明らかになった。CD138+CD19-HLA-DR/Low 形質細胞は、CD138+CD19+ 形質細胞と同様のレベルの MYC および同様のレベルの VEGF を示した。これらの結果は、POEMS クローンが CD138+CD19-HLA-DR/Low 分画で FCM により同定出来ることが示された。

< 引用文献 >

1. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;6:CD006828.
2. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet*. 1996;347(9002):702.
3. Kawajiri-Manako C, Mimura N, Fukuyo M, et al. Clonal immunoglobulin lambda light-chain gene rearrangements detected by next generation sequencing in POEMS syndrome. *Am J Hematol*. 2018;93(9):1161-1168.
4. Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood*. 2008;112(3):836-839.
5. Nagao Y, Mimura N, Takeda J, et al. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. *Leukemia*. 2019;33(7):1723-1735.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shibamiya A, Ohwada C, Ishii A, Nakaseko C, et al.	4. 巻 56
2. 論文標題 Successful second autologous stem-cell transplantation for patients with relapsed and refractory POEMS syndrome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 517-520.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41409-020-01024-9	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 Nagai Y, Mimura N, Nakaseko C, et al	4. 巻 11
2. 論文標題 The combination of the tubulin binding small molecule PTC596 and proteasome inhibitors suppresses the growth of myeloma cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2074
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-81577-x	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 Ohwada C, Sakaida E, Nakaseko C, et al	4. 巻 26
2. 論文標題 Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease by National Institutes of Health Criteria in a Japanese Cohort.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 162-170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-81577-x	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 一色佑介, 三村尚也, 塚本祥吉, 堺田恵美子, 中世古知昭	4. 巻 82
2. 論文標題 POEMS症候群に特徴的な免疫グロブリン軽鎖変異パターン	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 684-689
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 Nagao Y, Mimura N, Nakaseko C, et al	4. 巻 33
2. 論文標題 Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1723-1735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0348-x	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 Nakaseko C	4. 巻 60
2. 論文標題 POEMS syndrome: advances in molecular pathophysiology and treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki	6. 最初と最後の頁 979-987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.979.	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 中世古知昭	4. 巻 86
2. 論文標題 特集「全身性疾患と腎update」 第5章 血液疾患 4. POEMS諸侯群 (Crow-Fukase症候群)・血液専門医の立場より	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 299-301
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 三村尚也, 堺田恵美子, 中世古知昭	4. 巻 24
2. 論文標題 POEMS症候群の形質細胞における遺伝子異常	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 691-696
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10件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Isshiki Y, Mimura N, Nakaseko C, et al.
2. 発表標題 Single plasma cell transcriptome analysis in POEMS syndrome.
3. 学会等名 The European Hematology Association Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Isshiki Y, Mimura N, Nakaseko C, et al.
2. 発表標題 Single-cell analyses unravel unique features of plasma cell clones in POEMS syndrome.
3. 学会等名 The 62nd Annual Meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Isshiki Y, Mimura N, Nakaseko C, et al
2. 発表標題 Single plasma cell transcriptome analysis in POEMS syndrome.
3. 学会等名 25th Congress of European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井慎一郎, 大和田千桂子, 相関祥穂, 塩入勇翔, 磯貝俊太郎, 中尾三四郎, 柴宮明日香, 石井改, 山崎美貴, 三科達三, 長井友莉恵, 日野裕太郎, 木村賢司, 栢森健介, 大島渚, 塚本祥吉, 三川紫緒, 竹田勇輔, 三村尚也, 武内正博, 井関徹, 中世古知昭, 堺田恵美子
2. 発表標題 自家移植後再燃 POEMS 症候群に対し複数回移植は有用である
3. 学会等名 第42回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴宮明日香, 大和田千桂子, 松井慎一郎, 中尾三四郎, 石井改, 長井友莉恵, 三科達三, 山崎美貴, 一色佑介, 高石浩司, 木村賢司, 大島渚, 塚本祥吉, 竹田勇輔, 三川紫緒, 三村尚也, 武内正博, 井関徹, 三澤園子, 桑原聡, 中世古知昭, 堺田恵美子
2. 発表標題 再発POEMS症候群に対する再移植の有用性
3. 学会等名 第81回日本血液学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中世古知昭
2. 発表標題 POEMS症候群の克服にむけて～分子病態解明と新規治療法の確立
3. 学会等名 第43回日本骨髄腫学会学術集会 会長講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三村尚也
2. 発表標題 POEMS症候群における形質細胞の網羅的遺伝子解析
3. 学会等名 第43回日本骨髄腫学会学術集会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堺田恵美子
2. 発表標題 POEMS症候群に対する自家末梢血幹細胞移植療法
3. 学会等名 第43回日本骨髄腫学会学術集会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中世古知昭
2. 発表標題 Molecular analysis of pathophysiology and recent advances in the treatment of POEMS syndrome
3. 学会等名 第80回日本血液学会総会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中世古知昭
2. 発表標題 形質細胞腫瘍の診断と治療の進歩
3. 学会等名 第19回日本検査血液学会学術集会 教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2018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
研究分担者	三村 尚也 (Mimura Naoya) (00422220)	千葉大学・医学部附属病院・講師 (12501)	
研究分担者	塚本 祥吉 (Tsukamoto Shokichi) (00814617)	千葉大学・医学部附属病院・特任助教 (12501)	
研究分担者	武内 正博 (Takeuchi Masahiro) (50466702)	千葉大学・医学部附属病院・講師 (12501)	

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
研究分担者	堺田 恵美子 (Sakaida Emiko) (60422218)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授 (12501)	
研究分担者	竹田 勇輔 (Takeda Yusuke) (60772746)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	
研究分担者	大和田 千桂子 (Ohwada Chikako) (80436352)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	

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