

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H02523

研究課題名(和文)迅速探索と機械学習を利用した単一B細胞からの機能抗体分子創生技術開発

研究課題名(英文) Development of novel monoclonal antibody creation system using AI and single cell technology

研究代表者

中野 秀雄 (NAKANO, Hideo)

名古屋大学・生命農学研究科・教授

研究者番号：00237348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らが独自に開発・社会実装した、無細胞タンパク質合成系を用いてB細胞1個から迅速にモノクローナル抗体(Mab)を合成・選別できるEcobody技術と、DNA免疫などの技術を用い、ハイブリドーマ法等の既存の方法では取得が困難な膜タンパク質を認識するウサギモノクローナル抗体に成功した。またブタインフルエンザウイルス検出システムの構築、COVID-19患者血液から抗ウイルスヒトモノクローナル抗体取得の取得に成功し、その部分的な性質決定を行った。さらにバイオインフォマティクスを利用して、得られた多数の配列と抗原との親和性および生物活性との解析や、抗体エピトープを迅速安価に決定する手法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々を病原菌やウイルスから守り、がんや自己免疫疾患とも関係している抗体分子は、医薬や検査薬としても大変有用な分子である。またそのターゲット分子の中でGPCR受容体分子は、生命現象の理解や創薬において重要な分子群である。本研究において、このGPCR受容体に対する抗体分子の画期的な取得方法やそのエピトープ解析方法の開発等に成功しており、バイオテクノロジーだけでなく医学領域研究分野への応用を通じ、人々の健康的な生活向上に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：We have developed and implemented a technology called Ecobody, which can rapidly synthesize and select monoclonal antibodies (Mab) from a single B cell using a cell-free protein synthesis system. Using technologies such as DNA immunization, we have successfully produced rabbit monoclonal antibodies that recognize membrane proteins, which are difficult to obtain with existing methods like the hybridoma technique. We have also succeeded in establishing detection kit for swine influenza virus and in obtaining anti-SARS-Cov2 human monoclonal antibodies from the blood of COVID-19 patients, and partially characterized their properties. In addition, we have analyzed the relations between the affinity and antibody sequences obtained antibody sequences to make better antibodies. Moreover, using bioinformatics, they have developed a method to determine antibody epitopes quickly and inexpensively.

研究分野：生物学

キーワード：monoclonal antibody human antibody rabbit antibody GPCR single B cell epitope mapping bioinformatics

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

生体内の生物学的営みの多くは、タンパク質によって担われている。その機能分子としての多様性は、核酸などの他の分子に比べても極めて大きく、それを目的に応じて自由に、設計し、製作することができれば、生命科学の根本的な理解の一助になるだけでなく、既に広く実用化されているタンパク質を使ったセンサー、検査システム、医薬などの分野をますます発展させることができる。中でも抗体は、各個体内に10の8乗以上もの分子のバリエーションが存在し、免疫反応の中心的分子である。またモノクローナル抗体作製の技術が登場して以来、分子標的薬や検査薬以外にも、様々なセンサー分子としても幅広く用いられている。しかしながら、二本のペプチドからなる結合ドメインは複雑であり、認識分子に結合する抗体分子を一から設計することは、近年の計算機科学の進歩を以ってしても可能となっていない。そこで生体内で機能している抗体の活性と配列を大規模に収集し、その膨大な情報から、目的とする抗体を創生するスキームが重要であり、そのことは現在においても変わっていない。

## 2. 研究の目的

申請者らが開発した、無細胞タンパク質合成系を用いてB細胞1個から迅速にモノクローナル抗体(Mab)を合成・選別できる Ecobody 技術と、DNA 免疫などの技術を用い、ハイブリドーマ法等の既存の方法では取得が困難な膜タンパク質の立体構造を認識するモノクローナル抗体や、細胞傷害活性を指標にしたモノクローナル抗体スクリーニング技術を開発する。特にマウス由来の Mab などと比べ、標的抗原に対し高い親和性のモノクローナル抗体が得られるウサギのB細胞および、作製した抗体をそのまま抗体医薬のシードとして使用可能なヒトB細胞から作製する。さらに得られた多数の配列と抗原との親和性および生物活性とのデータを利用して、インフォマティクス解析と立体構造解析を行い、優れた抗体分子の創生スキームを構築することを目的としている

## 3. 研究の方法

### 3.1 無細胞タンパク質合成系を利用したブタインフルエンザの検出キット開発

免疫したウサギ血液よりB細胞を単離し、Ecobody法(Ojima-Kato, T., Nagai, S., and Nakano, H. (2017) Sci. Rep. 7, 13979.)によりウサギモノクローナル抗体を複数取得した。得られた抗体の遺伝子配列を決定し、抗原に対して検出可能なクローンをサンドイッチ ELISA により評価した。

### 3.2 DNA 免疫を利用した抗 GPCR ウサギモノクローナル抗体の取得

キスペプチン受容体として知られる GRP54 の発現ベクターを作製し、HEK293細胞での細胞膜表面での発現を確認したのち、同発現ベクターをウサギ筋肉にDNA免疫した。血清の抗原発現細胞に対するELISAシグナルの向上を確認後、血液および脾臓からB細胞を単離した。抗原発現細胞の膜画分を磁性ビーズに結合させ、それに対して特異的に結合するB細胞を単離し、Ecobody法によりウサギモノクローナル抗体を取得した。得られた抗体の遺伝子配列を決定し、ELISAおよび免疫染色等により評価した。

### 3.3 COVID-19 感染患者血液由来 B細胞からのヒトモノクローナル抗体取得

COVID-19患者由来の冷凍保存されたリンパ細胞を37℃の水浴で解凍した後、遠心分離を行い(400g; 5min; 4℃)上清を除去した。その後精製キットを用いてB細胞を単離したのち磁性ビーズに非特異的な結合をする細胞を除き、 $6.0 \times 10^4$  cellsを取得した。次に抗原結合磁性ビーズと結合するB細胞をマグネットにより回収し、 $1.0 \times 10^3$  個の細胞を取得した。この懸濁液を顕微鏡下で1細胞ずつ分離した。Ecobody法のより単一B細胞から抗体mRNAを増幅し、無細胞タンパク質合成系により抗体をFabとして合成、COVID-19のSpikeタンパク質(野生型とオミクロン型)に対する結合活性を評価した。

### 3.4 抗 cAMP 抗体の配列解析・バイオインフォマティクス解析

cAMPを結合したヘモシアニンをウサギに免疫し、得られた単一B細胞からEcobody法を用いてウサギmAbを取得し、DNA配列解析を行なった。プログラミング言語Pythonを用いて、得られたDNA配列から相補性決定領域(CDR)アミノ酸配列情報を抽出し、R言語を用いてアミノ酸パラメータstScaleを算出した。次に、抗体の抗cAMP活性に基づき、データを訓練データとテストデータにランダムに分類した。さらに、各種機械学習アルゴリズムを用いて抗cAMP結合活性予測モデルを作成し、このモデルを用いてテストデータの抗原結合活性を予測した。これらの操作は10回繰り返し評価した。

### 3.5 リボソームディスプレイを用いたモノクローナル抗体親和性成熟技術の開発

取得したモノクローナル抗体の親和性向上のため、リボソームディスプレイ法を用いた単鎖 Fab の領域特定ランダム変異導入と、スクリーニングをおこなった。モデルとして抗 PA タグ抗体の DNA 配列を公開されたタンパク質配列を元に設計し、scFab 化した。抗原との立体構造をもとに、ランダム変異導入部位を決定し、ライブラリー構築を行った。濃縮された mRNA 配列は NGS により解析し、高い濃縮率を示した変異体の遺伝子を合成し、その評価を行った。

### 3.6 リボソームディスプレイを用いたエピトープマッピングに関するインフォマティクス解析

取得したモノクローナル抗体のエピトープを解析するため、リボソームディスプレイを用いてランダムペプチドライブラリーを構築し、抗体と結合させてペプチドとその mRNA を濃縮した。次世代シーケンスにより濃縮配列を解析し、Python を用いた独自プログラムにより、濃縮配列を抗原配列上にマッピングを行った。

## 4. 研究成果

4.1 取得したウサギモノクローナル抗体を Fab として無細胞タンパク質合成系により合成し、swine influenza virus のサンドイッチ ELISA 検査システムを構築した。

4.2 DNA 免疫を利用した抗 GPCR ウサギモノクローナル抗体の取得に成功した。これは非常に注目すべき成果である。GPCR (G タンパク質共役受容体) は、生体内で様々な生物学的プロセスを制御し、薬物作用の対象となる重要なタンパク質ファミリーである。しかし、GPCR に対する高品質な抗体を得ることは技術的に困難であったため、新たな抗体の取得は GPCR 研究を推進する重要な一歩となる。

DNA 免疫は、遺伝子を直接体内に導入し、その遺伝子の発現によって免疫反応を誘導する方法である。この手法を用いてウサギからモノクローナル抗体を取得することで、より効率的かつ独自のエピトープに対する抗体を得ることが可能となった。これにより、GPCR の機能や構造解析に対する理解が深まり、新たな薬剤の開発を促進することが期待される。今後は、得られた抗体の性能評価や、具体的なアプリケーションへの適用を追求することが求められる。また、DNA 免疫の手法が他の難産抗体生成にも適用できるかどうかを調査することも有意義である。この成果は、モノクローナル抗体生成技術の新たな進展を示すものである。

4.3 SARS-CoV-2 B.1.1.529 (オミクロン株) の spike protein RBD および SARS-CoV-2 (wild type) の spike protein RBD への Fab の結合活性を ELISA により比較した。興味深いことに幾つかのクローンは、WT 株の spike protein RBD に対しては、高いシグナルを示しオミクロン株の spike protein RBD に対しては、BSA と同等の低い ELISA シグナルを示した。また他の複数クローンは WT 株とオミクロン株の RBD の両方に結合活性を示した。またその特異性は H 鎖の配列に依存し、L 鎖の違いには関連していないことがわかった。COVID-19 感染患者血液由来 B 細胞からのヒトモノクローナル抗体取得に成功した。この抗体は SARS-CoV-2 ウイルスのスパイクタンパク質と特異的に結合し、ウイルスの侵入を阻害する可能性がある。この取得成功は、新たな治療薬開発の重要なステップであると同時に、病原体とヒトの免疫系との相互作用についての理解を深める一助となる。得られたモノクローナル抗体は、疾患の予防や治療、さらには疫苗の設計に利用できる可能性を秘めている。また、COVID-19 の流行を抑えるための新たな戦略を模索する科学者たちにとって、これらの抗体は非常に貴重なリソースである。次なる課題としては、このモノクローナル抗体の効果と安全性を詳しく調べ、可能であれば臨床試験に進むことが求められるだろう。今回の成功は、未知のウイルスに対する人間の抗体応答の理解を進め、新たな治療法開発の道筋を示すものである。

### 4.4 抗 cAMP 抗体の抗原結合活性予測モデル構築

抗 cAMP ウサギモノクローナル抗体 138 個とランダムに取得したウサギモノクローナル抗体 138 個の DNA 配列を用い、それぞれのアミノ酸配列情報を取得した。特に、CDR アミノ酸配列情報を抽出し、アミノ酸パラメータ stScale を計算した。これらのデータは、抗 cAMP 活性の有無に基づいて分類し、訓練データとテストデータに分けた。多様な機械学習アルゴリズムを使用して、抗 cAMP 結合活性予測モデルを構築し、テストデータの抗原結合活性を予測した。

さらに、抗 cAMP ウサギモノクローナル抗体のアミノ酸配列を基に、クラスタリングを実施した。これにより、抗 cAMP 結合活性が未知の新規抗体配列のデータセットを作成した。作成したデータセットは、予測モデルに入力し、抗 cAMP 結合活性を予測した。その結果、特定の抗体組み合わせが選ばれ、新たな Fab 配列データセットが作成された。最後に、新規抗体に対する予測モデルの正解率を検証するために、多数の新規抗体を作製し、結合活性を評価した。その結果、RF を用いた予測モデルは、ポジティブ (P) となる抗体に対して 79% の正解率を、ネガティブ (N) となる抗体に対して 16% の正解率を示した。この結果から、予測モデルは P を判別する能力に優れ、N を予測する能力に劣っていると

判断された。したがって、予測モデルの精度を改善するためにさらなる検証が必要であることが明らかになった。

#### 4.5 リボソームディスプレイによる抗体成熟化技術開発

ライブラリー構築とスクリーニングののち、NGS 解析により濃縮された配列を合成し、その評価を行った。モデルとした抗 PA 抗体は高い親和性を有することが知られており、ほとんど野生体配列が濃縮されていた。しかし複数の変異体配列の濃縮がみられ、一部は野生体と同等以上の抗原結合能が観察された。従って本実験システムの有効性が示された。今後はより親和性の低い抗体を対象として、親和性向上の検討が必要である。またこのシステムでは、NGS 解析を行うことにより、多くの変異体配列とその濃縮率、すなわち親和性と相関する指標が得られるため、4.3 で行ったインフォマティクス解析を用いることで、より優れた親和性向上の技術になることが期待される。

#### 4.6 リボソームディスプレイを用いたエピトープマッピングに関する新技術開発に成功した。

これは、抗体と抗原との相互作用を詳細に解析し、抗原のどの部位が抗体に認識されているかを特定する技術である。新たに開発したこの技術は、従来の方法よりもはるかに安価で迅速に高精度にエピトープを予測できる。さらに、この技術により、同一エピトープを認識するモノクローナル抗体を選別できることにより、それらを対象とするバイオインフォマティクス解析を行うことで、より親和性・選択性の高いモノクローナル抗体の創製に繋がることを期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 加藤 晃代、中野 秀雄、兒島 孝明、永井 里美	4. 巻 99
2. 論文標題 無細胞タンパク質合成系を利用した迅速抗体スクリーニング技術開発とその実用化	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生物工学会誌	6. 最初と最後の頁 62 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34565/seibutsukogaku.99.2_62	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 Sila-on Daorung、Chertchinnapa Phornnaphat、Shinkai Yusuke、Kojima Takaaki、Nakano Hideo	4. 巻 130
2. 論文標題 Development of a dual monoclonal antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of swine influenza virus using rabbit monoclonal antibody by Ecobody technology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 217 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2020.03.003	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 Zhu Bo、Gan Rui、Cabezas Maria D.、Kojima Takaaki、Nicol Robert、Jewett Michael C.、Nakano Hideo	4. 巻 117
2. 論文標題 Increasing cell free gene expression yields from linear templates in Escherichia coli and Vibrio natriegens extracts by using DNA binding proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 3849 ~ 3857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.27538	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 該当する

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Jia Beixi、加藤晃代、中野秀雄
2. 発表標題 PUREリボソームディスプレイとNGSにより無細胞合成Fab抗体のエピトープマッピング、
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木原もなみ、・ダツファ ショーン アディネゴロ、石井 誠、長谷 哲成、上田 宏、中野 秀雄
2. 発表標題 SARS-CoV-2に対する新規モノクローナル抗体獲得プラットフォームの開発
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideo NAKANO:
2. 発表標題 High-throughput screening system of monoclonal antibody from single rabbit and human B cells by cell-free protein synthesis system,
3. 学会等名 The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering Spring Meeting and International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野秀雄、木原もなみ、加藤晃代、兒島孝明、上田宏、長谷哲成、石井誠:
2. 発表標題 無細胞タンパク質合成系を用いたCOVID-19感染患者由来単一B細胞からの抗SARS-CoV-2 Spikeヒトモノクローナル抗体取得と性質決定
3. 学会等名 化学工学会2022年秋季大会 バイオ部会シンポジウム「ポストコロナに向けた生物化学工学」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jia BEIXI, 兒島孝明, 加藤晃代、中野秀雄
2. 発表標題 リボソームディスプレイとNGSによるむ細胞系で合成したFabのエピトープマッピング
3. 学会等名 ,日本農芸化学会 中部支部 第193回例会,
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daffa Sean Adinegoro, Hideo Nakano
2. 発表標題 Rapid Screening of Monoclonal Antibodies against G Proteincoupled Receptor: Case Studies with Kisspeptin Receptor (GPR54),
3. 学会等名 15th Asian Congress on Biotechnology in conjunction with 7th International Symposium on Biomedical Engineering, Bali, Indonesia, ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥田理央、伊藤玲奈、兒島孝明、加藤晃代、中野秀雄:
2. 発表標題 大腸菌再構成無細胞タンパク質合成系を用いたリボソームディスプレイによる抗体親和性成熟技術に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会 中部支部 第193回例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideo NAKANO ,Teruyo OJIMA-KATO:
2. 発表標題 Applications of cell-free protein synthesis for generation and characterization of monoclonal antibody: versatile tool of nanomedicine,
3. 学会等名 第74回日本生物工学会年会 KSBB-BEST-SBJ Joint Symposium Current Advances in Nanobiotechnology and Nanomedicine, ( 招待講演 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Monami KIHARA, Daffa Sean ADINEGORO, Takaaki KOJIMA, Hideo NAKANO
2. 発表標題 Development of a method for obtaining rabbit monoclonal antibodies using DNA immunization
3. 学会等名 2021 Sakura-Bio Meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川喜田樹、金子将太、兒島孝明、鈴木徹、中野秀雄
2. 発表標題 腸内細菌結合抗体の探索.
3. 学会等名 日本農芸化学会 中部支部第190回支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡澤歩夢, 木原もなみ, 田中勇悦, 福島卓也, 兒島孝明, 中野秀雄
2. 発表標題 抗HTLV-1ヒトモノクローナル抗体のHTLV-1感染者血液からの探索
3. 学会等名 第73回日本生物工学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥田理央, 伊藤玲奈, 兒島孝明, 中野秀雄
2. 発表標題 大腸菌再構成無細胞タンパク質合成系を用いたリボソームディスプレイによる抗体親和成熟技術の開発
3. 学会等名 第73回日本生物工学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木原もなみ, 兒島孝明, 長谷哲成, 上田宏, 中野秀雄
2. 発表標題 無細胞タンパク質合成系を用いたCOVID-19感染患者由来単一B細胞からの抗SARS-CoV-2 Spikeヒトモノクローナル抗体の取得
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 山本秀男, 中野秀雄, 兒島孝明, 上田宏
2. 発表標題 抗体エンジニアリングのためのバイオインフォマティクス
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ADINEGORO Daffa Sean, KOJIMA Takaaki, NAKANO Hideo
2. 発表標題 Rabbit Monoclonal Antibodies Screening Targeting Membrane Protein using Ecobody Technology
3. 学会等名 日本農芸化学会 中部支部第187回支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野 秀雄
2. 発表標題 無細胞タンパク質合成系を用いたモノクローナル抗体ハイスループット スクリーニング技術の開発と社会実装.
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会, (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木原 もなみ, アディネゴロ ダッフア ショーン, 兒島 孝明, 長谷 哲成, 榎本 篤, 中野 秀雄
2. 発表標題 DNA免疫を用いたウサギモノクローナル抗体取得法の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 晃代, 中野 秀雄, 兒島 孝明, 永井 里美
2. 発表標題 :無細胞タンパク質合成系を利用した迅速抗体スクリーニング技術開発とその実用化.
3. 学会等名 生物工学Webシンポジウム2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野 秀雄, 加藤 晃代, 大内 将司, 兒島 孝明
2. 発表標題 モノクローナル抗体迅速探索プラットフォーム技術の社会実装
3. 学会等名 第71回日本生物工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 玲奈, Almasul Alfi, 加藤 晃代, 兒島 孝明, 中野 秀雄
2. 発表標題 再構成型無細胞タンパク質合成系を用いた抗体-酵素融合タンパク質(Zipbodyzyme)の効率的合成
3. 学会等名 第71回日本生物工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daorung SILA-ON, Yusuke SHINKAI, Takaaki KOJIMA and Hideo NAKANO:
2. 発表標題 The novel rabbit monoclonal antibody(mAb) against swine influenza virus (SIV) using Ecobody Technology
3. 学会等名 日本農芸化学会 関西・中部支部2019年度合同神戸大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daorung SILA-ON, Phornnaphat CHERTCHINNAPA, Yusuke SHINKAI, Takaaki KOJIMA, Hideo NAKANO.
2. 発表標題 Development of Sandwich-ELISA using Rabbit Monoclonal Antibody (mAb) by Ecobody Technology
3. 学会等名 2020 Sakura-Bio online Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Phornnaphat CHERTCHINNAPA, Yusuke SHINKAI, Daorung SILA-ON, Takaaki KOJIMA, Hideo NAKANO.
2. 発表標題 Rabbit monoclonal antibody against Epidermal Growth Factor receptor acquisition: Rapid screening by Ecobody technology.
3. 学会等名 2020 Sakura-Bio online Meeting,
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学院生命農学研究科 応用生命科学専攻 分子生物学研究室 <a href="https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~molbiote/">https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~molbiote/</a>
--

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	ダムナニョヴィッチ ヤスミナ  (Damnjanovic Jasmina)  (00754673)	名古屋大学・生命農学研究科・講師          (13901)	

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	兒島 孝明  (Kojima Takaaki)  (40509080)	名城大学・農学部・准教授    (33919)	

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		
米国	Northwestern University	Broad Institute of MIT and Harvard	