

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K09161  
研究課題名(和文) 免疫チェックポイント阻害剤抵抗性肺癌に対するネオアンチゲンワクチン治療の開発  
  
研究課題名(英文) Development of immunotherapies targeting neoantigens against immune checkpoint inhibitor-resistant lung tumors  
  
研究代表者  
長岡 孝治 (Nagaoka, Koji)  
  
東京大学・医学部附属病院・特任講師  
  
研究者番号：80649799  
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)：T細胞浸潤の多い肺癌マウスモデルのASB-XIVと、少ないLLC1について、ネオアンチゲンの同定と、複合的免疫治療の検討を行った。どちらのモデルにおいても同定したネオアンチゲンDCワクチン単独では抗腫瘍効果は十分でなかった。ASB-XIVについては、ネオアンチゲンDC+抗PD-1抗体投与により十分な数のネオアンチゲン反応性T細胞を腫瘍内に浸潤させることで、強い抗腫瘍効果を誘導できた。LLC1については、ネオアンチゲンDC+CpG+抗CD38抗体により腫瘍の増殖を抑制することができた。効果的な抗腫瘍免疫応答のためには、個別の腫瘍内微小環境に応じた併用療法を選択することが重要である。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍内微小環境は、患者ごとに異なり、効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導するためには、個々の腫瘍内の状態を正確に把握して、最適な組み合わせの複合的免疫治療を行う必要がある。本研究の意義は、2種類の肺癌マウスモデルに対して、それぞれに適切な複合的免疫治療を明らかにし、がん免疫治療の個別化、複合化の重要性を示した点である。加えて、今後の複合的免疫治療の開発において、本研究で同定したネオアンチゲンに特異的なT細胞をモニタリングすることで、その治療の効果の指標とすることが可能となる。

研究成果の概要(英文)：We identified neoantigens and evaluated combinatorial immunotherapy in a mouse model of lung cancer with high T cell infiltration (ASB-XIV) and low T cell infiltration (LLC1). Although we identified neoantigens that induce anti-tumor T cell responses in both models, neoantigen DC vaccines alone were not sufficient to induce significant anti-tumor effects. For ASB-XIV, we induced strong anti-tumor effects by infiltrating a sufficient number of neoantigen-reactive T cells into the tumor through the combination of neoantigen DC vaccination and anti-PD-1 antibody administration. For LLC1, tumor growth was suppressed by combining neoantigen DC vaccination with CpG to infiltrate CD8+ T cells into the tumor and anti-CD38 antibody. Our findings suggest that selecting combination therapy tailored to the individual tumor microenvironment is crucial.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：ネオアンチゲン 肺癌 CTL 免疫チェックポイント阻害剤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

抗 PD-1 抗体など免疫チェックポイント阻害剤が登場して、一部の患者には非常に強い効果が認められたが、肺がんに対しての奏効率は 20-30%程度で十分とは言えない。効果のある患者の選択のためのバイオマーカーの探索が行われており、非小細胞肺がんで腫瘍内に PD-1<sup>hi</sup>CD8<sup>+</sup>T 細胞が多く浸潤している患者では抗 PD-1 抗体の治療効果が高いことが報告されている (Thommen et al. Nat. Med. 2018)。腫瘍内に T 細胞浸潤の少ない原因としては、リンパ節におけるがん抗原特異的 T 細胞のプライミング・活性化が不十分であること、また、リンパ節で活性化した T 細胞の腫瘍への遊走、浸潤に不具合があることなどが考えられる。前者の場合にはワクチンにより積極的にがん抗原特異的な T 細胞を活性化させることにより、腫瘍内に T 細胞を浸潤させることができるが、後者が原因の場合にはワクチンだけでは抗腫瘍免疫応答を誘導することはできない。

### 2. 研究の目的

肺がんでは、腫瘍内に T 細胞が多く浸潤している患者には抗 PD-1 抗体の治療効果が高いが、腫瘍内に T 細胞が少ない患者には効かない。本研究では、マウス肺がんモデルのうち、T 細胞浸潤の多い ASB-XIV と、少ない LLC1 について、全エクソーム、RNA シークエンスデータを基に予測したネオアンチゲンの免疫原性と抗腫瘍効果を検討することを目的とした。T 細胞浸潤の少ない LLC1 については、ネオアンチゲンワクチンのみでは腫瘍内に T 細胞を浸潤させるのは難しいと考えられるので、免疫賦活剤を併用することにより、ネオアンチゲン特異的 T 細胞の腫瘍内浸潤を検討する。

### 3. 研究の方法

#### (1) ASB-XIV と LLC1 の腫瘍内免疫細胞の検討

経時的に腫瘍組織を回収し、フローサイトメトリーおよび RNA-Seq により腫瘍内の免疫細胞を検討した。

#### (2) ASB-XIV と LLC1 のネオアンチゲンの予測

全エクソームシークエンスデータからミスセンスおよび Indel 変異を同定し、RNA シークエンスデータを用いて、発現のある変異に絞り込んだ。NetMHCpan および MHCflurry を用いて変異を含むエピトープの MHC クラス I との親和性を予測した。

#### (3) ASB-XIV 細胞反応性の CTL ラインの樹立

抗 PD-1 抗体投与により ASB-XIV 腫瘍が退縮したマウスの脾臓を ASB-XIV 細胞で刺激をして、ASB-XIV に反応する CTL ラインを樹立した。

#### (4) ネオアンチゲン DC ワクチンの検討

骨髄細胞を GM-CSF 存在下で 8 日間培養し、未成熟 DC を誘導した。LPS を加えて一晚培養して誘導した成熟 DC にショートペプチドを加えて 2 時間培養し、洗浄後マウス皮下に投与した。ロングペプチド DC については、ロングペプチドを未成熟 DC の培養中に加えて一晚培養した後、LPS を加えて成熟化を誘導したものを使用した。

#### 4. 研究成果

##### (1) LLC1 と ASB-XIV に対する免疫チェックポイント阻害剤の効果

LLC1、ASB-XIV に対して、抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体を投与し、治療効果を検討した。LLC1 に対しては、単剤、併用ともに全く効果を示さなかったのに対して、ASB-XIV に対しては、抗 PD-1 抗体は一部のマウスで、抗 CTLA-4 抗体はほぼすべてのマウスで抗腫瘍効果を示した (Sun et al. Cancers 2021)。

##### (2) LLC1 と ASB-XIV の腫瘍内免疫細胞の検討

フローサイトメトリーの結果、LLC1 には、T 細胞浸潤が非常に少なく、マクロファージ、好中球、DC などのミエロイド系細胞が多かった。ASB-XIV には、T 細胞が非常に多く浸潤していた。RNA-Seq の結果でも、ASB-XIV には LLC1 に比べて非常に多くの T 細胞浸潤が認められた (Sun et al. Cancers 2021)。

##### (3) ASB-XIV のネオアンチゲンの同定

抗 PD-1 抗体投与により ASB-XIV 腫瘍が退縮したマウスの脾臓を ASB-XIV 細胞で刺激をして、ASB-XIV に反応する CTL ラインを樹立した。予測されたネオエピトープペプチドを 257 個合成し、CTL ラインが反応するペプチドのスクリーニングを行った。その結果、CTL ラインは Phf3 変異ペプチド(mPhf3)に反応することが明らかとなった(図 1、Sun et al. Int. J. Cancer 2022)。

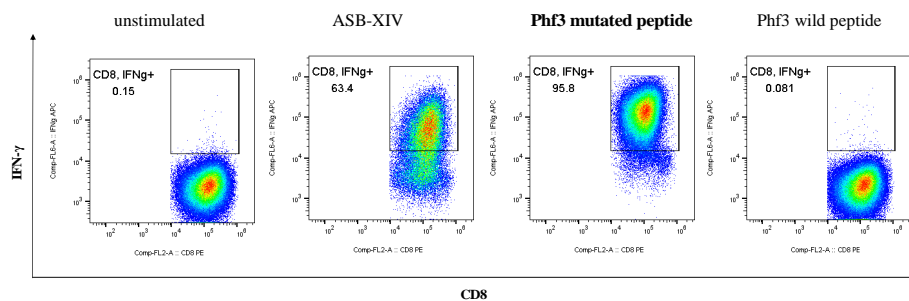


図 1 ASB-XIV のネオアンチゲン同定

ASB-XIV 反応性の CTL ラインを ASB-XIV 細胞株、変異型、野生型 Phf3 ペプチドで刺激し、IFN 産生をフローサイトメトリーにより検討した。

##### (4) ASB-XIV に対するネオアンチゲンをターゲットとした免疫治療の検討

ASB-XIV 担がんマウスに対して、mPhf3-DC を用いた治療ワクチンを行ったところ、腫瘍増大は抑えられたが、完全には退縮しなかった。mPhf3-DC と抗 PD-1 抗体を併用すると、腫瘍内の mPhf3 反応性 CD8<sup>+</sup>T 細胞が増殖し、腫瘍は完全に退縮した (Sun et al. Int. J. Cancer 2022)。

##### (5) LLC1 に対するネオアンチゲン DC ワクチンの検討

132 個のネオアンチゲンショートペプチドを合成し、ペプチドパルス DC ワクチンを行ったところ、25 ペプチドがペプチド反応性の CD8<sup>+</sup>T 細胞応答を誘導することが分かった。しかしながら、これら 25 個のショートペプチド DC ワクチンは抗腫瘍効果を示さなかった。これらの 25 ショートペプチドに対応する 19 個の 21-mer ロングペプチドを合成し、DC ワクチンを行うと、19 ペプチド全てで、ペプチド反応性の CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 細胞が誘導された。これらの中で、ロングペプチド L82 が有意ではないものの抗腫瘍効果を示す傾向を認めた (Sun et al. Cancers 2021)。

#### (6) CpG 投与による LLC1 腫瘍内への CD8<sup>+</sup>T 細胞浸潤の検討

LLC1 に対するネオアンチゲン DC ワクチンの効果を高めるためには、LLC1 腫瘍内への CD8<sup>+</sup>T 細胞浸潤を増やす必要がある。これまでに、マウス胃がんモデルに対する Toll-like receptor ligand 投与を検討し、CpG 投与により腫瘍内 CD8<sup>+</sup>T 細胞浸潤が増加し、高い抗腫瘍効果を示すことを示した。LLC1 腫瘍に対する CpG の効果を検討したところ、CD8<sup>+</sup>T 細胞の腫瘍内浸潤が増加したが、単剤では腫瘍の退縮は認めなかった (Sun et al. Cancers 2021)。

#### (7) LLC1 に対する複合的免疫治療法の検討

LLC1 に対するネオアンチゲン DC ワクチンの効果を高めるために、LLC1 が発現する免疫抑制因子を RNA-Seq により検討したところ、LLC1 は、細胞外アデノシン経路に関係する Cd38, Nt5e (CD73)を高発現した (図 2)。そこで、アデノシン受容体アンタゴニストと L82 DC ワクチン、CpG の併用治療を行ったが、抗腫瘍効果を認めなかった。一方で、抗 CD38 抗体と L82 DC ワクチン、CpG の併用治療は腫瘍を有意に退縮させた (Sun et al. Cancers 2021)。

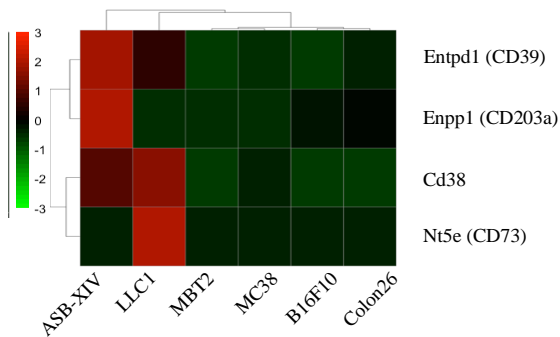


図 2 各種がん細胞株の細胞外アデノシン経路遺伝子の発現

ASB-XIV、LLC1、MBT2、MC38、B16F10、Colon26 細胞株の RNA-Seq を行った。細胞外アデノシン経路に関する遺伝子について、発現量を Z-score に変換しヒートマップで表した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Changbo Sun, Koji Nagaoka, Yukari Kobayashi, Hidewaki Nakagawa, Kazuhiro Kakimi, Jun Nakajima	4. 巻 13
2. 論文標題 Neoantigen Dendritic Cell Vaccination Combined with Anti-CD38 and CpG Elicits Anti-Tumor Immunity against the Immune Checkpoint Therapy-Resistant Murine Lung Cancer Cell Line LLC1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13215508	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 Koji Nagaoka, Changbo Sun, Yukari Kobayashi, Takayuki Kanaseki, Serina Tokita, Toshihiro Komatsu, Kazuhiro Maejima, Junichiro Futami, Sachiyo Nomura, Keiko Udaka, Hidewaki Nakagawa, Toshihiko Torigoe, Kazuhiro Kakimi	4. 巻 14
2. 論文標題 Identification of Neoantigens in Two Murine Gastric Cancer Cell Lines Leading to the Neoantigen-Based Immunotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14010106	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 Pengwen Chen, Wenqian Yang, Koji Nagaoka, George Lo Huang, Takuya Miyazaki, Taehun Hong, Shangwei Li, Kazunori Igarashi, Kazuyoshi Takeda, Kazuhiro Kakimi, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral	4. 巻 10
2. 論文標題 An IL 12 Based Nanocytokine Safely Potentiates Anticancer Immunity through Spatiotemporal Control of Inflammation to Eradicate Advanced Cold Tumors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Science	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） 10.1002/advs.202205139	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 Taisuke Ishii, Imari Mimura, Koji Nagaoka, Akihiro Naito, Takehito Sugawara, Ryohei Kuroda, Daisuke Yamada, Yasuharu Kanki, Haruki Kume, Tetsuo Ushiku, Kazuhiro Kakimi, Tetsuhiro Tanaka, Masaomi Nangaku	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of M2-like macrophages of the injured-kidney cortex on kidney cancer progression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	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） 10.1038/s41420-022-01255-3	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 Changbo Sun, Koji Nagaoka, Yukari Kobayashi, Kazuhiro Maejima, Hidewaki Nakagawa, Jun Nakajima, Kazuhiro Kakimi	4. 巻 152
2. 論文標題 Immunotherapies targeting neoantigens are effective in PD 1 blockade resistant tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1463 ~ 1475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34382	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 Shota Sasagawa, Hiroaki Kato, Koji Nagaoka, Changbo Sun, Motohiro Imano, Takao Sato, Todd A Johnson, Masashi Fujita, Kazuhiro Maejima, Yuki Okawa, Kazuhiro Kakimi, Takushi Yasuda, Hidewaki Nakagawa	4. 巻 3
2. 論文標題 Immuno-genomic profiling of biopsy specimens predicts neoadjuvant chemotherapy response in esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports Medicine	6. 最初と最後の頁 100705 ~ 100705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrm.2022.100705	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 Koji Nagaoka, Masataka Shirai, Kiyomi Taniguchi, Akihiro Hosoi, Changbo Sun, Yukari Kobayashi, Kazuhiro Maejima, Masashi Fujita, Hidewaki Nakagawa, Sachiyo Nomura, Kazuhiro Kakimi	4. 巻 8
2. 論文標題 Deep immunophenotyping at the single-cell level identifies a combination of anti-IL-17 and checkpoint blockade as an effective treatment in a preclinical model of data-guided personalized immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e001358 ~ e001358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2020-001358	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Changbo Sun, Koji Nagaoka, Yukari Kobayashi, Jun Nakajima, Kazuhiro Kakimi.
2. 発表標題 Exploiting tumor neoantigen-targeted immunotherapy in immunologically hot versus cold murine lung cancer models.
3. 学会等名 SITC 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Changbo Sun, Koji Nagaoka, Akihiro Hosoi, Yukari Kobayashi, Jun Nakajima, Kazuhiro Kakimi.
2. 発表標題 Neoantigen vaccine plus CD38 blockade suppress the proliferation of murine cold lung cancer LLC1.
3. 学会等名 AACR2021 VIRTUAL MEETING (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Nagaoka, Changbo Sun, Yukari Kobayashi, Kazuhiro Kakimi.
2. 発表標題 A murine gastric cancer YTN16 model for the rational design of combination immunotherapy.
3. 学会等名 SITC 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡孝治、佐藤寛之、小林由香利、鈴木隆二、垣見和宏
2. 発表標題 Identification of bona fide neoantigen-specific T-cell responses leading to in vivo anti-tumor activity. In vivo 抗腫瘍効果につながる本物のネオアンチゲン特異的 T 細胞の同定.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Changbo Sun, Koji Nagaoka, Yukari Kobayashi, Jun Nakajima, Kazuhiro Kakimi
2. 発表標題 Neoantigen-targeted immunotherapy in T cell-inflamed versus Non-T cell inflamed murine lung cancer models.
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Changbo Sun, Koji Nagaoka, Yukari Kobayashi, Jun Nakajima, Kazuhiro Kakimi.
2. 発表標題 Neoantigen targeted immunotherapy in the murine lung cancer model.
3. 学会等名 第18回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡 孝治、佐藤 寛之、Changbo Sun、細井 亮宏、竹田 和由、鈴木 隆二、垣見 和宏
2. 発表標題 胃がん細胞株YTN16に対するネオアンチゲン 特異的TCR導入T細胞治療の開発
3. 学会等名 第18回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡 孝治、小林 由香利、垣見 和宏
2. 発表標題 胃がん細胞株YTN16の本物のネオアンチゲンの同定と、機械学習によるネオアンチゲン予測モデルの構築
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Changbo Sun, Kazuhiro Nagayama, Koji Nagaoka, Akihiro Hosoi, Jun Nakajima, Kazuhiro Kakimi
2. 発表標題 Neoantigen-based immunotherapy plus CD38 blockade suppress cold lung cancer of the murine model.
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 長岡孝治、金関貴幸、時田芹奈、前嶋和紘、藤田征志、小松利広、孫長博、細井亮宏、宇高恵子、中川英刀、鳥越俊彦、垣見和宏
2. 発表標題 NGSベースのin silico予測および、MHCリガンドーム解析による抗腫瘍効果を認めるネオアンチゲンの同定
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 Koji Nagaoka, Takayuki Kanaseki, Masashi Fujita, Akihiro Hosoi, Yukari Kobayashi, Hidewaki Nakagawa, Toshihiko Torigoe, Kazuhiro Kakimi.
2. 発表標題 Identification of true neoantigen with anti-tumor activity.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koji Nagaoka, Takayuki Kanaseki, Changbo Sun, Akihiro Hosoi, Serina Tokita, Kazuhiro Maejima, Masashi Fujita, Hidewaki Nakagawa, Toshihiko Torigoe, Kazuhiro Kakimi.
2. 発表標題 To identify neoantigens relevant to anti-tumor activity is challenging even with NGS-based prediction combined with MHC ligandome profiling
3. 学会等名 AACR2020 VIRTUAL ANNUALMEETING II (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林由香利、長岡孝治、佐藤靖祥、船内雄生、久保花織、西江敏和、岡本幸子、榎竜嗣、峰野純一、垣見和宏
2. 発表標題 シングルセルRNA-SeqとTCR-Seq解析を用いたネオアンチゲン特異的TCRの同定パイプラインの開発
3. 学会等名 第19回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林由香利、長岡孝治、佐藤靖祥、船内雄生、久保花織、西江敏和、岡本幸子、吉良聡、海江田修至、榎竜嗣、峰野純一、垣見和宏
2. 発表標題 シングルセルTCR-seqとRNA-seqを用いたネオアンチゲン特異的TCRの検出
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sun Changbo, Koji Nagaoka, Yukari Kobayashi, Jun Nakajima, Kazuhiro Kakimi
2. 発表標題 Peptide neoantigen vaccination enhances the therapeutic efficacy of PD-1 blockade in preclinical tumor models.
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長岡孝治、小林由香利、孫長博、前嶋和紘、加藤洋人、石川俊平、中川英刀、垣見和宏
2. 発表標題 MHCテトラマーは腫瘍内ネオアンチゲン特異的CD8+T細胞のうち、ごく一部しか染色することができない
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長岡孝治、小林由香利、孫長博、加藤洋人、石川俊平、中川英刀、垣見和宏
2. 発表標題 MHCテトラマーの検出を逃れたネオアンチゲン特異的ステルスCD8+T細胞のscTCR-Seqによる捕捉
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 孫長博, 長岡孝治, 小林由香利, 中島淳, 垣見和宏
2. 発表標題 Combination of neoantigen vaccination and PD-1 blockade elicit strong tumor regression in murine solid tumor models.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹川翔太, 加藤寛章, 長岡孝治, トッド ジョンソン, 前嶋和紘, 大川裕貴, 垣見和宏, 安田卓司, 中川英刀
2. 発表標題 マルチオミクス機械学習による食道癌の化学療法効果予測因子
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杜婉瑩, 増田寛喜, 長岡孝治, 保田智彦, 久下恒明, 瀬戸泰之, 垣見和宏, 野村幸世
2. 発表標題 免疫能を有するマウスモデルにおける胃癌腹膜播種の免疫チェックポイント阻害剤治療
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林由香利, 長岡孝治, 岡本幸子, 榎竜嗣, 峰野純一, 垣見和宏
2. 発表標題 ネオアンチゲン特異的TCRを予測するパイプラインの樹立
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2022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	垣見 和宏  (Kakimi Kazuhiro)  (80273358)	東京大学・医学部附属病院・特任教授   (12601)	
研究 分担者	金関 貴幸  (Kanaseki Takayuki)  (50531266)	札幌医科大学・医学部・講師   (20101)	

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