

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07280

研究課題名（和文）鼻腔炎症が惹起する髄膜免疫系の活性化と末梢免疫細胞の脳内浸潤を介する脳の免疫応答

研究課題名（英文）Nasal inflammation induced-brain immune responses via meningeal immune activation and peripheral immune cell infiltration

研究代表者

石井 さなえ（Hasegawa-Ishii, Sanae）

杏林大学・保健学部・准教授

研究者番号：40435863

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、鼻腔の炎症がどのような機構で嗅球に伝播されるのかを明らかにすることを目的とした。8週齢の雄マウスの両側鼻腔に細菌の内毒素であるリポ多糖（LPS）を投与した後、髄膜及び嗅球の組織学的解析と遺伝子発現解析を行った。LPS投与12時間以内に髄膜に免疫細胞が集積し炎症性サイトカインの発現が増加した。免疫細胞は嗅球の外側表層に浸潤し炎症性サイトカインを発現した。続いてミクログリアが活性化し抗炎症性サイトカインを発現した。以上より、鼻腔炎症の急性期に髄膜免疫系の活性化と免疫細胞の脳内浸潤が起こり嗅球は炎症性に傾くが、ミクログリアが抗炎症性サイトカインを発現して炎症収束に寄与すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳に浸潤する免疫細胞は末梢血液に由来すると考えられていた。しかし近年、頭蓋骨髄と硬膜を結ぶチャネルが発見され、免疫細胞が頭蓋骨髄から硬膜を經由して脳実質に浸潤することが報告された。鼻腔炎症に起因する免疫細胞の嗅球内浸潤も、頭蓋骨髄に由来する可能性がある。頭蓋骨髄、硬膜、脳実質の相互作用の分子細胞機構を解明する上で、鼻腔炎症モデルは有効だと考える。嗅球の萎縮は、慢性鼻炎だけではなく神経変性疾患や精神疾患、関節リウマチなど多様な疾患で見られるため、こうした疾患に共通の病態形成機序が存在する可能性がある。本研究の成果は、病態形成機序の理解を深め、予防法や治療法の開発につながる基礎的データとなる。

研究成果の概要（英文）：Chronic nasal inflammation induced robust atrophy of the olfactory bulb (OB) in mice. In the present study, we aimed to clear the initial events that occur in the OB after nasal inflammation, focusing on the olfactory nerve fibers and meninges. We administered lipopolysaccharide (LPS) or saline as a control to mice nostrils and analyzed the time course of meninges and OB inflammation using histological and biochemical approaches. Within 12 hours, meningeal immunity was activated and peripheral immune cells transiently infiltrated the lateral surface of the OB, resulting in the pro-inflammatory status in the OB. Resident microglia produced anti-inflammatory cytokines within 24 hours, which may contribute to the recovery of the OB. These could be the initial events leading to OB atrophy.

研究分野：神経免疫学

キーワード：鼻腔炎症 髄膜免疫系 嗅球 サイトカイン ケモカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

空気に含まれるウイルスや細菌、かび、花粉、農薬や殺虫剤の成分などは呼吸とともに鼻腔に入り炎症を惹起する。鼻腔炎症は嗅粘膜の損傷に加えて、慢性化するとうつ病や不安障害といった精神疾患を誘発するが、鼻腔の炎症がどのような経路で脳機能を障害するのか、その分子細胞機構は明らかではない。

脳機能を制御する機構として、近年髄膜免疫系が注目されている。脳を覆う髄膜には通常から多くの末梢免疫細胞が存在し、種々のサイトカインを産生する。髄膜のサイトカインは脳組織微小環境を調節し脳機能を制御する。例えば学習の過程では、髄膜中にT細胞が集積しIL-4を産生することで学習が成立する。また、全身炎症の急性期には髄膜に存在する細胞が種々のサイトカインを産生し、脳組織を炎症性に变化させ一過性にうつ様行動を誘発する。髄膜中にT細胞が集積しIL-10産生を促すことでうつ様行動は消失する。

申請者は、鼻腔にリポ多糖(LPS)を繰り返し投与して作製した、慢性鼻腔炎症モデルマウスの脳を解析してきた。慢性鼻腔炎症は嗅細胞の脱落、嗅球での神経炎症、シナプスの欠損、嗅球の萎縮、嗅皮質でのミクログリアの軽微な活性化をもたらす。鼻腔炎症が嗅覚神経回路に沿って脳組織を損傷する経路が示唆された(図1)。一方、髄膜中にはリンパ管が存在し、髄膜と鼻腔は嗅神経を介して交通することから、鼻腔炎症により髄膜免疫系が活性化するのはないかと着想した。予備実験では、LPSを鼻腔投与した直後に髄膜及び嗅球の外層にCCL2, CXCL1などのケモカインが増加し(図2)、CD45陽性の末梢免疫細胞が嗅球に一過性に浸潤した(図3)。

嗅球のミクログリアはやや遅れて活性化し、2週間後には回復した。以上より、鼻腔炎症は髄膜免疫系の活性化と末梢免疫細胞の脳内浸潤を惹起し、末梢免疫細胞とミクログリアが相互作用することで、脳組織微小環境を変動するのではないかと考えた。

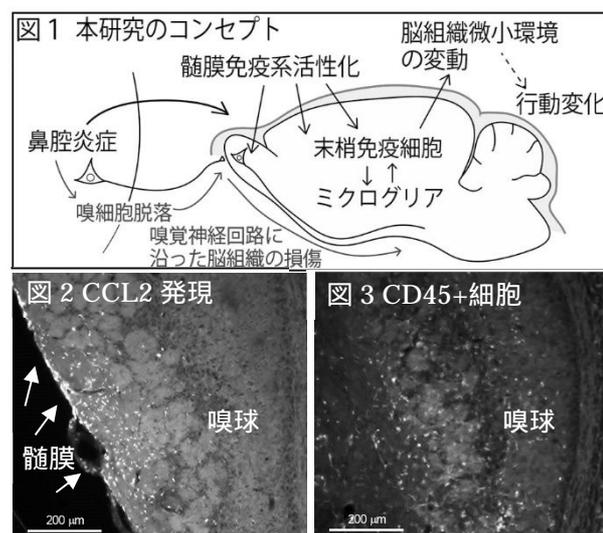
2. 研究の目的

鼻腔の炎症は髄膜免疫系の活性化を誘導し、ケモカインを介した末梢免疫細胞の脳内浸潤を誘導するのではないかと、脳内に浸潤した末梢免疫細胞とミクログリアは相互作用し、脳組織微小環境を変動するのではないかと、という問いを明らかにする。本研究において、具体的には以下の点を明らかにする。

- 1: 髄膜中の末梢免疫細胞のポピュレーション及び髄膜サイトカイン/ケモカイン濃度の、鼻腔炎症急性期における時間変化を明らかにする。
- 1: 鼻腔炎症に起因する末梢免疫細胞の脳への浸潤の時間変化と脳内分布を明らかにする。
- 2: 単球と好中球が脳へ浸潤するケモカインシグナルを明らかにする。
- 1: 鼻腔炎症に起因する脳組織サイトカイン濃度の時間変化を部位ごとに明らかにする。
- 2: ミクログリアの形態及びサイトカイン発現の時間変化を部位ごとに明らかにする。
- 3: 末梢免疫細胞の浸潤を阻害すると脳組織サイトカイン濃度の変化及びミクログリアの活性化が抑制されるかを明らかにする。

3. 研究の方法

実験には8週齢のC57BL/6JmsSlc雄を用いた。イソフルランで麻酔後、両側鼻腔に生理食塩水もしくはLPS(1mg/mL)を10 μ Lずつ投与し、4, 8, 12, 24, 48, 72時間、2週間後にマウスを灌



流固定、頭蓋を脱灰した後、頭蓋ごと包埋し、髄膜・脳を含む凍結切片を作製、免疫染色を行った。また、鼻腔投与 12, 24, 48, 72 時間後に新鮮髄膜及び新鮮脳組織を採取し、RNA を抽出後、サイトカイン、ケモカインの定量的 PCR を行った。さらに、鼻腔投与 12, 24 時間後に髄膜の whole mount を作製し、末梢免疫細胞の免疫染色を行った。さらに、鼻腔投与 24 時間後に新鮮髄膜を採取し、免疫細胞を単離した後、フローサイトメトリーを行った。

また、免疫細胞の脳内浸潤を阻害するため、LPS の鼻腔投与 4 時間後に抗 VLA-4 抗体 (血管内皮細胞と免疫細胞の接着を阻害) 抗 Ly6C 抗体 (単球の活性化を阻害) を腹腔投与し、鼻腔投与 12 時間後にフローサイトメトリーを行った。

4. 研究成果

髄膜免疫系の変化

鼻腔に LPS を投与した 12 時間後に、髄膜では CCL2, CXCL1, IL-1 β , TNF α , IL-6 の発現がコントロールに比べて有意に増加した。TNF α の発現は投与 12 時間後まで、CCL2, CXCL1 の発現は投与 24 時間後まで、IL-1 β の発現は投与 48 時間後まで高かった。抗炎症性サイトカインである、IL-10, TGF β の増加は見られなかった (図 4)。

髄膜の Whole mount を作製し、抗 CCR2 抗体と抗 Ly6G 抗体による免疫染色を行った結果、LPS 群では特に Olfactory sinus に CCR2 陽性細胞 (主に単球) と Ly6G 陽性細胞 (好中球) が集積した (図 5)。これらの結果から、鼻腔炎症急性期に髄膜免疫系が活性化することが示された

図 4 髄膜中のサイトカイン、ケモカインの発現変動

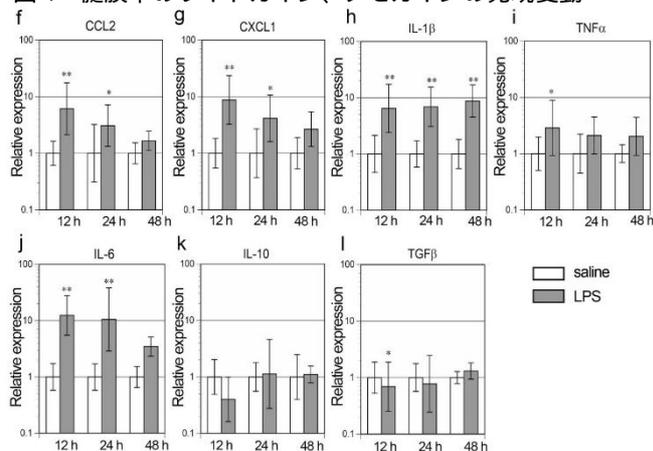
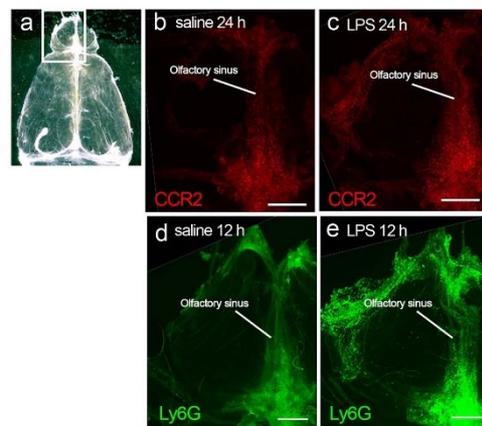


図 5 髄膜中の免疫細胞



鼻腔炎症に起因する末梢免疫細胞の嗅球内浸潤

鼻腔に生理食塩水または LPS を投与した 12, 24, 48, 72 時間後の脳の切片を用いて、免疫染色を行った。通常嗅球には免疫細胞はほとんど存在しないが、LPS 投与後には、特に嗅球の外側表層に多くの免疫細胞が浸潤した。そこで、嗅球を外側、内側、腹側に分け、それぞれの領域において層ごとに面積を測定し、そこに含まれる免疫細胞の数を数え密度を求めた。

その結果、嗅球外側の嗅神経層、糸球体層には LPS 投与後 12 時間後から CCR2 陽性細胞、Ly6G 陽性細胞の密度が高くなり、24 時間後をピークに、48 時間後まで有意に密度が高かった。72 時間後にはコントロールと有意差は見られなかった (図 6, 7)。

CD3e 陽性細胞 (T 細胞)、CD45R 陽性細胞 (B 細胞) においては、LPS 12 時間後には見られなかったが、24 時間後以降に嗅神経層、糸球体層において有意に増加した。

嗅球腹側にも同様のタイムコースで免疫細胞が浸潤したが、嗅球内側にはほとんど浸潤が見られなかった。これらの結果から、鼻腔炎症急性期に、特に嗅球の外側に免疫細胞が浸潤することが示された。

図6 CCR2 陽性細胞の嗅球内浸潤

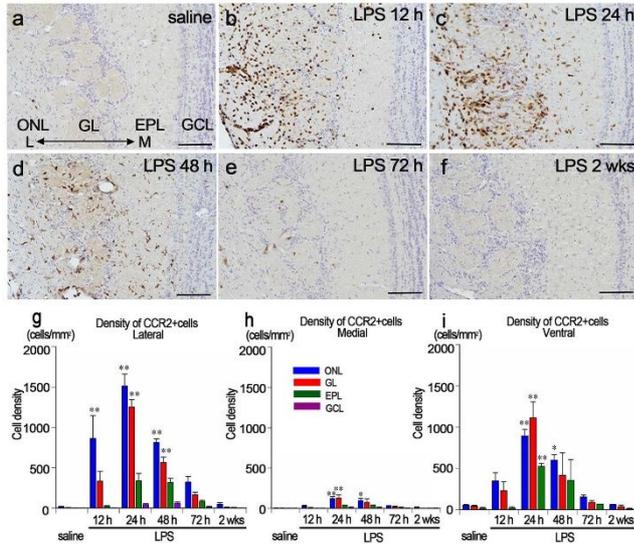
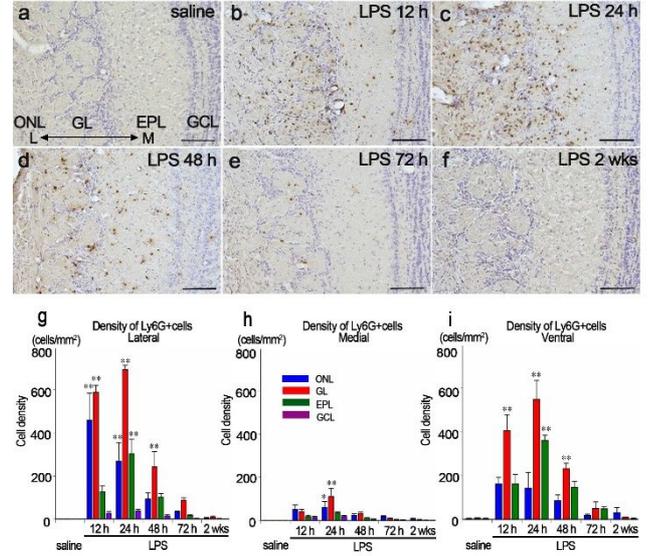


図7 Ly6G 陽性細胞の嗅球内浸潤

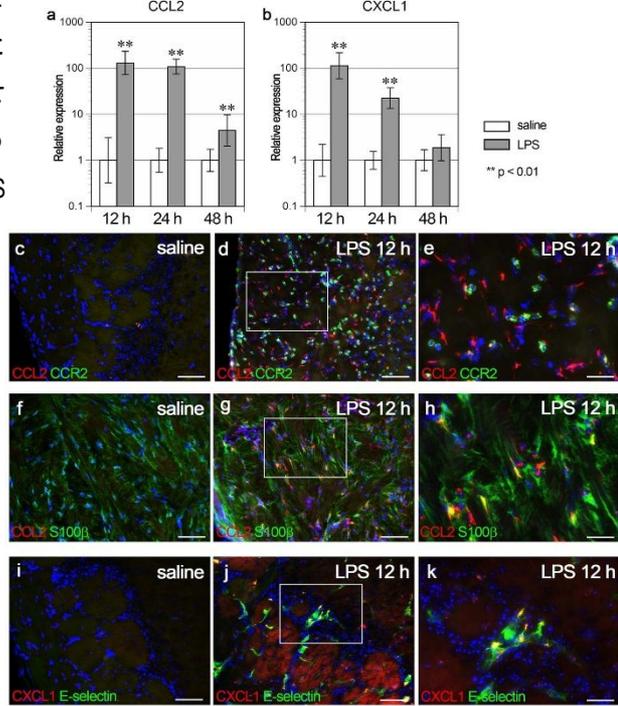


ケモカイン発現と発現細胞

嗅球に免疫細胞が浸潤したことから、これらの免疫細胞を嗅球内に誘引する因子が嗅球に増加しているのではないかと考え、CCR2 陽性細胞を遊走させる CCL2 と、好中球を遊走させる CXCL1 について、嗅球における発現量を定量的 PCR によって調べた。その結果、CCL2、CXCL1 とともに嗅球において、LPS 投与 12 時間後から 24 時間後に有意に増加した。CCL2 は LPS 投与 48 時間後でもまだ有意に高かったが、CXCL1 は 48 時間後にはコントロールと同程度に下がった。

二重免疫染色の結果、CCL2 を発現しているのは、嗅細胞の軸索を取り巻く嗅神経鞘細胞と嗅球に浸潤した CCR2 陽性細胞であった(図 8)。また、CXCL1 を発現しているのは、血管内皮細胞であった(図 8)。

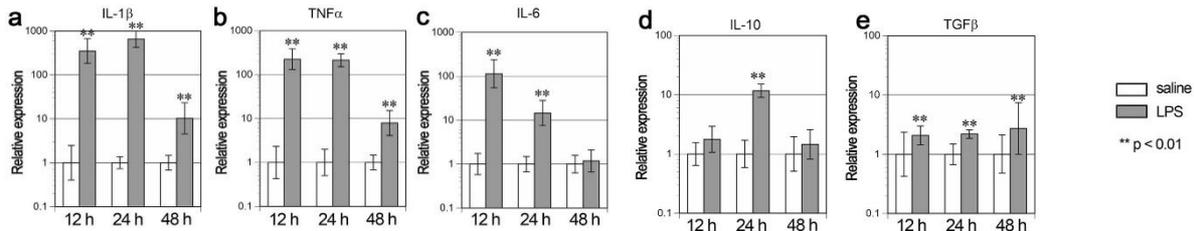
図8 嗅球におけるケモカインの発現



サイトカイン発現と発現細胞

嗅球におけるサイトカイン微小環境を調べるため、炎症性サイトカインである IL-1β、TNFα、IL-6 と、抗炎症性サイトカインである IL-10、TGFβの発現を定量的 PCR で測定した。その結果、IL-1β、TNFαは LPS 投与 12 時間後から 48 時間後までコントロールと比べ優位に高かった。IL-6 は LPS 投与 12, 24 時間後には有意に高かったが、48 時間後にはコントロールと同程度まで低下した。抗炎症性サイトカインである IL-10 は LPS 投与 24 時間後に一過性に有意に増加した。TGFβは 12, 24, 48 時間後において、わずかだが有意に増加した(図 9)。

図9 嗅球におけるサイトカインの発現



ミクログリアの形態変化とサイトカイン発現

脳実質にいるミクログリアを、抗 Iba-1 抗体を用いて免疫染色で同定した。通常ミクログリアは小さい細胞体と繊細な突起を持ち、嗅球内に一様に分布しているが、LPS 投与 24 時間後には嗅球外側の嗅神経層で、48 時間後には嗅神経叢と外網状層で、活性化した形態を示したミクログリアが多数集積した。Iba-1 の発現量を qPCR により調べると、24、48 時間後に有意に増加した(図 10)。

Iba-1 はミクログリア以外に単球やマクロファージも発現することから、上記の結果には浸潤してきた単球も含まれている。そこで、脳実質のミクログリアのみが発現している TMEM119 に対する免疫染色を行った。通常は TMEM119 の発現は非常に弱いですが、LPS 投与 12 時間後から発現が増加し、48 時間後にはマクロファージ様の大きく丸い形態を示すミクログリアが外網状層、僧房細胞層、内網状層のあたりに集積した。LPS 投与 72 時間後にはそのような形態を示すミクログリアは消失した。TMEM119 の発現量を qPCR により調べると、48 時間後に有意に増加した(図 11)。免疫染色の結果、活性化したミクログリアは抗炎症性サイトカインである TGFβ を発現した。この結果は、鼻腔への LPS 投与後、嗅球に免疫細胞が浸潤して炎症性サイトカインを発現するが、脳実質のミクログリアはやや遅れて活性化し、抗炎症性サイトカインを発現して炎症からの回復を促すことが推測された。

図 10 ミクログリアの活性化 (Iba-1)

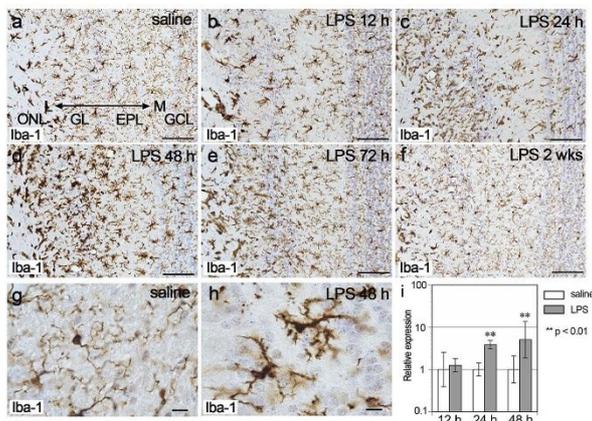
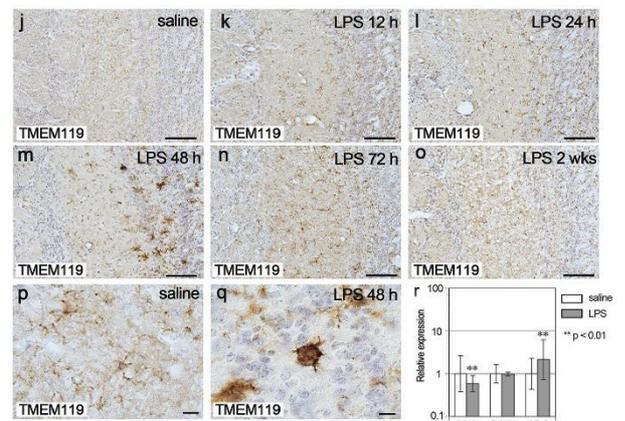


図 11 ミクログリアの活性化 (TMEM119)



免疫細胞の浸潤阻害

鼻腔炎症の急性期に嗅球に浸潤した免疫細胞の機能を明らかにするため、免疫細胞の浸潤を阻害する実験を試みた。鼻腔に LPS を投与した後、4 時間後に抗 VLA-4 抗体及び抗 Ly6C 抗体を腹腔内に投与し、その 8 時間後(鼻腔投与から 12 時間後)に嗅球のフローサイトメトリーを行った。その結果、単球、好中球の嗅球内浸潤は阻害できなかったが、T 細胞の浸潤は半減した(Data not shown)。

参考文献: Asano H, Hasegawa-Ishii S*, Arae K, Obara A, Laumet G, Dantzer R and Shimada

A. Infiltration of peripheral immune cells into the olfactory bulb in a mouse model of acute nasal inflammation. *J Neuroimmunol*. 2022 Jul 15;368:577897.

doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577897.

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 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kishimoto-Urata M, Urata S, Kagoya R, Imamura F, Nagayama S, Reyna RA, Maruyama J, Yamasoba T, Kondo K*, Hasegawa-Ishii S*, Paessler S.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Prolonged and extended impacts of SARS-CoV-2 on the olfactory neurocircuit.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09731-7	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
1. 著者名 Asano H, Hasegawa-Ishii S*, Arae K, Obara A, Laumet G, Dantzer R and Shimada A.	4. 巻 368
2. 論文標題 Infiltration of peripheral immune cells into the olfactory bulb in a mouse model of acute nasal inflammation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol.	6. 最初と最後の頁 577897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2022.577897.	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
1. 著者名 Shimada A, Murata M, Aoyagi S, Asano H, Obara A and Hasegawa-Ishii S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Delayed microglial activation associated with the resolution of neuroinflammation in a mouse model of sublethal endotoxemia-induced systemic inflammation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxicol Rep.	6. 最初と最後の頁 1380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxrep.2022.06.015.	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 Suda T, Hanawa T, Tanaka M, Tanji Y, Miyanaga K, Hasegawa Ishii S, Shirato K, Kizaki T and Matsuda T.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Modification of the immune response by bacteriophages alters methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 15656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-19922-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 石井さなえ、三島由祐子、浅野妃南、大崎敬子	4. 巻 52
2. 論文標題 新生仔の鼻腔炎症に起因する腸内細菌叢の変動と脳組織損傷	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 無菌生物	6. 最初と最後の頁 30-31
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 石井さなえ、浅野妃南、大崎敬子	4. 巻 54
2. 論文標題 鼻腔炎症に起因する脳組織及び腸内細菌叢の変化	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 杏林医学会誌	6. 最初と最後の頁 147-158
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 浅野妃南、三島由祐子、大崎敬子、石井さなえ	4. 巻 53
2. 論文標題 新生仔の鼻腔炎症が腸内細菌叢に及ぼす影響	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 無菌生物	6. 最初と最後の頁 32
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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hasegawa-Ishii S, Asano H, Sim J, Dantzer R, Laumet G.
2. 発表標題 Acute nasal inflammation induces immune cell infiltration in the olfactory bulb of male mice.
3. 学会等名 PsychoNeuroImmunology Research Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shimada A, Settsu R, Obara A, Hasegawa-Ishii S.
2. 発表標題 Reactions of the brain in response to endotoxemia-induced acute systemic inflammation in adult mice.
3. 学会等名 PsychoNeuroImmunology Research Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石井さなえ、小牧すずほ、大崎敬子
2. 発表標題 慢性鼻腔炎症が摂食行動に及ぼす影響
3. 学会等名 杏林医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小牧すずほ、島田厚良、石井さなえ
2. 発表標題 急性期鼻腔炎症による嗅粘膜リンパ管の変化
3. 学会等名 杏林医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今井龍一、石川未来、高野美瑠、高橋なずな、大崎敬子、石井さなえ
2. 発表標題 LPS誘導性の慢性鼻腔炎症マウスと好酸球性慢性鼻腔炎症マウスの腸内細菌の変動
3. 学会等名 杏林医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hasegawa-Ishii S, Komaki S, Osaki T
2. 発表標題 Chronic nasal inflammation during the lactation period induces transient and long-term effects of gut microbiota in mice
3. 学会等名 Mind Body Interface Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小牧すずほ、大崎敬子、石井さなえ
2. 発表標題 授乳期の慢性鼻腔炎症に誘導される腸内細菌叢の一過性及び長期的変動
3. 学会等名 無菌生物ノートバイオロジー学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Sanae Hasegawa-Ishii, Hinami Asano, Yuko Mishima, and Takako Osaki
2. 発表標題 Perturbation of gut microbiota and brain tissue damages caused by neonatal nasal inflammation
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hinami Asano, Atsuyoshi Shimada, Sanae Hasegawa-Ishii
2. 発表標題 Infiltration of peripheral immune cells into the olfactory bulb in a mouse model of acute nasal inflammation
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浦田真次、岸本めぐみ、籠谷領二、石井さなえ、今村文昭、永山晋、近藤健二、Paessler Slobodan、山岨達也
2. 発表標題 SARS-CoV-2感染症による嗅覚系への影響
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井さなえ、浅野妃南、新江賢
2. 発表標題 鼻腔炎症に起因する髄膜免疫系の時空間的変動
3. 学会等名 第51回杏林医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野妃南、島田厚良、石井さなえ
2. 発表標題 鼻炎の急性期に生じる末梢免疫細胞の脳への浸潤
3. 学会等名 第51回杏林医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野妃南、三島由祐子、大崎敬子、石井さなえ
2. 発表標題 新生仔の鼻腔炎症が腸内細菌叢に及ぼす影響
3. 学会等名 第56回無菌生物ノートバイオロジー学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sanae Hasegawa-Ishii, Hinami Asano, and Atsuyoshi Shimada
2. 発表標題 Plastic changes in the brain morphology and microenvironment coupled with nasal inflammation.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野妃南、石井さなえ、島田厚良.
2. 発表標題 鼻腔炎症の急性期における脳の免疫応答.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井さなえ、三島由祐子、浅野妃南、大崎敬子.
2. 発表標題 Impact of chronic nasal inflammation on the brain and gut microbiota.
3. 学会等名 第55回味と匂学会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野妃南、石井さなえ、小原映、島田厚良.
2. 発表標題 鼻腔炎症急性期における脳と末梢の相互作用.
3. 学会等名 第55回味と匂学会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井さなえ、三島由祐子、浅野妃南、大崎敬子.
2. 発表標題 新生仔の鼻腔炎症に起因する腸内細菌叢の形成不全と脳組織損傷.
3. 学会等名 杏林医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野妃南、石井さなえ、小原映、島田厚良. 杏林医学会総会.
2. 発表標題 鼻腔炎症に伴う免疫細胞と脳細胞の相互作用.
3. 学会等名 杏林医学会総会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅井菜美、青山翔太、鈴木南緒、石井さなえ
2. 発表標題 鼻腔炎症に起因する新生仔脳の免疫応答.
3. 学会等名 杏林医学会総会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井さなえ、三島由祐子、浅野妃南、大崎敬子
2. 発表標題 新生仔の鼻腔炎症に起因する腸内細菌叢の変動と脳組織損傷
3. 学会等名 無菌生物ノートバイオロジー学会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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	ミシガン州立大学			
米国	MDアンダーソンがんセンター			
米国	ペンシルベニア州立大学			