

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02782

研究課題名(和文)GVHDにおける多臓器線維化因子IL-26を標的とした抗線維化薬開発の基盤研究

研究課題名(英文)Scientific research on development of anti-fibrotic agent targeting multi-organ profibrotic factor IL-26 in GVHD

研究代表者

大沼 圭(Kei, Ohnuma)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10396872

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：慢性炎症や組織の老化による糖尿病性腎症、動脈硬化性・加齢性腎硬化症、慢性閉塞性肺疾患等の臓器線維化が益々増加する。全身臓器の線維化の制御は再生医療を実現するためにも必要不可欠であり、生活習慣病や希少免疫難病の進展を予防し国民の健康寿命の延伸にも直結する重要な治療標的である。本研究では、従来のマウスモデルでは見逃されていたヒト細胞独自の線維化メカニズムを同定し、IL-26に基づく安全で有効性の高い革新的抗線維化療法を開発する成果を得た。これにより、これまで治療困難であった臓器線維化の画期的な創薬に繋がる。またiPS細胞等の再生医療に対しても適切な臓器再生の場を提供することができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器の線維化は、慢性炎症や加齢による組織の老化と密接な関連があり、臓器線維化は今後益々増加する疾患である。現在、特発性肺線維化に対する抗線維化薬としてビルフェニドンとニンテダニブが薬事承認を受けている。しかし、消化管・皮膚障害、血栓症等の重篤な副作用が出現する。一方、本研究の標的分子IL-26は、線維化カスケードループの最上流に位置するエフェクタ分子という点で画期的な抗線維化薬の創薬シーズであり、われわれは、治療困難であった臓器線維化の独創的な創薬に繋がる成果を得た。国民の健康寿命の延伸と健康格差の縮小に貢献し、またiPS細胞等の再生医療に対しても適切な臓器再生の場を提供することができる。

研究成果の概要(英文)：There are increasing more and more numbers of patients with chronic inflammation-related organ fibrosis disorders including diabetic nephropathy, arteriosclerosis, age-related nephrosclerosis, and chronic obstructive pulmonary diseases. Control of systemic fibrosis is also indispensable in realization of regenerative medicine. Moreover, treatment of organ fibrosis is an important target for extension of healthy life expectancy of the people by preventing deterioration of lifestyle-related diseases and rare intractable immune disorders. In this study, we identified the key mechanisms of organ fibrosis by means of IL-26, a unique cytokine in human, which have been overlooked in murine models. We obtained the promising results in developing a novel antifibrotic agent against intractable organ fibrosis. Our results on a new antifibrotic treatment also possibly provide a proper condition for organ regeneration such as iPS cell-based regenerative therapy.

研究分野：小児科

キーワード：IL-26 慢性GVHD 線維化 造血幹細胞移植

1. 研究開始当初の背景

再生医学の進歩により iPS 細胞等による臓器再生が期待されているが、慢性炎症により線維化が進行した臓器では正常組織細胞が再生する場を失い、臓器の再生は困難とされる。造血幹細胞移植 (HSCT) 後の慢性移植片対宿主病 (GVHD) や全身性強皮症等の希少免疫難病では線維化を阻止する有効な治療がないために皮膚、肺、肝臓、関節の硬化が進行し、患者の生活の質 (Quality of life, QOL) が著しく妨げられている。また、本邦において対応が急がれている糖尿病・高血圧・脂質異常症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 等生活習慣病の罹患臓器には慢性炎症と組織の老化による線維化病変が共通して認められ、臓器線維症である肝硬変、腎不全、肺線維症により 100 万人超の患者が苦しんでいる。したがって、線維化の制御は再生医療を実現するためにも必要不可欠であり、生活習慣病や希少免疫難病の進展を予防し国民の健康寿命の延伸にも直結する重要な治療標的である。そのためには、早期から線維化の進展を防ぐ薬剤や、蓄積した過量のコラーゲンを減少させて正常な臓器機能の回復をもたらすような薬剤の開発が急務である。現在、抗線維化薬としてピルフェニドンとニンテダニブが薬事承認を受けている。しかし、線維化に特異的なカスケード最上流の分子が標的となっていないため、これら薬剤の治療効果には限界があり、また、消化管、肝、皮膚障害等の重篤な副作用が出現しており患者の予後や QOL の改善には至っていない。そこで、応募者は皮膚において新規サイトカイン IL-26 が線維化カスケードループの最上流に位置するエフェクタ分子であることを既に同定していることから、これを踏まえて多臓器にわたる横断的な視点から IL-26 による線維化の詳細な機序を解明することで、臓器線維症を撲滅する安全で効果の高い抗線維化薬を開発できると考えられる。

2. 研究の目的

われわれはこれまで、T 細胞の共刺激分子 CD28 のリガンド caveolin-1 (cav-1) を世界で初めて明らかにし、CD28 とは別経路の T 細胞共刺激分子の活性化メカニズムと抗腫瘍免疫の存在をヒト免疫系において明らかにした。その結果、CD26 共刺激阻害により、アロ抗原に対するアナジの誘導に成功し、アバタセプト (CTLA4-Ig) による CD28 共刺激阻害では完全には抑制できなかった GVHD 等 T 細胞活性化が主因となる炎症反応の完全抑制に成功した。しかし、炎症を抑制しても肺や皮膚の線維化硬化性障害は抑制できなかった。そこで応募者はヒト臍帯血を用いて、全身の皮膚硬化、閉塞性細気管支炎 (BO)・肺線維症、肝の線維化を発症する新しいヒト化慢性炎症モデルマウスを樹立し、線維化組織のヒト遺伝子発現プロファイルを解析したところ、炎症性サイトカイン IL-26 が高発現していることを世界に先駆けて明らかにした。

ところが、IL-26 はマウスに存在しないため疾患モデルが皆無で病態との関連が全く不明な分子であった。そこでわれわれは、ヒト *IL26* トランスジェニック (hIL26Tg) マウスを樹立したところ、IL-26 の受容体 IL20RA/IL-10RB はヒトとマウスで共有されており、マウス細胞でも IL-26 が作用することを見出した。また、IL-26 の生理活性を完全に中和する単クローン抗体 (IL-26mAb) を世界で初めて樹立した。そこで、この IL-26mAb を慢性炎症性皮膚線維化マウスに投与したところ、皮膚線維症を阻止できることを明らかにした。加えて、治療用 mAb と交叉しないエピトープをもつ複数の IL-26mAb を樹立し、コンパニオン診断薬として IL-26 測定用高感度サンドイッチ ELISA を開発し、IL-26mAb 投与によって血清 IL-26 が低下すると皮膚コラーゲン蓄積も有意に抑制されることを明らかにした。これらの結果を踏まえ、IL-26 に基づく多臓器横断的線維化ネットワークを、われわれが樹立したモデルマウスを用いて明らかにし、安全で有効性の高い革新的抗線維化療法を開発する基盤研究を行う。

3. 研究の方法

(1) IL-26 による多臓器線維化の分子メカニズムの解明

① 正常ヒト初代培養細胞を用いた IL-26 による線維化カスケードの解明

われわれはこれまで、IL-26 の標的細胞はその受容体 IL-20RA/IL-10RB を発現しているリンパ球、上皮細胞、血管内皮細胞及び線維芽細胞であり、IL-26 によってこれらの標的細胞が活性化されることを皮膚において明らかにした。この結果を踏まえて、IL-26 による皮膚以外の臓器におけるコラーゲン産生の誘導・維持メカニズムを、まず *in vitro* で解明する。このために、IL-26 受容体を発現している種々の正常ヒト初代培養細胞に遺伝子組換え IL-26 を添加し IL-26 によって活性化される線維化の細胞ネットワークとシグナル経路を多臓器横断的に明らかにする。

② モデル動物を用いた IL-26 による線維化カスケードの解明

上記①で明らかにした IL-26 による多臓器線維化ネットワークループを疾患モデルで実証する。IL-26 はマウスに存在しないため、これまで疾患モデルによる IL-26 と病態の詳細が不明であったが、応募者が樹立した hIL26Tg マウス及びヒト免疫化マウスによりモデル動物での IL-26 の解析が可能となった。そこで、慢性炎症性臓器線維症モデルとして骨髄移植 (BMT) 後慢性 GVHD モデル (hIL26Tg あるいはベクターコントロール Tg マウスの骨髄・脾臓 T 細胞を B10. BR マウスに移植する MHC 完全ミスマッチ BMT モデル、同様にレシピエントが B6D2F1 の MHC マイナーミス

マッチモデル) を利用し、各臓器 (皮膚、肺、肝、腎) の炎症・線維化を病理組織学的に解析する。また、独自に開発した高感度 ELISA で組織や血清の IL-26 レベルを解析する。同様に、ヒト免疫化慢性 GVHD モデルにおいても、GVHD を発症しない T 細胞除去ヒト臍帯血幹細胞のみを移植したヒト免疫化コントロールマウスと比較解析する。

(2) モデル動物による IL-26 を標的とした抗線維化療法の開発

① IL-26 単クローン抗体による抗線維化効果の証明

われわれが樹立した中和抗体 IL-26mAb により多臓器の線維化の制御が可能であることをモデル動物で実証する。このために、上記 (1) と同じ線維化モデル動物 (hIL26Tg→B10. BR 及び hIL26Tg→B6D2F1 同種 BMT 慢性 GVHD モデル、ヒト免疫化慢性 GVHD モデル、hIL26Tg による臓器個別線維化モデル) に対して IL-26mAb を投与する。すなわち、処置前に投与して線維化を予防できることを、また、線維症発症後に投与し線維化を可逆的に制御できることを実証し、予防的投与及び治療的投与における至適な投与量・投与スケジュールを決定する。

② IL-26mAb による免疫系への副作用の検討

一方、IL-26 は炎症性サイトカインであるため、IL-26mAb が免疫学的副作用を誘発すると臨床応用が難しくなる。そこで、IL-26mAb 投与による免疫系への影響を検討するため、上記①の投与マウスにおいて、皮膚、肺、肝、腎に浸潤した免疫細胞及び脾臓リンパ球のサブセットをフローサイトメトリで解析し、また、血清サイトカイン・ケモカインを Bio-Plex マルチ解析システムで測定し、コントロール群との差異を評価する。さらに、抗腫瘍免疫能への影響を調べるため、マウス腫瘍細胞株を上記①の IL-26mAb 投与モデルマウスに移入して、IL-26mAb 投与による抗腫瘍免疫能への影響を評価する。

4. 研究成果

(1) hIL26Tg マウスを樹立して慢性 GVHD の臓器線維症の病態解明を行い、IL-26 は組織線維化の重要分子であることを世界に先駆けてヒト疾患モデルで明らかにした。このとき、皮膚慢性 GVHD 発症患者の血清を解析したところ、皮膚慢性 GVHD の重症化に伴って IL-26 が高値であることをヒト検体においても明らかにした (図 1)。さらに、hIL26Tg マウスを用いた慢性炎症性皮膚線維化モデルにおいて、IL-26 は皮膚組織の FGF 濃度を高めて α -SMA 陽性筋線維芽細胞への形質転換を誘導し、皮膚線維化を促進することが明らかになった (図 2 の*)。すなわち、今まで不明であった IL-26 と疾患との関連を解明し、IL-26 を中心とする線維化カスケードループの分子病態を明らかにした。

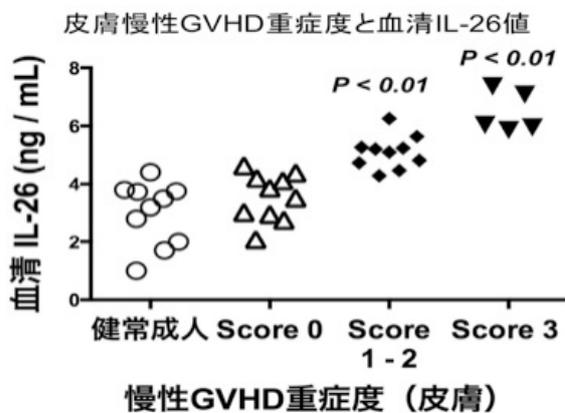


図 1 皮膚慢性 GVHD 患者の血清 IL-26 レベル
同種 HSCT 後の患者血清 IL-26 を測定。慢性皮膚 GVHD の重症度に比例して血清 IL-26 が有意に増加していた。

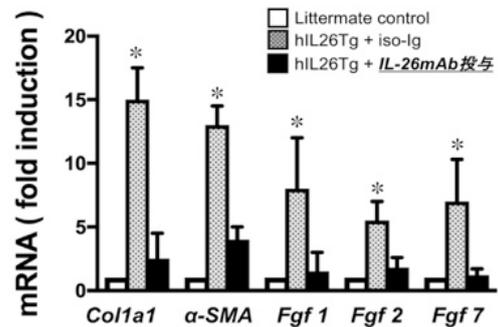


図 2 hIL26Tg 真皮の線維化関連 遺伝子発現
hIL26Tg の慢性皮膚 GVHD モデルマウスの皮膚から真皮を分離して線維化関連 mRNA 発現をリアルタイム PCR で解析。hIL26Tg では有意に増加している (*)。一方、IL-26mAb 投与により、線維化関連遺伝子の発現は抑制される (■)。

(2) IL-26 受容体を発現している種々の正常ヒト初代培養細胞に遺伝子組換え IL-26 を添加し IL-26 によって活性化される線維化の細胞ネットワークとシグナル経路を多臓器横断的に明らかになった (図 3)。正常ヒト初代培養細胞は肺 (肺微小血管内皮細胞、肺線維芽細胞、肺胞上皮細胞)、肝 (類洞細胞、星状細胞、単核細胞)、腎 (腎上皮、糸球体内皮、尿細管上皮細胞) を用いた。

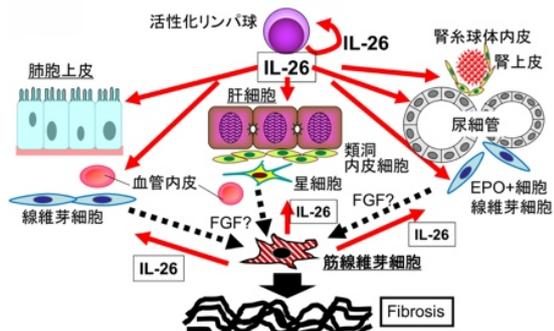


図 3 IL-26 によって活性化される線維化の細胞ネットワーク模式図

(3) われわれが樹立した中和抗体 IL-26mAb により多臓器の線維化の制御が可能であること

をモデル動物で実証するために、線維化モデル動物 (hIL26Tg→B10. BR 及び hIL26Tg→B6D2F1 同種 BMT 慢性 GVHD モデル、ヒト免疫化慢性 GVHD モデル) に対して IL-26mAb を投与した。その結果、処置前に投与して線維化を予防できることを、また、線維症発症後に投与し線維化を可逆的に制御できることを実証した。

(4) 慢性炎症性皮膚線維化マウスに投与したところ、皮膚線維症を阻止できることを組織学的に明らかにした。このとき、治療用 mAb と交叉しないエピトープをもつ複数の IL-26mAb を樹立し、(コンパニオン診断薬として IL-26 測定用高感度サンドイッチ ELISA を開発したが、この測定方法を用いて検討したところ、IL-26mAb 投与によって血清 IL-26 が低下すると皮膚コラーゲン蓄積も有意に抑制されることが明らかになった (図 4)。

以上により、今まで不明であった IL-26 と疾患との関連を解明し、IL-26 を中心とする線維化カスケードループの分子病態を明らかにした。加えて、IL-26 の線維化活性を阻止する IL-26mAb を樹立し、慢性炎症性皮膚線維化モデルで抗線維化効果を示すことが出来た。

(5) IL-26 は炎症性サイトカインであるため、IL-26mAb が免疫学的副作用を誘発すると臨床応用が難しくなる。そこで、IL-26mAb 投与による免疫系への影響を検討するため、上記の投与マウスにおいて、皮膚、肺、肝、腎に浸潤した免疫細胞及び脾臓リンパ球のサブセットをフローサイトメトリで解析し、また、血清サイトカイン・ケモカインを Bio-Plex マルチ解析システムで測定し、コントロール群との差異を評価したところ、IL-26mAb 投与群とコントロール群とでは、免疫細胞及び脾臓リンパ球のサブセット、血清サイトカイン・ケモカインに有意差は認められなかった。また、抗腫瘍免疫能への影響を調べるため、マウス腫瘍細胞株 (肺癌や大腸癌にルシフェラーゼ発現遺伝子を安定的に導入した細胞) を上記の IL-26mAb 投与モデルマウスに移入して、IL-26mAb 投与による抗腫瘍免疫能への影響を評価したところ、コントロール抗体投与群と比較し腫瘍の増殖は有意差を認めなかった。すなわち、IL-26mAb 投与による免疫系への副作用は認めなかった。

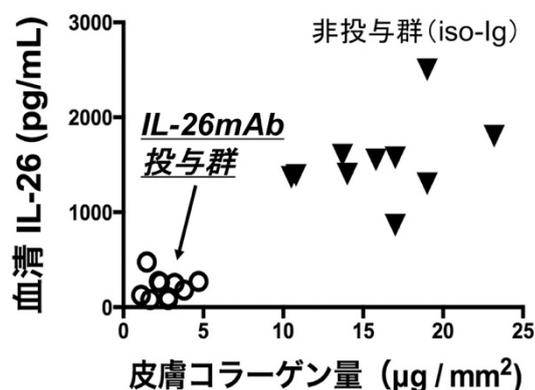


図 4 IL-26mAb による皮膚線維化の抑制

hIL26Tg マウスを用いた慢性皮膚 GVHD モデルマウスにおいて、HSCT 後に IL-26mAb あるいはコントロール抗体を投与した。IL-26mAb 投与群 (○) は、非投与群 (▼) に比して、血清 IL-26 及び皮膚コラーゲン含量ともに有意に低値である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 2. Hatano R, Yamada T, Madokoro H, Otsuka H, Komiya E, Itoh T, Narita Y, Iwata S, Yamazaki H, Matsuoka S, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C.	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of novel monoclonal antibodies with specific binding affinity for denatured human CD26 in formalin-fixed paraffin-embedded and decalcified specimens.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0218330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0218330	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 Itoh T, Hatano R, Komiya E, Otsuka H, Narita Y, Aune TM, Dang NH, Matsuoka S, Naito H, Tominaga M, Takamori K, Morimoto C, Ohnuma K.	4. 巻 139
2. 論文標題 Biological effects of IL-26 on T cell-mediated skin inflammation including psoriasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 878-889
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2018.09.037	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
1. 著者名 Ohnuma K, Hatano R, Dang NH, Morimoto C.	4. 巻 29
2. 論文標題 Rheumatic diseases associated with immune checkpoint inhibitors in cancer immunotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 721-732
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2018.15	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
1. 著者名 Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Okamoto S, Komiya E, Iwata S, Aune TM, Dang NH, Kuwahara-Arai K, Ohnuma K, Morimoto C.	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of novel anti-IL-26 neutralizing monoclonal antibodies for the treatment of inflammatory diseases including psoriasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MAbs	6. 最初と最後の頁 1428-1442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19420862.2019.16	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

1. 著者名 Sato T, Tatekoshi A, Takada K, Iyama S, Kamihara Y, Jawaid P, Rehman MU, Noguchi K, Kondo T, Kajikawa S, Arita K, Wada A, Murakami J, Arai M, Yasuda I, Dang NH, Hatano R, Iwao N, Ohnuma K, Morimoto C.	4. 巻 9
2. 論文標題 DPP8 is a novel therapeutic target for multiple myeloma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 18094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54695-w	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 Hiromura M, Nohtomi K, Mori Y, Kataoka H, Sugano M, Ohnuma K, Kuwata H, Hirano T.	4. 巻 495
2. 論文標題 Caveolin-1, a binding protein of CD26, is essential for the anti-inflammatory effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on human and mouse macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 223-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.11.016	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 Ohnuma K, Hatano R, Komiya E, Otsuka H, Itoh T, Iwao N, Kaneko Y, Yamada T, Dang NH, Morimoto C.	4. 巻 23
2. 論文標題 A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Biosci	6. 最初と最後の頁 1754-1779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2741/4671	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

1. 著者名 Targeting CD26 suppresses proliferation of malignant mesothelioma cell via downmodulation of ubiquitin-specific protease 22	4. 巻 504
2. 論文標題 Okamoto T, Yamazaki H, Hatano R, Yamada T, Kaneko Y, Xu CW, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 491-498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.193	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hating R, Otsuka H, Komiya E, Itoh T, Iwao I, Yamada T, Morimoto C, Ohnuma K.
2. 発表標題 Interleukin-26-targeted therapy for the control of chronic GVHD
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 波多野 良, 大沼 圭, 石井 智徳, 伊藤 匠, 岩田 哲史, 奥村 康, 関川 巖, 森本 幾夫
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスのステロイド減量困難例における CD26陰性T細胞サブセットの増加について
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤 匠, 波多野 良, 大沼 圭, 岩田 哲史, 奥村 康, 森本 幾夫
2. 発表標題 難治性自己免疫疾患における新規炎症性サイトカインIL-26の役割と分子標的療法の開発
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Okamoto T, Hatano R, Nakano K, Yamada T, Yamazaki H, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C, Ohnuma K.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Nova Science Publishers, Inc.	5. 総ページ数 283
3. 書名 Regulation of proliferation of malignant mesothelioma cells by CD26-cyclophilin A molecular complex. In: Advanced in Medicine and Biology.	

1. 著者名 Hating R, Ohnuma K, Yamada T, Okamoto T, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Nova Scientific Publishers	5. 総ページ数 272
3. 書名 THE USE OF THE HUMANIZED ANTI-CD26 MONOCLONAL ANTIBODY YS110 AS A NOVEL TARGETED THERAPY FOR REFRACTORY CANCERS AND IMMUNE DISORDERS	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 免疫チェックポイント阻害剤	発明者 大沼圭、森本幾夫、 波多野良	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-004480	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗CD26抗体と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法	発明者 大沼圭、森本幾夫、 波多野良、金子有太郎	権利者 ワイズ・エー・ シー株式会社、 学校法人順天堂
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-091761	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>順天堂大学大学院 免疫病・がん先端治療学講座 https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/immunity_cancer/ 順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座 https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/immunity_cancer/</p>

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	森本 幾夫 (Morimoto Chikao) (30119028)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授 (32620)	
研究分担者	岩田 哲史 (Iwata Satoshi) (00396871)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師 (32620)	

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	岩尾 恵明 (Iwao Noeriaki) (00309139)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

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	University of Florida	Vanderbilt University		
英国	University of Oxford			