

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02851

研究課題名(和文)クリプトコックス症の内因性再燃発症仮説の動物モデルを用いた検証と免疫機序の解明

研究課題名(英文)Verification of hypothesis for reactivation-induced cryptococcosis and clarification of its immunological mechanism using an animal model

研究代表者

川上 和義 (Kawakami, Kazuyoshi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10253973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：近年、クリプトコックス症は潜在性感染後に免疫不全により内因性再燃すると考えられている。本研究では、クリプトコックスに特異的なT細胞抗原受容体を高発現するトランスジェニックマウスを用いて潜在性感染モデルの作成に成功した。潜在性感染状態では、本真菌が感染した多核巨細胞をともなう肉芽腫が肺内に形成され、TNF- α を発現したマクロファージとともに、MCP-1を発現したB細胞やT細胞が散在性に観察された。本モデルを用いることで、クリプトコックスの潜在性感染から内因性再燃に至る詳細な免疫機序の解明が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、クリプトコックス症は潜在性感染後に免疫不全により内因性再燃すると考えられている。本研究では、我々が樹立した本真菌に特異的なT細胞受容体を高発現するトランスジェニックマウスを用いることで、この重要な臨床的課題へのアプローチを可能とする動物モデルの作成に成功した。さらに、本モデルを用いることで、潜伏感染時にみられる肉芽腫や多核巨細胞の形成・維持における免疫機序の一端を明らかに出来た。今後、より詳細な免疫機序を解明することで、臨床的に重要なクリプトコックス髄膜炎の発症病態の解明に迫ることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Recently, it has been considered that cryptococcosis may be developed by reactivation of latently infected *Cryptococcus neoformans* in lungs. In the present study, we succeeded in establishing a mouse model of latent pulmonary infection with *C. neoformans* using a transgenic mouse expressing T cell receptor for chitin deacetylase 2, which is a major T cell antigen in this fungal pathogen. During the latent infection stage, the granulomatous lesions were developed in lungs, which contained multinucleated giant cells engulfing these fungi, and B cells and T cells expressing MCP-1 as well as macrophages expressing TNF- α were observed in these granulomas. Using this model, the immunological mechanisms for latent infection with *C. neoformans* and its reactivation under immunocompromised conditions will be expected to be unveiled.

研究分野：感染症内科学

キーワード：クリプトコックス 潜伏感染 メモリーT細胞 内因性再燃 免疫機序

1. 研究開始当初の背景

クリプトコックスは厚い莢膜を有する酵母型真菌で、ハトなど鳥類の堆積糞中で増殖し、乾燥して舞い上がった酵母を吸入することで経気道的に感染し肺に病変を形成する。糖尿病、慢性腎不全、血液悪性疾患、エイズ、抗がん剤投与、免疫抑制剤投与、血液透析などにより細胞性免疫が低下すると、血行性に播種性感染し脳髄膜炎を発症することで難治化する(*Clin. Infect. Dis.* 28: 82, 1999)。世界的には結核に次いでエイズ死因の第 2 位を占めるとされる(*Clin. Epidemiol.* 6: 169, 2014)。

クリプトコックスは、莢膜多糖の産生やメラニン層の形成などによりマクロファージの殺菌に対するエスケープ機構を有し、細胞内増殖性を有することが知られている(*Trends Microbiol.* 9: 273-278, 2001)。ラットに経気道感染させると、6 ヶ月あるいは 1 年半経っても肺内で潜伏感染することや、マクロファージ内でクリプトコックスが活発に増殖することが報告されている(*Infect. Immun.* 68: 832-838, 2000)。このようなクリプトコックス感染には、好中球や抗体のみでは十分でなく、細胞性免疫による防御機構がより重要になると考えられている。そのためには、Th1、Th2 免疫応答のバランスの影響が大きく、Th1 優位な状況では肉芽腫による封じ込めによって感染は治癒に向かい、逆に Th2 優位になると肉芽腫が上手く形成できず感染の悪化に至る(*Int. Rev. Immunol.* 21: 423-438, 2002)。

このような微生物と宿主の関係からは結核との類似性が想定される。結核では感染しても多くは不顕性に終わり、潜在性結核 (LTBI: Latent Tuberculosis Infection) として潜伏感染する。その後、免疫不全を契機として内因性再燃により結核を発病する。この過程を免疫学的にみると、初感染後結核菌に特異的なエフェクター T 細胞、Th1 細胞が誘導され、肉芽腫によって感染を封じ込め、その後メモリー T 細胞が誘導・維持され LTBI の状態に至る。この状態が続いた後、種々の原因により免疫が低下しコンプロマイズドホストになると、免疫記憶が破綻することで結核菌が再活性化し内因性再燃に至ると考えられる(*Immunity* 29: 567-577, 2010)。

クリプトコックス症においても内因性再燃を示唆する臨床的事項が報告されていることから(*Pediatrics* 107: e66, 2001; *Clin. Vaccine Immunol.* 14: 1550, 2007; *J. Clin. Microbiol.* 37: 3204, 1999; *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 25: 145, 2004)、結核と同様な発症機序が想定される。クリプトコックスが感染しても不顕性となり潜在性感染 (LCNI: Latent *Cryptococcus neoformans* Infection) に至る。この状態は特異的メモリー応答によって維持されるが、エイズなどにより細胞性免疫不全を来すと、特異的免疫記憶の破綻から内因性再燃し髄膜炎を発症する(図 1)。この仮説を検証するためには、適切な動物モデルの作成が必要となる。

これまでの我々は、マウスを用いることで潜在性感染・内因性再燃モデルの作成に成功している。C57BL/6 マウスの気管内に莢膜を欠損した弱毒株を感染させることで半年に渡り少数ながらクリプトコックスが肺内で検出され、このマウスにデキサメサゾン

を投与し免疫不全を

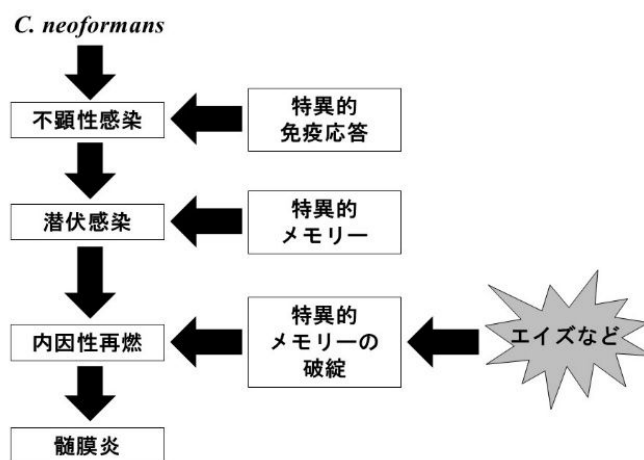


図 1. クリプトコックス髄膜炎の内因性再燃発症 (仮説)

ながらクリプトコックスが肺内で検出され、このマウスにデキサメサゾン

誘導することで肺内菌数の増加が観察された(データ未発表)。このモデルでは、LCNI から免疫不全により内因性再燃が誘導されたものと考えられた。

2. 研究の目的

これまでに開発した LCNI モデルでは、真菌抗原非特異的な T 細胞がほとんどを占めることから、クリプトコックスに特異的な T 細胞免疫応答の解析は容易ではなかった。我々は、本真菌に特異的な T 細胞受容体を発現するトランスジェニックマウス (CnT-II) の作製を試み世界に先駆けて成功している (*J. Immunol.* 205: 686-698, 2020)。そこで、本研究では、CnT-II マウスを用いることで LCNI モデルを作成するとともに、その免疫応答機序について解析を試みることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究に用いたマウス

これまでに我々が作製した、クリプトコックスの主要な T 細胞抗原であるキチンデアセチラーゼ 2 (Cda2) に特異的な抗原受容体を高発現した CnT-II トランスジェニックマウスを用いた。その他の実験では C57BL/6 マウスや CARD9 遺伝子欠損 (KO)、Dectin-1KO、Dectin-2KO、MincleKO マウスを用いた。

(2) クリプトコックスに対する T 細胞免疫応答の解析

C. neoformans として B3501 株 (血清型 D) を用いた。本真菌 10^6 CFU を C57BL/6 マウスまたは CnT-II マウスの気管内に接種することで感染モデルを作成した。感染後経時的に肺内の生真菌数や、サイトカイン産生を ELISA にて調べるとともに、エフェクター T (Teff) 細胞やメモリー T (Tm) 細胞、組織常在性 Tm (Trm) 細胞、そしてこれらの細胞における細胞内 IFN- γ 発現をフローサイトメトリーを用いて解析した。Trm 細胞の解析では、CARD9KO、Dectin-1KO、Dectin-2KO、MincleKO マウスと野生型マウスとの比較解析も行った。また、CnT-II マウスや C57BL/6 マウスから得られた脾細胞をリコンビナント Cda2、あるいは Cda2 内の抗原エピートープを含むオリゴペプチドによって刺激し、増殖反応とともに IFN- γ 産生について、それぞれ MTT アッセイ、ELISA にて解析した。

(3) CnT-II マウスを用いた LCNI モデルの作成

CnT-II マウスの気管内に本真菌 10^6 CFU を接種し、感染後 3 ヶ月まで経時的に肺内の生菌数を解析した。

(4) LCNI モデルにおける肺病理像の解析

CnT-II マウスの気管内に本真菌 10^6 CFU を接種し、感染後 3 ヶ月まで経時的に肺病理標本を作成し、HE 染色、PAS 染色後に病理学的な解析を行った。併せて、F4/80、CD3、B220、TNF- α 、MCP 抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。

(5) LCNI モデルにおける肺内白血球の MCP-1 発現の解析

感染 2 ヶ月後に肺内白血球を採取し、エフェクター T 細胞、メモリー T 細胞、B 細胞など各種細胞における細胞内 MCP-1 発現をフローサイトメトリーにて解析した。

(6) Cda2 特異的 T 細胞受容体に対する抗体の作製

Cda2 特異的 T 細胞受容体が V α 17、V β 1 から構成されることから、それぞれのリコンビナント体を作製し、適切なアジュバントとともにこれらの抗原でウサギを免疫することで、それぞれの可変領域に対する抗血清を作製した。

4. 研究成果

(1) CnT-II マウスの抗原特異的免疫応答性

CnT-II マウスは、クリプトコックスの主要な T 細胞抗原として知られる Cda2 を MHC class II 拘束性に認識する T 細胞ハイブリドーマ P1D6 からクローニングした抗原受容体 α 鎖、 β 鎖の遺伝子を導入したトランスジェニックマウスである。CnT-II マウス由来の脾細胞をリコンビナント Cda2 あるいは抗原エピートープを含むペプチドで刺激すると増殖反応とともに IFN- γ 産生が誘導された。一方、非トランスジェニックマウス由来の脾細胞ではそのような反応はみられず抗原特性が確認された (図 2)。

(2) CnT-II マウスにおける肺クリプトコックス感染の自然経過

CnT-II マウスの肺内にクリプトコックス 10^6 CFU を感染させ、肺内における生菌数と IFN- γ 産生の経時変化を非 Tg マウスと比較検討した。CnT-II マウスでは、IFN- γ 産生や IFN- γ 発現 CD4 陽性エフェクター T 細胞数が有意に増加しており、肺内生菌数も感染 14 日後において非 Tg マウスの 1/100 程度に減少していた。

(3) CnT-II マウスを用いた LCNI モデルの作成

上記(2)の結果から、CnT-II マウスを用いることで LCNI モデルが作成できる可能性が期待された。CnT-II マウスの肺内にクリプトコックス 10^6 CFU を感染させ、3 ヶ月まで経時的な肺内生菌数の変化を解析したところ、1 ヶ月から 3 ヶ月まで 10^3 CFU 程度で一定したクリプトコックスを検出することができ、LCNI モデルの作成に成功したものと考えられた。

(4) LCNI モデルにおける肺病理像の変化

LCNI モデルにおける肺病理像の経時的な変化を調べたところ、感染 1 週目頃から肺胞腔内に組織球およびリンパ球の明らかな集簇が認められた。4 週目頃になると肺胞腔内で単核性炎症細胞による充満像が観察され、多核巨細胞に貪食された菌体が散見されるとともに、その周囲にはリンパ球や菌体を貪食した組織球が多数認められ、明確な肉芽腫の形成が観察された。免疫組織染色では、マクロファージによる TNF- α 産生と、肉芽腫に散在する T 細胞や一部リンパ濾胞を形成する B 細胞からの MCP-1 の発現が観察された。エフェクター T 細胞やメモリー T 細胞、B 細胞における MCP-1 の発現はフローサイトメトリー解析でも認められた。

(5) 感染早期における CARD9 に依存する IFN- γ 発現組織常在性メモリー T 細胞の増加

これまでに我々は、感染 3 日後の早期から Trm 細胞が顕著な増加を示すこと、これらの細胞は細胞内に IFN- γ を発現することを報告してきた。本研究では、感染早期における増加する Trm 細胞の制御機構について、CARD9 とその上流で機能する Dectin-1、Dectin-2、Mincle といった C 型レクチン受容体を欠損するマウスを用いて検討した。CARD9KO マウスでは野生型マウスと比べ感染 3 日後の肺内における IFN- γ 発現 Trm 細胞が顕著に減少したのに対して、Dectin-1KO、Dectin-2KO、MincleKO マウスでは大きな影響はみられなかった。これらの結果から、感染早期における IFN- γ 発現 Trm 細胞の増加は、Dectin-1、Dectin-2、Mincle 以外の何らかの CARD9 上流分子に依存することが示唆された。

(6) LCNI モデルにおける肺内メモリー T 細胞の解析

LCNI モデルの肺内における T 細胞についてフローサイトメトリーを用いて解析したところ、

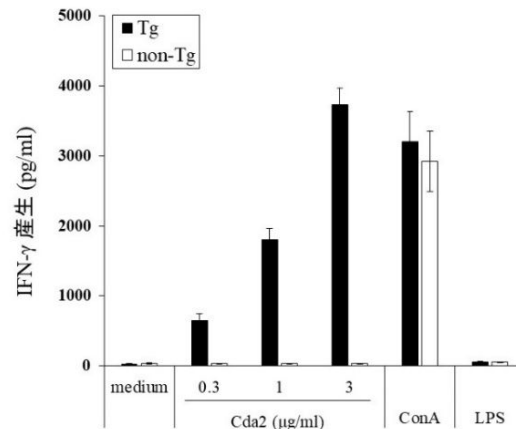


図 2. トランスジェニックマウスの T 細胞による IFN- γ 産生
Tg (トランスジェニック) マウスの T 細胞は、Cda2 を認識し IFN- γ を産生する Th1 細胞に分化した。一方、non-Tg (対照) マウスの T 細胞ではまったく反応がみられなかった。
(ConA 及び LPS は、T 細胞の刺激、非刺激対照として用いた)

感染2ヶ月後の肺内において Teff 細胞のみならずエフェクターTm細胞が非感染マウスと比較して明らかに増加していることを観察した。さらに、これらのT細胞では、細胞内でのIFN- γ の発現が明らかに増加していた。

(7) Cda2 特異的 T 細胞受容体に対する抗体の作製

CnT-II マウスの T 細胞の 90%程度は Cda2 特異的であることが予想されるが、特異的でない T 細胞が一定割合で存在するため、Cda2 特異的 T 細胞受容体を認識する抗体の作製を試みた。Cda2 特異的 T 細胞受容体が V α 17、V β 1 から構成されることから、それぞれの可変領域のリコンビナント体を作製し、これでウサギを免疫することで抗血清を作製した。現在は、得られたそれぞれの抗血清から IgG を精製するとともに蛍光色素での標識を行っているところである。今後は、これらの抗体を用いることで、フローサイトメトリーや免疫組織化学染色により、LCNI 及び免疫低下に伴う内因性再燃における Cda2 特異的な T 細胞免疫応答についてより詳細な解析を行っていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4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 Sato Y, Sato K, Yamamoto H, Kasamatsu J, Miyasaka T, Tanno D, Miyahara A, Kagesawa T, Oniyama A, Kawamura K, Yokoyama R, Kitai Y, Umeki A, Ishizuka S, Takano K, Shiroma R, Nakahata N, Kawakami K, Kanno E, Tanno H, Yamasaki S, Hara H, Ishii K, Kawakami K	4. 巻 88
2. 論文標題 Limited Role of Mincle in the Host Defense against Infection with <i>Cryptococcus deneoformans</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 1~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00400-20	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 Sato K, Yamamoto H, Nomura T, Kasamatsu J, Miyasaka T, Tanno D, Matsumoto I, Kagesawa T, Miyahara A, Zong T, Oniyama A, Kawamura K, Yokoyama R, Kitai Y, Ishizuka S, Kanno E, Tanno H, Suda H, Morita M, Yamamoto M, Iwakura Y, Ishii K, Kawakami K	4. 巻 205
2. 論文標題 Production of IL-17A at Innate Immune Phase Leads to Decreased Th1 Immune Response and Attenuated Host Defense against Infection with <i>Cryptococcus deneoformans</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 686~698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1901238	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 Dobashi-Okuyama K, Kawakami K, Miyasaka T, Sato K, Ishii K, Kawakami K, Masuda C, Suzuki S, Kasamatsu J, Yamamoto H, Tanno D, Kanno E, Tanno H, Kawano T, Takayanagi M, Takahashi T, Ohno I	4. 巻 181
2. 論文標題 Novel Toll-Like Receptor 9 Agonist Derived from <i>Cryptococcus neoformans</i> Attenuates Allergic Inflammation Leading to Asthma Onset in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 651~664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000508535	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 Tanno D, Yokoyama R, Kawamura K, Kitai Y, Yuan X, Ishii K, De Jesus Magdia, Yamamoto H, Sato K, Miyasaka T, Shimura H, Shibata N, Adachi Y, Ohno N, Yamasaki S, Kawakami K	4. 巻 63
2. 論文標題 Dectin 2 mediated signaling triggered by the cell wall polysaccharides of <i>Cryptococcus neoformans</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 500~512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12746	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 川上和義	4. 巻 34
2. 論文標題 深在性真菌症の感染危険因子と病態	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学療法の領域	6. 最初と最後の頁 71-79
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17件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 川上和義
2. 発表標題 真菌免疫学研究の発展と真菌症発症病態の理解
3. 学会等名 第64回日本医真菌学会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠松純, 佐藤光, 北井優貴, 石井恵子, 川上和義
2. 発表標題 グルコシルセラミドを標的としたクリプトコックスワクチン開発のための基礎的検討
3. 学会等名 第64回日本医真菌学会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川上和義
2. 発表標題 感染症研究のすすめ - 免疫学的視点からみた真菌感染症の理解
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤光, 笠松純, 山本秀輝, 石井恵子, 川上和義
2. 発表標題 クリプトコックス感染防御におけるTight junctionタンパク質欠損の影響
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中畑那奈, 梅木彩, 佐藤光, 笠松純, 山本秀輝, 石井恵子, 川上和義
2. 発表標題 クリプトコックス感染の自然免疫時相におけるメモリー、エフェクターT細胞からのIFN- γ 産生
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅木 彩, 笠松 純, 佐藤 光, 白田 薫, 石井恵子, 川上和義
2. 発表標題 クリプトコックス内因性再燃モデルマウスの作成と免疫機序の解析
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato K, Kasamatsu J, Ishii K, Kawakami K
2. 発表標題 Effect of Claudin-18 deficiency on is involved in the host defense to pulmonary infection with Cryptococcus neoformans
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawakami K, Kitai Y, Ishii K, Hara H, Saijo S, Yamasaki S, Iwakura Y
2. 発表標題 Critical role for Dectin-2-mediated signaling in the engulfment of <i>Cryptococcus neoformans</i> by dendritic cells
3. 学会等名 The 17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuan X, Tanno D, Kawamura K, Ishii K, De Jesus M, Yamasaki S, Kawakami K
2. 発表標題 Distinct activation of Dectin-2-mediated signaling by capsular polysaccharides from <i>Cryptococcus neoformans</i> and <i>C. gattii</i>
3. 学会等名 The 17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuyoshi Kawakami
2. 発表標題 Role of C-type lectin receptors in the host defense to infectious pathogens
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Umeki A, Nakahata N, Shinomiya T, Sato K, Kasamatsu J, Ishii K, Hara H, Kawakami K
2. 発表標題 CARD9-dependent accumulation of effector and memory phenotype T cells expressing IFN- γ in the lungs at the early stage after infection with <i>Cryptococcus neoformans</i>
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北井優貴, 平田大実, 石井恵子, 川上和義
2. 発表標題 樹状細胞によるC. neoformans貪食におけるDectin-2の関与とシグナル伝達経路の検討
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 光, 山本秀輝, 石井恵子, 川上和義
2. 発表標題 クリプトコックス感染におけるIL-17Aを介したTh1免疫応答の制御と防御機構への影響
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上和義
2. 発表標題 真菌感染症の発症病態：感染・炎症・アレルギーの視点から
3. 学会等名 第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北井優貴, 平田大実, 石井恵子, 川上和義
2. 発表標題 樹状細胞によるCryptococcus neoformans貪食におけるDectin-2の役割
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kitai Yuki, Hirata Hiromi, Ishii Keiko, Hara Hiromitsu, Saijo Shinobu, Iwakura Yoichiro, Kawakami Kazuyoshi
2. 発表標題 Role of Dectin-2 in actin polymerization and phagocytosis of Cryptococcus neoformans by dendritic cells
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高野和希, 川村琴音, 丹野大樹, 中平絢子, 石井恵子, Magdia De Jesus, Arturo Casadevall, 安達禎之, 大野尚仁, 山崎 晶, 川上和義
2. 発表標題 クリプトコックス莢膜多糖成分によるDect in-2刺激経路の活性化
3. 学会等名 第29回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 川上和義	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 33-40
3. 書名 内科学書 改訂第9版	

1. 著者名 川上和義	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 238-242
3. 書名 呼吸器疾患最新の治療 2019-2020	

1. 著者名 川上和義	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 59-67
3. 書名 臨床呼吸器感染症	

1. 著者名 川上和義	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 534
3. 書名 呼吸器疾患最新の治療2019-2020	

〔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
連携研究者	石井 恵子 (Ishii Keiko) (00291253)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	

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