

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08351

研究課題名(和文) T細胞レセプター遺伝子導入T細胞における細胞内シグナルの増強

研究課題名(英文) Enhancement of Intracellular Signaling in T Cell Receptor-transduced T Cells

研究代表者

寺倉 精太郎 (Terakura, Seitaro)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40625141

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)：TCRとadapter分子(ATAM)を1回の遺伝子導入によりT細胞内に遺伝子導入可能とする新規ベクターの開発を試みた。All-in-oneベクターを用いる方法(1vv法)と先行研究で用いた二つのベクターを用いる方法(2vv法)の比較では、ATAMの発現は約3倍程度2vv法で高かった。作成したTCR-T細胞の機能の比較では、2vv法で作成した方が有意に抗原刺激後の増殖が良好で、刺激後の細胞内シグナルの比較では、2vv法で作成したTCR-Tでは有意にリン酸化Erkおよびp38のシグナルの増強が見られた。TCRよりも3倍以上多くのATAMを遺伝子導入する必要があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

T細胞レセプター遺伝子と新規に開発したアダプター分子を1回の遺伝子導入によりT細胞内に遺伝子導入可能とする新規ベクターの開発を試みた。ひとつのベクターで遺伝子導入する1 virus vector法(1vv法)と二つのウイルスベクターを用いる方法(2 virus vector法, 2vv法)を比較したところ、ウェスタンブロット法でも、フローサイトメトリー法でも2vv法でアダプター分子の発現が約3倍程度高く、2vv法で作成したTCR-Tの方が有意に抗原刺激後の増殖が有利であった。TCRよりも3倍以上多くのアダプター分子を遺伝子導入する必要があることが示された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we attempted to develop a novel vector that enables gene transfer of TCR and adapter molecule (ATAM) into T cells by a single gene transfer. One virus vector method (1vv method) using all-in-one vector and two virus vector (2vv) method using two vectors used in the previous study showed that the expression of ATAM was about 3 times higher in 2vv method. The expression of ATAM was about 3-fold higher in the 2vv method. Comparison of the function of the TCR-T cells generated by the 2vv method showed that the cells generated by the 2vv method proliferated significantly better after antigen stimulation, and the intracellular signals after stimulation showed that the signals of phosphorylated Erk and p38 were significantly enhanced in the TCR-T cells generated by the 2vv method. The results showed that it is necessary to transfer three times more ATAM than TCR.

研究分野：血液学

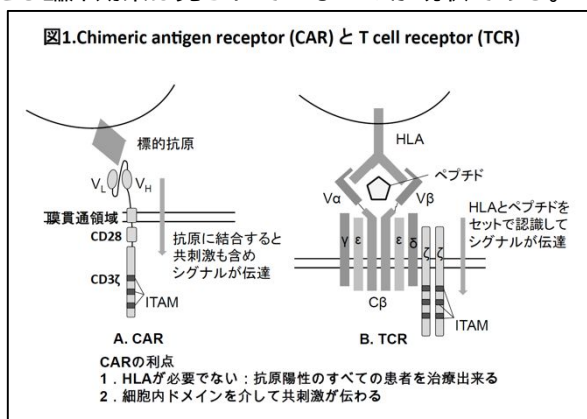
キーワード：遺伝子導入T細胞療法 アダプター分子 Tリンパ球

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

T細胞の抗原特異性を決定しているT細胞レセプター (TCR) は、外来性に遺伝子導入することが可能である。TCRの鎖と鎖を遺伝子導入することでT細胞に対して抗原特異性を付与するものである(図1右)。この手法を用いて近年では腫瘍抗原を特異的に認識するTCRを遺伝子導入し、T細胞に腫瘍を攻撃させるようにするTCR遺伝子導入T (TCR-T)細胞療法が出現した。これまでいくつかの腫瘍特異的抗原を標的として臨床応用が試みられているが、一時的な臨床効果を示すものはあるものの、長期にわたる臨床効果は見られていないのが現状である。

一方で chimeric antigen receptor (CAR) を遺伝子導入したT細胞を用いるCAR-T療法は、CD19に対するCD19CAR-T療法において顕著な効果を上げている(図1左)。CD19CAR-T療法では、細胞内ドメインとしてCD3zetaの他にCD28や4-1BBなどのT細胞活性化に関わる分子の細胞内ドメインが用いられており、CD19CAR-T細胞はCD19と結合するだけで、TCRの伝えるシグナル1がCARの下流のCD3zetaによって伝えられ、また本来共刺激因子が伝えるシグナル2がCD28/4-1BB細胞内ドメインによってT細胞内に伝えられる。これにより



CAR-Tはひとつのシグナルで完全な活性化を得ることが出来る。とくに4-1BBを細胞内ドメインに用いている場合にはヒトの体内でCAR-T細胞は長期に生存し、臨床効果を発揮する。

これらの背景をもとに、我々はすでに抗原特異的T細胞において、アダプター分子だけを遺伝子導入して、その反応を解析した。実際に、ある種のアダプター分子の遺伝子導入によって、抗原刺激後のT細胞増幅・生存が高まることが分かった文献(1)。この報告ではNY-ESO-1 TCRと同時にこのアダプター分子 (artificial T cell activating adapter molecule, ATAMと呼ぶ)を遺伝子導入し、効果を検証したが、TCR-TとATAMを別々に遺伝子導入することは煩雑で、臨床応用は困難であると考えられた。

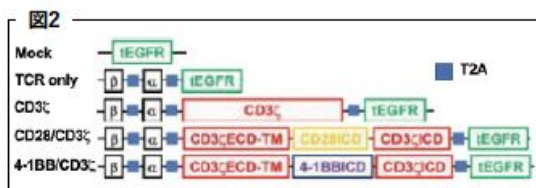
### 2. 研究の目的

本研究において我々は、先行研究の知見をさらに進めてTCRの遺伝子導入と同時にATAM分子の遺伝子導入を行い、その反応を解析する計画を立てた。すなわち本研究の核心的問いは、TCR-Tにおける細胞内シグナル修飾はT細胞機能を強化しうるかである。これを明らかにするために、TCR鎖・鎖と直列に結合したATAM分子、あるいは結合していないATAM分子をそれぞれT細胞に遺伝子導入し、抗原刺激後の細胞増幅・生存、その他のT細胞機能に正の影響を与えるかどうか調べることにした。T細胞の活性化が想定通り得られるのであれば、その構成においてメカニズムを調べる計画であった。

### 3. 研究の方法

#### (1) All-in-one vectorの作成と遺伝子導入効果の測定

TCR only, CD3zeta only, CD28-ATAM, 4-1BB-ATAMとcontrolとして遺伝子導入マーカーのみもの(細胞内ドメインを欠くEGFR, tEGFR)をそれぞれT2A配列で結合したベクターを作成し、ヒト末梢血より単離したTリンパ球に遺伝子導入した。培養開始から1週間の時点でtEGFRを遺伝子導入マーカーとして、細胞を純化して以後の実験に用いた(図2)。



先行研究において4-1BB細胞内ドメインを持つATAMだけが、刺激後の細胞増殖を促す効果があったことから、刺激後の細胞増殖を含むin vitro実験を行って遺伝子導入の効果を測定した。

#### (2) 2 vector法と1 vector法の比較

我々の先行研究においては、4-1BB ATAMとTCRを二つの別々のベクターで遺伝子導入していた。今回我々はTCRとATAMを一つのベクターで遺伝子導入する計画であったが、期待していた抗原刺激後増殖に対する効果が見られなかったため、その理由を検討するため2 vector法で作成したTCR-T細胞と1 vector法で作成したTCR-T細胞の比較を行った。Flow cytometry法およびWestern blotting法にてTCR-T細胞におけるTCRおよびATAMの発現を検討した。また、刺激後細胞増殖における影響を測定した。細胞内シグナルを検討するため、Jurkat-TPR細胞の供与をAustriaの共同研究者から受け、これにTCRを遺伝子導入して刺激後の細胞内リン酸化Erk

およびリン酸化 p38 を染色した。

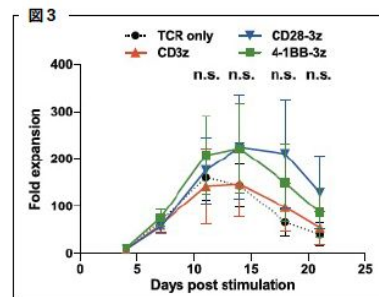
#### 4. 研究成果

##### (1) All-in-one vector の作成と遺伝子導入効果

TCR only, CD3 $\zeta$  only, CD28-ATAM, 4-1BB-ATAM および control として遺伝子導入マーカーのみのもの(細胞内ドメインを欠く EGFR, tEGFR) をそれぞれ T2A 配列で結合したベクターを作成した(図2)。

これらを遺伝子導入して作成した TCR-T 細胞を NY-ESO-1 抗原ペプチドを添加した K562-HLA\*A:0201 細胞で刺激を行ったが、抗原陽性細胞に対する殺細胞効果、サイトカイン産生能、刺激後細胞増殖ともに各群間に有意差は見られなかった(図3)。

すなわち先行研究において示された 4-1BB ATAM 導入 TCR-T 細胞の刺激後細胞増殖の優位性は再現されなかった。

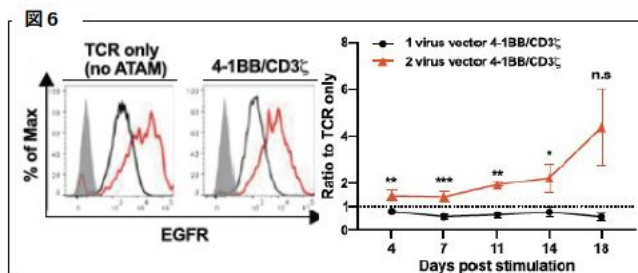
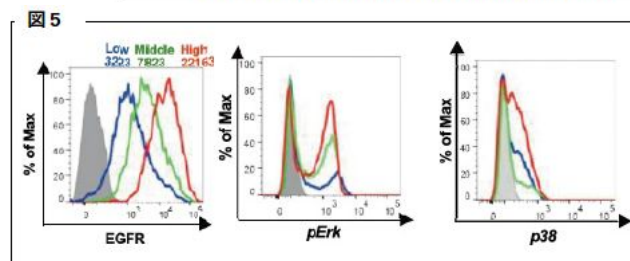
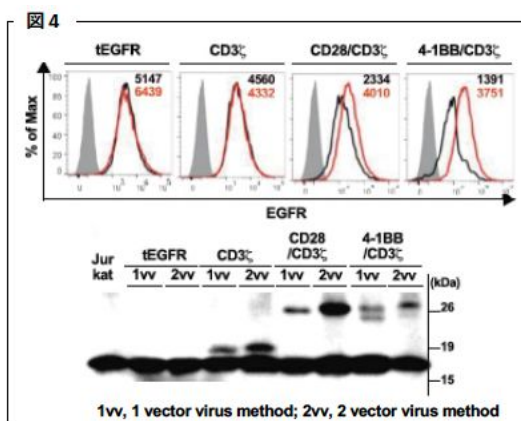


##### (2) 2 vector 法および 1 vector 法で作成した TCR-T 細胞の比較

1 vector 法で作成した TCR-T 細胞と 2 vector 法で作成した TCR-T 細胞を比較検討したところ、TCR の発現割合等に差はなかったが、ATAM の遺伝子導入効率に 3 倍程度の差があることがわかった。1 vector 法では TCR と ATAM がベクターの構造上 1:1 で遺伝子導入されるのに対して 2 vector 法では ATAM の方が約 3 倍多く遺伝子導入されていた(図4)。

Jurkat-TPR 細胞に NY-ESO-1 TCR および ATAM を遺伝子導入し、ATAM の発現量 (tEGFR) の違いによって細胞を分取した。それらの細胞に対して抗原特異的刺激を行って細胞内シグナルを検討したところ、tEGFR 発現量の多い細胞において ERK, p38 とともにリン酸化されている割合が高かった(図5)。

ヒト T リンパ球にそれぞれ 1 vector 法および 2 vector 法で TCR と 4-1BB ATAM を遺伝子導入したところ、やはり 2 vector 法(図6 赤線)の方が ATAM の発現量は多かった。また、これらの細胞に対して抗原刺激を行ったところ、やはり 2 vector 法で作成した TCR-T 細胞において抗原刺激後の細胞増殖が改善していた。すなわち今回我々の行ったようなアダプタータンパクの遺伝子導入による効果を得るためには、TCR よりもアダプター分子の数を 3 倍かそれよりも多く発現させる必要があることがわかった。現在我々は二つの異なるプロモーターで発現制御を受けるベクターを用いてそれぞれ TCR-T と ATAM を発現させる系において、2 vector 法においてみられたような多数の ATAM の発現を得ると同時に 1 回の遺伝子導入にて簡便に TCR-T 作成と ATAM 遺伝子導入を図る系の確立に取り組んでいる。



#### 参考文献

- Miyao K, Terakura S, Okuno S, Julamanee J, Watanabe K, Hamana H, et al. Introduction of Genetically Modified CD3 $\zeta$  Improves Proliferation and Persistence of Antigen-Specific CTLs. *Cancer immunology research*. 2018;6(6):733-44.
- Sakai T, Terakura S, Miyao K, Okuno S, Adachi Y, Umemura K, et al. Artificial T Cell Adaptor Molecule-Transduced TCR-T Cells Demonstrated Improved Proliferation Only When Transduced in a Higher Intensity. *Mol Ther Oncolytics*. 2020;18:613-22.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sakai T, Terakura S, Miyao K, Okuno S, Adachi Y, Umemura K, Julamanee J, Watanabe K, Hamana H, Kishi H, Leitner J, Steinberger P, Nishida T, Murata M, Kiyoi H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Artificial T Cell Adaptor Molecule-Transduced TCR-T Cells Demonstrated Improved Proliferation Only When Transduced in a Higher Intensity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy-Oncolytics	6. 最初と最後の頁 613-622
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.omto.2020.08.014.	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 Kamoshita S, Murata M, Koyama D, Julamanee J, Okuno S, Takagi E, Miyao K, Goto T, Ozawa Y, Miyamura K, Terakura S, Nishida T, Kiyoi H	4. 巻 111
2. 論文標題 Donor single nucleotide polymorphism in ACAT1 affects the incidence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 112-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-019-02739-2	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 Terakura S, Nishida T, Sawa M, Kato T, Miyao K, Ozawa Y, Kohno A, Onishi Y, Fukuhara N, Kasai M, Fujii N, Yokoyama H, Iida H, Kanemura N, Fujieda A, Ago H, Tsutsumi Y, Nakamura F, Yago K, Moriuchi Y, Ota S, Ohashi H, Yanagisawa A, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Miyamura K, Murata M.	4. 巻 26
2. 論文標題 Prospective Phase 2 Study of Umbilical Cord Blood Transplantation in Adult Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant.	6. 最初と最後の頁 139-144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbmt.2019.09.021.	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 Terakura S, Onizuka M, Fukumoto M, Kuwatsuka Y, Kohno A, Ozawa Y, Miyamura K, Inagaki Y, Sawa M, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T, Morishita Y, Murata M; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group.	4. 巻 111
2. 論文標題 Analysis of glutathione S-transferase and cytochrome P450 gene polymorphism in recipients of dose-adjusted busulfan-cyclophosphamide conditioning.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 84-92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-019-02741-8.	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 Terakura S, Nishida T, Sawa M, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Miyamura K, Murata M et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Prospective evaluation of alternative donor from unrelated donor and cord blood in adult acute leukemia and myelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant.	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/s41409-020-0859-8.	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 Miyao Kotaro, Terakura Seitaro, Okuno Shingo, Julamanee Jakrawadee, Watanabe Keisuke, Hamana Hiroshi, Kishi Hiroyuki, Sakemura Reona, Koyama Daisuke, Goto Tatsunori, Nishida Tetsuya, Murata Makoto, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Introduction of Genetically Modified CD3 Improves Proliferation and Persistence of Antigen-Specific CTLs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 733 ~ 744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-17-0538	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 Goto Tatsunori, Murata Makoto, Terakura Seitaro, Nishida Tetsuya, Adachi Yoshiya, Ushijima Yoko, Shimada Kazuyuki, Ishikawa Yuichi, Hayakawa Fumihiko, Nishio Nobuhiro, Nishiwaki Satoshi, Hirakawa Akihiro, Kato Katsuyoshi, Takahashi Yoshiyuki, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 97
2. 論文標題 Phase I study of cord blood transplantation with intrabone marrow injection of mesenchymal stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e0449 ~ e0449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000010449	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 Hattori Hikaru, Ishikawa Yuichi, Kawashima Naomi, Akashi Akimi, Yamaguchi Yohei, Harada Yasuhiko, Hirano Daiki, Adachi Yoshiya, Miyao Kotaro, Ushijima Yoko, Terakura Seitaro, Nishida Tetsuya, Matsushita Tadashi, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of the novel deletion-type PML-RARA mutation associated with the retinoic acid resistance in acute promyelocytic leukemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0204850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0204850	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 Koyama Daisuke, Murata Makoto, Hanajiri Ryo, Akashi Tomohiro, Okuno Shingo, Kamoshita Sonoko, Julamane Jakrawadee, Takagi Erina, Miyao Kotaro, Sakemura Reona, Goto Tatsunori, Terakura Seitaro, Nishida Tetsuya, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Quantitative Assessment of T Cell Clonotypes in Human Acute Graft-versus-Host Disease Tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biology of Blood and Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 417 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2018.10.012	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 Wakamatsu Manabu, Terakura Seitaro, Ohashi Kazuteru, Fukuda Takahiro, Ozawa Yukiyasu, Kanamori Heiwa, Sawa Masashi, Uchida Naoyuki, Ota Shuichi, Matsushita Akiko, Kanda Yoshinobu, Nakamae Hirohisa, Ichinohe Tatsuo, Kato Koji, Murata Makoto, Atsuta Yoshiko, Teshima Takanori	4. 巻 3
2. 論文標題 Impacts of thymoglobulin in patients with acute leukemia in remission undergoing allogeneic HSCT from different donors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 105 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018025643	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9件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 澤 正史, 寺倉精太郎, 西田徹也, 加藤智則, 宮尾康太郎, 小澤幸泰, 河野彰夫, 大西 康, 福原規子, 笠井雅信, 藤井伸治, 横山寿行, 飯田浩充, 兼村信宏, 藤枝敦史, 吾郷浩厚, 堤 豊, 中村文彦, 野吾和宏, 森内幸美, 太田秀一, 大橋春彦, 柳澤昌実, 鈴木律朗, 鋤塚八千代, 熱田由子, 宮村耕一, 村田 誠.
2. 発表標題 成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性に関する研究 (臨床第II相試験)
3. 学会等名 第42回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Goto T, Murata M, Nishida T, Terakura S, Kamoshita S, Ishikawa Y, Ushijima Y, Adachi Y, Kato K, Hirakawa A, Nishiwaki S, Nishio N, Takahashi Y, Kodera Y, Matsushita T, Kiyoi H.
2. 発表標題 Phase I Study of Cord Blood Transplantation with Intra-Bone Marrow Injection of Mesenchymal Stem Cells.
3. 学会等名 The 61th Annual Meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Terakura S, Nishida T, Sawa M, Kato T, Miyao K, Ozawa Y, Goto T, Kohno A, Ozeki K, Onishi Y, Fukuhara N, Fujii N, Yokoyama H, Kasai M, Iida H, Kanemura N, Endo T, Ago H, Onizuka M, Iyama S, Nawa Y, Nakamae M, Nagata Y, Kurahashi S, Tomiya Y, Yanagisawa A, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Miyamura K, Murata M.
2. 発表標題	Prospective Evaluation of Alternative Donor from Unrelated Volunteer Donor and Cord Blood in Adult Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: No Difference between Unrelated Donor and Cord Blood.
3. 学会等名	The 61th Annual Meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	奥野真吾, 寺倉精太郎, Jakrawadee Julamanee, 堺 寿保, 今橋伸彦, 西田徹也, 村田 誠, 清井 仁.
2. 発表標題	CD37抗原に対する新規キメラ遺伝子導入T細胞療法の開発
3. 学会等名	第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Jakrawadee Julamanee, 寺倉精太郎, 宮尾康太郎, 奥野真吾, 鴨下園子, 高木えり奈, 堺寿保, 岡崎翔一郎, 梅村晃史, 小山大輔, 後藤辰徳, 今橋伸彦, 西田徹也, 村田誠, 清井仁
2. 発表標題	The Composite CD79A/CD40 Costimulatory Endodomain Enhances CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Proliferation and Survival
3. 学会等名	The 10th JSH International Symposium 2019
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	若松学, 寺倉精太郎, 大橋一輝, 福田隆浩, 小澤幸泰, 金森平和, 澤正史, 内田直之, 太田秀一, 松下明子, 神田善伸, 中前博久, 一戸辰夫, 加藤剛二, 村田誠, 熱田由子, 豊嶋崇徳
2. 発表標題	Impacts of ATG for conditioning in patients with acute leukemia undergoing allogeneic HSCT across different donors
3. 学会等名	日本造血細胞移植学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 寺倉精太郎
2. 発表標題 同種移植におけるCAR-T細胞療法
3. 学会等名 日本造血細胞移植学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jakrawadee Julamanee, Seitaro Terakura, Kotaro Miyao, Shingo Okuno, Sonoko Kamoshita, Erina Takagi, Toshiyasu Sakai, Shoichiro Okazaki, Daisuke Koyama, Tatsunori Goto, Tetsuya Nishida, Makoto Murata, Hitoshi Kiyoi
2. 発表標題 The CD79A/CD40 composite costimulatory domain enhances CD19 CAR-T cell proliferation and persistence
3. 学会等名 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jakrawadee Julamanee, Seitaro Terakura, Kotaro Miyao, Shingo Okuno, Sonoko Kamoshita, Erina Takagi, Toshiyasu Sakai, Shoichiro Okazaki, Daisuke Koyama, Tatsunori Goto, Tetsuya Nishida, Makoto Murata and Hitoshi Kiyoi
2. 発表標題 4. 新規CD79 A /CD40共刺激ドメインはCD19CAR-T細胞の刺激後増殖と生存を向上させる
3. 学会等名 血液疾患免疫療法学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 CD37特異的キメラ抗原レセプター	発明者 寺倉精太郎、清井仁、奥野真吾	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/ 24974	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 CD37特異的キメラ抗原レセプター	発明者 寺倉精太郎、清井仁、奥野真吾	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-122519	出願年 2018年	国内・外国の別 国内



〔取得〕 計0件

〔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
研究協力者	堺 寿保  (Sakai Toshiyasu)	名古屋大学・大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学・大学院生  (13901)	

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