

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：35303

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15226

研究課題名(和文) 肺がん化学療法感受性を獲得するがん免疫微小環境の研究

研究課題名(英文) Tumor immune microenvironment reviving chemotherapy sensitivity in lung cancer

研究代表者

黒瀬 浩史 (KUROSE, KOJI)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：30551139

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)：肺がん局所の免疫微小環境を解析するため、がん性胸水検体を用いて、腫瘍局所浸潤免疫担当細胞、腫瘍細胞の解析をフローサイトメトリー法で行った。2011年1月から2017年3月まで、当院で研究同意を取得した癌性胸水症例45例について、胸水保存検体を用いて後ろ向き解析を実施した。癌性胸水中では、メモリーCD4 T細胞、CTLA-4陽性Treg細胞が多く集積し、腫瘍細胞、マクロファージにおけるPD-L1発現が高く、T細胞の分裂能は抑制されていた。これらの強い免疫抑制環境が免疫療法の効果や予後不良に影響していると考えられ、免疫抑制環境を解除する治療の開発が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌性胸水中にはPD-L1陽性腫瘍細胞やマクロファージが多く存在し、さらにはCTLA-4陽性Tregが浸潤することにより強い免疫抑制環境を形成しており、結果としてT細胞機能が抑制されていることが示唆された。このような免疫抑制状態にある癌性胸水環境に対し、今後免疫チェックポイント分子阻害薬の胸腔内への局所投与や、Tregや抑制性マクロファージに対する治療としての化学療法併用治療が有用となる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：To analyze the immune microenvironment in lung cancer, tumor infiltrating immunocompetent cells and tumor cells in malignant pleural effusion were analyzed by flow cytometry. From January 2011 to March 2017, a retrospective analysis was performed on 45 malignant pleural effusion cases for which research consent was obtained at our hospital. In malignant pleural effusion, many memory CD4 T cells and CTLA-4 positive Treg cells were accumulated, PD-L1 expression in tumor cells and macrophages was high, and T cells proliferation was suppressed. It is considered that these strong immunosuppressive environments affect the poor efficacy and poor prognosis of immunotherapy, and the development of treatments to restore the immunosuppressive environment is needed.

研究分野：免疫腫瘍学

キーワード：癌性胸水

## 1. 研究開始当初の背景

肺がんは難治で、本邦では死亡数は増加の一途を示し、癌死の第1位である。現在、進行期肺がんの治療の中心は、化学療法、分子標的治療、免疫療法(抗PD-1抗体療法)である。分子標的薬は治療対象が一部のドライバー遺伝子変異例に限られ、多くの喫煙関連肺がんでは対象とならない。また、近年注目されている免疫療法は進行期非小細胞肺がんの約20%に明らかな臨床効果を示し、治療効果を予測するバイオマーカーの研究が進行中であるが、一方で効果が得られない80%の患者については化学療法を選択せざるを得ないのが現状である。化学療法は、未治療において約70%と高い奏効率を得られるが完治はまれであり、治療継続により耐性化を引き起こす。化学療法の奏功が得られる機序として、がん免疫微小環境の改変による乗せ効果を認めることが、近年の免疫学的解析により示唆されている。すなわち、化学療法が本来もつ腫瘍細胞への直接傷害効果に加え、がん細胞の傷害によるがん抗原の放出、免疫原性の高い細胞死=Immunogenic cell death(ICD)誘導、制御性T細胞(Treg)や骨髄由来抑制細胞(MDSC)などの抑制性細胞の減少、がん細胞の免疫抑制分子産生の阻害、がん細胞のHLA発現上昇と細胞障害性T細胞(CTL)の感受性亢進、などの機序により、抗腫瘍免疫を賦活化させ、相乗効果を得る可能性がある。がん細胞株を用いたマウスモデルの検討では、白金製剤のオキサリプラチン、アルキル化剤のシクロホスファミド、アントラサイクリン系薬剤のドキソルビシンなどの抗腫瘍効果は、免疫不全マウスよりも、免疫系が正常なマウスの方が治療効果に優れることが報告されている。これらの薬剤は、がん細胞にICDと呼ばれる免疫原性の高い細胞死を誘導し、calreticulin(CRT)分子の細胞表面発現、ATPの細胞外放出、HMGB-1やHSPの放出といった機序で樹状細胞(DC)によるがん細胞の貪食亢進やNLRP3インフラマソーム活性化による炎症反応を惹起し、抗腫瘍免疫を誘導する。

ヒトにおいてもこのような機序が化学療法の効果に影響していると考えられる。しかしながらヒト進行期肺がんにおける腫瘍局所の微小環境と、化学療法の奏功との関連性の知見は、腫瘍組織の確保の困難さもあり限定的である。本研究では、肺がん組織を用い、進行期肺がん局所の免疫微小環境を明らかにする。さらに、近年の免疫療法によるがん局所の免疫状態の改変効果を、治療後の組織を用いて検討し、免疫療法後のがん局所の免疫状態により、化学療法の再感受性が得られるかどうかを検討する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、肺がん免疫微小環境を解析し、予後に影響する因子を同定することで、その後の治療の再感受性を誘導することが可能かどうかを検討する。がん局所の免疫環境の解析は、免疫療法のバイオマーカー探索として世界中で研究が進行中である。しかしながらその多くは腫瘍や免疫担当細胞の単一因子のみを標的としており、これのみで病態や治療効果を予測することは不可能である。われわれは宿主の免疫寛容、腫瘍細胞自身の免疫抑制能、腫瘍局所の免疫活性化・抑制環境を包括的に解析する。現在報告されている多くの検討は免疫染色や遺伝子検査が主であり、ヒトの検体で腫瘍微小環境をFACS解析できる施設は限られている。FACS解析には凝集の問題から新鮮検体を処理する必要がある点から、臨床現場から速やかに研究解析に移行する体制が不可欠である。腫瘍局所のT細胞、制御性T細胞分画、MDSC、DC、腫瘍細胞の絶対数比較、および免疫担当細胞の免疫活性化・抑制性分子解析、腫瘍細胞表面の免疫チェックポイント分子リガンドであるPD-L1などの発現を解析する。

進行期非小細胞肺がんにおいて、化学療法は未だ中心をなす治療法であるが、3rdライン以降の化学療法は、その奏効率の低さにより、治療を継続するか否かは慎重に判断する必要がある。本研究により、化学療法が奏功する肺がん局所の免疫微小環境を同定できれば、化学療法を継続すべき症例の選択が可能となる。さらに免疫療法によるがん局所の免疫状態の改変効果を検討することで、現在混沌としている治療選択(免疫療法と化学療法のいずれを先に選択するか)を明確にするアルゴリズムを作成することが可能となる。

## 3. 研究の方法

肺がん局所の免疫微小環境を解析するため、がん性胸水検体を用いて、腫瘍局所浸潤免疫担当細胞の解析をフローサイトメトリー法で実施し、本研究における解析方法を確立した。胸水中T細胞(CD3, CD4, CD8)制御性T細胞(FoxP3+ Treg)その他の免疫担当細胞の割合および免疫チェックポイント分子、およびリガンドをフローサイトメトリー法で解析した。さらに、探索的項目として、EPCAM陽性細胞を腫瘍細胞とし、PD-L1やGalectin-9といった抑制性分子のフローサイトメトリー解析を試みた。

胸水細胞の解析のため、胸腔穿刺し採取した胸水は凝固防止のためヘパリンを添加して運搬し、研究室にて検体処理を行った。癌性胸水は多量の赤血球分画を含むため、Ficol比重遠心分離を行った(lysis bufferを用いて赤血球破碎を行う方法もあるが、胸水量50-100mlと多く、bufferで破碎する方法は現実的ではなかったため、Ficolによる遠心分離を選択した)。具体的

には、胸水を 50ml 遠心管にて 400g×3min 遠心分離し、上清を捨て、RPMI メディウムを加えて 30ml にし、Ficol 15ml の上にゆっくり重層し、400g×30min 遠心分離を行う。遠心後、スポイトでリンパ球層を回収、RPMI メディウムで wash (400g×3min) し、細胞保存液にて-80 で保存する。Ficol 分離によって、腫瘍細胞は通常顆粒球層に存在することが予想されるが、回収したリンパ球層中の細胞観察にて腫瘍細胞を認めたため、今回リンパ球層の検体を用いて FACS 解析を実施した。(図 1)

●検体採取（胸水と血液）と解析の流れ

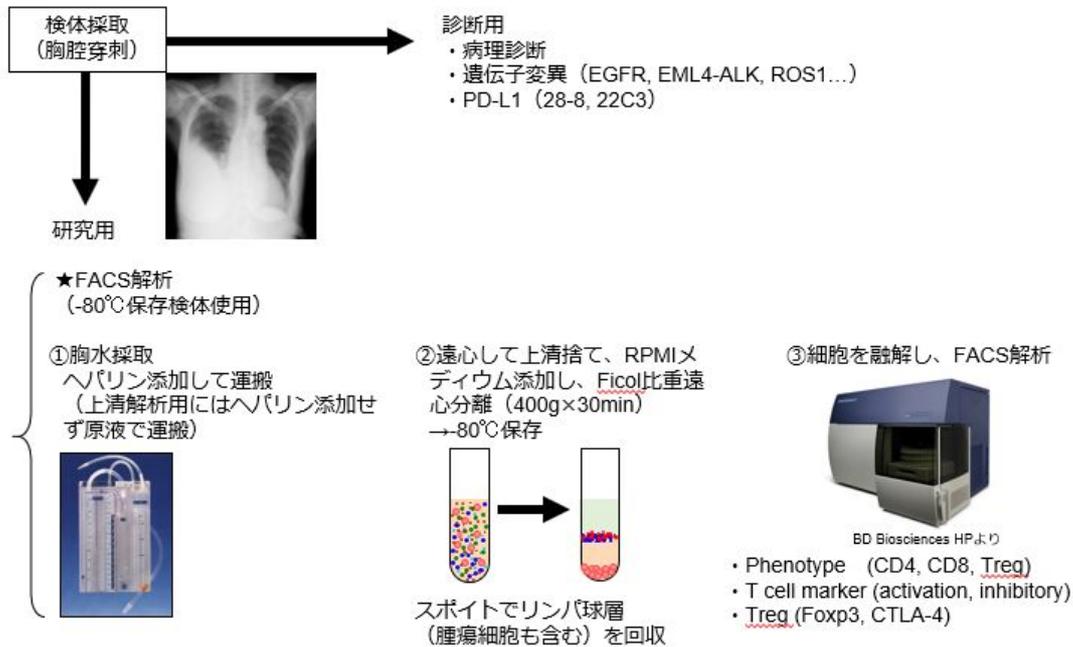


図 1

FACS 解析項目として、胸水中の免疫担当細胞、および腫瘍細胞の解析を行った。免疫担当細胞分画は、FVD (fixable viability dye) にて死細胞染色の後、生細胞にゲートし、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 細胞、CD56<sup>+</sup> NK 細胞、CD3<sup>+</sup>EpCAM<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup> マクロファージとして頻度を解析した。さらに、制御性 T 細胞染色として、CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>Foxp3<sup>hi</sup> Treg を解析した。腫瘍細胞は、同じく生細胞ゲートの後、CD3<sup>+</sup>EpCAM<sup>+</sup>を腫瘍細胞とした。

さらに、各細胞における免疫チェックポイント分子、チェックポイント分子リガンド発現解析として、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 細胞における PD-1、TIM-3 分子、EpCAM<sup>+</sup>腫瘍細胞における PD-L1、Galectin-9 分子、Treg における CTLA-4 分子を染色した。また、細胞分裂能の評価のため、CD3<sup>+</sup> T 細胞における Ki-67 陽性細胞の頻度を解析した。(図 2)

●肺がん悪性胸水症例の局所免疫解析法を示す。

胸水リンパ球、末梢血単核球における免疫解析項目

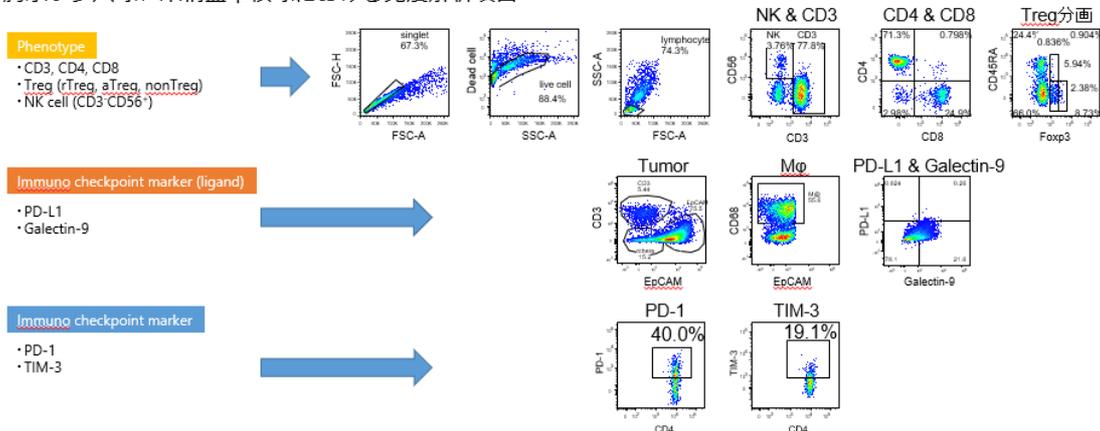


図 2

#### 4. 研究成果

2011年1月から、2017年3月まで、当院で研究同意を取得した癌性胸水症例45例について、胸水保存検体を用いて後ろ向き解析を実施した。

45例の内訳として、男/女 32/13例、平均年齢 71.9歳 (46-93歳)、65歳以上の高齢者は34例 (76%)、ECOG-PS (0/1/2/3/4) 1/29/4/7/4例、非喫煙者 15例 (33%)、既喫煙者 25例 (56%)、現喫煙者 5例 (1%)、腫瘍の組織型は Ad 38例 (84%)、Sq 4例 (9%)、Large cell 1例 (2%)、non-small 2例 (4%)、ドライバー遺伝子変異の内訳は EGFR 変異 15例 (33%)、EML4/ALK 変異 1例 (2%)、陰性 25例 (56%)、不明 4例 (9%)であった。

(下表)

Characteristics	n=45	(続き)	
Sex -no. (M/F)	32 / 13	Disease stage (cStage) -no. (%)	
Age-yr		IIIA/IIIB	6 (13)
Mean±SD	71.9±10.5	IV	39 (87)
Range	46-93	Brain metastasis -no. (%) ※胸水貯留時	
≥65	34 (76)	Yes	4 (9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.0±3.7	No	41 (91)
Performance Status (0 / 1 / 2 / 3 / 4)	1 / 29 / 4 / 7 / 4	Driver-mutation status -no.(%)	
Smoking status -no.(%)		EGFR mutation	15 (33)
Never	15 (33)	EML4-ALK fusion	1 (2)
Former	25 (56)	negative	25 (56)
Current	5 (11)	unknown	4 (9)
Pack-years	33.4±31.9	Prior systemic regimens -no. (%)	
Tumor type -no. (%)		0	31 (69)
Adenocarcinoma	38 (84)	1-2	10 (22)
Squamous cell carcinoma	4 (9)	>3	4 (9)
Large cell carcinoma	1 (2)		
non-small	2 (4)		

末梢血および胸水中の免疫担当細胞分画の比較では、末梢血/胸水の CD3 71.4/79.3%、CD4 69.6/78.9%、CD8 25.5/17.4%であり、胸水中では CD3<sup>+</sup>T 細胞が多く、CD4 優位の結果であった。(図3)

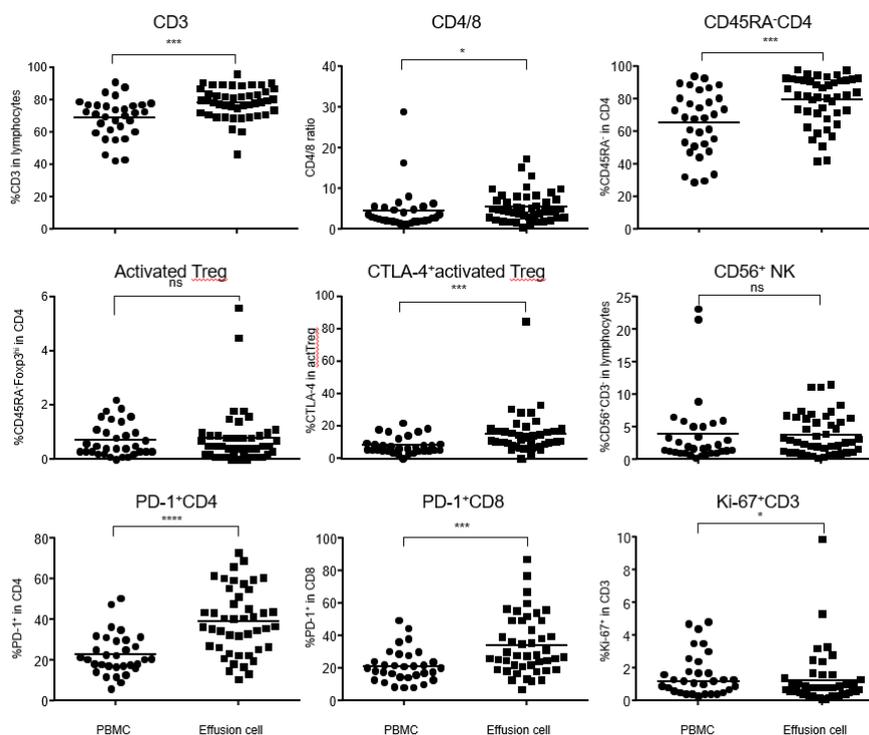


図 3

CD4 T細胞分画では、胸水中 CD45RA<sup>-</sup>メモリー分画が有意に多かった(68.5% vs 82.2%, p<0.01)。Foxp3<sup>hi</sup>活性化Treg分画は胸水で多い傾向があったものの、有意な差は認めなかった(0.45% vs 0.50%, p=0.68)。一方、Foxp3<sup>hi</sup>活性化TregにおけるCTLA-4陽性細胞分画は、胸水で有意に多かった(6.3% vs 11.1%, p<0.01)。CD8 T細胞分画では、PD-1陽性細胞が末梢血より胸水で有意に多かった(20% vs 27.7%, p<0.01)。一方、TIM-3陽性細胞分画に差は認めなかった(7.5% vs 6.9%, p=0.65)。CD3細胞における細胞分裂能の評価として、Ki-67陽性細胞を解析したところ、胸水で有意に低かった(1.2% vs 0.7%, p=0.03)。(図3)

胸水中免疫担当細胞の比較では、PD-1陽性CD8 T細胞と活性化Treg分画は正の相関関係を認め( $r^2=0.19$ ,  $p=0.016$ )。癌性胸膜炎の局所ではPD-1陽性CD8 T細胞が多く存在し、PD-1陽性細胞分画が多いほど活性化Treg分画も多く誘導されていた。(図4左)

腫瘍細胞表面の免疫チェックポイント分子リガンドPD-L1発現と免疫担当細胞を解析したところ、腫瘍細胞(EpCAM陽性)と胸水中マクロファージにおけるPD-L1発現は正の相関関係を認めた( $r^2=0.47$ ,  $p<0.01$ )。胸水中の免疫抑制状態は、腫瘍細胞のみならず胸水マクロファージによる免疫抑制も強く関連していることを示唆するデータであった。(図4中)

さらに、腫瘍細胞のPD-L1発現とPD-1陽性CD8 T細胞にも正の相関関係を認め( $r^2=0.14$ ,  $p=0.011$ )。活性化エフェクターCD8 T細胞が多く存在する胸水では、腫瘍におけるPD-L1発現が上昇していることが明らかとなった。(図4右)

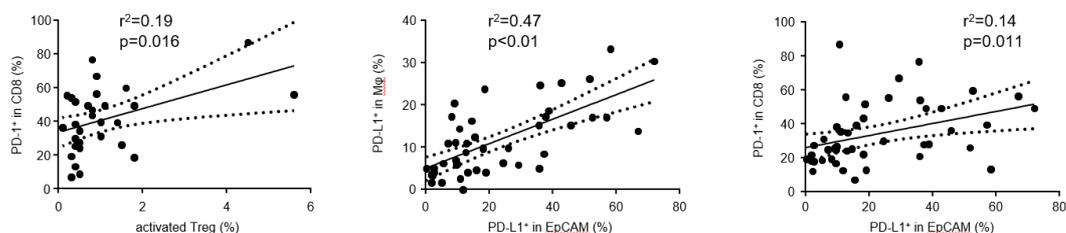


図4

以上の結果をまとめると、悪性胸水患者45例において、末梢血単核球と胸水中リンパ球の比較で、胸水ではCD3<sup>+</sup>T細胞の割合が高く、CD4/8比が有意に上昇していた。今までの報告と異なりFoxP3<sup>+</sup>Tregの増加は認めなかったが、CTLA-4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Tregは増加していた。また、T細胞上のPD-1発現が著明に上昇し、一方で増殖マーカーであるKi-67<sup>+</sup>CD3は有意に低下していた。また、腫瘍細胞、あるいはマクロファージにおけるPD-L1発現とCD8<sup>+</sup>T細胞、活性化Tregの関連性の検討により、腫瘍細胞とマクロファージのPD-L1発現は強い正の相関を認め、PD-L1発現が高いほどPD-1陽性CD8が多く、活性化Tregも多い傾向にあった。

これらの結果より、癌性胸水中にはPD-L1陽性腫瘍細胞やマクロファージが多く存在し、さらにはCTLA-4陽性Tregが浸潤することにより強い免疫抑制環境を形成しており、結果としてT細胞機能が抑制されていることが示唆された。

癌性胸水において制御性T細胞が浸潤し、免疫抑制環境を形成している。我々は、以前胸水中のIL-6により末梢血Tregが誘導され、IL-8によって腫瘍局所にTregが遊走することを報告した(Eikawa, et al. J Immunol. 2010)。さらに、活性化TregにケモカインレセプターCCR4が高発現し、また、腫瘍組織あるいは癌性胸水においてCCL22/MDC(CCR4リガンド)が局所で高発現していることも報告し(Kurose, et al. J Thorac Oncol. 2015)。腫瘍局所におけるTreg浸潤の機序を明らかにしてきた。今回の癌性胸水の解析により、多数例において腫瘍局所でCD8 T細胞浸潤やメモリーCD4 T細胞を認めるにも関わらず、腫瘍や局所のマクロファージ、Tregによって形成される免疫抑制環境によって、T細胞が抑制を受けている可能性が明らかとなった。

近年、癌性胸水を合併している症例では、免疫チェックポイント分子阻害薬の効果が期待できず、予後不良であることが報告されている(Epaillard, et al. Lung Cancer. 2021)。その原因として、胸腔内は免疫チェックポイント阻害薬が浸透し、効果を発現が制限される生理的バリアとして機能している点や、がん性胸膜炎による局所の炎症状態、NLR比の上昇といった因子が予後不良に影響している可能性が考えられる。また、胸水局所の免疫微小環境中には、抗腫瘍免疫担当細胞や液性因子が存在し、抗原特異的T細胞を誘導可能な腫瘍由来のエクソソームが存在しているにも関わらず、胸水中は免疫学的に“cold”状態となっていることが示唆されている(Fabrice Andre, et al. Lancet. 2002)。胸水中には制御性T細胞が集積し、Th1, 2, 9, 17による免疫応答を抑制し、腫瘍細胞の増殖進展を促進することが示唆されており、今回我々が明らかにしたCTLA-4<sup>+</sup>制御性T細胞の集積もこれに一致する結果であった。さらに、腫瘍細胞のみならず、胸水内マクロファージも同様にPD-L1を多く発現している環境であることが明らかとなった。このような免疫抑制状態にある癌性胸水環境に対し、免疫チェックポイント分子阻害薬の胸腔内への局所投与や、Tregや抑制性マクロファージに対する治療としての化学療法併用治療が有用となる可能性が期待される。今後さらなる症例集積による局所の免疫応答解析と、胸水症例に対する臨床試験の開発が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ohue Yoshihiro, Kurose Koji, Karasaki Takahiro, Isobe Midori, Yamaoka Takaaki, Futami Junichiro, Irei Isao, Masuda Takeshi, Fukuda Masaaki, Kinoshita Akitoshi, Matsushita Hirokazu, Shimizu Katsuhiko, Nakata Masao, Hattori Noboru, Yamaguchi Hiroyuki, Fukuda Minoru, Nozawa Ryohei, Kakimi Kazuhiro, Oka Mikio	4. 巻 14
2. 論文標題 Serum Antibody Against NY-ESO-1 and XAGE1 Antigens Potentially Predicts Clinical Responses to Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy in NSCLC	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 2071 ~ 2083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2019.08.008	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 Sakai Yumiko, Kurose Koji, Sakaeda Kanako, Abo Hiroataka, Atarashi Yusuke, Ide Nobuyuki, Sato Toshiyuki, Kanda Eiichiro, Fukuda Minoru, Oga Toru, Noda Kenta, Oka Mikio	4. 巻 519
2. 論文標題 A novel automated immunoassay for serum NY-ESO-1 and XAGE1 antibodies in combinatory prediction of response to anti-programmed cell death-1 therapy in non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 51 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2021.04.008	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 Katoh S, Matsumoto N, Tanaka H, Yasokawa N, Kittaka M, Kurose K, Abe M, Yoshioka D, Shirai R, Nakazato M, Kobashi Y.	4. 巻 38
2. 論文標題 Elevated levels of periostin and TGF- $\beta$ 1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic eosinophilic pneumonia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12932/AP-111018-0414	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8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 黒瀬浩史、大植祥弘、唐崎隆弘、福田正明、木下明敏、益田武、服部登、清水克彦、中田昌男、山岡誉明、二見淳一郎、山口博之、福田実、垣見和宏、岡三喜男
2. 発表標題 非小細胞肺がんの免疫チェックポイント療法の効果を予測およびモニタリングする新規バイオマーカーの開発
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒瀬浩史、大植祥弘、頼住昇、田中仁美、八十川直哉、橘高誠、阿部公亮、吉岡大介、加藤茂樹、小橋吉博、小賀徹、岡三喜男
2. 発表標題 肺腺癌患者に対するXAGE1長鎖ペプチドを用いたワクチン治療の安全性と免疫原性に関する試験（第I相臨床試験）
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒瀬浩史、大植祥弘、頼住昇、田中仁美、八十川直哉、阿部公亮、吉岡大介、小賀徹、岡三喜男
2. 発表標題 肺腺癌患者に対するXAGE1長鎖ペプチドを用いたワクチン治療の安全性と免疫原性に関する試験（第I相臨床試験）
3. 学会等名 第17回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koji Kurose, Yoshihiro Ohue, Takahiro Karasaki, Junichiro Futami, Isao Irei, Takeshi Masuda, Masaaki Fukuda, Akitoshi Kinoshita, Hirokazu Matsushita, Katsuhiko Shimizu, Hiroyuki Yamaguchi, Minoru Fukuda, Kazuhiro Kakimi, and Mikio Oka
2. 発表標題 Serum antibody against NY-ESO-1 and XAGE1 predicts clinical responses to anti-PD-1 therapy in non-small-cell lung cancer
3. 学会等名 Fourth CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒瀬浩史、大植祥弘、唐崎隆弘、益田武、松下博和、山口博之、福田実、垣見和宏、岡三喜男
2. 発表標題 Serum Antibody against NY-ESO-1 and XAGE1 Predicts Clinical Responses
3. 学会等名 第16回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒瀬浩史, 山岡誉明, 福田実, 福田正明, 木下明敏, 益田武, 服部登, 清水克彦, 中田昌男, 竹本真之輔, 山口博之, 迎寛, 小賀徹, 岡三喜男
2. 発表標題 非小細胞肺がんの抗PD-1抗体療法の効果をモニタリングする血清バイオマーカー
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒瀬浩史, 大植祥弘, 唐崎隆弘, 福田正明, 木下明敏, 益田武, 服部登, 清水克彦, 中田昌男, 竹本真之輔, 山口博之, 福田実, 迎寛, 小賀徹, 岡三喜男
2. 発表標題 非小細胞肺がんの抗PD-L1療法の効果を予測およびモニタリングするバイオマーカー検査薬の開発
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒瀬浩史, 大植祥弘, 鈴木進, 磯辺みどり, 加藤茂樹, 白井亮, 八十川直哉, 橋高誠, 阿部公亮, 小橋吉博, 岡三喜男
2. 発表標題 肺癌におけるモガムリズマム投与後化学療法の再感受性獲得
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018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
研究協力者	大植 祥弘  (Ohue Yoshihiro)  (70435014)	川崎医科大学・呼吸器内科学・客員研究員   (35303)	

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
研究協力者	磯辺 みどり  (Isobe Midori)	川崎医科大学・呼吸器内科学・実験補助員  (35303)	
研究協力者	山岡 誉明  (Yamaoka Takaaki)	川崎医科大学・呼吸器内科学・実験補助員  (35303)	
研究協力者	岡 三喜男  (Oka Mikio)  (40223995)	川崎医科大学・免疫腫瘍学・特任教授  (35303)	

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