

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2019～2021

課題番号：18KK0433

研究課題名（和文）がん幹細胞制御性高分子ハイドロゲルによる新しいがん治療戦略の開発

研究課題名（英文）Polymer hydrogel-based development of new therapeutic strategies targeting cancer stem cells

研究代表者

梶 康一（Tabu, Kouichi）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・講師

研究者番号：10466469

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000円

渡航期間： 2ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究は高分子化学分野の先駆的第一人者英国エジンバラ大学Mark Bradley教授との国際的且つ学際的な共同研究を推進し、最先端の化学技術「生体光重合」を日本のがん研究へと導入することができた。一連の成果から、がん幹細胞の低分子耐性を克服し微小環境の多面的制御を実現し得る次世代創薬ツールとして、合成ポリマーの有用性が示唆された。またモノマー投与後の局所放射線照射により脳（腫瘍）内でポリマー化（抗がん剤化）を行うことで血液脳関門や全身性の副作用を克服し得る革新的がん根治コンセプト「放射線重合療法」を確立、その実現へ向けた「ポリマー・ハイドロゲル創薬基盤」の構築を果たした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

合成ポリマーは理論上無限のライブラリー構築と生体透過光による重合が可能であることから、生体時空間の薬理構成的な解明に直結する新しい光薬理学手法として、学術的な波及効果は高い。また、抗体等の天然高分子と異なり、安価で大量製造が可能でロット間の差も少ないことから、経済負担等の面において副次的なメリットが期待され、核酸・抗体に続く次世代の高分子創薬シーズとして社会に与えるインパクトは高い。放射線重合は、脳腫瘍等あらゆる中枢神経系疾患に高分子治療の道を拓くほか、放射線耐性を化学療法がカバーする夢のハイブリッド治療法として今後のがん創薬・医療体系に破壊的な変革をもたらすと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Our international and multidisciplinary collaborative research with Professor Mark Bradley (Edinburgh University, UK) by combining cancer stem cell (CSC) biology with polymer chemistry has succeeded to introduce synthetic polymers and their photo-polymerization technique as innovative drug/therapy modalities, which lead to establish not only a new therapeutic concept "radio-polymerization hybrid therapy", but also a new discovery system of polymer multi-target drugs, potentially enabling us to overcome the high resistance of CSCs to cell-permeable small-molecule drugs, the complex molecular network of CSC niche, the blood-brain barrier and systemic side-effects in intractable cancers including glioma.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：がん幹細胞 合成ポリマー 異分野融合 国際共同研究 高分子創薬 光薬理 放射線重合 ハイブリッド治療法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

微小環境はがんの適応産物であるとのコンセプトの下、2017年度より実施中であった本事業の基課題(基盤研究(C))では、グリオーマのがん幹細胞が鉄欠乏応答性に単球・マクロファージ(M)を誘導し鉄を補給するという、興味深い微小環境(ニッチ)形成機構を明らかにしてきた。また、そのような「ニッチ構築がん幹細胞」の可視化細胞モデルをゲノム編集により作製し、それらが現行のグリオーマ第一選択薬テモゾロミド(TMZ)に高い耐性を示す重要な再発源であることを明らかにした。しかし、がん幹細胞は高い異物排出能とDNA修復能により細胞内標的型の低分子薬に耐性が高く、またその一方で術後残存・再発に寄与する浸潤領域は血液脳関門の影響により高分子の適応が難しく、グリオーマ根治へ向けた創薬・治療開発のハードルは極めて高い状況にあった。

2. 研究の目的

2010年再生医療分野において幹細胞機能性の合成ポリマー(高分子化合物)の存在が報告されて以降(引用文献1)その研究・医療への応用が期待されている。研究代表者らも2011年より高分子化学分野の先駆的第一人者である英国エジンバラ大学 Mark Bradley 教授(研究室HP: <http://www.combichem.co.uk/>)との緊密な国際連携を進め、多種合成ポリマーライブラリーを用いた機能性高分子の網羅的探索系「ポリマー-microarray」の解析技術を確認してきた(引用文献2)。本研究はこれまでにない新たながん創薬・治療モダリティの開拓を目指して、この国際的かつ学際的な共同研究をさらに推進し、上記グリオーマおよびがん幹細胞の難治性課題を克服し得る最先端の化学技術を我が国へと導入、がん研究・医療へと応用開発を図ることを目的に実施した。

3. 研究の方法

(1)合成ポリマーの中樞神経系疾患への適応、およびそれによるグリオーマのがん幹細胞制御を達成するため、研究代表者はエジンバラ大学へと出向し、細胞への光照射によりモノマー前駆体(低分子)からポリマー(高分子)を合成する生体光重合技術(引用文献3)を習得した。グリオーマ細胞に対する本技術の有効性を検証するため、膠芽腫患者由来細胞(patient-derived cells; PDCs)株を用いてモノマーの50%増殖阻害濃度(IC50)を測定した。毒性の低いモノマーを試験的に選別して小規模ライブラリーを構築し、365nmのUV-A波を照射して培養系での重合スクリーニングを実施した。

(2)ゲル上での細胞挙動を解析するため、高さ20 μ m程度の薄層ゲルを作製した。モノマーおよび架橋剤の濃度、水の有無、UV波長の違いにより同一のモノマーから数種類の異なる薄層ゲルを合成し、その上でがん幹細胞を培養した。また、従来のスライドガラス上に整列的にスポットしたポリマー-microarrayではスポット間の細胞間相互作用の影響を完全には無視できなかったことから、100%ホウケイ酸ガラス製の96穴プレートを使用したスクリーニング系を構築した。細胞培養時のハンドリングを容易にするため、ガラス表面をNaOHでエッチング後、アクリル化による反応基の修飾を行い、そこに連結する形でポリマーを重合・固相化した。

(3)膠芽腫患者由来細胞株(初発2例・再発1例)を対象に、上記「生体光重合技術」と「ポリマー-ハイドロゲル固相化プレート」を用いた本格的な光駆動型ポリマー-抗がん剤の探索と創製へ向けて、生体適合性モノマーを原料とする中規模ライブラリーの構築と重合条件(光照射・開始剤)の検討を行った。

4. 研究成果

(1)光重合によりバイオ機能を発揮するモノマーブレンドを探索するスクリーニング系を構築するため、分子量500以下、かつ生体適合性の高いと考えられるモノマー群について、膠芽腫PDC株に対して毒性の低い9種類のモノマー群を特定した。ハイスループット性を高めるため、9種類のモノマー群を縦横3種類のモノマーから構成されるオルソゴナル(直交)サブライブラリーへと分類した。うち2種類のサブライブラリーの組み合わせによる(1反応あたり計6種類のモノマーが存在する縦6横6反応)光重合スクリーニングを実施したところ、膠芽腫PDCに対して、異なるモノマーの組み合わせが異なる増殖抑制効果を示すことが明らかとなった。これらの結果は細胞内外で重合されたポリマーががん幹細胞に対する抗がん剤として機能し得る可能性を示唆しており、がん幹細胞の新たな制御技術を導入できたという点で有益な成果と考えられる。

(2)ポリマーライブラリーに更なる多様性を付与するため、合成条件の違いにより同一のポリマーから複数の異なる薄層ハイドロゲルを合成し、その上でがん幹細胞を培養したところ、ポリマーの持つ生物機能の相対的な方向性はそれを構成するモノマーの種類に依存する一方、活性の強弱は合成条件次第で大きく変化することが明らかとなった。また、100%ホウケイ酸ガラス製の96穴プレートを用いてwell底にポリマーを固相化し、その上で試験的にがん幹細胞を培養したところ、well間での細胞挙動が異なることを確認でき、洗浄や滅菌後にもポリマーが保持され再現良く生物機能を発揮することも確認された。これらの結果は国際共同研究を端緒とした日本独自のがん特異的「ポリマー・ハイドロゲルライブラリー」の構築へ向け、予備的な創薬基盤技術を確立できたという点で有益な成果と考えられる。

(3) 光重合スクリーニングの条件を確立するため、膠芽腫 PDC(初発2例・再発1例)に365nmのUV-A波を照射したところ、全細胞に80%以上の生存率を確保できる照射量は約1.5J/cm²であった(IC50=1.8~2.7J/cm²)。また、ラジカル開始剤6種のうち、Irgacure 2959が水溶性且つ膠芽腫 PDC全株に対して最も毒性が低く(IC50=3.6~11.1mM)より低濃度で365nm励起可能であることが分かった。次に市販のアクリル系モノマーのうちMSDS(Material Safety Data Sheet)内にラット50%致死量(LD50)の記載がある53種の中から、特に低毒性のモノマー上位24種を抽出した(図1)。モノマー(10mM)およびIrgacure 2959(2mM)を10%FBS-DMEM培地中に添加し、1.5J/cm²のUV-A照射を行って、190~1000nmのスペクトル変化に基づき重合効率を算出した。最終的に生体適合性の高い4つのモノマーと重合効率の高い3つのモノマーを同定した(図2)。計7つのモノマーの組み合わせ・混合比・濃度変化により理論上約5,000種類のポリマー・ハイドロゲルライブラリーを構築可能であることから、今後、がん幹細胞内外で機能する光駆動型ポリマー抗がん剤の創製研究を展開する予定である。

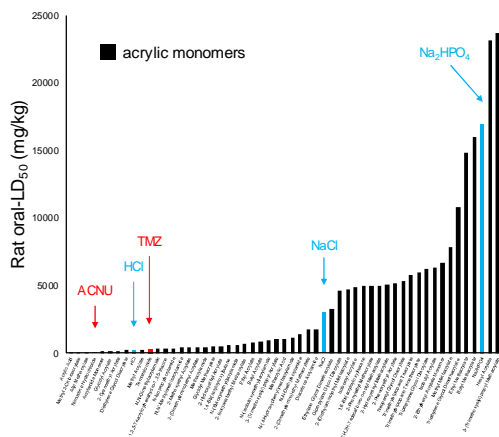


図1. MSDSに記載されているアクリル系モノマーのラット経口LD50値。大部分のモノマー(黒)は現行の抗グリオーマ薬TMZやACNU(赤)よりも生体適合性が高い(毒性が低い)。

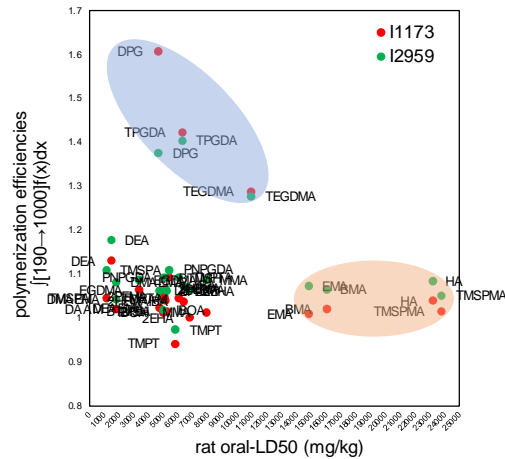


図2. モノマーのラット経口LD50値と光重合効率の相関。4種類の生体適合性モノマー-TMSPMA, HA, BMA, EMAと3種類の易重合性モノマー-TEGDMA, TPGDA, DPGが同定された。

このようにして同定されたポリマーは光照射により細胞内での合成を行うことで、がん幹細胞の低分子耐性を克服し得る。また、細胞外での高分子化により微小環境ネットワークの多面的制御を達成し得る。さらに低分子のモノマーは血液脳関門を通過できることから、あらゆる中枢神経系疾患に高分子治療の道を拓くと考えられる。また、放射線を併用し、脳(腫瘍)内局所でポリマー化(抗がん剤化)を行うことで、全身性の副作用をも軽減する革新的な「放射線重合ハイブリッド療法」の開発へ繋がることを期待される(図3)。

放射線重合ハイブリッド療法 radio-polymerization hybrid therapy

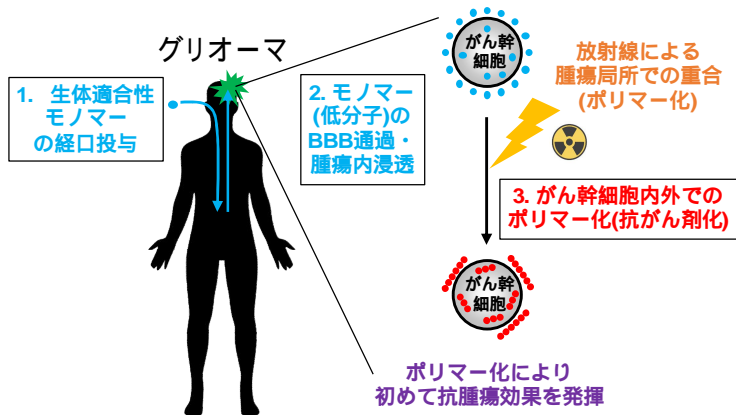


図3. 本研究が導き出したグリオーマがん幹細胞の新たな創薬・治療コンセプト。低分子のモノマー(低毒性)はBBBを通過後、腫瘍内に浸透、放射線の局所照射により腫瘍内・がん幹細胞内外で特異的に重合(ポリマー化・抗がん剤化)される。中枢へと適応可能で全身性の副作用も少ない先駆的ながん幹細胞制御技術と考えられる。

<引用文献>

1. Villa-Diaz LG et al., Synthetic polymer coatings for long-term growth of human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 28(6): 581-583, 2010.
2. Tabu K et al., A synthetic polymer scaffold reveals the self-maintenance strategies of rat glioma stem cells by organization of the advantageous niche. Stem Cells 34(5): 1151-1162, 2016.
3. Geng J et al., Radical polymerization inside living cells. Nat Chem 11(6): 578-586, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Aimaitijiang Alapati, Tabu Kouichi, Wang Wenqian, Nobuhisa Ikuo, Taga Tetsuya | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Glioma cells remotely promote erythropoiesis as a self expanding strategy of cancer stem cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Genes to Cells | 6. 最初と最後の頁 25 ~ 42 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12908 | 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 Sasai Ken, Tabu Kouichi, Saito Takashi, Matsuba Yukio, Saido Takaomi C, Tanaka Shinya | 4. 巻 223 |
| 2. 論文標題 Difference in the malignancy between RAS and GLI1-transformed astrocytes is associated with frequency of p27KIP1?positive cells in xenograft tissues | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice | 6. 最初と最後の頁 153465 ~ 153465 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153465 | 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 Suzuki Izumi, Yoshida Sachiko, Tabu Kouichi, Kusunoki Soshi, Matsumura Yumiko, Izumi Hiroto, Asanoma Kazuo, Yagi Hiroshi, Onoyama Ichiro, Sonoda Kenzo, Kohno Kimitoshi, Taga Tetsuya, Itakura Atsuo, Takeda Satoru, Kato Kiyoko | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 YBX2 and cancer testis antigen 45 contribute to stemness, chemoresistance and a high degree of malignancy in human endometrial cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 4220 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83200-5 | 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 Taga Tetsuya, Tabu Kouichi | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Glioma progression and recurrence involving maintenance and expansion strategies of glioma stem cells by organizing self-advantageous niche microenvironments | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration | 6. 最初と最後の頁 33 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-020-00142-7 | 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 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 榎康一, 田賀哲也 | 4. 巻 |
| 2. 論文標題 合成ポリマーを用いた癌幹細胞ニッチの特性解明 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 別冊・医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 122-127 |
| 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 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 榎康一, 田賀哲也 | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 膠芽腫がん幹細胞ニッチの標的探索 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Precision Medicine | 6. 最初と最後の頁 70-73 |
| 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 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 榎康一, 田賀哲也 | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 ニッチを標的とする膠芽腫がん幹細胞の制御 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Medical Science Digest | 6. 最初と最後の頁 77-79 |
| 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tabu Kouichi, Liu Wenyu, Kosaku Akina, Terashima Kazuo, Murota Yoshitaka, Aimitijiang Alapati, Nobuhisa Ikuo, Hide Takuichiro, Taga Tetsuya | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Glioma stem cell (GSC)-derived autoschizis-like products confer GSC niche properties involving M1-like tumor-associated macrophages | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cells | 6. 最初と最後の頁 921 ~ 935 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3193 | 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 榎康一、田賀哲也 | 4. 巻 273 |
| 2. 論文標題 合成ポリマーを用いたがん幹細胞ニッチの解析 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 週刊医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 474-479 |
| 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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tabu K and Taga T |
| 2. 発表標題 Cancer stem cell niche-mimicking polymer-based exploration of the factors responsible for glioma recurrence |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 永根まり子, 榎康一, 室田 吉貴, 田中真二, 田賀哲也 |
| 2. 発表標題 ヒト脳癌幹細胞の特性解明のためのニッチ擬態ポリマーの開発と最適化 |
| 3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 榎康一, 田賀哲也 |
| 2. 発表標題 生物機能性高分子ハイドロゲルによるがん幹細胞ニッチ自己構築ならびにグリオーマ再発機構の解明 |
| 3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nagane M, Tabu K, Murota Y, Tanaka S and Taga T |
| 2. 発表標題 Niche-mimicking polymer-based characterization of human pancreatic cancer stem cells (pCSCs) |
| 3. 学会等名 第18回幹細胞シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tabu K and Taga T |
| 2. 発表標題 Polymer based elucidation of molecular basis underlying cancer stem cell mediated niche reconstruction and glioma recurrence |
| 3. 学会等名 第18回幹細胞シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tabu K, Zhang S, Kosaku A, Venkateswaran S, Kohsaka S, Bradley M, Taga T |
| 2. 発表標題 Synthetic polymer-based stratification of soft tissue sarcomas with different gene alterations and cells of origin |
| 3. 学会等名 11th World Biomaterials Congress (WBC Virtual 2020) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nagane M, Tabu K, Murota Y, Tanaka S, Taga T |
| 2. 発表標題 Fabrication of niche-mimicking polymer hydrogels to characterize human pancreatic cancer stem cells |
| 3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kosaku A, Tabu K, Kohsaka S, Taga T |
| 2. 発表標題 A new stratification method for predicting chemosensitivities of soft tissue sarcomas using synthetic polymer microarray |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tabu K and Taga T |
| 2. 発表標題 Chemical fabrication of bio-functional polymer-hydrogels that mimic cancer stem cell niche |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 田質 哲也, 楠 康一 |
| 2. 発表標題 炎症性細胞の制御による癌幹細胞のニッチ構築 |
| 3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Aimaitijiang A, Tabu K, Wang W, Nobuhisa I, Taga T |
| 2. 発表標題 Glioma stem cells promote erythroid differentiation in mouse bone marrow |
| 3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 楠康一, Liu Wenyu, 秀拓一郎, 田賀哲也 |
| 2. 発表標題 Autoschizis-like spontaneous necrosis mediates a self-expanding strategy of glioma stem cells by modulating tumor-associated macrophages |
| 3. 学会等名 第17回幹細胞シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Aimaitijiang Alapati, 楠康一, Wang Wenqian, 信久幾夫, 田賀哲也 |
| 2. 発表標題 Enhanced erythropoiesis in bone marrow of C6 glioma-bearing mice |
| 3. 学会等名 第17回幹細胞シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 楠康一, 田賀哲也 |
| 2. 発表標題 Visualization and validation of monocyte-recruiting cells as a potential target of glioma stem cells |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Aimaitijiang Alapati, 楠康一, 田賀哲也 |
| 2. 発表標題 Glioma stem cells modulate erythropoiesis in mouse bone marrow |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 榎康一, Liu Wenyu, 田賀哲也 |
| 2. 発表標題 A self-expanding strategy of glioma stem cells via promoting the development of M1-like tumor-associated macrophages |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞制御分野ホームページ http://www.tmd.ac.jp/mri/scr/index.html EaStCHEM, School of Chemistry, University of Edinburghホームページ http://www.combichem.co.uk/</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 |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----|
| 主たる渡航先の主たる海外共同研究者 | ブラッドレイ マーク (Bradley Mark) | エジンバラ大学・School of Chemistry・Professor | |

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 |
|-------------------|--|---|----|
| 主たる渡航先の主たる海外共同研究者 | ヴェンカテシュワラン セイシャ セーラム (Venkateswaran Seshasailam) | エジンバラ大学・School of Chemistry・Post Doctoral Researcher | |
| 主たる渡航先の主たる海外共同研究者 | リリエンカンプ アンナマリア (Lilienkampf Annamaria) | エジンバラ大学・School of Chemistry・Lecturer | |

| | 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 |
|-----------|---|--|----|
| その他の研究協力者 | 田賀 哲也 (Taga Tetsuya) (40192629) | 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 (12602) | |
| その他の研究協力者 | 室田 吉貴 (Murota Yoshitaka) (40909602) | 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教 (12602) | |

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 |
|---------|---------|

| | | | | |
|----|-----------------------------|--|--|--|
| 英国 | The University of Edinburgh | | | |
|----|-----------------------------|--|--|--|