

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01057

研究課題名(和文)ユニークな表現型を示すB細胞による新規癌免疫回避機構の解明と制御法の開発

研究課題名(英文)Development of therapeutic methods for controlling novel cancer immune-evasion mechanisms by non-conventional B cells

研究代表者

大段 秀樹 (Ohdan, Hideki)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：10363061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,200,000円

研究成果の概要(和文)：異好性癌関連糖鎖抗原に応答するB細胞は、ミエロイド系の表現型を示し、強い貪食能を持つB-1細胞に分類され、T細胞の活性化を特異的・非時的に抑制する機能が備わることを確認した。B-1細胞は、B細胞受容体BCRに結合した癌細胞膜を選択的に取り込み(レセプター依存性エンドサイトーシス)、糖鎖抗原と共に表出する癌蛋白抗原が小胞内で酵素により分解され、抗原ペプチドに分解された後にMHC class I/II分子によって細胞表面に抗原提示され、T細胞受容体を介して抗原を認識したT細胞を機能抑制させること、そして、B-1細胞への分化にはTLR-MyD88シグナル伝達が関与することを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

B細胞は、抗体産生や抗原提示機構に加えて多彩な免疫制御機構が備わる。我々は、ミエロイド系の表現型を示すB-1細胞が、臓器移植後のT細胞性免疫応答を巧妙に抑制していることを解明した。この発見は、専ら拒絶反応を促進すると考えられていたB細胞の中に、アロ抗原特異的にT細胞を抑制し拒絶を回避させるユニークな表現型を示す抑制性B細胞サブセットが存在することを意味する。本研究では、移植免疫領域のパラダイムシフトが、癌関連ペプチド抗原や糖鎖抗原を標的とする腫瘍免疫機構にも該当することを解明したものである。すなわち、癌蛋白抗原に対するT細胞応答の免疫回避機構に抑制性B細胞が果たす役割を解明した。

研究成果の概要(英文)：We have found that B cells that respond to cancer-associated xenobiotic carbohydrate antigens are classified as B-1 cells, which exhibit a myeloid phenotype and strong phagocytosis, and are capable of specifically and non-temporally suppressing T cell activation. The antigen is degraded by enzymes in vesicles and degraded into antigen peptides, which are then presented to the cell surface by MHC class I/II molecules and suppresses T cells that recognize the antigen via T cell receptors. We have also demonstrated that TLR-MyD88 signaling is involved in the differentiation of B-1 cells.

研究分野：外科学一般

キーワード：癌免疫回避 制御性B細胞 ネオアンチゲン 糖鎖抗原

1. 研究開始当初の背景

癌細胞が免疫監視機構から逃避する多様なメカニズムは、癌細胞の遺伝子異常を起点とした免疫抑制と抗腫瘍 T 細胞を起点とした免疫抑制に二分される。前者では、癌細胞の遺伝子異常が TGF- β 、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)、regulatory T (Treg) 細胞などの免疫抑制性サイトカインや免疫抑制性細胞を誘導し、これらが CTLA-4 経路を利用するなどして樹状細胞や T 細胞を抑制する。後者では、T 細胞が腫瘍組織に浸潤している場合、T 細胞が分泌する IFN- γ などのサイトカインは癌細胞や腫瘍浸潤マクロファージに PD-L1 を発現させて PD-1 に結合し、また、トリプトファン代謝酵素 IDO を発現させて T 細胞を抑制する。抗腫瘍免疫機構における多彩な T 細胞応答が解明される一方で、B 細胞応答の詳細は理解されていない。最近、マウスにおける KRAS 変異型侵襲性膵管腺癌の増殖が、IL-35 を産生する B 細胞に依存することが示された。また、癌細胞由来の tumor cells-released autophagosomes (TRAP) に表出する high mobility group box protein 1 (HMGB1) が B 細胞の Toll-like receptor 2 (TLR2) を活性化し、IL-10 を産生する Breg 細胞へ分化することが報告され、癌細胞の免疫逃避機構における B 細胞の役割が指摘されつつある。本研究では、我々がこれまで蓄積した臓器移植における B 細胞性拒絶機構の解明とその制御に関する研究成果を基盤に、B 細胞のユニークなサブクラスである B-1 細胞による癌関連ペプチド抗原に対する T 細胞応答回避機構の解明と制御法の開発へと展開する。

2. 研究の目的

移植免疫と癌免疫は、生体に備わる防御機構とその回避機構の表裏といえる。血液型不適合臓器移植では、血液型糖鎖抗原(A/B 抗原)とドナーの human leukocyte antigen (HLA) 由来ペプチドが免疫応答の標的となる。我々は、血液型糖鎖抗原に反応する B 細胞は、ミエロイド系の表現型を示し貪食能を持つ CD11b⁺ IgM^{high} B-1 細胞であることを解明した。血液型糖鎖を認識する受容体(B cell receptor: BCR)を表出する B-1 細胞は、T 細胞非依存性に活性化/増殖し、血液型糖鎖を表出するドナー臓器由来の異系(アロ)細胞膜を効率よく貪食する。B-1 細胞内に取り込まれた細胞膜に表出するアロ HLA 抗原(移植抗原)は、抗原ペプチドに分解された後で、MHC class I/II 分子によって細胞表面に抗原提示される。活性化した B-1 細胞は MHC class I/II、CD80/86、PD-L1/2 分子を高発現しており、T 細胞受容体 (TCR) を介して抗原を認識した T 細胞は特異的に機能抑制に陥り、アロ免疫応答の惹起が回避されることを解明した。この新規の免疫制御機構は、「血液型不適合移植の抗体関連拒絶反応を乗り越えた後には、かえって T 細胞性拒絶反応の罹患率が低い」という不可解な臨床エビデンスを説明し得る。

一方、癌細胞に蓄積する遺伝子変異によるタンパクのアミノ酸置換や糖鎖修飾等の異常は、癌関連ペプチド抗原や糖鎖抗原を生み出し、免疫応答の標的となる。ペプチド抗原は、腫瘍自体や樹状細胞などの抗原提示細胞の MHC class I/II 分子によって提示され、強い抗腫瘍 T 細胞応答が誘導される。また、糖鎖抗原に対しては、B 細胞膜上に発現する抗体分子が BCR として働き、T 細胞の関与なしに B 細胞が活性化し腫瘍を標的とする抗体産生を誘導すると考えられている。

我々は、肺癌や乳癌や大腸癌、悪性黒色腫、肝臓癌での発現が確認され腫瘍関連糖鎖抗原として注目される N-glycolylneuraminic acid (NeuGc) に応答する B 細胞もまた、血液型糖鎖抗原に反応する B 細胞と同様にミエロイド系の表現型を示し強い貪食能を持つ B-1 細胞であることを解明した。BCR を介して抗原認識した B-1 細胞は、T 細胞非依存性に活性化・増殖し、抗 NeuGc 抗体を産生する形質細胞へと分化する。本研究では、増殖した B-1 細胞 (PD-L1/2⁺) が、癌糖鎖抗原を表出する癌細胞膜を選択的に効率よく貪食し、取り込まれた細胞膜に糖鎖抗原と共に表

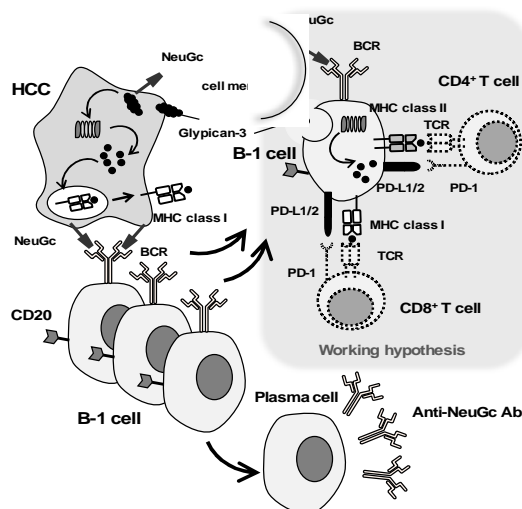


図1. 癌関連糖鎖抗原を認識する B-1 細胞を介した新規の抗ネオアンチゲン免疫回避機構 (仮説)。HCC: Hepatocellular carcinoma, NeuGc: N-glycolylneuraminic acid, HCC に表出した糖鎖 NeuGc を B-1 細胞が認識し、活性化・増殖し、抗体が産生される。抗 NeuGc Ab はクラススイッチが限定的で抗腫瘍作用は弱い。自然免疫によって破壊された HCC の細胞膜は、発現する NeuGc が標的となり B-1 細胞に貪食される。HCC の細胞膜に共発現するネオアンチゲン(Glypican 3)が抗原ペプチドに分解された後に MHC class II 分子によって細胞表面に抗原提示される。TCR によって抗原を認識した T 細胞が機能抑制に陥る。グレーの背景部分が作業仮説を示す。

T 細胞の関与なしに B 細胞が活性化し腫瘍を標的とする抗体産生を誘導すると考えられている。

出する癌蛋白抗原(ネオアンチゲン)は、抗原ペプチドに分解された後に MHC class I/II 分子によって細胞表面に抗原提示され、TCR を介して抗原を認識した T 細胞が機能抑制に陥るか否かを解明し、治療標的としての可能性を検討する(図 1)。すなわち、癌関連糖鎖抗原を認識する B-1 細胞による新規の抗ネオアンチゲン免疫回避機構を解明し、その選択的制御法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

I. B-1 細胞による T 細胞への抗原提示機構の解明

シアル酸含有糖脂質であるガングリオシドは、広く動物細胞膜に局在する。ブタなどの動物細胞の糖鎖では N-アセチルノイラミン酸(NeuAc)と N-グリコリルノイラミン酸(NeuGc)が共存しているが、ヒトで CMP-NeuAc 水酸化酵素 (cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase: CMAH) が欠損しているため、健康人の細胞の糖鎖には NeuGc は存在しない。一方、ヒト細胞であってもシアル酸トランスポーター遺伝子の発現が上昇した癌細胞では、NeuGc ガングリオシド GM2 が増加するため、NeuGc は癌抗原としてヒト免疫監視機構に認識される(異好糖鎖抗原)。我々は、NeuGc に応答する B 細胞は、ミエロイド系の表現型を示し強い貪食能を持つ B-1 細胞(主に腹腔や胸腔内に存在する特徴的な IgM^{high} CD11b⁺ B-1 細胞サブクラス)であることを解明した。B-1 細胞が、異好糖鎖抗原を表出する癌細胞膜を選択的に貪食し、取り込まれた細胞膜に共表出するネオアンチゲンは、抗原ペプチドに分解された後に MHC class I/II 分子によって細胞表面に抗原提示され、TCR を介して抗原を認識した T 細胞が機能抑制に陥る可能性を、Gal 1,3Gal(Gal)糖鎖抗原(NeuGc と同じく B-1 細胞が認識する)を欠損した galactosyl transferase ノックアウト(*GalT*^{-/-})マウスとネオアンチゲンを模倣する exogenous model antigen として ovalbumin (OVA) を用いて解明する。すなわち、*GalT*^{-/-}をバックグラウンドにした OT-I (OVA を特異的に認識する CD8⁺ T 細胞レセプターを強制発現したトランスジェニック)を作成する。OVA 遺伝子移入 *GalT*^{+/+}マウス大腸癌や肝癌腫瘍株を、同系 OT-I *GalT*^{-/-}マウスの腹腔内注入後に B-1 細胞を採取し、クロスプレゼンテーション機構と T 細胞への抗原提示機構を解析した。

II. B-1 細胞の分化・活性化機構の解明

異好糖鎖に応答する B 細胞サブクラスは、Innate-like B 細胞と呼ばれる Marginal zone B 細胞や B-1 細胞で、BCR を介して T 細胞非依存性に迅速に応答する。また、病原微生物上の糖鎖抗原は、自然免疫系細胞の toll-like receptor (TLR) を刺激することが知られ、B-1a/B-1b 細胞のどちらも TLR を有する。微生物糖鎖抗原による TLR を介した B 細胞活性効果はこれまでも注目されてきたが、癌関連糖鎖抗原の TLR と BCR の相互作用やそのメカニズムは未だ不明である。本研究では癌関連の異好糖鎖抗原応答 B-1 細胞の TLR と BCR の相互作用やその細胞内分子メカニズムと制御法について、*in vitro/in vivo* マウスモデルで検討した。

III. 肝細胞癌における異好糖鎖抗原の臨床的意義の解明

肝細胞癌(HCC)患者臨床研究において、HCC 組織での CMP-NeuAc 水酸化酵素 *CMAH* mRNA の発現(ヒトの正常組織は *CMAH* 遺伝子が欠落している)、*CMAH* によって合成される異好性糖鎖抗原 NeuGc の発現、および血清中の抗 NeuGc 抗体 (IgG) の腫瘍学的特性を解析した(対照は治療肝切除された初発 HCC 患者 66 人)。

4. 研究成果

I. B-1 細胞による T 細胞への抗原提示機構の解明

GalT^{-/-} × OT-I マウスで両者の表現型を獲得したことを genotyping で確認した(図 2)。Gal 糖鎖抗原に応答する B 細胞は B-1 細胞に属することを確認した。B-1 細胞による OVA 抗原特異的 T 細胞抑制機構における TAP の関与を検証するため、TAP2 遺伝子をアンチセンスする siRNA (5' AUUCUGAACCGUGUGGCGCAGCmUmU) をエレクトロポレーション法でマウス腹腔内 B 細胞へ導入した。導入後の評価は qRT-PCR で行い、4 割程度の TAP2 遺伝子のノックダウンが得られた(図 3)。OT-I T 細胞と骨髄由来樹状細胞および B 細胞のリンパ球混合試験において、共培養前の B 細胞を B-2 細胞優位と B-1 細胞優位の場合を設定した。B-2 細胞優位の場合、control B 細胞は OVA pulse により CD8⁺ OT-I T 細胞応答を亢進し、TAP 抑制した B 細胞では OVA pulse により

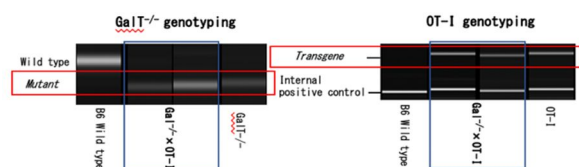


図2. 赤枠のバンドが目的の遺伝子。

GalT^{-/-}と OT-I マウス両者の表現型の獲得を確認した。

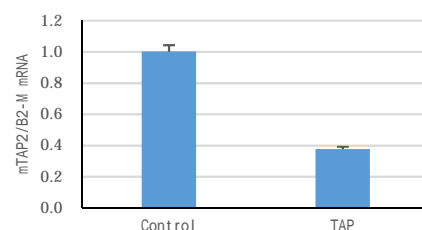


図3. TAP2 のダウンレギュレーションを RT-PCR にて確認した。

CD8⁺ T細胞応答の減弱がみられた。B-1細胞優位の場合、control B細胞ではOVA pulseによりCD8⁺ T細胞応答が抑制され、TAP抑制したB細胞ではOVA pulseによりCD8⁺ T細胞応答の抑制作用の減弱がみられた。また、TAP^{-/-} B-1細胞とwild-type B-1細胞と比較したところ、B-1細胞によるCD8⁺ OT-I T細胞応答の抑制は、TAP欠損により部分的に減弱した。

外来抗原は抗原提示細胞に取り込まれ、生じたペプチド抗原がMHCクラスII分子に結合し細胞表面に移送され、CD4⁺ T細胞に提示されるものと、クロスプレゼンテーションによりMHCクラスII分子を介してCD8⁺ T細胞反応を惹起することが知られている。TAPが不十分であると、外因性抗原の取り込みが行えず、抑制性B-1細胞によるT細胞抑制機能が部分的にキャンセルされるものと考えられる。B-1細胞クロスプレゼンテーションによるT細胞抑制機構は、TAP非依存性の抗原提示経路も有する可能性が示唆された。

II. B-1細胞の分化・活性化機構の解明

In vitro B細胞分化誘導モデルで、T細胞非依存性B細胞サブクラス活性化メカニズムを解明した。Wild-typeマウス脾B細胞のBCRを抗IgM F(ab')₂により刺激するとCD5⁺ B-1a細胞へ分化する。このモデルにlipopolysaccharide (LPS)によるTLR4刺激を加えるとCD5⁻ B-1b細胞へと分化した。次にTLR4下流シグナルに注目した。独立した2つのTLR4下流シグナル経路のアダプター分子であるMyD88とTRIFをそれぞれ欠損したマウスを用いて同様に*in vitro*モデルで検討した。TRIF-KO B細胞をBCR刺激とともにLPSで刺激すると(MyD88シグナルのみ活性化)、wild-typeと同様にCD5⁻ B-1b細胞への分化を示した。一方、MyD88-KO B細胞では、LPS投与/非投与に関わらずCD5⁺ B-1a細胞へ分化した。すなわち、LPS付加によるB-1b細胞分化はTLR4-MyD88シグナル依存性に誘導されることを明らかにした。またマウスB細胞にはTLR4の他にTLR1/2/3/6/7/9のサブクラスが発現しているが、MyD88シグナル依存性のCNI抵抗性B-1b細胞活性化はTRIF依存性であるTLR3を除いた他の全てのサブクラス(TLR1/2/6/7/9)に一貫していることを明らかにした。更に、TLR刺激がBCR下流シグナルへ及ぼす影響について検討した。

BCR-カルシニューリンの下流シグナル分子であるNFATc1やNF- κ B (p100/p52)はTLR刺激で増強された。一方でMyD88-KO B細胞ではこれらの増強は起こらなかった。つまりTLR-MyD88シグナル刺激はBCR-カルシニューリン活性下流分子のNFATc1を活性化するものと考えられた。また、TLR阻害剤投与は、B-1b細胞への分化を有意に抑制した。すなわち、NFATc1活性化により誘導される制御性B-1b細胞への分化は、TLR阻害剤によりキャンセルされることを*in vitro*モデルで証明した。

GalT^{-/-}マウスにGal抗原を投与すると、Gal抗原応答性B-1b細胞が活性化される。前述の*in vitro*実験で示されたようにB-1b細胞分化にはTLR-MyD88シグナルが必須であることより、Gal糖鎖抗原はB細胞上のTLR-MyD88を刺激する可能性が示唆された。そこで、近年、血液悪性腫瘍に投与されている臨床薬剤を用い、新規B細胞抑制法の効果を同様のモデルで検証した。BCR阻害は、BCR経路の上流に必須のシグナル分子であるBruton's tyrosine kinase (BTK)阻害剤を用いた。TLR-MyD88阻害はhistone deacetylase (HDAC)阻害剤を用いた。これらの薬剤によるBCR / MyD88の阻害は、ほぼ完全に制御性B-1b細胞への分化と血清抗Gal抗体産生を抑制した(図4)。

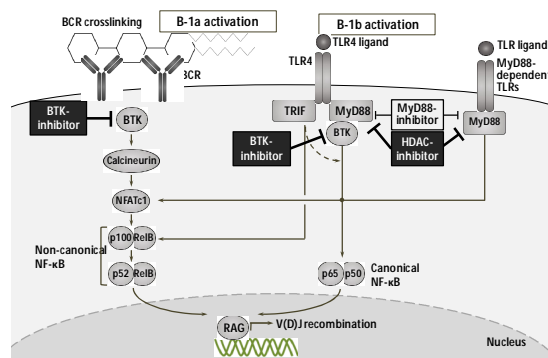


図4. B-1細胞の分化・活性化機構。TLR-MyD88シグナルは、カルシニューリン活性の下流で機能するNFATc1を活性化することでBCRシグナル伝達を強化し、B-1細胞の分化・活性化を促進する。T細胞非依存性糖鎖抗原とのBCR架橋によるカルシニューリンの活性化は、NFATc1を脱リン酸化し、B細胞を活性化する。BCRシグナルは、それ自体で非標準的なNF- κ Bp100経路を活性化する(B-1a activation)、TLR-MyD88シグナルは、標準的なNF- κ Bp65とBCRシグナル伝達とカルシニューリン-NFATc1経路の下流因子である非標準的なNF- κ Bp100/p52の両方を増強する(B-1b activation)、MyD88シグナルを阻害するBTK阻害剤とHDAC阻害剤は、糖鎖抗原に対するB-1細胞への分化を強力に抑制する。Sakai H, et al. *Am J Transplant* 2021より改訂。

III. 肝細胞癌における異好糖鎖抗原の臨床的意義の解明

肝細胞癌切除標の組織免疫染色解析で86%の症例で癌関連蛋白抗原 glypican-3 (GPC3) が細胞膜に表出している。また、HCC では遺伝子変異により CMAH mRNA が発現し、76%の症例で細胞膜に NeuGc 糖鎖が発現していることを確認していた(図5)。さらに、PD-1 遺伝子の一塩基多型が、HCC 治癒切除後の早期再発率と全生存期間と有意な関連を示すことを明らかにした。これらの腫瘍学的な特性は、癌糖鎖に応答する B-1 細胞によって、PD-L1/2 を介した癌蛋白応答性 T 細胞の免疫回避機構を解析するのに合目的である。そこで、臨床解析では、肝細胞癌における糖鎖抗原(NeuGc)の発現と血清中の抗 NeuGc 抗体値が予後と深く関連することを明らかにした。NeuGc を高発現する HCC は予後不良で、血中の抗 NeuGc 抗体価が陽性の患者は早期再発率(術後2年)が高く、予後不良であった(図6)。この逆説的臨床所見は、本研究の B-1 細胞による免疫回避理論で説明できる。

以上より本研究は、癌関連異好糖鎖抗原に応答する B-1 細胞が、抗腫瘍 T 細胞応答を抑制することを明らかにした。さらに、TLR-MyD88 経路を阻害することで、異好糖鎖抗原に応答する B-1 細胞への分化が抑制され、腫瘍免疫の回避機構をキャンセルさせる新たな治療戦略となり得る可能性を示した。

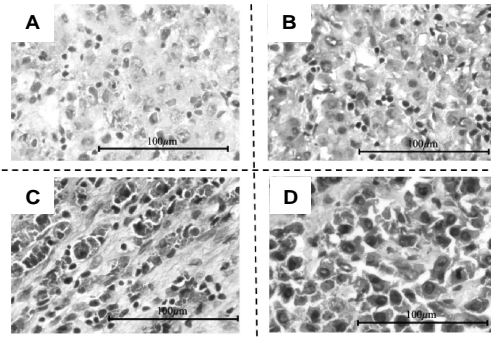


図5. HCC 切除組織の免疫化学染色(細胞膜の NeuGc Ag 発現レベル)。(A) 正常な肝臓組織(0%); (B) 低 HCC (<30%); (C) 中程度 HCC (30~80%); (D) 高 HCC (>80%)。96 症例中 73 例(76.0%)で、NeuGc の発現を認めた。

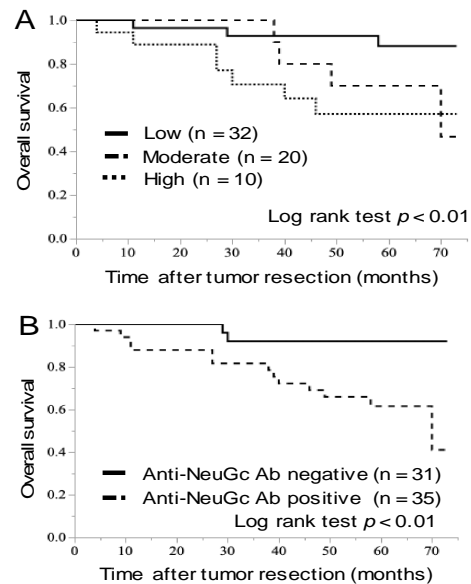


図6. 初発 HCC 肝治癒切除後の HCC 組織の NeuGc 抗原発現レベルと全生存率と率の関係(A)。術前の血清中抗 NeuGc 抗体陽性/陰性と全生存率の関係(B)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Taguchi K, Onoe T, Yoshida T, Yamashita Y, Tanaka Y, Ohdan H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Tumor Endothelial Cell-Mediated Antigen-Specific T-cell Suppression via the PD-1/PD-L1 Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cancer Res .	6. 最初と最後の頁 1427-1440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/1541-7786.MCR-19-0897	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 Sakai H, Tanaka Y, Tanaka A, Ohdan H.	4. 巻 21
2. 論文標題 TLR-MyD88 signaling blockades inhibit refractory B-1b cell immune responses to transplant-related glycan antigens	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Transplant.	6. 最初と最後の頁 1427-1439
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ajt.16288.	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田口和浩, 尾上隆司, 田代裕尊, 大段秀樹
2. 発表標題 Tumor endothelial cell-mediated antigen-specific T-cell suppression via the PD-1/PD-L1 pathway
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本博司, 井手健太郎, 田原裕之, 大平真裕, 田中友加, 大段秀樹
2. 発表標題 血液型不適合腎移植における免疫解析
3. 学会等名 第55回日本移植学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋本修志、田原裕之、井出隆太、築山尚史、Akhmet Seidakhmetov、山根宏昭、佐藤幸毅、今岡祐輝、本明慈彦、中島一記、Jamilya Saparbay、田口和浩、田中飛鳥、Daskali Marlen、谷峰直樹、森本博司、大平真裕、井手健太郎、小林剛、田中友加、大段秀樹
2. 発表標題 異種糖鎖抗原NeuGcにおける腫瘍学的特性の解析
3. 学会等名 第22回異種移植研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋本修志、田原裕之、大段秀樹
2. 発表標題 異種糖鎖抗原NeuGc発現肝細胞癌の腫瘍学的特性における解析
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tahara H, Akimoto S, Kobayashi T, Ohdan H.
2. 発表標題 Oncological properties in hepatocellular carcinoma expressing xenogeneic carbohydrate antigen N-glycorylneuraminic acid (NeuGC) can predict early recurrence after hepatic resection
3. 学会等名 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋本修志、田原裕之、田中友加、井手健太郎、小林剛、大段秀樹
2. 発表標題 異種糖鎖抗原NeuGc発現肝細胞癌の腫瘍学的特性と早期再発を予測しうるバイオマーカーとしての可能性
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月哲矢、田中友加、坂井寛、田原裕之、谷峰直樹、大平真裕、井手健太郎、大段秀樹
2. 発表標題 MyD88シグナル制御による異種糖鎖抗原反応性B細胞の新制御法
3. 学会等名 第57回日本移植学会総会
4. 発表年 2021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
研究分担者	田原 栄俊 (Tahara Hidetoshi) (00271065)	広島大学・医系科学研究科(薬)・教授 (15401)	
研究分担者	田原 裕之 (Tahara Hiroyuki) (30423354)	広島大学・病院(医)・助教 (15401)	
研究分担者	田中 友加 (Tanaka Yuka) (90432666)	広島大学・医系科学研究科(医)・准教授 (15401)	

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