

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03485

研究課題名(和文) 全胸腺ストロマ細胞の分子理解にもとづくT細胞分化機構の解明

研究課題名(英文) Molecular characterization of whole thymic stromal cells

研究代表者

新田 剛 (Takeshi, Nitta)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授

研究者番号：30373343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：私たちの体を感染症やがんから守るT細胞は、胸腺の微小環境のなかで生成される。本研究では、胸腺の微小環境を構成するストロマ細胞を全て同定し、分子マーカーや遺伝子発現などの基盤情報を整備した。特に、胸腺の髄質に存在する新規の線維芽細胞を見出し、それらがT細胞の自己寛容(自己免疫の抑止)に重要であることを明らかにした。本研究の成果は、自己免疫疾患の原因解明や治療法開発、および生体内の様々なタイプの線維芽細胞の機能解明に大きく貢献すると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

T細胞は私たちの免疫系の司令塔であり、その抗原認識能力がつけられる基本的なしくみを理解することは、感染症やがん、自己免疫疾患の治療の観点から重要な課題である。本研究では、T細胞の抗原認識を決定づける胸腺微小環境のはたらきについて研究し、新たに見出した髄質線維芽細胞がT細胞の教育と自己免疫の防止に重要であることを明らかにした。本成果を手がかりとして、自己免疫疾患の原因解明や治療法開発につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：T cells develop in the thymus, where various stromal cells control the development and repertoire selection of immature T cells. Here we identified and characterized whole thymic stromal cells, including as yet uncharacterized cell types such as thymic mesenchymal cells. In particular, we found a novel subset of fibroblasts in the thymic medulla and revealed that these medullary fibroblasts play important roles in the induction of T cell self-tolerance (prevention of autoimmunity). The results of this study are expected to make a significant contribution to the understanding of the function of various types of fibroblasts in vivo as well as the etiology of autoimmune diseases.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫学 胸腺 T細胞 線維芽細胞 自己免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

T細胞は獲得免疫系の司令塔であり、「自己と非自己」を識別する抗原認識能力によって、生体防御と恒常性維持に必須の役割を担う。T細胞が発現する抗原受容体(TCR)のレパトア形成機構の解明は、感染症やがん、自己免疫疾患、アレルギーの克服に向けた重要な基礎医学課題のひとつであり続けている。

T細胞の成熟には胸腺が必要である。胸腺は、様々なストロマ細胞が三次元ネットワーク構造をとった微小環境を有している。胸腺内の空間は大まかに皮質と髄質に分けられ、それぞれを特徴づける胸腺上皮細胞(皮質上皮細胞(cTEC)と髄質上皮細胞(mTEC))が存在する。これらは骨髄由来の未熟T細胞に様々な分化シグナルを提供し、正の選択と負の選択によって、多様性と自己寛容性を兼ね備えたTCRレパトアをつくりだす。胸腺上皮細胞の欠損や機能異常は、T細胞におけるTCRレパトアを変容させ、ウイルス感染や腫瘍への感受性増大、自己寛容の破綻をもたらす。

T細胞レパトア選択における胸腺上皮細胞の意義は、シグナル分子や転写因子の機能を中心に研究されてきた。近年、トランスクリプトーム解析や分化運命追跡(fate-mapping)等の手法を用いて、胸腺上皮細胞は従来考えられていたよりも大きな多様性をもち、異なる機能をもつサブセットに分類されることがわかってきた。特にmTECは、ハッサル小体や胸腺タフト細胞といった皮膚や腸管の上皮細胞に似たユニークな形態に分化する。一方、胸腺には、上皮細胞以外の間葉系ストロマ細胞 — 線維芽細胞、血管内皮細胞、周皮細胞(pericyte)等 — が存在する。これらは主として組織学的に記載されてきたが、T細胞の分化制御や微小環境の構築における機能はわかっていなかった。胸腺上皮以外のストロマ細胞が自己寛容確立に関与することを示唆する報告もあり、全胸腺ストロマ細胞を対象とした包括的な基盤研究が必要と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究では、胸腺を構成する全ストロマ細胞を同定することを目的とした。特に、胸腺の皮膜と髄質に存在する線維芽細胞サブセットに着目して、微小環境の構築とT細胞レパトア選択における役割を明らかにすることをめざした。以下の3項目を主軸として研究を進めた。

- (1) 全胸腺ストロマ細胞の同定と性状解析
- (2) 胸腺線維芽細胞サブセットの分化系譜と胸腺組織形成における役割
- (3) 胸腺線維芽細胞サブセットによるT細胞分化制御

## 3. 研究の方法

- (1) 全胸腺ストロマ細胞の同定と性状解析

マウスの胸腺に酵素処理を施して細胞を解離させ、フローサイトメーターを用いて胸腺ストロマ細胞を解析した。各細胞系列マーカー(胸腺上皮:EpCAM、間葉系細胞:PDGFRa/b、血管内皮:CD31、血管壁細胞:CD146、線維芽細胞:gp38/Pdpn)の他、新たに見出した細胞表面分子を染色し、各細胞集団の数を明らかにした。セルソーターを用いて目的の細胞を単離し、in vitro 培養やRNA-seq解析によるトランスクリプトーム解析を行った。解析データはGEOにて公開されている(GSE147357)。また、免疫組織染色によって目的の胸腺ストロマ細胞の分布を解析した。

同定したストロマ細胞サブセットが生物種を超えて存在するかどうか検証するため、ヒト小児の胸腺検体を用いて同様の解析を行った。ヒト小児胸腺を用いる実験については、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会による倫理審査を受け、「ヒト胸腺を用いたT細胞分化制

御機構の研究」(審査番号 11714)として承認されている。

既報のシングルセル RNAseq データ (Bornstein et al, *Nature* 2018; GSE103967) を独自に解析した。解析コードは GitHub に公開した (<https://github.com/nittatakeshi/scRNAseq.git>)。

## (2) 胸腺線維芽細胞サブセットの分化系譜と胸腺組織形成における役割

CRISPR/Cas9 法を用いて、LTβR flox マウスを作製した。2 種類の sgRNA (標的配列: TGCCCTTGAGGAAGCGCCCTGGG, CCACAGACAGCCCTTTCGAGAGG) および loxP 配列を含むオリゴ DNA をマウス受精卵に注入し、偽妊娠マウスに移植した。樹立された LTβR-flox マウスを、Twist2Cre マウスと交配し、間葉系細胞特異的な LTβR conditional KO (LTβRcKO) マウスを得た。

LTβR-cKO 成体マウスを対象として、フローサイトメーターと免疫組織染色法により胸腺ストロマ細胞の数と分布を解析した。また、線維芽細胞サブセットの分化様式を明らかにするため、野生型マウスの胎仔や新生仔から胸腺を採取して同様に解析した。

## (3) 胸腺線維芽細胞サブセットによる T 細胞分化制御

フローサイトメーターを用いて胸腺における T 細胞と樹状細胞を解析した。各マウスの自己免疫病態を調べるため、末梢臓器におけるリンパ球浸潤や、臓器特異的自己抗体の有無を解析した。また、血清中の自己抗体を ELISA にて定量した。

胸腺における T 細胞レパトアの制御を高精度に理解するため、特定の TCRβ鎖を T 前駆細胞に発現するレトロジェニックマウスを作製し、T 細胞に発現する TCRα鎖を非バイアス遺伝子増幅と次世代シーケンシングによって定量的、網羅的に解析した。TCRα<sup>+/+</sup>-マウスに 5-fluorouracil (150 mg/kg) を投与し、3 日後に骨髓細胞を採取し、Sca1<sup>+</sup>細胞を単離して SCF、IL-6、IL-3 存在下で TCRβを発現させるレトロウイルスに感染させ、X 線照射したホストマウスに移植した。移植後 35 日後に胸腺細胞を回収し、EGFP<sup>+</sup>Vb5<sup>+</sup>CD4SP または CD8SP 細胞をソーティングし、RNA 抽出液 (ISOGEN) に溶解した。RNA 精製、cDNA 増幅、次世代シーケンス解析は、Repertoire Genesis 社に依頼した。

## 4 . 研究成果

### (1) 全胸腺ストロマ細胞の同定と性状解析

マウスの胸腺をタンパク質分解酵素を用いて段階的に処理することで、胸腺内の位置にもとづいて細胞を分離する手法を開発した。これによって大まかに皮膜、皮質、髄質に存在する細胞を物理的に分離し、フローサイトメーターによって定量的に解析することが可能になった。皮膜と髄質の線維芽細胞 (gp38<sup>+</sup>) をセルソーターによって単離し、両者で発現に差のある遺伝子を探索した結果、皮膜の線維芽細胞に高発現する DPP4 (dipeptidyl peptidase-4, CD26) を見出した。DPP4 はフローサイトメーターや免疫組織染色のマーカーとして用いることができ、DPP4+gp38<sup>+</sup>皮膜線維芽細胞 (capsular fibroblast, capFb) と DPP4-gp38<sup>+</sup>髄質線維芽細胞 (medullary fibroblast, mFb) を識別・単離することに成功した。単離された capFb は通常の平面培養の条件で 1 週間以上維持できたが、mFb は 3 日でほぼ死滅し培養できないことがわかった。この違いは、生体内での両者の局在様式の違いを反映していると考えられる。

単離した capFb、mFb に加えて、cTEC、mTEC、血管内皮細胞、血管壁細胞を対象として RNA-seq 解析を行った。mFb は他の胸腺ストロマ細胞と比較して、細胞外基質リモデリング酵素 (Mmp9) や細胞遊走因子 (Ccl19, Cxcl14, Cx3cl1, Enpp2) などを高発現していた。capFb と mFb

を比較すると、capFb は Wnt シグナル関連分子群を高発現し、mFb は NFkB 経路や抗原提示に關与する遺伝子群を高発現することがわかった。また、mFb はリンパ節の細網線維芽細胞 (fibroblastic reticular cell, FRC) と類似した網目構造と遺伝子発現プロファイルを示すが、FRC の機能に重要なケモカイン (CCL21、CXCL21、CXCL13 等) やサイトカイン (IL-7 等) はほとんど発現していない。mFb は FRC とは異なる機能をもつ新規の線維芽細胞サブセットと言える。

ヒトの胸腺ストロマ細胞をフローサイトメーターで解析したところ、capFb と mFb が検出され、それぞれマウスの capFb、mFb と類似した遺伝子発現を示すことがわかった。胸腺線維芽細胞サブセットが生物種を超えて存在することが確認された。

さらに、シングルセル RNAseq 解析により、DPP4+gp38+細胞集団のなかには capFb の他に胸膜の中皮細胞が含まれることが明らかになった。また、DPP4-gp38+細胞は、特徴的な遺伝子群を高発現する成熟型 mFb と、それらの発現が低い未熟型 mFb に分類された。

### (2) 胸腺線維芽細胞サブセットの分化系譜と胸腺組織形成における役割

capFb と mFb は、胎生後期に分離し始め、新生仔期には組織染色やフローサイトメーター解析によって区別できるようになる。新生仔期の mFb は固有の遺伝子群を発現しない未熟型であり、成長に伴って成熟型へと移行することがわかった。ところが、SP 胸腺細胞の分化が阻害された TCR $\alpha$ KO マウスでは、成体になっても mFb は未熟型のままであった。したがって、mFb は SP 胸腺細胞に由来する何らかの因子によって成熟すると考えられた。

SP 胸腺細胞に発現するリガンド分子と mFb に発現する受容体を探索した。その結果、SP 胸腺細胞は TNF スーパーファミリーリガンドであるリンホトキシン (LT) を高発現し、その受容体 LT $\beta$ R は胸腺ストロマ細胞のなかで mFb に最も高く発現することがわかった。

LT $\beta$ R の役割を調べるため、LT $\beta$ R を線維芽細胞特異的に欠損するマウス (LT $\beta$ RcKO) を作製した。LT $\beta$ RcKO マウスでは、mFb の頻度が低下し、mFb における Mmp9 や Ccl19 などの遺伝子発現が低下しており、TCR $\alpha$ KO マウスと類似した未熟型 mFb の表現型がみられた。また、Mmp9 や Ccl19 の発現は胎仔胸腺を LT $\beta$ R 抗体刺激することで誘導された。これらの結果から、SP 胸腺細胞は LT を発現し、LT $\beta$ R を介して mFb の成熟 (固有の遺伝子群の発現) を誘導することが明らかになった。

また、LT $\beta$ RcKO マウスでは、mTEC の数が減少することがわかった。特に Aire を発現する成熟型 mTEC の数が有意に減少しており、mFb は mTEC の分化や維持に必要であることが示唆された。一方、mTEC を完全に欠損する RANK/CD40-KO マウスでは、mFb の頻度と成熟度は正常であった。したがって、mFb は髄質内の細胞間相互作用において mTEC よりも上位 (上流) に位置するストロマ細胞であるといえる。

### (3) 胸腺線維芽細胞サブセットによる T 細胞分化制御

LT $\beta$ RcKO マウスは、末梢臓器に対する自己抗体の産生や T 細胞浸潤といった自己免疫病態を示した。このとき、capFb の数や遺伝子発現にはほとんど変化がないため、mFb の遺伝子変化が T 細胞の自己寛容破綻を引き起こすと考えられた。さらに、LT $\beta$ RcKO マウスでは、発現が低下した mFb 特異的タンパク質に対する自己抗体が末梢血中で増加していた。すなわち、LT $\beta$ R シグナルによって mFb に発現されるタンパク質は、胸腺髄質で免疫寛容を誘導するための自己抗原として機能すると示唆される。

さらに、mFb が T 細胞レパトア形成に与える影響を調べるため、LT $\beta$ RcKO マウスを用いて TCR レパトア解析を行った。LT $\beta$ RcKO マウスの胸腺では、野生型マウスではみられない T 細胞

クローンが検出され、負の選択が阻害されていることが示唆された。mFb は MHC クラス II や補助刺激分子の発現が低いため、T 細胞の選択に直接関わるとは考えにくい。そこで、mFb の抗原が樹状細胞へ移行する可能性を検証するため、線維芽細胞に EGFP を発現するマウス (Twist2Cre x CAGCAT-EGFP) の胸腺樹状細胞を解析したところ、mFb 由来の EGFP が樹状細胞に移行することが確認された。したがって、樹状細胞を介する間接的な抗原提示機構によって mFb 由来の自己抗原に対する免疫寛容が誘導される可能性が考えられた。

## 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 4件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nitta Takeshi, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Non-Epithelial Thymic Stromal Cells: Unsung Heroes in Thymus Organogenesis and T Cell Development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 620894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.620894	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 Tsukasaki Masayuki, Huynh Nam Cong-Nhat, Okamoto Kazuo, Muro Ryunosuke, Terashima Asuka, Kurikawa Yoshitaka, Komatsu Noriko, Pluemsakunthai Warunee, Nitta Takeshi, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 1382 ~ 1390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-020-00318-y	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 Nitta Takeshi, Tsutsumi Masanori, Nitta Sachiko, Muro Ryunosuke, Suzuki Emma C., Nakano Kenta, Tomofuji Yoshihiko, Sawa Shinichiro, Okamura Tadashi, Penninger Josef M., Takayanagi Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Fibroblasts as a source of self-antigens for central immune tolerance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-020-0756-8	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 該当する
1. 著者名 Tsukasaki Masayuki, Asano Tatsuo, Muro Ryunosuke, Huynh Nam Cong-Nhat, Komatsu Noriko, Okamoto Kazuo, Nakano Kenta, Okamura Tadashi, Nitta Takeshi, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 OPG Production Matters Where It Happened	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108124 ~ 108124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108124	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 Jandke Anett, Melandri Daisy, Monin Leticia, Ushakov Dmitry S., Laing Adam G., Vantourout Pierre, East Philip, Nitta Takeshi, Narita Tomoya, Takayanagi Hiroshi, Feederle Regina, Hayday Adrian	4. 巻 11
2. 論文標題 Butyrophilin-like proteins display combinatorial diversity in selecting and maintaining signature intraepithelial T cell compartments	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17557-y	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 Muro Ryunosuke, Takayanagi Hiroshi, Nitta Takeshi	4. 巻 2111
2. 論文標題 Retroviral Gene Transduction into T Cell Progenitors for Analysis of T Cell Development in the Thymus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 193 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0266-9_16	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 Asano Tatsuo, Okamoto Kazuo, Nakai Yuta, Tsutsumi Masanori, Muro Ryunosuke, Suematsu Ayako, Hashimoto Kyoko, Okamura Tadashi, Ehata Shogo, Nitta Takeshi, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 1
2. 論文標題 Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 868 ~ 875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-019-0104-1	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 Tamehiro Norimasa, Nishida Kyoko, Sugita Yu, Hayakawa Kunihiro, Oda Hiroyo, Nitta Takeshi, Nakano Miwa, Nishioka Akiko, Yanobu-Takanashi Reiko, Goto Motohito, Okamura Tadashi, Adachi Reiko, Kondo Kazunari, Morita Akimichi, Suzuki Harumi	4. 巻 143
2. 論文標題 Ras homolog gene family H (RhoH) deficiency induces psoriasis-like chronic dermatitis by promoting TH17 cell polarization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1878 ~ 1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.09.032	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 Nitta Takeshi, Ota Ayami, Iguchi Takahiro, Muro Ryunosuke, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 302
2. 論文標題 The fibroblast: An emerging key player in thymic T cell selection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunological Reviews	6. 最初と最後の頁 68 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.12985	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 Mino Nanami, Muro Ryunosuke, Ota Ayami, Nitta Sachiko, Lefebvre Veronique, Nitta Takeshi, Fujio Keishi, Takayanagi Hiroshi	4. 巻 34
2. 論文標題 The transcription factor Sox4 is required for thymic tuft cell development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 45 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab098	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

[学会発表] 計9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 新田 剛
2. 発表標題 Thymic fibroblasts: an emerging key player in central immune tolerance
3. 学会等名 第35回自己免疫研究 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Nitta, Masanori Tsutsumi, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Identification and characterization of thymic medullary fibroblasts
3. 学会等名 ThymE: T cell and thymus biology (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Takeshi Nitta, Masanori Tsutsumi, Emma C. Suzuki, Ryunosuke Muro, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Identification and characterization of thymic medullary fibroblasts
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 新田 剛
2. 発表標題 胸腺線維芽細胞によるT細胞レパトア選択と自己免疫の制御
3. 学会等名 第15回骨免疫ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Nitta, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Identification and characterization of thymic medullary fibroblasts
3. 学会等名 AMED-CREST恒常性領域&適応・修復領域 合同国際シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新田 剛、堤 雅紀、高柳 広
2. 発表標題 胸腺を構成する全ストロマ細胞の同定と遺伝子発現解析
3. 学会等名 日本リウマチ学会ベーシックリサーチ カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryunosuke Muro, Takeshi Nitta, Hiroshi Takayanagi
2. 発表標題 Molecular mechanism of Syk-mediated TCR signal in gdT cells
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 新田 剛、高柳 広
2. 発表標題 胸腺線維芽細胞による免疫寛容の制御
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新田 剛、高柳 広
2. 発表標題 胸腺線維芽細胞による中枢性免疫寛容の制御
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・日本免疫学会合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院医学系研究科 免疫学 高柳研究室 研究内容  <a href="http://osteimmunology.com/research.html">http://osteimmunology.com/research.html</a></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
研究協力者	室 龍之介  (MURO Ryunosuke)  (80761262)		
研究協力者	澤 新一郎  (SAWA Shinichiro)  (80611756)		
研究協力者	岡村 匡史  (OKAMURA Tadashi)  (00333790)		

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			
ドイツ	German Cancer Research Center			
カナダ	The University of British Columbia			
英国	King's College London			
米国	Children's Hospital of Philadelphia			