

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：34428

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08897

研究課題名(和文)フィンゴリモドを活用した関節リウマチに対する効果的な免疫寛容誘導方法の構築

研究課題名(英文) Construction of effective induction of immune tolerance to rheumatoid arthritis using fingolimod

研究代表者

吉田 侑矢 (Yoshida, Yuya)

摂南大学・薬学部・講師

研究者番号：50581435

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)：フィンゴリモド(FTY720)と病因抗原の併用療法で増加する免疫抑制系の細胞を同定し、その特性を調べた。GITR+CD25-CD4+T細胞の中でもIL-10発現が極めて高いCD44+CD62L-CD122+CD130-CD279+細胞が増加していた。本細胞は、IFN- およびIL-4発現も高くエフェクター活性を有していたが、GITR+CD25-CD4+T細胞集団全体としては液性因子によりT細胞増殖に対して抑制的に働いた。また、T細胞増殖抑制能が高いCD11c-CD369+CD11b+Gr-1+細胞の割合も増加していた。これら抑制能力の高い細胞の誘導により免疫寛容を構築していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチに対して、長期的に寛解状態が維持できる治療戦略の開発が求められている。即ち、再燃の原因となる病因リンパ球が活性化しないような体内環境を根付かせることが理想的である。これまでの研究で、FTY720と病因抗原の併用治療が、その事象を実現し得ることを見だしつつあった。本申請課題では、本併用治療がその効果を発揮する上で重要な細胞集団のより詳細な特性に関する知見を集積できた。本研究成果は、効果的な免疫寛容の誘導戦略の構築につながる重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We identified and characterized immunosuppressive cells that were increased by combination treatment with fingolimod (FTY720) and pathogenic antigen. Among GITR+CD25-CD4+T cells, the number of CD44+CD62L-CD122+CD130-CD279+ cells with extremely high IL-10 expression was increased. The cells also had high IFN- and IL-4 expression and effector activity, but as a GITR+CD25-CD4+ T cell population, they were inhibitory to T cell proliferation due to soluble factors. The percentage of CD11c-CD369+CD11b+Gr-1+ cells with high T cell proliferative suppressive capacity was also increased. The induction of these cells with high suppressive capacity was suggested to construct immune tolerance.

研究分野：免疫学、病態生化学

キーワード：フィンゴリモド 免疫寛容 寛解 interleukin-10 骨髄由来免疫抑制細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis, RA) は、寛解が困難な自己免疫疾患であった。しかし、早期診断技術、生物学的製剤等の進歩により RA 治療にはパラダイムシフトがもたらされた。一方で、現在 RA 治療が抱える課題として、1) 生物学的製剤で寛解を導入できても休薬後に再燃する症例が多い、2) 生物学的製剤の長期使用による感染リスクの増加、3) 高額な生物学的製剤による医療経済の圧迫等がある。従って、短期間で治療を完結し、その後も再燃しない新たな治療戦略の開発が求められている。

これまでに関節炎モデルの glucose-6-phosphate isomerase peptide (GPI<sub>325-339</sub>) 誘導性関節炎マウスに対して、FTY720 と病因抗原の併用治療が、1) 免疫寛容を基盤とする完全寛解を導入できること、2) T 細胞の増殖抑制能を有する interleukin (IL)-10 高産生性 T 細胞 (GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞) および骨髄由来免疫抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cells: MDSC: CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞) が増加することを明らかにしている(一部、研究種目: 若手研究 (B)、課題番号 (17K18263) で実施)。しかし、これらの細胞がどのようにして免疫寛容状態の構築に関与しているかは解明できていない。

### 2. 研究の目的

FTY720 と病因抗原の併用治療によって GPI<sub>325-339</sub> 誘導性関節炎マウス内で増加する IL-10 高産生性 T 細胞 (GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞) および CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞について、RNA シーケンス解析を行い、得られた発現変動遺伝子データをもとに、これらの細胞集団の中でも増加している細胞を特徴付ける分子の同定をタンパク質レベルで行う。また、それら細胞集団の特性、機能等をさらに追究し、本細胞集団が増加する現象を活用した画期的な免疫寛容誘導戦略の構築につながる知見を集積することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞集団の中でも増加している細胞の同定およびサイトカイン産性能

DBA/1J マウスを完全フロイントアジュバント (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) 存在下、hGPI<sub>325-339</sub> (10 µg) で尾基部に感作し、当日および 2 日後に百日咳毒素 (200 ng, EMD Chemicals, Inc., Gibbstown, NJ, USA) を腹腔内投与して関節炎を惹起した。作製した GPI<sub>325-339</sub> 誘導性関節炎マウスを FTY720 (1 mg/kg、1 日 1 回経口投与) と hGPI<sub>325-339</sub> (10 µg、1 日 1 回静脈内投与) の併用で 5 日間治療した。鼠径リンパ節由来細胞を、RNA-seq 解析で得た IL-10<sup>+</sup>細胞の変動遺伝子情報をもとに、蛍光標識抗体で染色し、フローサイトメトリー解析した。GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞の中でも増加していた細胞集団をセルソーターで分取後、IL-2 存在下、Dynabeads<sup>™</sup> Mouse T-Activator CD3/CD28 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) で刺激し、IL-10、interferon (IFN)- および IL-4 の発現量をリアルタイム PCR 法で調べた。

#### (2) GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞が産生する可溶性因子の T 細胞増殖抑制能

(1) と同様の方法で、GPI<sub>325-339</sub> 誘導性関節炎マウスを作製し、治療した。治療完了後、GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞、GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞および GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞をセルソーターで分取した。Transwell プレート (0.4 µm pore size, Corning, NY, USA) の上部にそれら細胞と Dynabeads<sup>™</sup> Mouse T-Activator CD3/CD28、下部に CellTrace<sup>™</sup> CFSE Cell Proliferation Kit (Thermo Fisher Scientific, Inc.) で染色したナイーブマウス由来 GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞と Dynabeads<sup>™</sup> Mouse T-Activator CD3/CD28 を加え、rmIL-2 (50 units/ml, Miltenyi Biotec) 存在下、37 °C、5% CO<sub>2</sub> 条件で 3 日間培養した。CFSE の蛍光強度の減少をフローサイトメトリー解析した。

#### (3) CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の中でも増加している細胞の同定および T 細胞増殖抑制能

(1) と同様の方法で、GPI<sub>325-339</sub> 誘導性関節炎マウスを作製し、治療した。治療完了後、鼠径リンパ節由来細胞を RNA-seq 解析で得た CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の変動遺伝子情報をもとに、蛍光標識抗体で染色し、フローサイトメトリー解析した。CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の中でも増加していた細胞集団をセルソーターで分取後、Dynabeads<sup>™</sup> Mouse T-Activator CD3/CD28、rmIL-2 (50 units/ml, Miltenyi Biotec) 存在下、CellTrace<sup>™</sup> CFSE Cell Proliferation Kit (Thermo Fisher Scientific, Inc.) で染色したナイーブマウス由来 GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞と共培養し、37 °C、5% CO<sub>2</sub> 条件で 3 日間培養した。CFSE の蛍光強度の減少をフローサイトメトリー解析した。

#### (4) 活性化に伴う CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞上の CD369 および CD11c の発現変動および T 細胞増殖抑制能

ナイーブマウスの大腿骨と脛骨から骨髄細胞を採取した。10% FBS、100 U/mL penicillin、100 µg/mL streptomycin, and 50 µM 2-mercaptoethanol, 50 mg/mL sodium pyruvate 含有の RPMI1640 に懸濁し、granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (40 ng/mL,

PeproTech, Inc., Rocky Hill, NJ, USA) 存在下、37℃、5% CO<sub>2</sub> 条件で5日間培養した。CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞中の CD369<sup>+</sup>細胞および CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>細胞中の CD11c<sup>+</sup>細胞の割合をフローサイトメトリ解析した。また、CD11c<sup>+</sup>あるいは CD11c<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> 細胞の T 細胞増殖抑制能について(3)と同様の方法で調べた。

(5) FTY720 と病因抗原の併用治療個体の鼠径リンパ節中の CD11c<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の割合

(1)と同様の方法で、GPI<sub>325-339</sub> 誘導性関節炎マウスを作製し、治療した。治療完了後、鼠径リンパ節由来細胞を蛍光標識抗体で染色し、CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞中の CD11c<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>細胞の割合をフローサイトメトリ解析した。また、CD11c<sup>+</sup>あるいは CD11c<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> 細胞の T 細胞増殖抑制能について(3)と同様の方法で調べた。

#### 4. 研究成果

(1) GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞集団の中でも増加している細胞の同定およびサイトカイン産性能

GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞集団の中でも増加している細胞について、フローサイトメトリ解析で調べた。GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞中の CD44<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup>CD122<sup>-</sup>CD130<sup>-</sup>CD279<sup>+</sup>細胞が増加していた(図 1A, n=4-7)。本細胞は、GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞集団全体と比較して、IL-10mRNA の発現レベルが高かった(図 1B, n=1)。また、IFN- $\gamma$  および IL-4mRNA の発現レベルも高く(図 1B)、本細胞はエフェクター活性を有する集団であることが示唆された。

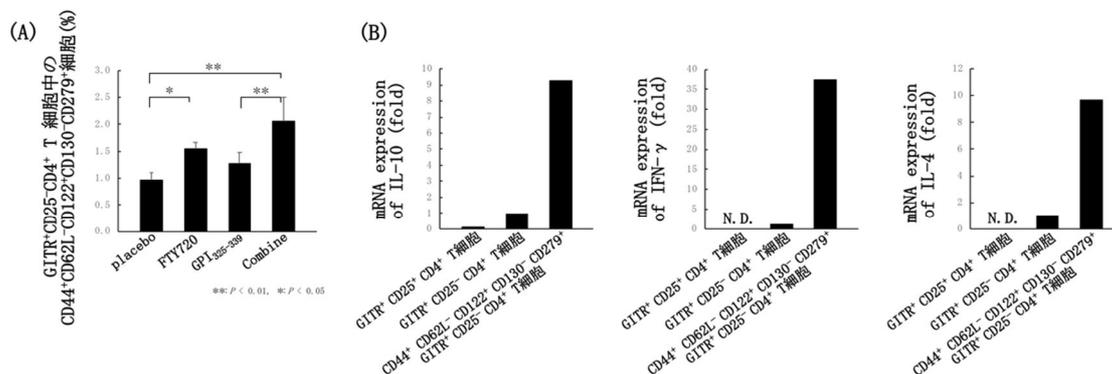


図1 本併用治療で増加するIL-10高産生性T細胞はエフェクター活性を有する

(2) GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞が産生する可溶性因子の T 細胞増殖抑制能

FTY720 と病因抗原の併用治療個体の鼠径リンパ節から分離した GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞が分泌する可溶性因子が、T 細胞増殖の抑制に重要であるか否かを調べた。すなわち、CFSE 標識した GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞を、GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>あるいは GITR<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞と直接細胞接触せずに培養した。その結果、ほとんどの細胞が分裂したが、GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞と共培養した細胞では、GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞と共培養した場合と比較して、分裂していない細胞の割合が有意に高かった(図 2, n=6)。この結果から、GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞が抑制機能を発揮するためには、可溶性因子も必要であることが示唆された。

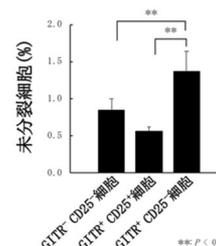


図2 GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞から分泌される可溶性因子によるT細胞増殖の阻害

(3) CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の中でも増加している細胞の同定および T 細胞増殖抑制能

FTY720 と病因抗原の併用投与により増加する CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>high</sup>細胞あるいは CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>int</sup>細胞の変動遺伝子の中から CD369 に着目し、フローサイトメトリ解析で調べた。CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>high</sup>細胞および CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>int</sup>細胞いずれにおいても、タンパク質レベルで CD369 の発現が増加していることが明らかとなった(図 3A, n=8-9)。また、CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の方が、CD369<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞細胞よりも T 細胞増殖抑制能が高いことが明らかとなった(図 3B, n=3-5)。

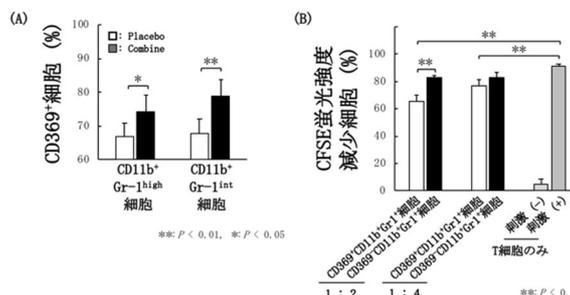


図3 CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞は、CD369<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞よりも高いT細胞増殖抑制能を有する

(4) 活性化に伴う CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞上の CD369 および CD11c の発現変動および T 細胞増殖抑制能

CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞上の CD369 の発現が活性化に伴い変化するか否かを調べるために、骨髓細胞を GM-CSF で 5 日間刺激し、フローサイトメトリー解析した。CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞中の CD369<sup>+</sup>細胞の割合は、培養 5 日後にかけて増加した(図 4A, n=6-8)。CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞に着目すると、この細胞集団中の CD11c<sup>+</sup>細胞の割合も増加することが明らかとなった(図 4B, n=6-8)。また、CD11c<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の T 細胞増殖抑制能は、CD11c<sup>-</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞よりも低かった(図 4C, n=3-5)。

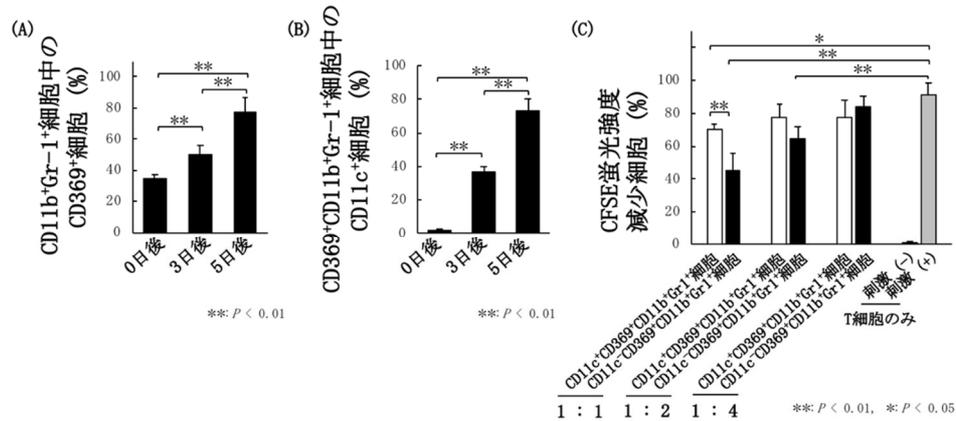


図4 CD369の発現は活性化に伴い増加し、CD11cが発現するとT細胞増殖抑制能は低下する

(5) FTY720 と病因抗原の併用治療個体の鼠径リンパ節中の CD11c<sup>-</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の割合および T 細胞増殖抑制能

FTY720 と病因抗原の併用投与により増加する CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞中の CD11c<sup>-</sup>CD369<sup>+</sup>細胞および CD11c<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>細胞の割合に変化があるか否かをフローサイトメトリー解析で調べた。CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞中の CD11c<sup>-</sup>CD369<sup>+</sup>細胞の割合は、プラセボと比較して差が見られなかった(図 5A, n=8)。一方、CD11c<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>細胞の割合は有意に増加した(図 5B, n=8)。予備検討の結果、*in vivo*で割合が増加した CD11c<sup>-</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞は、CD11c<sup>+</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞に比べて T 細胞の増殖を抑制する能力が高い傾向もみられた(図 5C, n=3-5)。

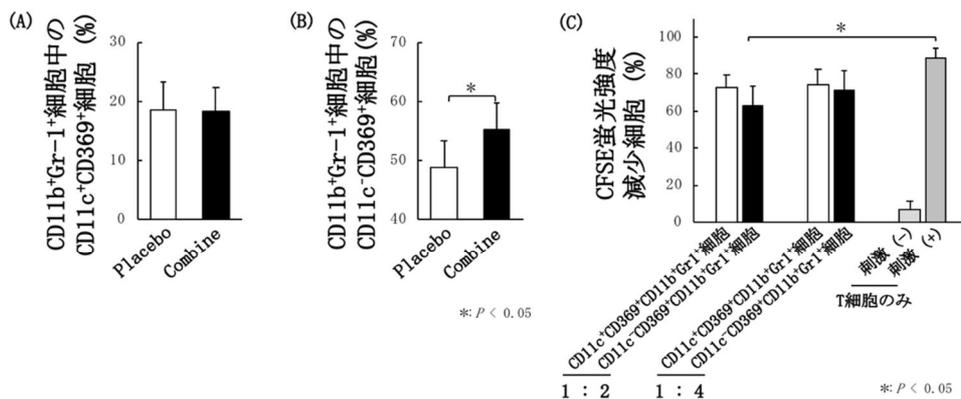


図5 本併用治療により鼠径リンパ節でT細胞増殖抑制性能が高い CD11c<sup>-</sup>CD369<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞が増加する

(6) 今後の展望

本申請課題では、FTY720 と病因抗原の併用治療で増加する IL-10 高産生性 T 細胞 (GITR<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞) および CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の中でも変動している細胞集団の同定および特性について明らかとした。これら集積した知見の一般性を他の自己免疫疾患モデル、アレルギー疾患モデルを用いて検証し、画期的な免疫寛容誘導戦略の構築につなげたい。

<引用文献>

Yoshida Y, Tsuji T, Watanabe S, Matsushima A, Matsushima Y, Banno R, Fujita T, Kohno T. Efficacy of combination treatment with fingolimod (FTY720) plus pathogenic autoantigen in a glucose-6-phosphate isomerase peptide (GPI<sub>325-339</sub>)-induced arthritis mouse model. *Biol. Pharm. Bull.*, **36**, 2013, 1739-1746.

Yoshida Y, Mikami N, Matsushima Y, Miyawaki M, Endo H, Banno R, Tsuji T, Fujita T, Kohno T. Combination treatment with fingolimod and a pathogenic antigen prevents relapse of glucose-6-phosphate isomerase peptide-induced arthritis. *Immun. Inflamm. Dis.*, 4, 2016, 263-273.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 3件）

1. 著者名 Yuya Yoshida, Norihisa Mikami, Yusuke Nakanishi, Maya Saimoto, Arata Nagaike, Haruka Shimono, Shohei Nakano, Takumi Tsuji, Takeyuki Kohno	4. 巻 44
2. 論文標題 Characterization of an Expanded IL-10-Producing-Suppressive T Cell Population Associated with Immune Tolerance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 585-589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b19-01072	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 Yuya Yoshida	4. 巻 2021(5)
2. 論文標題 Construction of effective induction of immune tolerance to rheumatoid arthritis using fingolimod	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 51-53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21820/23987073.2021.5.51	査読の有無 無
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 Shohei Nakano, Norihisa Mikami, Mai Miyawaki, Saho Yamasaki, Shoko Miyamoto, Mayu Yamada, Tomoya Temma, Yousuke Nishi, Arata Nagaike, Seijun Sakae, Takuya Furusawa, Ryoji Kawakami, Takumi Tsuji, Takeyuki Kohno, Yuya Yoshida	4. 巻 -
2. 論文標題 Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis by induction of myeloid-derived suppressor cells with high suppressive potential	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	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） 10.1248/bpb.b21-01096	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 榮江正淳, 西庸佑, 吉田侑矢, 三上統久, 辻琢己, 河野武幸
2. 発表標題 FTY720と病因抗原の併用療法で増加する骨髄由来免疫抑制細胞に発現するCD369に関する研究
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下野遥香, 長池新, 吉田侑矢, 三上統久, 辻 琢己, 河野武幸
2. 発表標題 Glucose-6-phosphate isomerase peptide (GPI325-339) 誘導性関節炎に対するFTY720と病因抗原併用療法の有用性とそのメカニズム - 第八報 - IL-10高産生性T細胞の特性解析 -
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida, Y., Mikami, N., Tsuji, T., Kohno, T.
2. 発表標題 Induction of immune tolerance by combination treatment with fingolimod (FTY720) plus pathogenic antigen in s glucose-6-phosphate isomerase peptide-induced arthritis mouse model: the sixth report
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 榮江正淳, 西庸佑, 吉田侑矢, 三上統久, 辻琢己, 河野武幸
2. 発表標題 FTY720と病因抗原の併用療法で増加する骨髄由来免疫抑制細胞に発現するCD369に関する研究-第二報-
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下野遥香, 長池新, 吉田侑矢, 三上統久, 辻琢己, 河野武幸
2. 発表標題 Glucose-6-phosphate isomerase (GPI325-339) 誘導性関節炎に対する FTY720 と病因抗原併用療法の有用性とそのメカニズム-第九報-
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野翔平, 榮江正淳, 古澤拓弥, 吉田侑矢, 三上統久, 辻琢己, 河野武幸
2. 発表標題 FTY720と病因抗原の併用療法がCD369を高発現した骨髓由来免疫抑制細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田侑矢
2. 発表標題 効果的な免疫寛容の誘導を企図したフィンゴリモド塩酸塩(FTY720)の活用
3. 学会等名 第15回スフィンゴセラピー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuya Yoshida, Norihisa Mikami, Takumi Tsuji, Takeyuki Kohno
2. 発表標題 Induction of immune tolerance by combination treatment with fingolimod (FTY720) plus pathogenic antigen in a glucose-6-phosphate isomerase peptide-induced arthritis mouse model: the seventh report
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
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
研究協力者	河野 武幸  (Kohno Takeyuki)  (50178224)	摂南大学・薬学部・教授    (34428)	

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	辻 琢己 (Tsuji Takumi)  (90454652)	摂南大学・薬学部・准教授  (34428)	
研究協力者	中野 翔平 (Nakano Shohei)	摂南大学大学院薬学研究科博士課程	
研究協力者	三上 統久 (Mikami Norihisa)	大阪大学免疫学フロンティア研究センター・実験免疫学・招へい教員	

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