

令和 4 年 5 月 5 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09105

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞由来樹状細胞前駆細胞の新しい作製法の開発とその有効性

研究課題名(英文) Development of a novel method to generate human iPS cell-derived dendritic cell progenitors and their effectiveness

研究代表者

米戸 敏彦 (Yoneto, Toshihiko)

東京医科大学・医学部・客員講師

研究者番号：10837628

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)：我々は、ヒト樹状細胞(DC)の前駆細胞を効率よく大量に増やす方法を確認し、がん治療などへの応用の有効性を明らかにすることを目指している。本研究では、まず、我々がこれまでマウス造血幹細胞(HSC)を用いて検討してきたIL-27がHSCからミエロイド系前駆細胞への分化と増殖を増強する作用について、ヒト臍帯血由来CD34+HSCを用いても、同様な増強が見られることを示した。さらに、iPS細胞から分化誘導した細胞やヒト末梢血単球に細胞生存や周期に関する遺伝子を導入した細胞は増殖性も良く、その細胞から分化誘導したDCは、プライマリーのDCと同レベルの反応性を示し、その有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

樹状細胞(DC)は、最も強い抗原提示能力を有する細胞で、がん抗原を取り込ませたDCを患者に戻すDCワクチン療法は、その治療効果が期待されている。一方、IL-10などの抑制性分子存在下で成熟DCを分化誘導すると、免疫寛容誘導性DCが誘導され、自己免疫病などへの治療応用が期待されている。ところが、患者末梢血から採取できるDC数には限界があり、ヒトDCを大量に効率的にin vitroで増やす技術の開発が望まれている。本研究は、ヒトDC前駆細胞を効率よく大量に増やす方法を検討し、その成果はがんや自己免疫などの治療応用への有用な知見となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We aim at establishing a new method to efficiently generate human dendritic cell (DC) progenitors in large quantities and clarifying the effectiveness on application to various therapies. In the present study, we have obtained the results showing that IL-27 acts on human umbilical cord blood-derived CD34+ HSCs to generate DC progenitors similarly to acting on mouse HSCs as we reported previously. Moreover, human iPS-derived DC progenitors and human peripheral CD14+ monocytes transduced with genes related to cell survival and cell cycle were revealed to proliferate well, and the DCs differentiated from the proliferating monocytes showed high immune reactivity similar to primary DCs. Thus, these cells have great potential for application to therapies such as cancer, autoimmune diseases and allergy.

研究分野：免疫学

キーワード：樹状細胞 単球細胞株 iPS細胞 IL-27

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

IL-6/IL-12 サイトカインファミリーの1つ IL-27 は、受容体として WSX-1 と gp130 から構成される。我々は、以前に、IL-27 がマウス造血幹細胞 (HSC) に直接作用しミエロイド系前駆細胞への分化増殖を強く誘導し、マラリア感染マウスモデルを用いて、好中球への分化を促進し、感染防御を増強すること^{1,2}や、移植腫瘍マウスモデルを用いて、M1 マクロファージへの分化を促進し、抗腫瘍効果を増強すること^{3,4}などを明らかにしてきた。樹状細胞 (DC) は、最も強い抗原提示能力を有する細胞で、がん抗原を取り込ませた DC を患者に戻す DC ワクチン療法は、その治療効果が期待されている。一方、IL-10 などの抑制性分子存在下で成熟 DC を分化誘導すると、免疫寛容誘導性 DC が誘導され、自己免疫病などへの治療応用が期待されている。ところが、患者末梢血から採取できる DC 数には限界があり、ヒト DC を大量に効率的に *in vitro* で増やす技術の開発が望まれている。

2. 研究の目的

我々は、ヒト DC 前駆細胞を効率よく大量に増やす方法を確立し、がん治療などへの応用の有効性を明らかにすることを目的としている。本研究では、まず、我々がこれまで主にマウスの HSC を用いて検討してきた IL-27 が HSC からミエロイド系前駆細胞への分化と増殖を増強する作用について、ヒト臍帯血由来 CD34⁺HSC や iPS 細胞を用いてその作用やその機序を明らかにし、さらに、ヒト CD34⁺HSC や iPS 細胞、ヒト末梢血単球を IL-27 や GM-CSF などのサイトカインを用いた刺激や細胞生存や周期に関与する遺伝子の導入などにより、ヒト DC 前駆細胞を効率よく大量に増やす方法を確立し、その反応性やがんなどへの治療応用への有効性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト臍帯血由来 CD34⁺HSC を用いた検討

理研細胞バンクよりヒト臍帯血由来 CD34⁺HSC を購入し、SCF と IL-27、GM-CSF について、それぞれ単独、IL-27+SCF、GM-CSF+SCF、3 者で刺激を繰り返し、経時的に増えてくる細胞数をカウントし、サイトスピンを用いスライドグラスに細胞を塗抹し、固定後ライト染色し、顕微鏡で細胞を観察した。また、各種細胞表面マーカーの抗体を用いて FACS 解析を行った。次に、GM-CSF+IL-4 で刺激し未成熟 DC へ分化し、Toll 様受容体のリガンドとして LPS や OK-432 で刺激し成熟化した。その培養上清は、IL-12 や IL-12p40、IL-8 などのサイトカインの ELISA を行い、細胞は、CD86 や CD80、MHC クラス II などの各種成熟化マーカーに対する抗体を用いて染めて FACS で解析した。さらに、DC の抗原提示能力として、成熟化した DC でアロジェニックナイーブ CD4⁺T 細胞を刺激し、3 日後の ³H-thymidine の細胞内への取り込みで細胞増殖を調べた。また、感作性化学物質で刺激後、共刺激分子 CD86 や CD80 や、Th1/Th2 分化に関わる OX40 リガンド (L) や TSLP 受容体 TSLPR と IL-7R α 、IL-33 受容体 ST2、IL-25 受容体 IL-17RB、T 細胞活性化マーカー CD69、Th1 分化マーカー IFN- γ 、Th2 分化マーカー IL-4 などの mRNA での発現についてもリアルタイム RT-PCR を用いて解析した。

(2) iPS 細胞より分化誘導した細胞を用いた検討

iPS 細胞から DC への分化誘導法については、フィーダー細胞を使う iPS-Sac 法やフィーダー細胞フリーの無血清培地系の方法など複数の報告がある⁵⁻⁸。フィーダー細胞を使う iPS-Sac 法では、京都大学の中村先生らの方法⁵に従い iPS 細胞 (201B7、TkDNSeV2、TkDNSeV5、RPChiPS771-2 細胞、理研細胞バンク他) を OP9 フィーダー細胞 (京都大学河本先生より分与) または 10T1/2 細胞 (理研細胞バンクより購入) 上で 2 週間培養しミエロイド系細胞へ分化誘導し、次に、フィーダー細胞なしで GM-CSF+M-CSF で 10 日間培養し増殖性のミエロイド細胞 (iPS-ML) を分化誘導し、GM-CSF+M-CSF+IL-4 で未成熟 DC へ分化誘導させた。この各分化誘導段階で、IL-27 を加え、または、c-MYC や BMI1、BCL-XL/BCL-2^{6,7} の細胞周期や生存に関する遺伝子を単独^{6,7}、または、GFP とバイシストロニックに Tet-On 発現誘導性レンチウイルスベクター (京都大学江藤先生より分与) を用いて導入しドキシサイクリン存在下で培養し⁵、増殖性の高い細胞が増えてくる条件を検討した。フィーダー細胞フリーの無血清培地系の方法では、京都大学の柳町先生らの方法⁸に従い、iPS 細胞を mTeSR1 培地で BMP4 で 4 日間培養し胚様体形成を誘導し (Step 1)、StemPro-34 培地で VEGF+SCF+bFGF で 2 日間培養し CD34⁺中胚葉系細胞へ分化誘導し (Step 2)、さらに、SCF+FLT3-L+IL-3+TPO+M-CSF で 1 週間培養し CD34⁺CD43⁺血液前駆細胞へ分化誘導し (Step 3)、FLT3-L+GM-CSF+M-CSF で 3~7 日間培養し CD34^{low}CD43⁺分化血液細胞へ分化誘導して (Step 4)、CD14⁺単球細胞を得た後、GM-CSF+M-CSF+IL-4 で未成熟 DC へ分化誘導させた。この各分化誘導段階で、IL-27 で刺激、または、c-MYC や BMI1、BCL-2 の細胞周期や生存に関する遺伝子を導入し^{6,7}、増殖性の高い細胞が増えてくる条件を検討した。DC の発現解析や抗原提示能などの機能的解析は、(1) と同様に行った。

(3) ヒト末梢血単球を用いた検討

ヒト末梢血より Lympholyte-H (セダレーン社) を用いた比重遠心法により単核球を分離後、抗 CD14 抗体と磁気ビーズを反応させ AutoMACS Pro (ミルテニー社) を用いて CD14⁺単球を精製した。20%FBS を含む α MEM 培地で GM-CSF+M-CSF で刺激を繰り返し増殖性の単球細胞 (CD14-ML) を分化誘導し、GM-CSF+M-CSF+IL-4 で未成熟 DC へ分化誘導させた。この各分化誘導段階で、上述と同様に、IL-27 で刺激、または、c-MYC や BMI1、BCL-2 の遺伝子を導入し^{6,7}、増殖性の高い細胞が増えてくる条件を検討した。DC の発現解析や抗原提示能などの機能的解析は、(1) と同様に行った。

4. 研究成果

(1) ヒト臍帯血由来 CD34⁺HSC を用いた検討

我々は、以前に、マウス骨髄細胞を IL-27+SCF で刺激すると HSC を豊富に含む分画である CD34 Lineage⁻Sca-1⁺c-Kit⁺ (CD34LSK) 細胞が増えてくることを見出した¹。そこで、まず、同様なことがヒト HSC での言えるか、ヒト臍帯血由来 CD34⁺HSC 細胞を用いて検討した。ヒト臍帯血由来 CD34⁺HSC 細胞では、他のグループより、GM-CSF+SCF の刺激で、DC の前駆細胞様の細胞が増えてくることが報告されていた。そこで、IL-27 と比較検討すると、ヒト CD34⁺HSC に対してもマウス HSC および GM-CSF+SCF と同様に、細胞が増えてくることわかった。次に、その増えてきた細胞を組織学的形態観察や FACS を用いた細胞表面マーカーの解析より、Lineage⁻CD34⁺細胞を多く含み、GM-CSF+IL-4 刺激で未成熟 DC に、さらに Toll 様受容体のリガンド刺激により CD86 や HLA-DR の発現が増強し、抗原提示能力を有していた。3 者を加えた条件が一番増えてくる細胞数が多かった。つまり、ヒト HSC においても、IL-27 は SCF と相乗的に DC 前駆細胞様の細胞を増やすことが示唆された。SCF が IL-27 のレセプターサブユニット WSX-1 や gp130 発現を上げている可能性が考えられた。

(2) iPS 細胞より分化誘導した細胞を用いた検討

フィーダー細胞フリーの系で iPS 細胞から DC 前駆細胞へ分化誘導する各段階で、IL-27 を作用させたところ、iPS 細胞が HSC よりさらに未分化な血液と血管内皮細胞共通前駆細胞であるヘマンジオブラスト様の段階 (Step 2) の細胞にも作用し、DC 前駆細胞への分化を促進するような結果が得られた。この結果は、IL-27 が作用する細胞が、これまでの HSC よりさらに未分化な細胞である可能性を示し興味深い。ところが、iPS 細胞から CD34⁺HSC 細胞を分化誘導しソーティングにより精製した細胞に、GM-CSF や SCF、IL-27 を加えても、ヒト臍帯血由来 CD34⁺HSC のような強い DC 前駆細胞への分化と増殖は見られなかった。これは、理由は不明であるが iPS 由来と臍帯血由来 CD34⁺細胞の違いを反映しているのかも知れない。

遺伝子導入する系では、OP9 細胞をフィーダー細胞として用い、c-MYC と BMI1、BCL-2 を遺伝子導入すると GM-CSF+M-CSF で増殖する細胞が得られた。そこで、GM-CSF+M-CSF+IL-4 刺激で未成熟 DC に分化誘導すると、プライマリーの単球細胞と同様に Toll 様受容体のリガンド刺激により CD86 や HLA-DR の発現が増強し、抗原提示能力を有していたが、CD86 の発現が、元から高めであった。次に、呼吸器および皮膚アレルギーを誘発する感作性化学物質を用いて、未成熟 DC を刺激すると、プライマリーの単球細胞と同様に、皮膚感作性化学物質に比べ呼吸器感作性化学物質で Th2 分化に重要な OX40L などのより強い mRNA 発現増強も見られた。

(3) ヒト末梢血単球を用いた検討

ヒト末梢血 CD14⁺単球に c-MYC や BMI1、BCL-2 の遺伝子を導入し GM-CSF+M-CSF で培養すると、2~3 週間すると増殖性の高い細胞が増えてきた。この時に、GM-CSF の代わりに IL-27 を用いても、また、両者を加えても、増殖性がより高い細胞は得られなかった。そこで、GM-CSF+M-CSF+IL-4 刺激で未成熟 DC に分化誘導すると、プライマリーの単球細胞と同様に Toll 様受容体のリガンド刺激により CD86 や HLA-DR の発現が増強し、抗原提示能力を有していた。次に、呼吸器および皮膚アレルギーを誘発する感作性化学物質を用いて、未成熟 DC を刺激すると、プライマリーの単球細胞と同様に、皮膚感作性化学物質に比べ呼吸器感作性化学物質で Th2 分化に重要な OX40L のより強い mRNA 発現増強が共通して見られた。TSLP 受容体 TSLPR と IL-7R α や IL-33 受容体 ST2、IL-25 受容体 IL-17RB などについては、感作性化学物質依存的により強い mRNA 発現増強も見られた。上述の iPS 細胞から分化した細胞に比べて、再現性良くより強い反応性が見られた。そこで、さらに、アロジェニックナイーブ CD4⁺T 細胞を加えると、T 細胞の活性化マーカーである CD69 や Th1 分化マーカーである IFN- γ の発現増強も見られた。この時、皮膚感作性化学物質 (主に Th1 分化増強) で刺激すると、さらに IFN- γ の発現増強が見られ、呼吸器感作性化学物質 (主に Th2 分化増強) で刺激すると、IL-4 の発現増強が見られた。

【参考文献】

1. Chiba Y. et al. Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. Cell. Mol. Life Sci. 2018 75(8):1363-1376.

2. Furusawa J. et al. Promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells by interleukin-27 into myeloid progenitors to control infection in emergency myelopoiesis. *PLoS Pathog.* 2016 12(3):e1005507.
3. Orii N. et al. Protective effects against tumors and infection by IL-27 through promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells into myeloid progenitors. *Oncoimmunology* 2018 7(5):e1421892.
4. Chiba Y. et al. Interleukin-27 exerts its antitumor effects by promoting differentiation of hematopoietic stem cells to M1 macrophages. *Cancer Res.* 2018 78(1):182-194.
5. Nakamura S. et al. Expandable megakaryocyte cell lines enable clinically applicable generation of platelets from human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 2014 14(4), 535-548.
6. Haruta M. et al. TAP-deficient human iPS cell-derived myeloid cell lines as unlimited cell source for dendritic cell-like antigen-presenting cells. *Gene Ther.* 2013 20(5), 504-513.
7. Haruta M. et al. Generation of a large number of functional dendritic cells from human monocytes expanded by forced expression of cMYC plus BMI1. *Hum Immunol.* 2013 74(10), 1400-1408.
8. Yanagimachi MD. et al. Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell-free conditions. *PLoS One.* 2013 8(4), e59243.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Watanabe A, Mizoguchi I, Hasegawa H, Katahira Y, Inoue S, Sakamoto E, Furusaka Y, Sekine A, Miyakawa S, Murakami F, Xu M, Yoneto T, Yoshimoto T.	4. 巻 12
2. 論文標題 A chaperone-like role for EBI3 in collaboration with calnexin under inflammatory conditions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 757669
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.757669	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 Hasegawa H, Mizoguchi I, Orii N, Inoue S, Katahira Y, Yoneto T, Mingli X, Miyazaki T, Yoshimoto T.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 IL-23p19 and CD5 antigen-like form a possible heterodimeric cytokine and contribute to experimental autoimmune encephalomyelitis development.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-84624-9	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 Mizoguchi I, Ohashi M, Hasegawa H, Chiba Y, Orii N, Inoue S, Kawana C, Xu M, Sudo K, Fujita K, Kuroda M, Hashimoto S, Matsushima K, and Yoshimoto T.	4. 巻 130(11)
2. 論文標題 EBV-induced gene 3 augments IL-23R protein expression through a chaperone calnexin.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 6124-6140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI122732	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 Yoneto T, Hasumi K, Takahashi N, Takeda, Y, Yoshimoto T.	4. 巻 1(2)
2. 論文標題 Case report of surgically treated primary breast lymphoma in a very elderly patient.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine: Case Reports and Study Protocols	6. 最初と最後の頁 e0038
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD9.0000000000000038	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 井上楨也、古阪悠馬、渡邊有麻、坂本恵梨、長谷川英哲、村上史浩、米戸敏彦、徐 明利、片平泰弘、溝口 出、善本隆之	4. 巻 75(6)
2. 論文標題 骨髄由来抑制細胞の分子機序	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 1-9
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 Shindo R, Ohmuraya M, Komazawa-Sakon S, Miyake S, Deguchi Y, Yamazaki S, Nishina T, Yoshimoto T, Kakuta S, Koike M, Uchiyama Y, Konishi H, Kiyama H, Mikami T, Moriwaki K, Araki K, Nakano H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Necroptosis of intestinal epithelial cells induces type 3 innate lymphoid cell-dependent lethal ileitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 536-551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.05.011.	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 Koda Y, Nakamoto N, Chu P, Ugamura A, Teratani T, Shiba S, Taniki N, Sujino T, Miyamoto K, Mikami Y, Suzuki T, Yamaguchi A, Morikawa R, Sato K, Yoshimoto T, Kanai K.	4. 巻 129(8)
2. 論文標題 Plasmacytoid dendritic cells protect against immune-mediated acute liver injury via IL-35.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 3201-3213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI125863.	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9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 溝口 出、片平泰弘、坂本恵梨、井上楨也、古阪悠馬、渡邊有麻、関根碧水、宮川聡美、長谷川英哲、徐 明利、米戸敏彦、善本隆之
2. 発表標題 ヒトT細胞の活性化・分化誘導を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発
3. 学会等名 第34回日本動物実験代替法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本恵梨、片平泰弘、井上楨也、古阪悠馬、渡邊有麻、長谷川 英哲、米戸敏彦、徐明利、溝口 出、善本隆之
2. 発表標題 化粧品美白成分ロドデノールによる自己免疫性白斑症誘発の作用機序の解明
3. 学会等名 第85回本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本恵梨、片平泰弘、井上楨也、古阪悠馬、渡邊有麻、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、溝口 出、善本隆之
2. 発表標題 化粧品美白成分による白斑症誘発の作用機序の解明とそのin vitro評価法の開発
3. 学会等名 第33回日本動物実験代替法学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口 出、川名千晶、長谷川英哲、折井直子、井上楨也、村上史浩、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之
2. 発表標題 アレルギー感作性を評価する新規動物実験代替法の開発
3. 学会等名 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川英哲、溝口 出、折井直子、川名千晶、井上楨也、村上史浩、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之
2. 発表標題 活性化T細胞から産生されるIL-23p19サブユニットの役割
3. 学会等名 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝口 出、川名千晶、井上禎也、折井直子、長谷川英哲、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之
2. 発表標題 化学物質のアレルギー感受性・誘発性を評価する新規動物実験代替法の開発
3. 学会等名 第32回日本動物実験代替法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上禎也、溝口 出、長谷川英哲、折井直子、川名千晶、米戸敏彦、徐 明利、善本隆之
2. 発表標題 IL-12ファミリーサイトカインの共通サブユニットEBI3による樹状細胞の成熟化におけるMHCクラスI発現の増強
3. 学会等名 第84回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hasegawa H, Orii N, Inoue S, Kawana C, Yoneto T, Xu M, Mizoguchi I, Yoshimoto T.
2. 発表標題 A new heterodimeric cytokine consisting of IL-23p19 plays a role in promotion of differentiation into GM-CSF-producing CD4+ T cells.
3. 学会等名 17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizoguchi I, Hasegawa H, Orii N, Inoue S, Kawana C, Yoneto T, Xu M, Yoshimoto T.
2. 発表標題 EBI3, one of subunits shared among the IL-12 cytokine family, plays a critical role in up-regulation of MHC class I during DC maturation.
3. 学会等名 17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019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	善本 隆之 (Yoshimoto Takayuki) (80202406)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	

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