

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03536

研究課題名（和文）分子イメージングを研究基盤とする疲弊自己解除型キメラ抗原受容体CARの創出

研究課題名（英文）Molecular imaging for development of chimeric antigen receptors (CARs) resistant to T cell exhaustion

研究代表者

横須賀 忠 (Yokosuka, Tadashi)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：10359599

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：キメラ抗原受容体（CAR）-T細胞療法の疲弊状態解除を目的として、免疫チェックポイント阻害（ICB）抗体療法に依存しない、根本的疲弊回避を可能とした新規CARを、分子イメージングの技術基盤から考察した。リガンド結合依存的にCARマイクロクラスターができ、活性化の単位として機能した。CARを高くすることにより免疫チェックポイント分子PD-1マイクロクラスターから解離できるCARの創造を試みたが十分な結果が得られなかった。一方、活性型副刺激受容体2B4をCARに導入することにより、細胞傷害機能を維持したまま、サイトカインリリースを抑えることのできる、新たな疲弊解除型CARの創出に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CAR-T細胞療法は多発性骨髄腫において大きな治療効果を得ているが、その作用機序や完璧なデザインを裏付ける理論的説明を欠く。CAR-T細胞のレシピエント細胞であるT細胞も、CARおよびTCRと免疫チェックポイント分子がどのようにCAR-T細胞の疲弊やメモリー化を制御しているのか明確ではない。マイクロクラスターの解析により見つかった新たなCARのシグナルソームの見地から、受容体の高さや、または失敗に終わったと考えられている副刺激受容体シグナルドメインを用いたCARのデザインの検討は、CAR研究にも時間と空間の因子が不可欠であるという新たな概念を示し、治療的応用への側面からも社会的貢献度は高い。

研究成果の概要（英文）：In order to relieve the exhaustion state of chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy, we tried to create a novel CAR that enables to fundamentally recover from T cell exhaustion without using immune checkpoint blockade (ICB) antibodies on the technological basis of molecular imaging. CAR microclusters were formed clusters in a ligand-binding dependent manner and functioned as a unit of T cell activation. We tried to create a CAR that can dissociate from the immune checkpoint molecule PD-1 microclusters by increasing the height of a CAR, but did not obtain sufficient results. On the other hand, by introducing active costimulatory receptor, 2B4, into a CAR, we succeeded in creating a new exhaustion-relieving CAR that can suppress cytokine storms while maintaining cytotoxicity.

研究分野：免疫学

キーワード：キメラ抗原受容体 CAR-T細胞 シグナル伝達分子 分子イメージング マイクロクラスター 免疫シナプス 免疫チェックポイント T細胞疲弊

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。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

キメラ抗原受容体 (CAR) は、抗腫瘍抗原抗体 (抗ヒト (h) CD19 抗体) 等の Fab 部位に活性型副刺激受容体と CD3 $\zeta$ 鎖の細胞内領域をタンデムに連結したキメラタンパク質である。世代を重ね改善・進化を遂げた一方、デザインの試行錯誤の歴史でありアイデアの根拠に乏しい。一方、レシピエント細胞も活性化 T 細胞であるが故に、がん微小環境下では PD-1 抑制による T 細胞疲弊となる。他の併用療法と同様、免疫チェックポイント阻害 (ICB) 療法との併用が求められる。しかし、自己免疫性腸炎や同肺炎など ICB の持つ免疫学関連有害事象 (irAE) とサイトカインストームや脳炎を始め CAR-T 細胞の持つ重篤な副作用、さらには双方の高額な医療費を考慮すると、*in vivo* での維持やメモリー化、がん微小環境での疲弊など CAR-T 細胞療法が直面する問題を直接回避することが可能な CAR の創出が期待される。

### 2. 研究の目的

(1) 分子イメージングの視点から CAR-T 細胞を研究することによって、CAR のがん抗原の認識と細胞傷害機能、CAR-T 細胞疲弊が誘導される分子メカニズムを解明し、免疫チェックポイント受容体による抑制を自発的に解除する機能を持った CAR をリ・デザインすることで、より効果的かつ経済的な CAR-T 細胞療法の創出を目的とする。

(2) 細胞表面受容体がシグナロソームとして機能するためには、マイクロクラスターとして凝集する必要がある。先行研究からマイクロクラスターを形成するための要素として、①受容体とリガンドが膜分子であること、②分子密度が保たれていること、③親和性が一定以上あること、④高さが 150nm 以内に収まっていることが挙げられる。④を応用した PD-1 マイクロクラスターから解離した CAR をデザインすることを目的とする。

(3) 活性型 T 細胞副刺激は慣習的に CD28 と 4-1BB が採用されているが、CD3 $\zeta$ 鎖単独使用よりも抗腫瘍効果が得られたという経験論に過ぎない。細胞内ドメインを他の副刺激受容体 ICOS と 2B4 を導入し、抗腫瘍効果を維持しながら CAR-T 細胞の疲弊を回避できるデザインを探索することを目的とする。

### 3. 研究の方法

CAR-T 細胞のシグナルソームの可視化には、既存の生化学的および生理学的手法を併用しながら、主に超解像顕微鏡と hCD19 を発現させた人工平面脂質二重膜 (SLB) との融合実験システムを用いた。デバイスの顕微鏡として、HyD を搭載した共焦点レーザー顕微鏡 Leica SP8 と超解像ユニット N-SIM を搭載した全反射蛍光顕微鏡 Nikon TIRFM を用いた。SLB 上には、hCD19 以外にマウス (m) PD-L1 および mPD-L2 の GPI アンカーモチーフを付加したタンパク質精製したリガンドを載せ、ICAM-1 と共に用いて解析に使用した。hCD19 CAR の伸長は hCD22、抗体の Ig ドメイン、CD31、hCD4 を用いたベクターを作成した。活性型副刺激受容体は ICOS と 2B4 の全長を CD3 $\zeta$ の N-terminal に付加した。可視化のツールとして EGFP 等の蛍光タンパク質および HaloTag や SNAP Tag を用い、随時 1 分子イメージングに適応させた。得られたイメージングデータは生化学生理学解析の結果と照合し、生物学的意味づけを検討し、ICI 療法の実臨床の現象を説明するメカニズムを考察した。

### 4. 研究成果

(1) SLB 上に細胞膜貫通 (TM) 領域より C 末端側を GPI アンカーに置換した hCD19 分子を、接着分子 ICAM1 と共に載せ、上方より hCD19 CAR-EGFP を遺伝子導入した CAR-T 細胞を落とし、接着面を観察すると (図 1)、接着直後より CAR 分子数十個があつまり 1 つのクラスターを形成 (hCD19 マイクロクラスター) し、1 分以内にそれが数百個観察された (図 1 右)。それぞれの hCD19 マイクロクラスターは抗リン酸化 CD3 $\zeta$ 抗体により染色が可能で、TCR/CD3 下流のシグナル伝達分子が 1 分程度リクルートすることから、シグナロソームとして機能ドメインであることが分かった。

(2) hCD19 の細胞外ドメインの高さを hCD22 の Ig ドメインを用いてデザインした (図 2)。抗 hCD19 抗体の Fab 部位にホモダイマー形成に寄与する Ig ドメインを繋ぎ hCD22 の Ig ドメインをそれぞれの長さで挿入した。TM 領域と活性型副刺激受容体は CD28 を使い CD3 $\zeta$

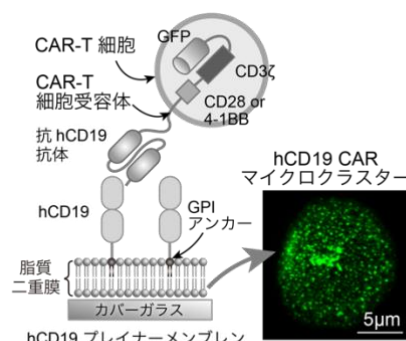


図 1 SLB で観察される hCD19 CAR マイクロクラスター

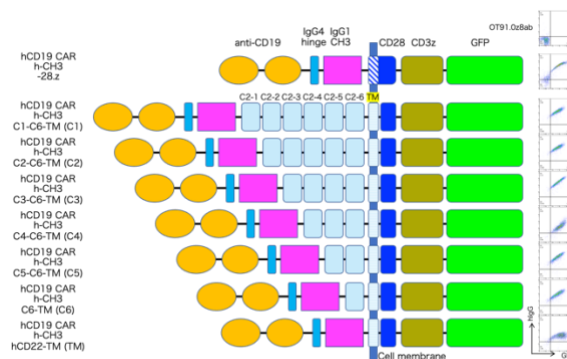


図 2 hCD22 Igドメインを用いて伸長させたhCD19 CARのデザイン

全長を繋いだ。細胞表面発現は良好であったが、hCD19 との結合によるサイトカイン産生を認めず、構造的矛盾があると判断した。

(3) ホモダイマーとしての安定性を考慮しヒト IgG 抗体の Ig ドメインを用いて hCD19CAR の伸長を試みた (図 3)。その他に高さ調節に用いたドメインは(2)同様 hCD22 の Ig ドメインである。一部 CAR の発現が極端に低下し、IgG の CH3 ドメインを CAR の N 末端部位に挿入した場合に限り、ダイマー形成は TM 領域近傍にすべき要素であると判明した。この結果を反映し、図 2 の CAR のデザインのうち IgGCH3 ドメインを TM 領域近傍に移動させた。発現は一様に確認できたが、hCD19-SLB 上で hCD19CAR マイクロクラスターの形成を観察できず、また CD19 発現抗原提示細胞 (APC) との混合培養においてもサイトカイン産生を認めなかった。

(4) 次に(3)から hCD22 を除き IgG の Ig ドメインのみにしたところ、イメージングとサイトカイン産生で若干の改善を見た。

(5) (2)の hCD22 の代わりに hCD31 を用いて同様の実験を行った (図 4)。(2)-(4)に比較して hCD19 刺激によるサイトカイン産生の改善を認め、計算上 100nm 以上の hCD19CAR ができた。一方、200nm 以上のデザインに関しては成功しなかった。hCD19 および PD-L1 を発現する APC の混合培養の結果、PD-L1 発現細胞でも 50%程度の抑制効果は残っており完璧に PD-1 抑制から回避できる CAR のデザインではなかった。

hCD19CAR と PD-1 との局在を hCD19+PD-L1 発現 SLB にて可視化した結果 CD19 CAR マイクロクラスターと PD-1 マイクロクラスターの両方の形成が確認され、また高さの違いから双方のクラスターの解離は完全ではなく、サイトカイン産生の結果を反映していた。図 7 で示されるような高さの違いからの PD-1 抑制の解除を期待したが、CAR 自体の高さを単純に高くするだけでは構造的 hCD19 との結合による構造変化が細胞内まで伝達できる保障得られず、PD-1-PD-L1 との高さの差を機能的に反映できなかった。一方、PD-1 抑制は CAR-T 細胞の強力シグナルを回避する疲弊回避の機能も持ち、抗腫瘍作用の時期によって必ずしも ICB の結果とは一致しない。そこで、(6)に続くサイトカイン産生を操作する hCD19CAR のデザインにシフトした。

(6) CAR に導入する副刺激受容体として CD28 と 4-1BB はこれまでの予備実験にてサイトカイン産生が 10 倍程度上昇し、サイトカインストームを誘発することでの CAR-T 細胞疲弊が危惧された。サイトカイン産生への影響が極力するなく同様の副刺激効果を得るための候補として ICOS と 2B4 の市細胞内ドメインを導入した hCD19 CAR を作成した。どちらの CAR も hCD19 との結合を機に SLB 上で hCD19CAR マイクロクラスターを形成した。それぞれ候補となる下流のシグナル伝達分子を中心に、網羅的イメージング解析を行ったところ、ICOSCAR はフォスファチジルイノシトール系統の活性化分子がリクルートし、さらに 1 時間以上に渡り遷延化シグナルを伝えていた。一方、2B4CAR は予想に反してサイトカイン産生が全くないことが分かった。2B4CAR はクラスタリングに伴いアダプター蛋白質である SAP を強力にリクルートし、SAP を介し Src ファミリーキナーゼ Fyn をリクルートした。この結果はこれまでの SAP の生化学的解析で解明されていた点であり、1 細胞 1 分子イメージングでも支持された。一方、SAP を欠損した場合、もしくは 2B4CAR の発現が相対的に内在性 SAP より量的に多い場合は 2B4 による CAR 活性化およびサイトカイン産生の増加はなく、脂質脱リン酸化酵素 SHIP のリクルートが恒常的に認められると考えている。この結果は、これまで生化学的解析では明らかにされておらず、2B4 シグナルを応用した疲弊解除がた CAR の創出に繋がる結果として現在研究を遂行している。

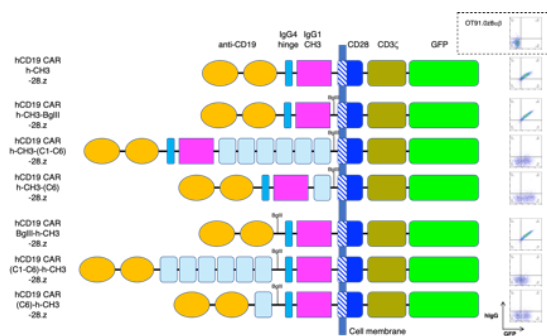


図3 抗体 Igドメインを用いて伸長させたhCD19 CARのデザイン

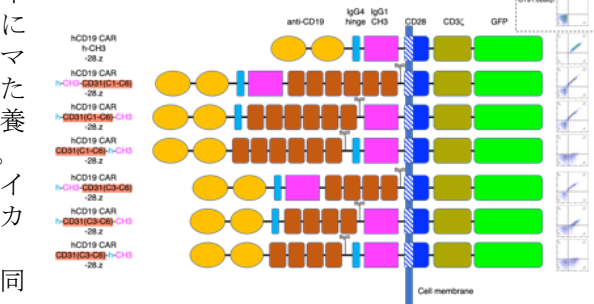


図4 CD31ドメインを用いて伸長させたhCD19 CARのデザイン

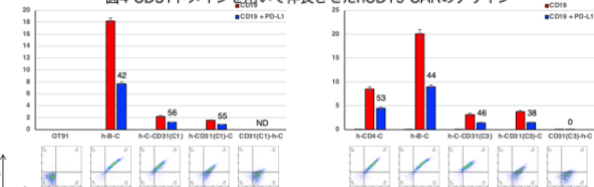


図5 hCD31Igドメインを用いたhCD19 CARのhCD19刺激に対する応答

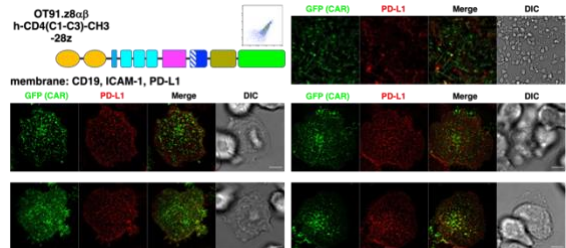


図6 SLBを用いた1細胞1分子イメージングによるCARとPD-1マイクロクラスター

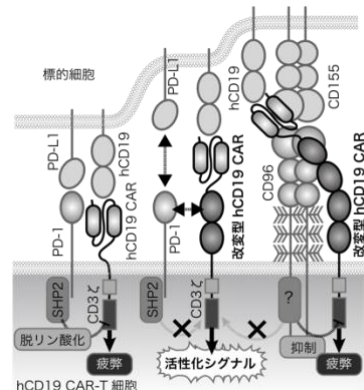


図7 分子の高さを制御することによりPD-1抑制からの回避を可能としたCARのデザインモデル

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 2件）

1. 著者名 Tomohiro Takehara, Ei Wakamatsu, Hiroaki Machiyama, Wataru Nishi, Katsura Emoto, Miyuki Azuma, Kenzo Soejima, Koichi Fukunaga, Tadashi Yokosuka	4. 巻 4
2. 論文標題 PD-L2 suppresses T cell signaling via coinhibitory microcluster formation and SHP2 phosphatase recruitment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 581
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-021-02111-3	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 Wataru Nishi, Ei Wakamatsu, Hiroaki Machiyama, Ryohei Matsushima, Kensho Saito, Yosuke Yoshida, Tetsushi Nishikawa, Tomohiro Takehara, Hiroko Toyota, Masae Furuhata, Hitoshi Nishijima, Arata Takeuchi, Miyuki Azuma, Makoto Suzuki, Tadashi Yokosuka	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluation of therapeutic PD-1 antibodies by an advanced single-molecule imaging system detecting human PD-1 microclusters	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-38512-7	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 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Machiyama H, Wakamatsu E, Yokosuka T
2. 発表標題 Role of cytoskeleton in Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy.
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of Molecular Biology Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横須賀忠
2. 発表標題 分子イメージングが拓くT細胞活性化機構の解明とがん免疫療法
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹原朋宏, 若松英, 町山裕亮, 副島研造, 福永興吉, 横須賀忠
2. 発表標題 分子イメージングによるPD-1-PD-L2を介するT細胞抑制機構の解明
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 町山裕亮, 若松英, 秦喜久美, 矢那瀬紀子, 竹原朋宏, 西航, Mamonkin M, Brenner MK, 横須賀忠
2. 発表標題 Visualizing of neo-self phenomena in chimeric antigen receptor (CAR)-T cells.
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 町山裕亮, 若松英, 矢那瀬紀子, 横須賀忠
2. 発表標題 一分子動態解析法を用いたT細胞活性化におけるシグナルソームの時空間的制御機構の解明～簡単・簡便なキメラ抗原受容体CAR-T細胞療法に向けて～
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横須賀忠, 若松英, 西嶋仁, 竹内新, 竹原朋宏, 西航, 西川哲史, Maksim Mamokin, Malcolm K. Brenner, 町山裕亮
2. 発表標題 分子イメージングによるT細胞活性化機構の解明とがん免疫
3. 学会等名 第61回日本リンパ網内系学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横須賀忠、若松英、西嶋仁、竹内新、竹原朋宏、西航、西川哲史、Maksim Mamokin、Malcolm K. Brenner、町山裕亮
2. 発表標題 CAR-T細胞の抗原認識と活性化を担うCARマイクロクラスターの分子イメージング解析
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 若松英、町山裕亮、豊田博子、古畑昌枝、西嶋仁、竹内新、横須賀忠
2. 発表標題 LAG-3発現CD4+ T細胞はMHC class IIのトロゴサイトーシスを介して間接的にCD4+ T細胞の活性化を抑制する
3. 学会等名 第30回 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki Machiyama, Ei Wakamatsu, Masae Furuhashi, Hiroko Toyota, Mamokin Maksim, Brenner Malcolm K, Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 The kinase Lck activate CAR-T cells independently upon co-receptor association.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishi Wataru, Ei Wakamatsu, Nishiakwa Tetsuji, Takehara Tomohiro, Toyoda Hiroko, Furuhashi Masae, Hiroaki Machiyama, Nishijima Hitoshi, Azuma Miyuki, Suzuki Makoto, Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 Establishment of a molecular imaging system to evaluate the T cell exhaustion releasing function of human PD-1/PD-L1 antibodies.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ei Wakamatsu, Hiroaki Machiyama, Hiroko Toyota, Masae Furuhashi, Hitoshi Nishijima, Arata Takeuchi, Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 LAG-3-mediated trogocytosis of MHC class II indirectly regulates CD4+ T cell activation
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hitoshi Nishijima, Arata Takeuchi, Ei Wakamatsu, Wataru Nishi, Hiroaki Machiyama, Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 Human T cells illustrate TCR microclusters by triggering with bispecific antibodies, blinatumomab
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横須賀忠
2. 発表標題 超解像イメージングが拓くT細胞活性化とICIの分子メカニズム
3. 学会等名 第9回 Next Generation Seminar (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横須賀忠
2. 発表標題 超解像イメージングが拓くがん免疫療法のシグナロソーム-免疫チェックポイント受容体とキメラ抗原受容体-
3. 学会等名 第19回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内新、神田泰洋、小澤まどか、町山裕亮、横須賀忠、片貝智哉
2. 発表標題 リンパ節の皮髄境界面は新規の間質細胞サブセットで構成され、リンパ球に抗原認識の場を提供する
3. 学会等名 第31回 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町山裕亮、若松英、西嶋仁、竹内新、横須賀忠、Maksim Mamonkin, Malcolm K Brenner
2. 発表標題 キメラ抗原受容体CAR-T細胞の初期の活性化と細胞応答性におけるLckの分子動態とCD8-MHC相互作用の寄与
3. 学会等名 第31回 Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横須賀忠
2. 発表標題 超解像イメージングが解明するT細胞疲弊とICIの分子メカニズム
3. 学会等名 Lung Cancer Clinical Conference (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wataru Nishi, Ei Wakamatsu, Ryohei Matsushima, Tetsushi Nishikawa, Tomohiro Takehara, Hiroaki Machiyama, Hitoshi Nishijima, Arata Takeuchi, Miyuki Azuma, Makoto Suzuki, and Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 Evaluation of therapeutic PD-1 antibodies by a newly established imaging system for human PD-1 microclusters
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 町山裕亮, 若松英, Mamonkin Maksim, Brenner K. Malcom, 横須賀忠
2. 発表標題 CAR-T細胞活性化における共受容体CD8の役割
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横須賀忠
2. 発表標題 分子イメージングが解明するT細胞活性化機構とがん免疫療法
3. 学会等名 Hematology Web Seminar (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ann Hattori, Ei Wakamatsu, Hiroaki Machiyama, Ryuji Hashimoto, Hiroko Toyota, Masae Furuhashi, Hitoshi Nishijima, Arata Takeuchi, Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 Extrinsic and intrinsic inhibition of T cell response by co-inhibitory receptors, TIGIT and CD96
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroaki Machiyama, Ei Wakamatsu, Arata Takeuchi, Hitoshi Nishijima, Masae Furuhashi, Hiroko Toyota, Maksim Mamonkin, Malcolm K Brenner, Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 Binding of the CD4/CD8 coreceptor to an MHC molecule positively modulates CAR-T cell response
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ei Wakamatsu, Hiroaki Machiyama, Hiroko Toyota, Masae Furuhashi, Hitoshi Nishijima, Arata Takeuchi, Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 Dynamics of the PI3K signaling pathway through the cytosolic domain of ICOS
3. 学会等名 第51回日本免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横須賀忠、若松英、竹内新、町山裕亮
2. 発表標題 超解像イメージングが解明するCAR-T細胞療法とICI療法のシグナル伝達
3. 学会等名 第45回日本造血・免疫細胞療法学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tadashi Yokosuka
2. 発表標題 Molecular imaging unveils realistic features of T cell activation signaling via TCRs, costimulatory and coinhibitory receptors and CARs
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 横須賀忠	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 416
3. 書名 標準免疫学第4版	

1. 著者名 横須賀忠, 若松英, 西嶋仁, 竹原朋宏, 西航, 塚本昌子, 町山裕亮	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 241
3. 書名 実験医学増刊号「新規の創薬モダリティ 細胞医薬」	

1. 著者名 横須賀忠, 若松英, 西嶋仁, 西航, 松島遼平, 西川哲史, 町山裕亮, 竹内新	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 139
3. 書名 腫瘍内科	

1. 著者名 横須賀忠, 若松英, 西嶋仁, 竹内新, 町山裕亮	4. 発行年 2022年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 900
3. 書名 Precision Medicine	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京医科大学免疫学分野ホームページ  <a href="https://tokyo-med-imm.jimdofree.com/">https://tokyo-med-imm.jimdofree.com/</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
研究分担者	若松 英  (Wakamatsu Ei)  (40632617)	東京医科大学・医学部・講師    (32645)	
研究分担者	町山 裕亮  (Machiyama Hiroaki)  (40704606)	東京医科大学・医学部・講師    (32645)	

	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	鈴木 実  (Suzuki Makoto)  (80312940)	熊本大学・呼吸器外科・教授    (17401)	
研究協力者	東  (Azuma Miyuki)  (90255654)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授    (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