

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02710

研究課題名(和文) 遺伝子改変ヒトiPS細胞を利用した新規肝疾患モデルの開発と線維化メカニズムの解析

研究課題名(英文) Development of a novel liver disease model using genetically modified human induced pluripotent stem cells and analysis of fibrosis mechanisms

研究代表者

木戸 丈友 (Kido, Taketomo)

東京大学・定量生命科学研究所・特任講師

研究者番号：00401034

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)：iPS細胞から調製した静止期肝星細胞とヒト肝がん由来細胞株(HuH-7)を用いて三次元共培養系を作製し、肝障害誘導後に肝星細胞の活性化が誘導される可能性を示した。また、ヒトiPS細胞から一連の培養系で静止期肝星細胞が活性化し、細胞老化する過程を再現することに成功した。活性化肝星細胞を不活化し正常な静止期肝星細胞へと誘導する薬剤のスクリーニング系を開発し、肝線維症治療薬候補化合物群を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

静止期肝星細胞をヒト生体から大量に調製することは不可能である。本研究では、ヒトiPS細胞技術を基盤として、一連の培養系で、静止期肝星細胞が活性化し、細胞老化する過程を再現することに成功した。肝星細胞は肝臓における線維化のドライバーであることから、これらの細胞を解析することで肝線維化の病態メカニズムの解明に貢献することが期待される。さらに、肝線維化に対する治療薬の開発にも応用可能であることから、本研究成果の社会的意義は大きい。本研究で同定した活性化肝星細胞を不活化し正常な静止期肝星細胞へと誘導する肝線維症治療薬候補化合物群の開発は、多くの肝疾患克服に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We established a three-dimensional co-culture system using hiPSC-derived quiescent hepatic stellate cells and human hepatocarcinoma-derived cell line (HuH-7) and demonstrated that hepatic stellate cell activation can be induced after induction of liver injury. We also successfully generated senescent hepatic stellate cells from hiPSCs. We developed a high throughput system to screen compounds that revert the activated hepatic stellate cells to a quiescent-like state.

研究分野：細胞生物学

キーワード：肝臓 線維化 肝星細胞

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝障害は、B型やC型肝炎ウイルスの感染、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、アルコールの過剰摂取や薬物摂取など、様々な要因によって引き起こされるが、慢性的な肝障害は、しばしば肝線維症を経て肝硬変や肝がんへと進展する。従って、肝線維化は多くの慢性肝疾患が辿る道であり、その制御は肝疾患治療法開発の鍵となる。肝硬変患者は全国で 40-50 万人と推定されているが、肝硬変そのものに対する有効な薬剤は無く、食事療法、栄養療法等の対症療法がほとんどである。また、唯一の根本的な治療法となる肝移植は、ドナー不足が深刻な課題となっている。肝臓は、肝機能を担う肝細胞 (実質細胞) とそれ以外の非実質細胞と呼ばれる細胞群から構成される。非実質細胞の中でも特に肝星細胞は、正常肝臓内において静止状態にあるが、肝障害時に活性化してコラーゲン等の細胞外基質を過剰に産生し、肝線維症や肝硬変の発症・進展に主要な役割を果たすことが知られている。肝障害が除かれると、活性化肝星細胞はアポトーシスを起こすか静止期の状態に近い脱活性化状態になる。脱活性化肝星細胞は、線維の産生を止め、Pleiotrophin や Midkine 等の肝細胞の環境因子を発現し、線維化改善のみならず肝組織の正常化にも寄与する。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト iPS 細胞からの肝構成細胞分化誘導技術を基盤として、活性化状態をモニター可能なレポーター肝星細胞を肝オルガノイドに組み込むことで、肝細胞障害から肝線維化・肝硬変へ至る過程を *in vitro* で再現できる肝疾患モデルを構築する。また、ヒト iPS 細胞から様々な状態を反映する肝星細胞を作製し、肝星細胞の実態を明らかにするとともに、肝線維症治療薬候補化合物群を探索する。

3. 研究の方法

(1) 肝線維化/肝硬変は、障害を受けた肝細胞が静止期肝星細胞を活性化することで開始する。そこで、iPS 細胞由来の静止期肝星細胞と初代培養ヒト肝細胞あるいは iPS 細胞由来肝細胞による二次元/三次元共培養系を作製し、肝細胞の障害によって誘導される肝星細胞の活性化を定量的に評価する *in vitro* 肝疾患モデルを開発する。

(2) 静止期肝星細胞を二次元培養し、活性化肝星細胞を作製する。放射線照射により老化肝星細胞を作製し、様々な状態を反映する肝星細胞において RNAseq 解析を実施し、肝星細胞の活性化制御機構や細胞老化関連分泌因子群を明らかにする。

(3) 活性化肝星細胞を不活化し、脱活性化状態へと誘導する化合物スクリーニング系を開発し、肝線維症治療薬候補化合物群を同定する。

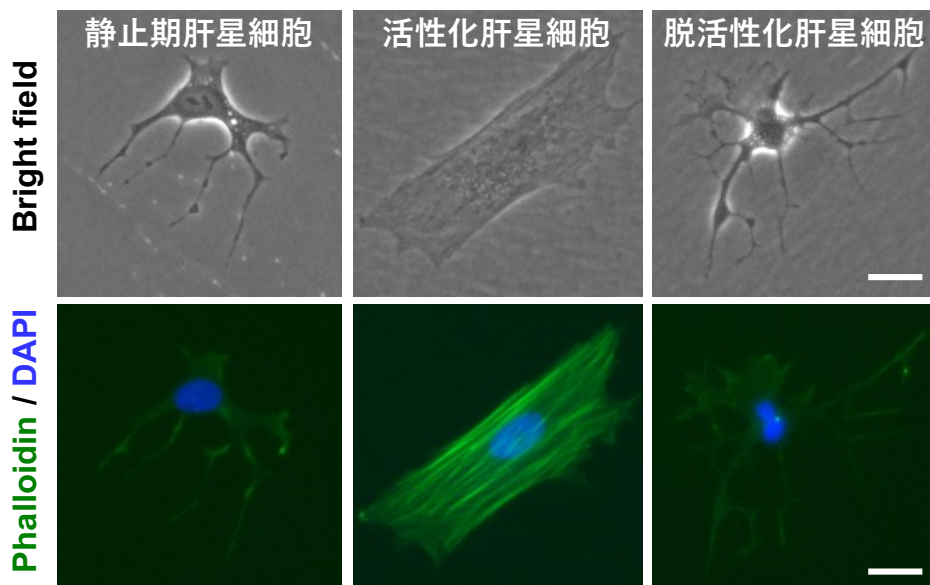
4. 研究成果

(1) ヒト iPS 細胞由来の静止期肝星細胞の活性化を Firefly luciferase (Fluc) で評価し、細胞数を Renilla luciferase (Rluc) で評価する系を確立し、Fluc/Rluc 値を算出することで肝星細胞一細胞あたりの活性化割合を算出できることを確認した。また、iPS 細胞から調製した静止期肝星細胞とヒト肝がん由来細胞株 (HuH-7) を用いて三次元共培養系を作製し、肝障害誘導後に肝星細胞の活性化が誘導される可能性を示した。ヒト iPS 細胞由来の静止期肝星細胞とヒト初代培養肝細胞の共培養系を作製するため、培養条件を検討した。肝星細胞培養用培地と肝細胞培養用培地を種々の割合で混合し、ヒト iPS 細胞由来肝星細胞を培養した結果、肝細胞培養用培地に ROCK 阻害剤を添加した培地で細胞を維持できることが示された。

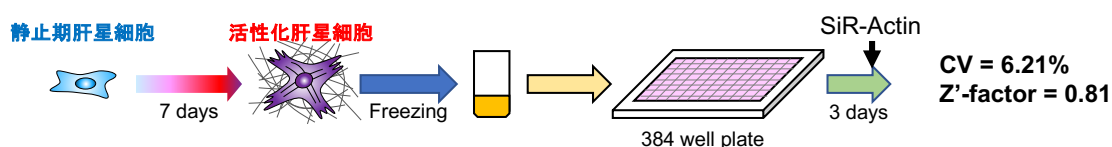
(2) 肝疾患領域における老化肝星細胞に関する新たな知見の創出は、肝疾患を制御する上で重要な課題であるが、ヒト生体から静止期肝星細胞を常時得ることは現実的に不可能であり、一連の実験系で静止期肝星細胞が活性化し、細胞老化する過程を再現できないことがその妨げとなっていた。本研究では、ヒト iPS 細胞から静止期肝星細胞を分化誘導し、活性化して、細胞老化する過程を再現することに成功した。興味深いことに、CDKN1A (p21) の発現は、肝星細胞の活性化初期から上昇し、老化に伴い一定であるのに対して、CDKN2A (p16) の発現は、活性化肝星細胞では低く、細胞老化に伴い上昇することが明らかとなった。また、トランスクリプトーム解析から肝星細胞特異的な老化関連因子として、肝線維化の進展に寄与することが予想される因子を新規に同定した。肝線維化マウスモデルから分取した肝星細胞のシングルセル RNA-seq データをデータベースから取得し疑似時系列解析を行い、同定した因子を解析したところ、時間軸の最後尾に位置する細胞で発現を認めることができ、生体内で肝線維化の発症期から老化肝星細

胞が蓄積し、肝疾患の増悪化に関与する可能性を見出した。

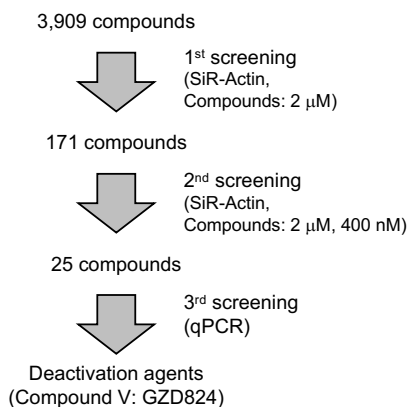
(3) 本研究では、活性化肝星細胞の脱活性化誘導剤を開発するため、ヒト iPS 細胞から静止期肝星細胞を調製後、二次元の細胞培養によって、ハイスループット創薬スクリーニング系の確立に必要な活性化肝星細胞の大量調製方法を確立した。iPS 細胞由来活性化肝星細胞の脱活性化能を評価するため、活性化を抑制されている複数の候補化合物の中から、脱活性化を促進する 6 種の化合物群 (pan-PPAR アゴニスト Lanifibranor (L), retinoic acid (R), palmitic acid (P), TGF- β インヒビター-SB431542 (S), AMPK インヒビター-Dorsomorphin (D), ROCK インヒビター-Y27632 (Y)) の組み合わせを見出した。これら 6 種の化合物群 SDYLRP はヒト iPS 細胞由来の活性化肝星細胞において、活性化マーカーである α SMA、COL1A1 等の発現を抑制した一方、脱活性化を促進する転写因子である TCF21 の発現を促進した。この過程において、細胞形態は静止期肝星細胞様へと変化した。また、Phalloidin で可視化される F-actin の集積が顕著に減弱したことから、脱活性化の定量には F-actin の集積を指標とすることが有用であると示唆された。



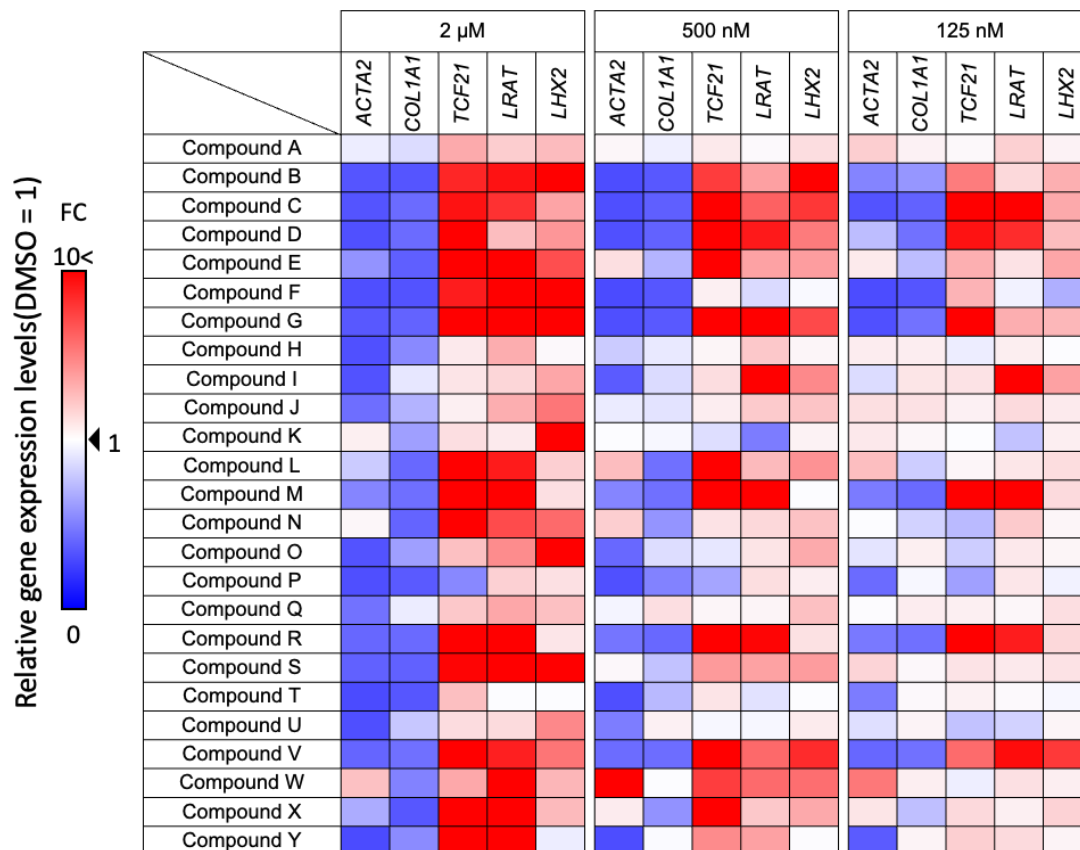
生細胞における F-actin を可視化する試薬として SiR-Actin を使用し、単位面積あたりの F-actin の発現量を示す値である Actin score (SiR-Actin intensity/SiR-Actin (+) area) を新たに設定し、384 ウェルプレートを用いてハイスループットスクリーニング系の開発を試みた。アッセイ系のバリデーションを行い、最終的に CV 値は 10%以内、Z' 値は 0.5 以上となるスクリーニング系の開発に成功した。



東京大学創薬機構から既存薬/既知薬理活性物質で構成される化合物ライブラリーを入手しスクリーニングを行い、3,909 種類の化合物から 25 種類の候補化合物群 (Compound A - Compound Y) を選別した。



ヒト iPS 細胞から作製した活性化肝星細胞の培養系に同定した化合物をそれぞれ単一で添加し、活性化マーカー (α SMA、COL1A1、COL3A1)、静止期マーカー (NGFR, LRAT)、肝再生因子 (Pleiotrophin、Midkine) の発現を解析した。その結果、25 種の化合物のほぼ全てが、活性化マーカーの発現を抑制し、その一方で、静止期マーカーと肝再生マーカーの発現を促進することを確認した。



Compound V は、GZD824 (Olverembatinib) として知られており、Bcr-Abl の阻害剤である。GZD824 はヒト iPS 細胞由来の活性化肝星細胞の培養系において、濃度依存的に ACTA2、COL1A1 の発現を抑制した一方、LHX2、LRAT、MDK、PTN、TCF21 の発現を促進した。以上より、本研究では、 α SMA 陽性筋線維芽細胞を標的とした薬剤スクリーニング系を開発し、脱活性化誘導剤候補化合物群を同定することに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeda Nobutaka, Tsuchiya Atsunori, Mito Masaki, Natsui Kazuki, Natusi Yui, Koseki Yohei, Tomiyoshi Kei, Yamazaki Fusako, Yoshida Yuki, Abe Hiroyuki, Sano Masayuki, Kido Taketomo, Yoshioka Yusuke, Kikuta Junichi, Itoh Tohru, Nishimura Ken, Ishii Masaru, Ochiya Takahiro, Miyajima Atsushi, Terai Shuji	4. 巻 43
2. 論文標題 Analysis of distribution, collection, and confirmation of capacity dependency of small extracellular vesicles toward a therapy for liver cirrhosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	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) 10.1186/s41232-023-00299-x	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 Tsuchiya Yuichi et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Fibroblast growth factor 18 stimulates the proliferation of hepatic stellate cells, thereby inducing liver fibrosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-023-42058-z	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 Utami Tia, Danoy Mathieu, Khadim Rubina Rahaman, Tokito Fumiya, Arakawa Hiroshi, Kato Yukio, Kido Taketomo, Miyajima Atsushi, Nishikawa Masaki, Sakai Yasuyuki	4. 巻 121
2. 論文標題 A highly efficient cell culture method using oxygen permeable PDMS based honeycomb microwells produces functional liver organoids from human induced pluripotent stem cell derived carboxypeptidase M liver progenitor cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 1177 ~ 1189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.28640	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 Scheidecker Benedikt, Poulain Stephane, Sugimoto Masahiro, Kido Taketomo, Kawanishi Takumi, Miyajima Atsushi, Kim Soo Hyeon, Arakawa Hiroshi, Kato Yukio, Nishikawa Masaki, Danoy Mathieu, Sakai Yasuyuki, Leclerc Eric	4. 巻 16
2. 論文標題 Dynamic, iPSC-derived hepatic tissue tri-culture system for the evaluation of liver physiology in vitro	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biofabrication	6. 最初と最後の頁 025037 ~ 025037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1758-5090/ad30c5	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 Nakano Yasuhiro, Saijou Eiko, Itoh Tohru, Tanaka Minoru, Miyajima Atsushi, Kido Taketomo	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of a high throughput system to screen compounds that revert the activated hepatic stellate cells to a quiescent-like state	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-024-58989-6	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 Danoy Mathieu, Poulain Stephane, Jellali Rachid, Scheidecker Benedikt, Tauran Yannick, Leduc Marjorie, Bruce Johanna, Kim Soo Hyeon, Kido Taketomo, Miyajima Atsushi, Sakai Yasuyuki, Leclerc Eric	4. 巻 -
2. 論文標題 Transcriptomic and proteomic studies suggest the establishment of advanced zonation like profiles in human induced pluripotent stem cell derived liver sinusoidal endothelial cells and carboxypeptidase M positive liver progenitor cells cocultured in a fluidic microenvironment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	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) 10.1111/hepr.13893	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 Himeno Misao, Chen Shin-Wei, Kido Taketomo	4. 巻 2544
2. 論文標題 Co-culture Model for Hepatitis B Virus Infection Using iPSC-Derived Liver Progenitor Cells and Liver Sinusoidal Endothelial Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 107 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2557-6_7	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 Danoy Mathieu, Poulain Stephane, Scheidecker Benedikt, Jellali Rachid, Tauran Yannick, Leduc Marjorie, Bruce Johanna, Gilard Françoise, Gakiere Bertrand, Arakawa Hiroshi, Kato Yukio, Kim Soo Hyeon, Kido Taketomo, Miyajima Atsushi, Sakai Yasuyuki, Leclerc Eric	4. 巻 181
2. 論文標題 Influence of CPM-dependent sorting on the multi-omics profile of hepatocyte-like cells matured in microscale biochips	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 108408 ~ 108408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bej.2022.108408	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 Koui Y, Himeno M, Mori Y, Nakano Y, Saijou E, Tanimizu N, Kamiya Y, Anzai H, Maeda N, Wang L, Yamada T, Sakai Y, Nakato R, Miyajima A, Kido T	4. 巻 16
2. 論文標題 Development of human iPSC-derived quiescent hepatic stellate cell-like cells for drug discovery and in vitro disease modeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 3050 ~ 3063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.11.002	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 Danoy M, Poulain S, Scheidecker B, Jellali R, Tauran Y, Leduc M, Bruce J, Gilard F, Gakiere B, Arakawa H, Kato Y, Kim S, Kido T, Miyajima A, Sakai Y, Leclerc E	4. 巻 181
2. 論文標題 Influence of CPM-dependent sorting on the multi-omics profile of hepatocyte-like cells matured in microscale biochips	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 108408 ~ 108408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bej.2022.108408	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 Danoy M, Tauran Y, Poulain S, Jellali R, Bruce J, Leduc M, Le Gall M, Kouï Y, Arakawa H, Gilard F, Gakiere B, Kato Y, Plessy C, Kido T, Miyajima A, Sakai Y, Leclerc E	4. 巻 5
2. 論文標題 Investigation of the hepatic development in the coculture of hiPSCs-derived LSECs and HLCs in a fluidic microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 APL Bioengineering	6. 最初と最後の頁 026104 ~ 026104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0041227	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 Takeuchi S, Tsuchiya A, Iwasawa T, Nojiri S, Watanabe T, Ogawa M, Yoshida T, Fujiki K, Kouï Y, Kido T, Yoshioka Y, Fujita M, Kikuta J, Itoh T, Takamura M, Shirahige K, Ishii M, Ochiya T, Miyajima A, Terai S	4. 巻 6
2. 論文標題 Small extracellular vesicles derived from interferon- pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Regenerative Medicine	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) 10.1038/s41536-021-00132-4	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 Danoy M, Tauran Y, Poulain S, Jellali R, Bruce J, Leduc M, Le Gall M, Gilard F, Kido T, Arakawa H, Araya K, Mori D, Kato Y, Kusahara H, Plessy C, Miyajima A, Sakai Y, Leclerc E	4. 巻 118
2. 論文標題 Multi omics analysis of hiPSCs derived HLCs matured on chip revealed patterns typical of liver regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 3716 ~ 3732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.27667	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8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Misao Himeno, Kaneko Nobuto, Hiroki Kubota, Taketomo Kido, Atsushi Miyajima, Masaya Sugiyama, Meng Ling Moi, Hiroki Oguri
2. 発表標題 Development of anti-HBV agents that contain alkaloidal scaffolds bearing Michael acceptors
3. 学会等名 The Joint 24th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim of the USJCMSP in collaboration with the 2nd International Symposium for IDRIC (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 姫野 美沙緒、金子 信人、久保田 大貴、木戸 丈友、宮島 篤、杉山 真也、モイ メンリン、大栗 博毅
2. 発表標題 B型肝炎ウイルス複製阻害活性を示すマイケルアクセプター含有アルカロイド類似化合物の同定
3. 学会等名 第70回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 陳 露瑩、木戸 丈友、宮島 篤、大和田 智彦
2. 発表標題 抗線維化作用を有する新規リゾホスファチジルセリン誘導体の創製
3. 学会等名 第37回肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子 信人、久保田 大貴、姫野 美沙緒、木戸 丈友、宮島 篤、大栗 博毅
2. 発表標題 マイケルアクセプターを有するアルカロイド類似化合物群の骨格多様化合成による抗B型肝炎ウイルス活性分子の創製
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木戸 丈友、中野 泰博、大栗 博毅、宮島 篤
2. 発表標題 ヒトiPS細胞技術を用いた肝線維症治療薬の開発
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野 泰博、宮島 篤、木戸 丈友
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来活性化肝星細胞に対する脱活性化誘導に立脚した肝線維症治療薬の開発
3. 学会等名 第29回 肝細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸 丈友、大栗 博毅、宮島 篤
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来静止期肝星細胞を用いた肝線維化治療薬の開発
3. 学会等名 第127回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木戸 丈友、大栗 博毅、宮島 篤
2. 発表標題 iPS細胞由来静止期肝星細胞を用いた創薬研究
3. 学会等名 第35回 肝類洞壁細胞研究会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 木戸 丈友、宮島 篤	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 3
3. 書名 iPS細胞を用いた創薬研究-肝線維化治療薬の開発	

1. 著者名 姫野 美沙緒、木戸 丈友	4. 発行年 2021年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 7
3. 書名 iPS細胞からの肝類洞壁細胞への分化誘導法	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 活性化星細胞を脱活性化する方法	発明者 宮島 篤、木戸 丈友、中野 泰博、宮戸 みつる	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/020894	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 アザ - アルテミシニン類を含む線維症治療薬	発明者 宮島 篤、木戸 丈友、大栗 博毅、他6名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-082568	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 活性化肝星細胞に対する脱活性化誘導剤スクリーニング系	発明者 宮島篤、木戸丈友、中野泰博、宮戸みつる	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/020895	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 線維症治療又は予防薬	発明者 宮島篤、木戸丈友、 中野泰博、宮戸みつ る	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-134436	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	田中 稔 (Tanaka Minoru) (80321909)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・細胞療法開発研究室長 (82610)	

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