

研究種目：特定領域研究
研究期間：2005～2009
課題番号：17013028
研究課題名（和文） 免疫寛容の解除による抗 HTLV-I 腫瘍治療方法の開発
研究課題名（英文） Anti-viral immuno therapeutic approaches for adult T-cell leukemia

研究代表者
神奈木 真理 (KANNAGI MARI)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：80202034

研究成果の概要（和文）：

本研究では、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 特異的 T 細胞免疫の強制回復による成人 T 細胞白血病 (ATL) 発症予防・治療を目指している。本研究期間には、低免疫応答の感染動物を用いて、免疫の強制回復がプロウイルス量を低下させることを実証した。また、無症候 HTLV-I キャリアの中にも HTLV-I 特異的 T 細胞免疫が低い集団があること、さらに、I 型インターフェロンが HTLV-I 発現の抑制に関与することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Our previous studies suggested that immunological approaches to activate HTLV-I-specific T-cell response potentially induce prophylactic and therapeutic effects on ATL. In order to verify this notion and apply for bedside, we indicated that vaccination reduced proviral load in a rat model, and that a subpopulation of HTLV-I-carriers showed weak HTLV-I-specific T-cell response and elevated proviral load. Moreover, we discovered an innate immune-mediated mechanism suppressing HTLV-I expression in vivo.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	9,700,000	0	9,700,000
2006 年度	9,700,000	0	9,700,000
2007 年度	9,700,000	0	9,700,000
2008 年度	9,700,000	0	9,700,000
2009 年度	9,700,000	0	9,700,000
総計	48,500,000	0	48,500,000

研究分野：免疫学、ウイルス学

科研費の分科・細目：基礎医学、ウイルス学

キーワード：ウイルス、癌、トラスレーショナルリサーチ、免疫学、HTLV-I、ATL、ワクチン

1. 研究開始当初の背景

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I)

感染者の約 5% が成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症する。以前、我々は、HTLV-I 感染 T リン

パ腫のラットモデルにおいて HTLV-I-Tax の cDNA ワクチンや Tax 内の CTL epitope 部位に相当するペプチドワクチンが抗腫瘍効果を持つ事を示した (J. Virol. 2000, JNCI 2001)。また、造血幹細胞移植後緩解に至った ATL 患者では Tax 特異的 CTL が活性化していることを観察した (Cancer Res. 2004, J. Virol 2005)。これらのことから、Tax 特異的 T 細胞応答は HTLV-I 感染において抗腫瘍的な役割を果たしており、低免疫応答の個体に対する免疫賦活は発症予防および治療的な意義を持つ可能性があると考えられる。

しかし、生体内での HTLV-I 発現は非常に低く、ウイルス抗原を標的とする T 細胞応答が実際生体内でどれほど有効なのか懐疑的な見方も多い。また、ATL 患者における T 細胞免疫不全の性状や機序の詳細は不明であり、どのようにしてこの免疫不全に打ち勝つかも問題である。さらに、HTLV-I 感染者に対する発症予防を実現するためには、無症候 HTLV-I キャリア (AC) の中に HTLV-I に対する T 細胞応答の低い集団がどの程度存在するのかを把握する必要があるが、T 細胞応答に関する一般的な検査方法が確立していないためそのようなサーベイは行われていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ATL の助長因子と考えられる HTLV-I 特異的 T 細胞応答の減弱機序を解明し、この回復を抗腫瘍療法や発症予防方法として応用することである。これを実現するために解決すべき課題として以下のことを行った。(1)すでに持続感染している個体における治療的ワクチンの有効性を検証するための、低免疫応答 HTLV-I 感染動物モデルの免疫回復によるプロウイルス量制御実験、(2)無症候 HTLV-I キャリア集団における HTLV-I 特異的 T 細胞応答の強弱の多様性と割合を調べるための、Tax 蛋白特異的 T 細胞応答の検定方法作成と、これを用いたヒト検体の解析、(3)HTLV-I 発現能保持している ATL 症例の割合の検証、(4)生体内 HTLV-I 発現抑制機序の解析。

3. 研究の方法

(1) HTLV-I 持続感染ラットの免疫回復実験

免疫正常成体ラットにマイトマイシン C (MMC) 処理した MT-2 細胞を経口投与させ、7 週後に、不活化した同系ラット由来の FPM1

細胞 (HTLV-I 感染 T 細胞株) を抗原として皮下免疫接種し、その 4 週後脾臓細胞を分離し、HTLV-I 特異的細胞性免疫応答と HTLV-I プロウイルス量を調べた。一部の実験では、同一ラットにおける免疫前後のプロウイルス量の比較をするため、感染ラットの脾臓を麻酔下に半切除し細胞を凍結保存した後、1 週間後に HTLV-I 感染 FPM1 細胞を不活化させたものを同ラットに皮下免疫し、さらにその後 3-4 週経ってから残脾を摘出し、免疫前後の脾細胞の HTLV-I 特異的 T 細胞性応答および HTLV-I プロウイルス量を比較した。

T 細胞応答として、ラット脾 T 細胞を、MMC 処理した同系ラット由来の Tax 発現細胞あるいは Tax 陰性 T 細胞株と共培養し、³H-チミジン取込みによる T 細胞増殖反応と、ELISA 法による interferon (IFN) γ 産生の測定を行った。プロウイルス量は、Tax 特異的プライマーを用いてリアルタイム PCR 法で定量した。サンプル間の差は GAPDH のコピー数との比を算定し補正した。

(2) Tax 蛋白を抗原とする T 細胞応答検定方法の作成と検体解析

Tax cDNA を 3 分割し互いに 13-14 アミノ酸を重複するようデザインした 3 個の GST 融合蛋白作成用の plasmid を構築した。それぞれからリコンビナント蛋白を作成し、HPLC 精製を行なった。これらを Tax cDNA で免疫したラットの T 細胞に添加培養し、T 細胞増殖反応あるいは IFN γ 産生を測定した。

HTLV-I 感染者からの末梢血サンプルはインフォームドコンセントのもとに採取され、匿名番号化されたのち実験に供された。末梢血の単核球 (PBMC) はそのまま、または、磁気ビーズを用いて CD4+細胞、CD8+細胞、CCR4+細胞を除去した分画を上記リコンビナント蛋白とともに培養し、4 日後の IFN γ 産生、7 日後の p19 産生量を ELISA で測定した。

(3) ATL 細胞の HTLV-I 抗原発現

急性型または慢性型 ATL 患者の PBMC を培養前、培養 1 日後、3 日後に、HTLV-I Gag, Tax 抗原、種々の表面マーカー、副刺激分子等に対する単クロン抗体で染色し、フローサイトメーターで分析した。

(4) 自然免疫による HTLV-I 抗原発現抑制

慢性 ATL 患者由来の IL-2 依存性 HTLV-I 感

染 T 細胞株または ATL 患者末梢血単核球 (PBMC) を上皮細胞や繊維芽細胞と共培養し、産生される HTLV-I p19 量を ELISA で測定した。HTLV-I 転写は HTLV-I gag 特異的プライマーを用いたリアルタイム RT-PCR 法で定量した。I 型 IFN の関与を調べるため、IFN または IFN 受容体の中和抗体を実験系に加えた。また、生体内のウイルス発現抑制と I 型 IFN の関係を調べるため、野生型あるいは IRF-7^{-/-}マウス (東京大学、谷口維紹教授の御供与) にアジアロ GM 1 抗体投与後、HTLV-I 感染細胞を腹腔内投与し、回収後の HTLV-I 発現を評価した。

4. 研究成果

(1) HTLV-I に対する免疫回復による持続感染プロウイルス量の低下

低免疫応答の動物モデルとして、HTLV-I を経口接種したラットを用いた。このモデルでは HTLV-I 特異的 T 細胞応答が著しく低く、逆に感染後の持続感染プロウイルス量は、腹腔感染ラットより有意に高くなる。これは、免疫不応答のため感染細胞数が増加した結果と考えられる。一旦増加した感染細胞数が、HTLV-I 特異的 T 細胞免疫応答の回復により減少するかどうか調べるため以下の実験を行った。

ラットに HTLV-I を経口感染させ 7 週後に 2 群に分け、一方の群に不活化した HTLV-I 感染 FPM1 細胞を皮下に免疫接種し (免疫群)、もう一方の群には免疫せず対照群とした。さらに 4 週後に HTLV-I 特異的 T 細胞応答とプロウイルス量を両群で比較した。その結果、皮下免疫群では HTLV-I 特異的 T 細胞増殖および IFN γ 産生能とも活性化しており、プロウイルス量は有意に低かった。また、同一の HTLV-I 感染個体で免疫前後の脾細胞を比較した実験でも、免疫前に比べ免疫後に HTLV-I 特異的 T 細胞性応答が著しく回復し、HTLV-I プロウイルス量は低下した。

ヒトにおいては HTLV-I の垂直感染と高プロウイルス量は ATL 発症の疫学的リスクとして挙げられている。HTLV-I 垂直感染の大部分は母乳を介した経口感染であるので、経口感染による HTLV-I 特異的 T 細胞の低応答性が潜在的な ATL 発症リスクの一つであることが示唆される。本研究結果は、一旦このような条件下で持続感染プロウイルス量が成立した後でも、適切な免疫を行えばプロウイルス

量を減少させられることを示している。(J. Virol. 2006)

(2) HTLV-I キャリア集団における HTLV-I 特異的 T 細胞応答

T 細胞応答は組織適合性抗原 (MHC) の拘束を受けるので、T 細胞応答の検出には MHC の一致した抗原提示細胞が必要である。我々はヒトの HTLV-I 特異的 CTL 応答の検出のため、自家 HTLV-I 感染細胞株を個体ごとに樹立し標的として用いてきた。この方法は非常に効率が悪くスクリーニングには適さないが、移植後 ATL 患者の CTL 解析を行っている過程で HLA-A2, A24, A11 に拘束されるメジャーエピトープが同定できた (Cancer Res. 2004, J. Virol. 2005)。現段階ではこれらの epitope に限ってはテトラマー解析が可能である。しかし、ヒトは遺伝的に多様な集団であるのでこれらのエピトープだけではなお不足であり、より普遍的な方法が必要である。このため、我々は 3 分割した Tax (GST との融合) 蛋白と PBMC とを共培養し、IFN γ 産生量で T 細胞応答を評価する方法を試作した。(J. Immunol. Methods, 2006)。

次に、AC とくすぶり型 ATL (sATL) 患者由来の PBMC の Tax 特異的 T 細胞応答を調べた。解析の結果、AC と sATL は極めて多様な集団であることが分かった。明瞭な Tax 特異的応答が認められたのは全体の約 1/3 であり、この群のプロウイルス量は有意に低かった。GST-Tax 蛋白を用いた T 細胞応答の結果は、CD8 陽性細胞による p19 産生の抑制とよく一致していた。また、sATL および AC の一部で Tax 特異的 T 細胞応答の低下している亜集団が存在していた。(Cancer Sci., 2009)。この中で特にプロウイルス量の高いサンプルには、sATL と、AC/sATL 境界領域の検体が含まれていた。Tax 特異的 T 細胞応答とプロウイルス量とは独立の因子であり、両者の組み合わせで分類することが可能と考えられる。今回、境界領域～sATL 検体が高プロウイルス量、低 T 細胞応答を示したことから、この組み合わせが高危険群を絞り込む指標となる可能性が示唆された。

(3) ATL 細胞の HTLV-I 発現能

HTLV-I 抗原の生体内発現に関する理解については研究者により見解が様々で、現在でもかなりの混乱がある。HTLV-I 感染者においてウイルス構造蛋白を認識する血清抗体や

Tax を認識する T 細胞が維持されている事実からは、これらの HTLV-I 蛋白が微量ながら生体内に発現すると考えざるを得ない。培養前の ATL 細胞にも低レベルの Tax mRNA 発現が認められ、培養後 HTLV-I 発現が著しく増加する現象が知られている。我々は、FACS を用いて、あらためてこの現象の検証を行った。5 例の急性型 ATL、15 例の慢性 ATL の症例の PBMC のうち、培養前にはどの症例においても HTLV-I 蛋白は検出感度以下であったが、1 日培養後に急性型 3 例と慢性型 6 例で HTLV-I Gag Tax 抗原の明らかな発現が FACS で認められた。これから、約半数の ATL 症例では Tax 発現能を保持していることが分かった (Int. J. Cancer 2005)

(4) 自然免疫による HTLV-I 発現抑制

末梢血の HTLV-I 感染細胞を培養すると短時間でウイルス発現が増加する現象は ATL に限らず、HTLV-I 随伴脊髄症/熱帯性瘧疾対麻痺 (HAM/TSP)、無症候 HTLV-I キャリアにおいても共通に見られる。しかし、その機序は解明されていない。我々は、血液細胞以外のストローマ細胞が HTLV-I 発現抑制に及ぼす影響を調べるため、以下の実験を行った。

種々の浮遊性の HTLV-I 感染細胞を接着性の繊維芽細胞と共培養すると、HTLV-I 発現は転写レベルでも蛋白レベルでも抑制された。共培養により HTLV-I 感染細胞は減少せず、むしろ BrdU 取込みは増加した。一旦、両者を共培養した後 HTLV-I 感染 T 細胞だけを回収しさらに培養すると、抑制されていた HTLV-I mRNA は再び増加しはじめ、48 時間で蛋白発現は元のレベルまで回復した。ATL 患者の新鮮 PBMC でも同様の現象が認められた。

中和抗体や IRF-7^{-/-}マウスを用いた実験の結果、ストローマ細胞による HTLV-I 抑制には I 型 IFN が関与する結果が得られた。

HTLV-I 感染細胞のウイルス発現がストローマ細胞により抑制され、ストローマ細胞から分離すれば抑制が解除される現象は、血液中の感染細胞を分離して培養すると急激にウイルス発現がおこる現象をよく説明している。これは、生体内の HTLV-I 転写は恒に ON であり、自然免疫との動的平行状態にあることを強く示唆する。

(5) まとめと考察

① HTLV-I 持続感染個体で一旦成立したブ

ロウイルス量は、HTLV-I 特異的 T 細胞応答の活性化により減少させ得ることを実証した。これは、治療的ワクチンの有効性を示す結果である。

- ② GST 融合 Tax 蛋白を用いて HTLV-I 特異的 T 細胞応答検定方法を試作し、これを用いて一部の AC および sATL 患者の中に Tax 特異的 T 細胞応答の低下を示す亜集団があることを示した。これは、プロウイルス量の増加とともにリスクの指標となると考えられた。
- ③ 約半数の ATL 症例では、Tax 発現能が保持されていた。
- ④ HTLV-I 感染細胞のウイルス発現は I 型インターフェロン応答により可逆的に抑制されることが分かった。

HTLV-I 感染細胞は宿主の自然免疫と獲得免疫により二重の制御を受けることが新たに明らかになった。これにより獲得免疫は極めて効率の悪い監視機構となっており、持続感染の一因となっていると考えられる。それでもなお HTLV-I 特異的 T 細胞は腫瘍に対する抑止力としての役割を担っている。T 細胞の低応答性は高プロウイルス量とともに ATL リスクとなり得る要因であり、HTLV-I 特異的 T 細胞免疫を強化するワクチン療法には ATL のリスクを軽減する効果が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. S. Kinpara, A. Hasegawa, A. Utsunomiya, H. Nishitsuji, H. Furukawa, T. Masuda, and M. Kannagi. Stromal cell-mediated suppression of human T-cell leukemia virus type-1 expression in vitro and in vivo through type-I interferon. *J. Virol.* 83: 5101-5108, 2009.
2. Y. Shimizu, A. Takamori, A. Utsunomiya, M. Kurimura, Y. Yamano, M. Hishizawa, A. Hasegawa, F. Kondo, K. Kurihara, N. Harashima, T. Watanabe, J. Okamura, T. Masuda, and M. Kannagi. Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. *Cancer Sci.*, 100: 481-489, 2009.

3. N.Takatsuka, A. Hasegawa, A. Takamori, Y. Shimizu, H. Kato, T. Ohashi, T. Amagasa, T. Masuda, M. Kannagi. Induction of IL-10- and IFN-g-producing T-cell responses by autoreactive T-cells expressing human T-cell leukemia virus type I Tax. *Int. Immunol.* 21: 1089-1100, 2009.
 4. R. Tanosaki, N. Uike, A. Utsunomiya, Y. Saburi, M. Masuda, M. Tomonaga, T. Eto, M. Hidaka, M. Harada, I. Choi, T. Yamanaka, M. Kannagi, M. Matsuoka, J. Okamura. Allogeneic Hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: Impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14:702-708, 2008.
 5. M. Matsuoka, T. Watanabe, M. Kannagi, C. Bangham, R. Grasmann, S. Marriott, P. Green. And K-T Jeang. Meeting report on the 13th international conference on human retrovirology: Human T-cell leukemia virus research 30 years after adult T-cell leukemia. *Cancer Res.* 67: 10638-10641, 2007.
 6. M. Washiyama, K. Nishigaki, N. Ahmed, S. Kinpara, Y. Ishii, N. Kanzawa, T. Masuda, and M. Kannagi. IL-2 withdrawal induces HTLV-1 expression through p38 activation in ATL cell lines. *FEBS Letters*, 581: 5207-5212, 2007.
 7. Mari Kannagi. Immunologic control of HTLV-I and Adult T-cell Leukemia. *Int. J. Hematol.* 86: 113-117, 2007.
 8. K. Komori, A. Hasegawa, K. Kurihara, T. Honda, H. Yokozeki, T. Masuda, and M. Kannagi. Reduction of Human T-cell Leukemia Virus Type I (HTLV-I) Proviral Loads in Orally HTLV-I-infected Rats by Re-immunization with HTLV-I-infected Cells. *J. Virol.* 80: 7375-738, 2006.
 9. K. Kurihara, Y. Shimizu, A. Takamori, N. Harashima, M. Noji, T. Masuda, A. Utsunomiya, J. Okamura, and M. Kannagi. Human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-I)-specific T-cell responses detected using three-divided glutathione-S-transferase (GST)-Tax fusion proteins. *J. Immunol. Methods.* 313: 61-73, 2006.
 10. N. Harashima, R. Tanosaki, Y. Shimizu, K. Kurihara, T. Masuda, J. Okamura, and M. Kannagi. Identification of Two New HLA-A*1101-restricted Tax Epitopes Recognized by Cytotoxic T-lymphocytes in an Adult T-cell Leukemia Patient after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J. Virol.* 79: 10088-1009, 2005.
 11. M. Kannagi, N. Harashima, K. Kurihara, T. Ohashi, A. Utsunomiya, R. Tanosaki, M. Masuda, M. Tomonaga, J. Okamura. Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 2005; 96: 249-255.
 12. J. Okamura, A. Utsunomiya, R. Tanosaki, N. Uike, S. Sonoda, M. Kannagi, M. Tomonaga, M. Harada, N. Kimura, M. Masuda, F. Kawano, Y. Yufu, H. Hattori, H. Kikuchi, and Y. Saburi, for ATL-RIST study group. Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 105: 4143-4145, 2005.
 13. K. Kurihara, N. Harashima, S. Hanabuchi, M. Masuda, A. Utsunomiya, R. Tanosaki, M. Tomonaga, T. Ohashi, A. Hasegawa, T. Masuda, J. Okamura, Y. Tanaka, and M. Kannagi. Potential immunogenicity of Adult T cell Leukemia cells in vivo. *Int. J. Cancer*, 114: 257-267, 2005.
- [学会発表] (招待講演のみ抜粋、計9件)
1. HTLV-I と免疫：自然免疫と獲得免疫による HTLV-I 発現制御. 第49回リンパ網内系学会シンポジウム. 2009年7月10日、淡路。
 2. HTLV-I 感染者における T 細胞応答と疾患. 第29回日本炎症・再生医学会シンポジウム、2008.7.10、東京
 3. HTLV-I 感染者における免疫応答と疾患発現. 第73回インターフェロンサイトカイン/第19回生体防御/第45回補体シンポジウム/3学会合同集会,ワークショップ、2008.7.11、札幌
 4. 成人 T 細胞白血病(ATL)と免疫. H20 年度文部科学省科学研究費「がん特定」青少年市民講座、2008.10.5 鹿児島。
 5. 成人 T 細胞白血病(ATL)と免疫. H19 年度文部科学省科学研究費「がん特定」青少年市民講座、2008.2.3.富山。
 6. 抗ウイルス療法としての同種移植療法：ATL. 第29回日本造血細胞移植学会総会、特別セミナー2. 2007年2月17日、福岡。
 7. Insufficient HTLV-I-specific T-cell response as an ATL risk factor. 日本癌学会シンポジウム、2007年10月、横浜。
 8. Immune control of Adult T-cell leukemia. 第6回日中合同癌研究学術会議、2007年10月、

洞爺湖。

9. A Crossing of Infection and Tumor Immunity against Adult T-cell Leukemia. Japan-US collaborative meeting for cancer immunosurveillance and cancer vaccine clinical trials. August 19. 2005, Sapporo.

〔図書〕(計8件)

1. 神奈木真理. 医科ウイルス学. 12章「ウイルス感染と免疫」. 高田賢蔵、今井章介、小柳義夫編 南江堂 2009年1月
2. 神奈木真理. バイオ医薬の開発技術とシーズ. 第32章「成人T細胞白血病動物モデルを用いた抗腫瘍ワクチンの開発」山本重夫編、p. 332-341, シーエムシー出版 2009年3月.
3. 神奈木真理. ATL と HTLV-I 感染免疫. 「HTLV-1 と疾患」渡辺俊樹、上平憲、山口一成編、分光堂 pp 194-196, 2007
4. 神奈木真理. ATL における腫瘍免疫. 新しい診断と治療の ABC 46 「潜伏感染ウイルスによる血液疾患」河敬世編、最新医学別冊、pp 31-36, 2007
5. 神奈木真理. HTLV-I に対する T 細胞免疫応答. Virus Report, 4 (1) : 36-42, 2007
6. 神奈木真理. ATL における腫瘍免疫研究の進歩と臨床応用の可能性. 血液・腫瘍科, 52 (2) 134-141, 2006.
7. 神奈木真理. 成人 T 細胞白血病の発症予防と免疫治療の展望. 日本エイズ学会誌, 8 : 82-84, 2006.
8. 神奈木真理. 「HTLV-I 感染症」免疫と疾患 (前編) 最新医学 60 (3) : 639-650, 2005.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称 : HLA-A11 拘束性 Tax 抗腫瘍エピトープ
発明者 : 原嶋奈々江、神奈木真理、田野崎隆二
権利者 : 東京医科歯科大学
種類 : 国際出願
番号 : PCT/JP2005/17527
出願年月日 : 2005年9月22日
国内外の別 : 国外

○取得状況 (計3件)

名称 : Peptide having HTLV-1-specific

CTL-inducing activity

発明者 : Harashima N, Kannagi M
権利者 : Tokyo Medical and Dental University
種類 : European Patent
番号 : #1616950
取得年月日 : 2008-6-25
国内外の別 : 国外

名称 : Adult T cell Leukemia Model Animal
発明者 : Ohashi Takashi, Kannagi Mari
権利者 : JST
種類 : European Patent
番号 : #1127487
取得年月日 : 2006-11-10
国内外の別 : 国外

名称 : 成人T細胞白血病モデル動物
発明者 : 大橋 貴、神奈木真理
権利者 : JST
種類 : 国内特許
番号 : 第 225695 号
取得年月日 : 2008-12-5
国内外の別 : 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神奈木 真理 (KANNAGI MARI)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号 : 80202034

(2) 研究分担者 (2005年度のみ)

原嶋 奈々江 (HARASHIMA NANAE)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助手
研究者番号 : 60345311

(3) 連携研究者

なし