

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08657

研究課題名(和文) アンジオクライン分子による炎症性腸疾患病態制御機構の解明

研究課題名(英文) Roles of angiocrine factors in the pathophysiological regulation systems of inflammatory bowel diseases

研究代表者

長田 太郎 (OSADA, TARO)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：00338336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：代表者らは、これまでの研究で、血管内皮からのアンジオクライン分子の産生と分泌が、炎症性腸疾患(IBD)の病態に関与していることを明らかにした。IBDの腸管外合併症として血栓塞栓症が知られており、血管内皮傷害の存在が示唆されている。本研究ではIBDにおける血管内皮障害・機能異常の詳細解明を進め、IBDにおける血中あるいは便中のアンジオクライン分子の動態、そして、これによるIBDの病態・病勢制御機構の解明、血管内皮と他系統細胞との相互作用の詳細を明らかにした。最終的に、アンジオクライン分子を標的としたIBDに対する新しい分子療法、補助療法開発の基盤の形成、候補因子を提示することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IBDに対する治療は、副腎皮質ステロイドを始めとする経口抗炎症薬に加え。近年、TNF- α に代表される生物製剤、血球成分除去療法が臨床に普及し、その治療予後は有意に改善しつつあるが、未だ厳然と内科的治療の不応例が存在することが判明しており、IBDの長期的な予後、QOLの改善、またその病勢制御に、本研究成果は必須な知見を提示した。また静脈血栓塞栓症は、IBDの予後にも影響する、深刻かつ多発する重要な合併症として知られているが、本研究成果は、この合併症の要因こそが、IBD病勢の制御因子であること、そしてこれを標的とした分子療法こそが、IBDにとっても重要な治療法となる可能性を示唆したと言える。

研究成果の概要(英文)：In previous studies, the applicants have found that the production and secretion of angiocrine molecules from the vascular endothelium, including blood coagulation / fibrinolytic factors and matrix metalloproteases, are involved in the pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD). Recent studies reported that thromboembolism is known as an extraintestinal complication of IBD, suggesting the presence of vascular endothelial injury. In this study, we will advance the detailed elucidation of vascular endothelial disorders and dysfunctions in IBD, elucidate the dynamics of blood or stool angiocrine molecules in IBD, and the pathological and pathological control mechanism of IBD, and vascular endothelium and other cell types. The details of soluble factor interaction with cells were clarified. Finally, we succeeded in presenting new molecular therapies for IBD targeting angiocrine molecules, laying the foundation for the development of adjuvant therapies, and candidate factors.

研究分野：医歯薬学

キーワード：小腸大腸肛門外科学 下部消化管学 生体分子 細胞・組織 炎症性腸疾患

1. 研究開始当初の背景

IBDの本邦の患者数は20万人を越えているとされる。IBDの病態は、炎症性細胞とこれらから分泌される炎症性サイトカインの重要性が示唆されており、その治療予後は有意に改善しつつあるものの、薬物治療不応例、またがん化例により外科治療の適応症例が厳然と存在することが判明しており、高齢化社会におけるIBDの長期的な予後と病勢制御によるQOLの改善には、疾患の起点、未病状態、遷延化、不可逆化の各過程の病態解明が必須と考えられる。研究者らは、これまでの基盤研究を通じて、炎症性疾患の病態形成における、血管内皮から産生されるケモカインや血管新生因子の重要性を明らかにしてきた(J Biol Chem 151:17879-17888, 2011, J Exp Med 205:1917-1927, 2008, Nat Med 12:557-567, 2006, Nat Med 10: 64-71, 2004, **以下スペースの関係から、他施設からの論文引用は斜体とし、著者名と題名は省略させて頂く**)。またIBDの発症に関与する代表的な炎症性サイトカインであるTNFファミリーに、臓器指向性が存在し、移植片対宿主病におけるTNF- α の濃度と腸管病変の重症度との間に有意な相関関係があること(Blood 91:4051-4055, 1998)、またTNF- α が、メタロプロテアーゼ群による、細胞外ドメイン分泌により供給されること(Blood 90:542-548, 1997)、さらに炎症性細胞動態を制御するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の活性化が、血管内皮に由来する凝固線溶系因子によって制御されていること等を明らかにしてきた(Blood adv in press, 2020, FASEB J 33: 3465-3480, 2019, Blood 119: 6382-6393, 2012, Blood 115: 4302-4312, 2010, Cell Stem Cell 1: 658-670, 2007)。IBDの病態において、静脈血栓塞栓症は、その生命予後を左右する合併症として広く知られており、以前より病勢に応じ、血液凝固・線溶系の亢進を指摘した臨床論文も多数報告されている(Nat Rev Gastroenterol Hepatol 12:26-35, 2014)。IBDの病態における血栓形成の機序として、炎症性サイトカインや化学的刺激による持続的な血管内皮細胞障害の存在が示唆されている(World J Gastroenterol 21: 1067-77, 2016)。同時にこれらの知見は、凝固・線溶系が誘導する炎症性サイトカインの分泌、細胞動員という新しい炎症制御・修飾機構の存在を示唆しており、研究者らはIBDを含む慢性炎症の新たな分子標的療法の基盤形成を進めている(Blood 130: 59-72, 2017, FASEB J 31:2625-2637, 2017, Leukemia 29:145-156, 2015, Gastroenterology, 148:565-578, 2015)。

凝固・線溶系因子を含めた血管内皮由来の生理活性物質を総称したアンジオクリン因子の概念が米国コーネル大学のRafiiらによって提唱された(Nat Rev Cancer 10:138-146, 2010)。アンジオクリン因子の産生、そして分泌調節は、各種臓器組織に応じた特異的な血管内皮細胞内のAkt/mTOR経路及びp42/p44 MAPキナーゼの活性バランスに依存しているとされる(Nat cell biol. 12:1046-1056, 2010)。さらに病変臓器組織中に臓器特異的な血管内皮を中心とした微小環境—血管ニッチが形成されることにより、組織修復や再生等の生体内恒常性が維持されるとする、アンジオクリンシステムの存在が示唆された(Nature 529:316-325, 2016)。研究者らは、腸管特異的な血管内皮障害がニッチ形成の端緒となっており、特異的なアンジオクリン因子分泌を通じ、IBD病態が形成されているとの仮説(Cell Signal in press 2020, Advanced Drug Delivery Rev 99: 172-179, 2016)を着想した。以上が、本研究開始当初の背景と着想までの経緯である。

2. 研究の目的

当該分野における本研究の学術的な特色は、IBDに代表される慢性炎症の病態を、炎症性細胞を包括するニッチ側から解明を試みた点である。またこの疾患が腸管特異的に病変を形成する理由についても議論されていない。つまり、研究者らのこれまでの研究成果を基礎として、腸管特異的な血管内皮の持続的な障害により、アンジオクリン因子が分泌され、炎症性細胞の動員が継続し、IBDの慢性炎症病態が形成されているとの独自の仮説に基づき、ニッチ細胞である病変中の臓器特異的な血管内皮細胞に注目し、IBDの増悪や合併症の発生をアンジオクリンシステムの著しい破綻と捉える本研究の着想は、斬新で、独創性の高いものである。臓器特異的な血管内皮の性状解析とアンジオクリン因子発現、産生による病勢把握、そして内皮やアンジオクリン因子を標的とした新しい分子療法の基盤形成につながる本研究成果は、新しい慢性炎症制御機構を見出すことにより、疾患予防、診断、治療法の開発基盤、そして高齢化社会を背景とした、健康維持システムの変革の点でも、重要な意義を有することとなる。

研究者らは、生命現象における細胞・組織の至適微小環境—ニッチの概念の提唱(Heissig B et al. Cell 109: 625-637, 2002)から、その機能解析に多くの時間を費やしてきたが、生体内の臓器特異的な血管内皮の性状が明らかになることで、例えばCOVID-19が肺を、ウイルス肝炎が肝臓を病変主座として炎症性細胞が集積する理由、血管内皮による免疫・炎症細胞動態制御といった新しい研究領域を創造する可能性を有している。

本研究では、持続的な血管内皮障害によるIBDの病態形成機構、その炎症修飾機構の解明を通じたIBDの病勢、増悪、そして合併症の早期診断を主目的とし、その二つの課題を設定する。

【第1の課題】として、臨床検体と疾患モデルの両面から、慢性炎症性疾患進行過程における血管内皮(障害)を中心とした微小環境—血管ニッチの構成変化とその形成機構とを解明する。さら

に、【第2の課題】として、臓器・組織特異的血管内皮障害、機能異常の検出、血管ニッチ構成分子動態を利用した炎症性疾患の早期診断、予防法、そして制御法開発の基盤形成までをその目的の範疇とする。

3. 研究の方法

本研究では、【課題1, 2】に対し、基礎研究と臨床研究から成る(1)~(2)のテーマを設定した。研究者らは、IBDの疾患モデルの作製、そしてIBD患者の臨床検体の集積の両面から、これらの解析を進める。末病、起点、遷延化、不可逆化へと連続的にIBDが進行する過程における末梢血中のアンジオクライン因子、そして病変中の組織環境-血管ニッチの細胞・組織構成、細胞性状、各種細胞の包括的遺伝子発現等のモニタリングを施行し、これらを定量的・定性的な情報として収集・統合する。また、これらの実験結果を基礎とした疾患予防、診断、治療効果予測因子の解明、分子標的療法の開発基盤を形成する。具体的には、代表者と分担者は並行して、以下の項目に沿って研究を進めた。

(1) IBDの疾患モデルにおける血管ニッチの機能解析と内皮障害の検出

IBDのモデルマウスを作製し、各種臓器・組織を経時的に採取し、フローサイトメーターによる細胞構成、さらにソーティングによる腸管組織特異的血管内皮細胞の性状、機能、他系統細胞との相互作用、細胞の遺伝子発現解析、アンジオクライン因子による免疫特殊染色、in situ hybridizationによるニッチ構成を解析する。

各種アンジオクライン因子遺伝子欠損マウス、改変マウスと対照群に、疾患モデルマウスを作製し、アンジオクライン因子阻害剤投与、抗菌薬および糞便移植群を作製する。これらの各種臓器・組織を経時的に採取し、その細胞構成、腸管特異的血管内皮細胞の性状、機能、遺伝子発現解析、ニッチ構成を解明する。

(2) IBDの臨床検体における血管ニッチの機能解析と内皮障害の検出

順天堂大学順天堂医院と浦安病院に通院中のIBD患者から、明確なインフォームドコンセントへの合意の上で、臨床検体を採取し、重症度、合併症、各種薬剤投与歴、外科手術や糞便移植を含む治療歴等の患者情報を記録する。患者検体については、主に血中のアンジオクライン因子測定その他、末梢血、腸管組織中のフローサイトメーターによる細胞構成、腸管組織特異的血管内皮細胞の性状、機能、遺伝子解析に加え、ニッチ構成の解明を進め、動物実験との照合とを通じ、病態を制御する新しい分子標的を探索する。

さらに、疾患モデルと臨床検体から得たデータを統合、分析することで、IBSにおいて血管内皮障害に伴って形成される血管ニッチの機能解析をトランスレーショナルリサーチの手法で考察し、研究発表を行い、論文作成を進めている。

4. 研究成果

研究者らは、疾患モデルマウスの実験を通じて、化学療法剤、サイクロホスファミドの少量持続投与により、内皮由来のアンジオクライン因子IL-6、TGF- β 、TNF- α の動脈系血管での発現や産生、そして炎症性サイトカインであるIFN- γ 、IL-1、IL-10の産生が阻害されることにより、造血幹細胞動態の制御を通じ、末梢病変組織中への炎症性細胞動員の抑制、一部の慢性炎症性疾患の病態を有意に改善することを報告した。研究成果は、本研究目的である骨髄中の臓器特異的血管内皮が構成するアンジオクラインシステムによる造血幹細胞動態の制御仮説と合致するものであり、また炎症性サイトカイン産生との相互作用を通じた、アンジオクライン因子を標的とする新しい抗炎症療法の可能性を示唆したものである。

またF1ハイブリッドの移植片対宿主病(GVHD)の疾患モデルにおいて、その病態形成に重要と考えられるCD40をsiRNAとグルカンの複合体によってノックダウンし、CD40/CD40-ligandシグナルを阻害することにより、サイトカインストームの発生とGVHDの標的臓器病変の形成を抑制し、生存率を改善することに成功した。CD40-ligandは、tumor necrosis factor- α (TNF- α)やFas-ligandと同様、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)によって細胞外ドメイン分泌されるII型膜貫通の(TNF)スーパーファミリーに属する因子であり、T細胞表面に発現し、CD40との特異的結合を通じ、T細胞からB細胞の活性化と増殖シグナルを伝達し、クローン病や潰瘍性大腸炎の病態形成に関与していることが報告されている。またCD40は血管内皮細胞に発現しているアンジオクライン因子であることも判明しており、CD40-ligandとの結合により内皮が活性化され、さらなるアンジオクライン因子の産生と分泌のトリガーとなって、血液凝固・線維素溶解系(線溶系)の亢進にも関与することが解っている。IBDの新規治療法としても、抗CD40あるいはCD40-ligand抗体の臨床応用が既に始まっていることから、本研究成果として、アンジオクライン因子を標的とした分子療法の有効性が示唆された。

加えて、IBDにはその予後を著しく悪化する発癌の問題がある。代表者らは、大腸癌、骨髄腫瘍、炎症性発癌モデルの精査を進めているが、血管内皮から分泌されるアンジオクライン分子であるepidermal growth factor like-domain 7(Egfl7)が、同様にアンジオクライン分子に属するインテグリン α 3を受容体として、転写因子Krüppel-like factor2の活性化を通じ、造血幹細胞や腫瘍細胞の増殖、また炎症性細胞分化にも関与していることを明らかにした。

以上の研究成果から、臓器特異的血管内皮によるアンジオクライン因子を通じたIBD病態制御機構の存在は改めて示唆されたものと言えよう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12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 Okahara Koki, Ishikawa Dai, Nomura Kei, Ito Shoko, Haga Keiichi, Takahashi Masahito, Shibuya Tomoyoshi, Osada Taro, Nagahara Akihito	4. 巻 9
2. 論文標題 Matching between Donors and Ulcerative Colitis Patients Is Important for Long-Term Maintenance after Fecal Microbiota Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1650 ~ 1650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9061650	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 Haga Keiichi, Shibuya Tomoyoshi, Nomura Kei, Okahara Koki, Nomura Osamu, Ishikawa Dai, Sakamoto Naoto, Osada Taro, Nagahara Akihito	4. 巻 9
2. 論文標題 Effectiveness and Nephrotoxicity of Long-Term Tacrolimus Administration in Patients with Ulcerative Colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1771 ~ 1771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9061771	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 Heissig Beate, Salama Yousef, Osada Taro, Okumura Ko, Hattori Koichi	4. 巻 22
2. 論文標題 The Multifaceted Role of Plasminogen in Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2304 ~ 2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052304	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 Heissig Beate, Salama Yousef, Takahashi Satoshi, Osada Taro, Hattori Koichi	4. 巻 75
2. 論文標題 The multifaceted role of plasminogen in inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 109761 ~ 109761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2020.109761	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 Salama Yousef, Heida Andries Hendrik, Yokoyama Kazuaki, Takahashi Satoshi, Hattori Koichi, Heissig Beate	4. 巻 4
2. 論文標題 The EGFL7-ITGB3-KLF2 axis enhances survival of multiple myeloma in preclinical models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1021 ~ 1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001002	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 服部浩一、高橋聡、長田太郎、Heissig Beate	4. 巻 31(4)
2. 論文標題 線溶系と炎症性疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会雑誌	6. 最初と最後の頁 388-393
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 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 長田太郎、野村 収、荻原伸悟、服部浩一	4. 巻 39(2)
2. 論文標題 腸管外合併症に対するGMAの有効性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本アフエーシス学会雑誌	6. 最初と最後の頁 100-107
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 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 Motoya S, Tanaka H, Shibuya T, Osada T, Yamamoto T, Hongo H, Mizuno C, Saito D, Aoyama N, Kobayashi T, Ito H, Tanida S, Nojima M, Kokuma S, Hosoi E.	4. 巻 19
2. 論文標題 Safety and effectiveness of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with inflammatory bowel disease in special situations: a multicentre cohort study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-019-1110-1	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 Salama Y, Shiou-Yuh Lin, Dhahri D, Hattori K, and Heissig B.	4. 巻 33
2. 論文標題 The fibrinolytic factor tPA drives LRP1-mediated melanoma growth and metastasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 3465-3480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801339RRR	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 Shibuya Tomoyoshi, Nomura Osamu, Nomura Kei, Haraikawa Mayuko, Haga Keiichi, Ishikawa Dai, Osada Taro, Yamaji Ken, Ikeda Shigaku, Nagahara Akihito	4. 巻 26
2. 論文標題 Efficacy of cytapheresis for induction therapy and extra intestinal skin manifestations of ulcerative colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 522 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13823	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 Nakajima Akihito, Shibuya Tomoyoshi, Sasaki Takashi, Lu Yu Jie, Ishikawa Dai, Haga Keiichi, Takahashi Masahito, Kaga Naoko, Osada Taro, Sato Nobuhiro, Nagahara Akihito	4. 巻 8
2. 論文標題 Nicotine Oral Administration Attenuates DSS-Induced Colitis Through Upregulation of Indole in the Distal Colon and Rectum in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in 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) 10.3389/fmed.2021.789037	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 Nomura Kei, Ishikawa Dai, Okahara Koki, Ito Shoko, Haga Keiichi, Takahashi Masahito, Arakawa Atsushi, Shibuya Tomoyoshi, Osada Taro, Kuwahara-Arai Kyoko, Kirikae Teruo, Nagahara Akihito	4. 巻 10
2. 論文標題 Bacteroidetes Species Are Correlated with Disease Activity in Ulcerative Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1749 ~ 1749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10081749	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 2件）

1. 発表者名 野村収 長田太郎 服部浩一 澁谷智義 草生真規雄 山路 健 永原章仁
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎（UC）における顆粒球単球吸着療法（GMA）の治療前後におけるMMP-9の変動について.
3. 学会等名 第41回アフエレーシス学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡, 長田太郎, Heissig Beate
2. 発表標題 アンジオクラインシステムによるサイトカインストーム制御機構の解明
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shibuya T. Osada T. Yamamoto T. Shimoyama T. Aoyama N. Mizuno C. Tanaka H. Hongo H. Masuda T. Hosoi E.
2. 発表標題 Safety and effectiveness of retreatment with granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with inflammatory bowel diseases: a multicenter cohort study.
3. 学会等名 UEGW 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 Roles of the fibrinolytic system in the pathogenesis of inflammatory diseases.
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡 Heissig Beate.
2. 発表標題 臓器特異的血管内皮によるアンジオクラインシステム制御機構の解明
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osamu Nomura, Taro Osada, Tomoyoshi Shibuya, Dai Ishikawa, Tomohiro Kodani, Keiichi Haga, Masato Kamei, Naoto Sakamoto, Sumio Watanabe.
2. 発表標題 Influence of Adsorptive Granulocyte and Monocyte Apheresis on Fibrinolytic System and Matrix Metalloproteinase-9 in Patients with Ulcerative Colitis.
3. 学会等名 6th Annual Meeting of the Asian Organization for Crohn's and Colitis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hattori K
2. 発表標題 HSC expansion and mobilization from bone marrow niche.
3. 学会等名 OINT WORK SHOP NORWAY AND JAPAN IN REGENERATIVE MEDICINE
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi, Heissig B
2. 発表標題 Angiocrine system regulates macrophage -dependent aberrant tissue repair and remodeling
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 服部浩一、高橋聡、長田太郎、Heissig Beate	4. 発行年 2020年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 炎症と免疫	

〔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	服部 浩一 (HATTORI Koichi) (10360116)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任先任准教授 (32620)	

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