

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2018～2022

課題番号：18KK0260

研究課題名（和文）IgG4関連疾患の病因解明と新規治療戦略 -特異なT・B細胞を標的として-

研究課題名（英文）New therapy targets for IgG4-RD and other human autoimmune disease focused on clonal expanded T and B cells.

研究代表者

前原 隆（MAEHARA, TAKASHI）

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：10637333

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：IgG4関連疾患（IgG4-RD）は、全身の臓器に病変を生じ罹患臓器へのT細胞およびB細胞の浸潤と特異な免疫グロブリンのクラススイッチ（主にIgG4）を特徴とする疾患である。本研究では、IgG4-RDの罹患臓器に浸潤するT細胞のシングルセル遺伝子発現解析によりIgG4-RDの特異なクラススイッチに関わるIL10+IL21+LAG3+Tfh細胞を同定した。また、AIDを発現するクラススイッチしたB細胞の多くが、IL10レセプターとIL21レセプターを高発現していることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgG4-RDの罹患臓器では多数の異所性胚中心形成を認めることから、所属リンパ節と共に罹患臓器の第3次リンパ節でもIgG4への特異なクラススイッチが生じていることが考えられた。本疾患のIgG4産生へのクラススイッチに特異に関わる新規のTfh細胞のサブセットを明らかにしたことで、未だ明らかにされていない免疫グロブリンのクラススイッチの分子機序解明につながり、新しい分子標的薬の開発につながる研究である。

研究成果の概要（英文）：IgG4-related disease (IgG4-RD) is a disease characterized by systemic organ involvement, T- and B-cell infiltration of affected organs, and specific immunoglobulin class switching (mainly IgG4). In this study, we identified IL10+IL21+LAG3+Tfh cells involved in the specific class switching of IgG4-RD by single-cell gene expression analysis of T cells infiltrating affected organs with IgG4-RD. We also found that many of the class-switched B cells expressing AID also express high levels of IL10 and IL21 receptors.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：IgG4関連疾患 Tfh IL10 クラススイッチ IgG4

1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的「問い」

IgG4-RD は本邦から提唱され、涙腺・唾液腺炎を初めとして自己免疫性膵炎、後腹膜線維症、硬化性胆管炎、間質性肺炎などの多くの病変を生じ、高 IgG4 血症と T 細胞および B 細胞の組織浸潤に伴う不可逆性の臓器線維化を特徴とする全身疾患である。

IgG4-RD の詳細な病態解明は未だなされていないが、Ragon 研究所 (ハーバード大学) のグループが IgG4 を産生する活性化 B 細胞による疾患であることを世界に先駆けて報告した。欧米では B 細胞を標的とした **リツキシマブ** (B 細胞枯渇化療法) 治療が有効であり、Pillai 教授と Stone 教授が率いる Ragon 研究所が IgG4-RD の研究拠点となっている。リツキシマブ治療は有効な反面、疾患特異的な IgG4 産生 B 細胞以外の全ての B 細胞も枯渇化してしまうというデメリットがある。一方、本邦では、本疾患にリツキシマブ治療は適応外となっており、ステロイド治療が第一選択薬として使用され、その累積投与量における副作用や再発率が問題で、病因究明と新規治療法の確立が求められていた。

このように本邦と欧米では治療法が異なり、研究拠点も限られていたため研究対象患者数も十分には確保できていなかった。そこで申請者は、2015 年より Ragon 研究所の同教授のラボに 3 年間留学し、IgG4-RD の日米の患者組織を用いた T 細胞と B 細胞に関する免疫学的検討を行う国際共同研究を開始した。その結果、特徴的な Th 細胞が増殖している疾患であり、特に CD4+ 細胞障害性 T 細胞 (CD4+CTL) が Clonal に増殖し、臓器線維化に関与していることを明らかとした。しかしながらこの疾患の特徴である **IgG4 へのクラススイッチの詳細なメカニズムは未だ不明である**。予備実験から IL-4 産生濾胞性 T 細胞 (Tfh) および IL-10 産生制御性濾胞性 T 細胞 (Tfr) そして Peripheral T helper cell (Tph) が特異なクラススイッチに関与している可能性が強く示唆された。**新規治療法の確立のためにも詳細な IgG4 へのクラススイッチの分子機序の解明が必要である**。

2. 研究の目的

IgG4 へのクラススイッチの分子機序を解明するために、IgG4 産生へのクラススイッチに特異に関与する T 細胞のサブセットを明らかにする。

3. 研究の方法

IgG4-RD の罹患臓器および比較対象疾患であるアレルギー疾患である木村病の罹患臓器を用いる。

- 1) IgG4-RD の罹患臓器より CD3+T 細胞を分離採取しシングルセル遺伝子発現解析を行う。IgG4 産生に関与する濾胞性ヘルパー T 細胞のサブセットを同定する。
- 2) IgG4-RD の罹患臓器を用いて、Spatial transcriptome 解析により、網羅的な遺伝子の発現の位置情報を明らかにする。
- 3) IgG4-RD と木村病の罹患臓器には、多数の異所性胚中心を形成していることから、これらの罹患臓器に浸潤する T 細胞サブセットについて、多重蛍光免疫染色法と Tissue FAXS による定量解析を行う。
- 4) 上述した IgG4 産生へ関与する Tfh 細胞と特異に関連する B 細胞を明らかにするために、IgG4-RD の罹患臓器より CD19+B 細胞を分離採取し、シングルセル解析を行うことで、AID を発現し特異にクラススイッチしている B 細胞のサブセットを同定する。

4 . 研究成果

以上の方法より、IgG4-RD の罹患臓器に浸潤し、IgG4 産生へのクラススイッチに關与する IL10 陽性 LAG3 陽性 Tfh 細胞を同定した。本研究成果を 2022 年に *J Allergy Clin Immunol* へ報告した。

Distinct disease-specific Tfh cell populations in 2 different fibrotic diseases: IgG4-related disease and Kimura disease.

Ryusuke M, Takashi M, Yuka M, Risako K, Ryuichi A, Naoki K, Atsushi D, Cory P, Emanuel T, Takako S, Yasuharu S, Hidetaka Y, Tamotsu K, John S, Shiv P, Seiji N.

J Allergy Clin Immunol. 2022 Aug;150(2):440-455. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.034.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Perugino CA., Kaneko N, Maehara T, Mattoo H, Kers J, Allard CH, Mahajan VS., Liu H, Della-Torre E, Murphy J.H., Ghebremichael M, Wallace ZS., Bolster MB., Harvey LM., Mylvaganam G, Tuncay Y, Liang L, Montesi SB., Zhang X, Tinju A, Mochizuki K, Munemura R, Sakamoto M, Moriyama M, Nakamura S, Yosef N, Stone JH., Pillai S	4. 巻 147
2. 論文標題 CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 368 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.05.022	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 該当する

1. 著者名 Chinju Akira, Moriyama Masafumi, Kakizoe Ishiguro Noriko, Chen Hu, Miyahara Yuka, Haque A. S. M. Rafiul, Furusho Katsuhiko, Sakamoto Mizuki, Kai Kazuki, Kibe Kotono, Hatakeyama Furukawa Sachiko, Ito Ohta Miho, Maehara Takashi, Nakamura Seiji	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 CD163+ M2 Macrophages Promote Fibrosis in IgG4 Related Disease Via Toll Like Receptor 7/Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 4/NF B Signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42043	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 Perugino Cory A., Kaneko Naoki, Maehara Takashi, Mattoo Hamid, Kers Jesper, Allard-Chamard Hugues, Mahajan Vinay S., Liu Hang, Della-Torre Emanuel, Murphy Samuel J.H., Ghebremichael Musie, ...Nakamura Seiji, Yosef Nir, Stone John H., Pillai Shiv	4. 巻 147
2. 論文標題 CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 368 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.05.022	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 該当する

1. 著者名 Maehara Takashi, Kaneko Naoki, Perugino Cory A., Mattoo Hamid, Kers, Jesper, Allard-Chamard Hugues, Mahajan Vinay S., Liu Hang, Murphy Samuel J.H., Ghebremichael Musie, Fox David, Payne Aimee S., Lafyatis Robert, Stone John H., Khanna Dinesh, Pillai Shiv	4. 巻 130
2. 論文標題 Cytotoxic CD4+ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 2451 ~ 2464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI131700	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 該当する

1. 著者名 Higashioka Kazuhiko, Ota Yuri, Maehara Takashi, Moriyama Masafumi, Ayano Masahiro, Mitoma Hiroki, Akahoshi Mitsuteru, Arinobu Yojiro, Horiuchi Takahiko, Nakamura Seiji, Akashi Koichi, Niino Hiroaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Association of circulating SLAMF7+Tfh1 cells with IgG4 levels in patients with IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Immunology	6. 最初と最後の頁 21-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12865-020-00361-0	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 Della-Torre Emanuel, Rigamonti Elena, Perugino Cory, Baghai-Sain Simona, Sun Na, Kaneko Naoki, Maehara Takashi, Rovati Lucrezia, Ponzoni Maurizio, Milani Raffaella, Lanzillotta Marco, Mahajan Vinay, Mattoo Hamid, Molineris Ivan, Deshpande Vikram, Stone John H., Falconi Massimo, Manfredi Angelo A., Pillai Shiv	4. 巻 145
2. 論文標題 B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 968 ~ 981.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.07.004	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 該当する

1. 著者名 Minici Claudia, Rigamonti Elena, Lanzillotta Marco, Monno Antonella, Rovati Lucrezia, Maehara Takashi, Kaneko Naoki, Deshpande Vikram, Protti Maria Pia, De Monte Lucia, Scielzo Cristina, ...Pillai Shiv, Manfredi Angelo A., Della-Torre Emanuel	4. 巻 9
2. 論文標題 B lymphocytes contribute to stromal reaction in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 OncoImmunology	6. 最初と最後の頁 1794359 ~ 1794359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/2162402X.2020.1794359	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 Maehara T., Pillai S., Stone J.H., Nakamura S.	4. 巻 48
2. 論文標題 Clinical features and mechanistic insights regarding IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 908 ~ 916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2019.01.006	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 該当する

1. 著者名 Maehara Takashi, Munemura Ryusuke, Shimizu Mayumi, Kakizoe Noriko, Kaneko Naoki, Murakami Yuka, Masafumi Moriyama, Kiyoshima Tamotsu, Kawano Shintaro, Nakamura Seiji	4. 巻 98
2. 論文標題 Tissue-infiltrating immune cells contribute to understanding the pathogenesis of Kimura disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e18300 ~ e18300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018300	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 Maehara Takashi, Kaneko Naoki, Perugino Cory A., Mattoo Hamid, Kers Jesper, Allard-Chamard Hugues, Mahajan Vinay S., Liu Hang, Murphy Samuel J.H., Ghebremichael Musie, Fox David, Payne Aimee S., Lafyatis Robert, Stone John H., Khanna Dinesh, Pillai Shiv	4. 巻 130
2. 論文標題 Cytotoxic CD4+ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 2451-2464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI131700	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 該当する

1. 著者名 Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, Furukawa S, Shibata T, Murakami Y, Chinju, Haque A. S. M. R, Gion Y, Ohta M, Maehara T, Tanaka A, Yamauchi M, Sakamoto M, Mochizuki K, Ono Y, Hayashida J N, Sato Y, Kiyoshima T, Yamamoto H, Miyake K, Nakamura S	4. 巻 72
2. 論文標題 Activated M2 Macrophages Contribute to the Pathogenesis of IgG4 Related Disease via Toll like Receptor 7/Interleukin 33 Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 166 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41052	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 Della-Torre Emanuel, Rigamonti Elena, Perugino Cory, Baghai-Sain Simona, Sun Na, Kaneko Naoki, Maehara Takashi, Rovati Lucrezia, Ponzoni Maurizio, Milani Raffaella, Lanzillotta Marco, Mahajan Vinay, Mattoo Hamid, Molineris Ivan, Deshpande Vikram, Stone John H., Falconi Massimo, Manfredi Angelo A., Pillai Shiv	4. 巻 145
2. 論文標題 B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 968 ~ 981.e14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.07.004	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 該当する

1. 著者名 Sakamoto Mizuki, Moriyama Masafumi, Shimizu Mayumi, Chinju Akira, Mochizuki Keita, Munemura Ryusuke, Ohyama Keiko, Maehara Takashi, Ogata Kenichi, Ohta Miho, Yamauchi Masaki, Ishiguro Noriko, Matsumura Mayu, Ohyama Yukiko, Kiyoshima Tamotsu, Nakamura Seiji	4. 巻 30
2. 論文標題 The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Its potential application to the diagnostic criteria	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 379 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1576271	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 Maehara T, Pillai S, Stone JH, Nakamura S.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Clinical features and mechanistic insights regarding IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2019.01.006.	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 該当する

1. 著者名 Maehara T, Moriyama M, Nakamura S.	4. 巻 107
2. 論文標題 Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 127-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10266-018-0377-y.	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15件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takashi Maehara
2. 発表標題 IgG4-related disease: Immunological insights into the pathogenesis: Immuno
3. 学会等名 23rd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Maehara
2. 発表標題 Single-cell transcriptome analysis identifies clonally-expanded infiltrating CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related disease
3. 学会等名 International symposium on IgG4-RD (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前原隆、金子直樹、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司
2. 発表標題 IgG4関連疾患の病態形成におけるClonalに増殖したCD4+CTLとCD8+CTL細胞の病態への関与
3. 学会等名 第74回 日本口腔科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前原隆、宗村龍祐、金子直樹、村上祐香、中村誠司
2. 発表標題 IgG4関連疾患の臓器線維化と炎症の免疫学的病態解明
3. 学会等名 第65回 日本口腔外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Maehara, Seiji Nakamura
2. 発表標題 A novel disease entity, IgG4-related disease: Immunological insights into the pathogenesis
3. 学会等名 The 9th Japan-Thailand-Korea Joint Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原隆
2. 発表標題 IgG4関連疾患の病態と治療へ向けて
3. 学会等名 第28回 日本シェーグレン症候群学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原隆、PERUGINO Cory、金子直樹、MATTOO Hamid、宗村龍祐、山元英崇、PILLAI Shiv、中村誠司
2. 発表標題 次世代シーケンサー解析が紐解く、全身性強皮症の病態における Clonal に増殖した CD4+T 細胞 -国際共同研究-
3. 学会等名 第73回NPO 法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Maehara
2. 発表標題 A novel disease discovered and established in Japan: IgG4-related disease
3. 学会等名 4th Meeting of the International Association for Dental Research Asia Pacific Region (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原隆、金子直樹、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司
2. 発表標題 全身性強皮症患者の疾患特異的 T 細胞の発見と新規治療法の検討
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原隆、Perugino Cory、金子直樹、Mattoo Hamid、宗村龍祐、山本英崇、Pillai Shiv、中村誠司
2. 発表標題 次世代シーケンサー解析が紐解く、全身性強皮症の病態における Clonal に増殖した CD4+T 細胞 -国際共同研究-
3. 学会等名 第73回 日本口腔科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原隆、MATTOO Hamid、森山雅文、柿添乃理子、坂本瑞樹、佐伯敬子、山元英崇、STONE John、PILLAI Shiv、中村誠司
2. 発表標題 Clonalに増殖したCD4+CTLとTfh細胞はIgG4関連疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前原隆
2. 発表標題 Clonalに増殖したCD4+CTLとTfh細胞はIgG4関連疾患の病態形成に関与する
3. 学会等名 第46回 日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Maehara
2. 発表標題 A Novel diseases discovered and established in 21st Century: IgG4-related disease - Mechanistic insights from both clinical and immunologic understanding of this condition -,
3. 学会等名 Kyudai Oral Bioscience & OBT Research Center Joint International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 TAKASHI Maehara, HAMID Mattoo, NORIKO Ishiguro, MASAFUMI Moriyama, SEIJI Nakamura, SHIV Pillai
2. 発表標題 The expansion in lymphoid organs of IL-4+BATF+TFH cells is linked to IgG4 class switching in vivo
3. 学会等名 96th GENERAL SESSION & EXHIBITION OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR DENTAL RESEARCH (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前原隆、Mattoo Hamid、Emanuel Della Torre、森山雅文、佐伯敬子、山元英崇、Stone John、Pillai Shiv、中村誠司
2. 発表標題 IgG4関連疾患の病態 -免疫学的アプローチ-
3. 学会等名 日本シェーグレン症候群学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 前原隆、中村誠司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Current Therapy	5. 総ページ数 5
3. 書名 IgG4関連疾患の代替療法	

1. 著者名 前原隆、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 臨床免疫・アレルギー科	5. 総ページ数 4
3. 書名 IgG4関連疾患の病態	

1. 著者名 前原隆、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 アレルギーの臨床	5. 総ページ数 4
3. 書名 新規疾患概念；IgG4関連疾患の免疫学的特徴から臓器線維化と炎症の病態解明へ向けて	

〔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	中村 誠司 (Nakamura Seiji) (60189040)	九州大学・歯学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	新納 宏昭 (Akihiro Niiro) (20380636)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	山元 英崇 (Yamamoto Hidetaka) (30404073)	九州大学・大学病院・准教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	森山 雅文 (Moriyama Masafumi) (20452774)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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		
米国	Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard	Massachusetts General Hospital	