

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2008～2013

課題番号：20228005

研究課題名(和文) 間葉系細胞の免疫応答に着目した腸肝軸多段階免疫バリアーシステムの研究

研究課題名(英文) Studies on the phased immune-barrier systems in gut-liver axis focusing on immune responses of mesenchymal cells

研究代表者

尾崎 博(Ozaki, Hiroshi)

東京大学・農学生命科学研究科・教授

研究者番号：30134505

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 117,300,000円、(間接経費) 35,190,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの消化管の長さは10m、内面の表面積は400m<sup>2</sup>にも及ぶ臓器で、ここには巧みなバリアー機構が存在している。一方、肝臓は消化器の下流に位置する重要な免疫臓器であり、消化管の影響を強く受けることから腸肝軸と呼ばれている。消化管ならびにこれと直結する肝臓におけるバリアーは生命維持のための必須の機構でありながら、体系化されていない。本研究は腸と肝臓におけるバリアーシステムを間葉系細胞の免疫応答に着目して明らかにすることを目的とし、脂質メディエーター、自律神経・免疫連関、収縮タンパク系、肝疾患に伴う循環系異常、腸管免疫系細胞、間葉系幹細胞作成技術、PAR受容体などの項目について最新の知見を得た。

研究成果の概要(英文)：Gut is the largest and longest organ in the body. The average of the length of human gut is about 10 meter and the inner surface area of which is expanded to the order of 400 square-meters. It is constantly interfacing with many external factors including would-be pathogens, and creates artful barrier systems. On the other hand, liver is positioned downstream of the gut, and thus the liver adaptively responds to extra-intestinal and intestinal inflammation, which is termed as "Gut-Liver Axis". In this study, we focused on inflammatory reactions of mesenchymal cells distributed in Gut-Liver Axis. Findings obtained in this study are as follows; inflammatory actions of lipid mediators, interaction between autonomic nervous system and inflammation, changes in contractile systems in inflammation, circulatory dysfunction in liver disease, role of professional immune cells in gut inflammation, formation of gut-like structure from ES cells and role of PARs in gut inflammation.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学 ・ 基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：腸肝軸 間葉系細胞 免疫応答 炎症反応 平滑筋細胞 筋線維芽細胞 内皮細胞 ES細胞

## 1. 研究開始当初の背景

外界と直接向き合う消化管とこれに直結する肝臓には高度の免疫機構が備わっているが、最近これらの臓器が連携して生体防御に当たると考えられるようになり、腸肝軸（Gut-Liver Axis）と呼ばれて注目されている。従来この領域における免疫学研究では、免疫担当細胞そのものの働きに関心が寄せられていた。しかし、炎症等の刺激により、腸肝軸に圧倒的な細胞容積でしかも連続的に配置されている間葉系細胞がどの様に変化するのか、特に免疫担当細胞とどの様に相互作用するのかは明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、「間葉系細胞群は免疫細胞群に物理的な場を提供するだけではなく免疫細胞の活性維持のための重要な環境をも提供し、自らも生体防御機構に積極的に関わっている」との仮説を立て、腸肝軸に展開する免疫機構の解明に取り組む。

## 3. 研究の方法

消化管および肝臓から平滑筋細胞、筋線維芽細胞、内皮細胞などの間葉系細胞を単離し、種々の炎症関連の生理活性物質の作用を調べる。さらに、種々の炎症病態モデル（腸炎、肝硬変など）を用いて、*in vitro* で得られた成績の生理的意義付けを行う。

## 4. 研究成果

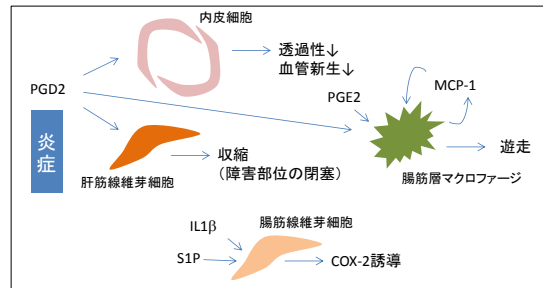
5年を経過しデータが蓄積するに従って、間葉系細胞全般に敷衍できる「共通の動作原理」が見通せる状況になってきた。ここでは、情報伝達系や生理活性物質など、横断的なパラメーターをもとに研究項目を分類して研究成果を記述する。

### 1) 脂質メディエーター研究

炎症応答に関わる因子として、サイトカイン類とPG類をはじめとする脂質メディエーターは極めて重要である。脂質メディエーターのなかで注目度の高いスフィンゴシン-1-リン酸（S1P）、さらに炎症研究で最近注目され始めたPGD2に着目して研究を進め、重要な知見を得た。

①消化管粘膜下の筋線維芽細胞において、S1PがIL-18と共同作業でPG合成酵素であるCOX-2を誘導することを証明した（*Am J Physiol* 2008）。②肝筋線維芽細胞ではPGD2が収縮作用を示すことを明らかにした（*Eur J Pharmacol* 2008）。さらに、マクロファージの遊走にもPGD2が関わることを示され（*J Pharmacol Exp Ther* 2008）、免疫および間葉系の両細胞の運動機能とPGD2の関係が明らかとなった。さらに、PGD2が血管内皮細胞における腫瘍細胞の透過性と血管新

生の抑制因子であるという知見も得た（*Proc Natl Acad Sci USA* 2009）。

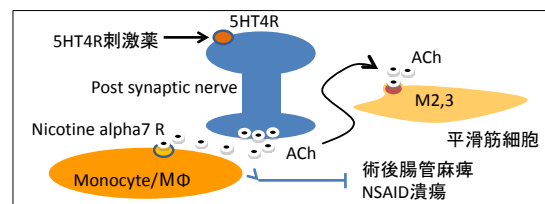


### 2) 自律神経・免疫関連の研究

自律神経系（副交感神経系）による炎症制御機構が今注目されている。本項目では、セロトニン、アセチルコリン（ACh）、ATPに着目して研究を行い、特にセロトニン介在神経の抗炎症機能を明らかにした。

①腹腔開腹手術後に発症する術後腸麻痺モデルを用いて、5-HT4R作動薬が消化管壁内神経からのACh遊離を促進して消化管運動を亢進させるだけでなく、マクロファージ上のα7nAChRを活性化して強力な抗炎症作用を発揮することを明らかにした（*Gut* 2011）。さらに、5-HT4R作動薬は、NSAID潰瘍にも有効であった（*J Gastroenterology* 2010）。②腸筋線維芽細胞において、AChおよびATPの薬理作用から、副交感神経系ならびにプリン作動性神経の運動支配の可能性を示唆した（*J Pharmacol Sci* 2009; *Eur J Pharmacol* 2011）。

独創性・新規性において格段の発展という観点から、①の自律神経系を介する炎症抑制の研究を挙げたい。薬理的観点から証明した初めての研究で治療薬としての有用性を示唆したことから、消化器系の著名誌である*Gut*誌に掲載された。



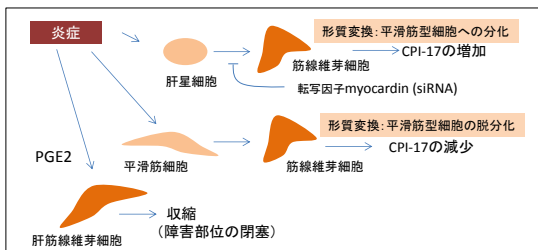
### 3) 収縮タンパク系・筋分化の研究

腸肝軸に分布する腸筋線維芽細胞ならびに肝星細胞は活性化に伴って筋細胞の形質を獲得するが、詳細メカニズムは明らかとなっていない。筋化学の立場からの検討を試みた。

①肝筋線維芽細胞においてPGE2はCa非依存性の経路を介して、強力かつ持続的な収縮を発生させることを示した（*Br J Pharmacol* 2009）。②肝星細胞において、転写因子myocardinが種々の収縮タンパク質発現に関わるだけでなく、線維芽細胞の活性化そ

のものに関わることを、siRNA を用いた実験により明らかにした (Liver Int 2010)。③肝星細胞の肝硬変における収縮性の亢進が、収縮タンパク系、とりわけ Rho/ROCK/CPI-17 系と PKC/MYPT1 系 (Ca 非依存性経路) の活性亢進によることを証明した (Am J Physiol 2011)。④腸管平滑筋細胞においては、筋線維芽細胞とは反対に炎症時に CPI-17 発現が減少していることを、ヒト潰瘍性大腸炎患者由来の大腸組織ならびに便秘モデル腸管で確認した (J Gastroenterology 2008; J Vet Med Sci 2009)。

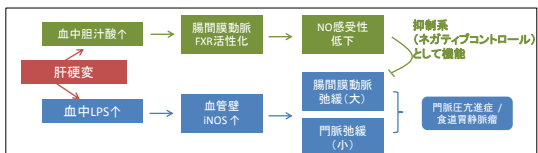
独創性・新規性の観点から、②および③の肝星細胞の筋分化の研究を挙げたい。非筋細胞が筋細胞へ分化する様をはじめて捉え、また線維化と筋分化のプロセスに共通のメカニズムがあることを示唆した論文である。



#### 4) 肝疾患に伴う循環系異常の研究

肝線維症 (肝硬変) にともない発症する門脈圧亢進症は肝硬変患者の予後を決める重要な徴候である。腸肝軸に関わる液性の生理的因子として NO と胆汁酸 (FXR 受容体リガンド) の血管系への役割に着目して研究を進めた。

①肝・胆道系疾患に伴い増加する胆汁酸で血管平滑筋の FXR を長期に刺激すると、NO 依存性の弛緩が減弱することを証明した (Am J Physiol 2008)。②血管平滑筋層に常在するマクロファージが、肝硬変の進行に伴って活性化し iNOS 発現を亢進して NO を産生する。NO は、門脈と腸間膜動脈を弛緩させるが、門脈平滑筋が腸間膜動脈の NO 感受性に比べて低いことから、血流のアンバランスが生じ、門脈圧亢進症にともなう食道胃静脈瘤の原因となることを示した (Am J Physiol 2010)。これまで、門脈圧亢進症の機序は血管内皮障害にあるとされてきたが、この説を覆す画期的な知見と考えている。



#### 5) 腸管免疫系細胞の研究

筋層炎症に伴う筋層常在型マクロファージの NFkB 活性と酸化ストレスの関係に着目して研究を行った。

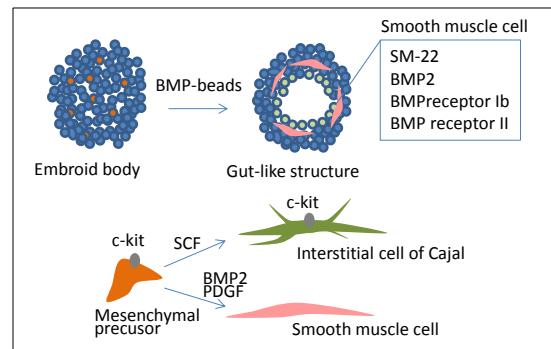
①潰瘍性大腸炎モデルにおいて、抗酸化作用をもつガンマオリザノールが強力な治療効果を示すこと、その作用がマクロファージの NFkB 活性の抑制によることを証明した (Br J Pharmacol 2008)。ガンマオリザノールの構造活性相関についても解析した (J Pharmacol Sci 2010)。(新聞記事参照) ②クローン病モデルにおいて、MCP-1 を介するマクロファージ遊走が起点となることを明らかにした (Am J Physiol 2008)。③MCP-1 の重要性に関しては、アデニン負荷による慢性腎炎モデルにおいても証明した (Histochem Cell Biol 2009)。②は消化管筋層炎症の初発サイトカインが MCP-1 であることを明らかにした研究である。

#### 6) ES 腸管の研究 / 間葉系幹細胞作成技術の開発 (名古屋大学: 鳥橋)

ES 細胞、間葉系幹細胞に関する研究である。腸管平滑筋発生過程における BMP と PDGF の役割を証明するとともに、間葉系幹細胞に関する新技術を開発した。

①マウス ES 細胞から形成される腸管様構造において、平滑筋分化が BMP シグナリングに依存することを解明した (Differentiation 2008)。②ペースメーカー細胞 (カハル介在細胞) と外縦走筋の分化に PDGF シグナル系が深く関わることを証明した (Neurogastroenterol Motil 2008)。③ES 細胞から myoblast、骨格筋へと続く筋分化における actin isoform のスイッチング機構を明らかにした (Histochem Cell Biol 2009)。

④マウス ES 細胞から CD105 を指標として「間葉系幹細胞」を作成する技術を確立した (組織培養 2010; 国際特許)。



#### 7) PAR 受容体研究 (山口大学: 佐藤)

消化管間葉系細胞および血管内皮細胞における PAR 発現量と機能について検討を行った。①消化管において炎症性サイトカインが誘導型 NO 合成酵素の発現を誘導することで、PAR 発現量が減少することを明らかとした (J Vet Med Sci 2009)。②血管内皮細胞において、PAR 活性化により細胞内 Ca 貯蔵部位からの Ca 放出と細胞外からの持続的 Ca 流入が起こることを明らかとした (J Vet

Med Sci 2011)。

8) 産業動物を対象とした研究 (動物衛生研究所: 百溪)

ウシを対象とした研究で、ヨーネ菌感染による肉芽腫性腸炎における MMP-9 と TIMP-1 などのマトリックス関連分子の発現動態の特徴を解明した (Animal Biotechnology 2011)、総説としてウシ、ヒト、マウスの腸炎の比較病理発生機序を Immunol Immunopathol (2011)にまとめた。

#### 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 31 件)

- ① Iwanaga K, Okada M, Murata T, Hori M, Ozaki H (2012) Prostaglandin E2 promotes wound-induced migration of intestinal subepithelial myofibroblasts via EP2, EP3, and EP4 prostanoid receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 340(3):604-611. doi: 10.1124/jpet.111.189845. 査読有
- ② Tajima T, Murata T, Aritake K, Urade U, Matsuoka T, Narumiya S, Ozaki H, Hori M (2012) EP2 and EP4 receptors on muscularis resident macrophages mediate LPS-induced intestinal dysmotility via iNOS upregulation through cAMP/ERK signals. *Am J Physiol* 302(5), G524-534. doi: 10.1152/ajpgi.00264.2011. 査読有
- ③ Sakai S, Murata T, Tsubosaka Y, Ushio H, Hori M, Ozaki H (2012)  $\gamma$ -Oryzanol reduces adhesion molecule expression in vascular endothelial cells via suppression of nuclear factor- $\kappa$ B activation. *J Agric Food Chem* 4;60(13):3367-3372. doi: 10.1021/jf2043407. 査読有
- ④ Komatsu H, Shimose A, Shimizu T, Mukai Y, Kobayashi J, Ohama T, Sato K. (2012) Trypsin inhibits lipopolysaccharide signaling in macrophages via toll-like receptor 4 accessory molecules. *Life Sci* 21;91(3-4):143-50. doi: 10.1016/j.lfs.2012.06.030. 査読有
- ⑤ Momotani E, Romona NM, Yoshihara K, Momotani Y, Hori M, Ozaki H, Eda S, Ikegami M. (2012) Molecular pathogenesis of bovine Paratuberculosis and human inflammatory bowel diseases. *Vet Immunol Immunopathol* 15;148(1-2):55-68. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.03.005. 査読有
- ⑥ Momotani E, Ozaki H, Hori M, Yamamoto S, Kuribayashi T, Eda S, Ikegami M (2012) Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis lipophilic antigen causes Crohn's disease-type necrotizing colitis in Mice. *Springerplus* 1(1):47. . 査読有
- ⑦ Nakamura T, Iwanaga K, Murata T, Hori M, Ozaki H (2011) ATP induces contraction mediated by the P2Y2 receptor in rat intestinal subepithelial myofibroblasts. *Eur J Pharmacol* 25;657, 152-158. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.047. 査読有
- ⑧ Maruyama T, Ayabe S, Murata T, Hori M, Ozaki H (2011) Relaxant effect of prostaglandin D2-receptor DP agonist on liver myofibroblast contraction. *J Pharmacol Sci* 116: 197-203. . 査読有
- ⑨ Kobayashi K, Murata T, Hori M, Ozaki H. (2011) Prostaglandin E2-prostanoid EP3 signal induces vascular contraction via nPKC and ROCK activation in rat mesenteric artery. *Eur J Pharmacol* 25;660, 375-380. doi: 10.1016/j.ejphar. 査読有
- ⑩ Iizuka M, Murata T, Hori M, Ozaki H (2011) Increased contractility of hepatic stellate cells in cirrhosis is mediated by enhanced Ca<sup>2+</sup>-dependent and Ca<sup>2+</sup>-sensitization pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 300(6):G1010-1021. doi: 10.1152/ajpgi.00350.2010. 査読有
- ⑪ Mori D, Hori M, Murata T, Ohama T, Kishi H, Kobayashi S, Ozaki H (2011) Synchronous phosphorylation of CPI-17 and MYPT1 is essential for inducing Ca(2+) sensitization in intestinal smooth muscle. *Neurogastroenterol Motil* 23(12):1111-1122. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01799.x. 査読有
- ⑫ Kaneko D, Komatsu H, Ohama T, Sato K. (2011) Effects of trypsin on cytosolic calcium levels in the rat aortic endothelium. *J Vet Med Sci* 73(8):1001-5. . 査読有
- ⑬ Oka T, Fujimoto M, Nagasaka R, Ushio H, Hori M, Ozaki H (2010) Cycloartenyl ferulate, a component contained in  $\gamma$ -oryzanol derived from rice bran oil, attenuates mast cell degranulation. *Phytomedicine* 17, 152-156. doi: 10.1016/j.phymed.2009.05.013. 査読有
- ⑭ Tsubosaka Y, Murata T, Yamada K, Uemura D, Hori M, Ozaki H (2010) Halichlorine reduces monocyte adhesion

- to endothelium through the suppression of nuclear factor-kappaB activation. *J Pharmacol Sci* 113, 208-13. 査読有
- ⑮ Iwanaga K, Murata T, Hori M, Ozaki H (2010) Isolation and characterization of bovine intestinal subepithelial myofibroblasts. *J Pharmacol Sci* 112, 98-104. . 査読有
- ⑯ Shimada H, Ochi T, Imasato A, Morizane Y, Hori M, Ozaki H, Shinjo K (2010) Gene expression profiling and functional assays of activated hepatic stellate cells suggest that myocardin has a role in activation. *Liver Int* 30, 42-54. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02120.x. 査読有
- ⑰ Torihashi S, Hattori T, Hasegawa H, Kurahashi M, Ogaeri T, Fujimoto T (2009) The expression and crucial roles of BMP signaling in development of smooth muscle progenitor cells in the mouse embryonic gut. *Differentiation* 77, 277-289. doi: 10.1016/j.diff.2008.10.003. 査読有
- ⑱ Tamura M, Aizawa R, Hori M, Ozaki H (2009) Progressive renal dysfunction and macrophage infiltration in interstitial fibrosis in an adenine-induced tubulointerstitial nephritis mouse model. *Histochem Cell Biol* 131: 483-490. doi: 10.1007/s00418-009-0557-5. 査読有
- ⑲ Horiguchi K, Horiguchi S, Yamashita N, Irie K, Masuda J, Takano-Ohmuro H, Himi T, Miyazawa M, Moriwaki Y, Okuda T, Misawa H, Ozaki H, Kawashima K (2009) Expression of SLURP-1, an endogenous  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor allosteric ligand, in murine bronchial epithelial cells. *J Neuroscience Res* 87: 2740-2747. doi: 10.1002/jnr.22102. 査読有
- ⑳ Iwanaga K, Murata T, Okada M, Hori M, Ozaki H (2009) Carbachol induces  $Ca^{2+}$ -dependent contraction via muscarinic M2 and M3 receptors in rat intestinal subepithelial myofibroblasts. *J Pharmacol Sci* 110, 306-314. . 査読有
- ㉑ Aoshima D, Murata T, Hori M, Ozaki H (2009) Time-dependent phenotypic and contractile changes of pulmonary artery in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Pharmacol Sci* 110: 182-190. 査読有
- ㉒ Shimomura A, Ohama T, Hori M, Ozaki H (2009)  $17\beta$ -estradiol induces gastrointestinal motility disorder by decrease in CPI-17 phosphorylation via change in Rho-family G-proteins Rnd expression in small intestine. *J Vet Med Sci* 71: 1591-1597. 査読有
- ㉓ Islam MS, Yoshida H, Matsuki N, Ono K, Nagasaka R, Ushio H, Guo Y, Hiramatsu T, Hosoya T, Murata T, Hori M, Ozaki H (2009) Antioxidant, free radical scavenging and NF- $\kappa$ B inhibitory activities of phytoesteryl ferulates: Structure-activity studies. *J Pharmacol Sci* 111, 328-337. 査読有
- ㉔ Kurahashi M, Niwa Y, Cheng J, Ohsaki Y, Fujita A, Goto H, Fujimoto T, Torihashi S (2008) Platelet-derived growth factor signals play critical roles in differentiation of longitudinal smooth muscle cells in mouse embryonic gut. *Neurogastroenterol Motil* 20, 521-531. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.01055.x. 査読有
- ㉕ Hori M, Nobe H, Horiguchi K, Ozaki H (2008) MCP-1 targeting inhibits muscularis macrophage recruitment and intestinal smooth muscle dysfunction in colonic inflammation. *Am J Physiol* 294: C391-C401. 査読有
- ㉖ Islam MS, Murata T, Fujisawa M, Nagasaka R, Ushio H, Bari AM, Hori M, Ozaki H (2008) Anti-inflammatory effects of phytoesteryl ferulates in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Br J Pharmacol* 154: 812-824. doi: 10.1038/bjp.2008.137. 査読有
- ㉗ Maruyama T, Murata T, Ayabe S, Hori M, Ozaki H (2008) Prostaglandin D2 induces contraction via the thromboxane A2 receptor in rat liver myofibroblasts. *Eur J Pharmacol* 591: 237-242. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.037. 査読有
- ㉘ Tajima T, Murata T, Aritake K, Urade Y, Hirai H, Nakamura M, Ozaki H, Hori M (2008) Lipopolysaccharide induces macrophage migration via PGD2 and PGE2. *J Pharmacol Exp Ther* 326: 493-501. doi: 10.1124/jpet.108.137992. 査読有
- ㉙ Ohama T, Hori M, Fujisawa M, Kiyosue M, Hashimoto M, Ikenoue Y, Jinno Y, Miwa H, Matsumoto T, Murata T, Ozaki H (2008) Downregulation of CPI-17 contributes to dysfunctional motility in chronic intestinal inflammation model mice and ulcerative colitis patients. *J Gastroenterology* 43: 858-865. doi: 10.1007/s00535-008-2241-2. 査読有
- ㉚ Fujimoto M, Oka T, Murata T, Hori M, Ozaki H (2008) Fluvastatin inhibits mast

cell degranulation without changing the cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> level. *Eur J Pharmacol* 602: 432-438. doi:

10.1016/j.ejphar.2008.11.040. 査読有

- ③① Murata T, Lin MI, Aritake K, Matsumoto S, Narumiya S, Ozaki H, Urade Y, Hori M, Sessa WC (2008) Role of Prostaglandin D2 receptor DP as a suppressor of tumor hyperpermeability and angiogenesis in vivo. *PNAS* 105: 20009-20014. doi: 10.1073/pnas.0805171105. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

- ① Hori M. Stimulation with 5-HT4 receptor induces anti-inflammatory actions via alpha7nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. The 11 Southeast Asia Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists. 2011.3.22. 横浜市
- ② Momotani E. Molecular pathogenesis of bovine paratuberculosis and human inflammatory bowel diseases. OECD Sponsored conference, 9th International Veterinary Immunology Symposium. 2010.8.16. 東京
- ③ Torihashi S. Differentiation of smooth muscle cells and ICC both in vivo and in vitro. 6th ISICC (International Symposium on ICC) 2010.2.8., 宮崎
- ④ Toriahshi S. Development of ICC in vivo and from embryonic stem cells. Digestive Disease Week 2009 Symposium. 2009.6.1. Chicago IL, USA

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: メタボリックシンドロームモデルラット誘導多能性幹細胞および製造方法

発明者: 鳥橋茂子、永田浩三、竹中菜々、川端佑果

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許

番号: 2013-100645(JP)

出願年月日: 2013 年 5 月 10 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 2 件)

名称: IgE 捕捉剤、並びに抗アレルギー性の医薬組成物、化粧品組成物、食料組成物、飲料組成物及び飼料組成物

発明者: 尾崎博、堀正敏、岡竜也

権利者: 国立大学法人東京大学

種類: 特許出願

番号: 特許第 5109113 号

取得年月日: 2012 年 10 月 19 日

国内外の別: 国内

名称: MESENCHYMAL STEM CELL AND METHOD FOR PRODUCTION

発明者: Shigeko Torihashi

権利者: National University Corporation Nagoya University

種類: U.S.Patent

番号: 12/988,381

取得年月日: 2013 年 5 月 23 日

国内外の別: 米国

[その他]

ホームページ等:

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/ki-ban-s/index.htm>

報道: 米糠に含まれる抗酸化物質γ-オリザノールの抗炎症作用、抗糖尿病作用が日本経済新聞(2010年9月26日朝刊)で取り上げられた。

受賞:

日本獣医学会賞 堀正敏(平成23年3月) 炎症に伴う消化管マクロファージを介した消化管運動機能障害の分子機構

6. 研究組織

(1)研究代表者

尾崎 博 (OZAKI HIROSHI)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授  
研究者番号: 30134505

(2)研究分担者

堀 正敏 (HORI MASATOSHI)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

研究者番号: 70211547

佐藤晃一 (SATO KOICHI)

山口大学・獣医学部・教授

研究者番号: 90205914

鳥橋 茂子 (TOSHASHI SHIGEKO)

名古屋大学・医学部・教授

研究者番号: 90112961

百溪英一 (MOMOTANI EIICHI)

独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所・研究員

研究者番号: 50355145