

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500501

研究課題名(和文) 誘導型および恒常型好中球欠損マウスの樹立にもとづくアレルギー性炎症の解析

研究課題名(英文) Development of inducible and constitutive neutrophil-deficient mice for analyzing allergic inflammation

研究代表者

神沼 修 (KAMINUMA, Osamu)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・主任研究員

研究者番号：80342921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：好中球特異的に発現する4種類の遺伝子について、そのプロモーターをDTRに連結したコンストラクトを導入してTgマウスを樹立した。Genotypingおよび末梢血のRT-PCRによって遺伝子導入を確認した結果、DTRの発現レベルは用いたプロモーターによって異なるだけでなく、同じプロモーターでも個体間で相違がみられること、さらにそれらの形質は、各子孫に遺伝することが明らかとなった。DTの投与条件を検討した結果、末梢好中球数が50%程度低下するTgマウスを得ることができた。それらを用いた好中球の役割を検討するため、上気道および下気道に独立したアレルギー性炎症を誘発できるマウスモデルを樹立した。

研究成果の概要(英文)：Four transgenic (Tg) mice were developed by injection of constructs involving DTR expression cassette regulated by promoters of neutrophil-specific genes. Upon genotyping and RT-PCR for peripheral blood, it was demonstrated that DTR expression levels were not only dependent on promoters used but also different among individual mice. In addition, these phenotypes were inheritable. The Tg mice showing ~50% reduction of neutrophils were obtained following DT administration condition examination. In order to investigate the role of neutrophils by using these mice, mice models in which upper and lower airway-specific allergic inflammation was developed were established.

研究分野：実験動物学

キーワード：実験動物学 疾患モデル

1. 研究開始当初の背景

好中球は末梢白血球画分の数十%を占め、その活発な遊走能と貪食・殺菌・分解能によって生体の感染防御に重要な役割を担う。そのため臨床的にまれにみられる好中球減少症ではほとんど易感染性が問題とされるだけであり、逆にその著しい浸潤がみられる各種炎症性疾患の患部における好中球の真の役割は明らかにされていない。特にアレルギー性疾患では、同じ顆粒球の中でも好酸球や、また近年申請者らがその重要性を見いだした好塩基球が注目されており(Immunity 23: 191-202, 2005)、病巣にそれらと同等数以上の浸潤がみられる好中球の役割が重視され、またそれが的確に評価されることはなかった。

ところが申請者らは最近、気管支喘息における重要な病態生理学的変化とされる気道過敏性亢進 (airway hyperreactivity; AHR) の発症に、好中球が他の集積細胞よりも重要な役割を担う可能性を示唆する成績を得た。すなわち、多くの細胞種および液性因子が複雑に関与するアレルギー性疾患の病態を解析する手法として、in vitro で分化させた抗原特異的T細胞を正常マウスに移入して誘導できるアレルギー性気道炎症モデルを申請者らは独自に開発した (Am J Respir Cell Mol Biol, 16:448-454, 1997 他)。このモデルでは、生体内に抗原特異的 IgE がなく IgE / 肥満細胞系の関与が無視できるにも関わらず、Th2 細胞を移入して抗原を吸入暴露すると、気道への好酸球浸潤や AHR を伴うヒト気管支喘息様の気道炎症を再現できる。これは、浸潤した好酸球が放出する障害性因子によって気道上皮が障害された結果 AHR が発症するという、現在主流である気管支喘息の病態メカニズム論に合致する。しかし最近、Th1 細胞を移入して抗原暴露すると、好酸球は殆ど浸潤しないにも関わらず、Th2 移入マウスと同等以上の強い AHR が発症することをさらに見いだした (図 1)。本モデルでは、好酸球ではなく好中球が気道に多く浸潤しており、その関与が強く疑われた。

しかしながら、好中球だけを特異的に欠損するマウスは存在せず、既存の実験技術ではそれ以上好中球の重要性を直接的に証明できなかった。その最大の要因は、他の細胞種と異なり真に好中球特異的な分子が発見されていないことであったが、申請者らは最近、独自の解析手法によって、好中球に選択的に発現する分子を世界に先駆けて見いだした。すなわち、骨髄、脾臓、胸腺、末梢血、消化管等より CD4 / CD8 陽性 T 細胞、B 細胞、単球 / マクロファージ、樹状細胞、NK 細胞、NKT 細胞、好酸球、好塩基球および好中球をソーティングで高純度に分離し、各細胞内の発現遺伝子をマイクロアレイ解析で比較検討した結果、好中球のみに高発現する遺伝子として IL1f9 および FoxD4 を新たに同定した (図 2 : 未発表データ)。

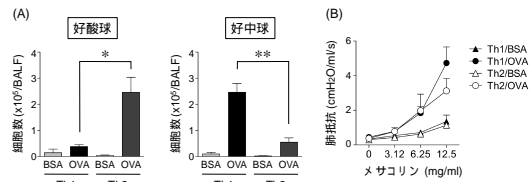


図 1 . T 細胞移入マウスにおける抗原誘発気道内炎症細胞浸潤および AHR 反応 .

卵白アルブミン (OVA) 特異的 Th1 および Th2 細胞を移入して抗原暴露すると、それぞれ好中球および好酸球を主とした気道内炎症細胞浸潤がみられた (A)。一方 Th1 細胞移入マウスでは、好酸球浸潤は弱いにも関わらず、Th2 移入マウスと同等以上の AHR が発症した (B)。

好中球欠損マウスの作製にあたり、注目すべき特異的発現分子は必ずしもその発生・分化に関わる必要はない。なぜなら近年、特異的分子のエンハンサー制御下で標的細胞のみにジフテリア毒素(DT)レセプター (DTR = Heparin-binding EGF-like growth factor; HBEGF) を発現させ、DT を投与することによりその標的細胞を死滅させる TRECK 法が開発されており (Nat Biotechnol, 19:746-750, 2001) 事実、申請者らは既に本法を利用して、好酸球および好塩基球を誘導的に欠損するマウスの作製に成功している。

以上のように、アレルギー性疾患の病態形成に果たす好中球の役割を的確に評価することの重要性がこれまでになく高まり、それを世界に先駆けて可能にする研究成果とツールがタイムリーに整ったことから、このたび本研究を立案することとした。

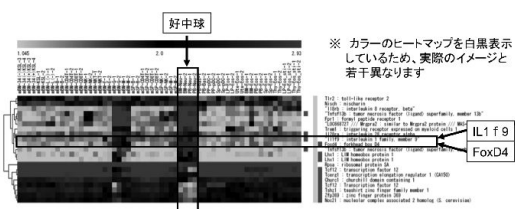


図 2 . マイクロアレイ解析による好中球特異的発現遺伝子の同定 .

骨髄、脾臓、胸腺、末梢血、消化管等より CD4 / CD8 陽性 T 細胞、B 細胞、単球 / マクロファージ、樹状細胞、NK 細胞、NKT 細胞、好酸球、好塩基球および好中球をソーティングで高純度に分離し、各細胞内の発現遺伝子をマイクロアレイ解析で比較検討した。

2. 研究の目的

アレルギー性疾患は、さまざまな免疫・炎症細胞が関与する慢性炎症性疾患である。近年、その炎症部位に集積する各細胞種の機能的役割が次々と明らかにされているが、ほぼ唯一、好中球の実質的な重要性だけは未解明である。本研究は、好中球を誘導的および恒常的に欠損するマウスを樹立することにより、アレルギー性疾患をはじめとする免疫・

炎症性疾患の発症および重症化に果たす役割を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) Tg 用コンストラクトの作製

DT を投与することにより誘導的に好中球を欠損するマウスを樹立するための Tg 用コンストラクトを作製した。すなわち、マウスゲノム配列情報をもとに特異プライマーを設計・合成し、IL1f9、FoxD4 および新たに同定した Lrg1 および MAPK13 のプロモーター/エンハンサー領域約 3.7~10.7kbp を、ゲノム DNA を鋳型とした PCR によって合成、単離およびクローニングした。それらの下流に、DTR の翻訳領域と適切なイントロンおよびポリ A シグナルを連結したコンストラクトを作製した。また同時に、上記エンハンサーの下流にイントロン-DT 遺伝子-ポリ A 配列を連結して、好中球特異的に DT 自身の発現を促し、恒常的に好中球を欠損する Tg マウスを樹立するためのコンストラクトも作製した。

#### (2) Tg マウスの樹立

作製したコンストラクトを制限酵素処理によって直線化し、定法に従い C57BL/6 マウス受精卵雄性前核にマイクロインジェクションした。それを偽妊娠 ICR マウスに移植して産仔を得た。遺伝子導入陽性マウスの判定は、各マウスのゲノム DNA を鋳型とした導入遺伝子特異的プライマーによる PCR、ならびに末梢血より調整した RNA を鋳型とした DTR および DT 特異的プライマーによる RT-PCR で行った。遺伝子導入が確認された個体は、正常マウスと交配して系統を維持・繁殖させた。また、系統保存のために受精卵を凍結保存した。

#### (3) 好中球除去条件の検討

遺伝子導入が確認された DTR 発現 Tg マウス系統に DT を投与し、好中球を除去または著しく減少させる条件を検討した。すなわち、これまでに申請者が報告した DT 投与条件を参考として、その用量依存性や時間経過について検討した。基本的に末梢血中好中球数を評価指標とし、DT 投与前および投与後経時的に採血してその変動を解析した。一部の条件では、脾臓中の好中球数や比率の変化も確認した。DT 発現 Tg マウス系統については、末梢血中の好中球数をモニターし、それが的確に除去または減数されているか確認した。また誘導型および恒常型欠損マウス両者とも、他の細胞種に与える影響を検討することによって、細胞除去効果の好中球に対する選択性を確認した。

#### (4) アレルギー性炎症モデルの準備

好中球欠損マウスを用いた解析を行うため、申請者が開発してきたマウスアレルギー性炎症モデルの改変を行った。気道系のアレルギー性疾患である気管支喘息およびアレルギー性鼻炎は、相互に発症および重症度に影響を与える可能性が示唆されているが、その実態およびメカニズムは解明されてい

ない。これまで多くのマウス気管支喘息モデルでは、感作マウスに抗原を点鼻チャレンジすることにより、気管支肺胞領域への好中球を含む炎症細胞浸潤、およびそれに伴う気管支の過敏性亢進がみられることが知られていたが、そのプロトコルでは、下気道だけでなく鼻粘膜領域を含めた上気道も抗原に暴露されることから、気管支喘息様の病態を特異的に再現していない可能性が考えられた。そこで、気管支喘息およびアレルギー性鼻炎の関連性およびそれに対する好中球の役割を解明するため、感作マウスに投与量および投与方法を変えて抗原チャレンジすることにより、気管支喘息様およびアレルギー

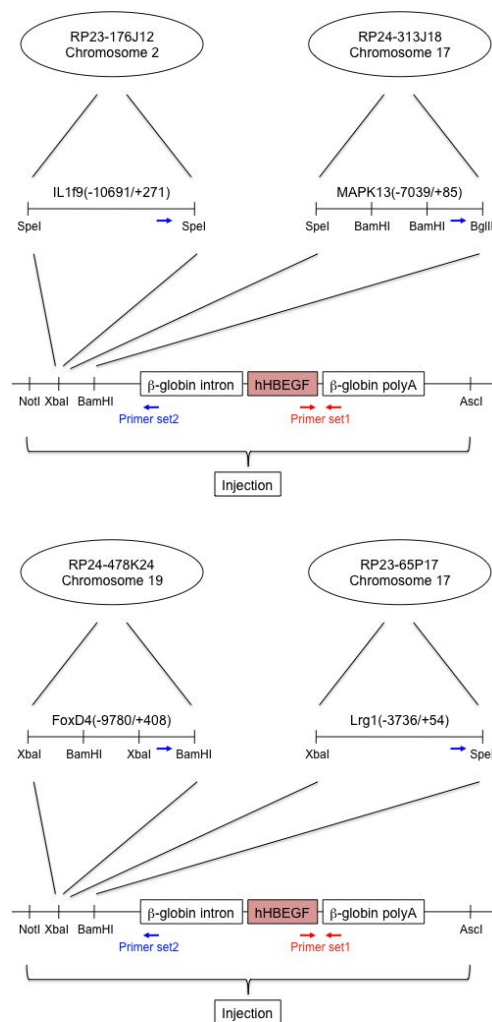


図3. 遺伝子導入用コンストラクトの作製.

IL1f9 および FoxD4 のプロモーター/エンハンサー領域約 9.8~10.7kbp を、ゲノム DNA を鋳型とした PCR によって合成、単離およびクローニングした。さらに、好中球特異的発現遺伝子として MAPK13 および Lrg1 を新たに同定し、そのプロモーター/エンハンサー領域約 3.7~7.0kbp もクローニングした。それらの下流に DTR の翻訳領域と  $\beta$ -グロビン由来のイントロンおよびポリ A シグナルを連結したコンストラクトを作製した。矢印：導入遺伝子検出用プライマーの位置。

性鼻炎様の病態を特異的に発症する条件を検討した。

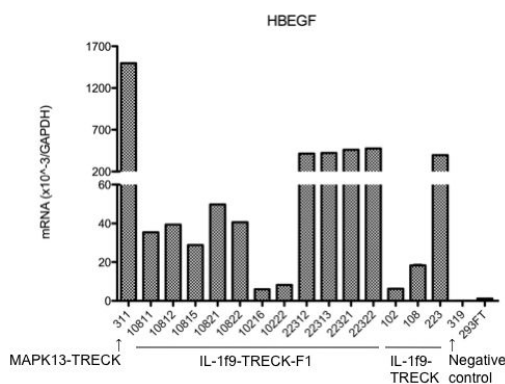


図4．遺伝子導入マウス末梢血における HBEGF 発現レベル．

MAPK13-および IL1f9-DTR マウスおよび IL1f9-DTR と BALB/c の F1 マウスの各個体における末梢血中の DTR 発現につき、末梢血より調整した RNA を鋳型とした DTR 特異的プライマーによるリアルタイム RT-PCR で検討した。

#### 4．研究成果

##### (1) Tg 用コンストラクトの作製

当初の研究実施計画に準じ、DT を投与することにより誘導的に好中球を欠損するマウスを樹立するための Tg 用コンストラクトを作製した。まず、マウスゲノム配列情報をもとに特異プライマーを設計・合成し、IL1f9 および FoxD4 のプロモーター/エンハンサー領域約 9.8~10.7kbp を、ゲノム DNA を鋳型とした PCR によって合成、単離およびクローニングした。さらに、好中球特異的発現遺伝子として MAPK13 および Lrg1 を新たに同定し、そのプロモーター/エンハンサー領域約 3.7~7.0kbp もクローニングした。それらの下流に DTR の翻訳領域と  $\alpha$ -グロビン由来のイントロンおよびポリ A シグナルを連結したコンストラクトを作製した(図3)。また同時に、MAPK13 および FoxD4 における上記エンハンサーの下流にイントロン-DT 遺伝子-ポリ A 配列を連結して、好中球特異的に DT 自身の発現を促し、恒常的に好中球を欠損する Tg マウスを樹立するためのコンストラクトも作製した。

##### (2) Tg マウスの樹立

次に、作製したコンストラクトを制限酵素処理によって直線化し、C57BL/6 マウス受精卵雄性前核にマイクロインジェクションした。その受精卵を偽妊娠 ICR マウスに移植して産仔を得た。

遺伝子導入陽性マウスの判定は、各マウスのゲノム DNA を鋳型とした導入遺伝子特異的プライマーによる PCR、ならびに末梢血より調整した RNA を鋳型とした DTR および DT 特異的プライマーによる RT-PCR で行った。その結果、DTR の発現レベルは、用いたプロモ

ーターの種類によって大きく異なるだけでなく、同じプロモーターを用いた場合でも、各個体によって異なっていた。さらに、各個体における DTR 発現レベルは、各々の子孫にも伝達されることが明らかとなった(図4)。

遺伝子導入が確認された個体は、正常マウスと交配して系統を維持・繁殖させた。その結果、IL1f9、MAPK13、FoxD4 および Lrg1 プロモーターを用いた各マウスについて、それぞれ得られた 3、3、4 および 4 系統に関し、系統保存のために受精卵を凍結保存した。

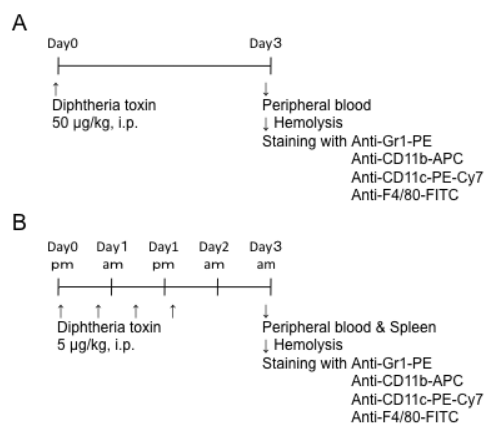


図5．好中球除去条件の検討．

各 DTR マウスに対し、DT 50  $\mu$ g/kg を 1 回 (A) 又は 5  $\mu$ g/kg を 4 回、2 日間で投与した (B)、初回投与から 3 日後に、末梢血および脾臓細胞を採取し、抗 Gr-1、CD11b、CD11c および F4/80 抗体で染色後、フローサイトメーターで解析した。

##### (3) 好中球除去条件の検討

次に、遺伝子導入が確認された DTR 発現 Tg マウス系統に DT を投与し、好中球を除去または著しく減少させる条件を検討した。各遺伝子導入マウスに DT 50  $\mu$ g/kg を腹腔内投与した 3 日後、および Day0 および Day2 にかけて DT 5  $\mu$ g/kg を計 4 回腹腔内投与した後、Day3 に末梢血および脾臓細胞を採取した。溶血後 Gr1、CD11b、CD11c および F4/80 に対する抗体で染色してフローサイトメーターで解析し、Gr1<sup>High</sup>CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>の好中球および Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>の好酸球比率を算出した。その結果、MAPK13-DTR を導入した 1 ラインにおいて、DT 投与に伴い末梢血および脾臓中の好中球数に減少傾向が認められた。その他の遺伝子導入マウスにおいては、いずれに条件においても好中球数の減少は認められなかった。一方、好中球減少がみられた MAPK13-DTR においても、その程度は小さく、また DT 投与量を増やすことによって、逆に好中球数が上昇する個体が多くみられたことから、現在、より安定的および明瞭に好中球減少がみられるマウスを得るため、各遺伝子プロモーターに DT 発現カセットを接続したコンストラクトを遺伝子導入したマウスを作製し、その解析を行っている。

##### (4) アレルギー性炎症モデルの準備

気管支喘息およびアレルギー性鼻炎の関

連性およびそれに対する好中球の役割を、好中球欠損マウスを用いて解析するため、感作マウスに投与量および投与方法を変えて抗原チャレンジすることにより、気管支喘息様およびアレルギー性鼻炎様の病態を特異的に発症する条件を検討した。

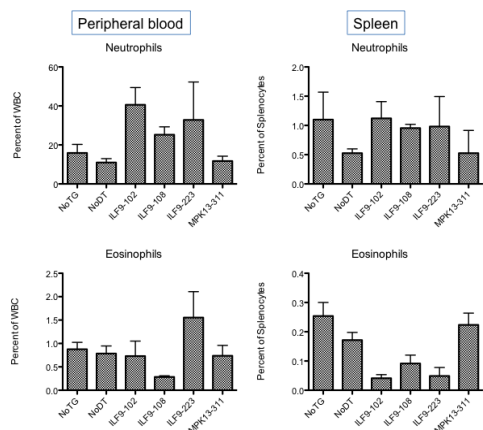


図6 . DT 投与による好中球および好酸球数変動

MAPK13-および IL13-DTR マウスの各個体に対し、DT 5  $\mu$ g/kg を4回、2日間で投与した。初回投与から3日後に、末梢血(左)および脾臓細胞(右)を採取し、抗 Gr-1, CD11b, CD11c および F4/80 抗体で染色後、フローサイトメーターで解析することによって、Gr1<sup>High</sup>CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>の好中球および Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>の好酸球比率を算出した。

OVA 感作マウスに 15 mg/kg OVA を1日1回、3日間点鼻チャレンジすると、気管支肺胞洗浄液(BALF)中に好中球および好酸球の浸潤が認められたが、それと同時に鼻腔洗浄液(NALF)中にも同様の炎症細胞浸潤が認められ、気管支喘息およびアレルギー性鼻炎の病態を同時に発症していることが明らかとなった。

一方、OVA 点鼻量を 6 mg/kg として投与すると、NALF 中には好中球および好酸球の浸潤が認められたのに対し、BALF 中への炎症細胞浸潤は殆どみられず、アレルギー性鼻炎様の病態を特異的に発症しうることが明らかとなった。

さらに、OVA 15 mg/kg を1日1回、3日間気管内投与したところ、BALF 中への好中球および好酸球浸潤が認められたのに対し、NALF への炎症細胞浸潤は殆どみられず、気管支喘息様の病態を特異的に発症しうることが明らかとなった。

以上のことから、感作マウスに投与量および方法を変えて抗原チャレンジすることにより、気管支喘息およびアレルギー性鼻炎の病態を特異的および混合反応として発症させることが可能となった。

今後、これらのモデルを利用して、アレルギー疾患発症および重症化に果たす好中球の役割を解明してゆく計画である。

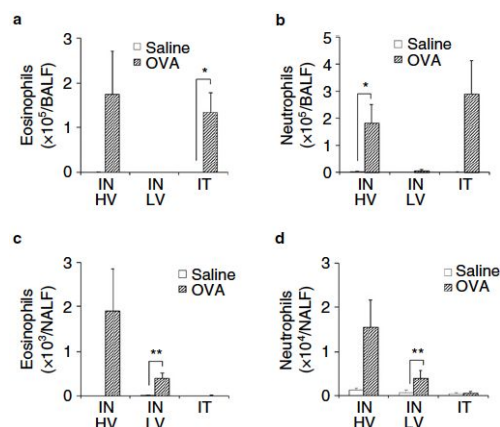


図7 . アレルギー性鼻炎および気管支喘息を特異的に誘発するモデルの作製 .

OVA 感作マウスに 15 (IN/HV) または 6 (IN/LV) mg/kg OVA を1日1回、3日間点鼻投与または 15 mg/kg OVA を同様に気管内投与した。最終チャレンジの72時間後に気管支肺胞洗浄および鼻腔洗浄を行い、各々浸潤した好中球および好酸球数を計数した。

## 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 7 件)

- Suzuki S, Ishikawa M, Ueda T, Ohshiba Y, Miyasaka Y, Okumura K, Yokohama M, Taya C, Matsuoka K, Kikkawa Y. Quantitative trait loci on chromosome 5 for susceptibility to frequency-specific effects on hearing in DBA/2J mice. *Exp Anim*, 2015, in press. doi: 10.1538/expanim.14-0110 (査読有り)
- Nishimura T, Saeki M, Kaminuma O, Takaiwa F, Hiroi T. Transgenic plants for allergen-specific immunotherapy. *World J Immunol*, 4:141-148, 2014. doi: 10.5411/wji.v4.i3.141. (査読有り)
- Mori D, Watanabe N, Kaminuma O, Murata T, Hiroi T, Ozaki H, Hori M. IL-17A induced hypo-contraction of intestinal smooth muscle via induction of iNOS in muscularis macrophages. *J Pharmacol Sci*, 125:394-405, 2014. doi: 10.1254/jphs.14060FP (査読有り)
- Saeki M, Nishimura T, Mori A, Kaminuma O, Hiroi T. Antigen-induced mixed and separated inflammation in murine upper and lower airways. *Allergol Int*, 63:S59-61, 2014. doi: 10.2332/allergolint.13-LE-0634. (査読有り)
- Nishimura T, Saeki M, Motoi Y, Kitamura N, Mori A, Kaminuma O, Hiroi T. Selective suppression of Th2 cell-mediated lung eosinophilic inflammation by anti-major facilitator super family domain containing 10 monoclonal antibody. *Allergol Int*, 63:S29-35, 2014. doi:

10.2332/allergolint.13-0A-0635.(査読有り)  
Shibahara K, Nakajima-Adachi H, Kaminuma O, Hiroi T, Mori A, Hachimura S. Food allergen-induced IgE response mouse model created by injection of in vitro differentiated Th2 cell culture and oral antigen intake. *Biosci Microb Food Health*, 33:41-46, 2014. doi: 10.12938/bmfh.33.41. (査読有り)  
Nishimura T, Saeki M, Kaminuma O, Matsuoka K, Yonekawa H, Mori A, Hiroi T. Existence of antigen-specific IgE is not sufficient for allergic nasal eosinophil infiltration in mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 161:S125-128, 2013. doi: 10.1159/000350565. (査読有り)

〔学会発表〕(計 11 件)

西村友枝、佐伯真弓、大津 浩、後藤 稔、大久保公裕、森 晶夫、神沼 修、廣井隆親. ヒスタミン欠損マウスにおけるアレルギー性鼻炎病態の解析. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会 グランドプリンスホテル新高輪 (東京都・品川区) 2015.5.27.

佐伯真弓、西村友枝、渡辺伸昌、森 晶夫、神沼 修、廣井隆親. Th2 および Th9 細胞による気道過敏性亢進発症機構の相違. ミニシンポジウム 07「免疫担当細胞」第 64 回日本アレルギー学会学術大会 グランドプリンスホテル新高輪 (東京都・品川区) 2015.5.26.

神沼 修. 免疫療法の治療効果を予測するバイオマーカーセット. 第 88 回日本薬理学会年会 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市) ワークショップ 6 “疾患バイオマーカー研究の新展開”. 2015.3.20.

Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Ohtomo-Abe A, Hayashi H, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Ohtomo M, Fukutomi Y, Taniguchi M, Akiyama K, Ohtomo T, Kaminuma O. Pharmacological characterization of T cell-induced bronchoconstriction in the mice. 2015 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology annual meeting Huston (USA), 2015.2.23.

Mori A, Kouyama S, Yamaguchi M, Iijima Y, Ohtomo A, Ohtomo T, Itoh J, Hayashi H, Watarai K, Mitsui C, Oshikata C, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Ohtomo M, Taniguchi M, Akiyama K, Kaminuma O. Development and treatment of steroid resistant asthma model by adoptive transfer of murine helper t cell clones. WAO International Scientific Conference 2014 Rio de

Janeiro (Brazil), 2014.12.7.

Watanabe N, Kitamura N, Mori A, Kaminuma O. Antigen-specific iTreg cells augment Th17-mediated inflammatory response in a CTLA-4-dependent fashion. 第 42 回日本免疫学会学術集会 幕張メッセ (千葉県・幕張市) 2013.12.12.

神沼 修、西村友枝、佐伯真弓、松岡邦枝、米川博通、後藤 稔、大久保公裕、森 晶夫、廣井隆親. 新しい花粉症モデル: マウスにおける T 細胞依存性鼻粘膜過敏性亢進反応. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 ホテルニューオータニ (東京都・千代田区) イブニングシンポジウム “東京都花粉症プロジェクト”. 2013.11.28.

西村友枝、佐伯真弓、松岡邦枝、米川博通、森 晶夫、後藤 稔、大久保公裕、神沼 修、廣井隆親. マウスアレルギー性鼻炎モデルにおける IgE-肥満細胞系および T 細胞の関与. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 ホテルニューオータニ (東京都・千代田区) 2013.11.28.

佐伯真弓、西村友枝、渡辺伸昌、森 晶夫、神沼 修、廣井隆親. TGF-誘導性 T 細胞サブセットのアレルギー性気道炎症における役割. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 ホテルニューオータニ (東京都・千代田区) 2013.11.28.

佐伯真弓、西村友枝、神沼 修、森 晶夫、廣井隆親. アレルギー性鼻炎における鼻粘膜過敏性亢進に対する T 細胞の関与. アレルギー・好酸球研究会 2013 東京慈恵会医科大学 (東京都・港区) 2013.6.15.

西村友枝、佐伯真弓、北村紀子、神沼 修、松岡邦枝、米川博通、森 晶夫、廣井隆親. マウスアレルギー性鼻炎モデルにおける IgE および T 細胞の関与. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市) 2012.11.29.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神沼 修 (KAMINUMA, Osamu)  
公益財団法人東京都医学総合研究所  
ゲノム医科学研究分野・主任研究員  
研究者番号: 80342921

(2) 研究分担者

松岡 邦枝 (MATSUOKA, Kunie)  
公益財団法人東京都医学総合研究所  
ゲノム医科学研究分野・主席研究員  
研究者番号: 40291158