

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460491

研究課題名(和文)GVHDに伴う液性免疫不全機序の解明

研究課題名(英文)Investigation of the mechanisms underlying humoral immunodeficiency following GVHD

研究代表者

上羽 悟史(Satoshi, Ueha)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00447385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：同種造血幹細胞移植後に遷延する液性免疫不全の発症機序を解析した。マウス同種造血幹細胞移植モデルにおいて、ドナーCD8+ T細胞依存的にGVHDを発症したマウスでは、リンパ節が重度に萎縮し、皮下および経口免疫に対する液性免疫が重度に抑制された。GVHD誘導マウスでは、移植早期にリンパ節細網線維芽細胞がFasL依存的に傷害されており、これを阻害することでリンパ節GVHDが軽減出来た。CD8+ T細胞の除去またはFasLの阻害により、リンパ節GVHDと液性免疫不全を予防できると期待される。

研究成果の概要(英文)：This study focused on the pathogenesis of prolonged humoral immunodeficiency following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). In a mouse allo-HSCT model, mice with a history of CD8+ T cell-mediated GVHD developed severe atrophy of the lymph nodes and failed to mount T-cell dependent humoral immune responses to subcutaneous or oral immunization. Lymph node fibroblastic reticular cells were impaired in the early phase of GVHD through Fas-FasL dependent cytotoxicity, and inhibition of FasL partially ameliorated lymph node impairment. Depletion of CD8+ T cells in the graft or inhibition of FasL signaling would be expected to prevent lymph node GVHD and humoral immunodeficiency.

研究分野：医歯薬学

キーワード：移植免疫 造血幹細胞移植 GVHD 液性免疫 リンパ節

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)は、移植片対腫瘍効果に基づく強力な治療効果により、白血病などの造血器系腫瘍に対する細胞療法として大きな成果をあげてきた。しかしながら、原発疾患の再発や免疫不全の遷延による感染症などは未だに克服されておらず、allo-HSCTの5年生存率は5割程度にとどまる。Allo-HSCT後の免疫不全は、GVT効果と表裏一体をなして現れる移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)が発症した患者において、しばしばリンパ球の再構築遅延や、免疫不応答性として顕現する。

研究代表者はこれまでにマウスGVHDモデルを用いて急性GVHDの発症過程における同種抗原反応性T細胞(allo-T)の動態を解析し、ケモカインおよび接着因子を介するallo-CD8⁺T細胞の腸管浸潤が腸管GVHDの病態に重要な役割を果たすことを明らかにした(J leukoc Biol. 2007)。さらに最近、GVHDによるリンパ球の再構築遅延機序を解析し、ドナーCD4⁺T細胞が宿主骨髓造血ニッチを障害することにより、リンパ球の再構築が重度に抑制されること(骨髓GVHD)、また抗体によるCD4⁺T細胞除去でリンパ球の再構築を促進できることを明らかにした(Blood 2010)。一方で、GVHDを誘導したマウスでは、抗CD4抗体を用いた骨髓GVHD治療により、末梢にTおよびB細胞が回復した後も、血清IgGや腸管IgAレベルは抑制されており、液性免疫不全が示唆された。また、allo-HSCT患者に対しては、各種感染症に対するワクチン接種が推奨されているが、GVHDを経験した患者では有効なIgG抗体価が得られないワクチン不応答性が問題となる。これらの液性免疫不全は、リンパ球再構築遅延とは独立した現象であり、GVHDが抗原受容体(immunoglobulin)のclass switchや抗体のaffinity maturationを障害する可能性を示すものである。

液性免疫応答は、主に抗原が皮膚や腸管などの感作部位からリンパ管を經由して所属リンパ節に輸送されることから始まる。高内皮細静脈(HEV)を介してリンパ節へ流入したBおよびT細胞は、それぞれ皮質領域または傍皮質領域で抗原を認識、活性化し、T-B境界において相互作用する。T細胞からの介助シグナルを受けた活性化B細胞はクローン増殖の後、一部は髄質領域へと遊走するが、他の活性化B細胞は皮質中心部へ集積し、胚中心を形成する。いずれの細胞も局在変化の後さらに細胞分裂を経て、髄質領域に集積したものは形質細胞へと分化し抗体産生を担い、胚中心を形成したものは抗原受容体のaffinity maturationやclass switchを経て、IgGやIgAなどを発現するメモリーB細胞または長期生存型形質細胞に分化する。

研究代表者が急性GVHDモデルにおいてこれまでに行った予備的検討により、急性GVHDを経験したマウスでは、骨髓GVHD

の治療により骨髓、胸腺や脾臓においてTおよびB細胞数が回復した後も、リンパ節が重度に萎縮しており、この萎縮は移植後100日を超えても持続することを見出している。

これらの所見は、GVHDによる液性免疫不全がリンパ節障害に起因することを強く示唆するものである。Allo-HSCT後のリンパ節障害に関する既報は極めて乏しく、1980年代前半にallo-HSCT患者のリンパ節剖検サンプルにおいて細胞性低下や構築異常を認めたことが報告されているが、これらのリンパ節構造異常がGVHDによる直接的な組織障害に起因するのか、また移植後の液性免疫不全や易感染性に対する機能的意義や、リンパ節障害の細胞・分子機序については未解明である。

2. 研究の目的

移植片対宿主病(GVHD)に伴う液性免疫不全機序の解明を目的とした。申請者は最近マウス同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)モデルの解析から、GVHDが骨髓造血ニッチを障害することでリンパ球系の再構築を抑制すること、さらにリンパ球の再構築抑制とは独立して液性免疫不全を誘導すること、リンパ球再構築後も液性免疫不全が遷延するマウスでは、液性免疫誘導に中心的な役割を果たすリンパ節が重度かつ不可逆的に萎縮していることを見出した。本研究では、これまでGVHDの標的臓器として認識されていなかったリンパ節に着目し、マウスallo-HSCTモデルを用いて、GVHDによるリンパ節障害の詳細を免疫学的、組織学的、機能的に解明するとともに、病態形成の細胞・分子機序を解明し、移植後免疫不全の予防・治療法開発の基礎を築くことを目的とする。

3. 研究の方法

マウスallo-HSCTモデルを用いて、GVHDがリンパ節の機能的構造ならびに液性免疫誘導能に及ぼす影響を明らかにした上で、リンパ節障害を誘導するT細胞サブセットと、標的となる組織細胞種を解明し、最終的にはリンパ節障害の分子機序を明らかにすることで、その予防・治療標的の確立を目指す。リンパ節障害の機序としては、リンパ節の枠組みを構成する宿主の線維芽細胞、または内皮細胞がallo-T細胞の障害標的になることが考えられる。本研究ではCD4またはCD8 T細胞の移入により非致死的な急性GVHDが発症するMHCまたはmHA不適合マウスallo-HSCTモデルを作成し、以下の基礎的解析を行う。

1. リンパ球を含む血球系細胞の再構築が完了する移植後40日目のリンパ節について、免疫病理学的な検討を行い、リンパ節障害におけるCD4またはCD8 T細胞の寄与とリンパ節障害の詳細を明らかにする。
2. リンパ節障害が免疫誘導能や抗原補足能

など、機能的な障害を伴うかどうか、モデル抗原を用いた皮下免疫モデル、および病原性細菌の経口感性モデルなどで検証し、移植後免疫不全への寄与を明らかにする。

- リンパ節障害を発症する GVHD モデルにおいて、移植後早期のリンパ節構成細胞の数的、質的動態を解析し、リンパ節障害の発症機序をターゲットの側面から明らかにする。
- リンパ節障害の分子機序について、同種抗原の直接提示の必要性、およびサイトカイン、ケモカイン、細胞傷害因子の関与を明らかにし、分子標的療法の可能性を検討する。

4. 研究成果

GVHD が、液性免疫応答の誘導組織であるリンパ節、脾臓などの二次リンパ組織に及ぼす影響について、B6→BDF1 allo-HSCT モデルを用いて解析した。その結果、T 細胞除去骨髄細胞 (TCD BM) とともに CD8⁺T 細胞を移入し、GVHD を誘導したマウスでは、移植後 40 日目の骨髄において TCD BM のみを移植した対照群と同等の B 細胞の回復を認めたが、リンパ節においては細胞数の著減による萎縮、さらには線維化を認めた。また、同マウスでは NP-OVA を皮下免疫した後の NP 特異的抗体産生が減弱していた (図 1)。これらの結果より、allo-HSCT 後に CD8⁺T 細胞依存的にリンパ節が破壊されること (LN GVHD) で、液性免疫不全が遷延することが示唆された。

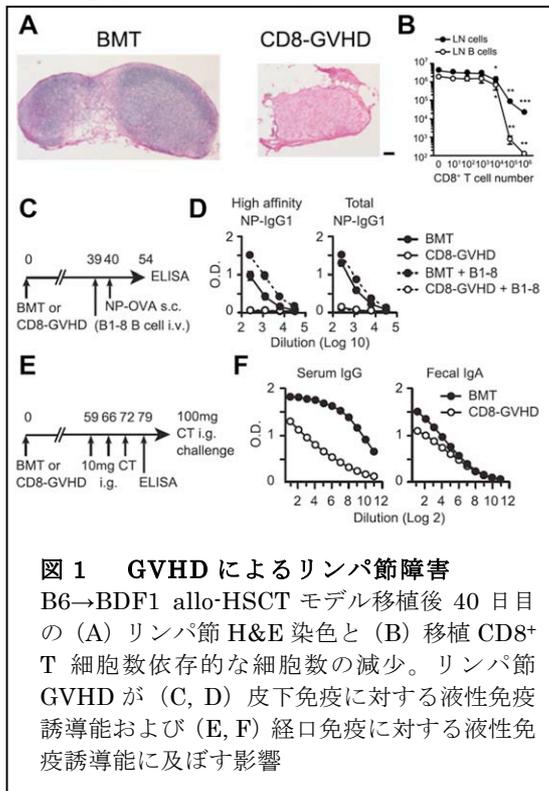


図 1 GVHD によるリンパ節障害

B6→BDF1 allo-HSCT モデル移植後 40 日目の (A) リンパ節 H&E 染色と (B) 移植 CD8⁺T 細胞数依存的な細胞数の減少。リンパ節 GVHD が (C, D) 皮下免疫に対する液性免疫誘導能および (E, F) 経口免疫に対する液性免疫誘導能に及ぼす影響

細胞を、フローサイトメトリーおよび免疫組織染色により詳細に解析した。リンパ節の機能的構造を構成する代表的な非血球系細胞として、血管内皮細胞、高内皮細静脈細胞、リンパ管内皮細胞、線維芽細胞様細胞網細胞 (FRC) などがあげられる。CD8⁺T 細胞依存的な GVHD を誘導したマウスでは、移植後 7 日目以降、観察期間を通じて FRC の著明な減少を認める一方、その他の非血球系細胞画分は、移植後 14 日目まで著明な数的変動を認めなかった。また、リンパ節の破壊を誘導しない、CD4⁺T 細胞依存的な GVHD を誘導したマウスでは、FRC の減少を認めなかった (図 2)。これらの結果から、LN GVHD における主要な標的が FRC であることが明らかになった。

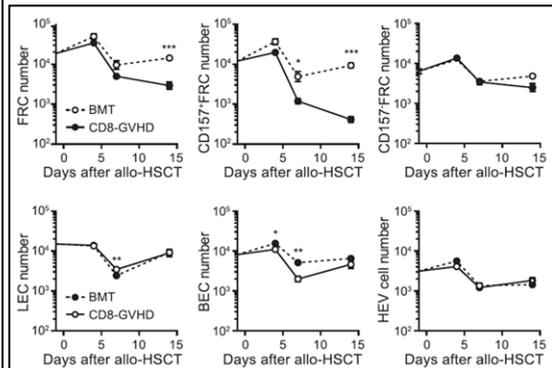


図 2 GVHD によるリンパ節 FRC の障害
B6→BDF1 allo-HSCT モデルにおいて、移植後経時的にリンパ節 FRC, CD157⁺ T 細胞領域 FRC, リンパ管内皮 (LEC), 血管内皮 (BEC), 高内皮細静脈 (HEV) を解析した。

CD8⁺T 細胞による FRC 傷害の分子機序と治療・予防標的を明らかにするため、Fas-FasL 細胞傷害経路とリンパ節ホーミングレセプターの阻害実験を行った。GVHD 誘導マウスから調整したドナーエフェクター CD8⁺T 細胞と、宿主型 FRC を共培養する際、FasL の機能欠損遺伝子変異を持つ *FasL^{gld}* マウス由来 CD8⁺T 細胞を用いると、FRC のアポトーシス誘導が有意に減少した。また、*FasL^{gld}* CD8⁺T 細胞をドナーに用いると、急性期における FRC の減少と、移植後 40 日目におけるリンパ節の線維化が軽減していた。これらの結果から LN GVHD の発症には FasL-Fas 細胞傷害経路が重要な役割を果たすことが明らかになった。また、リンパ節への T 細胞の遊走に中心的な役割を果たすケモカイン受容体 CCR7 ならびに接着因子 L-selectin の阻害、および CD8 陽性細胞除去抗体による LN GVHD の予防・治療を試みたが、いずれの介入においても移植後 40 日目のリンパ節 FRC 細胞数の減少ならびに線維化病変に著明な変化を認めなかった。これらの結果から、LN GVHD の予防には、移植片中の CD8⁺T 細胞の除去が有効であり、また Fas-FasL 経路の阻害も症状の改善をもたらすことが明らかになった。

ドナー CD8⁺T 細胞の標的となるリンパ節構成

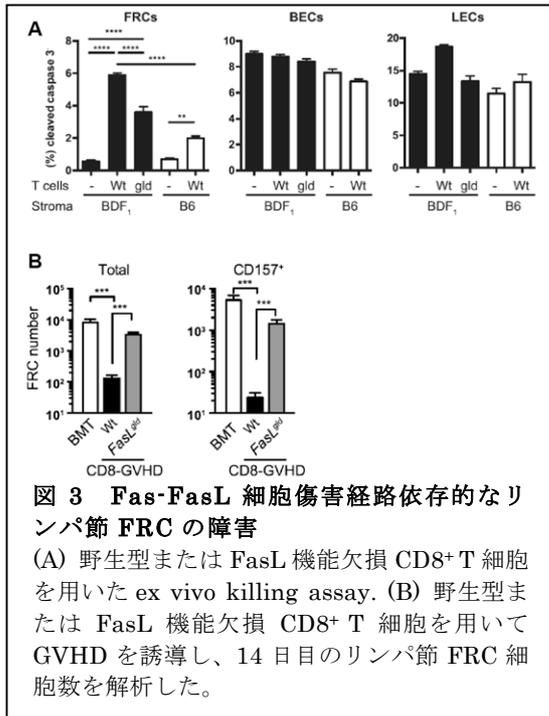


図 3 Fas-FasL 細胞傷害経路依存的なリンパ節 FRC の障害

(A) 野生型または FasL 機能欠損 CD8⁺T 細胞を用いた ex vivo killing assay. (B) 野生型または FasL 機能欠損 CD8⁺T 細胞を用いて GVHD を誘導し、14 日目のリンパ節 FRC 細胞数を解析した。

本研究により、allo-HSCT 後のドナーCD8⁺T 細胞依存的な FRC 傷害と、それに引き続く不可逆的なリンパ節障害 (リンパ節 GVHD) が、GVHD 患者で遷延する液性免疫不全の原因であることが明らかになった。今後、FasL-Fas 細胞傷害経路の阻害により、リンパ節 GVHD の予防が可能になることを期待している。

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 12 件)

- ① Abe J, Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Tomura M, Inagaki Y, Stein JV, and Matsushima K. Lymph node stromal cells negatively regulate antigen-specific CD4⁺ T cell responses, *Journal of immunology*. 査読有, 193(4), 2014, pp. 1636-1644, 10.4049/jimmunol.1302946
- ② Shand FH, Ueha S, Otsuji M, Koid SS, Shichino S, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Abe J, Tomura M, Ziogas J, and Matsushima K. Tracking of intertissue migration reveals the origins of tumor-infiltrating monocytes, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 査読有, 111(21), 2014, pp. 7771-7776, 10.1073/pnas.1402914111
- ③ Shono Y, Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Hashino S, Matsuno Y,

Matsushima K, Tanaka J, Imamura M, and Teshima T. Bone marrow graft-versus-host disease: evaluation of its clinical impact on disrupted hematopoiesis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 査読有, 20(4), 2014, pp. 495-500, 10.1016/j.bbmt.2013.12.568

- ④ Tomura M, Hata A, Matsuoka S, Shand FH, Nakanishi Y, Ikebuchi R, Ueha S, Tsutsui H, Inaba K, Matsushima K, Miyawaki A, Kabashima K, Watanabe T, and Kanagawa O. Tracking and quantification of dendritic cell migration and antigen trafficking between the skin and lymph nodes, *Scientific reports*. 査読有, 4(2014), pp. 6030, 10.1038/srep06030
- ⑤ Shichino S, Abe J, Ueha S, Otsuji M, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Hashimoto S, Suzuki HI, Morikawa T, Inagaki Y, and Matsushima K. Reduced supply of monocyte-derived macrophages leads to a transition from nodular to diffuse lesions and tissue cell activation in silica-induced pulmonary fibrosis in mice, *The American journal of pathology*. 査読有, 185(11), 2015, pp. 2923-2938, 10.1016/j.ajpath.2015.07.013
- ⑥ Suenaga F, Ueha S, Abe J, Kosugi-Kanaya M, Wang Y, Yokoyama A, Shono Y, Shand FH, Morishita Y, Kunisawa J, Sato S, Kiyono H, and Matsushima K. Loss of lymph node fibroblastic reticular cells and high endothelial cells is associated with humoral immunodeficiency in mouse graft-versus-host disease, *Journal of immunology*. 査読有, 194(1), 2015, pp. 398-406, 10.4049/jimmunol.1401022
- ⑦ Tsukui T, Ueha S, Shichino S, Inagaki Y, and Matsushima K. Intratracheal cell transfer demonstrates the profibrotic potential of resident fibroblasts in pulmonary fibrosis, *The American journal of pathology*. 査読有, 185(11), 2015, pp. 2939-2948, 10.1016/j.ajpath.2015.07.022
- ⑧ Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Ogiwara H, Chand K, Nakajima T, Hachiga K, Shichino S, Terashima Y, Toda E, Shand FH, Kakimi K, Ito S, and Matsushima K. Robust Antitumor Effects of Combined

- Anti-CD4-Depleting Antibody and Anti-PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Antibody Treatment in Mice, *Cancer immunology research*. 査読有, 3(6), 2015, pp. 631-640, 10.1158/2326-6066.CIR-14-0190
- ⑨ Matsuo Y, Mizoguchi F, Saito T, Kawahata K, Ueha S, Matsushima K, Inagaki Y, Miyasaka N, and Kohsaka H. Local fibroblast proliferation but not influx is responsible for synovial hyperplasia in a murine model of rheumatoid arthritis, *Biochemical and biophysical research communications*. 査読有, 470(3), 2016, pp. 504-509, 10.1016/j.bbrc.2016.01.121
- ⑩ Moro T, Nakao S, Sumiyoshi H, Ishii T, Miyazawa M, Ishii N, Sato T, Iida Y, Okada Y, Tanaka M, Hayashi H, Ueha S, Matsushima K, and Inagaki Y. A Combination of Mitochondrial Oxidative Stress and Excess Fat/Calorie Intake Accelerates Steatohepatitis by Enhancing Hepatic CC Chemokine Production in Mice, *PLoS one*. 査読有, 11(1), 2016, pp. e0146592, 10.1371/journal.pone.0146592
- ⑪ Ueha R, Ueha S, Kondo K, Sakamoto T, Kikuta S, Kanaya K, Nishijima H, Matsushima K, and Yamasoba T. Damage to Olfactory Progenitor Cells Is Involved in Cigarette Smoke-Induced Olfactory Dysfunction in Mice, *The American journal of pathology*. 査読有, 186(3), 2016, pp. 579-586, 10.1016/j.ajpath.2015.11.009
- ⑫ Ueha R, Ueha S, Sakamoto T, Kanaya K, Suzukawa K, Nishijima H, Kikuta S, Kondo K, Matsushima K, and Yamasoba T. Cigarette Smoke Delays Regeneration of the Olfactory Epithelium in Mice, *Neurotoxicity research*. 査読有, 2016, pp., 10.1007/s12640-016-9617-5
- ⑬ Satoshi Ueha, Fumiko Suenaga, Jun Abe, Mizuha Kosugi, Yusuke Shono, Jun Kunisawa, Shintaro Sato, Hiroshi Kiyono, Kouji Matsushima. Loss of lymph node fibroblastic reticular cells and high endothelial cells underlies humoral immunodeficiency in mouse GVHD. 第43回日本免疫学会学術集会 2014年12月10日~2014年12月12日. 国立京都国際会館(京都市)
- ⑭ Satoshi Ueha, Francis Shand, Mikiya Otsuji, Shigeyuki Shichino, Tatsuya Tsukui, Mizuha Kosugi, Jun Abe, Michio Tomura, Kouji Matsushima. Tracking of inter-tissue migration reveals the origins of tumor-infiltrating monocytes. The 22th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. 2014年06月02日~2014年06月03日. 神戸商工会議所(兵庫県、神戸市)
- ⑮ 上羽悟史、小杉 瑞葉、須藤 直人、王泳、松島綱治. 慢性移植片対宿主病が骨髄造血微小環境に及ぼす影響. 第1回日本骨免疫学会. 2015年06月30日~2015年07月02日. ホテルブリーズベイマリーナ(宮古島、沖縄)
- ⑯ Shigeyuki Shichino, Tatsuya Tsukui, Satoshi Ueha, Yutaka Inagaki, Shinichi Hashimoto, and Kouji Matsushima. Global transcriptome analysis reveals the expression signatures of cell surface receptors in the lung tissue cell subsets in mice. International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages (国際学会). 2015年07月09日~2015年07月09日. Ion International Research center, Tokyo, Japan
- ⑰ Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, KrishantChand, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima. Robust anti-tumor CD8+ T cell responses elicited by the anti-CD4 depleting antibody therapy. International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages (国際学会). 2015年07月09日~2015年07月09日. Ion International Research center, Tokyo, Japan
- ⑱ Satoshi Ueha, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Satoru Ito, Yuya Terashima, Kazuhiro Kakimi, Kouji Matsushima. Robust anti-tumor effects of combined anti-CD4 depleting antibody and anti-PD-L1 antibody treatment in mice. 第74回日本癌学会学術総会. 2015年10月

[学会発表] (計 16 件)

- ① 上羽悟史、小杉瑞葉、王泳、横山顕大、朝比奈晏那、松島綱治. 骨髄 GVHD における間葉系細胞障害の細胞・分子機序. 第34回日本炎症・再生医学会, 2013年05月12日~2013年05月12日, 京都
- ② 上羽悟史、Francis Shand、津久井達也、七野成之、戸村道夫、松島綱治. 担癌マウスにおける腫瘍浸潤マクロファージの起源: 脾臓および骨髄由来単球の動態. 第35回日本炎症・再生医学会. 2014年07月01日~2014年07月04日, 万国津梁館(沖縄県、名護市)

- 05日～2015年10月08日. 名古屋国際会議場 (名古屋、愛知)
- ⑨ Tsukui T, Ueha S, Shichino S, Inagaki Y, Matsushima K. Lineage tracing of resident fibroblasts by the intratracheal cell transfer elucidates the cellular origin of activated fibroblasts in pulmonary fibrosis. 12th World Congress on Inflammation (国際学会). 2015年08月10日～2015年08月10日. Boston, MA, USA.
- ⑩ Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima. Anti-CD4 depleting mAb improves costimulatory signals and cytokine microenvironments in the tumor draining lymph node. 第44回 日本免疫学会学術集会. 2015年11月18日～2015年11月20日. 札幌コンベンションセンター (札幌、北海道)
- ⑪ Shigeyuki Shichino, Tatsuya Tsukui, Satoshi Ueha, Yutaka Inagaki, Shinichi Hashimoto, and Kouji Matsushima. Global transcriptome analysis reveals the expression signatures of cell surface receptors in the lung tissue cell subsets. 第44回日本免疫学会学術集会. 2015年11月18日～2015年11月20日. 札幌コンベンションセンター
- ⑫ Tsukui T, Ueha S, Shichino S, Inagaki Y, Matsushima K. Intratracheal cell transfer demonstrates the profibrotic potential of resident fibroblasts in pulmonary fibrosis. 第44回日本免疫学会学術集会. 2015年11月18日～2015年11月20日. 札幌コンベンションセンター
- ⑬ Shigeyuki Shichino, Jun Abe, Tatsuya Tsukui, Satoshi Ueha, Shinichi Hashimoto, Tepei Morikawa, Yutaka Inagaki, and Kouji Matsushima. Reduced Supply of Monocyte-derived Macrophages Leads to a Transition from Nodular to Diffuse Lesions and Tissue Cell Activation in Silica-induced Pulmonary Fibrosis in Mice. Keystone symposia, Fibrosis: From Basic Mechanisms to Targeted Therapies (Q3) (国際学会). 2016年02月10日～2016年02月10日. Keystone Resort. Colorado, USA
- ⑭ Tsukui T, Ueha S, Shichino S, Inagaki Y, Matsushima K. Intratracheal cell transfer demonstrates the profibrotic potential of resident fibroblasts in pulmonary fibrosis. Keystone symposia, Fibrosis: From Basic Mechanisms to Targeted Therapies (Q3) (国際学会).

2016年02月09日～2016年02月09日
Keystone Resort. Colorado,

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 1 件)

名称：Immunological reconstitution promoter or prophylactic agent for infections each of which maintains graft-versus-tumor effect
発明者：K. Matsushima, S. Ueha, Y. Shno,
権利者：The University of Tokyo
種類：特許
番号：PCT/JP2009/068805
取得年月日：Oct. 13, 2015
国内外の別：国外

[その他]

東京大学・大学院医学系研究科・分子予防医学教室ホームページ
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/prevent/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上羽 悟史 (UEHA Satoshi)
東京大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：00447385

(2) 研究分担者

該当無し

(3) 連携研究者

該当無し