

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293231

研究課題名(和文) ペア型受容体LMIR3とLMIR7によるマスト細胞活性化制御機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of the mechanisms by which mast cell activation is regulated by paired receptors LMIR3 and LMIR7

研究代表者

北浦 次郎 (Kitaura, Jiro)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30282651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：LMIR3欠損マウスにおいてDSS誘発腸炎の悪化が認められた。大腸マスト細胞におけるLMIR3とセラミドの結合はATPによるマスト細胞の活性化を抑制して腸炎の発症・進展を抑えた。従って、セラミド含有vesicleの投与はマスト細胞の活性化を抑えて野生型マウスの腸炎を改善させた。他方、LMIR3欠損マウスは敗血症性腹膜炎に抵抗性を示した。LMIR3とセラミドの結合は大腸菌に反応してマスト細胞と好中球が産生する好中球遊走因子量を低下させ感染局所への好中球集積を抑制した。従って、セラミドとLMIR3の結合を阻害する薬剤の投与は局所への好中球集積を促進して野生型マウスの敗血症性腹膜炎を改善させた。

研究成果の概要(英文)：LMIR3-deficient colonic mast cells were pivotal in the exacerbation of DSS-induced colitis in LMIR3-deficient mice. Ceramide vesicles attenuated DSS-induced colitis by inhibiting ATP-mediated activation of colonic mast cells through ceramide-LMIR3 binding. On the other hand, LMIR3-deficient mice were highly resistant to septic peritonitis induced by cecal ligation and puncture (CLP). Ceramide-LMIR3 binding inhibited the release of neutrophil chemoattractants from mast cells and neutrophils in response to *E. coli*, thereby suppressing neutrophil recruitment to sites of infection. Accordingly, disrupting ceramide-LMIR3 interactions prevents septic peritonitis by stimulating neutrophil recruitment.

研究分野：アレルギー・免疫学

キーワード：アレルギー 炎症 マスト細胞 抑制型受容体 活性化型受容体

## 1. 研究開始当初の背景

Leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor LMIR/CD300 は細胞外領域に相同性の高い1個の免疫グロブリン様構造をもつペア型受容体ファミリーである。マウスには少なくとも8種類のLMIRが存在する。LMIR1/CD300a と LMIR3/CD300f は immunoreceptor tyrosine-based inhibitory or switch motif (ITIM or ITSM)を介して抑制シグナルを伝える抑制型受容体である。他のLMIRは immunoreceptor tyrosine-based activating motif(ITAM)をもつアダプター分子(DAP12やFc $\gamma$ R)と会合して活性化シグナルを伝える活性化型受容体である。抑制型LMIR3と活性化型LMIR7はマスト細胞において発現が高くペアを形成する。研究代表者のグループは、抗体によりLMIR7を架橋刺激するとマウス骨髄由来マスト細胞(BMMC)がFc $\epsilon$ R $\alpha$ 依存的に活性化することを示した(Enomoto et al, J Biol Chem, 2010)。他方、抗体によりFc $\epsilon$ R1とLMIR3を共架橋するとFc $\epsilon$ R1の活性化シグナルは(LMIR3の細胞内領域に存在する)2個のITIMと1個のITSMのリン酸化を介して抑制されることを示した(Izawa et al, J Biol Chem, 2007)(Izawa et al, J Immunol, 2009)。次に、LMIR3リガンドのスクリーニングとLMIR3 $^{-/-}$ マウスの解析により、生体内においてマスト細胞のLMIR3は脂質セラミドに結合してFc $\epsilon$ R1の活性化及び付随するアレルギー反応を抑制することを証明した(Izawa et al, Immunity, 2012)。さらに、ヒトLMIR3の生理的なリガンドとしてセラミド及びスフィンゴミエリンを同定した(Izawa et al, J Allergy Clin Immunol, 2013)。相前後して、LMIR5は(ホスファチジルセリン(PS)結合タンパクである)TIM1を認識する活性化型レセプターであることも示した(Yamanishi et al, Blood, 2008)(Yamanishi et al, J Exp Med, 2010)。また、他の研究者グループとともに、マウス・ヒトLMIR1/CD300aやヒトCD300cのリガンドが(アポトーシス細胞に表出する)PSやホスファチジルエタノラミンであることを示した(Nakahashi-Oda et al, J Exp Med, 2012)(Simhadri et al, Blood, 2012)(Takahashi et al, J Biol Chem, 2013)。国内外の研究結果に鑑みて、研究代表者のグループは「LMIRは何らかの脂質(または脂質結合タンパク)を認識して炎症を制御するペア型受容体である」という仮説を掲げている。これまでの研究結果より、LMIR3と脂質セラミドの結合がIgEと抗原による活性化シグナルを抑制することは判明したが、他のマスト細胞活性化シグナル(pathogen-associated molecular patterns [PAMPs]などによる)を抑制するかは不明である。他方、LMIR3 $^{-/-}$ マウスでは盲腸の穿孔性腹膜炎(CLP)モデルにおける致死率がLMIR3 $^{-/-}$ マスト細胞依存的に改善することを明らかにした(未発表データ)。この結果は、LMIR3がFc $\epsilon$ R1シグナル以外の)

複数のマスト細胞活性化シグナルを抑制する可能性を示唆する。また、初期解析から、定常状態におけるLMIR7 $^{-/-}$ マウスの血球細胞(マスト細胞を含む)の数・分化は正常であること、IgEと抗原の刺激に対するLMIR7 $^{-/-}$ BMMCの反応性(脱顆粒やサイトカイン産生)は正常であることを確認した。一方、マスト細胞とIgEが関与する受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)反応がLMIR7 $^{-/-}$ マウスでは減弱することを見出した(未発表データ)これらの結果は、マスト細胞に発現するLMIR7は組織において周囲に存在するリガンドを認識してFc $\epsilon$ R1シグナルを促進する可能性を示唆する。しかし、その作用機序はLMIR7リガンドとともに不明である。また、LMIR3とLMIR7の細胞外領域の相同性が高いことからLMIR7リガンドはLMIR3リガンドのセラミドと類似する脂質である可能性が高い。総合すると、LMIR7とLMIR3は(おそらく別個の)生体内脂質を認識してマスト細胞の(Fc $\epsilon$ R1シグナルを含む)さまざまな活性化シグナルを正と負に制御するユニークなペア型受容体であると想定される。従って、マスト細胞におけるLMIR7とLMIR3の脂質リガンド及び機能の全貌を明らかにすることは、マスト細胞が関与するアレルギー及び炎症性疾患の制御機構を解明する上で極めて重要であり、本研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

LMIR/CD300はペア型受容体ファミリーである。研究代表者のグループは、マスト細胞に発現するLMIR3と脂質セラミドの結合が高親和性IgEレセプター(Fc $\epsilon$ R1)のシグナルを抑制して過剰なアレルギー反応を抑えることを証明した(Izawa et al, Immunity, 2012)。本研究の目的は、マスト細胞において抑制型LMIR3と対を形成する活性化型LMIR7が認識する生体内脂質リガンドを同定すること、次に、LMIR3とLMIR7による脂質認識が種々のマスト細胞活性化シグナル(Fc $\epsilon$ R1シグナルを含む)に及ぼす作用とその分子機序を明らかにすることである。最終的な目的は、脂質を認識するペア型受容体LMIR3 $\cdot$ 7による(マスト細胞が関与する)アレルギー・炎症の制御機構を解明して、LMIR3 $\cdot$ 7及びリガンド脂質を標的とする新しい治療法の開発に寄ることである。

## 3. 研究の方法

### (1)LMIR7のリガンド同定

#### 結合アッセイ(LMIR7-Fcを利用する)

LMIR7の細胞外領域とヒトIgG1のFc領域を融合させたプローブLMIR7-Fcを作製する。LMIR7-Fcとプレートや膜に固相化された生理的な脂質(リポタンパクを含む)の結合能をELISAやECLアッセイにより評価して、特異的に結合する分子を同定する。

## レポーターアッセイ (レポーター 2B4-LMIR7-GFP を利用する)

レポーター細胞 (2B4-GFP) [転写因子 NFAT が活性化すると GFP の発現が誘導される]を利用する。LMIR7 の細胞外領域、LMIR3 の膜貫通領域、CD3 $\zeta$  の細胞内領域を融合させたキメラ受容体 (LMIR7-CD3 $\zeta$ ) を 2B4-GFP 細胞に発現させて 2B4-LMIR7-GFP 細胞を作製する。プレートに固相化された脂質の存在下で 2B4-LMIR7-GFP 細胞を培養して特異的に GFP の発現を誘導する分子を FACS により同定する。GFP の発現誘導が LMIR7 阻止抗体の前処置により消失するかを確認する。

LMIR7 のリガンド候補脂質 X が同定された場合、脂質 X を固相化したプレート上で野生型または LMIR7<sup>-/-</sup> BMMC を培養して、IgE と抗原による刺激の存在下あるいは非存在下で、サイトカイン (IL-6・TNF $\alpha$  など) 産生量や脱顆粒の程度 ( $\beta$ -hesosaminidase 放出率) を測定する。脂質 X と LMIR7 の結合が BMMC を活性化する場合や Fc $\epsilon$ R1 シグナルの活性化を増強する場合には、脂質 X がマスト細胞における LMIR7 リガンドであると考えられる。

脂質 X の抗体、特異的な結合タンパク (存在する場合) リポソームを入手あるいは作製する。リポソームの脂質 X が固相化された脂質 X と同様の作用を示すかを (2)(4) の実験系で調べる。脂質 X の抗体や特異的な結合タンパクの前処置が及ぼす作用を調べる。

## (2) LMIR3・LMIR7 と脂質リガンドの結合が BMMC の (Fc $\epsilon$ R1 以外の) シグナルを制御するか?

固相化されたセラミド (脂質 X) やリポソームのセラミド (脂質 X) の存在下または非存在下で、野生型・LMIR3<sup>-/-</sup>・LMIR7<sup>-/-</sup> BMMC の無刺激時または各種受容体が刺激された場合のサイトカイン・ケモカイン・ロイコトリエン産生量や  $\beta$ -hesosaminidase 放出率を測定する。同様に、LMIR3<sup>-/-</sup> BMMC に野生型または変異型 LMIR3 (ITIM と ITSM のチロシン残基をフェニルアラニンに置換) を再構築した細胞も利用する。LMIR3 とセラミドの結合が BMMC の活性化を ITIM/ITSM 依存的に抑制するか、LMIR7 と脂質 X の結合が BMMC の活性化を促進するかを評価する。

## (3) (マスト細胞の Fc $\epsilon$ R1 が関与する) アレルギー疾患モデルの解析 < LMIR7<sup>-/-</sup> マウスの解析 >

受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) : IgE をマウスの耳介に注射して特異抗原と色素を耳介に注射して、耳介に漏出する色

素量を定量化する。

受動的全身性アナフィラキシー (PSA) : IgE をマウスに静注後、特異抗原を静注して経時的に直腸温の低下を測定する。

マスト細胞欠損 (Kit<sup>Wsh/Wsh</sup>) マウスの耳介 あるいは全身に野生型または LMIR7<sup>-/-</sup> BMMC を生着させて同様の実験を行う。

## (4) マスト細胞が関与する他の炎症性疾患モデルの解析

### 盲腸の穿孔性腹膜炎 (CLP) モデル

- マウスの生存率を調べる。
- 盲腸及び周辺組織の組織所見を解析する。
- 腹腔洗浄液や血液にける菌数、血液細胞 (好中球など) 数、炎症性サイトカイン量 (TNF $\alpha$ 、IL-6 など) を測定する。
- Kit<sup>Wsh/Wsh</sup> マウスの腹腔に野生型または LMIR7<sup>-/-</sup> BMMC または LMIR3<sup>-/-</sup> BMMC を生着させて上記の実験を行う。

### 腸炎モデル

#### -1 DSS 誘発腸炎モデル

#### -2 TNBS 誘発腸炎モデル

- 体重減少、臨床スコア (血便の頻度など) をモニターする。
- マウスの大腸の全長を測定し、大腸組織の炎症所見を評価する。
- 腸炎誘発後の大腸から腸管粘膜細胞、上皮細胞、所属リンパ節などを分離して血液細胞分画 (好中球、好酸球など) の数・比率や細胞表面分子の発現量などを評価する。マスト細胞の脱顆粒の指標としては CD63 の細胞表面発現量を測定する。また、大腸組織における炎症性サイトカイン・ケモカインの産生量を測定する。
- Kit<sup>Wsh/Wsh</sup> マウスの腸管に野生型、LMIR3<sup>-/-</sup>、LMIR7<sup>-/-</sup> BMMC を生着させて上記の実験を行う。

## (5) LMIR3・7 と脂質リガンドの結合が BMMC の活性化シグナルを制御する

### Fc $\epsilon$ R1 シグナルの制御

IgE で感作した BMMC の定常状態及び抗原、(セラミド、脂質 X の) リポソーム、あるいはその両方が存在するとき、LMIR3、LMIR7、Fc $\epsilon$ R1 の局在の経時的な変化を免疫染色により調べる。また、その下流のシグナル伝達分子の活性化レベルや LMIR3・LMIR7 と共局在する分子を免疫染色により明らかにする。

## (6) LMIR3・7 あるいはその脂質リガンドを標的とするアレルギー・炎症疾患の制御について

マスト細胞の LMIR3・7 が関与する疾患モデルにおいて、LMIR3-Fc、LMIR7-Fc、LMIR3 抗体、LMIR7 抗体、セラミド抗体、脂質 X の抗体 ( 特異的結合タンパク )、セラミドリポソーム、脂質 X のリポソームを前投与した場合のアレルギー・炎症所見の変化を調べる。

#### 4. 研究成果

- (1) LMIR7-Fc を利用した物理的な結合アッセイとレポーター細胞 2B4-LMIR7-GFP を利用した機能的なレポーターアッセイから LMIR7 のリガンド候補脂質としてスフィンゴミエリンを同定した。次に、スフィンゴミエリンを固相化したプレート上で野生型 BMMC を培養すると少量のサイトカインを産生する ( 脱顆粒はしない ) が、LMIR7 欠損 BMMC ではそのサイトカイン産生が消失した。また、スフィンゴミエリンを固相化したプレート上で野生型 BMMC を IgE と抗原で刺激したとき、BMMC の脱顆粒はスフィンゴミエリンが固相化されていない場合と比較して増強することが示された。一方、LMIR7 欠損 BMMC ではこの増強作用が認められなかった。また、可溶型の LMIR7 阻害抗体を加えると、スフィンゴミエリンと LMIR7 の結合を介する BMMC 活性化の増強は抑制された。以上の結果から、スフィンゴミエリンはマスト細胞の LMIR7 のリガンドとして機能することが *in vitro* で示された。
- (2) セラミドを固相化したプレート上で野生型 BMMC を LPS あるいは大腸菌 ( 死菌 ) で刺激すると、サイトカイン ( IL-6 など ) ・ケモカイン ( MIP2・KC など ) ・脂質メディエーター ( LTB4・LTC4 など ) の産生量はセラミドが固相化されていない場合と比較して減少することが示された。また、BMMC を ATP で刺激したときの脱顆粒やサイトカイン・ケモカインの産生量もセラミドと LMIR3 の結合により減少することが示された。つまり、セラミドと LMIR3 の結合は、FcεRI 以外の活性化シグナルも抑制することが明らかになった。
- (3) 野生型マウスと LMIR7 欠損マウスに対して、PCA 反応と PSA 反応を誘導したところ、どちらのアナフィラキシー反応も LMIR7 欠損マウスで減弱することが明らかになった。また、マスト細胞欠損マウスに野生型あるいは LMIR7 欠損 BMMC を再構築した後に、アナフィラキシー反応を誘導すると LMIR7 欠損マスト細胞が生着したマウスにおいてアナフィラキシー反応の減弱が認められた。以上から、生体内で LMIR7 はマスト細胞の FcεRI シグナルを正に制御することが示された。

- (4) LMIR7 は BMMC や皮膚のマスト細胞には高い発現を認めたが、腸管のマスト細胞における発現は極めて低かったので、LMIR7 欠損マウスに対して CLP や腸炎モデルを施行しなかった。他方、LMIR3 欠損マウスが CLP に対して抵抗性を示すメカニズムを詳細に解析した。野生型あるいは LMIR3 欠損 BMMC を腹腔に生着させたマスト細胞欠損マウスや野生型あるいは LMIR3 欠損好中球を腹腔に移入したマウスの解析から、マスト細胞及び好中球に LMIR3 が欠損すると CLP による致死率が改善することが示された。CLP を施行された LMIR3 欠損マウスの腹腔には多量の好中球遊走因子 ( MIP2・KC・LTB4 など ) とともに大量の好中球集積が認められた。その結果、野生型マウスと比較して、腹腔及び血液中の大腸菌量は減少して敗血症への進行が抑えられた。また、野生型マウスにセラミド抗体や LMIR3-Fc 融合タンパクを投与すると、野生型マウスの腹腔には大量の好中球が集積して敗血症が抑えられること、他方、セラミド含有 vesicle を投与すると好中球の集積が抑えられ敗血症の進行が進むことも示された。これらの効果は LMIR3 欠損マウスでは認められなかった。盲腸穿孔により腹腔内に漏出した大腸菌に反応したマスト細胞は好中球遊走因子を産生して好中球を集積させ、遊走してきた好中球も大腸菌に反応して好中球遊走因子を産生してさらに好中球を集積させると考えられた。マスト細胞や好中球の LMIR3 と細胞外に存在するセラミドの結合は、これらの好中球遊走因子の産生を抑制するため、好中球の集積が抑えられる。しかし、LMIR3 欠損マウスや薬剤によりセラミドと LMIR3 の結合がブロックされたマウスでは、マスト細胞や好中球による好中球遊走因子の産生が亢進して大量の好中球が集積することが示された。  
野生型マウスと LMIR3 欠損マウスに 2 種類の腸炎モデルを誘導すると、どちらの腸炎においても LMIR3 欠損マウスで症状が増悪することが示された。その後、DSS 誘発腸炎モデルを詳細に解析した。大腸のマスト細胞は腸管の損傷により産生されると考えられる ATP に反応して、炎症性メディエーターを産生して腸炎を悪化させるが、LMIR3 欠損マウスでは ATP によるマスト細胞の活性化が亢進することが示された。実際、マスト細胞欠損マウスに野生型あるいは LMIR3 欠損マスト細胞を生着させてから腸炎を誘導すると LMIR3 欠損マスト細胞が生着したマウスでは腸炎がより悪化した。また、野生型マウスにセラミド抗体や LMIR3-Fc を投与すると腸炎は悪化し、逆に、セラミド含有 vesicle を投与すると

腸炎は改善した。これらの結果から、マスト細胞の LMIR3 とセラミドの結合は ATP によるマスト細胞の活性化を抑えて腸炎の発症・進展を抑えることが明らかになった。

- (5) 共焦点顕微鏡を利用した BMMC の解析から、スフィンゴミエリンが結合した LMIR7 は IgE と抗原により架橋された FcεRI と共局在することが示された。これは、セラミドと結合した LMIR3 が IgE と抗原により架橋された FcεRI と共局在する場合と同様であった。
- (6) LMIR7-Fc や LMIR7 阻害抗体の投与は野生型マウスのアナフィラキシー反応を減弱させ、スフィンゴミエリン含有 vesicle の投与はアナフィラキシー反応を悪化させた。LMIR3-Fc、LMIR3 阻害抗体、セラミド抗体の投与は LPS 投与による皮膚炎、アナフィラキシー反応、炎症性腸疾患を悪化させたが、セラミド含有 vesicle の投与はこれらの炎症を抑制した。他方、CLP モデルでは前述のように LMIR3 とセラミドの結合を阻害すると好中球の集積により敗血症の進行は抑えられ、LMIR3 のリガンドを増やすと好中球の集積は抑えられ敗血症が進行することが示された。

#### 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 19 件)

Izawa K, Maehara A, Isobe M, Yasuda Y, Urai M, Hoshino Y, Ueno K, Matsukawa T, Takahashi M, Kaitani A, Shiba E, Takamori A, Uchida S, Uchida K, Maeda K, Nakano N, Yamanishi Y, Oki T, Voehringer D, Roers A, Nakae S, Ishikawa J, Kinjo Y, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kitamura T, Kitaura J: Disrupting ceramide-CD300f interaction prevents septic peritonitis by stimulating neutrophil recruitment. *Sci Rep.* in press. (査読有)

URL: [www.nature.com/srep](http://www.nature.com/srep)

Shiba E, Izawa K, Kaitani A, Isobe M, Maehara A, Uchida K, Maeda K, Nakano N, Ogawa H, Okumura K, Kitamura T, Shimizu T, Kitaura J: Ceramide-CD300f Binding Inhibits Lipopolysaccharide-induced Skin Inflammation. *J Biol Chem.* 292: 2924-2932, 2017. (査読有)  
doi: 10.1074/jbc.M116.768366.

Honjo A, Nakano N, Yamazaki S, Hara M, Uchida K, Kitaura J, Nishiyama C,

Yagita H, Ohtsuka Y, Ogawa H, Okumura K, Shimizu T: Pharmacological inhibition of Notch signaling suppresses food antigen-induced mucosal mast cell hyperplasia. *J Allergy Clin Immunol.* 139:987-996, 2017. (査読有)  
doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.046.

Matsukawa T, Izawa K, Isobe M, Takahashi M, Maehara A, Yamanishi Y, Kaitani A, Okumura K, Teshima T, Kitamura T, Kitaura J: Ceramide-CD300f binding suppresses experimental colitis by inhibiting ATP-mediated mast cell activation. *Gut.* 65: 777-87, 2016. (査読有)  
doi: 10.1136/gutjnl-2014-308900.

Yamazaki S, Nakano N, Honjo A, Hara M, Maeda K, Nishiyama C, Kitaura J, Ohtsuka Y, Okumura K, Ogawa H, Shimizu T: The Transcription Factor Ehf Is Involved in TGF-β-Induced Suppression of Fc RI and c-Kit Expression and Fc RI-Mediated Activation in Mast Cells. *J Immunol.* 195: 3427-3435, 2015. (査読有)  
doi: 10.4049/jimmunol.1402856.

[学会発表](計 21 件)

Matsukawa Toshihiro, Izawa Kumi, Isobe Masamichi, Takahashi Mariko, Maehara Akie, Kaitani Ayako, Okumura Ko, Kitamura Toshio, Kitaura Jiro、LMIR3/CD300f deficiency aggravates DSS-induced colitis、第 43 回日本免疫学会、平成 26 年 12 月 11 日、京都国際会議場(京都府京都市)

北浦次郎、ペア型受容体 LMIR/CD300 による敗血症の制御機構、第 88 回日本薬理学会年会・シンポジウム 15、平成 27 年 3 月 18 日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

Isobe Masamichi, Izawa Kumi, Maehara Akie, Matsukawa Toshihiro, Kaitani Akie, Okumura Ko, Kitamura Toshio, Kitaura Jiro、The novel role of LMIR7/CLM-3 in mast cell- and IgE-dependent anaphylaxis、第 44 回日本免疫学会、平成 27 年 11 月 18 日、札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

Jiro Kitaura、The regulatory role of a novel activating receptor in mast cell- and IgE-dependent anaphylaxis、31<sup>st</sup> Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum、7-

April-2016, Charleston, South Carolina  
(USA)

Izawa Kumi, Maehara Akie, Isobe  
Masamichi, Kaitani Ayako, Nakano  
Nobuhiro, Maeda Keiko, Takamori Ayako,  
Okumura Ko, Kitamura Toshio, Kitaura  
Jiro, A critical role of  
ceramide-CD300f interaction in septic  
peritonitis、第45回日本免疫学会、平成  
28年12月6日、Okinawa Convention  
Center・Laguna Garden Hotel (沖縄県宜  
野湾市)

〔その他〕

炎症性疾患の発症・進展を抑制する仕組み  
を解明を順天堂大学よりプレスリリース  
(2105年2月13日)

<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/pdf/news16.pdf>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北浦 次郎 (KITAURA, Jiro)

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：30282651

(2) 研究分担者

北村 俊雄 (KITAMURA, Toshio)

東京大学・医学部・教授

研究者番号：20282527