

令和元年6月24日現在

機関番号：32659

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26110006

研究課題名(和文)食細胞による死細胞の貪食機構とそれに伴う免疫制御機構の解明

研究課題名(英文)Mechanisms of immunoregulation by dead cell clearance

研究代表者

田中 正人(Tanaka, Masato)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：00294059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 98,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マクロファージによる死細胞処理に伴った免疫制御機構とその生理的、病理的意義の解明を目指し、以下の成果を得た。1. 腸炎における腸管CD169陽性マクロファージの役割とそのメカニズムの解明、ならびに同細胞の機能制御因子の同定を行った。2. マクロファージによる好中球制御機構とネトシスの分子機構の一端を明らかにした。(3) 組織傷害の回復期に出現し、組織修復に寄与する新規単球サブセットの同定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

死細胞処理と炎症制御を担う腸管マクロファージの機能分子の同定とその発現制御機構が解明されたこと、および、組織修復に寄与する新規単球サブセットの同定に成功したことから、生体内の細胞死に対する自然免疫応答の一端が明らかとなった。また、好中球から放出されるダイイングコードの同定と機能の解明にも成功し、将来の組織傷害に対する治療法開発に道をつけることができた。

研究成果の概要(英文)：This project aimed to reveal the molecular mechanisms of immunoregulation by dead cell clearance played by macrophages, and obtained following findings; 1. We revealed roles of intestinal CD169-positive macrophages in colitis, and identified the transcriptional factor regulating the function of these macrophages. 2. We revealed the regulatory mechanisms of neutrophil function by macrophages, and the molecular mechanisms of netosis. 3. We identified novel monocyte subset that contributes to repair of injured tissues.

研究分野：免疫学

キーワード：細胞死 マクロファージ 貪食

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

従来、細胞死は、不要・有害細胞の除去機構と位置づけられ、生じた死細胞は、速やかに除去されるべき対象であると考えられてきた。しかし近年、死細胞が周囲の細胞にシグナル(本領域ではダイニングコードと命名)を発信し、細胞死後の生体応答を制御していることが明らかになってきた。死細胞による生体制御の1つに、食細胞を介した免疫制御がある。生体内で細胞死が起こると、その死骸はマクロファージや樹状細胞といった食細胞により速やかに貪食される。死細胞を貪食した食細胞は、単にこれを分解して処理するだけでなく、取り込んだ死細胞の性質に応じて、T細胞への死細胞由来抗原の提示や炎症誘導等の免疫制御を行う。この免疫応答の方向性(食細胞がどのような免疫応答を誘導するか)は、死細胞が発信するシグナルにより決まると考えられる。すなわち死細胞はeat-meシグナル等を介して死細胞貪食を促すと同時に、免疫制御シグナルを発信して食細胞を制御し、免疫活性化や抑制といった、状況に即した的確な応答を誘導すると想定される。実際、死細胞から放出されるHMGB1やSAP130等の分子が免疫活性化能を有することが報告されている。しかしながら、実際に生体内でこのような応答を起こしているマクロファージサブセットの解析や、免疫制御の分子機構の解明は道半ばである。

## 2. 研究の目的

我々は研究開始時まで、食細胞によるアポトーシス細胞の貪食機構の一端を明らかにした。さらに、アポトーシス細胞を貪食した食細胞が、状況に応じて自己免疫応答の抑制やがん免疫活性化といった多様な免疫応答を誘導することを報告した。これらの免疫応答では、リンパ節や脾臓等のリンパ組織に局在する食細胞が、重要な役割を担っていることが想定されていたが、我々は、本現象において、CD169分子を発現する特殊なマクロファージサブセットが重要な役割を担っていることをつきとめた。このような背景のもと本研究では、マクロファージによる死細胞処理に伴った免疫制御機構とその生理的、病理的意義の解明を目指す。

## 3. 研究の方法

大腸炎モデル、腎虚血再灌流傷害モデルにおけるマクロファージサブセットの役割の解析には、我々が独自に開発した各種マクロファージ消失マウスを用いた。新規単球サブセットの同定のために、大村谷(中野班)と共同で、Ym1-VenusマウスおよびYm1-DTRマウスを作製した。中和活性を有する抗CCL8モノクローナル抗体は、独自に作製した。

## 4. 研究成果

(共同研究者については、新学術領域に所属する共同研究者のみを記載した。)

本研究は、マクロファージによる死細胞の貪食の生理的、病理的意義を明らかにすることを目的として行われた。さらに、マクロファージ消失マウスにおける腎虚血再灌流傷害劇症化のメカニズム解析を契機として、好中球特異的な細胞死様式であるネトーシスの誘導機構についての研究を行った。また、領域内でマクロファージ、好中球関連の共同研究を複数行った。以下に主な研究成果を示す。

### (1) 組織傷害における腸管CD169陽性マクロファージの役割

マウスDSS誘導腸炎モデルにおいて、腸管の組織常在性マクロファージのサブセットであるCD169陽性マクロファージが、炎症誘導に重要な役割を担っていることを明らかにした。このマクロファージは、粘膜下層の中で粘膜筋板の近傍に局在する組織常在性の細胞であり、腸上皮の傷害に応答して、炎症を惹起する役割を担っている。CD169陽性マクロファージを誘導的に消失したマウスでは、DSS誘導腸炎時の単球の浸潤が見られず、腸炎の重症度が有意に改善することから、同マクロファージは腸炎誘導の初期応答において重要な役割を担っていることが明らかとなった。この炎症誘導の分子基盤を明らかにする目的で、腸炎を誘導した大腸から同マクロファージを単離し、マイクロアレイにより遺伝子発現を解析したところ、ケモカインの一種であるCCL8が特異的に発現していることが分かった。In vitroの解析で、死細胞から放出されるDAMPs等の刺激により、CCL8が産生されることが分かった。CCL8は単球に対する遊走活性を有し、中和抗体の投与により、DSS誘導腸炎の重症度が有意に改善することが分かった。これらの結果より、腸管のCD169陽性マクロファージは、腸管のsentinelとして、細胞死や組織傷害をいち早く感知し、単球を呼び寄せることで炎症を誘導する細胞であることが明らかとなった。

我々はさらに、細胞死や組織傷害により誘導される、CCL8産生の分子機序について研究を進めた。germ-freeマウスにDSS腸炎を誘導した場合にも、CCL8の産生が見られることから、in vivoにおいてCD169陽性マクロファージは、腸管に侵入した細菌だけでなく細胞死や組織傷害を認識して、同ケモカインを産生することが分かった。そこで、死細胞由来因子によるCCL8産生促進

の分子機構の解析を進めた。死細胞培養上清および各種臓器の抽出液中に存在するCCL8産生促進因子の精製を進めたところ、各種の分析により、この因子の少なくとも一部が、分子量1000前後のペプチド様分子である可能性を見いだした。

我々は、この腸管CD169陽性マクロファージの形質を決定する転写因子の解析を進め、c-Mafが、同マクロファージにおいてCCL8の産生を制御する転写因子であることをつきとめた。さらに、同マクロファージが組織傷害の過程で、c-Mafの発現量を制御することでその形質を転換することを明らかにした。

#### (2) マクロファージによる好中球制御とネトーシスの分子機構

虚血再灌流傷害では、虚血による実質細胞の死に加えて、免疫細胞がその傷害を検知し、炎症を惹起することでさらなる組織傷害が起こる。我々は腎虚血再灌流モデルにおいて、CD169マクロファージ非存在下では激烈な炎症が誘導されることを発見した。さらに、この傷害の劇症化には、好中球の異常活性化が関与していることをつきとめ、組織マクロファージによる好中球の活性制御機構の存在を示した。この研究を契機に、組織傷害の増悪因子と位置づけられている好中球特異的細胞死であるネトーシスとそれに伴うNET形成の分子機構について研究を進めた。袖岡、荒川（山口班）と共同で研究を行った結果、生体膜を構成するリン脂質の酸化がネトーシスおよびNET形成に深く関与していることを見いだした。最初にNET形成を促進する化合物として、スルファサラジン（SSZ）および4-アミノピフェニルスルホン（DDS）を同定し、さらに、この化合物の解析を端緒として、膜を構成するリン脂質の酸化がNET形成を促進することを明らかにした。実際に、NET形成時には、NADPH オキシダーゼ依存的活性酸素の産生に伴ってエーテル型リン脂質の酸化が認められ、脂質に対する抗酸化剤として働くVitamin E 誘導体（Trolox）が、このNET誘導を阻害することを見いだした。さらに、好中球に酸化リン脂質を添加することによりNET誘導ができることを確認した。これらの知見より、1. 好中球には、脂質酸化を抑制する機構が存在し、生体膜の恒常性が維持されていること。2. ネトーシス誘導時には、膜脂質の過酸化が誘導されることにより、細胞膜および核膜のダイナミクスが変化し、クロマチンの細胞外放出が起こること。3. 細胞外に放出された酸化リン脂質は、周囲の好中球を刺激し、連鎖的にNET形成が誘導されること。が明らかとなった。

#### (3) 組織傷害の回復期に出現し、組織修復に寄与する新規単球サブセットの同定

組織傷害部位に浸潤した単球由来マクロファージは、急性期には炎症を誘導するが、回復期には炎症の収束と組織修復に寄与する。このように炎症期と回復期で単球由来マクロファージの役割は全く異なるが、この2つのマクロファージは別の細胞であるのか、あるいは同一の細胞が状況に応じて、形質を転換するのかが不明であった。我々は、大村谷（中野班）と共同で、炎症制御性マクロファージのマーカーの一つとして知られている、Ym1分子を発現する細胞を可視化できる遺伝子改変マウスを作製し、このマウスを用いて炎症抑制および組織修復に重要な役割を担う単球サブセットの同定に成功した。この単球サブセットは組織傷害の回復期に骨髓であらたに産生され、傷害局所に浸潤すると、炎症の抑制や死細胞の貪食に関連する遺伝子を高発現する細胞であることが分かった。組織傷害の後期にこの細胞を消去すると、組織修復が有意に遅延することから、同細胞は修復・再生に重要な役割を担う細胞であることが分かった。

#### (4) 領域内共同研究

上記以外の領域内共同研究の主な成果を列挙する。

袖岡班、須田班と共同で、袖岡班が開発した酸化ストレス誘導細胞死阻害剤のネトーシス等に対する効果を検討し、そのプロファイルを明らかにすることに成功した（論文リバイス中）。

中野班、田中（稔）班と共同で、肝死細胞の貪食に関与する食細胞を検討し、肝臓に常在するクッパー細胞ではなく、骨髓由来の単球であることを明らかにし、論文として発表した。

山崎班、大村谷（中野班）と共同して、レクチン受容体DCARのリガンドに関する解析を行い、論文として発表した。

菅波班と共同で 非アルコール性脂肪性肝炎の肝細胞死誘導性線維化におけるCD11c陽性マクロファージの機能解析を行い、論文として発表した。

中野班と共同で、独自に作製した抗IL-11抗体に関する成果を論文として発表した。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計24件)

- (1) Wei Q, Boulais PE, Zhang D, Pinho S, Tanaka M, Frenette PS. Maf expressed by macrophages, but not erythroblasts, maintains postnatal murine bone marrow erythroblastic islands. *Blood* 133;

- 1222-32, 2019. doi: 10.1182/blood-2018-11-888180. 査読有
- (2) Kurosawa T, Miyoshi S, Yamazaki S, Nishina T, Mikami T, Oikawa A, Homma S, Nakano H. A murine model of acute lung injury identifies growth factors to promote tissue repair and their biomarkers. *Genes Cells*. 24;112-25, 2019. doi: 10.1111/gtc.12659. 査読有
  - (3) Shinde PV, Xu HC, Maney SK, Kloetgen A, Namineni S, Zhuang Y, Honke N, Shaabani N, Bellora N, Doerrenberg M, Trilling M, Pozdeev VI, van Rooijen N, Scheu S, Pfeffer K, Crocker PR, Tanaka M, Duggimpudi S, Knolle P, Heikenwalder M, Ruland J, Mak TW, Brenner D, Pandyrá AA, Hoell JI, Borkhardt A, Haussinger D, Lang KS, Lang PA. Tumor Necrosis Factor-Mediated Survival of CD169(+) Cells Promotes Immune Activation during Vesicular Stomatitis Virus Infection. *J Virol* 92; pii: e01637-17, 2018. doi: 10.1128/JVI.01637-17. 査読有
  - (4) Kikuchi K, Iida M, Ikeda N, Moriyama S, Hamada M, Takahashi S, Kitamura H, Watanabe T, Hasegawa Y, Hase K, Fukuhara T, Sato H, Kobayashi EH, Suzuki T, Yamamoto M, Tanaka M, Asano K. Macrophages Switch Their Phenotype by Regulating Maf Expression during Different Phases of Inflammation. *J Immunol* 201; 635-51, 2018. doi: 10.4049/jimmunol.1800040. 査読有
  - (5) Ikeda N, Asano K, Kikuchi K, Uchida Y, Ikegami H, Takagi R, Yotsumoto S, Shibuya T, Makino-Okamura C, Fukuyama H, Watanabe T, Ohmuraya M, Araki K, Nishitai G, Tanaka M. Emergence of immunoregulatory Ym1(+)Ly6C(hi) monocytes during recovery phase of tissue injury. *Sci Immunol* 3; eaat0207, 2018. doi: 10.1126/sciimmunol.aat0207. 査読有
  - (6) Deguchi Y, Nishina T, Asano K, Ohmuraya M, Nakagawa Y, Nakagata N, Sakuma T, Yamamoto T, Araki K, Mikami T, Tanaka M, Nakano H. Generation of and characterization of anti-IL-11 antibodies using newly established Il11-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 505; 453-9, 2018. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.128. 査読有
  - (7) Asano K, Kikuchi K, Tanaka M. CD169 macrophages regulate immune responses toward particulate materials in the circulating fluid. *J Biochem* 164; 77-85, 2018. doi: 10.1093/jb/mvy050. 査読有
  - (8) Yotsumoto S, Muroi Y, Chiba T, Ohmura R, Yoneyama M, Magarisawa M, Dodo K, Terayama N, Sodeoka M, Aoyagi R, Arita M, Arakawa S, Shimizu S, Tanaka M. Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation. *Sci Rep* 7; 16026, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-15668-z. 査読有
  - (9) Wang D, Li Q, Yang Y, Hao S, Han X, Song J, Yin Y, Li X, Tanaka M, Qiu CH. Macrophage Subset Expressing CD169 in Peritoneal Cavity-Regulated Mucosal Inflammation Together with Lower Levels of CCL22. *Inflammation* 40; 1191-203, 2017. doi: 10.1007/s10753-017-0562-0. 査読有
  - (10) Piao X, Yamazaki S, Komazawa-Sakon S, Miyake S, Nakabayashi O, Kurosawa T, Mikami T, Tanaka M, Van Rooijen N, Ohmuraya M, Oikawa A, Kojima Y, Kakuta S, Uchiyama Y, Tanaka M, Nakano H. Depletion of myeloid cells exacerbates hepatitis and induces an aberrant increase in histone H3 in mouse serum. *Hepatology* 65; 237-52, 2017. doi: 10.1002/hep.28878. 査読有
  - (11) Perez OA, Yeung ST, Vera-Licona P, Romagnoli PA, Samji T, Ural BB, Maher L, Tanaka M, Khanna KM. CD169(+) macrophages orchestrate innate immune responses by regulating bacterial localization in the spleen. *Sci Immunol* 2; eaah5520, 2017. doi: 10.1126/sciimmunol.aah5520. 査読有
  - (12) Nagata S, Tanaka M. Programmed cell death and the immune system. *Nat Rev Immunol* 17; 333-40, 2017. doi: 10.1038/nri.2016.153. 査読有
  - (13) Li Q, Wang D, Hao S, Han X, Xia Y, Li X, Chen Y, Tanaka M, Qiu CH. CD169 Expressing Macrophage, a Key Subset in Mesenteric Lymph Nodes Promotes Mucosal Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. *Front Immunol* 8; 669, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00669. 査読有
  - (14) Itoh M, Suganami T, Kato H, Kanai S, Shirakawa I, Sakai T, Goto T, Asakawa M, Hidaka I, Sakugawa H, Ohnishi K, Komohara Y, Asano K, Sakaida I, Tanaka M, Ogawa Y. CD11c+ resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. *JCI Insight* 2; pii: 92902, 2017. doi: 10.1172/jci.insight.92902. 査読有
  - (15) Arai Y, Takahashi D, Asano K, Tanaka M, Oda M, Ko SBH, Ko MSH, Mandai S, Nomura N, Rai T, Uchida S, Sohara E. Salt suppresses IFN $\gamma$  inducible chemokines through the IFN $\gamma$ -JAK1-STAT1 signaling pathway in proximal tubular cells. *Sci Rep* 7; 46580, 2017.

doi: 10.1038/srep46580. 査読有

- (16) Yoshida T, Tsujioka M, Honda S, Tanaka M, Shimizu S. Autophagy suppresses cell migration by degrading GEF-H1, a RhoA GEF. *Oncotarget* 7; 34420-9, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.8883. 査読有
- (17) Matsushita N, Suzuki M, Ikebe E, Nagashima S, Inatome R, Asano K, Tanaka M, Matsushita M, Kondo E, Iha H, Yanagi S. Regulation of B cell differentiation by the ubiquitin-binding protein TAX1BP1. *Sci Rep* 6; 31266, 2016. doi: 10.1038/srep31266. 査読有
- (18) Motomura Y, Kanno S, Asano K, Tanaka M, Hasegawa Y, Katagiri H, Saito T, Hara H, Nishio H, Hara T, Yamasaki S. Identification of Pathogenic Cardiac CD11c+ Macrophages in Nod1-Mediated Acute Coronary Arteritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35; 1423-33, 2015. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304846. 査読有
- (19) Karasawa K, Asano K, Moriyama S, Ushiki M, Monya M, Iida M, Kuboki E, Yagita H, Uchida K, Nitta K, Tanaka M. Vascular-Resident CD169-Positive Monocytes and Macrophages Control Neutrophil Accumulation in the Kidney with Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* 26; 896-906, 2015. doi: 10.1681/ASN.2014020195. 査読有
- (20) Inoue H, Matsuzaki Y, Tanaka A, Hosoi K, Ichimura K, Arasaki K, Wakana Y, Asano K, Tanaka M, Okuzaki D, Yamamoto A, Tani K, Tagaya M. gamma-SNAP stimulates disassembly of endosomal SNARE complexes and regulates endocytic trafficking pathways. *J Cell Sci* 128; 2781-94, 2015. doi: 10.1242/jcs.158634. 査読有
- (21) Conde P, Rodriguez M, van der Touw W, Jimenez A, Burns M, Miller J, Brahmachary M, Chen HM, Boros P, Rausell-Palamos F, Yun TJ, Riquelme P, Rastrojo A, Aguado B, Stein-Streilein J, Tanaka M, Zhou L, Zhang J, Lowary TL, Ginhoux F, Park CG, Cheong C, Brody J, Turley SJ, Lira SA, Bronte V, Gordon S, Heeger PS, Merad M, Hutchinson J, Chen SH, Ochando J. DC-SIGN(+) Macrophages Control the Induction of Transplantation Tolerance. *Immunity* 42; 1143-58, 2015. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.009. 査読有
- (22) Asano K, Takahashi N, Ushiki M, Monya M, Aihara F, Kuboki E, Moriyama S, Iida M, Kitamura H, Qiu CH, Watanabe T, Tanaka M. Intestinal CD169(+) macrophages initiate mucosal inflammation by secreting CCL8 that recruits inflammatory monocytes. *Nat Commun* 6; 7802, 2015. doi: 10.1038/ncomms8802. 査読有
- (23) Yonekawa A, Saijo S, Hoshino Y, Miyake Y, Ishikawa E, Suzukawa M, Inoue H, Tanaka M, Yoneyama M, Oh-Hora M, Akashi K, Yamasaki S. Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of mycobacteria. *Immunity* 41; 402-13, 2014. doi: 10.1016/j.immuni.2014.08.005. 査読有
- (24) Taguchi K, Okada A, Kitamura H, Yasui T, Naiki T, Hamamoto S, Ando R, Mizuno K, Kawai N, Tozawa K, Asano K, Tanaka M, Miyoshi I, Kohri K. Colony-stimulating factor-1 signaling suppresses renal crystal formation. *J Am Soc Nephrol* 25; 1680-97, 2014. doi: 10.1681/ASN.2013060675. 査読有

〔学会発表〕(計 16 件)

- (1) Tanaka M, Resolution of inflammation and tissue repair by immunoregulatory monocytes. Cytokines2018, 2018
- (2) Tanaka M, The role of immunoregulatory monocytes in the recovery phase of tissue injury. Australia-Japan Meeting on Cell Death, 2018
- (3) 田中正人. 酸化脂質による neutrophil extracellular trap の形成. 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017
- (4) 田中正人. ネットーシスと脂質酸化. 第 26 回 日本 Cell Death 学会, 2017
- (5) 田中正人. CD169 陽性マクロファージによる死細胞貪食と免疫制御. 千里ライフサイエンスセミナー, 2016
- (6) 田中正人. 組織マクロファージによる炎症制御機構. 第 31 回日本 Shock 学会総会, 2016
- (7) 田中正人, 菊池健太, 浅野謙一. CD169 陽性マクロファージによる死細胞貪食と炎症制御. 第 89 回 生化学会大会, 2016
- (8) 田中正人. 組織傷害における CD169 マクロファージの役割. Cell Death 学会, 2016
- (9) 田中正人, 菊池健太, 浅野謙一. The role of CD169 macrophages in the regulation of inflammation. IMS-JSI 国際シンポジウム 2016, 2016
- (10) 田中正人. Immunoregulation by CD169 Macrophages. MIMCB2016, 2016, 6/4, 東京

- (11) Tanaka M., The role of CD169 macrophages in immune regulation. KAI 2015 Conference, 2015
- (12) Tanaka M., The role of CD169 macrophages in dead cell clearance and inflammatory regulation. Japan Australia Meeting on Cell Death, 2015
- (13) 田中正人. 細胞死を起点とする生体応答. 第44回日本免疫学会, 2015
- (14) 田中正人. 死細胞貪食による免疫制御. 第31回 Wako ワークショップ, 2015
- (15) Tanaka M., The role of CD169 macrophages in dead cell clearance and inflammatory regulation 2nd International Meeting of Clearance of Dying Cells and Debris in Healthy and Diseased Immune System. 2014
- (16) 田中正人. CD169 マクロファージによる死細胞貪食と炎症制御. Cell Death 学会, 2014

〔産業財産権〕

○出願状況(計3件)

名称: 免疫調節作用を有する単球細胞及びその使用方法

発明者: 田中正人、浅野謙一

権利者: 東京薬科大学

種類: 特許

番号: 2018-097457

出願年: 2018

国内外の別: 国内

名称: 好中球細胞外トラップ形成促進剤

発明者: 田中正人、四元聡志

権利者: 東京薬科大学

種類: 特許

番号: 2017-141717

出願年: 2017

国内外の別: 国内

名称: 炎症性腸疾患を抑制する抗体および該抗体を含む医薬組成物

発明者: 田中正人、浅野謙一

権利者: 東京薬科大学

種類: 特許

番号: 2016-103265

出願年: 2016

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 連携研究者

研究協力者氏名: 浅野 謙一

ローマ字氏名: ASANO, Kenichi

所属研究機関名: 東京薬科大学

部局名: 生命科学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 10513400

研究協力者氏名: 及川 彰

ローマ字氏名: OIKAWA, Akira

所属研究機関名: 国立研究開発法人理化学研究所

部局名: 環境資源科学研究センター

職名: 客員研究員

研究者番号(8桁): 50442934

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。