

令和 元年 6月 20日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H01803

研究課題名(和文) 多能性幹細胞を用いた新規副次肝作成技術開発 腸管の肝臓化

研究課題名(英文) Innovation of novel artificial accessory hepatic tissues established in the subcutaneous tissue of the small intestine using pluripotent stem cells

研究代表者

佐々木 克典 (Sasaki, Katsunori)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：30170666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 29,900,000円

研究成果の概要(和文)：このプロジェクトでは、肝移植の代替えを目的に、多能性幹細胞由来肝細胞を用いた腸管肝臓化による副次肝の開発を目指した。最初に、アンモニアを用いた新規分化誘導法で作成された分化肝細胞のプロファイリングを網羅的遺伝子・メタボローム解析により行った。その結果、遺伝子解析では未分化性は消失し、分化細胞は肝細胞特有の遺伝子を強く発現した。代謝系では、尿素回路に關与するオルニチン、糖代謝に關わる代謝産物が高値を示した。さらにヌードラットで小腸粘膜下組織に移植する腸管肝臓化の基本的な手術法を確立した。最後に、トランスレイショナルリサーチを目標にアカゲザルを用いて移植実験を実施し組織の生存を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

このプロジェクトでは、多能性幹細胞は、過酷な環境に自らを変容させ、それに適応する形で生まれ変わることを証明した。このことは、今後の分化誘導法の開発のみならず細胞生物学的な視点からも学術的に大きな意義がある。

次に、臓器移植に伴う倫理的問題を払拭する意味でも、移植を代替する治療法が長く望まれてきた。このプロジェクトでは、多能性幹細胞由来肝細胞を腸管粘膜下に移植し、腸管を肝臓化することで新たな副次肝を作り出し、この期待に応えようとしたものである。かつこの研究をトランスレイショナルリサーチまで持ち込むことができたのは、将来の現実化に向け、社会的意義が高いと考える。

研究成果の概要(英文)： This project has aimed at a creation of accessory hepatic tissues or organ in the subcutaneous of the small intestine using pluripotent stem cells instead of liver transplantation. Stem cell-derived differentiated cells established by ammonia environment demonstrated that undifferentiated state was almost lost completely, expressed genes featured with hepatocytes, absorbed ICG definitely, and disclosed up-regulation of ornitin associated with urea cycle and G-1-P & G-6-P with glycometabolis by metabolome inclusive analysis. Obtained hepatocytes from pluripotent stem cells were transplanted into the subcutaneous tissue of the small intestine of nude rats and rhesus monkeys, and survived there. Thus, this research has succeeded in continuity from the basic research to translational one.

研究分野：幹細胞細胞生物学

キーワード：再生医工学 網羅的遺伝子解析 細胞移植

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

臓器移植は他人に犠牲を求めるがゆえに、法的に保証されているとはいえ、万人が心から倫理的問題を払拭できているとはいえず、確立した治療法と認めるには無理がある。これを代替する治療法が長く望まれてきた。このプロジェクトでは、多能性幹細胞由来肝細胞を腸管粘膜下組織に移植し、腸管を肝臓化することで新たな副次肝を作り出し、この期待に応えようとするものである。

これを実現するために二つの問題があった。一つは、細胞数を得る方法の限界、二つ目は胆汁を腸管に導くルートの確保であり、異所性肝細胞移植を確立するための最大の難問だった。この問題を解くため、最後にたどり着いたのが、多能性幹細胞の限りない増殖と優れた分化能を利用した腸管の粘膜下組織である。肝細胞・組織がこの場所で生存し、胆汁を直接管内に開口する可能性があると考えた。進化や発生の過程で腸管から肝臓が形成されることを考えれば、再び肝臓を腸管に戻すという発想は奇異なものではない。また移植可能な面積は広範囲で、大量の細胞を移植することも可能であり、細胞自身の進展にも対応できる。粘膜下組織に移植することで腸閉塞を起こす可能性があることはよく指摘される。しかし、腸管の大きな特性は吻合などに見られるように、極めて加工しやすい点にある。肝組織としての機能を有するようになった腸管を切りはずし独立した臓器として存在させることは難しくない。

2. 研究の目的

腸管肝臓化による副次肝作成を目的に、このプロジェクトでは最初に多能性幹細胞由来肝細胞の質と特性を確定するために、網羅的遺伝子解析、メタボローム解析、胆汁生成、分泌に関わる細胞生物学的解析およびそれらを総合し、分化肝細胞のプロファイリングを行う。次に、血管が豊富で移植に適切な環境を選び、さらに胆汁分泌等の機能性を十分に発揮できる部位に特性の明確な細胞を移植する。ここでは、ヌードラットを用い、粘膜に近接し、血管が豊富かつ疎な結合組織で足場を作り上げている腸管粘膜下組織に分化肝細胞を移植し、腸管の一部を肝臓化する。この副次肝の構築、機能性を細胞生物学的に解析し、次に、これらの結果を踏まえカニクイザルの腸管の肝臓化を試み、トランスレイショナルリサーチにつなげる。

3. 研究の方法

(1) 使用した多能性幹細胞

ヒト ES 細胞：H1、khES1、2、3（4株）、ヒト iPS 細胞：201B7、253G1（2株）

(2) 分化誘導法

① カクテル法¹

胚様体形成後、次ぎの成長因子を2剤ずつ段階的に与え、最後にランフォード培地で分化を完成させた：a. bFGF,aFGF; b. BMP-4,HGF; c. OSM,VEGF ; d. ランフォード培地

② 低分子あるいはストレス法（今回のプロジェクトのため新規に開発した）

フィーダー細胞を除いたプレートに ES 細胞、iPS 細胞を接着させたあと、分化誘導培地に変え、DMSO で最初のセレクションを行った。次にランフォード培地で胚様体にした後、アンモニアを2週間与え、2回目のセレクションを行う。最後に ICG を2週間与え3回目のセレクションを行った。

③ ①と②の組み合わせ。

(3) プロファイリング

それぞれの株で作製された分化細胞を次ぎの方法でプロファイリングをすすめる。

① 網羅的遺伝子解析

トリゾールで RNA を抽出した後、DNA 研究所でマイクロアレイ解析を実施した。それまで行ったそれぞれの株のコロニー、胚様体の解析と比較し、肝細胞への分化傾向を株の特性として明らかにした。さらに主成分分析を用い株固有の傾向を明らかにした。

② 網羅的メタボローム解析

肝細胞の場合は代謝系に大きな特徴があり、それらを明らかにすることは、分化肝細胞の質の判定、特に胆汁分泌機能解析や毛細胆管の機能解析に活用できる。そのためメタボローム解析を実施した。具体的に、培養細胞から、溶媒抽出により代謝物質を抽出した。ヒューマンメタボロームテクノロジーで抽出物をキャピラリー電気泳動・質量分析計を用い、糖リン酸、有機酸、アミノ酸等のイオン性代謝物質を網羅的に測定した。測定データから代謝経路図へマッピング、主成分分析やヒートマップを描画した。

新規に開発した ICG 摂取細胞分取装置を用い、ICG 動態に関わる細胞を定量的に測定し、質を判定した。

③ 三次元解析

網羅的解析は主成分分析により、三次元的な構造に反映し、細胞の特質を可視化した。

(4) 移植

① ヌードラット

腹腔麻酔下でヌードラットを開腹し、十二指腸及び空腸の壁の筋層を縦に約 1.5 cm、電

気メスで切開した。作製した分化肝細胞を切開面に並べ、十二指腸と空腸の左右の切開縁を7-0ナイロン糸で縫合し、分化細胞を埋め込み閉腹した。試料摘出後、細胞生物学的解析を行った。さらに最終形態として腸管のループを作成し、食物の通過路から独立させた。

② カニクイザル

気管内挿管を用いたガス麻酔で開腹し、移植する細胞数はヌードラットの5-10倍、移植手技、手順は基本的にヌードラットに準じたが、腸管壁の切開線は10cmとした。縫合は4-0のナイロン糸ないし吸収糸で行った。術後、タクロリムスの皮下注を行った。術後1週、4週目に試料摘出し、細胞生物学的解析を行った。

4. 研究成果

(1) 分化誘導法の開発と網羅的解析を軸にした細胞生物学的解析

① 分化誘導法のコンセプト

肝不全の病態から、アンモニア代謝が肝細胞の大きな役割の一つであると考えられる。このことは、刺激や様々な環境に応じてフェノタイプに変化する多能性幹細胞が強いアンモニアの環境下に置かれ、その中で生きながらえた場合、その細胞は少なくともアンモニアを代謝できる細胞になったことを意味するであろう。この発想が、新たな分化誘導法開発の基本となった。

② アンモニア単独の誘導と解析

多能性幹細胞 (ES 細胞 4 株、iPS 細胞 2 株) を分化方向に向けた後、ほぼ確実に致死量の約半量のアンモニアに14日間さらした。コントロールとして、脂肪幹細胞、線維芽細胞を用いた。それらの網羅的遺伝子解析を行った。

大きな結果が二つ得られた。一つは、細胞株に関係なく、多能性幹細胞は未分化性をほとんど失ったことであり、もう一つは、その結果、肝細胞マーカーが著しく増加した。これを主成分分析により三次元化し、そのベクトルをみてみると (図1)、見事なほど多能性幹細胞から遠ざかろうとしているのがわかる²。細胞のビッグバンである。変化した遺伝子の内容を見てみると、胆汁酸の合成に関与する遺伝子では、STAR、ACOX2、HSD3B7、HSD3B1などがアンモニア処理群で上昇した。さらに、ABCトランスポーターで排泄に関与するABCC3、SLC51A、SLC51B、ICG取り込みに関与するSLC10A1、毛細胆管のトランスポートに関与するAQP8、ABCC2がアンモニア処理群で発現しており、ICGの動態と重ね合わせ機能的な細胞に分化したと考えた。しかし、この方法では二つの問題が残った。浮遊させながらアンモニアにさらすため、培地交換を行う毎に細胞が減少した。培地交換を極力避けることで対応したが不十分だった。もう一つは、14日間さらして生き残っている細胞の増殖能が著しく低下したことであり、これは分化しつくしているともいえるが、移植を行うために細胞数を確保するのが難しい。

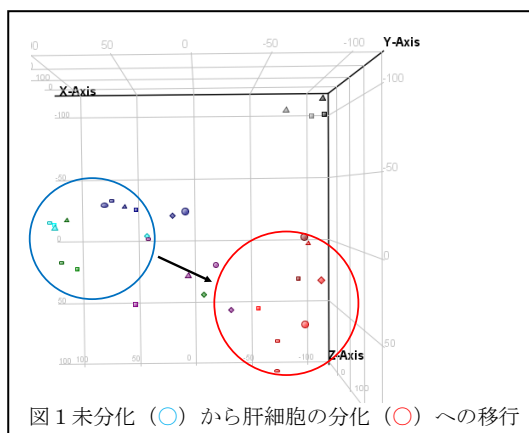


図1 未分化 (○) から肝細胞の分化 (○) への移行

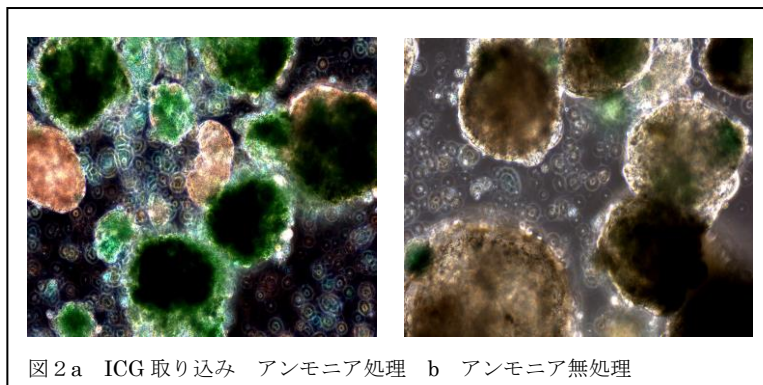


図2a ICG取り込み アンモニア処理 b アンモニア無処理

③ 分化誘導因子とアンモニアの組み合わせと解析

増殖を期待して、以前開発した分化誘導因子を段階的に与えるカクテル法とアンモニア法を組み合わせで分化誘導を行った。当初平面培養で実施したが、移植時の処理を考え、細胞塊で分化誘導した。この方法により、数個の径1mm前後の細胞塊に発達するため、培養液の入れ替えによる細胞喪失は回避できた。さらに、途中で細胞数の減少を見ることなく、細胞塊のまま移植できる大きな利点を得た。このようにして形成した細胞塊を形態学的解析、網羅的メタボローム解析、ICGの取り込みによるプロファイリング解析を行った。

細胞塊は部分的に壊死に陥っている個所も存在するが、残存している細胞はエオジンに好染し、核が二核など、最低の肝細胞の特徴を備えている。ICGの取り込みでは、カクテル処理したものとはそうでないもの間で明確な違いが見られ、濃度や取り込んだ体積から分化誘導の効率は数倍高いと想定された (図2)。これらの細胞塊の網羅的メタボローム解析を行ってみると、代謝系が独特であった (図3)。アンモニア代謝に関与するオルニチンの圧倒的な上昇はこの代謝に深くかかわる細胞であることを示しており³、糖代謝、特に糖新生に関わるピルビン酸、G-1-P、G-6-Pなどが特異的に上昇していることは、肝機能を有することを示唆している。ヒ

トES細胞と大きく隔たった細胞集団であるだけでなく、代謝系が正常肝細胞とは比較できないほど高まっていた。言葉をかえれば、機能発現が極限まで引き出されていた。正常肝細胞をアンモニア環境下に晒していないため、比較できず、肝細胞としての機能発現なのかはまだ確認できないが、極めて興味深い結果である。多能性幹細胞の環境に対する反応の激しさを垣間見る思いがした。このプロジェクトで開発した方法が肝細胞分化誘導に最適かどうかはわからないが、多能性幹細胞を過酷な条件におくことにより、死に絶えることなく、自らを変化させ適応してくることを抽出できたと考える。

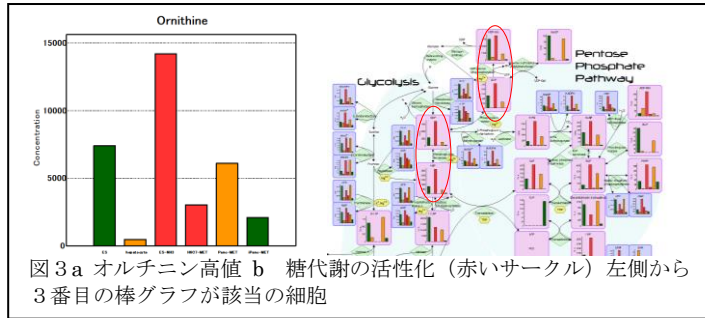


図3 a オルチニン高値 b 糖代謝の活性化 (赤いサークル) 左側から3番目の棒グラフが該当の細胞

(2) 腸管肝臓化：移植法の開発と組織試料の細胞生物学的解析

① ノードラットにおける腸管肝臓化の移植法の確立と移植組織の解析

腸管の筋層を切開し、粘膜下組織に細胞を移植し腸壁を閉鎖する、これを基本に最終的に移植した腸管を食物の通り通路から切り離すことを目標に、腸管の張り合わせ、腸管をループ化する移植法を開発し、生存を確認した (図4)。これは食物の通過部位から胆汁分泌部位を独立させる方法であるが、当初ラット用いているせいもあり、腸管の吻合が狭窄を起し、食物の通過を妨げるなど致死率が高く、移植の効果を見るのが困難であった。しかし腸管の端側吻合の少し手前で側側吻合を置くことで飛躍的に生存率を高めることができた。

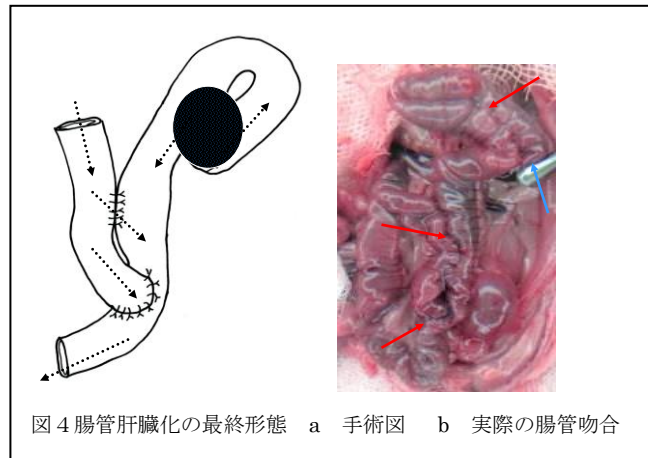


図4 腸管肝臓化の最終形態 a 手術図 b 実際の腸管吻合

移植した組織片はいずれも奇形腫

を形成することもなく、大方は粘膜下に組織として残った。今回の分化誘導では、短期間の経過観察を中心に行ったために、胆管系が腸管粘膜にたどり着き、開口できるか確認できなかったため、予備実験として肝臓と腸管を接触吻合させたところ、3か月後に肝臓側から伸びた胆管が腸管粘膜側に開口した (図5)。分化誘導した細胞塊に多くの胆管上皮細胞が含まれていれば管腔側に開口する可能性がある

ことを確信できた。

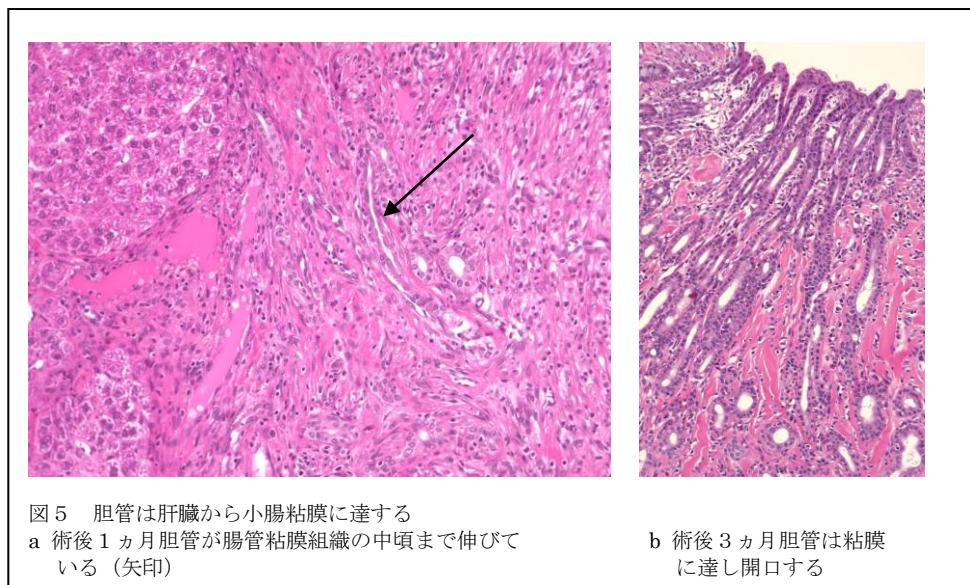


図5 胆管は肝臓から小腸粘膜に達する

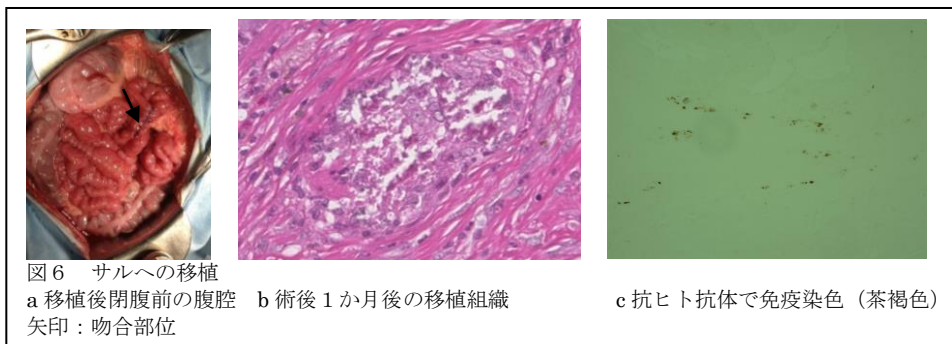
a 術後1ヵ月胆管が腸管粘膜組織の中頃まで伸びている (矢印)

b 術後3ヵ月胆管は粘膜に達し開口する

② サルにおける組織移植と解析

3年にわたりカニクイザル総計6匹に多能性幹細胞由来肝細胞塊をサル空腸粘膜下組織に移植し、張り合わせ法で封鎖した。術後、タクロリムスの皮下注を行い1か月後に試料摘出した。奇形腫形成は見られなかった。全身的な免疫拒絶による症状はなかった。局所的にはリンパ球浸潤は強くなかったが、線維芽細胞の増殖が見られ、移植組織はごく限られて存在した。組織検索により移植組織と考えられる構造を見出した。さらにヒトに特有な抗体で免疫染色を行うと、染色される細胞が存在した (図6) ⁴。

以上このプロジェクトでは、予定した研究プランをほぼ達成し、最終目標であるトランスレイショナルリサーチにつながる事ができた。



引用文献

- 1.Sasaki K et al.: Hepatocyte differentiation from human ES cells using the simple embryoid body formation method and the staged-additional cocktail. *ScientificWorld Journal*. 9:884-890,2009.
- 2.Tomotsune D et al.: Enrichment of Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatocyte-Like Cells by Ammonia T, Sasaki K. *Treatment. PLoS One*. 2016 Sep 15;11(9):e0162693.
- 3.Jindal A et al. : Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol*. doi: 10.3350/cmh.2019.0015.
4. 佐々木克典：サルを用いた再生医療の一考察 第30回医薬品研究におけるサル類研究会（松本），2017（招待講演）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計66件）

- 1.Hirashima K, Yue F, Kobayashi M, Uchida Y, Nakamura S, Tomotsune D, Matsumoto K, TakizawaShirasawa S, Yokoyama T, Kanno H, Sasaki K.: Cell biological profiling of reprogrammed cancer stem cell-like colon cancer cells maintained in culture. *Cell Tissue Res* 375:697-707, 2019. doi: 10.1007/s00441-018-2933-8. (査読有)
- 2.Genova E, Pelin M, Sasaki K, Yue F, Lanzi G, Masneri S, Ventura A, Stocco G, Decorti G.:Induced Pluripotent Stem Cells as a Model for Therapy Personalization of Pediatric Patients: Disease Modeling and Drug Adverse Effects Prevention. *Curr Med Chem* 25:2826-2839,2018. doi: 10.2174/0929867324666170804150131. (査読有)
- 3.Hirashima K, Yue F, Tomotsune D, Sasaki K.: Earlobe-like peritoneal appendage near the angle of His: a useful landmark for demarcating the lateral margin of the gastric cardia. *Anat Sci Int*. 93:82-87, 2018.doi:10.1007/s12565-016-0374-6. (査読有)
- 4.Sakai S, Tomotsune D, Hirashima K, Takizawa S,Yokoyama T, Yue F, Tani R, Matsumoto K, Sasaki K.: Simulation of Embryonic Environments Produced by the Effect of Estradiol on Induced Pluripotent Stem Cells. *J Regen Med* 7:1.2018 doi: 10.4172/2325-9620.1000144. (査読有)
- 5.Joshita S, Ichikawa Y, Umemura T, Usami Y, Sugiura A, Shibata S, Yamazaki T, Fujimori N, Komatsu M, Matsumoto A, Igarashi K, Ota M, Tanaka E.: Serum autotaxin is a useful liver fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 48:275-285,2018. doi: 10.1111/hepr.12997. (査読有)
- 6.Yamazaki T, Joshita S, Umemura T, Usami Y, Sugiura A, Fujimori N, Kimura T, Matsumoto A, Igarashi K, Ota M, Tanaka E.: Changes in serum levels of autotaxin with direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *PLoS One*. 13:e0195632,2018. doi: 10.1371/journal.pone.0195632. (査読有)
- 7.Yue F, Hirashima K, Tomotsune D, Takizawa-Shirasawa S, Yokoyama T, Sasaki K.: Reprogramming of retinoblastoma cancer cells into cancer stem cells. *BiochemBiophysResCommun* 482:549-555, 2017. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.072. (査読有)
- 8.Hirashima K, Yue F, Tomotsune D, Sasaki K.: Cardiac portion of the stomach: a deep region within the abdomen. *Abdomen* 4:e1550,2017.doi:10.14800/Abdomen1550. (査読有)
- 9.Nakamura S, Takizawa-Shirasawa S, Yokoyama T, Tomotsune D, Sasaki K.: Simple Isolation of Pancreatic Progenitor Cells from Human Induced Pluripotent Stem Cells Using the ALDEFLUOR. *Stem Cell Adv Res Ther*.: CRT-111 2017 (Jan.17) doi: 11.29011/SCRT-111.00001. (査読有)
- 10.Endo M, Oikawa T, Hoshino T, Hatori T, Matsumoto T, Hanawa T.: The 13C-butyrate breath test is a novel noninvasive screening tool for the anti-inflammatory activity of Kampo medicines. *Kampo Med* 4: 46-50, 2017. (査読有)
- 11.Kimura T, Kobayashi A, Tanaka N, Sano K, Komatsu M, Fujimori N, Yamazaki T, Shibata S, Ichikawa Y, Joshita S, Umemura T, Matsumoto A, Horiuchi A, Mori H, Wada S, Kiyosawa K, Miyagawa SI, Tanaka E.: Clinicopathological characteristics of non-B non-C hepatocellular carcinoma without past hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 47:405-418, 2017. doi: 10.1111/hepr.12762. (査読有)
- 12.Yamazaki T, Joshita S, Umemura T, Usami Y, Sugiura A, Fujimori N, Shibata S, Ichikawa Y, Komatsu M, Matsumoto A, Igarashi K, Tanaka E.: Association of Serum Autotaxin Levels with Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Sci Rep* 7:46705, 2017. doi: 10.1038/srep46705. (査読有)
- 13.Tomotsune D, Hirashima K, Fujii M, Yue F, Matsumoto K, Takizawa-Shirasawa S,

Yokoyama T, Sasaki K.: Enrichment of Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatocyte-Like Cells by Ammonia Treatment. PLoS One. 11:e0162693,2016. doi: 10.1371/journal.pone.0162693. (査読有)

14.Mori KI, Matsumoto A, Maki N, Ichikawa Y, Tanaka E, Yagi S.: Production of infectious HCV genotype 1b virus in cell culture using a novel Set of adaptive mutations. BMC Microbiol. 16:224, 2016. doi: 10.1186/s12866-016-0846-9. (査読有)

15.Shibata S, Umemura T, Komatsu M, Tanaka E: Severe hepatotoxicity associated with asunaprevir and daclatasvir in chronic hepatitis C. Hepatology 63:2063-2064,2016. doi: 10.1002/hep.28113. (査読有)

16.Takahashi Y, Tomotsune D, Takizawa S, Yue F, Nagai M, Yokoyama T, Hirashima K, Sasaki K.: New model for cardiomyocyte sheet transplantation using a virus-cell fusion technique. World J Stem Cells 7:883-893, 2015. doi: 10.4252/wjsc.v7.i5.883. (査読有)

17.Seguchi S, Yue F, Asanuma K, Sasaki K.: Experimental splenosis in the liver and lung spread through the vasculature. Cell Tissue Res 360:287-296,2015. doi: 10.1007/s00441-014-2097-0. (査読有)

18.Sekiguchi T, Umemura T, Fujimori N, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Tanaka E, Ota M.: Serum cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and poor prognosis in primary biliary cirrhosis. PLoS One 10:e0131658, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0131658. (査読有)

19.Kamijo N, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E: Mutations of pre-core and basal core promoter before and after hepatitis B e antigen seroconversion. World J Gastroenterol 21:541-548,2015. doi:10.3748/wjg.v21.i2.541. (査読有)

[学会発表] (計 76 件)

1. Yokoyama T, Takizawa-Shirasawa S, Fujimoto S, Yoshitome A, Hirashima K, Yue F, Tomotsune D, Sasaki K. PROLIFERATION CONTROL CULTURE OF HUMAN ES/IPS CELLS. ISSCR2018 Annual Meeting, 2018 (国際学会)

2. 田中榮司: B型肝炎～HBs抗原陰性化を目指した治療戦略～ HBs抗原陰性化を目指して第54回日本肝臓学会総会,2018 (招待講演)

3. Takizawa-Shirasawa S, Fujimoto S, Hirashima K, Nakamura S, Yue F, Yoshitome A, Yokoyama T, Tomotsune D, Sasaki K. ESTABLISHMENT OF NOVEL HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS CULTIVATION METHODS.

The 15th ISSCR2017 Annual Meeting, 2017 (国際学会)

4. Joshita Satoru, Umemura Takeji, Matsumoto Akihiro, Yoshizawa Kaname, Ota Masao, Tanaka Eiji: IL33/ST2 PATHWAY INVOLVEMENT IN THE PATHOGENESIS AND DISEASE PROGRESSION OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS.

DDW2017, 2017 (国際学会)

5. 佐々木克典: 脾臓の再生

リンパ懇話会 第122回 日本解剖学会総会・全国学術集会サテライト, 2017 (招待講演)

6. Tomotsune D, Mogi A, Yue F, Matsushima A, Sakai Y, TakizawaShirasawa S, Yokoyama T, Takashimizu H, Yoshitome A, Nakamura S, Sakai S, Hirashima K, Fujita D, Sasaki K. ANALYSIS AND COMPARISON OF EMBRYOID BODY FORMATION FROM HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS.

The 13th ISSCR Annual Meeting, 2015 (国際学会)

7. 田中榮司: B型肝炎の治療戦略 up-to-date
第101回 日本消化器病学会総会、2015 (招待講演)

[図書] (計 12 件)

田中榮司: ウイルス性肝炎の併発ないしキャリアに対する免疫制御療法; 山岡邦宏, 五野貴久, 三森経世, 桑名 正隆(編); リウマチ・膠原病診療ハイグレード リウマチ・膠原病の合併症や諸問題を解く 456(171-180)、文光堂、2016

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 友常大八郎 ローマ字氏名: Tomotune Daihachiro

所属研究機関名: 信州大学 部局名: 学術研究院医学系 職名: 助教 研究者番号: 80283802

研究分担者氏名: 岳鳳鳴 ローマ字氏名: Gaku Houmei(Yue Fengming)

所属研究機関名: 信州大学 部局名: 学術研究院医学系 職名: 助教 研究者番号: 20532865

研究分担者氏名: 田中榮司 ローマ字氏名: Tanaka Eiji

所属研究機関名: 信州大学 部局名: 学術研究院医学系 職名: 教授 研究者番号: 50163506

研究分担者氏名: 松本司 ローマ字氏名: Matsumoto Tukasa

所属研究機関名: いわき明星大学 部局名: 薬学部 職名: 教授 研究者番号: 00173906

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 平島寛司 ローマ字氏名: Hirashima Kanji、

研究協力者氏名: 横山忠幸 ローマ字氏名: Yokoyama Tadayuki、

研究協力者氏名: 滝澤(旧:白澤) 佐希子 ローマ字氏名: Takizawa(Shirasawa) Sakiko、

研究協力者氏名: 松嶋全人 ローマ字氏名: Matsushima Yoshito、

研究協力者氏名: 坂井友美 ローマ字氏名: Sakai Tomomi、

研究協力者氏名: 磯野邦夫 ローマ字氏名: Isono Kunio、

研究協力者氏名: 岡田和之 ローマ字氏名: Okada Kazuyuki、

研究協力者氏名: 関あずさ ローマ字氏名: Seki Azusa