

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究(A)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18209016
 研究課題名（和文） ケモカインによるCTL誘導・維持免疫プラットフォームの形成制御機序の解析
 研究課題名（英文） Analysis of generation and control mechanism of CD8+ T cells by chemokines
 研究代表者
 松島 綱治 (MATSUSHIMA KOUJI)
 東京大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：50222427

研究成果の概要：

T細胞受容体トランスジェニックマウス細胞を用いて反復感染応答におけるCTL細胞群の消長を検討した。ある抗原特異的CTL集団に着目した場合、メモリー期のみならず、エフェクター期から、抗原経験回数が異なるCTL群が、生体内で異なる分布を示している、個体レベルでは抗原特異的CTL集団の維持に働いていることを明らかにした。また、Naïve CD8陽性T細胞、一次メモリー、二次メモリーCTLに発現している転写産物（タグ）を解析した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	15,600,000	4,680,000	20,280,000
2007年度	14,600,000	4,380,000	18,980,000
2008年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
年度			
年度			
総計	37,500,000	11,250,000	48,750,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：ケモカイン、CTL、免疫記憶、免疫応答の場、次世代DNAシーケンサー、トランスクリプトーム解析、Myeloid derived suppressor cells、マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

急性ウイルス感染症において抗原特異的CD8+T細胞(CTL)応答は、時間に主軸をおくと大きく分けてNaïve Priming & Expansion Recruitment Effector Contraction Memory というステージを経過する。Priming期において、樹状細胞がリンパ節傍皮質領域へ遊走し、各種免疫担当細胞と複雑に相互作用する中でCTL応答要素の多くがプログラムされる。研究代表者らは、これまで主にHSV-1感染モデルにおいて所属リ

ンパ節でのCTL誘導に至るPriming期について解析を行い(JEM,2005)、炎症時の各種樹状細胞およびT細胞亜集団のリンパ節遊走の解明に貢献してきた。しかしリンパ節遊走後の各細胞群の相互作用の意義および動態制御の詳細は未だ明らかでない。例えばPriming期にかかわる主な未解決問題として、所属リンパ節でCTL誘導をもたらすCD8+DCsの起源、この細胞への組織由来DCsからの抗原受け渡し、CD4Th細胞や抑制性T細胞(Treg)がどのようなクラスターを形成してCTL応答

を制御しているか、などが挙げられよう。Priming 期に CD4 T 細胞を欠損させる実験から CD4 Th 細胞は当該一次応答での増殖には必要ではなく、抗原再刺激時に増殖できる質の高い CTL メモリー誘導に関与することが報告されているが、その CD4 Th help to CD8+ T cell の場ならびに分子基盤は不明である。

同一抗原を含有する反復感染(二次感染)においては Memory CTL が二次 Priming されてメモリー応答が生じるが、このメモリー応答は Naïve CD8 T 細胞が一次 Priming を受けて形成するプライマリー応答と比べて、より早期に強力に分裂を開始することで個体防御を達成する(免疫記憶の本質)。この分裂増殖の差異は、主として Memory CTL 側のエピジェネティックな変化によるとされているが、リンパ節における一次 Priming と二次 Priming にどのような違いが存在するかは不明である。またメモリー応答では、侵入抗原量と既に存在する抗原特異的 CTL のバランス比にあわせ、高抗原量の場合、二次感染メモリー応答中に TCR spreading を伴う Naïve CD8 T 細胞を動員するシステムが存在するが、その詳細な調節機序は分かっていない。さらに、CTL は Priming & Expansion の後、抗原発現組織へ浸潤するが、ケモカインによる浸潤調節機序は未だ明確には解明されていない。

Memory 期に注目すれば、ケモカイン受容体 CCR7 発現有無による Central Memory T (CCR7 陽性、TCM)や Effector Memory T (CCR7 陰性、TEM)の分類に加えて、近年は Memory CTL 前駆細胞として IL-7R (CD127)や CD8 陽性 Memory CTL の存在が指摘され、Memory CTL サブセットをどのように理解すべきか混沌としている。CD8 陽性 T 細胞が各ステージでどのような epigenetical signature を有しているかを明らかにする必要がある。最後にリンパ節に視点を戻すと、いずれのステージにおいても白血球サブセットの相互作用の場を提供するニッチとしての間質細胞の役割も十分確立されていない。

2. 研究の目的

そこで本研究課題では、上述の未解決問題について免疫プラットフォーム形成機序という視点で白血球動態のケモカイン・ケモカインセレプターシステムによる制御を中心に明らかにし、可視化することを目的とする。具体的に研究期間内に以下の項目を明らかにする。

(1) CTL Priming 期

DCs-T サブセット細胞相互作用、

CD4 Th および Treg による制御、リンパ節間質細胞の役割、について免疫組織学的、time-lapse での可視化、in vitro での再構成実験を含めた各細胞サブセットの役割の分子レベルでの解明、から の結果をもとに、

一次 Priming と二次 Priming の比較、二次感染時におけるプライマリー応答誘導機序を解析し、ケモカインによる抗原特異的 CTL の誘導およびメモリー応答の制御を明らかにする。

(2) Recruitment 期

抗原発現組織への Effector CTL のケモカインによる浸潤機序の解明。

(3) Memory 期

Memory T 細胞の二次リンパ組織における貯留と維持に関するケモカイン作用の解明(メモリーニッシュの解明)。種々の Memory CTL サブセットを、私達が最近開発した 5'-end SAGE 法(Nature Biotechnology, 2004)を用いて epigenetical signature を確立する。

3. 研究の方法

(1) ケモカインによる CTL Priming の制御

抗原特異的 CTL 応答は、組織由来 DCs がリンパ節傍皮質領域へ遊走し、各種免疫担当細胞と複雑に相互作用する " Priming " の過程でその多くがプログラムされる。これまで急性ウイルス感染モデル (Herpes simplex virus-1(HSV-1)の皮下感染モデル) を用いて所属リンパ節における DC サブセット間相互作用を in situ レベルで解析してきた技術を基に、1) リンパ節内における組織由来 DCs から CD8 +リンパ節 DCs への抗原 passage の場、2) CD4Th 細胞および Foxp3+CD25+ 抑制性 CD4 T 細胞による抗原特異的 CTL 誘導の場の制御、3) 白血球サブセットの相互作用の場を提供するニッチとしての間質細胞の役割、4) ケモカインによる CTL Priming の場の制御、について従来の免疫組織染色および蛍光実体顕微鏡、二光子レーザー顕微鏡による in vivo 解析、さらにはリンパ節由来ストローマ細胞を用いたリンパ節 stromal cell niche 再構築実験により解明する予定である。

ケモカインによるウイルス感染所属リンパ節における組織由来 DCs から CD8 +DCs への抗原 passage の場の制御

HSV-1 を蛍光粒子とともにマウス後肢に皮下接種し、急性ウイルス感染時に組織由来 DCs (Langerin+CD11c+ cells) が所属リンパ節 (膝下リンパ節) に遊走した後、どのようにリンパ節内を移動し、CD8 +DCs と相互作用、CTL の Priming (CD8T 細胞の増殖を BrdU で検出) を誘導するか、蛍光組織多

重染色、蛍光実体顕微鏡、二光子レーザー顕微鏡およびフローサイトメトリーを用いて経時的に解析する。また、リンパ節 stromal cell が発現する SLC/CCL21 または CD8⁺DCs が産生する ELC/CCL19 と組織由来 DCs が発現する CCR7 を介して組織由来 DCs-CD8⁺DC 間相互作用が誘導されることが考えられるので、抗 CCL19 または抗 CCL21 中和抗体投与時の組織由来 DCs のリンパ節内における移動・分布様式、CD8⁺DCs との相互作用、および CTL 応答に与える影響 (in vitro および in vivo CTL assay により評価) を解析する。CCR7 ligand - CCR7 以外のケモカイン-ケモカインレセプターの関与が示唆された場合は、リンパ節に遊走した組織由来樹状細胞におけるケモカインレセプター発現パターンおよび炎症に伴い stromal cell に誘導されるケモカインを RT-PCR, 免疫組織染色、in vitro 遊走試験により詳細に解析する。

抗原特異的 CD4Th 細胞および Foxp3⁺CD25⁺抑制性 CD4 T細胞による抗原特異的 CTL 誘導制御の場および stromal cell 由来ケモカインによる制御の解析

Vaccinia-OVA 皮下接種モデルおよび OVA 特異的 TCR トランスジェニックマウスを用いて、樹状細胞を介する抗原特異的 CD4 Th 細胞、Foxp3⁺CD25⁺抑制性 CD4 T細胞による抗原特異的 CTL Priming 制御の場、およびケモカインによる制御を解析する。MHC Class I および ClassII 拘束性 OVA 特異的 TCR トランスジェニックマウス OT-I、OT-II 由来 CD8 T 細胞、CD4⁺Th 細胞、Foxp3⁺CD25⁺抑制性 CD4 T細胞を別々の蛍光色素により蛍光標識後、レシピエントマウスに養子移入し、Vaccinia-OVA、Vaccinia-OVA (Class I epitope のみ)または Vaccinia-control を後肢に皮下接種する。膝下リンパ節における OT-I CD8 T 細胞 Priming において、抗原特異的 CD4 ヘルプおよび Foxp3⁺CD25⁺抑制性 CD4 T細胞による免疫抑制の場、および DCs-T サブセット間相互作用の場を蛍光組織多重染色、蛍光実体顕微鏡および二光子レーザー顕微鏡を用いて経時的に解析する。また、これらの T 細胞サブセット間および DCs-T サブセット間相互作用を制御すると考えられる、CCL19 および/または CCL21 を中和抗体により阻害した場合に、抗原特異的 CTL 誘導および Memory 形成(感染 80 日における OT-I CD8 T細胞数、IFN γ /TNF の産生能、メモリー応答への反応性)がどのように修飾されるか解析する。

C57BL/6 リンパ節より調整した stromal cell line (Lineage⁻, CD44⁺, VCAM-1⁺,

ER-TR-7+) および 3 次元培養用 collagen sponge を用いてリンパ節 stromal cell niche 再構築を行う。CCL21/SLC および CXCL14/SDF-1 等の stromal cell 由来ケモカインに対する siRNA, 中和抗体を用いて、stromal cell 由来ケモカインによる組織由来 DCs - CD8⁺DCs 間相互作用の制御を in vitro で解析する。

Memory 形成に重要である、Priming 時の CD4 T 細胞による Licensing を可視化する。樹状細胞のペプチドパルスの組み合わせにより CD8 T 細胞を単独で刺激する Priming、CD8 T 細胞と CD4 T 細胞を同一の樹状細胞で刺激する Priming、CD8 T 細胞と CD4 T 細胞を別々の樹状細胞で刺激する Priming の場を作り出し、Memory 形成における樹状細胞、抗原特異的 CD4 T 細胞、CD8 T 細胞間の相互作用の意義および分子機序を検討する。

二次感染における CTL 二次応答の誘導制御 (Memory Priming 機序の可視化)

Naive T 細胞 (プライマリー応答) と Memory T 細胞 (メモリー応答) の違いは、抗原刺激後 Memory T 細胞が Naive T 細胞に比べてより早期に強力に分裂開始することであり、主に Naive から Memory へ T 細胞分化が起きる際のエピジェネティックな変化によるとされている。しかしリンパ節における Priming に関して、一次 Priming と二次 Priming との差異については明らかになっていない。私達は、メモリー応答の早期かつ強力な分裂能を担保するためにエピジェネティックな変化に加えて、Memory T 細胞が Naive T 細胞と比べて、より短時間で効率的に Priming されるように、生体内動態および抗原提示細胞との相互作用等に関して空間的な優位性を有する可能性があると考えた。これらの可能性を検討するため、抗原特異的 CTL 応答における一次 Priming と二次 Priming の相違を、リンパ節内動態および各種免疫担当細胞間の相互作用の観点から解析し、二次 Priming の優位性(高い即応性と分裂能力)をケモカイン制御から明らかにしたい。

OT-I マウスから Naive CD8 T 細胞および OVA で免疫して得た CD44^{hi} Memory CD8 T 細胞を調整する。Naive CD8 T 細胞および Memory CD8 T 細胞を蛍光色素で標識後、別々にレシピエントマウスに養子移入し、次いで OVA-DC または Vaccinia-OVA を皮下接種する。所属リンパ節内における Naive もしくは Memory のリンパ節内動態および各種免疫担当細胞の細胞間相互作用を蛍光実体顕微鏡、二光子レーザー顕微鏡および蛍光免疫組織染色を用いて比較する。Priming に必要とするケモカインおよび共刺激因子の相

達について、CCR5 や CXCR3 などの遺伝子改変マウスや抗体ブロッキングの併用も行い、Memory CTL の二次 Priming が、Naive CTL の一次 Priming と本質的な差がないか解析する。移入する OT-I 細胞を CFSE でラベルするか Priming 時に BrdU 取りこみを併用して解析し、特定のケモカイン・ケモカインレセプターを阻止したときの CTL 分裂程度の増減を測定する。

二次感染における CTL メモリー応答の制御(プライマリー応答の動員調節機序解明)

同一抗原を含有する反復感染(二次感染)において、既に存在する抗原特異的 Memory CTL が二次 Priming を受けてメモリー応答の主体を形成するが、同時点で個体内に存在する抗原特異的 Naive CD8T 細胞が一次 Priming によりプライマリー応答もおこす。その結果二次感染における抗原特異的 CTL 応答は、メモリー応答とプライマリー応答の総和で構成される。私達は、二次感染応答において既存 Memory CTL によるメモリー応答が減少すると、不足分を補充するかのようによりプライマリー応答が急速に動員される現象を認めており、二次感染において同一抗原に対する抗原特異的な Memory CD8 T と Naive CD8 T 細胞が競合と補完状態にあることを見いだしている。メモリー応答時の Priming 制御機序を、Memory と Naive 間の空間および細胞間相互作用の競合という観点から解析し、所属リンパ節における抗原特異的 CTL のケモカインによる応答動員調節機構について明らかにしたい。方法は平成 18 年度に準じて行い、Naive OT-I と Memory OT-I を種々の比率で混合して養子移入した後、抗原刺激を加え、Naive OT-I と Memory OT-I のリンパ節内動態および各種免疫担当細胞の細胞間相互作用を、特に競合と補完の視点から、解析する。

(2) ケモカインによる抗原特異的 CTL の組織浸潤の制御機構の解明

リンパ節における Priming & Expansion を経て Effector 期に入った CTL は血行性に抗原発現組織へ浸潤し、感染症に対しては強力な生体防御、自己抗原に対しては臓器障害を誘導するが、いまだに臓器特異的または疾患特異的な CTL 組織浸潤のルート、および微小環境に発現するケモカインによる制御は確立していない。そこで本研究では、Vaccinia virus 皮下感染モデル、Adeno virus 誘導肝炎モデル、3LL 腫瘍皮下接種モデルを用いて、CTL の組織浸潤を解剖学的な観点からリアルタイムに解析する。

1) 個体内 Priming 後の浸潤を観察する目的で、GFP トランスジェニック OT-I Naive

CD8 T 細胞を養子移入したレシピエントマウスに Vaccinia-OVA または Vaccinia-control を皮下接種する。2) Effector CTL の局所浸潤により焦点をあてて解析する目的で、OT-I マウスを OVA ペプチドで免疫し、得られた OVA 特異的 Effector CTL (CD8+, CD44hi, CD62Llo) を蛍光標識した後、Vaccinia-OVA または Vaccinia-control を皮下接種したレシピエントマウスに養子移入する。両実験において感染局所における GFP もしくは蛍光色素陽性細胞の浸潤を蛍光実体顕微鏡、二光子レーザー顕微鏡、蛍光免疫組織染色により経時的に解析する。特に、CTL 血管外遊走の場、および血管外遊走後の炎症局所への移動・分布様式を詳細に検討する。Vaccinia-OVA および Vaccinia-control 感染レシピエントを比較する事により、CTL 組織浸潤における抗原特異性を検討、移入細胞を PTx (百日咳毒素) 処理する事により、ケモカインをはじめとする GPCR の関与を検討、さらに KO マウス、中和抗体、低分子アンタゴニストを用いてケモカイン・接着因子の関与を検討する。また Adeno-OVA、3LL-OVA を用いて同様の実験を行い、抗原特異的 CTL の肝臓浸潤、腫瘍浸潤を解析する。

(3) 5'-SAGE 法を用いた抗原特異的 CTL の epigenetical signature の確立

5'-SAGE 法による包括的遺伝子発現検索と転写開始点の同定: 5'-SAGE 法により幾つかの細胞について転写開始点及び発現量について検討しエピジェネティック作用との関連性を検討する。OVA をモデル抗原として、polyclonal な Memory および TCR Tg (OT-I) 実験系で、Naive CD8 陽性 T 細胞 (CD44low)、TEM (CD44high, CD62low, CCR7-), TCM (CD44high, CD62high, CCR7+) を単離し、ライブラリーを作製後、数万の転写産物 (タグ) を解析する。転写開始点と mRNA の splicing form の関連については現在まで報告されている EST などの情報と照らし合わせ両者の関連性を見出す。得られたデータを確認する目的で RT-PCR, Northern blotting, 定量的 PCR を行う。

ii) 5' RACE 法による alternative splicing の確認: 5' SAGE 法の 5' 側のタグと mRNA alternative splicing の関連性を確認する目的でキャッピングした cDNA を目的の遺伝子の 3' 側のプライマーとキャッピング配列に含まれる 5' 側のプライマーを用いて PCR をし、その後 TA cloning によりシーケンスを行う。

4. 研究成果

(1) 抗原特異的メモリーCTLの反復感染応答における維持機構

T細胞受容体トランスジェニックマウス細胞(OT-1)を用いて同一感染因子(LM-OVA)の反復感染応答におけるCTL細胞群の消長を検討した。一次メモリーではCD62LhiCCR7hiのいわゆるセントラルメモリー(TCM)様であり、二次および三次メモリーではCD62LloCCR7loのエフェクターメモリー(TEM)様であった。またその他のCTL表面マーカーであるCD127やKLRG-1、IFN γ とTNFとIL-2を指標にしたサイトカイン産生能などと組み合わせて判断しても、一次メモリーはTCM、二次メモリー以降はTEM指向が強かった。一度樹立されたメモリーCTLは感染応答を経るに従いTCM様からTEM様へと変遷し、異なる抗原経験回数メモリーCTLが異なった個体内組織分布をとりうることを明らかにした。

(2) 5'-SAGE法を用いた抗原特異的CTLのepigenetical signatureの確立

5'-SAGE法により幾つかの細胞種について転写開始点及び発現量について検討しエピジェネティック作用との関連性を検討する。具体的には、OVAをモデル抗原として、TCR Tg(OT-1)実験系で、Naive CD8陽性T細胞(CD44low)、一次メモリー、二次メモリーを単離し、ライブラリーを作製後、数万の転写産物(タグ)を解析した。次世代DNAシーケンサーを用いた5'端トランスクリプトーム解析について論文発表を行った。

(3) ケモカインによるCD11b+Gr-1+ "Myeloid derived suppressor cells" の担癌宿主内動態制御

マウス皮下腫瘍モデルで誘導される腫瘍浸潤MDSCsは、主に骨髄由来炎症性マクロファージと好中球から構成される事を明らかにした。これらの細胞は末梢組織での増殖応答は示さず、またマクロファージのターンオーバーは好中球より速いものであった。ケモカイン受容体CCR2欠損マウスでは、腫瘍浸潤細胞の構成がマクロファージ優位から好中球優位へと変化し、その一因として腫瘍局所におけるCXCL2およびG-CSFの過剰産生が示唆された。一方でこれらCCR2欠損マウスではエフェクターT細胞の誘導増強および腫瘍増殖の抑制を認めなかったことから、CCR2を標的としてMDSCsの腫瘍浸潤を制御するのみでは治療効果を得るのに十分ではないことが示唆された。

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12件)

(1) High-resolution analysis of the 5' end transcriptome using a next generation DNA sequencer.

Hashimoto S, Qu W, Ahsan B, Ogoshi K, Sasaki A, Nakatani Y, Lee Y, Ogawa M, Ametani A, Suzuki Y, Sugano S, Lee CC, Nutter RC, Morishita S, Matsushima K. PLoS ONE. 2009;4(1):e4108. 査読あり

(2) Chromatin associated periodicity in genetic variation downstream of transcriptional start sites.

Sasaki S, Mello CC, Shimada A, Nakatani Y, Hashimoto S, Ogawa M, Matsushima K, Gu SG, Kasahara M, Ahsan B, Sasaki A, Saito T, Suzuki Y, Sugano S, Kohara Y, Takeda H, Fire A, Morishita S. Science. 2009 Jan 16;323(5912):401-4 査読あり

(3) SAGE application in hematological research.

Hashimoto S, Matsushima K. Curr Pharm Biotechnol. 2008 Oct;9(5):383-91 査読あり

(4) Visualization of the molecular dynamics of lipopolysaccharide on the plasma membrane of murine macrophages by total internal reflection fluorescence microscopy.

Shawkat S, Karima R, Tojo T, Tadakuma H, Saitoh S, Akashi-Takamura S, Miyake K, Funatsu T, Matsushima K. J Biol Chem. 2008 Aug 22;283(34):22962-71 査読あり

(5) Chemokine mediated rapid turnover of myeloid derived suppressor cells in tumor bearing mice.

Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, Shimaoka T, Talmadge JE, Abe J, Shono Y, Kitabatake M, Kakimi K, Mukaida N, Matsushima K. Blood. 2008 Jun 15;111(12):5457-66 査読あり

(6) CCR7 mediates the migration of Foxp3+ regulatory T cells to the paracortical areas of peripheral lymph nodes through high endothelial venules.

Ueha S, Yoneyama H, Hontsu S, Kurachi M, Kitabatake M, Abe J, Yoshie O, Shibayama S, Sugiyama T, Matsushima K. J Leukoc Biol. 2007 Nov;82(5):1230 査読あり

(7)The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution.

Kasahara M, Naruse K, Sasaki S, Nakatani Y, Qu W, Ahsan B, Yamada T, Nagayasu Y, Doi K, Kasai Y, Jindo T, Kobayashi D, Shimada A, Toyoda A, Kuroki Y, Fujiyama A, Sasaki T, Shimizu A, Asakawa S, Shimizu N, Hashimoto S, Yang J, Lee Y, Matsushima K, Sugano S, Sakaizumi M, Narita T, Ohishi K, Haga S, Ohta F, Nomoto H, Nogata K, Morishita T, Endo T, Shin-I T, Takeda H, Morishita S, Kohara Y.
Nature. 2007 Jun 7;447(7145):714-9 査読あり

(8)Maintenance of memory CD8+ T cell diversity and proliferative potential by a primary response upon re-challenge.

Kurachi M, Kakimi K, Ueha S, Matsushima K.
Int Immunol. 2007 Jan;19(1):105-15 査読あり

〔学会発表〕(計 14 件)

(1)Kurachi M, Kakimi K, Ueha S, Suenaga F, Abe J, Matsushima K. Primary Memory CTL preferentially accumulate in lymph nodes. 2009/02/10 Keystone Symposia. Immunologic Memory and Host Defense (Keystone, Colorado)

(2)倉知慎、垣見和宏、上羽悟史、末永文子、阿部淳、松島綱治, Primary memory CTL preferentially accumulate in secondary lymphoid organs, 2008/12/2, 第 38 回日本免疫学会総会・学術総会, 京都(国立京都国際会館)

(3) 上羽悟史, Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice, 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008 年 12 月 2 日, 京都市左京区・国立京都国際会館

(4) 上羽悟史, Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice, 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日, 名古屋市熱田区・名古屋国際会議場,

〔図書〕(計 3 件)

(1)上羽悟史、松島綱治、ケモカインによる制御性 T 細胞と骨髄系抑制性細胞の担癌宿主内動態制御、Minophargen Medical Review, 2009 年 第 54 巻 1 号, 1-12

(2)倉知慎、垣見和宏、上羽悟史、松島綱治「エフェクター CD8+T 細胞とメモリー CD8+T 細胞のバランス決定要因」月刊 臨床免疫・アレルギー科(科学評論社) 2008 年 Vol.49(5),pp533-539

6. 研究組織

(1)研究代表者

松島 綱治 (MATSUSHIMA KOUJI)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50222427

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

橋本 真一 (HASHIMOTO SHINICHI)
東京大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：00313099

垣見 和宏 (KAKIMI KAZUHIRO)
東京大学・医学部附属病院・客員准教授
研究者番号：80273358

倉知 慎 (KURACHI MAKOTO)
東京大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：00396722

島岡 猛士 (SHIMAOKA TAKESHI)
東京大学・大学院医学系研究科・特任助教
研究者番号：90422279

(4)研究協力者

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