

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2010～2014

課題番号：22229004

研究課題名(和文)新たに発見した"ナチュラルヘルパー細胞"の機能解明

研究課題名(英文)Functional Analysis of Newly Identified "Natural Helper"Cells

研究代表者

小安 重夫(Koyasu, Shigeo)

独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・センター長

研究者番号：90153684

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 166,800,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らが発見したナチュラルヘルパー(NH)細胞が、寄生虫(鉤虫)感染時に好酸球増多や胚細胞からのムチン産生を介して感染防御に機能すること、喘息などのアレルギー性炎症においては同じ反応が炎症を亢進させる増悪因子であることを明らかにした。また、喘息におけるステロイド抵抗性にNH細胞が関わること、このときに上皮細胞由来のサイトカインTSLPの受容体下流で機能するStat5を阻害することでステロイド抵抗性を解除できることを明らかにした。また、NH細胞の分化についても検討し、この細胞がリンパ球の共通前駆細胞からNotchとIL-7のシグナルによって分化することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Natural helper (NH) cells newly discovered by the principal investigator produce large amounts of type 2 cytokines such as IL-5 and IL-13. NH cells play a pivotal role in the protection against helminth infection by IL-5-dependent eosinophilia and IL-13-dependent goblet cell hyperplasia. NH cells are also involved in the pathophysiology of allergic inflammation such as asthma. Epithelia-derived cytokine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) induces steroid resistance in lung inflammation through activation of NH cells that become resistant to steroid treatment. We found that inhibition of Stat5 downstream of TSLP receptor was able to cancel steroid resistance. We also examined in this study the differentiation pathway of NH cells and showed that common lymphoid progenitor cells differentiated to NH cells by actions of IL-7 and Notch signals.

研究分野：医歯薬学

キーワード：自然リンパ球 IL-5 IL-13 寄生虫 アレルギー性炎症 ステロイド抵抗性 Notch IL-7

1. 研究開始当初の背景

リンパ球でありながら抗原受容体を持たないリンパ球を自然リンパ球と総称する。古典的な自然リンパ球であるナチュラルキラー(NK)細胞、胎児期にリンパ組織を形成するために重要なリンパ組織誘導細胞(LTi細胞)に加え、近年の研究からTh1、Th2、Th17細胞の対応する自然リンパ球が同定された(引用文献1)。この中で、2型サイトカインを高発現するナチュラルヘルパー(NH)細胞(現在では類似の細胞を総称してILC2と呼ぶがここでは応募時の名称であるNH細胞と呼ぶ)を発見したのは我々であり、我々はNH細胞を脂肪組織中から発見した(引用文献2)。腸間膜を始めとする脂肪組織には、皮膜を持たずに脂肪細胞と直接接するリンパ球集積が存在し、我々はこれをfat-associated lymphoid cluster (FALC)と名づけた(引用文献2)。免疫組織染色からNH細胞はFALC中のリンパ球の半分近くを占めることが明らかになっている。NH細胞の分化はIL-7に依存しており、IL-7欠損マウスやIL-7受容体のサブユニットでもある共通 γ 鎖(γ_c)の欠損マウスにはNH細胞が存在しない。

NH細胞は恒常的にIL-5、IL-6、IL-13を産生し、B細胞からのIgAの分泌や、自然抗体を産生するB1細胞の増殖に機能している。さらにIL-33やIL-2とIL-25の組み合わせにより、大量のIL-5やIL-13を始めとする2型サイトカインを産生する。寄生虫感染時にも大量の2型サイトカインを産生することで、腸管における胚細胞の過形成を誘導する。これらの事実から、NH細胞は寄生虫感染時の初期に機能する寄生虫感染に対する自然免疫系を担う重要な細胞であることが示唆された。さらに寄生虫感染時に誘導される反応はアレルギー性炎症反応と極めて類似することから、NH細胞がアレルギー性に関わることも想像された。これらの多くの疑問に答えるべく本研究を企画した。

2. 研究の目的

NH細胞は脂肪組織中に最も多く存在するが、その後の研究から、肺、肝臓、腸管粘膜固有層、皮膚、骨髄などの様々な組織にもNH細胞が存在することが明らかになった。T細胞やB細胞などのリンパ球は胎児肝や成体骨髄の造血幹細胞に由来し、さらにリンパ球に共通の前駆細胞から分化することが報告されている。ではNH細胞はどのような細胞からどのようにして分化してくるのか、これを明らかにすることを一つの目的とした。また、NH細胞は寄生虫感染時の初期の自然免疫に機能することが本研究開始までの研究から示唆されたが、寄生虫感染には色々なステージがあるがどの段階で機能するかを知ること本研究の目的とした。さらに、NH細胞がアレルギー性炎症にも関わることを示唆されたことから、この点も明らかにすることを目的として研究を開始した。

3. 研究の方法

これまでのリンパ球分化の研究においては胸腺や骨髄由来のストローマ細胞との共培養系が用いられてきたことから、本研究においてもTsT4ストローマ細胞を用い、この細胞株にNotch1やNotch4を発現する細胞株などを作成して用いた。特にT細胞の分化において、IL-7やNotchの関与が示されてきたことから、これらの分子の関与を検討した。寄生虫感染におけるNH細胞の機能の解析には、げっ歯類に感染する鉤虫*Nippostrongylus brasiliensis*を皮下感染させ、肺ステージと腸管ステージの解析を行った。アレルギー性炎症の解析には気道炎症モデルを用い、自然免疫系の解析にはIL-33やパピンを気道内に投与するモデルを用い、抗原特異的反応の解析には卵白アルブミン(OVA)で感作したマウスの気道にOVAを投与するモデルを用いた。OVAで感作したマウスにOVAを経口投与することで食物アレルギーモデルも作成した。

4. 研究成果

1) NH細胞の分化機構：T細胞やB細胞と同様に、共通リンパ球前駆細胞(CLP)分画をTsT4ストローマ細胞上で培養したところ、IL-7存在下にTsT4ストローマ細胞にNotchが発現している場合にのみNH細胞の分化が見られた。他のグループの論文ではIL-33の追加が必要であるという記述があるが、IL-7以外のサイトカインの追加は不要であった。さらに、IL-33欠損マウス、IL-25欠損マウス、IL-25とIL-33の2重欠損マウスを作成したが、いずれのマウスにおいてもNH細胞の分化に異常は見られなかった。一方でIL-7受容体欠損マウスにおいてはNH細胞の分化は見られなかった。これらのことから、IL-25やIL-33は分化に不要であると結論した。さらに、TsT4ストローマ細胞上のNotchの発現レベルを変化させる系を構築し、Notchシグナルの強度、シグナルの持続時間、IL-7の濃度を変化させて分化を検討した。Notchシグナルが強い場合にはT細胞が優位に、弱い場合あるいは無い場合にはB細胞が優位に、中間の場合にNH細胞が優位に分化した。シグナルの持続時間に関しては、長い場合にT細胞が優位に、短い場合あるいは無い場合にはB細胞が優位に、中間の場合にNH細胞が優位に分化した。IL-7の濃度に関しては高い場合にB細胞とNH細胞が優位に分化し、低い場合にT細胞が優位に分化した。これらの結果から、IL-7とNotchシグナルの強度と持続時間の違いによってT細胞、B細胞、NH細胞の分化の方向が調節される可能性が示された。またLinマーカー陰性、 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン陽性でIL-7Rを高発現する細胞が前駆細胞であることを見いだしたが(この細胞は他のグループによってCHILPと命名された)、この細胞はすでにNotchシグナルを受けた細胞であり、

この細胞から NH 細胞が分化する際には Notch シグナルは不要であった。

2) NH 細胞からのサイトカイン産生機構：これまで知られるリンパ球には c-Kit の発現は見られないが NH 細胞には c-Kit の発現が見られ、c-Kit の機能に興味を持たれた。過去の報告では c-Kit や c-Kit のリガンドである SCF の変異マウス (W/W^V マウスや Sl/Sl^d マウスなど) でリンパ球の分化障害は見られていない。一方、NH 細胞に関する初期の実験では NH 細胞の数が W/W^V マウスや Sl/Sl^d マウスで 1/3 程度に減少することから、c-Kit シグナルが NH 細胞の分化に直接関わるという可能性が示唆されたが、これらのマウスは貧血を伴うことから、それらの影響も考えられた。そこで貧血を伴わないアレルを持つ W^{sh}/W^{sh} マウスを用いたところ、NH 細胞の分化に異常は見られなかった。TSt4-DLL1 細胞と CLP の共培養に c-Kit のリガンドである SCF を加えても分化は促進されなかった。これらの事実から、c-Kit シグナルは NH 細胞の分化には不要と結論した。肥満細胞も c-Kit と IL-33 受容体を発現し、そのシグナルは相乗的に機能すると報告されているが、NH 細胞の場合には IL-33 受容体シグナルに c-Kit は不要であった。IL-33 シグナル伝達機構をさらに精査したところ、IL-33 受容体の下流では p38 が GATA3 のリン酸化を誘導し、これが IL-5 と IL-13 の発現に重要であることを明らかにした (Furusawa *et al.*, 2013)。

3) 寄生虫感染における NH 細胞の機能： *N. brasiliensis* 感染後には肺において好酸球増多が観察され、腸管においては胚細胞の過形成とムチン産生が観察される。全てのリンパ球を欠損する $\gamma_c^{-/-} Rag2^{-/-}$ マウスにおいては *N. brasiliensis* 感染後にこのような変化は観察されなかった。しかし、野生型のマウスから単離した NH 細胞を移植することによって肺における好酸球増多や腸管における胚細胞の過形成とムチン産生が回復した。これらの事実から、腸管ステージのみならず、肺ステージにおける好酸球増多においても NH 細胞が腫瘍な役割を果たすと結論した。さらにこの過程で、I 型と II 型の両方のインターフェロンと IL-27 が NH 細胞の増殖やサイトカイン産生を負に制御することを見いだした。I 型インターフェロン受容体の欠損マウスに *N. brasiliensis* 感染を行うと、炎症が増強され、排虫が野生型の場合よりも亢進した。さらに排虫後も炎症が持続することが観察され、インターフェロンを介した抑制系が炎症の終息に重要で可能性が示唆された (Moro *et al.*, 投稿中)。

4) アレルギー性炎症における NH 細胞の機能：IL-33 やパピンを気道内に投与することによって強い気道炎症が誘導されるが、この反応は T 細胞や B 細胞を欠損する Rag2 欠損マウスでも観察されたことから自然免疫系のみで誘導されることが確認された。一方、パピンによる気道炎症は IL-33 欠損マウス

では観察されず、この反応は IL-33 に依存することが確認された。一方、これらの反応は全てのリンパ球を欠損する $\gamma_c^{-/-} Rag2^{-/-}$ マウスにおいては観察されず、野生型のマウスから単離した NH 細胞を移植することによって回復したことから、NH 細胞が中心的な役割を果たすことが示された。一方、獲得免疫系が主として機能する OVA 特異的気道炎症モデルにおいては NH 細胞の関与は低いことが示された。一方、興味深いことに、慶應義塾大学医学部の別役智子教授のグループとの共同研究で、OVA 特異的な気道炎症モデルに IL-33 を組み合わせる系を樹立したところ、NH 細胞がステロイド抵抗性を獲得することを見出した。さらにそのメカニズムを解析し、強い炎症時に気道上皮細胞から分泌される thymic stromal lymphopoietin (TSLP) が NH 細胞にステロイド抵抗性を付与すること、さらに TSLP 受容体下流で機能する Stat5 の阻害剤を用いることで NH 細胞のステロイド抵抗性を解除できることを明らかにした (Kabata *et al.*, 2014)。さらに、東京理科大の久保允人教授との共同研究でパピン誘導性気道炎症において好塩基球由来の IL-4 が上皮細胞由来の IL-33 と相乗的に NH 細胞を活性化することを明らかにした (Motomura *et al.*, 2015)。さらに、インターフェロンと IL-27 は喘息などのアレルギー性炎症においても同様に負の調節機構として機能しており、I 型サイトカインは NH 細胞を介したアレルギー性炎症のフィードバック系であることを明らかにした (Moro *et al.*, 投稿中)。

5) 消化管アレルギーにおける NH 細胞の機能：NH 細胞が最初に腹腔内で見いだされ、消化管寄生虫感染の初期防御に重要であることが明らかになったことから、食物アレルギーにおける機能も興味を持たれた。そこで、アラムをアジュバントとして OVA を腹腔内に免疫した後に、OVA を経口投与して誘導する食物アレルギーモデルと、コレラ毒素をアジュバントとして用いて経口的に OVA を投与して誘導する食物アレルギーの系を用いた検討を行った。アラムをアジュバントとしたモデルでは NH 細胞の関与は認められず、肥満細胞が中心的な役割を果たすことが明らかになった。一方、コレラ毒素をアジュバントとしたモデルには、NH 細胞が IL-5 や IL-13 を産生し、アレルギー性炎症に重要な役割を果たすことを示唆する結果を得ている。また慶應義塾大学医学部の吉村明彦教授のグループとの共同研究によって、*in vivo* では IL-17 や IL-22 を産生する $\gamma\delta$ 型 T 細胞が NH 細胞の機能を抑制する活性を持つことを明らかにした (Nakagawa *et al.*, 投稿中)。

6) NH 細胞の単離方法の公開：これまで多くの研究室から NH 細胞の単離法に関する問い合わせを受けていたことから、腸間膜のみならず、肺や腸管粘膜固有層などからの単離法を含めたプロトコール論文を執筆し、公開した (Moro *et al.*, 2015)。

<引用文献>

1. Spits H, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie AN, Mebius RE, Powrie F, Vivier E. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):145-9. doi: 10.1038/nri3365.
2. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa J, Ohtani M, Fujii H, Koyasu S. *Nature*. 2010 Jan 28;463(7280):540-4. doi: 10.1038/nature08636.

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 38 件)(抜粋)

原著論文

1. Moro K, Ealey KN, Kabata H, Koyasu S. Isolation and analysis of group 2 innate lymphoid cells in mice. *Nat Protoc*. 2015 May;10(5):792-806. doi: 10.1038/nprot.2015.047 (査読あり)
2. Vasanthakumar A, Moro K, Xin A, Liao Y, Gloury R, Kawamoto S, Fagarasan S, Mielke LA, Afshar-Sterle S, Masters SL, Nakae S, Saito H, Wentworth JM, Li P, Liao W, Leonard WJ, Smyth GK, Shi W, Nutt SL, Koyasu S, Kallies A. The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2015 Mar;16(3):276-85. doi: 10.1038/ni.3085 (査読あり)
3. Motomura Y, Morita H, Moro K, Nakae S, Artis D, Endo TA, Kuroki Y, Ohara O, Koyasu S, Kubo M. Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation. *Immunity*. 2014 May 15;40(5):758-71. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.013 (査読あり)
4. FANTOM Consortium (.... Furusawa J, (262人中 78 番目) Koyasu S, (262人中 133 番目) Moro K, (262人中 154 番目)) A promoter-level mammalian expression atlas. *Nature*. 2014 Mar 27;507(7493):462-70. doi: 10.1038/nature13182.
5. Kabata H, Moro K, Fukunaga K, Suzuki Y, Miyata J, Masaki K, Betsuyaku T, Koyasu S, Asano K. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun*. 2013;4:2675.

doi: 10.1038/ncomms3675 (査読あり)

6. Furusawa J, Moro K, Motomura Y, Okamoto K, Zhu J, Takayanagi H, Kubo M, Koyasu S. Critical role of p38 and GATA3 in natural helper cell function. *J Immunol*. 2013 Aug 15;191(4):1818-26. doi: 10.4049/jimmunol.1300379 (査読あり)

総説等

1. Koyasu S. Inflammatory ILC2 cells: disguising themselves as progenitors? *Nat Immunol*. 2015 Feb;16(2):133-4. doi: 10.1038/ni.3080
2. Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells, possible interaction with microbiota. *Semin Immunopathol*. 2015 Jan;37(1):27-37. doi: 10.1007/s00281-014-0470-4 (査読あり)
3. Dieffenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity*. 2014 Sep 18;41(3):354-65. doi: 10.1016/j.immuni.2014.09.005 (査読あり)
4. Koyasu S, Moro K. Th2-type innate immune responses mediated by natural helper cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Apr;1283:43-9. doi: 10.1111/nyas.12106
5. Spits H, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie AN, Mebius RE, Powrie F, Vivier E. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):145-9. doi: 10.1038/nri3365. (査読あり)
6. Koyasu S, Moro K. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation. *Front Immunol*. 2012 May 7;3:101. doi: 10.3389/fimmu.2012.00101 (査読あり)
7. Koyasu S, Moro K. Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. *Immunology*. 2011 Apr;132(4):475-81. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03413.x (査読あり)
8. Koyasu S, Moro K. Innate Th2-type immune responses and the natural helper cell, a newly identified lymphocyte population. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Apr;11(2):109-14. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283448808
9. Koyasu S, Moro K. Natural "helper" cells in the lung: good or bad help? *Immunity*. 2012 Mar 23;36(3):317-9. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.001
10. Koyasu S, Moro K, Tanabe M, Takeuchi T. Natural helper cells: a new player in the

innate immune response against helminth infection. Adv Immunol. 2010;108:21-44.
doi:
10.1016/B978-0-12-380995-7.00002-1

〔学会発表〕(計 93 件)

国外発表 (抜粋)

1. Shigeo Koyasu.

Group 2 innate lymphoid cells and Th2-type innate immunity.
The 9th World Immune Regulation Meeting (Davos, Switzerland)
March 19, 2015 発表 (招待講演)
Davos Congress Center

2. Shigeo Koyasu.

Role of natural helper cells, a member of group 2 innate lymphoid cells (ILC2s), in allergic inflammation.
2014 NHRI/IBMS Joint International Conference on Inflammation & Disease (Taipei, Taiwan)
October 18, 2014 発表 (招待講演)
Academia Sinica

3. Shigeo Koyasu, Yasutaka Motomura, Kazuyo Moro.

The role of basophils in the activation of lung ILC2 in allergic inflammation in the lung.
EMBO Conference on Innate Lymphoid Cells 2014 (Paris, France)
October 1, 2014 発表 (講演)
Conference Centre of the Institut Pasteur

4. Koichiro Asano, Hiroki Kabata, Kazuyo Moro, Shigeo Koyasu.

TSLP induces corticosteroid-resistance in the IL-33/natural helper cell pathway.
30th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum (Petersberg, Germany)
September 15, 2014 発表 (講演)
Steigenberger Hotel

5. Shigeo Koyasu, Kazuyo Moro.

Role of Natural Helper Cells, a member of group 2 innate lymphoid cells (ILC2s), in health and diseases.
Cold Spring Harbor Asia Conferences “Frontiers of Immunology in Health and Diseases” (Suzhou, China)
September 2, 2014 発表 (招待講演)
Dushu Lake Conference Center

6. Shigeo Koyasu.

Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells in the inflamed airways.
6th International Conference on Autoimmunity: Mechanism and Novel Treatments. (Corfu, Greece)
October 4, 2013 発表 (招待講演)
Grecotel Corfu Imperial Conference

Center

7. Shigeo Koyasu.

Natural helper cells and type-2 innate immune responses.
5th Symposium & Master Classes on Mucosal Immunology: “Cytokines and border patrol” (Rotterdam, Kingdom of the Netherlands)
May 13, 2013 発表 (招待講演)
Congress Centre Engels

8. Shigeo Koyasu.

Role of natural helper cell, a member for the ILC (ILC2) in steroid resistance of allergic inflammation.
Keystone Symposia “Advances in the Knowledge and Treatment of Autoimmunity” (British Columbia, Canada)
April 8, 2013 発表 (招待講演)
Fairmont Chateau Whistler

9. Shigeo Koyasu.

Natural helper cells, a member of the group 2 ILCs.
Keystone Symposia “Type 2 Immunity: Initiation, Maintenance, Homeostasis and Pathology” (Santa Fe, New Mexico, USA)
January 12, 2013 発表 (招待講演)
Santa Fe Community Convention Center

10. Shigeo Koyasu.

Role of natural helper cells in the lung inflammation.
29th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum (Jeju, Korea)
October 15, 2012 発表 (講演)
Shilla Jeju Hotel

11. Shigeo Koyasu, Jun-ichi Furusawa, Kazuyo Moro.

Critical role of GATA3 in natural helper cell differentiation and function.
Cold Spring Harbor Asia Conferences “Frontiers of Immunology in Health and Diseases” (Suzhou, China)
2012年9月5日 発表 (招待講演)
Dushu Lake Conference Center

12. Shigeo Koyasu.

Natural helper cell, a novel innate lymphocyte producing Th2 cytokines.
Xth Latin-American Congress of Immunology-ALAI2012 (Lima, Peru)
May 30, 2012 発表 (招待講演)
Westin Libertador Hotel

13. Shigeo Koyasu.

Natural helper cells and Th2-type innate immunity.
99th Annual Meeting: The American Association of Immunologists (Boston, Massachusetts, USA)

May 6, 2012 発表 (講演)
Hynes Convention Center

14. Shigeo Koyasu.

Type 2 innate immune responses mediated by natural helper cells.
5th Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania (FIMSA) Congress (New Delhi, India)
March 15, 2012 発表 (招待講演)
Hotel Le Meridien

15. Shigeo Koyasu.

Natural helper cell and the type-2 innate immune responses.
Cold Spring Harbor Asia Conferences "Infection & Immunity" (Suzhou, China)
September 10, 2011 発表 (講演)
Dushu Lake Conference Center

16. Kazuyo Moro, Shigeo Koyasu.

Th2-type innate immune responses and the natural helper cell.
The 15th International Congress of Mucosal Immunology (Paris, France)
July 5, 2011 発表 (口頭)
Paris Descartes University

17. Shigeo Koyasu.

Natural helper cells and Th2-type innate immunity.
The 11th Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (Washington D.C., USA)
June 26, 2011 発表 (招待講演)
Mariott Wardman Park hotel

18. Shigeo Koyasu.

Natural helper cell: innate lymphocyte producing Th2 cytokines.
Annual Meeting of the Austrian Society for Allergology and Immunology in co-operation with the national societies of Croatia, Czech Republic, Hungary, Slovakia and Slovenia (Vienna, Austria)
Dec. 5, 2010 発表 (招待講演)
Vienna General Hospital

国内発表 (省略)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

アウトリーチ活動：免疫ふしぎ未来、理化学研究所横浜キャンパス一般公開などでの講演および出展。

ホームページ等：

<http://www.ims.riken.jp/labo/43/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

小安 重夫 (Koyasu Shigeo)
独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター
センター長
研究者番号：90153684

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

茂呂 和世 (Moro Kazuyo)
独立行政法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター
上級研究員
研究者番号：90468489

古澤 純一 (Furusawa Jun-ichi)
東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門
博士研究員
研究者番号：80570796