

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 17 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390137

研究課題名(和文)炎症性肺疾患の戦略的治療法探索

研究課題名(英文)The study of strategic therapy for inflammatory pulmonary diseases

研究代表者

粕谷 善俊(KASUYA, Yoshitoshi)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70221877

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性肺疾患の新規治療法を呈示すべく、以下の研究を遂行した。(1)肺線維症に対する抗IL-6ストラテジーの効果を詳細に検討した(2)新規肺気腫(COPD)誘導モデルマウスを樹立し、肺内p38活性上昇TGマウスをこの系に供して、発症介在分子を網羅的に検討した(3)新規の肺由来肺胞上皮幹/前駆細胞を同定しLMDECと名付け、その移植が肺線維症に有効であることを示した(4)新たな炎症性肺疾患モデルマウスの確立を期待し、肺胞I型上皮細胞(AECII)内でp38活性化を薬物誘導できるTGマウスの作出を試みた。

研究成果の概要(英文)：To propose new treatments for the inflammatory pulmonary diseases, the following studies were performed. (1) Reliability of anti-IL-6 strategy against pulmonary fibrosis was precisely evaluated. (2) We established a new experimental emphysema (COPD) mouse model. Transgenic (TG) mice expressing a p38-specific activator in the lung were subjected to our protocol, and plausible emphysema-associated molecules were comprehensively analyzed. (3) We have identified a new cell population having characteristics of lung-derived alveolar epithelial stem/progenitor cells and named it LMDEC. The engraftment of LMDECs was beneficial against lung fibrosis. (4) To expect the establishment of new inflammatory pulmonary disease mouse model, we tried to produce transgenic mice exhibiting p38 activation in drug-dependent and site (AECII)-specific manners.

研究分野：医歯薬学

キーワード：炎症性肺疾患 特発性肺線維症 慢性閉塞性肺疾患 p38 肺胞上皮前駆細胞 細胞治療

1. 研究開始当初の背景

我々は、細胞外からの刺激を核内の転写機構制御にまで変換・伝達するリン酸化酵素群である mitogen-activated protein kinase (MAPK) の1つ、p38 が様々な病態に関与することを、p38 ノックアウトマウスを用いて証明してきた。これまでの我々の研究を含めた国内外の解析から、p38 の1つの機能として、免疫・炎症作用を司る蛋白分子群ネットワークの産生制御の中心に位置することが明らかになってきている。この事実は、p38 を標的組織特異的に常時活性化させる特殊な状況を作り出すことにより、炎症性疾患モデルマウスの作出が可能である一方、p38 を標的組織特異的に常時不活性化させることで、炎症性疾患誘導に抵抗性を示すことも期待された。

そこで、ターゲット組織として、世界的に患者数の多い慢性閉塞性肺疾患(COPD/肺気腫)や、難病指定されている130疾患の1つである特発性間質性肺炎(特発性肺線維症)など、根治療法の開発が期待される炎症性疾患の場となる肺を選んだ。II型肺胞上皮細胞(AECII)で特異的に産生されるサーファクタントプロテインCの遺伝子プロモーターを用いて、肺胞特異的にp38の活性を上昇もしくは低下させたトランスジェニック(TG)マウスを作出し、これらを用いて炎症性肺疾患の発症機構を分子レベルでとらえるとともに、根治療法に向けた分子基盤情報を構築すべく研究を行っている。

2. 研究の目的

以下のテーマに沿って研究を遂行した。

(1) 間質性肺炎の発症機構の解析と治療法の検討

(2) 新規肺気腫(COPD)誘導モデルマウスの樹立とTGマウスの適用による発症関連分子の検討

(3) 炎症性肺疾患の細胞治療に向けた肺由来肺胞上皮幹/前駆細胞の同定と応用

(4) 誘導型炎症性肺疾患発症モデル/TGマウスの樹立

3. 研究の方法

(1) 間質性肺炎の発症機構の解析と治療法の検討: 野生型(WT)マウス、恒常的にAECIIのp38の活性を低下させたマウス: SP-C-p38-d.n./TG、恒常的にAECIIのp38の活性を上昇させたマウス: SP-C-MKK6-c.a./TGをプレオマイシン(BLM)誘導性の間質性肺炎モデルに供した。肺線維症の程度は、p38の内活量に準じ、SP-C-MKK6c.a./TG > WT > SP-C-p38d.n./TGであり、網羅的なサイトカインアレイ解析から、この現象を説明する分子として、IL-6、G-CSF、MCP-1に着目した。この中でも特に、各種サイトカイン産生の制御因子/炎症トリガーとして機能するIL-6に着目し、中和抗体を用いて、その機能を *in vitro* および *in*

vivo で詳細に検討した。

(2) 新規肺気腫(COPD)誘導モデルマウスの樹立とTGマウスの適用による発症関連分子の検討: タバコ煙液(CSS)とリポポリサッカライド(LPS)を用いて、モルモットにおいて短期間で肺気腫を誘発する系が樹立されていた(*Biol Pharm Bull* 32: 1559-1564, 2009)が、本法をマウスに適用しても気腫化が確認できなかった。そこで、マウスにおいても効率良く気腫化を誘導する変法を開発するとともに、その系にSP-C-MKK6c.a./TGを供した際の個体の病態アウトプットを検討した。

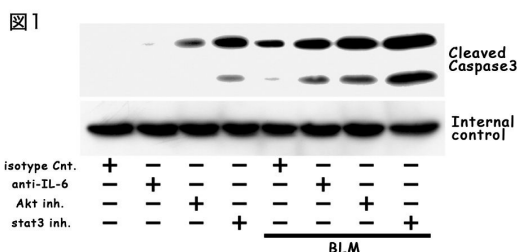
(3) 炎症性肺疾患の細胞治療に向けた肺由来肺胞上皮幹/前駆細胞の同定と応用: 簡便な成体肺ホモジネートの crude culture から、新規の肺胞上皮前駆細胞群を見出した(lung mixed culture-derived epithelial cell: LMDECと命名)。そこで、LMDECの特性解析と、肺線維症モデルへの治療応用の可能性を検討した。

(4) 誘導型炎症性肺疾患発症モデル/TGマウスの樹立: これまでの解析に用いているTGマウスは、炎症性肺疾患解析の有用なツールとして機能しているが、発生過程も含め構造的にp38活性が変化した系であるため、疾患の後天的成立機序を考えた際、生後、肺胞内においてp38の活性化を誘導できるマウスでの解析も必要と考えている。そこで、これまで同様、テトラサイクリン(Tet)誘導体であるドキシサイクリン(Dox)の投与で肺胞内のp38活性を惹起し得るtriple TGマウス、TRE-MKK6-c.a.(Tet-rtTA複合体がTREに結合することによりp38特異的活性化因子: MKK6-c.a.の発現が上昇/tTS(TRE活性の漏れを抑制するサイレンサー)//SP-C-rtTA(AECII特異的にTet-ON受容体: rtTAを発現)の樹立と解析を行った。

4. 研究成果

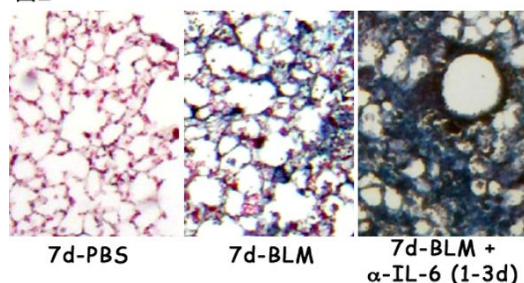
(1) 間質性肺炎の発症機構の解析と治療法の検討: WTマウスに対して、経気管的にBLM(3 mg/Kg)の単回投与を行うと、肺の炎症初期(1-3日)および肺線維化形成初期(8-10日)に2相性に肺内でIL-6産生が亢進することが確認された。また、IL-6産生部位として、炎症初期のIL-6陽性細胞は7割がAECIIに集約されていたが、線維化形成初期のIL-6陽性細胞の多くはマクロファージであり、一部、線維芽細胞であったが、AECIIはIL-6陰性であった。さらに、この際、IL-6受容体の主たる下流シグナルであるstat3の活性化は、炎症初期には、主にAECIIで認められ、線維化形成初期には筋線維芽細胞で確認された。すなわち、炎症初期には、AECIIから産生されたIL-6がautocrine/paracrine機構でAECII自身に作用する可能性が示唆された。

事実、初代培養 AECII を用いた *in vitro* 解析では、BLM の投与によって、産生誘導された内因性 IL-6 が、AECII 内の stat3 および Akt を活性化することが確認され、さらに、これらのシグナルが AECII の保護・生存に関わる知見を得た (図 1)。



関節リウマチをはじめ様々な炎症性疾患の治療法として、抗 IL-6 ストラテジーの有用性が確認され、肺線維症についても、これまでの動物を用いた解析から、その効果が期待されている (*Am J Respir Cell Mol* 38: 566-571, 2008; *PLOS ONE* 6: e22667, 2011)。一方、AECII の傷害・細胞死は肺の線維化に直結すると考えられているため (*Am J Respir Crit Care Med* 181: 254-263, 2010)、炎症初期の IL-6 による AECII の保護作用を打ち消すことは、むしろ線維化を促進する可能性も想起された。そこで、肺内で IL-6 産生が 2 相性に亢進する事実を踏まえて、1、2 相の IL-6 上昇期にそれぞれ抗 IL-6 中和抗体を投与したところ、2 相目の場合には、BLM 投与後 14 日目の肺線維化は中和抗体投与によって抑制効果がみられ、これまでの抗 IL-6 ストラテジーの有用性の報告を支持するものであった。しかしながら、1 相目に中和抗体を投与した場合は、通常、BLM 投与後 7 日目では、軽微な線維化巣のみしか確認されないものの、中和抗体投与群では、かなり明確な線維化巣が確認された。すなわち、炎症初期の IL-6 シグナルの抑制は、少なくとも線維化の病態進展を加速させることが判明した (図 2)。

図 2



特発性肺線維症の患者の多くは、自覚症状を訴えて治療を開始する際には、努力性肺活量 (FVC) の低下とともに線維化の所見が確認されるため、抗 IL-6 ストラテジーは有用と考えられる。しかしながら、例えば、抗 IL-6 ストラテジー適用疾患患者が合併症として間質性肺炎を罹患しているケース等では、注意が必要かと思われる。(以上の成果は現在、

論文投稿中/under revision)

(2) 新規肺気腫 (COPD) 誘導モデルマウスの樹立と TG マウスの適用による発症関連分子の検討 : WT マウスに 1 日 1 回、CSS 原液の 4 倍希釈濃度および $10 \mu\text{g}$ の LPS を含む $50 \mu\text{l}$ 混合液をマイクロスプレイヤーにより経気管的に噴霧する作業を 5 日間続け、2 日間の休止期をもうける。これを 2 回繰り返した後、LPS-free の CSS 希釈液のみを 1 日 1 回、5 日間噴霧し、その後、10 日間の休止期後、肺の病理所見を確認した。PBS 投与の対照群に比べて、CSS+LPS/CSS 投与群では、平均肺胞径 (MLI) および肺胞破壊指数 (DI) が有意に上昇し、肺の気腫化が確認できた。この新規肺気腫誘導モデルに、SP-C-MKK6-c.a./TG を供したところ、MLI、DI ともに WT のそれに比べて有意に上昇しており、肺胞内 p38 の内活量の上昇が肺の気腫化を促進することが確認された。さらに、ウェスタンブロット (WB) アレイによる両 genotype マウスの網羅的な解析から、これまでに肺気腫との関連が実験的に証明されている MMP-12、IL-27、KC、adiponectin に加えて、IL-16、Leptin、TCA-3 等の関与も示唆された。今後、絞り込んだ各因子の肺気腫への関与様式を明らかにしていきたい。

本成果は、発表論文 として報告した。

(3) 炎症性肺疾患の細胞治療に向けた肺由来肺胞上皮幹/前駆細胞の同定と応用 : 肺組織の crude culture から簡便に調製できる新たな肺胞上皮細胞集団 : LMDEC は、SP-C 陽性で AECI への分化能を有するという、AECII の特性を示すと同時に、成熟血球細胞の表面抗原マーカー CD45 を高頻度に発現する極めてユニークな細胞である。特筆すべきは、LMDEC の肺胞内への移植が BLM 誘導性の肺線維化を顕著に抑え、そのメカニズムとして、肺炎症時に産生亢進され profibrocyte を引き寄せて線維化の増悪因子としても機能し得る CXCL12 (SDF-1) が、LMDEC の移動能および AECI への分化能を惹起することを明らかにした。加えて、LMDEC 特異的表面マーカー profile を有する細胞 (LMDEC 様細胞) が、正常肺内に実在すること、そして、BLM 負荷に応答して数を増やすことを確認した。さらに、SP-C-p38d.n.-TG 由来 crude culture からの LMDEC の収量が野生型マウスのそれに比べ多いこと、野生型マウス由来 crude culture に p38 阻害剤を添加することで LMDEC の収量が上昇することも、併せて見出した。

本成果は、発表論文 として報告した。また、LMDEC が出現する mixed culture の条件培地にユニークな生理活性があることも見出し、2 件の特許申請を行った (産業財産権・出願状況参照)。

(4) 誘導型炎症性肺疾患発症モデル/TG マウスの樹立 : すでに樹立している 2 系統の TG

マウス (TRE-MKK6-c.a./tTS TG および SP-C-rtTA TG) を掛け合せて、triple TG を作出し Dox を飲水もしくは気管内投与することで、肺胞特異的に p38 の活性化が可能になるものと思われたが、期待した p38 の活性が得られなかった。個体への導入前の invitro レベルでは、それぞれの transgene が機能することは確認済であるため、line 数を増やすとともに、TRE-MKK6-c.a./tTS のレポーター遺伝子：-gal をより小さな Ds-Red に変えた TG マウスも作出し、2 系統の TG マウスの transgene のコピー数が高いものを組み合わせて triple TG マウスを作出し検討している。これと並行して、それぞれの系統の TG マウスを数 line ピックアップし AECII を調製し、TRE-MKK6-c.a./tTS 系統由来の AECII には pTet-ON vector を導入して Dox を添加、一方、SP-C-rtTA 系統由来の AECII には pTRE-DsRed を導入して、それぞれの transgene の機能を確認したところ、各 TG 個体由来の細胞レベルにおいて、rtTA の機能に問題がある可能性が考えられた。そこで、機能上昇が計られた新世代の rtTA(*J Biol Chem* 279:18776-18782, 2004) を用いた新たな transgene を導入した TG マウスの作出を開始した。また、バックアップとして、SP-C プロモーターの供給者である Dr. Whitsett が作出した SP-C-rtTA-TG マウスが Jackson Lab から購入可能であるため、この系統との掛け合せも行い、今後、検討を加えていく。

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 11 件)

Yoshioka K, Namiki K, Sudo T, Kasuya Y. p38 controls self-renewal and fate decision of neurosphere-forming cells in adult hippocampus. *FEBS Open Bio* (査読有) 2015 in press.
DOI: 10.1016/j.fob.2015.05.001

粕谷善俊, p38 の機能と阻害薬の動向、*日薬理誌* (査読有)、145 巻 1 号、2015、21-26
DOI: 10.1254/fpj.145.21

Emoto N, Kasuya Y, Yanagisawa M. The Second Tomoh Masaki Award (2013). *Life Sci* (査読有) 118, 2014, 87-90
DOI: 10.1016/j.lfs.2014.09.001

Naito Y, Yoshioka K, Tanaka K, Tatsumi K, Kimura S, Kasuya Y. Endothelin B receptor-mediated encephalopathic events in mouse sepsis model. *Life Sci* (査読有) 118, 2014, 340-346
DOI: 10.1016/j.lfs.2014.03.012

Tanaka K, Yoshioka K, Tatsumi K, Kimura

S, Kasuya Y. Endothelin regulates function of IL-17-producing T cell subset. *Life Sci* (査読有) 118, 2014, 244-247
DOI: 10.1016/j.lfs.2014.01.084

Tanaka K, Fujita T, Umezawa H, Namiki K, Yoshioka K, Hagihara M, Sudo T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. Therapeutic effect of lung mixed culture-derived epithelial cells on lung fibrosis. *Lab Invest* (査読有) 94, 2014, 1247-1259
DOI: 10.1038/labinvest.2014.109

Amano H, Murata K, Matsunaga H, Tanaka K, Yoshioka K, Kobayashi T, Ishida J, Fukamizu A, Sugiyama F, Sudo T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. p38 Mitogen-activated protein kinase accelerates emphysema in mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *J Recept Signal Transduct Res* (査読有) 34, 2014, 299-306
DOI: 10.3109/10799893.2014.896380

粕谷善俊, p38 阻害剤、VIII. 関節リウマチの治療/新規開発治療薬、最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-、*日本臨床* (査読無) 72 巻増刊号 3、2014、pp525-529

田中健介、巽浩一郎、粕谷善俊、肺組織共培養系由来の上皮細胞とその機能と応用、*日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌 別冊* (査読有) 44 巻、2013、31-35
<http://rods777.ddo.jp/s002/kaimen.htm>

Namiki K, Matsunaga H, Yoshioka K, Tanaka K, Murata K, Ishida J, Sakairi A, Kim J, Tokuhara N, Shibakawa N, Shimizu M, Wada Y, Tokunaga Y, Shigetomi M, Hagihara M, Kimura S, Sudo T, Fukamizu A, Kasuya Y. Mechanism for p38-mediated experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Biol Chem* (査読有) 287, 2012, 24228-24238
DOI: 10.1074/jbc.M111.338541

Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Role of CD69 in acute lung injury. *Life Sci* (査読有) 90, 2012, 657-665
DOI: 10.1016/j.lfs.2012.03.018

[学会発表] (計 31 件)

梅澤弘毅、田中健介、藤田哲雄、吉岡健人、巽浩一郎、粕谷善俊、肺線維化に対して治療能力を持つ新たな肺胞上皮細胞集

団、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋国際会議場（名古屋市熱田区）2015、3 月 20 日

内藤雄介、吉岡健人、巽浩一郎、粕谷善俊、選択的 ETB アンタゴニストによる敗血症モデルマウスの脳への効果、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋国際会議場（名古屋市熱田区）2015、3 月 19 日

吉岡健人、並木 香奈、須藤龍彦、粕谷善俊、成体海馬由来神経幹細胞の自己複製能・神経分化能における p38MAPK キナーゼの役割、第 88 回日本薬理学会年会、名古屋国際会議場（名古屋市熱田区）2015、3 月 19 日

Kobayashi T, Tanaka K, Amano H, Fujita T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. Role of IL-6 signal in the epithelial injury-based mechanisms of lung fibrosis. American Thoracic Society (ATS) 2014 International Conference, San Diego, USA, Apr. 21

Fujita T, Tanaka K, Tatsumi K, Kimura S, Kasuya Y. Intratracheal administration of ET receptor antagonists suppresses the development of LPS-induced acute lung injury. American Thoracic Society (ATS) 2014 International Conference, San Diego, USA, Apr. 20

Naito Y, Yoshioka Y, Tanaka K, Matsunaga H, Ishida J, Fukamizu A, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. A simple and low-invasive sepsis mouse model. American Thoracic Society (ATS) 2014 International Conference, San Diego, USA, Apr. 18

Amano H, Murata K, Matsunaga H, Tanaka K, Kobayashi T, Ishida J, Fukamizu A, Sugiyama F, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. A role of p38 mitogen-activated protein kinase in emphysema induced by cigarette smoke solution and lipopolysaccharide in mice. American Thoracic Society (ATS) 2014 International Conference, San Diego, USA, Apr. 18

小林健、田中健介、天野寛之、藤田哲雄、梅澤弘毅、木村定雄、巽浩一郎、粕谷善俊、IL-6 シグナルの阻害はブレオマイシン誘導性肺障害を悪化させる、第 87 回日本薬理学会年会、仙台国際センター（仙台市青葉区）2014、3 月 21 日

藤田哲雄、田中健介、巽浩一郎、木村定雄、粕谷善俊、急性肺損傷におけるエンドセリン受容体拮抗薬の気管内投与による肺炎の制御、第 87 回日本薬理学会年会、仙台国際センター（仙台市青葉区）2014、3 月 21 日

天野寛之、村田和弥、松永博文、田中健介、小林健、石田純治、深水昭吉、木村定雄、巽浩一郎、粕谷善俊、新たな COPD モデルの提案と p38MAPK の関連について、第 87 回日本薬理学会年会、仙台国際センター（仙台市青葉区）2014、3 月 21 日

田中健介、吉岡健人、巽浩一郎、木村定雄、粕谷善俊、エンドセリンが IL-17 産生 T 細胞の機能を制御する、第 87 回日本薬理学会年会、仙台国際センター（仙台市青葉区）2014、3 月 19 日

Fujita T, Tanaka K, Tatsumi K, Kimura S, Kasuya Y. Intratracheal administration of endothelin receptor antagonists attenuates pulmonary inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. The Thirteenth International Conference on Endothelin, University of Tsukuba, Tokyo Campus (Bunkyo-ku, Tokyo), 2013, Sep. 10

Naito Y, Tanaka K, Yoshioka K, Tatsumi K, Kimura S, Kasuya Y. Effects of selective ETB receptor antagonist on brain in sepsis mouse model. The Thirteenth International Conference on Endothelin, University of Tsukuba, Tokyo Campus (Bunkyo-ku, Tokyo), 2013, Sep. 10

Tanaka K, Yoshioka K, Tatsumi K, Kimura S, Kasuya Y. Endothelin controls the IL-17 production from T lymphocytes. The Thirteenth International Conference on Endothelin, University of Tsukuba, Tokyo Campus (Bunkyo-ku, Tokyo), 2013, Sep. 10

田中健介、藤田哲雄、吉岡健人、木村定雄、巽浩一郎、粕谷善俊、肺胞 II 型上皮細胞の新規調整法と応用、第 53 回日本呼吸器学会学術講演会、東京国際フォーラム（東京都千代田区）2013、4 月 20 日

内藤雄介、吉岡健人、田中健介、松永博文、木村定雄、巽浩一郎、粕谷善俊、新たな敗血症モデルマウスについての検討、第 53 回日本呼吸器学会学術講演会、東京国際フォーラム（東京都千代田区）2013、4 月 20 日

天野寛之、木村定雄、巽浩一郎、粕谷善俊、II型肺胞上皮細胞とIL17、第53回日本呼吸器学会学術講演会、東京国際フォーラム（東京都千代田区）、2013、4月20日

小林健、田中健介、天野寛之、木村定雄、巽浩一郎、粕谷善俊、肺線維症の病態進展と蛋白質リン酸化シグナル、第53回日本呼吸器学会学術講演会、東京国際フォーラム（東京都千代田区）、2013、4月20日

粕谷善俊、p38阻害薬、第57回日本リウマチ学会総会・学術集会/第22回国際リウマチシンポジウム（招待講演）、国立京都国際会館（京都市左京区）、2013、4月18日

以上に加えて、平成24年度に12件

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計3件）

名称：肺サーファクタントタンパク質陽性細胞への分化誘導能を有する細胞培養上清液

発明者：萩原昌彦、粕谷善俊、田中健介、藤田哲雄

権利者：宇部興産株式会社、千葉大学

種類：特許

番号：特願2014-259829号

出願年月日：2014年12月24日

国内外の別：国内

名称：肺障害治療能を有する細胞培養上清液

発明者：萩原昌彦、粕谷善俊、田中健介、藤田哲雄

権利者：宇部興産株式会社、千葉大学

種類：特許

番号：特願2014-259827号

出願年月日：2014年12月24日

国内外の別：国内

名称：増大された継代能を有する神経幹細胞、前記増大された継代能を有する神経幹細胞の製造方法、神経幹細胞の継代能を増大させるための神経幹細胞の培養方法

発明者：宮本憲優、尾野雄一、並木香奈、粕谷善俊

権利者：イーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社

種類：特許

番号：PCT/JP2013/079200号

出願年月日：2013年10月29日

国内外の別：国際（国際公開番号：W02104/069431号）

取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/bunsiseitai/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

粕谷 善俊（KASUYA, Yoshitoshi）

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：70221877

(2) 研究分担者

須藤 龍彦（SUDO, Tatsuhiko）

理化学研究所・基幹研・専任研究員

研究者番号：30260227

（H26年度より連携研究者）

杉山 文博（SUGIYAMA, Fumihiro）

筑波大学・人間総合科学研究所・准教授

研究者番号：30260227

（H25年度より連携研究者）

(3) 連携研究者

巽 浩一郎（TATSUMI, Koichiro）

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：10207061