

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293224

研究課題名(和文) アレルギー疾患の慢性化機序の解明とそれに対する治療戦略の確立

研究課題名(英文) Clarification of the mechanism of the chronicity of allergic diseases and establishment of the therapeutic strategy against it

研究代表者

出原 賢治 (Izuhara, Kenji)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：00270463

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：2型免疫反応はアレルギー性炎症の主体であるが、2型サイトカインであるIL-4やIL-13によるアレルギー炎症の形成機序の詳細は不明のままである。我々はIL-4やIL-13の誘導遺伝子であるペリオスチンに着目して、その機能解析や疾患との関連性について解析を進めた。本研究では、線維芽細胞から産生されたペリオスチンと皮膚表皮細胞より産生されたIL-1が協調して線維芽細胞でのIL-6産生を誘導することを明らかにした。さらに、アレルギー性結膜炎患者の涙液において高濃度のペリオスチンを検出し、その濃度が重症度と相関することから、アレルギー性結膜炎の診療における涙液ペリオスチン測定の有用性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Although it is known that type 2 immunity is the main body of allergic inflammation, the detailed mechanism of allergic inflammation evoked by IL-4 or IL-13, signature type 2 cytokines is unclear. We have focused on periostin, an IL-4- or IL-13-inducible product. We, in this study, found that periostin and IL-1 α produced in fibroblasts and keratinocytes, respectively, co-operatively act on fibroblasts inducing production of IL-6. Moreover, we found that high concentration of periostin is detected in tears of allergic conjunctivitis patients correlated with their clinical severities, suggesting the usefulness of measurement of tear periostin for treatment of allergic conjunctivitis.

研究分野：膠原病・アレルギー内科学

キーワード：アレルギー アトピー性皮膚炎 アレルギー性結膜炎 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

2 型免疫反応はアレルギー性炎症の主体を成す。しかし、2 型サイトカインである IL-4 や IL-13 によるアレルギー炎症の詳細な形成機序は不明のままである。我々は IL-4 や IL-13 の誘導遺伝子の一つである細胞外マトリックスタンパク質であるペリオスチンに着目して、その機能解析や疾患との関連性について解析を進めてきた。その結果、ペリオスチンがアトピー性皮膚炎の慢性化機序において必須な役割を果たしているとともに、アトピー性皮膚炎の治療標的となりうることを明らかにした。さらに、アトピー性皮膚炎以外にもペリオスチンはさまざまな炎症疾患に関与しているエフェクター分子であることを明らかにした。

2. 研究の目的

本研究では、ペリオスチンによるアレルギー性炎症の慢性化の分子的機序をさらに明らかにすることと、アトピー性皮膚炎以外のアレルギー性疾患の慢性化におけるペリオスチンの役割の解析することを目指した。

3. 研究の方法

ペリオスチンによるアレルギー性炎症の慢性化機序の解明

皮膚表皮細胞と線維芽細胞との相互作用に関するより詳細な分子的機序を、我々が以前確立した 3 次元細胞培養法を用いて解析した。この方法においては、マウスからプライマリーの気道上皮細胞、あるいは線維芽細胞を準備し、3 次元細胞培養法を用いて生理的環境下でのペリオスチン作用について検討を行った。

ペリオスチンが関与する疾患・病態の同定

鶴見大学眼科、国立成育医療研究センターとの共同研究により、アトピー性結膜炎におけるペリオスチンの関与について検討を行った。アトピー性角結膜炎、春季カタル、季節性アレルギー性結膜炎患者の涙液、血液、ならびに組織を採取して、結膜炎のないアレルギー性疾患患者、健常者と比較するとともに、重症度による比較を検討した。

4. 研究成果

ペリオスチンによるアレルギー性炎症の慢性化機序の解明

皮膚表皮細胞と線維芽細胞を用いた 3 次元細胞培養法により以下のことを証明した。線維芽細胞から産生されたペリオスチンは、皮膚表皮細胞より産生された IL-1 α と協調して線維芽細胞に働き、線維芽細胞からの IL-6 産生を誘導する。IL-6 は皮膚表皮細胞に作用してその増殖・分化を誘導する。ペリオスチンと IL-1 α による IL-6 産生の誘導は NF- κ B 経路の活性化による。このように、ペリオスチンが関与した上皮細胞 間質細胞相互作用の分子メカニズムの一端を明らかにすることができた。現在、NF- κ B プロモーター領域配列を含んだレポーター遺伝子を線維芽細胞に強制発現させた細胞株を樹立して、ペリオスチンの受容体同定を含めてペリオ

スチンのシグナル伝達経路の解明を進めている。さらに、ペリオスチンの汎組織的、あるいは線維芽細胞特異的トランスジェニックマウスの作製に成功しており、今後、ペリオスチン欠損マウスと共に、これら遺伝子改変マウスの解析を介して、ペリオスチンの *in vivo* における機能解析を進めていく予定である。

ペリオスチンが関与する疾患・病態の同定

アレルギー性結膜炎患者におけるペリオスチンの関与について解析を行った。その結果、季節性アレルギー性結膜炎、アトピー性角結膜炎、春季カタルのそれぞれの患者の涙液において、健常者に比べて約 100 倍以上のペリオスチンを検出した。また、アトピー性角結膜炎患者において、結膜増殖、あるいは角膜障害の存在によって、涙液ペリオスチン濃度がさらに上昇することを見出した。この鑑別能力は、涙液における IL-13 濃度、あるいは血液におけるペリオスチン濃度より優れていた。アレルギー性結膜炎患者の病変組織において、ペリオスチンが高発現していることを併せて確認した。以上より、涙液ペリオスチン測定により、結膜炎の原因がアレルギー性であるかどうかを、あるいはアレルギー性結膜炎の重症度を評価できることが明らかとなった。結膜炎の原因としては、アレルギー性以外に感染性があり、その鑑別は、治療方針の決定、患者の管理において重要である。また、アトピー性角結膜炎が重症化した場合、失明の危険性があり、その重症度の評価も治療方針の決定に重要である。現在、企業との共同開発により、涙液ペリオスチンを検体とした診断薬の開発を進めており、それは結膜炎の治療において有用となると期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 41 件)(全て査読有)

1. Tachibana T, Izuhara K, *et al.*:
Reduced vitreal concentration of periostin after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy
Acta Ophthalmologica, **94**, e81-e82, 2016
DOI: 10.1111/aos.12752
2. James AJ, Ohta S, Izuhara K, *et al.*:
The Chitinase proteins YKL-40 and chitotriosidase are increased in both asthma and COPD
Am J Respir Crit Care Med, **193**, 131-142, 2016
DOI: 10.1371/journal.pone.0024399
3. Dhimi S, Izuhara K, *et al.*:
Allergen immunotherapy for allergic asthma: protocol for a systematic review
Clin Transl Allergy, **6**, 12, 2016
DOI: 10.1186/s13601-016-0099-6
4. Fujishima H, Ohta S, Izuhara K, *et al.*:

- The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases *J Allergy Clin Immunol*, 2016 Feb 29. [Epub ahead of print]
DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.039
5. Hinks T, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Multidimensional endotyping in severe asthma reveals inflammatory heterogeneity in MMPs and YKL-40 *J Allergy Clin Immunol*, 2016 Jan 28 [Epub ahead of print]
DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.020
 6. Izuhara K, *et al.*: Roles of periostin in respiratory disorders *Am J Respir Crit Care Med*, 2016 Jan 12 [Epub ahead of print]
DOI: 10.1164/rccm.201510-2032PP
 7. Watanabe Y, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Elevation of serum squamous cell carcinoma antigen 2 in patients with psoriasis: associations with disease severity and response to the treatment *Br J Dermatol*, 2016 Jan 29 [Epub ahead of print]
DOI: 10.1111/bjd.14426
 8. Sugiyama A, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Periostin promotes hepatic fibrosis in mice by modulating hepatic stellate cell activation via integrin interaction *J Gastroenterol*, 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-016-1206-0>
 9. Inoue T, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Periostin as a biomarker for diagnosis of pediatric asthma *Pediatric Allergy and Immunology*, 2016 Apr 7. doi: 10.1111/pai.12575. [Epub ahead of print]
DOI: 10.1111/pai.12575
 10. Arima K, Ohta S, Ogawa M, Izuhara K, *et al.*: Periostin contributes to epidermal hyperplasia in psoriasis common to atopic dermatitis *Allergol Int*, **64**, 41-48, 2015
DOI: 10.1016/j.alit.2014.06.001
 11. Tajiri M, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Serum level of periostin can predict long-term outcome of idiopathic pulmonary fibrosis *Res Invest*, **53**, 73-81, 2015
DOI: 10.1016/j.resinv.2014.12.003
 12. Matsusaka M, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Phenotype of asthma related with high serum periostin levels *Allergol Int*, **64**, 175-180, 2015
DOI: 10.1016/j.alit.2014.07.003
 13. Kobayashi Y, Izuhara K, *et al.*: Overexpression of CD163 in vitreous and fibrovascular membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy: possible involvement of periostin *Brit J Ophthalmol*, **99**, 451-456, 2015
DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-305321
 14. Nakamura Y, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Periostin in the bronchial lavage fluid of asthma patients *Allergol Int*, **64**, 209-210, 2015
DOI: 10.1016/j.alit.2015.01.001
 15. Inoue Y, Izuhara K, Ohta S, *et al.*: No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases *Allergol Int*, **64**, 289-290, 2015
DOI: 10.1016/j.alit.2015.04.001
 16. Fukuda K, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Periostin is a key niche component for wound metastasis of melanoma *PLoS One*, **10**, e0129704, 2015
DOI: 10.1371/journal.pone.0129704
 17. Song JS, Izuhara K, *et al.*: Serum periostin levels correlate with airway hyperresponsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma *Allergy*, **70**, 674-681, 2015
DOI: 10.1111/all.12599
 18. Izuhara K, Ohta S, Ono J, Arima K, Ogawa M, *et al.*: Recent developments regarding periostin in bronchial asthma *Allergol Int*, **64**, S3-S10, 2015
DOI: 10.1016/j.alit.2015.04.012
 19. Chen C-Y, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Induction of interleukin-9-producing mucosal mast cells promotes susceptibility to IgE-mediated experimental food allergy *Immunity*, **43**, 788-802, 2015
DOI: 1016/j.immuni.2015.08.020
 20. Konradsen JR, Ohta S, Izuhara K, *et al.*: Predictive values of proposed Th2 markers on asthma morbidity in children *Pediatr Allergy Immu*, **26**, 772-779, 2015
DOI: 10.1111/pai.12457
 21. Yoshida S, Izuhara K, *et al.*: Increased expression of M-CSF and IL-13 in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy: Implications for M2 macrophage-involving fibrovascular membrane formation *Brit J Ophthalmol*, **99**, 629-634, 2015

- DOI:10.1136/bjophthalmol-2014-305860
22. Ishikawa K, Izuhara K, et al.: Periostin promotes the generation of fibrous membranes in proliferative vitreoretinopathy
FASEB J, **28**, 131-142, 2014
DOI: 10.1096/fj.13-229740
 23. Taniguchi K, Arima K, Ohta S, Izuhara K, et al.: Periostin controls keratinocyte proliferation and differentiation by interacting with the paracrine IL-1 α /IL-6 loop
J Invest Dermatol, **134**, 1295-1304, 2014
DOI: 10.1038/jid.2013.500
 24. Conway SJ, Izuhara K, et al.: The role of periostin in tissue remodeling across health and disease
Cell Mol Life Sci, **71**, 1279-1288, 2014
DOI: 10.1007/s00018-013-1494-y
 25. Izuhara K, Arima K, Ohta S, Suzuki S, et al.: Periostin in allergic inflammation
Allergol Int, **63**, 143-151, 2014
DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0663
 26. Ando A, Izuhara K, et al.: Critical role for mast-cell Stat5 activity in skin inflammation
Cell Rep, **6**, 366-376, 2014
DOI: 10.1016/j.celrep.2013.12.029
 27. Nagasaki T, Izuhara K, Ohta S, et al.: Integrating longitudinal information on pulmonary function and inflammation using asthma phenotypes
J Allergy Clin Immunol, **133**, 1474-1477, 2014
DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1084
 28. Izuhara Y, Izuhara K, Ohta S, et al.: GLCCI1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids
Allergy, **69**, 668-673, 2014
DOI: 10.1111/all.12400
 29. Kou K, Ohta S, Izuhara K, et al.: Periostin levels correlate disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis
Br J Dermatol, **171**, 283-291, 2014
DOI: 10.1111/bjd.12943
 30. Kotobuki Y, Izuhara K, et al.: Periostin accelerates human malignant melanoma progression by modifying the melanoma microenvironment
Pigment Cell Melanoma Res, **27**, 630-639, 2014
DOI: 10.1111/pcmr.12245
 31. Ohta N, Izuhara K, et al.: The expressions and roles of periostin in otolaryngological diseases
Allergol Int, **63**, 171-180, 2014
DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0673
 32. Lianidou E, Izuhara K, et al.: Advancing the education in molecular diagnostics: The IFCC Initiative "Clinical Molecular Biology Curriculum" (C-CMBC); A ten-years experience
Clinica Chimica Acta, **436**, 5-8, 2014
DOI: 10.1016/j.cca.2014.04.031
 33. Kanemitsu Y, Izuhara K, Ohta S, et al.: Osteopontin and periostin associate with a 20-year decline of pulmonary function in asthmatics
Am J Respir Crit Care Med, **190**, 472-474, 2014
DOI: 10.1164/rccm.201403-0562LE
 34. Kim MA, Izuhara K, Ohta S, et al.: Association of serum periostin with aspirin-exacerbated respiratory disease
Ann Allergy Asthma Immunol, **113**, 314-320, 2014
DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.014
 35. Nagasaki T, Izuhara K, Ohta S, et al.: Using exhaled nitric oxide and serum periostin as a composite marker to identify severe/steroid-insensitive asthma
Am J Respir Crit Care Med, **190**, 1449-1452, 2014
DOI: 10.1164/rccm.201407-1290LE
 36. Yamaguchi Y, Ohta S, Izuhara K, et al.: Serum periostin levels correlate with the progressive skin sclerosis in patients with systemic sclerosis
Br J Dermatol, **168**, 717-725, 2013
DOI: 10.1111/bjd.12943
 37. Tajiri T, Izuhara K, Ohta S, et al.: Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma
Ann Allerg Asthma Im, **110**, 387-388, 2013
DOI: 10.1016/j.anai.2013.01.024
 38. Kanemitsu Y, Izuhara K, Ohta S, et al.: Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids
J Allergy Clin Immunol, **132**, 305-312, 2013
DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.050
 39. Kato G, Izuhara K, et al.: Markers that can reflect asthmatic activity before and after reduction of inhaled corticosteroids: A pilot study
Biomarker Insights, **8**, 97-105, 2013
DOI: 10.4137/BMI.S12537
 40. Ohta N, Izuhara K, et al.: Clinical and pathological

- characteristics of organized hematoma
Int J Otolaryngol, **2013**, 539642, 2013
DOI: 10.1155/2013/539642
41. Ohta N, Izuhara K, *et al.*:
Roles of TGF- β and periostin in
fibrosclerosis in patients with
IgG4-related diseases
Acta Oto-Laryngologica, **133**,
1322-1327, 2013
DOI: 10.3109/00016489.2013.831187
〔学会発表〕(計 22 件)
1. 出原賢治:
アレルギー性炎症の慢性化機序
第 34 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー
学会(イブニングセミナー)
2016, 2, 4-6 鳥羽
 2. 出原賢治:
分子標的の探索
第 2 回日本アレルギー学会総合アレルギー
講習会(シンポジウム)
2015, 12, 12-13 横浜
 3. 出原賢治:
気管支喘息治療における新時代の幕開け
第 53 回日本内科学会近畿支部生涯教育
講演会(教育講演)
2015, 11, 28 神戸
 4. 出原賢治:
マトリセルラータンパク質であるペリオ
スチンによる炎症惹起機序とその臨床応
用
第 19 回日本内分泌病理学会学術総会(教
育講演)
2015, 10, 24-25 佐賀
 5. Izuhara K:
Potential protein markers for asthma
XXIV World Allergy Congress
(Symposium)
2015, 10, 14-17 Seoul (Korea)
 6. 出原賢治:
Recent progress in the basic research
of periostin in bronchial asthma
第 25 回国際喘息学会日本・北アジア部会
(特別講演)
2015, 9, 3-4 横浜
 7. 出原賢治:
喘息におけるバイオマーカー レビュー
トーク
第 64 回日本アレルギー学会(シンポジウ
ム)
2015, 5, 26-28 東京
 8. 出原賢治:
間質性肺炎特異的ペリオスチン測定キッ
トの開発
第 55 回日本呼吸器学会(シンポジウム)
2015, 4, 17-18 東京
 9. 出原賢治、有馬和彦、太田昭一郎、小川
雅弘: マトリセルラータンパク質ペリオ
スチンを標的としたアトピー性皮膚炎の
治療戦略
第 88 回日本薬理学会年会(シンポジウ
ム)
2015, 3, 18-20 名古屋
 10. Izuhara K:
Periostin: Update on clinical use
WAO International Scientific
Conference 2014 and the XLI Annual
Congress of the Brazilian Association
of Allergy and Immunology (Symposium)
2014, 12, 6-9 Rio de Janeiro (Brazil)
 11. 出原賢治:
気管支喘息におけるペリオスチンに関す
る最新の話題
アレルギー・好酸球研究会 2014(特別講
演)
2014, 10, 4 東京
 12. Izuhara K, *et al.*:
Serum periostin is a biomarker
reflecting tissue remodeling in
bronchial asthma
30th Collegium Internationale
Allergologicum (Workshop)
2014, 9, 13-18 St. Peterberg (Germany)
 13. 出原賢治:
呼吸器疾患マーカーとしてのペリオスチ
ン測定試薬の開発
第 54 回日本臨床化学学会年次学術集会(ラ
ンチョンセミナー)
2014, 9, 5-7 東京
 14. 出原賢治:
気管支喘息におけるペリオスチンの意義
とその応用
第 24 回国際喘息学会日本・北アジア部会
(特別講演)
2014, 7, 18-19 名古屋
 15. Izuhara K:
Periostin: a useful biomarker for
categorization of asthma endotypes
ATS2014, 2014 (Meet the Professor)
2014, 5, 16-21 San Diego (USA)
 16. 出原賢治:
アレルギー診療に役立つ免疫講座 2 ア
レルギー疾患に対するこれからの治療
第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大
会(招待講演)
2014, 5, 9-11 京都
 17. 出原賢治:
喘息バイオマーカーの現状
第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大
会(シンポジウム)
2014, 5, 9-11 京都
 18. 出原賢治:
ペリオスチンと呼吸器疾患
第 54 回日本呼吸器学会学術講演会(教育
講演)
2014, 4, 25-27 大阪
 19. 出原賢治:
アレルギー疾患における新規のバイオマ
ーカー: ペリオスチン オーバービュー
第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大
会(シンポジウム)

- 2013, 11, 28-30 東京
20. 出原賢治:
臨床検査のガイドライン JSLM2012 の活用法 呼吸器
第 60 回日本臨床検査医学会学術集会(シンポジウム)
2013, 10, 30-11, 3 神戸
21. 出原賢治:
免疫学・アレルギー学の基礎
第 43 回日本アレルギー学会専門医教育セミナー(招待講演)
2013, 5, 12 横浜
22. 出原賢治:
基礎研究の炎症疾患診断薬・治療薬開発への応用
第 52 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会・第 326 回日本臨床化学会東海・北陸支部例会連合大会(特別講演)
2013, 3, 10 三重
- [図書](計 6 件)
1. 出原賢治, 有馬和彦, 太田昭一郎:
中外医学社
Annual Review 2015 呼吸器
2015, 252 (24-30)
2. 出原賢治:
Life Science Publishing
気管支喘息の分子バイオマーカー
2014, 117 (30-34)
3. Izuhara K:
The European Academy of Allergy and Clinical Immunology
Global Atlas of Allergy
2014, 388 (173-175)
4. Izuhara K, et al.:
Springer
Metabolism of Human Diseases
2014, 416 (215-219)
5. Izuhara K, et al.:
Pacini Editore Medicina
Allergic diseases: from Mechanisms to Cures
2014, 255 (185-188)
6. 有馬和彦, 出原賢治:
羊土社
病態の理解に向かうアレルギー疾患研究・なぜ、アレルギーが起こるのか? 発症・進展の新概念と臨床への展開
2013, 207 (86-92)
- [産業財産権]
出願状況(計 2 件)種類は全て特許
1. 名称: アトピー性角結膜炎の検出方法
発明者: 出原賢治他、権利者: 佐賀大学他、特願 2013-218612、PCT/JP2014/77635、2013, 10, 21 出願(国内)、2014, 10, 17 出願(海外) 国内、海外
2. 名称: 眼科疾患を除くペリオスチン発現に起因する疾患用医薬、およびその用途
発明者: 出原賢治他、権利者: 佐賀大学他、特願 2013-202051、PCT/JP2014/075683、2013, 9, 27 出願(国内)、2014, 9, 26 出願(海外)

- 国内、海外
- 取得状況(計 6 件)種類は全て特許
6. 名称: 慢性副鼻腔炎の検査方法
発明者: 出原賢治他、権利者: 佐賀大学他、特許 5871228 号、2016, 1, 22 取得、国内 [その他]
1. 名称: 特発性間質性肺炎の検出方法
発明者: 出原賢治他、権利者: 佐賀大学他、特許第 5717178 号、米国: 登録番号 8,420,310 欧州: 登録番号 2,295,599、取得年月日: 2015, 3, 27 (国内)、2013, 4, 16 (米国)、2013, 7, 31 (欧州)、国内、米国、欧州
2. 名称: 増殖糖尿病網膜症の検出方法および予防・治療剤のスクリーニング方法
発明者: 出原賢治他、権利者: 佐賀大学他、特許第 5555940 号、2014, 6, 13 取得、国内
3. 名称: 胆管細胞癌の検出方法および予防・治療剤のスクリーニング方法
発明者: 出原賢治他、権利者: 佐賀大学他、特許第 5871228 号、2014, 1, 22 取得、国内ホームページ等
4. 名称: 非特発性間質性肺炎の治療薬のスクリーニング方法
発明者: 出原賢治他、権利者: 佐賀大学他、特許第 5632994 号、2014, 10, 24 取得、国内
5. 名称: アトピー性皮膚炎の検出方法および予防・治療剤のスクリーニング方法
発明者: 出原賢治他、権利者: 佐賀大学他、特許第 5522717 号、2014, 4, 18 取得、国内 <http://www.biomol.med.saga-u.ac.jp/medbiochem/index.php>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
出原 賢治 (IZUHARA Kenji)
佐賀大学・医学部・教授、00270463
- (2) 研究分担者
有馬 和彦 (ARIMA Kazuhiko)
佐賀大学・医学部・准教授、60336112
- (3) 研究分担者
鈴木 章一 (SUZUKI Shoichi)
佐賀大学・医学部・助教、40253695
- (4) 研究分担者
太田 昭一郎 (OHTA Shoichiro)
佐賀大学・医学部・助教、20346886
- (5) 研究分担者
小川 雅弘 (OGAWA Masahiro)
佐賀大学・医学部・助教、90599317
- (6) 研究分担者
布村 聡 (NUNOMURA Satoshi)
佐賀大学・医学部・助教、70424728
- (7) 研究分担者
山本 健一 (YAMAMOTO Kenichi)
佐賀大学・医学部・研究員、00711798
- (8) 研究分担者
稲光 正子 (INAMITSU Masako)
佐賀大学・医学部・研究員、10711814
- (9) 研究分担者
南里 康弘 (NANRI Yasuhiro)
佐賀大学・医学部・研究員、00382218