

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293017

研究課題名(和文) IL-13を高産生する新規炎症性ヘルパーT細胞のアレルギー炎症性疾患における役割

研究課題名(英文) The role of novel inflammatory helper T cells that are highly capable of producing IL-13 in allergic inflammatory diseases

研究代表者

岩田 誠 (Iwata, Makoto)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：50160122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：ビタミンA欠乏下では、経口免疫寛容が成立しないばかりか、経口抗原に対して非常に強いIgG1、IgE抗体産生が、IL-13依存性に誘導されうることを見出した。そして、ビタミンA欠乏マウスの腸間膜リンパ節樹状細胞のうち、主にCD103(-)CD11b(+)サブセットがIL-6産生を介して、IL-13を高産生する新規の炎症性ヘルパーT(Th)細胞を分化誘導することを発見し、このTh細胞のIL-13依存性抗体産生への寄与が示唆された。さらに、レチノイン酸受容体シグナルは、このTh細胞の分化誘導を阻害することを見出した。

研究成果の概要(英文)：In vitamin A-deficient mice, oral tolerance was not normally induced. Furthermore, very strong IgG1 and IgE antibody responses could be induced against oral antigens in an IL-13-dependent manner. On the other hand, the CD103(-)CD11b(+) subset of mesenteric lymph node dendritic cells in these mice induced differentiation of novel inflammatory helper T cells that are highly capable of producing IL-13 and TNF- α in an IL-6-dependent manner. These T cells are suggested to participate in the IL-13-dependent antibody responses to oral antigens, and preferentially migrated into inflamed skin. Retinoic acid receptor-mediated signaling suppressed the induction of these helper T cells. TGF- β also suppressed their induction, but reciprocally enhanced the induction of IL-17A-producing T cells.

研究分野：医歯薬学

キーワード：アレルギー 炎症 レチノイン酸 IL-13 ヘルパーT細胞

1. 研究開始当初の背景

(1) 外界と広い表面積で接する腸管には、体全体の 60%以上の免疫細胞が存在すると考えられている。中でも免疫系の司令塔である T 細胞と、粘膜免疫に重要な IgA 抗体産生を担う B 細胞の腸管への配備は、生体の恒常性維持に必須である。我々は、腸関連リンパ系器官の腸間膜リンパ節 (MLN) やパイエル板の樹状細胞 (DC) が、ビタミン A (VA) をレチノイン酸に変換する能力を持ち、ナイーブ T 細胞に抗原提示する際にレチノイン酸を与えることによって、小腸組織への移入 (ホーミング) 特異性をインプリントすることを発見した (*Immunity* 21:427, 2004)。B 細胞に対してもレチノイン酸が同様の機能を担うことを見出した (*Science* 314:1157, 2006)。これは、発展途上国において国際連合児童基金 (ユニセフ) などが実施している VA 補給が、持続性下痢など腸の感染症を抑制して多くの乳幼児の命を救う根幹のメカニズムとなっていると考えられる。

この発見を契機に、腸管免疫におけるレチノイン酸の役割について、世界的に急激に研究が進展した (特集号 *Semin Immunol* 21(1), 2009, Ed. by Iwata)。腸では、病原体と非病原性の異物である食物や共生細菌などに対して、免疫反応と免疫寛容を適切に制御する必要がある。そのためには抗原特異的な T 細胞機能分化の制御が特に重要である。以前より、レチノイン酸はヘルパー T 細胞 1 型 (Th1) 分化を抑制し、同 2 型 (Th2) 分化を条件によって促進または抑制することが判明していた (Iwata et al, *Int Immunol* 15:1017, 2003)。2007 年には、当時、その存在が明らかとなってきた誘導型 Foxp3⁺ 制御性 T 細胞と好炎症性 Th17 細胞の分化を、レチノイン酸がそれぞれ、促進、抑制することが報告された (Mucida et al, *Science* 317:256, 2007 など多数)。これらに基づき、レチノイン酸が、T 細胞機能分化の調節を通じて、経口免疫寛容の誘導と炎症反応の制御に重要な役割を担うことが示唆された。しかし、その直接的な証拠は得られていなかった。

例えば、正常マウスに卵白アルブミン (OVA) を繰り返し経口投与すると、OVA に対する免疫寛容が誘導される。我々は、VA 欠乏 (VA⁻) マウスでは、同様な処置で免疫寛容を誘導できないばかりでなく、非常に強い抗 OVA IgG1 抗体産生と IgE 抗体産生が誘導されることを発見した。さらに、これらのマウスに微量 OVA を皮内投与すると、即時型アレルギー反応が誘起されることを見出した。一般に VA⁻ では抗体産生が低下することが知られていたが、経口抗原に対しては全く異なる反応が誘導されることを初めて見出した。

(2) さらに、通常の IgG1 反応では Th2 サイトカイン IL-4 または IL-13 依存性で、特に IL-4 の寄与が大きいものに対し、上記の反応は

完全に IL-13 依存性であることを、IL-13 ノックアウトマウスを用いて見出した。この結果は、VA⁻ 状態では経口抗原 OVA に特異的な IL-13 産生 Th 細胞が強く誘導され、抗体産生反応に寄与している可能性を示唆した。実際、我々は、VA⁻ マウスの MLN-DC でナイーブ CD4⁺ T 細胞に抗原提示すると、IL-13 と TNF- α を選択的に高産生する Th 細胞を分化誘導することを見出した。この Th 細胞は従来知られていた Th 細胞とは異なるサブセットである可能性があり、その性質と分化の機序を解明することで、種々のアレルギー炎症性疾患の理解と新たな治療戦略に向けた基盤を構築できる可能性が考えられた。

IL-13 は、喘息、潰瘍性大腸炎、好酸球性食道炎などの粘膜炎症性疾患や線維症を伴う種々の疾患において必須の中心的役割を演じることが知られている。IL-13 産生細胞としては、抗原非特異的な ILC2 や NKT 細胞も存在するが、アレルギー炎症性疾患の誘起には、抗原特異的に IL-13 を産生する炎症性 Th 細胞の活性化が特に重要な役割を担うと考えられる。我々は、VA⁻ マウスの MLN-DC を用いてナイーブ CD4⁺ T 細胞を抗原刺激すると、IL-6 依存性に IL-13 を高産生する炎症性 Th 細胞を見出した。この Th は古典的な Th2 細胞と異なり、IL-4 発現が低く、新たな Th2 細胞サブセットである可能性が考えられた。つまり、VA⁻ マウスでは、MLN-DC の性質が変化して、MLN-DC が抗原提示する経口抗原に対し、IL-13 高産生炎症性 Th 細胞が分化誘導され、アレルギー炎症性疾患の誘導に寄与すると推定された。この IL-13 高産生炎症性 Th 細胞を、ここでは仮に「Th13」と呼ぶ。

2. 研究の目的

「Th13」の新規 Th サブセットとしての可能性を検証し、その分化誘導の分子機序を解明する。そのアレルギー炎症性疾患における役割とレチノイン酸などによる直接的、間接的な制御の機序を明らかにすることで、これらの疾患の治療と創薬に向けた新しい分子基盤を構築することを本研究の目的とする。

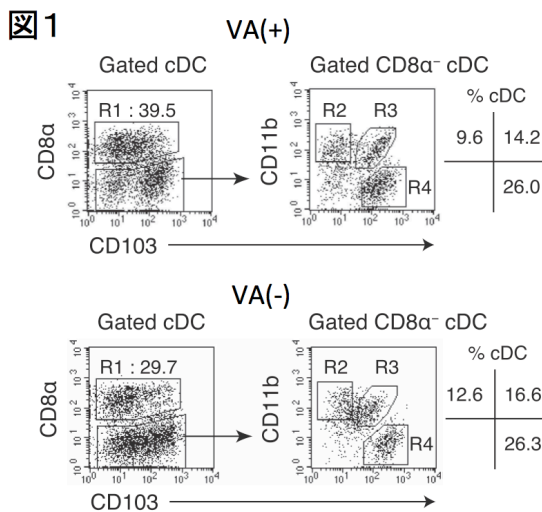
3. 研究の方法

(1) DO11.10/*Rag2*^{-/-} マウスから得たナイーブ CD4⁺ T 細胞に対し、VA⁻ マウスの MLN-DC を用いて抗原提示して、「Th13」細胞を分化誘導する。この「Th13」細胞と既知の Th サブセットとの違いを明らかにする。

(2) この T 細胞のホーミング受容体発現を解析するとともに、VA⁻ マウスの MLN-DC で抗原刺激した CD4⁺ T 細胞と、VA⁺ マウスの MLN-DC で抗原刺激した CD4⁺ T 細胞を、それぞれ赤い蛍光色素 (SNARF-1) と緑の蛍光色素 (CMFDA) で標識して、マウスの静脈に移入して組織分布を解析し、そのホーミ

ング特異性を明らかにする。

(3) VA(-)マウスおよび VA(+)マウスの MLN-DC のうち、plasmacytoid DC (B220(+)画分)を除いて主に conventional DC (cDC) を含む画分を、CD8α(+)サブセット (R1)、と CD8α(-)サブセットに分画し、CD8α(-)サブセットをさらに CD11b(+)CD103(-)サブセット (R2)、CD11b(+)CD103(+)サブセット (R3) および CD11b(-)CD103(+)サブセット (R4) に分画する (図 1)。それぞれのサブセットを用いて、DO11.10/Rag2(-/-)マウスから得たナイーブ CD4⁺ T 細胞に抗原提示し、「Th13」細胞の分化誘導効率を解析する。



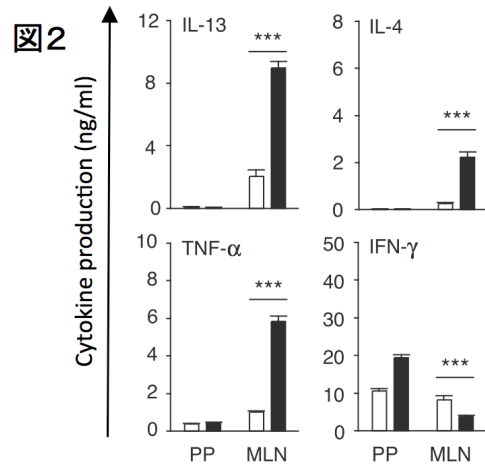
(4) さらに、「Th13」分化誘導に必要な MLN-DC の産生因子を探索する。これらに基づき、「Th13」の至適誘導条件および抑制条件を探索する。

(5) IL-4 の存在下でナイーブ CD4⁺ T 細胞を活性化して分化誘導した古典的 Th2 細胞などと比較して、「Th13」細胞に特異的に発現する分子、遺伝子を解析し、この細胞の分化に関与する可能性があるものを探索する。必要に応じて、YetCre-13 マウスと Rosa-floxed-Stop-YFP マウスの F1 マウスのナイーブ CD4⁺ T 細胞を IL-6 の存在下 (またはコントロールとして IL-4 の存在下) で活性化して、IL-13(+)画分をソーティングして解析する。

4. 研究成果

(1) 抗原特異的な Th 細胞として、通常の Th2 細胞以外に、TNF-α 産生性の 3 種の炎症性 Th 細胞の存在が知られていた: (a) TSLP で活性化された DC が分化誘導する炎症性 Th2 細胞 (IL-4, IL-5 も産生) (*J Exp Med* 202:1213, 2005)、(b) IL-18 刺激で Th1 細胞から分化誘導される super Th1 細胞 (IFN-γ を産生) (*PNAS* 103:8816, 2006)、(c) IL-6, IL-23, TNF-α が分化誘導に関与する Th22 細胞 (IL-22 を産生) (*Nat Immunol* 10:864,

2009) である。「Th13」は上述のように、VA(-)マウスの MLN-DC による抗原提示でナイーブ CD4⁺ T 細胞から分化誘導され、IL-13 と TNF-α を高産生した (図 2)。その IL-13 産生のピークは TNF-α 産生のピークより遅れる傾向があった。また、IL-5 や IL-22 の産生

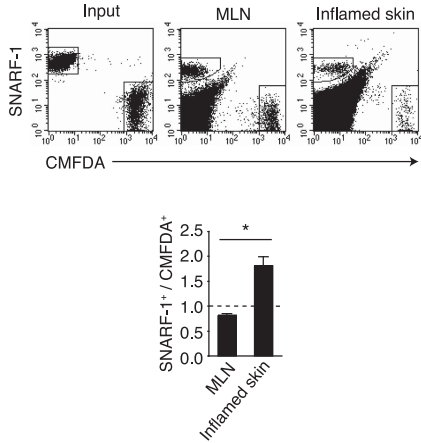


は著しく低かった。IFN-γ の産生も、VA(+)マウスの MLN-DC で抗原提示した場合に比べて著しく低く、さらに、細胞内染色解析によって、IL-13 産生細胞は IFN-γ を産生していないことが判明した。

IL-6 は、T 細胞に IL-21 産生と IL-21 受容体発現を促し、IL-21 によるオートクライン刺激で follicular T-helper (Tfh) 細胞の分化を促すことが知られている。しかし、「Th13」は、IL-21 産生能も低いため Tfh 細胞とは異なる Th サブセットであることが示唆された。但し、VA(+)マウスの MLN-DC を用いて抗原提示した CD4⁺ T 細胞と比較すると、IL-21 産生の有意な上昇が見られた。同様に、Th2 サイトカイン IL-4 と IL-9 の産生も低かったが、VA(+)マウスの MLN-DC を用いて抗原提示した場合は有意に高かった。さらに、「Th13」の分化誘導は、IL-4 に対する中和抗体によって著しく阻害された。その分化誘導には、少なくとも低レベルの IL-4 が必要であり、「Th13」は Th2 のサブセットであると考えられた。

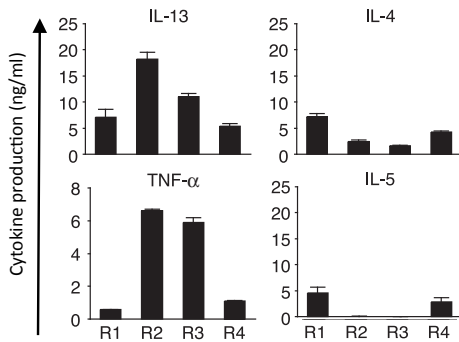
(2) VA(-)マウスの MLN-DC によって抗原提示されたナイーブ CD4⁺ T 細胞は、VA(+)マウスの MLN-DC で抗原刺激されたものに比較して、皮膚へのホーミング受容体である E-selectin ligands、P-selectin ligands、および *Ccr4* の発現が著しく高く、小腸へのホーミング受容体である *Ccr9* の発現は著しく低下していたことから、皮膚へのホーミング特異性を有していることが示唆された。実際、これらの T 細胞を蛍光標識してマウス静脈に移入すると VA(-)マウスの MLN-DC で活性化された T 細胞は、炎症皮膚へのホーミング能が有意に上昇していることが判明した (図 3)。

図3



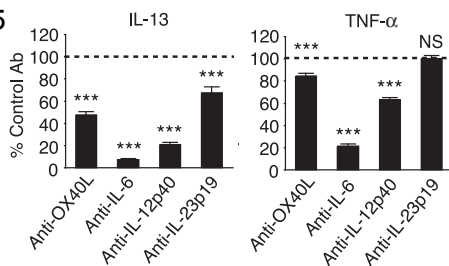
(3) VA(-)マウス MLN-DC を上述の R1~R4 サブセットに分画し、それぞれを用いてナイーブ CD4⁺ T 細胞に抗原提示したところ、R2 サブセットが最も高く IL-13 産生能を誘導した。R2 サブセットは IL-4 および IL-5 の産生誘導能は低く、TNF- α 産生誘導能は高かった。従って、R2 つまり CD8 α (-)CD11b(+)CD103(-)サブセットが「Th13」を誘導する主要な DC サブセットであることが判明した(図4)。

図4



この DC サブセットは、*Il6*、*Il12b* (IL-12p40 をコード)、*Tnfsf4* (OX40L をコード) を発現したが、*Il12a* (IL-12p35 をコード) と *Il23a* (IL-23p19 をコード) はほとんど発現していなかった。R2 サブセットによる IL-13 および TNF- α 産生能の誘導は、IL-6 に対する中和抗体によって著しく低下した(図5)。IL-12p40 に対する中和抗体と OX40L に対する中和抗体も有意な抑制をもたらした。

図5



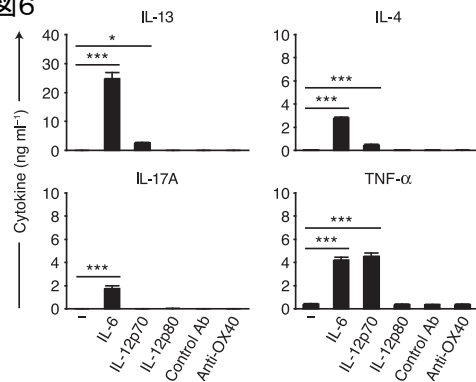
これらの結果から、最も重要な「Th13」誘導因子は IL-6 であり、さらに IL-12p40 モノ

マーまたはホモダイマー (IL-12p80) がそれを増強している可能性が示唆された。DC 上の OX40L による刺激は、炎症性 Th2 誘導に寄与することが知られており (*J Exp Med* 202:1213-1223, 2005)、「Th13」が炎症性 Th2 細胞サブセットであることが示唆された。

「Th13」の分化誘導におけるレチノイン酸の役割を解析するために、正常マウスの MLN-DC のサブセットを用いてナイーブ CD4⁺ T 細胞に抗原提示する際、レチノイン酸受容体 (RAR) アンタゴニスト LE135 または LE450 を添加しておく、R2 (CD8 α (-)CD11b(+)CD103(-) サブセットで抗原提示した場合に、CD4⁺ T 細胞の IL-13 産生能が著しく上昇した。TNF- α 産生能も R2 サブセットが最も効率良く誘導した。他方、レチノイン酸の添加は、VA(-)マウスの MLN-DC を用いた「Th13」細胞の誘導を阻害した。従って、VA 欠乏は、RAR シグナルの欠乏を招き、MLN-DC の性質を変えていることが示唆された。T 細胞における RAR シグナルの役割については、以下のように解析した。

ナイーブ CD4⁺ T 細胞を、IL-6 の存在下、固相化した抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で 2-3 d 刺激後、さらに抗体無しで IL-6 の存在下、3-4 d 培養すると、効率は低いながら「Th13」様の Th 細胞が分化誘導できた(図6)。

図6

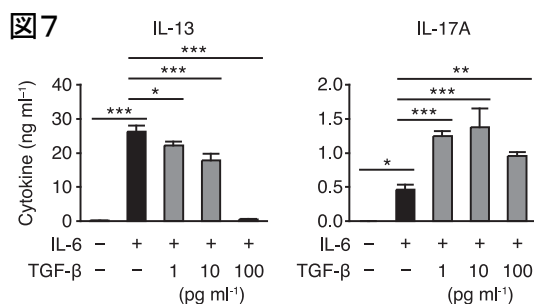


さらに、RAR のインバーサアゴニスト BMS 493 または RAR アンタゴニスト LE540 を添加しておく、IL-13 産生が著しく増強された。逆に、RA または RAR α , β のアゴニストの添加は「Th13」誘導を抑制した。これらの結果から、RAR 媒介シグナルの欠乏が、DC ばかりでなく、T 細胞にも直接的に影響して「Th13」分化誘導に寄与すること、逆に、RAR 媒介シグナルが「Th13」分化を抑制していることが示唆された。

(4) BMS 493 または LE540 の存在下、IL-6 による「Th13」分化誘導効果を増強するサイトカインを探索した。IL-18 は、IL-13 産生を増強したが、同時に IL-4 産生も増強する傾向を示した。また、IL-21 は、IL-13 産生を増強し、IL-4 産生を増強しない傾向があり、

「Th13」分化誘導への寄与が期待された。しかし、マウスの遺伝的系統によって、IL-13 産生増強効果が見られないこともあった。種々のサイトカインの僅かなバランスの変化が、サイトカイン産生のパターンおよび Th 細胞のバランスに影響を及ぼす可能性が考えられた。

また、TGF- β は、IL-6 による IL-13 産生能の誘導を著しく抑制した。この抑制とレスプローカルに、IL-17A 産生を促進した(図7)。BMS 493 は IL-6 + TGF- β による IL-17A 産生を増強した。RAR 媒介刺激が Th17 細胞誘導に抑制的に作用していることが改めて確認された。従って、RAR 媒介刺激の低下時には、Th17 または「Th13」という炎症性 Th 細胞が誘導され、そのバランスが TGF- β のレベルによって制御されていることが示唆された。



VA(-)マウスでは、dextran sulfate sodium (DSS)で誘導される炎症性腸炎が VA(+)マウスの場合に比べてより重篤となり、回復も遅れること、さらに azoxymethane 追加処理による結腸直腸がんの誘導も増加すること (BioMed Res Int 2016:ID4874809, 2016) が明らかになったことでも、RAR 媒介シグナルの欠如による炎症性疾患の誘導促進が示唆された。

(5) ナイーブ CD4⁺ T 細胞を抗 CD3/CD28 抗体で活性化した時、IL-4 によって分化誘導される Th2、TGF- β と IL-6 によって分化誘導される Th17 などに発現誘導される遺伝子と、IL-6 によって発現誘導される遺伝子の差を解析し、複数の「Th13」特異的遺伝子候補を見出した。それらの「Th13」分化における役割については、さらに RAR シグナル欠乏下における発現変化も含めて、現在も解析進行中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

① Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Takeuchi H, Song SY, and Iwata M. : Beta 1-integrin ligation and TLR ligation enhance GM-CSF-induced ALDH1A2 expression in dendritic cells, but differentially regulate their anti-inflammatory

properties. Sci Rep. Nov 29;6:37914 (2016). doi: 10.1038/srep37914.

② Okayasu I, Hana K, Nemoto N, Yoshida T, Saegusa M, Yokota-Nakatsuma A, Song SY, and Iwata M. Vitamin A inhibits dextran sulfate sodium-induced colitis and colon cancer in a mouse model. Biomed Res Int. May 19;2016:4874809. doi: 10.1155/2016/4874809 (2016).

③ Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song SY, Hoshino T, Yagita H, Ohteki T, and Iwata M. : Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. Mucosal Immunol, Jul;7(4):786-801 (2014). DOI: 10.1038/mi.2013.96.

④ Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Maeda N, Takeuchi H, and Iwata M. : Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Spl in dendritic cells. PLoS ONE May 2;9(5): e96512, (2014). DOI: 10.1371/journal.pone.0096512.

⑤ 岩田 誠. 免疫を健全に保つビタミン A の働き. 香川県薬剤師会会誌かがやく 153:49-50 (2014).

⑥ 岩田 誠. レチノイン酸産生樹状細胞とその機能. 臨床免疫・アレルギー科 62(6):588-592 (2014).

⑦ 中妻 彩, 岩田 誠. ビタミン A による炎症誘導性樹状細胞の制御. 炎症と免疫 22(4): 295-299 (2014).

[学会発表] (計 14 件)

① 中妻 (横田) 彩, 岩田 誠. 「インテグリン β 1 シグナルによる制御性レチノイン酸産生樹状細胞の分化成熟促進」 日本食品免疫学会第 12 回学術大会、東京大学伊藤謝恩ホール、東京都文京区、2016. 11. 9.

② 中妻 彩. 「レチノイン酸による炎症誘導性樹状細胞と新規 IL-13 高産生炎症性 T 細胞の制御」 日本薬学会中国四国支部、就実大学、岡山県岡山市、2016. 11. 5. (奨励賞受賞講演)

③ 岩田 誠. 「ステロイドとレチノイン酸による免疫機能の制御」 徳島大学大学院 感染免疫クラスターコアセミナー及びミニリトリート、徳島大学藤井節郎記念ホール、徳島県徳島市、2016. 10. 26. (特別講演)

④ 大岡 嘉治, 中妻 彩, 竹内 一, 岩田 誠. “Contribution of GM-CSF to the RALDH2 expression in dendritic cells through two distinct pathways involving β -catenin and c-Rel.” 第 89 回日本生化学会、仙台国際センター、宮城県仙台市、2016. 9. 26.

⑤ 岩田 誠. 「腸管免疫系の発達と機能制御-その鍵を握るレチノイン酸-」 第 52 回日本

小児アレルギー学会、ホテル日航奈良、奈良県奈良市、2015. 11. 21. (教育講演)

⑥ Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, and Iwata M. GM-CSF provides distinct signal pathways, including β -catenin and c-Rel activation, contributing to RALDH2 expression in dendritic cells 第 44 回日本免疫学会学術集会、札幌コンベンションセンター、北海道札幌市、2015. 11. 19.

⑦ Iwata M. “The role of retinoic acid in immune functions” The 3rd International Conference on Retinoids (26th Congress of the Japanese Society for Retinoid Research), Gifu, Japan, October 22, 2015. (招待講演)

⑧ Iwata M. “The role of retinoic acid in immune functions” at Academy of Immunology and Microbiology (AIM), The Institute for Basic Science (IBS) in Pohang University of Science and Technology (POSTECH) (Director, Prof. Surh), Pohang, Korea, May 27, 2015. (招待講演)

⑨ 岩田 誠. 「レチノイドシグナルによる免疫・炎症反応の制御」日本薬学会第 135 年会、シンポジウム「生体環境と炎症応答の制御」、神戸学院大学、兵庫県神戸市、2015. 3. 26.

⑩ 中妻 彩、亀井 進太郎、松山 盛和、岩澤 春奈、玉井 里奈、竹内 一、大岡 嘉治、岩田 誠 「E-cadherin は腸管指向性制御性 T 細胞の誘導能を有する抗炎症性樹状細胞の分化を促進する」日本薬学会第 135 年会、兵庫県神戸市、2015. 3. 28.

⑪ Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Iwata M. E-cadherin enhances the expression of retinal dehydrogenase 2 in dendritic cells and confers the ability to induce gut-tropic regulatory T cells 第 43 回日本免疫学会学術集会、京都府京都市、2014. 12. 12.

⑫ 中妻 彩、岩田 誠 「レチノイン酸産生能を有し腸管指向性制御性 T 細胞を誘導する CD103 陽性樹状細胞の分化誘導系の構築」日本食品免疫学会、第 10 回学術大会、東京大学伊藤謝恩ホール、東京都文京区、2014. 10. 17.

⑬ Ohoka Y, Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Iwata M. Cooperation between Spl and the RAR α /RXR α complex is involved in the regulation of RALDH2 expression in dendritic cells. 第 87 回日本生化学会大会、京都国際会館、京都府京都市、2014. 10. 16.

⑭ 大岡 嘉治、中妻 彩、竹内 一、岩田 誠 「樹状細胞におけるレチノイン酸合成酵素 RALDH2 の遺伝子発現誘導機構の解析」第 13 回四国免疫フォーラム、徳島大学藤井節郎記念ホール、徳島県徳島市、2014. 6. 21.

〔図書〕 (計 1 件)

Mora, J.R. and Iwata, M. : Retinoids and the Immune System. In *The Retinoids: Biology, Biochemistry, and Disease*, Chapter 21, P. Dolle, K. Niederreither, ed. Wiley, p. 465-483 (2015).

〔その他〕

ホームページ等

<http://kp.bunri-u.ac.jp/kph05/gyoseki.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 誠 (IWATA, Makoto)

徳島文理大学・香川薬学部・教授

研究者番号：50160122

(2) 研究分担者

宋 時栄 (SONG, Si-Young)

徳島文理大学・神経科学研究所・教授

研究者番号：00399693

門脇 則光 (KADOWAKI, Norimitsu)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：60324620

(3) 連携研究者

大岡 嘉治 (OHOKA, Yoshiharu)

徳島文理大学・香川薬学部・准教授

研究者番号：60303971

竹内 一 (TAKEUCHI, Hajime)

徳島文理大学・香川薬学部・准教授

研究者番号：00421298

中妻 彩 (YOKOTA-NAKATSUMA, Aya)

徳島文理大学・香川薬学部・助教

研究者番号：30446075