

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22133001

研究課題名（和文）先端技術を駆使したHLA多型・進化・疾病に関する統合的研究

研究課題名（英文）Integrated research for HLA disease and evolution

研究代表者

笹月 健彦（Sasazuki, Takehiko）

九州大学・生体防御医学研究所・特別主幹教授

研究者番号：50014121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 63,500,000円

研究成果の概要（和文）：研究分野の枠組みを越えた統合的HLA研究を展開した。高解像度HLAタイピング法の開発に成功し、HLA統合データベースを公開した。スギ花粉症抗原とHLA-DP5分子の複合体立体構造を解明し、さらに自己免疫疾患発症におけるHLA分子の安定性の意義を解明した。腫瘍免疫においてヘルパーおよびキラーT細胞の両者を誘導するペプチドワクチンを樹立した。また、HLA-DRB1系統間でのペプチド結合部位の非同義置換の置換率多様性を明らかにした。多くの自己免疫疾患について新規感受性遺伝子座、感受性・抵抗性HLAアレルを同定した。非血縁者間骨髄移植において白血病再発抑制効果を示すHLAミスマッチを解明した。

研究成果の概要（英文）：We have conducted an integrated HLA research beyond the framework of the research field, and obtained following results. We developed a high-resolution new HLA typing method based on NGS, and published the HLA integrated database. We elucidated the three-dimensional structure of the cedar pollen antigen and HLA-DP5 complex. The significance of the stability of the HLA heterodimer in autoimmune disease onset was also elucidated. The effective peptide vaccine that induces both helper and killer T cells in tumor immunity has been developed. We have clarified that the ratio of non-synonymous substitution in PBR was diverse between HLA-DRB1 groups. We have identified new susceptibility loci, and the susceptible or protective HLA alleles for a number of autoimmune diseases. In unrelated bone marrow transplant, we identified the HLA mismatches which show the inhibitory effect to leukemia recurrence.

研究分野：人類遺伝学・免疫遺伝学

キーワード：HLA ゲノム多様性 立体構造 疾患感受性 疾患抵抗性 移植 自己免疫疾患 進化

1. 研究開始当初の背景

HLA は、生体防御の最前線で、多様な病原体由来のペプチドを結合し、抗原特異的免疫応答を制御している。HLA は、少なくとも 11 個の遺伝子座からなる多重遺伝子族を構成し、全体で 4,000 を超す対立遺伝子が存在し、ヒトゲノムの中で最も多型性に富む遺伝子群である。各遺伝子座の特定の対立遺伝子間に強い連鎖不平衡があり、人種ごとに特有の HLA ハプロタイプが存在する。この HLA の比類ない特徴は、病原体との永い戦いを通して獲得されたと推測されるが、その機序は不詳で解決されるべき重要な課題である。

HLA は、自己タンパク由来のペプチドを結合できるものが選択され、さらに膨大な外来病原体タンパク由来のペプチドと結合でき感染防御に寄与する HLA が選択され、この HLA が、再び特定の自己ペプチドと結合して、自己免疫疾患を誘導すると推測される。HLA の成り立ちの進化学的解明には、個々の HLA が結合出来る自己および病原体ペプチドレパトワ、さらに疾病の原因となる自己ペプチドの特定が重要であるが、これまでは技術的制約のため著しく困難であった。

特定の HLA 対立遺伝子が、自己免疫疾患、アレルギー疾患、感染症などと相関を示すことが報告されてきた。しかし、多くの例では HLA ハプロタイプ上のどの対立遺伝子が真の原因遺伝子か、その HLA に結合する病因ペプチドは何か、など根本的疑問が解決されておらず、相関の分子生物学的機序は未だに不詳であり、その解明による新しい医療の開発が喫緊の課題である。

このように HLA に関するゲノム進化学、免疫学、臨床医学の重要課題が、解析技術の制約により未解決のまま残されてきた。そこに、この 1 ~ 2 年のゲノム科学とタンパク科学における革新的技術開発が起こり、先端技術と先端情報を駆使し、HLA の成り立ちの進化学的解明、および免疫応答関連疾患における HLA の役割の解明と、先駆的医療法開発への道を拓く研究を同時並行で進める条件が整った。

2. 研究の目的

本領域研究では、「HLA の成り立ちの進化学的解明」および「免疫応答関連疾患発症における HLA の役割の解明と HLA を標的とした分子創薬のための免疫抑制分子の解明」を目的に掲げ、ゲノム科学とタンパク科学における革新的技術とヒト全タンパク配列データベース、病原体のゲノムデータベースなどの先端情報を活用して、研究分野の枠組みを越えた統合的 HLA 研究を展開する。これを実現するためには、ゲノム科学、タンパク科学、進化学、免疫学、ケミカルバイオロジー、自己免疫・アレルギー学、移植医学、臨床免疫学、バイオインフォマティクス等の幅広い分野の第一人者が一堂に会して、それぞれの専門分野を深く探究しながら、互いに緊密な

有機的連携を図ることが必須である。総括班においては、このような HLA 多型・進化・疾病の統合研究の効果的な推進に向けて、領域研究の調整・企画・広報・評価、さらには、領域内の研究支援活動および当該分野の国際的な学術連携と人材育成に取組む。

3. 研究の方法

ヒトゲノムの中で他に例をみない多様性と多型性さらに人種差を示す HLA の進化の解明のために、感染防御および免疫応答関連疾病発現という HLA の持つ免疫学的機能の光を当てる。逆に、HLA による感染防御および免疫応答関連疾病発現の解明のために、HLA 進化の光を当てる。この二大課題解明のため、研究者が一堂に会して、常に有機的に連携しながら、基本情報を蓄積・共有する。

A01 では、HLA 遺伝子領域 3.8Mb を含む最長 10Mb の非コード RNA を含めた多様性と多型性の解明が先ず必須である。またこれらゲノム多様性情報と A02 の HLA 高次構造情報、ペプチド情報、さらに A04 で得られる HLA と疾病情報、HLA・ペプチド結合阻止分子とその免疫応答阻止情報を統合した統合 HLA データベースを構築する。これが本領域研究者が共有すべき根幹情報である。

A02 では、HLA 分子の高次構造、HLA 分子と結合するペプチドレパトワ解明、結合モチーフ解明は本領域研究の目標達成に必須の項目である。このためには、HLA 分子ペプチド収容溝の形状と、HLA 結合ペプチドの側鎖の相補性について、各研究者が緊密な連携をもつ研究を遂行することが重要である。

A03 では、上記 HLA 統合データベースとヒト全タンパク配列データベース、微生物ゲノムデータベースを活用して、HLA の成り立ちを進化学的に解明するために、A01、A02 と強い連携を以って研究を進めることが必須である。

A04 では HLA と疾病の相関を手懸りに、疾病の病因を解明し、その予防治療法を開発するために、A01-A03 と緊密な連携、共同研究を組んで、病因ペプチドの解明、その結合を阻止し、しかも免疫応答を阻止する化合物を同定することが本領域研究課題の目指すところであり、このため 5 つの計画研究が連携を取る。

総括班においては「本研究の推進、企画調整、研究支援」、「広報、シンポジウム/ワークショップ開催」、「倫理、知的財産、企業連携」、「研究評価」、「若手育成」に関して討論し、活動する。研究支援としては、低分子化合物の入手配分、HLA トランスジェニックマウスの配分、HLA 統合データベースの管理を行う。また領域研究を補完するための公募研究を約 10 件採択し、より強固に研究を推進していく。

4. 研究成果

A01 では、椎名が HLA ハプロタイプのゲノ

ム塩基配列決定法を開発し、計7種類のHLAハプロタイプにおけるHLA領域3.8 Mbの塩基配列を決定した。また、HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 および -DPB1 の遺伝子全領域をそれぞれ特異的に増幅させるPCR条件の設定から、次世代シーケンシングおよびアリル判定までの一連の過程の超高解像度DNAタイピング (Super high resolution Single molecule-Sequence Based Typing; SS-SBT) 法を開発した。さらに今西が、本領域による研究成果を発信することを主目的として、HLA統合データベースを構築し、一般に公開した(データベースの名称: The HLA Information Resource (HLA-IR), アドレス: <http://dbhlajp/>)。HLA-IRでは多数のコンテンツを提供したが、これらを大きくHLA研究のためのデータベースとHLA研究のためのソフトウェアに分類した。HLA研究のためのデータベースとしては、HLA遺伝子とタンパク質、HLAの遺伝子頻度とハプロタイプ頻度、HLAの配列データ、日本人HLA領域SNPデータ、HLAの構造データ、HLA結合ペプチド、HLAに関連する疾患、ヒト以外の生物のMHCを提供した。山本は、HLAアレルに特異的なHLA領域のDNAメチル化レベルを明らかにし、発現との関係を明らかにした。

A02では、横山が、A04 笹月、A03 颯田らと連携し、HLA-DP5に関して、スギ花粉由来の抗原ペプチド pCry j 1 との複合体の結晶構造の決定に成功した。pCry j 1 は、HLA-DP5の鎖と鎖から構成される収容溝において、10組の水素結合と疎水的な相互作用により認識されており、同じ遺伝子座で構造の報告がされているHLA-DP2と自己抗原の複合体と、ペプチド認識機構の比較を行った結果、pCry j 1 認識の構造的特徴が明らかとなった。さらに構造学的・進化学的解析により、HLA-DPは進化過程でDP5とDP2の形質を有する2つのグループに分歧し、多種多様な抗原ペプチドを受容するために酸性ポケットと塩基性側鎖に関する多様性を獲得したことを明らかにした。西村は、癌免疫について研究を進め、新規腫瘍関連抗原について、コンピュータアルゴリズムを用いて、日本人で頻度が高い複数のHLAクラスII分子に結合するペプチドを推定して合成し、癌免疫療法に有効なペプチドを多数同定した。この中には、臨床試験の結果、患者の予後を改善するものが見られた。宮寺は、公募班大橋らと共同して、HLA-DQタンパク質の安定性を多数のアリルを対象として解析し、アリル間で安定性が著しく異なることを見出し、HLA-DQタンパク質の安定性制御に関わるアミノ酸多型を同定した。さらに、1型糖尿病感受性に関連するHLA-DQアリルが顕著に低安定なタンパク質をコードすることを発見した。

A03では、長い時間をかけて作り上げられてきた多様性と、短期間で適応する必要があった地域の特性という、異なる進化学的な力のもとで、どのようにして現在のHLAの多様

性が形成されてきたかをHLAのハプロタイプという観点から特に民族特異的なハプロタイプに着目し研究を進め、ハプロタイプを形成する各遺伝子座の特性を明らかにする成果を得た。HLA-DRB1の系統間で、自然選択の強度が異なる可能性があること、ヒト特異的なグループには遅い非同義置換率を示す系統が多く、ヒト特異的ではないグループには、速い非同義置換率を示す系統が多く含まれること、両グループ間で、ペプチド結合溝に蓄積する非同義置換の数と結合ペプチドの数との関係に違いがあること、などが明らかとなった。

A04では、笹月がグレーブス病に特異的なHLA感受性アレルを同定し、抵抗性アレルが感受性アレルに対して上位に機能することを明らかにした。さらに、HLA-DP5がグレーブス病において、抗サイログロブリン抗体価と負の相関を示すことを明らかにし、グレーブス病と橋本病の成立機序を考察する上で重要な知見を得た。また橋本病に特異的な感受性遺伝子 VAV3 を同定した。徳永は、ナルコレプシーなどの過眠症、B型およびC型肝炎ウイルス関連疾患、1型糖尿病、原発性胆汁性肝硬変、関節リウマチ、重篤な薬剤副作用であるスティーブンス・ジョンソン症候群などの各種免疫関連疾患の発症に関わるHLA遺伝子と非HLA遺伝子を多数特定し、またそれらの相互効果についても解析することで、上記疾患の発症機序解明に大きく貢献した。水木は、ベーチェット病を対象としたHLA領域の詳細なゲノム解析により、HLAクラスI分子に提示前のペプチドのトリミングに関与するERAP1が、ベーチェット病の発症リスクに対して、ベーチェット病の強力な遺伝要因であるHLA-B*51と遺伝子間相互作用を示すことをトルコ人集団において見出し、さらに、日本人集団において、ERAP1とERAP2の両方が、ベーチェット病の発症リスクに対して、HLA-B*51と遺伝子間相互作用を示す可能性を示した。森島は、数千におよぶ非血縁者間骨髄移植ペアの試料を用い、移植片対宿主病(GVHD)と移植片対白血球効果(GVL)に関与するHLAを詳細に解析し、3度以上の急性GVHDがHLA-A, B, C, DPB1のミスマッチで、慢性GVHDがHLA-Cのミスマッチでリスクとなること、白血球再発を抑える効果がHLA-C, DPB1のミスマッチで有意に生じることを明らかにした。

このように、各項目の研究が順調に進み、総括班が領域内の連携を調整することによって、個別の研究では得られない成果を上げることが出来た。

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19件)

- Shiina T, Suzuki S, Ozaki Y, Taira H, Kikkawa E, Shigenari A, Oka A, Umemura T, Joshita S, Takahashi O, Hayashi Y, Paumen M, Katsuyama Y, Mitsunaga S, Ota M, Kulski JK, Inoko H. Super high resolution for single molecule-sequence-based typing of classical HLA loci at the 8-digit level using next generation sequencers. *Tissue Antigens*. 2012 Oct;80(4):305-16.
- Ozaki Y, Suzuki S, Kashiwase K, Shigenari A, Okudaira Y, Ito S, Masuya A, Azuma F, Yabe T, Morishima S, Mitsunaga S, Satake M, Ota M, Morishima Y, Kulski JK, Saito K, Inoko H, Shiina T. Cost-efficient multiplex PCR for routine genotyping of up to nine classical HLA loci in a single analytical run of multiple samples by next generation sequencing. *BMC Genomics*. 2015 Apr 18;16:318.
- Teshiba R, Tajiri T, Sumitomo K, Masumoto K, Taguchi T, Yamamoto K. Identification of a KEAP1 germline mutation in a family with multinodular goitre. *PLoS One*. 2013 May 28;8(5):e65141.
- Kitajima H, Sonoda M, Yamamoto K. HLA and SNP haplotype mapping in the Japanese population. *Genes Immun*. 2012 Oct;13(7):543-8.
- Kusano S, Kukimoto-Niino M, Satta Y, Ohsawa N, Uchikubo-Kamo T, Wakiyama M, Ikeda M, Terada T, Yamamoto K, Nishimura Y, Shirouzu M, Sasazuki T, Yokoyama S. Structural basis for the specific recognition of the major antigenic peptide from the Japanese cedar pollen allergen Cry j 1 by HLA-DP5. *J Mol Biol*. 2014 Aug 26;426(17):3016-27.
- Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Kuroda Y, Hirayama M, Imamura Y, Yatsuda J, Sayem MA, Irie A, Hamada A, Jono H, Yoshida K, Tsunoda T, Daigo Y, Kohroggi H, Yoshitake Y, Nakamura Y, Shinohara M, Nishimura Y. Identification of immunogenic LY6K long peptide encompassing both CD4(+) and CD8(+) T-cell epitopes and eliciting CD4(+) T-cell immunity in patients with malignant disease. *Oncoimmunology*. 2014 Mar 27;3:e28100.
- Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Kuroda Y, Hirayama M, Irie A, Kawahara K, Yatsuda J, Hamada A, Jono H, Yoshida K, Tsunoda T, Kohroggi H, Yoshitake Y, Nakamura Y, Shinohara M, Nishimura Y. Identification of promiscuous KIF20A long peptides bearing both CD4+ and CD8+ T-cell epitopes: KIF20A-specific CD4+ T-cell immunity in patients with malignant tumor. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 15;19(16):4508-20.
- Miyadera H, Ohashi J, Lernmark Å, Kitamura T, Tokunaga K. Cell-surface MHC density profiling reveals instability of autoimmunity-associated HLA. *J Clin Invest*. 2015 Jan;125(1):275-91.
- Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N. In Silico Risk Assessment of HLA-A*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *J Toxicol*. 2013;2013:514068.
- Yasukochi Y, Satta Y. A human-specific allelic group of the MHC DRB1 gene in primates. *J Physiol Anthropol*. 2014 Jun 13;33:14.
- Yasukochi Y, Satta Y. Nonsynonymous substitution rate heterogeneity in the peptide-binding region among different HLA-DRB1 lineages in humans. *G3 (Bethesda)*. 2014 May 2;4(7):1217-26.
- Oryoji D, Ueda S, Yamamoto K, Yoshimura Noh J, Okamura K, Noda M, Watanabe N, Yoshihara A, Ito K, Sasazuki T. Identification of a Hashimoto thyroiditis susceptibility locus via a genome-wide comparison with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):E319-24.
- Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, Noh JY, Okamura K, Noda M, Kashiwase K, Kosuga Y, Sekiya K, Inoue K, Yamada H, Oyamada A, Nishimura Y, Yoshikai Y, Ito K, Sasazuki T. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):E379-83.
- Miyagawa T, Toyoda H, Hirataka A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikegami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Kato M, Omata N, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor SS, Yamasaki M, Wada Y, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, Tokunaga K. New susceptibility variants to narcolepsy identified in HLA class II region. *Hum Mol Genet*. 2015 Feb 1;24(3):891-8.
- Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamura M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S,

Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet.* 2012 Oct 5;91(4):721-8.

Suzuki H, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, Asukata Y, Takeuchi M, Ito N, Shibuya E, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Nakamura J, Saeki K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Genetic characterization and susceptibility for sarcoidosis in Japanese patients: risk factors of BTNL2 gene polymorphisms and HLA class II alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Oct 11;53(11):7109-15.

Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013 Feb;45(2):202-7.

Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, Yabe T, Murata M, Doki N, Eto T, Mori T, Miyamura K, Sao H, Ichinohe T, Saji H, Kato S, Atsuta Y, Kawa K, Kodera Y, Sasazuki T; Japan Marrow Donor Program. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood.* 2015 Feb 12;125(7):1189-97.

Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Morishima S, Spellman S, Kashiwase K, Kato S, Cesbron A, Tiercy JM, Senitzer D, Velardi A, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse

after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1197-203.

〔学会発表〕(計9件)

Shiina T, Inoko H. Analyses on HLA genome diversity by next generation sequencing. Centennial of Hashimoto Disease International Symposium II, 30th Anniversary 22th Hot Spring Harbor Symposium Medical Institute of Bioregulation Kyushu University, Post-Global COE International Symposium, 2012, Fukuoka.

Iwaya C, Kitajima H, Yamamoto K. Identification of aging-related epigenetic biomarkers. International Foundation on Aging 12th conference, 2014, June 10-13, Hyderabad.

Kusano, S., Shirouzu, M., Yamamoto K., Sasazuki T., and Yokoyama S. Structural analysis of the class II HLA molecule, DP5, in complex with the Cry j 1 antigen of Japanese cedar pollen, 15th International Congress of Immunology, 2013, August 22 -27, Milano.

Nishimura Y. Long peptide-based cancer immunotherapy targeting both tumor antigen-specific CTLs and Th1 cells. 12th CIMT (Cancer Immunotherapy) Annual Meeting, Plenary session, Rheingold Halle Congress Center (Mainz), 2014, May 6, Germany.

Satta Y, Yasukochi Y. "Parasite-driven evolution of HLA peptide binding repertoires", Centennial Hashimoto disease, International Symposium II, 2012, December 1-4, Fukuoka.

Sasazuki T. Immunogenetic risk factors for autoimmune thyroid disease (ZFAT, FcRL3 and HLA). 14th International Congress of Immunology. 2012, August 22-27, Kobe.

Tokunaga K. HLA and non-HLA susceptibility genes to human immune-mediated diseases Siriraj International Conference in Medicine and Public Health 2014, 2014, July 24, Bangkok.

Mizuki N. Epidemiology and Molecular Genetics of Behçet's Disease. World Ophthalmology Congress 2014, 2014, April, Tokyo.

Morishima Y. The role of HLA and its matching for transplant-related immune response in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. 36th Meeting of Asia-Pacific Histocompatibility and Immunogenetics Association. 2012, November 17, Adelaide.

〔その他〕

HLA 統合データベース

<http://dbhla.jp/>

領域ホームページ

http://dbhla.jp/HP_sinryoiki/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笹月 健彦 (SASAZUKI Takehiko)
九州大学・高等研究院・特別主幹教授
研究者番号：5 0 0 1 4 1 2 1

(2) 研究分担者

横山 茂之 (YOKOYAMA Shigeyuki)
独立行政法人理化学研究所・
横山構造生物学研究室・上席研究員
研究者番号：0 0 1 5 9 2 2 9

椎名 隆 (SHIINA Takashi)
東海大学・医学部・准教授
研究者番号：0 0 3 1 7 7 4 4

岡村 匡史 (OKAMURA Tadashi)
独立行政法人国立国際医療研究
センター・研究所・実験動物管理室長
研究者番号：0 0 3 3 3 7 9 0

西村 泰治 (NISHIMURA Yasuharu)
熊本大学・大学院生命科学研究部 (医)・
教授
研究者番号：1 0 1 5 6 1 1 9

森島 泰雄 (MORISHIMA Yasuo)
愛知県がんセンター (研究所)・
疫学予防部・研究員
研究者番号：2 0 2 2 0 0 5 6

颯田 葉子 (SATTA Yoko)
総合研究大学院大学・
先端科学研究科・教授
研究者番号：2 0 2 2 2 0 1 0

徳永 勝士 (TOKUNAGA Katsushi)
東京大学・大学院医学系研究科 (医学部)・
教授
研究者番号：4 0 1 6 3 9 7 7

山本 健 (YAMAMOTO Ken)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：6 0 2 7 4 5 2 8

今西 規 (IMANISHI Tadashi)
東海大学・医学部・教授
研究者番号：8 0 2 7 0 4 6 1

(3) 連携研究者

宮寺 浩子 (MIYADERA Hiroko)
独立行政法人国立国際医療研究
センター・研究所・上級研究員
研究者番号：4 0 3 6 1 4 6 4

水木 信久 (MIZUKI Nobuhisa)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：9 0 3 3 6 5 7 9

田中 啓二 (TANAKA Keiji)
公益財団法人東京都医学総合研究所・
研究所・所長
研究者番号：1 0 1 0 8 8 7 1

福井 宣規 (FUKUI Yoshinori)
九州大学・生体防御医学研究所・教授
研究者番号：6 0 2 4 3 9 6 1

(4) 研究協力者

猪子 英俊 (INOKO Hidetoshi)