

平成 30 年 9 月 5 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09796

研究課題名(和文) 自然リンパ球の活性化と皮膚炎の病態に関する研究

研究課題名(英文) Mechanisms of dermatitis and group 2 innate lymphoid cells (ILC2) activation

研究代表者

今井 康友 (Imai, Yasutomo)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：10529514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：IL-33はIL-1ファミリーに属する炎症性サイトカインである。ヒトのアトピー性皮膚炎(AD)の表皮ではIL-33が高発現していることからhK14をプロモーターとしてIL-33を表皮で過剰産生する遺伝子改変マウスを樹立したところ、IL-33受容体を発現する2型自然リンパ球(group 2 innate lymphoid cells; ILC2)が活性化し、Th2サイトカイン産生の増加を伴ってADに酷似する皮膚炎が自然発症した。このマウスからROR γ 機能欠損マウスの骨髄を移植してILC2を消去すると皮膚炎の発症は消失した。従ってILC2がIL-33誘導性皮膚炎に重要であることが判明した。

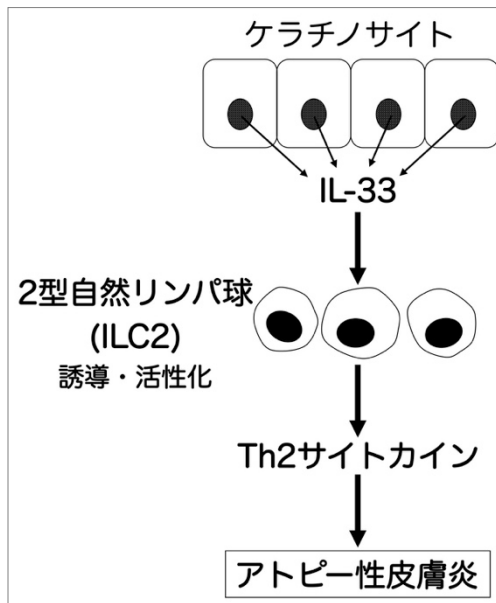
研究成果の概要(英文)：Interleukin-33 (IL-33) stimulates group 2 innate lymphoid cells (ILC2). We generated a transgenic mouse expressing IL-33 driven by a keratin-14 promoter (IL33Tg) and showed that IL-33 elicits atopic dermatitis (AD)-like inflammation with activation of ILC2 (Imai Y, PNAS, 2013; Imai Y, Sci Rep, 2017). When bone marrow from ILC2-lacking, ROR γ -deficient mice was transplanted into IL33Tg mice, the development of AD-like dermatitis was completely suppressed, and ILC2-derived cytokines/chemokines such as IL-5, IL-13, CCL5 and CCL11 were significantly reduced in the skin. These results suggest that IL-33-induced dermatitis is ILC2 dependent.

研究分野：皮膚科学

キーワード：ILC2 IL-33

1. 研究開始当初の背景

IL-33はIL-1ファミリーに属する炎症性サイトカインで、上皮系細胞の核内に活性型として存在する。兵庫医科大学のグループでは、種々のアレルギーを引き起こす物質、例えばブタクサ花粉の刺激によって結膜上皮細胞や鼻粘膜上皮細胞が細胞外(鼻汁中)にIL-33を分泌すること(Haenuki Y, et al. J Allergy Clin Immunol, 2012)、ハプテンによる刺激で角化細胞がIL-33を細胞外に放出することを示してきた(Imai Y, et al. J Dermatol Sci, 2014)。即ち、IL-33は細胞障害性の刺激によって遊離する警報因子“alarmin”と考えられる。ヒトのアトピー性皮膚炎(AD)の表皮(ケラチノサイト)ではIL-33が高発現していることから、ADの皮膚では「警報因子が過剰」な状態と考えられる。そこで、代表者らはヒトケラチン14をプロモーターとしてIL-33を表皮で過剰産生する遺伝子改変マウス(IL-33Tg)を樹立していた。このマウスではIL-33受容体を発現する2型自然リンパ球(group 2 innate lymphoid cells; ILC2)が活性化し、IL-5などのTh2サイトカイン産生の増加を伴ってADに酷似する皮膚炎が自然発症するため、図1のようなADの新しい発症機構の仮説を提唱した(Imai Y, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 110:13921-6, 2013)。



(図1) 新しいADの発症機構の仮説。IL-33が自然リンパ球を活性化してADを発症。

その後、ヒトADでもIL-33に反応するILC2の増加が報告されていた(Salimi M, et al. J Exp Med, 210:2939-50, 2013)。しかし、IL-33による皮膚炎が実際にILC2の活性化を必要とするかどうかは未解決であった。

2. 研究の目的

IL-33Tg病変部に浸潤するILC2を分離し、c-kit、CD11bなど表面マーカーで区別される各

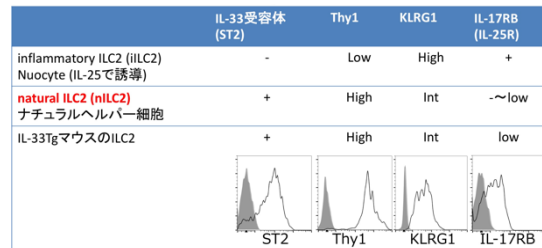
サブセットの比率とサイトカイン産生能を解析し、ADの病態に関わるILC2の特性を解明する。また、ADにおけるILC2の役割を*in vivo*で検証する。

3. 研究の方法

フローサイトメーターでIL-33Tgマウスの皮膚に浸潤する細胞の表面マーカーを検討する。また、ヒトADではILC2が皮膚で増加しているが、ADの皮膚炎がILC2の活性化に依存するかどうか証明することは不可能である。そこで、AD様皮膚炎を自然発症するIL-33TgをILC2のないマウスとの骨髄移植によってILC2を除去し、その効果を観察して、ADの皮膚炎発症におけるILC2の役割を明らかにする。

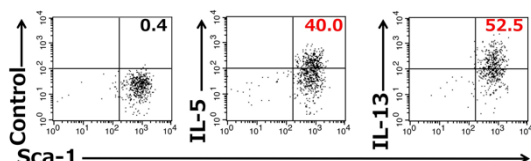
4. 研究成果

フローサイトメーターで解析したところ、IL-33Tgマウスの皮膚に浸潤するILC2はST陽性、Thy1陽性、KLRG1陽性で、いわゆるnatural ILC2に相当するILC2であった。これは、本モデルがIL-33に反応して増殖しているモデルであると考ええると妥当な結果であった。図2にフローサイトメーター解析による表面マーカーの蛍光強度を示す。



(図2) ILC2の分類

IL-33TgマウスのILC2の産生するサイトカインについて、既存の報告ではPMAイオノマイシンで刺激せずに細胞内サイトカイン染色を行った結果を公表していた。ILC2の産生するサイトカインをより明らかにするために、IL-33TgマウスのILC2をPMAイオノマイシンで刺激したところ、図3のように、多くのILC2がIL-13やIL-5といったTh2サイトカイン産生能を有することが判明し、やはり、IL-33TgマウスにおけるTh2サイトカインの産生源はILC2であることが予想できた。



(図3) ILC2の産生するサイトカイン。Lin陰性、ST2陽性細胞にゲートしている。

そこで次に、*in vivo*での ILC2 の重要性について検討した。対照群としての正常骨髄(*Rora* wt/sg) と ILC2-欠損骨髄(*Rora* sg/sg)をそれぞれ IL-33Tg マウスに骨髄移植し、ILC2 を欠損する IL-33Tg マウスを作成したところ、これら ILC2 を欠く個体においてのみ AD 様の皮膚炎が完全に消失した。さらに、ILC2 の欠損によって、IL-5、IL-13 といった ILC2 が産生する 2 型サイトカインも正常レベルにまで減少した。さらに、CCL2、CCL5、CCL11 といった Th2 ケモカインも同様に正常レベルにまで減少した。従って、IL-33 によって誘導された AD 様の皮膚炎の発症に ILC2 が必須であることが明らかとなり、当初に予想した仮説がおおむね正しいことが判明した。これらの内容は現在、投稿準備中である。

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 20 件)

- (1) Liu X, Imai Y, Zhou Y, Yu S, Li R, Wu X, Li SJ, Hwang ST, Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Reveals Rapid and Reversible Changes in the Brain Following Induction of Psoriasisiform Dermatitis in Mice, *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, 3(2) 59-64, 2018 doi: 10.1177/2475530318763617 (査読あり)
- (2) Ryu WI, Lee H, Bae HC, Jeon J, Ryu HJ, Kim J, Kim JH, Son JW, Kim J, Imai Y, Yamanishi K, Jeong SH, Son SW, IL-33 down-regulates CLDN1 expression through the ERK/STAT3 pathway in keratinocytes, *J Dermatol Sci.*, in press doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.02.017 (査読あり)
- (3) Kusakabe M, Imai Y*, Natsuaki M, Yamanishi K, Allergic contact dermatitis due to ripasudil hydrochloride hydrate in eyedrop: A case report, *Acta Derm Venereol*, 98: 278-279, 2018 (* *corresponding author*) doi: 10.2340/00015555-2832 (査読有)
- (4) 今井 康友. 乾癬. *Clinical Derma* 20 巻 1 号 9-10, 2018 (査読なし)
- (5) 今井 康友. アトピーに関わる 2 型自然リンパ球 (ILC2) と IL-33, *日皮会誌*:128(2), 189-196, 2018 (査読なし)
- (6) 今井 康友. アレルギーマーチ, *Visual Dermatology*, 17(1), 32-33, 2018 (査読なし)
- (7) Getschman AE, Imai Y, Larsend O, Peterson FC, Wu X, Rosenkilded MM, Hwang ST, Volkman BF, Protein engineering of the chemokine CCL20 prevents psoriasisiform dermatitis in an IL-23-dependent murine model, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(47): 12460-12465, 2017 doi: 10.1073/pnas.1704958114 (査読有)
- (8) Imai Y, Hosotani Y, Ishikawa H, Yasuda K, Nagai M, Jitsukawa O, Gomi F, Nakanishi K, Yoshimoto T, Nakamura T, Yamanishi K, Expression of IL-33 in ocular surface epithelium induces atopic keratoconjunctivitis with activation of group 2 innate lymphoid cells in mice, *Sci. Rep.* 7: 10053, 2017. doi:10.1038/s41598-017-10227-y (査読有)
- (9) Wada Y, Kusakabe M, Nagai M, Yamamoto M, Imai Y, Ide YH, Hirota S, Yamanishi K. A mild case of congenital ichthyosiform erythroderma with periodic exacerbation: Novel mutations in ABCA12 and up-regulation of calprotectin in the epidermis, *J Dermatol* 44:e282-e283, 2017. doi: 10.1111/1346-8138.13976. (査読あり)
- (10) Li N, Xu W, Yuan Y, Ayithan N, Imai Y, Wu X, Miller H, Olson M, Feng Y, Huang YH, Turk MJ, Hwang ST, Malarkannan S, Wang L, Immune-checkpoint protein VISTA critically regulates the IL-23/IL-17 inflammatory axis, *Sci. Rep.* 7:1485, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-01411-1 (査読有)
- (11) 今井 康友. アトピー性皮膚炎に関わる 2 型自然リンパ球. *医学と薬学*, 2017;74(4):8379-384 (査読なし)
- (12) 今井 康友. バリア破壊とサイトカイン・抗菌ペプチド. *アレルギーマーチ・免疫*, 2017;24(6):724-729 (査読なし)
- (13) 今井 康友. 米国トランプ大統領誕生に思うこと. *臨床皮膚科*, 2017;71(5):164 (査読なし)
- (14) 井上 裕香子, 夏秋 優, 山本 雅章, 羽田 孝司, 今井 康友, 山西 清文, 西井 理恵, 松永 寿人, 皮疹の軽快後に抑うつ状態を発症したカルバマゼピンによる非典型型 DHIS の 1 例, *皮膚の科学* 16(2), 129-132, 2017 (査読有)
- (15) Haneda T*, Imai Y*, Uchiyama R, Jitsukawa O, Yamanishi K, Activation of Molecular Signatures for Antimicrobial and Innate Defense Responses in Skin with Transglutaminase 1 Deficiency, *PLoS ONE* 11(7): e0159673, 2016 (* equally contributed) doi:10.1371/journal.pone.0159673 (査読有)

- (16) 今井康友, 山西清文. アトピー性皮膚炎におけるグループ2自然リンパ球の役割. 臨床免疫・アレルギー科 2016;65:83-6 (査読なし)
- (17) Imai Y, Ayithan N, Wu X, Yuan Y, Wang L, Hwang ST, PD-1 regulates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis through inhibition of IL-17A expression by innate $\gamma\delta$ low T Cells, *J Immunol*, 195, 421-425, 2015 (査読有)
- (18) Tominaga C, Yamamoto M, Imai Y, Yamanishi K. A Case of old age-onset generalized pustular psoriasis with a deficiency of IL-36RN (DITRA) treated by granulocyte and monocyte Apheresis. *Case Rep Dermatol*, 7:29-35, 2015 (査読有)
- (19) 照井正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒澤美智子, 小宮根真弓, 佐野栄紀, 根本治, 武藤正彦, 山西清文, 岩月啓氏, 青山裕美, 今井康友, 中島喜美子, 馬淵智生, 藤田英樹, 葉山惟大, 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014年度版, 日皮会誌: 125(12), 2211-2257, 2015 ※ガイドライン (査読有)
- (20) 今井康友, PD-1は $\gamma\delta$ T細胞のIL-17産生を抑制しイミキモド誘発性乾癬を制御する, *Psoriasis*, 34, 2, 2015(査読なし)
- [学会発表] (計 36 件)
- (1) 今井康友, アトピー性皮膚炎の最新の研究知見と治療, 第23回アトピー性皮膚炎治療研究会, 2018年2月11日, シンポジウム, ソニックシティホール(埼玉県, 大宮市)
- (2) 尼木 麻実, 今井康友, 永井 諒, 山西清文. 手指に腫瘍を形成した CD8 陽性成人 T 細胞白血病/リンパ腫の 1 例 (一般) 第465回日本皮膚科学会大阪地方会 朝日生命ホール(大阪府, 大阪市) 2018年2月3日(発表日: 2月3日)
- (3) Imai Y, Nagai M, Yamamoto M, Yasuda K, Nakanishi K, Yoshimoto T, Yamanishi K, Depletion of basophils alleviates ILC2-dependent atopic dermatitis-like inflammation in mice overexpressing interleukin-33 in the skin, The 42th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kochi city culture plaza Culport, KOCHI, Japan. Dec 15-17, 2017. ※Plenary 講演
- (4) 今井康友, 乾癬の基礎免疫学 ~免疫チェックポイント阻害剤と乾癬~, 日本皮膚科学会第221回熊本地方会, 招聘講演: モーニングセミナー, 2017年12月3日, くまもと森都心プラザ(熊本市)
- (5) 草壁みのり, 今井康友, 夏秋 優, 山西清文. リパスジル塩酸塩水和物による接触皮膚炎の1例, 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2017年10月7日~8日(発表7日)/会場: 国立京都国際会館(京都府, 京都市)
- (6) 今井康友, 活性型ビタミン D3 外用剤は乾癬治療の基本である, 第32回日本乾癬学会学術大会, 2017年9月8日~9日(発表8日), (招聘講演: ランチョンセミナー6)), 品川プリンスホテル(東京都)
- (7) 和田吉弘, 山本雅章, 永井諒, 今井康友, 山西清文. 顆粒球吸着療法で加療した疱疹状膿痂疹の1例, 第32回日本乾癬学会学術大会, 2017年9月8日~9日(発表8日), 品川プリンスホテル(東京都)
- (8) 山西清文, 今井康友, 羽田孝司, 内山良介. 魚鱗癬皮膚における自然免疫分子の活性化(一般)第32回角化症研究会 海運クラブ(東京都, 千代田区) 2017年8月5日
- (9) 和田吉弘, 今井康友, 山本雅章, 山西清文. IVIGで加療した後天性表皮水疱症の1例(一般)第9回関西皮膚自己免疫疾患談話会 ホテルグランヴィア大阪(大阪府, 大阪市) 2017年6月23日
- (10) 和田吉弘, 草壁みのり, 永井諒, 山本雅章, 今井康友, 山西清文. 第116回日本皮膚科学会総会, 2017年(平成29年)6月2日(土)~4日(日), 仙台国際センター(宮城県, 仙台市)
- (11) 草壁みのり, 今井康友, 山西清文. マムシ咬傷後に生じた片側性 Beau's lines の1例. 第461回大阪地方会, 2017年(平成29年)5月27日(土), 大阪科学技術センター(大阪府, 大阪市) 表皮カルプロテクチンの発現誘導を伴う新規 ABCA12 変異による軽症型魚鱗癬様紅皮症
- (12) 今井康友, IL-33とアトピー性疾患, 第48回兵庫県臨床アレルギー研究会, 2017年5月13日, (教育講演), 神戸三宮東急 REI ホテル(兵庫県, 神戸市)
- (13) Imai Y, Hosotani Y, Kusakabe M, Ishikawa H, Yasuda K, Nagai M, Gomi F, Nakanishi K, Yoshimoto T, Nakamura T, Yamanishi K. Atopic keratoconjunctivitis spontaneously develop in a mouse model of atopic dermatitis expressing the mouse interleukin-33 gene driven by a keratin 14 promoter. Meeting of Society for Investigative Dermatology (SID 2017), Oregon convention center, Portland, USA, April 26-29, 2017
- (14) 草壁みのり, 今井康友, 松井聖, 山西清文. 中等量内服ステロイドで効果を示した好酸球性筋膜炎の1例. 第33回臨床皮膚科医会, 2017年(平成29年)4月22日(土)~23日, ANAクラウンプラザホテル神戸(兵庫県, 神戸市)
- (15) 細谷友雅, 今井康友, 石川裕人, 安田好文, 永井諒, 實川織江, 中西憲司, 善本知広, 中村隆宏, 山西清文, 五味文, アトピー性角結膜炎モデルとしての IL-33 過剰産生

- 遺伝子改変マウス (hK14-IL-33Tg) の有用性, 第 121 回日本皮膚科学会総会, 2017 年 4 月 5 日~4 月 7 日 (発表日: 2017 年 4 月 5 日), 東京国際フォーラム (東京都)
- (16) 今井康友, 山本雅章, 山西清文, 兵庫医科大学病院皮膚科における乾癬に対するセクスキヌマブ投与例の検討, 第 279 回日本皮膚科学会東海地方会, 2017 年 3 月 11 日~12 日 (発表 12 日), ホテルグリーンパーク津 (三重県, 津市)
- (17) 今井康友, 乾癬皮疹を早期に治療する重要性, 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2017 年 2 月 11 日~12 日, (招聘講演: ランチョンセミナー6), パシフィコ横浜会議センター (神奈川県, 横浜市)
- (18) 和田 吉弘, 今井康友, 山本 雅章, 山西清文. 抗VII型コラーゲン抗体の測定が診断と病勢評価に有用であった後天性表皮水疱症の 1 例. 第 79 回日本皮膚科学会沖縄地方会 (一般) 2017 年 1 月 28 日~2017 年 1 月 29 日 (発表日: 2017 年 1 月 28 日), 沖縄県医師会館 (沖縄県, 島尻郡)
- (19) Imai Y, Haneda T, Uchiyama R, Jitsukawa O, Yamanishi K, Molecular signatures for antimicrobial and innate defense responses activated in skin with transglutaminase 1 deficiency, The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2016 年 12 月 9~11 日 (発表 12/10), SENDAI INTERNATIONAL CENTER (Miyagi, Sendai)
- (20) 今井康友, 自然免疫と乾癬, 第 115 回兵庫県皮膚科医会総会, 2016 年 11 月 26 日, (教育講演), 生田神社会館 (兵庫県, 神戸市) ※抄録は、兵庫県皮膚科医会会報 62 号 (1), 2017 に掲載
- (21) 今井康友 安田好文 山本雅章 羽田孝司 永井諒 善本知広 山西清文, IL-33 を表皮で過剰に発現するマウスのアトピー性皮膚炎には好塩基球が関与している, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2016 年 11 月 5 日~6 日, 京王プラザホテル (東京都, 新宿区)
- (22) 今井康友, アトピー性皮膚炎と自然免疫, 第 67 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2016 年 10 月 22~23 日 (発表 2016 年 10 月 22 日), (シンポジウム), 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪) (大阪府, 大阪市)
- (23) 今井康友, 乾癬診断のポイント: 乾癬外来への紹介のタイミング, 第 67 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2016 年 10 月 22~23 日 (発表 23 日), (シンポジウム), 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪) (大阪府, 大阪市)
- (24) 今井康友, 乾癬教育プログラム J-PEARLS パネルディスカッション, 第 67 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2016 年 10 月 22~23 日, 発表 23 日, (招聘パネリス
- ト), 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪) (大阪府, 大阪市)
- (25) 永井諒, 羽田孝司, 今井康友, 山西清文, 吉原哲, Extranodal NK/T cell lymphoma の 1 例, 第 67 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2016 年 10 月 22 日~23 日, 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪) (大阪府, 大阪市)
- (26) 永井 諒, 今井康友, 羽田孝司, 山西清文, ゲフィチニブによる皮膚障害に対しステロイド内服により内服継続しえた 1 例, 2016 年 10 月 8 日, 457 回大阪地方会, 朝日生命ホール (大阪府, 大阪市)
- (27) 樽谷勝仁, 岡田みどり, 今井康友, 山西清文, 生物学的製剤投与中に KL-6 が上昇した膿疱性乾癬及び尋常性乾癬各々 1 例, 第 31 回日本乾癬学会学術大会, 2016 年 9 月 2 日~3 日, ホテル東日本宇都宮 (栃木県, 宇都宮市)
- (28) 和田吉弘, 山本雅章, 今井康友, 山西清文, ウステキヌマブで治療を行った尋常性乾癬の親子例, 第 31 回日本乾癬学会学術大会, 2016 年 9 月 2~3 日, ホテル東日本宇都宮 (栃木県, 宇都宮市)
- (29) 今井康友, 山西清文, IL-33 によるマスト細胞の活性化, 第 65 回アレルギー学会総会, 2016 年 6 月 17 日~19 日 (発表 2016 年 6 月 17 日) (シンポジウム), 東京国際フォーラム (東京都, 千代田区)
- (30) 今井康友, アトピー性皮膚炎に関わる 2 型自然リンパ球, 第 115 回日本皮膚科学会総会, 2016 年 6 月 3 日~5 日, (教育講演), 国立京都国際会館 (京都府, 京都市)
- (31) 今井康友, 私の乾癬診療 勤務医の view point, 第 217 回大阪皮膚科症例検討会, 2016 年 5 月 26 日, 特別講演, 天王寺都ホテル (大阪府, 大阪市)
- (32) 井上裕香子, 夏秋優, 山本雅章, 羽田孝司, 今井康友, 山西清文, 西井理恵, 松永 寿人. 皮疹の軽快後に抑うつ状態を発症したカルバマゼピンによる非典型 DHIS の 1 例. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2015 年 11 月 20 日~22 日 (発表 2015 年 11 月 20 日), 島根県民会館 (島根県, 松江市)
- (33) 羽田 孝司, 夏秋 優, 今井康友, 山西清文, ヨード系造影剤による薬疹の 1 例. 第 45 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2015 年 11 月 20 日~22 日 (発表 2015 年 11 月 21 日), 島根県民会館 (島根県, 松江市)
- (34) Role of IL-33 and ILC2 in an aluminum adjuvant-induced eosinophilic inflammation. Yasuda K, Muto T, Imai Y, Nakanishi K, Yoshimoto T, 第 44 回日本免疫学会, 2015 年 11 月 18 日~20 日 (発表 2015 年 11 月 18 日), 札幌コンベンションセンター (北海道, 札幌市)
- (35) 富永千春, 山本雅章, 永井諒, 今井康友, 山西清文, 顆粒球吸着療法が奏功した水

疱性類天疱瘡を合併した超高齢者膿疱性乾癬の1例, 第30回日本乾癬学会学術大会, 2015年9月4日~5日, ウェスティンナゴヤキャッスル(愛知県, 名古屋市)

- (36) Imai Y, Wu X, Ayithan N, Wang L, Hwang ST. PD-1 regulates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis through inhibition of innate IL-17A expression by $\gamma\delta$ low T Cells. Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology (SID 2015), Hilton Atlanta, Atlanta, USA, May 6-9, 2015

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 康友 (IMAI, Yasutomo)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号: 10529514

(2) 連携研究者

山西 清文 (YAMANISHI, Kiyofumi)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10182586

(3) 研究協力者

實川 織江 (JITSUKAWA, Oriie)
兵庫医科大学・医学部・実験補助