

令和元年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05341

研究課題名(和文) 間質性肺病変合併皮膚筋炎における自己抗体と生命予後改善を目指す治療法の確立

研究課題名(英文) Autoantibodies in dermatomyositis-associated interstitial lung disease and establishment of treatment for improved life prognosis

研究代表者

三森 経世 (Mimori, Tsuneyo)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：10157589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：難治性の急速進行性間質性肺病変(ILD)を合併する皮膚筋炎(DM)で見出された新たな自己抗体(抗SFPQ抗体)の対応抗原を同定した。さらに死亡率の高いILD合併DMの生命予後改善を図るための研究を遂行した。進行性ILD合併抗MDA5抗体陽性DM患者対象とし、ステロイド大量、タクロリムス、シクロホスファミド間歇静注療法を同時に開始する多施設前向き臨床研究を遂行した。最終的に29例を登録し、主要エンドポイントである6カ月生存率89%の成績を得た。さらに難治症例に血漿交換療法を併用することで、生存率が上昇することを確認した。これらの成績より、3剤併用免疫抑制療法と血漿交換療法の有用性を証明できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗MDA5抗体は難治性で死亡率の高い急速進行性間質性肺病変(ILD)を合併する皮膚筋炎(DM)と無筋症性皮膚筋炎(CADM)に特異的に検出される自己抗体である。我々は同疾患の生命予後改善を目的とする多施設共同前向き臨床研究を遂行し、ステロイド大量、タクロリムス、シクロホスファミド間歇静注療法の同時併用療法が有効であることを証明した。さらに、同療法に抵抗性を示す症例に血漿交換療法を併用することでさらなる生命予後の改善を確認した。これらの成績より、有効な治療法が確立されていなかった膠原病の難治性病態の一つであるILD合併DM/CADMのスタンダードな治療法を確立できたものと考えている。

研究成果の概要(英文)：Anti-MDA5 antibody is a specific marker for intractable dermatomyositis (DM) with interstitial lung disease (ILD). We found a novel antibody in patients with anti-MDA5 and identified the target antigen as SFPQ. To improve the life prognosis of anti-MDA5-positive patients, we conducted a multicenter prospective study to confirm efficacy and safety of the combined immunosuppressive drugs containing high dose glucocorticoid, oral tacrolimus and intravenous cyclophosphamide. Finally, 29 patients with anti-MDA5-positive ILD-DM/CDAM were registered, and the 6 month survival rate as the primary endpoint was 89%, which was significantly higher than that of historical control (33%). Moreover, we found that plasmapheresis was effective for immunosuppressive drug-resistant cases. Thus, we demonstrate the efficacy of combined immunosuppressive drugs and plasmapheresis against intractable anti-MDA5-positive ILD-DM/CDAM.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：MDA5 IFIH1 SFPQ 自己抗体 間質性肺炎 皮膚筋炎 免疫抑制療法 血漿交換療法

1. 研究開始当初の背景

多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) は、骨格筋の炎症とともに、皮膚、肺、心臓、関節などの全身臓器障害を併発する全身性自己免疫疾患である。PM/DM 患者血清中には疾患特異的な種々の自己抗体が検出され、筋炎の病型分類にきわめて有用である。臨床的無筋症性皮膚筋炎 (clinically amyopathic dermatomyositis: CADM) は、DM に特徴的な皮疹を認めるにもかかわらず筋症状や筋原性酵素上昇を認めない PM/DM の亜型であるが、わが国では致死的な急速進行する間質性肺病変 (interstitial lung disease: ILD) を合併しやすく生命予後が悪いことが報告されてきた。近年 CADM 患者血清に 140kD 蛋白を免疫沈降する新たな特異的自己抗体が発見され、抗 CADM-140 抗体として報告された (Sato S: Arthritis Rheum 2005)。

我々はこの抗 CADM-140 抗体が認識する対応抗原が、ある種の RNA ウイルス感染を感知しインターフェロン産生をつかさどる IFIH1 (Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1) または MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) として知られる細胞内分子であることをつきとめた (Nakashima R: Rheumatology 2010)。しかし、これまでのところ、抗 MDA5 抗体がどのような機序で産生されるのか、抗 MDA5 抗体および MDA5 自身が病態発症に関与するののかについては知られておらず、また抗体陽性患者の生命予後を改善できる治療法についても早急に確立する必要性が高い。

一般に自己抗体は既に病気が発症してから測定されるため、患者の発症前のいつごろから自己抗体が産生され、その産生に関わるイベントが何なのかは全く分かっていない。我々は抗 MDA5 抗体陽性 CADM 患者の一部に、140kDa 蛋白 (MDA5) と同時に未知の 110kDa 蛋白を免疫沈降する抗体があることに気づき、しかも病初期に陰性でも経過中に出現することが多いことに着目した。疾患の発症後や経過中に新たに出現する自己抗体の存在はこれまでに知られてはおらず、かかる事例は自己抗体の産生メカニズムを追及する有用なアプローチになると考えられる。

抗 MDA5 抗体は当初はアイソトープを用いる煩雑な免疫沈降法で検出されることから、一般の普及には難点があったが、申請者らは抗 MDA5 抗体の ELISA 法の開発に携わり (2015 年 9 月製造販売承認)、ルーチン検査による CADM の早期診断と予後予測が可能となったことから、早期治療介入による生命予後の改善が期待できる。我々は予備的に抗 MDA5 抗体が陽性と判明した ILD を有する DM および CADM 患者に対し、早期からステロイド経口大量療法、シクロスポリン経口投与、シクロホスファミド大量静注療法の 3 剤併用療法を導入することによって、従来のステップアップ療法 (ステロイド大量単独療法で開始し病態悪化時に免疫抑制薬を追加する方法) に比較して、生命予後が有意に改善することを経験した。死亡例は全例が治療開始から 6 ヶ月以内の短期間に死亡に至っており、6 ヶ月を超えての死亡例は認められないことから、6 ヶ月を持ちこたえることができれば治療は成功したと考えることができる。

2. 研究の目的

本研究は、ILD を合併する CADM (および一部の DM) で見出される抗 MDA5 抗体の病因的意義と病態形成における役割を追究し、抗 MDA5 抗体陽性患者の経過中に新たに出現してくる 110kDa 蛋白 (未知の「X」蛋白) に対する自己抗体の対応抗原を同定し、抗 MDA5 抗体陽性患者の生命予後を改善する治療法確立のための前向き臨床研究、を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

1) 抗 MDA5 抗体と関連し経過中に出現する新規自己抗体の研究:

140kDa-MDA5 蛋白と同時に未知の 110kDa 蛋白を免疫沈降する患者血清より IgG を精製し、CNBr 活性化セファロース 4B に結合させてアフィニティカラムを作成した。ここに HeLa 細胞超音波破碎抽出物を通して反応させ、結合した成分を 3.0M-MgCl₂ 溶液で溶出した。この溶出物を透析後、SDS-ポリアクリルアミド電気泳動で泳動し、患者血清が反応する抗原蛋白をゲルから切り出して、トリプシンで分解した。この産物を MALDI-TOF/MS を用いたペプチドマスフィンガープリンティング法で分析し、NCBI データベースに登録された蛋白の理論的ペプチド質量分析の結果と比較して蛋白の種類を同定した。

2) 抗 MDA5 抗体陽性患者の生命予後を改善する治療法確立 (多施設前向き臨床研究):

抗 MDA5 抗体陽性の DM や CADM 患者は、通常のステロイド大量療法や免疫抑制薬に抵抗する進行性の ILD を高頻度に併発し数週間の経過で死亡に至るきわめて生命予後が不良である。そのため生命予後改善を図る有効な治療手段を確立することが急務と考え、多施設前向き臨床研究を計画した。DM または CADM と診断され胸部 CT で ILD を認め抗 MDA5 抗体陽性と判断された患者を、プレドニゾロン大量 (1mg/kg 経口、4 週間後より漸減)、タクロリムス (3mg/kg 経口、トラフレベル 10-12ng/ml で維持)、シクロホスファミド大量間歇静注療法 (IVCY: 500-1000mg/m²、2 週間ごとに 6 回点滴静注、以後 4 週毎、最長 1 年まで継続) を同時に開始するレジメンを策定した。また 3 剤併用療法にも関わらず肺病変が進行する症例に対しては血漿交換療法 (週に 1-3 回) の併用を認めることとした。日和見感染症 (ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染、アスペルギルス感染) の頻度が高いため、定期的にこれらの感染の有無をモニタリングし、必要に応じてそれらの予防と治療を行った。6 ヶ月後の生存率を主要エンドポイントとして、ヒストリカルコントロール (3 剤併用を行っていないこれまでのすべての症例の 6 ヶ月生存率) と比較検討した。また、定期的採血により抗 MDA5 抗体価、血清フェリチン値、血清 KL-6 値、呼吸機能を測定した。この臨床研究は UMIN の臨床研究登録システ

ムに登録し (UMIN000014344) 施設の医の倫理委員会の承認と、患者への文書によるインフォームドコンセントの元に施行した。

4. 研究成果

1) 抗 MDA5 抗体と関連し経過中にする新規自己抗体の解析:

51 例の抗 MDA5 抗体陽性 DM/CADM 患者中、27 例の血清が共通する 110kD 蛋白を同時に沈降した。興味深いことに 13 例は診断時に抗 110kDa 蛋白が陽性であったが、14 例では初診時には陰性で、経過中 (治療開始後) に初めて陽性となった (図 1)。

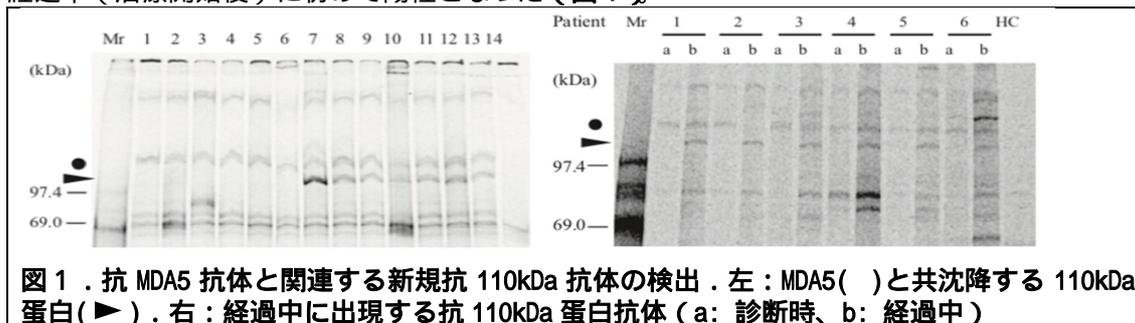


図 1. 抗 MDA5 抗体と関連する新規抗 110kDa 抗体の検出. 左: MDA5 () と共沈降する 110kDa 蛋白 (▶). 右: 経過中に出現する抗 110kDa 蛋白抗体 (a: 診断時, b: 経過中)

この新規抗体 IgG 免疫吸着カラムを用いて対応抗原を部分精製後、SDS 電気泳動で 110kDa 蛋白を切り出し、トリプシン処理後にペプチドマスフィンガープリンティング法で解析したところ、対応抗原は DNA 修復やスプライシングに関与し RNA ウイルス感染などの自然免疫にも関与することが報告されている核内分子である、SFPQ (splicing factor proline glutamine rich) と同定された。

抗 SFPQ 抗体陽性例のうち、病初期から陽性であった症例 (A 群) と経過中に用化した症例 (B 群) を比較すると、A 群は 8-10 月に発症例が多く、B 群は 1-3 月に発症例が多く認められ、疾患の発症に季節性が認められた (図 2)。

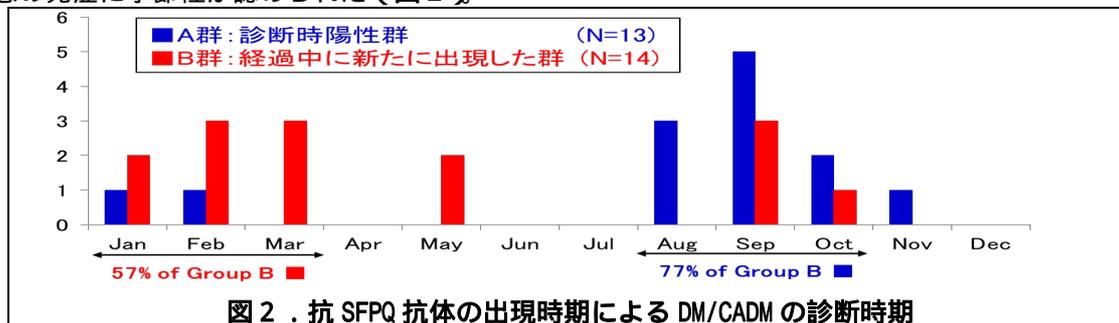


図 2. 抗 SFPQ 抗体の出現時期による DM/CADM の診断時期

2) 抗 MDA5 抗体陽性患者の生命予後を改善する治療法確立 (多施設臨床研究):

関連病院を含む多施設において DM または CADM と診断され抗 MDA5 抗体陽性の患者をインフォームドコンセントの元に、プレドニゾロン大量、タクロリムス、シクロホスファミド大量間歇静注療法を同時に開始する研究プロトコルを策定した。研究代表者施設および研究参加施設の倫理委員会の承認を得て患者登録を開始し、2018 年 3 月末までに参加 5 施設で 29 例を登録し (うち 1 例はプロトコル違反により脱落) ヒストリカルコントロール (Step-up 療法群: 2001-2008 年に経験した抗 MDA5 抗体陽性患者でステロイド大量療法で開始し病勢の悪化に対し免疫抑制薬を順次追加した症例) 15 例と比較した。治療開始前の患者背景に両群で有意差は認めなかった。

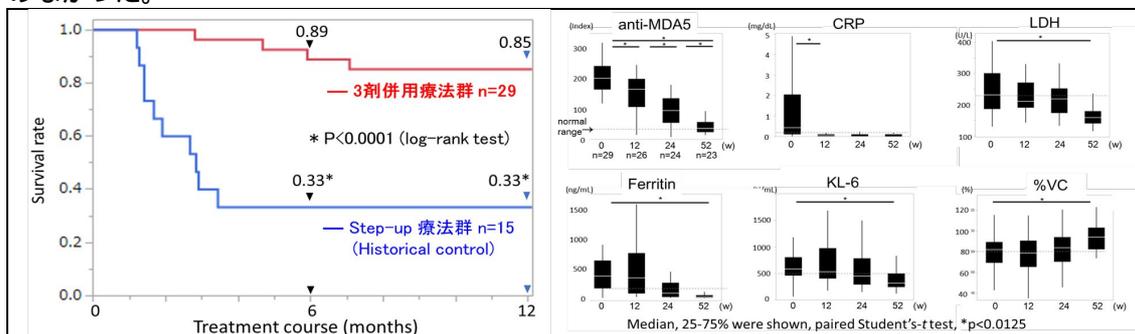


図 3. ヒストリカルコントロールと比較した 3 剤併用療法群の生命予後

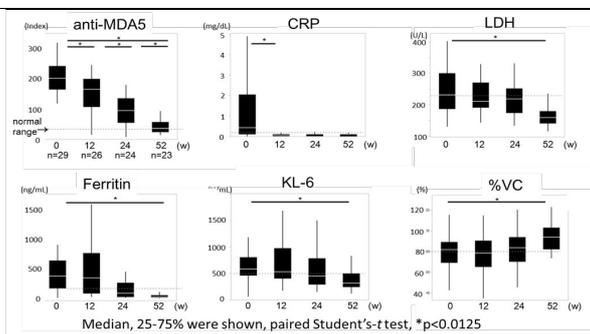


図 4. 3 剤併用療法群の検査データの推移

主要エンドポイントである 6 カ月生存率は 89%、12 カ月生存率 85% であり、ヒストリカルコントロールの 6 カ月・12 カ月生存率 33.0% に比して有意に生存例が改善した (図 3)。29 例中の死亡例は 4 例であり、いずれも ILD の急性増悪が直接死因となったが、その背景に重篤感染症の併発と治療プロトコルの逸脱 (IVCY の早期中断) が認められた。また 3 剤併用療法にも

関わらず肺病変が進行した 11 例に対して血漿交換療法が行われ、うち 7 例で改善を認めた。

副次エンドポイントである抗 MDA5 抗体価、血清フェリチン値、血清 KL-6 値、%VC などはいずれも経過とともに改善を認めた(図 4)。また副作用では感染症併発、糖尿病の併発、不眠、電解質異常、腎機能障害の発現率はいずれも高く、特にサイトメガロウイルスの再活性化はヒストリカルコントロールに比して有意に高頻度であった。

考 察

致死的な急速進行性間質性肺炎を合併する CADM で報告された抗 MDA5 抗体の対応抗原である MDA5 分子(遺伝子名 IFIH1)は、ピコルナウイルスなどの二本鎖ウイルス RNA を感知して I 型インターフェロン産生をつかさどる RIG-I 様レセプターファミリー分子の一種であり、自然免疫で重要な役割を果たす。PM/DM の病因として、以前よりウイルス感染が想定されており、特に小児 PM/DM においてはピコルナウイルスであるコクサッキー B ウイルスの抗体価が有意に高値を示すことが報告されていた。ピコルナウイルスの細胞内センサーである MDA5 に対する自己抗体が CADM 患者で見いだされたことは、この疾患・病態の発症に何らかのウイルス感染が関与している可能性を強く示唆しており、生命予後不良の CADM の急性間質性肺炎の発症メカニズム解明に重要な手掛かりを与えてくれる可能性がある。

一般に自己抗体は既に病気が発症してから測定されるため、いつごろから自己抗体が産生され、その産生に関わるイベントが何なのかは全く分かっていない。我々は抗 MDA5 抗体陽性患者の一部に、140kDa 蛋白(MDA5)と同時に未知の 110kDa 蛋白を免疫沈降する抗体があることに気づき、しかも病初期には陰性でも経過中に出現することが多いことに着目した。本研究で、この対応抗原は DNA 修復やスプライシングに関与し RNA ウイルス感染やサイトカイン産生を調節するとされる SFPQ と同定された(J Autoimmun 2017 に発表)。この蛋白は MDA5 と関連する共通の分子と相互作用することから、自己抗体産生機序を考察するうえで示唆に富む事象と考えられる。また、抗 SFPQ 抗体陽性患者はその出現様式により、病初期から陽性であった症例と経過中に陽性化した症例を比較すると、前者は 8-10 月に発症例が多く、後者は 1-3 月に発症例が多く認められ、発症に環境要因の関与が示唆された。

抗 MDA5 抗体陽性例の死亡例は生存例と比較すると ILD がより急性発症であること、高齢であること、呼吸不全をきたした場合には肺障害が不可逆的になり治療に反応しなくなることなどから、早期に強力な免疫抑制療法を行うことが本疾患の予後を改善するために重要であることが示唆されていたが、前向き臨床試験はこれまでなかった。我々は 3 剤免疫抑制療法(ステロイド大量 + タクロリムス + IVCY)の多施設共同前向き試験を遂行し、同療法施行群の 6 カ月生存率は 89%と、ヒストリカルコントロールであるステップアップ治療群の 6 カ月生存率 33%に比して有意な生存率の改善が証明された。また 3 剤併用療法にも関わらず肺病変が進行する症例に対しては血漿交換療法の併用を認めることとし、そのような 11 例のうち 7 例に改善を認めた。このことは抗 MDA5 抗体の病原性を示唆するものであり、今後の難治性症例の治療戦略に組み入れるべき選択肢となる可能性を示した。また、このような強力な免疫抑制療法は感染症などの副作用発現率が多く、重篤な感染症から原病が増悪する可能性もあることから、十分な感染症のスクリーニングとモニタリングの必要性も確認された(論文投稿中)。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

Kang EH, Go DJ, Mimori T, Lee SJ, Kwon HM, Park JW, Park MH, Song EY, Ha YJ, Lee EY, Lee YJ, Lee EB, Song YW: Novel susceptibility alleles in HLA region for myositis and myositis specific autoantibodies in Korean patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Mar 9. pii: S0049-0172(18)30753-4. (査読有. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.005) [Epub ahead of print]

Nakatsuka Y, Handa T, Nakashima R, Tanizawa K, Kubo T, Murase Y, Sokai A, Ikezoe K, Hosono Y, Watanabe K, Tokuda S, Uno K, Yoshizawa A, Tsuruyama T, Uozumi R, Nagai S, Hatta K, Taguchi Y, Mishima M, Chin K, Mimori T, Hirai T: Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 8. pii: kez065. (査読有. doi: 10.1093/rheumatology/kez065) [Epub ahead of print]

Imura Y, Yukawa N, Handa T, Nakashima R, Murakami K, Yoshifuji H, Ohmura K, Ishii H, Nakata K, Mimori T: Two cases of autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis during immunosuppressive therapy in dermatomyositis with interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 28(4):724-729, 2018 Jul. (査読有. doi: 10.3109/14397595.2016.1153443)

Endo Y, Koga T, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kuwana M, Hosono Y, Mimori T, Kawakami A: Recurrence of anti-MDA5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis after long-term remission: A case report. *Medicine (Baltimore)* 97(26):e11024, 2018 Jun. (査読有. doi: 10.1097/MD.0000000000011024)

Kochi Y, Kamatani Y, Kondo Y, Suzuki A, Kawakami E, Hiwa R, Momozawa Y, Fujimoto M,

Jinnin M, Tanaka Y, Kanda T, Cooper RG, Chinoy H, Rothwell S, Lamb JA, Vencovský J, Mann H, Ohmura K, Myouzen K, Ishigaki K, Nakashima R, Hosono Y, Tsuboi H, Kawasumi H, Iwasaki Y, Kajiyama H, Horita T, Ogawa-Momohara M, Takamura A, Tsunoda S, Shimizu J, Fujio K, Amano H, Mimori A, Kawakami A, Umehara H, Takeuchi T, Sano H, Muro Y, Atsumi T, Mimura T, Kawaguchi Y, Mimori T, Takahashi A, Kubo M, Kohsaka H, Sumida T, Yamamoto K. Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 77(4):602-611, 2018 Apr. (査読有. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212149)

Hozumi H, Fujisawa T, Enomoto N, Nakashima R, Enomoto Y, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Murakami A, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T: Clinical Utility of YKL-40 in Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol*. 44(9):1394-1401, 2017 Sept. (査読有. doi: 10.3899/jrheum.170373)

Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Nakashima R, Imura Y, Mimori T, Suda T: Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 55(2):130-137, 2017 Mar. (査読有. doi: 10.1016/j.resinv.2016.09.006)

Hosono Y, Nakashima R, Serada S, Murakami K, Imura Y, Yoshifuji H, Ohmura K, Naka T, Mimori T: Splicing factor proline/glutamine-rich is a novel autoantigen of dermatomyositis and associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *J Autoimmun*. 77:116-122, 2017 Feb. (査読有. doi: 10.1016/j.jaut.2016.11.006)

Enomoto Y, Suzuki Y, Hozumi H, Mori K, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suzuki D, Ogawa N, Nakashima R, Mimori T, Iwashita T, Suda T: Clinical significance of soluble CD163 in polymyositis-related or dermatomyositis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther*. 19(1):9 2017 Jan. (査読有. doi: 10.1186/s13075-016-1214-8)

Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Johkoh T, Sumikawa H, Murakami A, Enomoto N, Inui N, Nakamura Y, Hosono Y, Imura Y, Mimori T, Suda T: Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/ dermatomyositis- associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 121:91-99, 2016. (査読有. doi: 10.1016/j.rmed.2016.10.019)

Nakashima R, Hosono Y, Mimori T: Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease. *Lupus* 25(8):925-933, 2016. (査読有. doi: 10.1177/0961203316651748)

Sato S, Murakami A, Kuwajima A, Takehara K, Mimori T, Kawakami A, Mishima M, Suda T, Seishima M, Fujimoto M, Kuwana M: Clinical Utility of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Autoantibodies. *PLoS One*. 11(4):e0154285, 2016. (査読有. doi: 10.1371/journal.pone.0154285)

〔学会発表〕(計 8 件)

白柏魅怜、中嶋蘭、三森経世、他：抗 MDA5 交替妖精間質性肺炎合併皮膚筋炎における血漿交換の有用性と治療適応の検討 (ポスター発表). 第 116 回日本内科学会講演会、名古屋、2019 年 4 月 27 日

Tsuji H, Nakashima R, Mimori T, et al: Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy with High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Disease Accompanied by Anti-MDA5-Positive Dermatomyositis - A Multicenter Prospective Study (Oral, Plenary Session). American College of Rheumatology 2018, Chicago, USA, October 21, 2018.

Mimori T: Clinical significance of autoantibodies in autoimmune myositis associated with interstitial lung disease and malignancy. 11th International Congress on Autoimmunity (Invited Lecture). Lisbon, Portugal, May 17, 2018

三森経世: 膠原病の診断と治療の進歩 (招請講演). 第 115 回日本内科学会講演会、京都、2018 年 4 月 15 日

Mimori T: Clinically relevant autoantibodies in myositis with interstitial lung disease and cancer-associated myositis. 2017 ACR/AHPA Study Group, American College of Rheumatology, San Diego, USA, November 5, 2017.

三森経世: 多発性筋炎・皮膚筋炎の自己抗体と臨床病型 (特別講演). 第 27 回日本小児リウマチ学会、京都、2017-10-7

三森経世: 自己抗体の探索と臨床応用への道 (会長講演). 第 61 回日本リウマチ学会、福岡、2017-4-22

三森経世: 多発性筋炎・皮膚筋炎の臨床病型と自己抗体 (教育研修講演). 第 60 回日本リウマチ学会、横浜、2016-4-22

〔図書〕(計 3 件)

三森経世: 多発性筋炎・皮膚筋炎. 「今日の治療指針 2018 年版 (第 60 巻) - 私はこう治療

している - 」, pp842-844, 医学書院, 2018.1

三森経世: 多発性筋炎・皮膚筋炎. 「ステロイドの選び方・使い方ハンドブック改訂第3版」, pp72-112, 羊土社, 2018.3

三森経世: 多発性筋炎・皮膚筋炎. 「ガイドライン外来診療 2018」, pp485-489, 日経メディカル開発, 2018.3

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 筋疾患の診断のためのバイオマーカー

発明者: 三森経世、細野祐司、中嶋蘭

権利者: 同上、京都大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-233758、PCT/JP2018/043998

出願年: 2017-12-5、2018-11-29

国内外の別: 国内、国外

6. 研究組織

(1) 連携研究者

連携研究者氏名: 大村 浩一郎

ローマ字氏名: OMURA, Koichiro

所属研究機関名: 京都大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 40432372

連携研究者氏名: 吉藤 元

ローマ字氏名: YOSHIFUJI, Hajime

所属研究機関名: 京都大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 助教

研究者番号(8桁): 20422975

連携研究者氏名: 井村 嘉孝

ローマ字氏名: IMURA, Yoshitaka

所属研究機関名: 京都大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 助教

研究者番号(8桁): 60456895

連携研究者氏名: 中嶋 蘭

ローマ字氏名: NAKASHIMA, Ran

所属研究機関名: 京都大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 助教

研究者番号(8桁): 10599525

連携研究者氏名: 村上 孝作

ローマ字氏名: MURAKAMI, Kousaku

所属研究機関名: 京都大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 助教

研究者番号(8桁): 70599927

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 細野 祐司

ローマ字氏名: HOSONO, Yuji

研究協力者氏名: 辻 英樹

ローマ字氏名: TSUJI, Hideki

研究協力者氏名: 八木田 正人

ローマ字氏名: YAGITA, Nasato

研究協力者氏名: 八田 和大

ローマ字氏名: HATTA, Kazuhiro

研究協力者氏名: 野島 崇樹

ローマ字氏名: NOJIMA, Takaki

研究協力者氏名: 片山 昌紀

ローマ字氏名: KATAYAMA, Masaki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。