

令和元年6月18日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10018

研究課題名(和文) ナノ粒子を利用した食物アレルギーの経皮免疫療法

研究課題名(英文) The application of nanoparticle to epicutaneous immunotherapy for food allergy

研究代表者

大嶋 勇成 (Ohshima, Yusei)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：40303391

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：経皮感作マウスモデルで、抗原感作部位の皮膚の炎症を抑制すると、経口負荷で誘発される症状が軽減した。皮膚と腸管での遺伝子発現パターンの変化からは、皮膚での好塩基球の活性化とタイプ2サイトカインの産生抑制により、腸管のマスト細胞活性化が抑制され誘発症状が軽減すると考えられた。poly(lactide-co-glycolide)を用いたナノ粒子に抗原としてOVAを封入し皮膚に塗布すると血清中抗原特異的IgG値が上昇した。このナノ粒子を皮膚に塗布して免疫療法を行うと、OVA経口チャレンジによる誘発症状が軽減する傾向を認めた。しかし、ブチレートエステル封入ナノ粒子にはアジュバント効果は確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アトピー性皮膚炎に伴う食物アレルギーでは、皮膚炎を抑制することが、原因食物の誤食により誘発される症状を軽減させる上で重要であることを明らかにした。また、その免疫学的機序として、皮膚における好塩基球の活性化とタイプ2サイトカインの発現抑制が関与していることを明らかにした。この結果は、原因食物除去だけでなく皮膚炎のコントロールによる好塩基球の活性化抑制が重要であることを示した。ナノ粒子を用いた免疫療法としては、食物アレルギーの分野では経口投与が考えられているが、ナノ粒子を皮膚に塗布する方法が新たな免疫療法となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In epicutaneously sensitized mice, suppression of skin inflammation in the antigen-administered site alleviated oral challenge-induced symptoms. The changes in mRNA expression profiles in the skin and intestine suggested that suppression of basophil activation and type 2 cytokine expression in the skin and mast cell activation in the intestine was involved in the alleviation of the symptoms. Application of OVA-encapsulated nanoparticles, which were made by poly(lactide-co-glycolide), increased serum levels of OVA-specific IgG. Epicutaneous immunotherapy with these nanoparticles tended to suppress symptoms induced by oral challenge of OVA. However, butyrate ester-encapsulated nanoparticles did not show any adjuvant effects.

研究分野：小児科学

キーワード：経皮免疫療法 ナノ粒子 アジュバント 好塩基球

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、食物アレルギー患者の増加が社会的問題となっている。食物アレルギーの治療は原因食物の除去が基本となるが、食物除去は患者およびその家族に身体的・精神的・経済的負担を強いだけでなく、誤食によりアナフィラキシーが起きる危険が残る。原因食物に対する耐性獲得を積極的に誘導するために経口免疫療法が検討されているが、治療に長期間を要し、重篤な副作用の危険があるため、より安全でより効果的な免疫療法の開発が急務となっている。

我々はこれまで、オボアルブミン (OVA) 腹腔感作後に OVA 経口チャレンジにより即時型食物アレルギー症状を呈する動物モデルを作成し、感作マウスの CD8⁺T 細胞中には、食物アレルギー症状を抑制する細胞が存在し、その抑制機序に IL-10 が関与することを明らかにした (Yamada A, *J Allergy Clin Immunol* 2009)。この結果に基づき、アレルギー抑制機能を持つと考えられる制御性 CD8⁺T 細胞を誘導する免疫療法を開発するため、抗原をリポソームに封入し、マンノースレセプターを介して樹状細胞によりクロスプレゼンテーションさせ CD8⁺T 細胞を活性化させる方法を検討した。その結果、オリゴマンノース標識リポソームに抗原を封入し点鼻投与すると、抗原感作成立後でも、CD4⁺CD25⁺制御性 T 細胞に加え抑制機能を発揮する CD8⁺CD28 細胞が誘導され、アレルギー性下痢症状が抑制されることを明らかにした (Kawakita A, *Allergy* 2012)。

一般に、皮膚深部の損傷では Th1 反応が誘導されるのに対し、皮膚上皮浅層への損傷では Th2 反応あるいは制御性 T 細胞が誘導されることが報告されている。ビタミン D は制御性 CD4⁺T 細胞の誘導に関わることから、ビタミン D₃ をアジュバントとして用いる経皮免疫療法 epicutaneous immunization の可能性を検討した。しかし、ビタミン D₃ と OVA を皮膚に塗布すると、OVA に対する Th1 反応や制御性 T 細胞は誘導されず、逆に、感作が誘導され、その後の経口チャレンジにより即時型アレルギー性下痢症状と感作部位の皮膚反応が惹起された。この結果を利用し、ビタミン D₃ アナログをアジュバントとして用いて経皮感作食物アレルギーモデルを作成し、その病態解析を行ったところ、一旦経皮感作が成立すると感作部位の皮膚の炎症の悪化により、食物アレルギー症状が増悪することが明らかとなった。

皮膚角質バリア機能が正常であれば、分子量の大きなものは経皮的に吸収されにくい。そのため、抗原を角質バリアを通過させるため密封貼付、角質ストリッピング、透過性亢進のための化学的処理、マイクロニードルなど検討されている。しかし、これらの方法では皮膚損傷によりアレルギー症状が増悪する可能性がある。一方、軟性リポソームや 200nm までのナノ粒子であれば毛包周囲の抗原提示細胞に取り込まれることから食物アレルギーの経皮免疫療法に応用出来る可能性が考えられた。

2. 研究の目的

- 1) 本研究では、経皮感作による食物アレルギーマウスで、皮膚症状が誘発症状に与える機序を明らかにする
- 2) 経皮感作マウスに、抗原をアジュバントと共にナノ粒子を用いて投与する経皮免疫療法を検討し、経口チャレンジによる食物アレルギー症状を抑制する条件を明らかにする。

3. 研究の方法

- 1) オボアルブミン (OVA) 経皮感作による食物アレルギーマウスの作成。

ビタミン D₃ アナログである MC903 を Balb/c マウスの耳介に塗布後、オボアルブミン (OVA) 溶液を染み混ぜた濾紙を 48 時間貼付する。貼付による抗原曝露を 1 週間毎に 3 回繰り返す。最終の経皮抗原投与後、6 日後に OVA 溶液を栄養チューブを用いて胃内に投与し、投与後の直腸温変化、下痢の有無を観察した。

投与前、投与後の血清を採取、腸管組織、耳介組織を回収し、組織検索用にホルマリン固定するとともに、mRNA 発現解析用に RNA later 中に保存した。

- 2) 抗原特異的 Ig 及び血清中 mmcp-1 の測定

OVA 特異的 IgE, IgG1, IgG2a, IgA, mmcp-1 を ELISA により測定した。

- 3) サイトカイン mRNA 発現の測定

組織より RNeasy を用いて RNA を拐取し、皮膚の RNA を Affimetrix 社の GeneChip Mouse Genome 430 2.0 Array チップを用いて網羅的に発現量を解析した。一部、リアルタイム RT-PCR 方法により各種サイトカインの mRNA 量を定量した。

- 4) 組織学的検査

腸管、耳介組織の好酸球は肥満細胞などの炎症細胞浸潤、組織変化を評価した。

- 5) ナノ粒子の作成と投与

ヒトへの使用が認可されている poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) に polyvinyl alcohol を安定剤として用い double emulsion 法でナノ粒子を作成した。

4. 研究成果

- 1) 抗原感作部位の皮膚炎症症状の変化が誘発症状に与える機序

OVA で経皮感作後、初回の経口チャレンジを行い、食物アレルギーを発症させた。その後、MC903 を皮膚に塗布し皮膚炎を悪化させたマウスと、MC903 塗布に加えデキサメサゾン塗布して皮膚炎の治療を行ったマウスに対し、2 回目の OVA 経口チャレンジを行った。その結果、皮膚炎を悪化させると 2 回目の誘発症状は増悪した。一方、デキサメサゾンの塗布により皮膚の炎症を軽減させると誘発症状の増悪は抑制された。

皮膚の mRNA の発現を網羅的に解析したところ、MC903 塗布群で Mcpt8, Mcpt1, IL-3, IL-4, TSLP の mRNA 発現量の増加を認めた(図 1)。

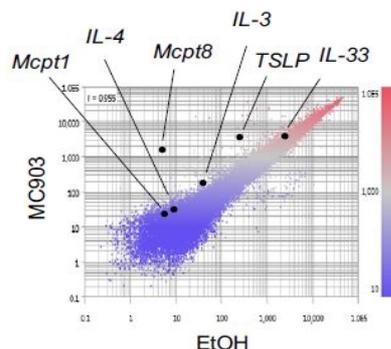


図 1 皮膚の遺伝子発現解析結果

デキサメサゾン塗布により皮膚の炎症を軽減させた場合、皮膚炎の増悪により発現量が増加した IL-4,

IL-5, Mcpt8, Mcpt1 の mRNA 発現量は減少していた(図 2)。一方、空腸では、皮膚炎の増悪により Mcpt-1, Mcpt2 の mRNA 発現量は増加していたが、IL-4, IL-3, IL-9 の発現量は増加していなかった。皮膚炎を軽減させた場合、発現が増加していた Mcpt1 と Mcpt2 の mRNA 発現は抑制された(図 3)。また、腸管粘膜局所における肥満細胞数も、皮膚の炎症増強に伴い増加し、炎症の抑制とともに減少していた。

これらの結果より、皮膚炎の程度が誘発症状を規定する機序として、皮膚炎局所における好塩基球の活性化と IL-4, IL-3 の産生、腸管局所における肥満細胞の浸潤と活性化が重要な役割を果たしていると示唆された。経皮免疫療法を考える場合、免疫源となる抗原を投与する際に、好塩基球の活性化を阻止することが必要であると考えられた

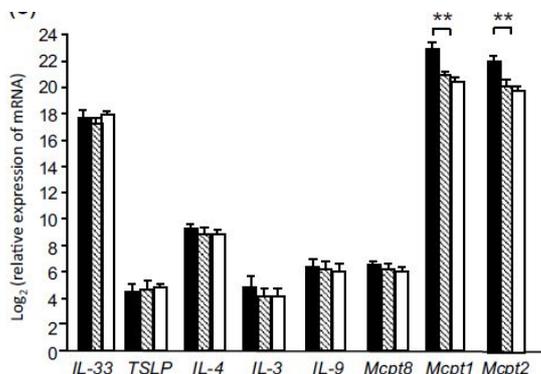


図 2 皮膚における mRNA 発現量の変化

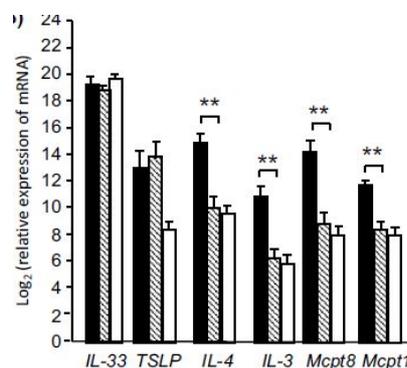


図 3 空腸における mRNA 発現量の変化

2) OVA 封入ナノ粒子の作成法と投与方法の検討

ナノ粒子の PBS 懸濁液をマウスの背中中の皮膚に塗布した場合、油脂によりはじかれ水滴を形成し、皮膚に馴染ませることが出来なかった。PBS にグリセリンを加え、皮膚に馴染むグリセリンの最低濃度を検討したところ、25%/v/v 混合させると皮膚に塗布可能と考えられた。

作成した OVA 封入ナノ粒子を皮膚に塗布することで、OVA に対する免疫応答が誘導されるかを OVA 特異的 IgG1 と IgE の産生の有無で確認した。0.27 mg, あるいは 0.135 mg OVA/4 mg ナノ粒子/ml の懸濁液 50 μ l を隔日で 3 回塗布後、21 日目に血清中 OVA 特異的 IgG1 と IgE を測定した。その結果、塗布量依存性に OVA 特異的 IgG1 値の上昇を認めたが、OVA 特異的 IgE 値の上昇は認めなかった(図 4)。

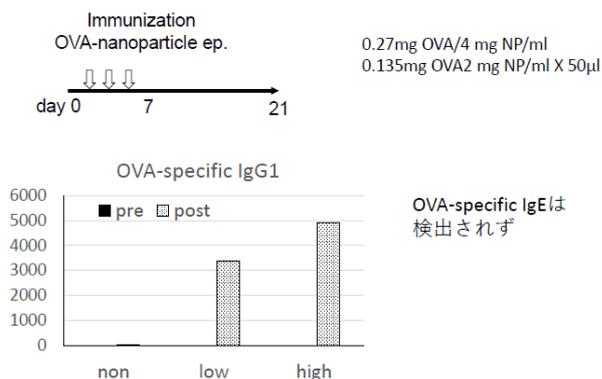


図 4 OVA 封入ナノ粒子塗布による特異的 IgG 産生誘導

3) OVA 封入ナノ粒子による経皮免疫療法の効果

初回の経口チャレンジ後、OVA 封入ナノ粒子をマウスの背中に隔日で 3 回塗布した。その後、2 回目の経口チャレンジを行い誘発症状の変化を比較した。2 回目のチャレンジまでに MC903 を塗布しないと皮膚炎は改善傾向を示し、2 回目のチャレンジにより誘発される症状は軽快した。ナノ粒子の塗布による免疫療法を行った場合、2 回目のチャレンジによる体温低下の程度はやや弱くなり、下痢症状の出現率も低下した。一方、1 回目の経口チャレンジ後に MC903 を

抗原感作部位である耳介に塗布しつつ、背中への皮膚に免疫療法を行うと、2回目の経口チャレンジにより誘発されるアレルギー症状は、1回目よりも増悪したが、ナノ粒子の塗布による免疫療法の効果を検出することは困難であった(図5)。この結果は、OVA封入ナノ粒子だけを塗布する免疫療法のアレルギー誘発症状抑制効果はわずかであり、皮膚の炎症が強い場合には、十分な抑制効果を発揮できないと考えられた。

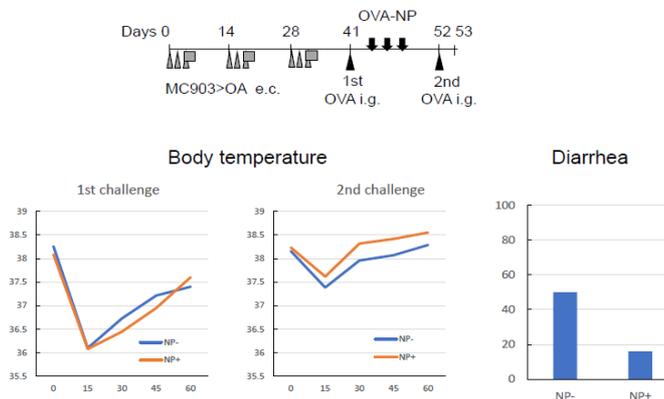


図5 OVA封入ナノ粒子による経皮免疫療法の効果

4) 酪酸エステル封入ナノ粒子のアジュバント効果

制御性T細胞の誘導効果が報告されている酪酸のアジュバント効果を検討した。

酪酸は悪臭物質であることから、酪酸エステルをナノ粒子に封入した。OVA封入ナノ粒子と酪酸エステルを封入したナノ粒子の混合物を皮膚に塗布して免疫療法を行ったが、酪酸エステルを封入したナノ粒子を混合して塗布する方法では免疫療法の効果の増強は認められなかった。ナノ粒子による免疫療法を確立する上で、抗原と同じナノ粒子内にアジュバント物質を封入する方法、あるいは、他のアジュバント候補物質の検索が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計24件)

- 1) 大嶋勇成 アレルギーと免疫療法 チャイルドヘルス 2019 (in press) 査読無
- 2) 大嶋勇成 アレルゲン特異的免疫療法の作用機序 実験医学 2019;37: 1640-1646 査読無
- 3) Kawasaki A., Ito N., Murai H., Yasutomi M., Naiki H., Ohshima Y Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice. Allergy 2018; 73:1313-1321 査読有 DOI10.1111/all.13404
- 4) Sato S, Sugizaki C, Yanagida N, Ito K, Ohshima Y, Shimojo N, Ujisawa T, Ebisawa M. Nationwide questionnaire-based survey of oral immunotherapy in Japan. Allergol Int 2018; 87:399-404 査読有 10.1016/j.alit.2018.02.006
- 5) 大嶋勇成 小児アトピー性皮膚炎治療のポイント Visual Dermatology 2018; 17:56-59 査読無
- 6) 大嶋勇成 小児アレルギーと環境要因 日本職業・環境アレルギー学会雑誌 2018; 25:9-14 査読有
- 7) 大嶋勇成 赤ちゃんとお母さんのためのアレルギー読本:アレルギー疾患の治療法概論:免疫療法 周産期医学 2018; 48: S455-S459 査読無
- 8) 村井宏生、伊藤尚弘、川崎亜希子、安富素子、大嶋勇成 食物アレルギー・アナフィラキシーに関する講習の反復受講効果と講習内容の問題点 日本小児アレルギー学会雑誌 2018;32:127-135 査読有
- 9) 大嶋勇成 二重抗原曝露仮説を再考する:これからの研究の方向性 日本小児アレルギー学会雑誌 2018;33:35-40 査読有
- 10) 山田佳之、今井孝成、大嶋勇成 食物アレルギー診療ガイドライン2016(第12章)消化管アレルギーとその関連疾患 日本小児アレルギー学会雑誌 2018;32:282-287 査読有
- 11) Okazaki S, Murai H, Kidoguchi S, Nomura E, Itoh N, Hashimoto N, Hamada T, Kawakita A, Yasutomi M, Ohshima Y The Biomarker Salivary SP-D May Indicate Small Airway Inflammation and Asthma Exacerbation. J Inv Allergol Clin Immunol 2017;27:305-312 査読有 DOI 10.18176/jiaci.0174
- 12) 大嶋勇成 アレルギーと関連する免疫細胞・サイトカイン 小児内科 2017; 49:9-15 査読無
- 13) 大嶋勇成 組織細胞のアレルギーへの関与 小児内科 2017; 49:28-32 査読無
- 14) 大嶋勇成 免疫療法と腸内細菌叢のバランス 臨床免疫・アレルギー科 2017;67:501-505 査読無
- 15) 井上祐三郎、大嶋勇成 食物アレルギー診療ガイドライン2016 第2章免疫学的背景の知識 日本小児アレルギー学会雑誌 2017;31:180-187
- 16) 福家辰樹、大矢幸弘、海老澤元宏、伊藤浩明、相原雄幸、伊藤節子、今井孝成、大嶋勇成、金子英雄、近藤康人、下条直樹、長尾みずほ、宇理須厚雄、藤澤隆夫 鶏卵アレルギー発症予防に関する提言 日本小児アレルギー学会雑誌 2017;31:i-x 査読無
- 17) 大嶋勇成 アレルギー発症予防 日本小児科医会会報 2017;54:35-37 査読無
- 18) 大嶋勇成 小児気管支喘息と気道リモデリング 小児科臨床 2017;70:2021-21025 査読無
- 19) 安富素子、村井宏生、岡崎新太郎、河北亜希子、林仁幸子、眞弓光文、大嶋勇成 教育現場で学校生活管理指導表(アレルギー疾患用)が活用されるための提案 小児科臨床

- 2016;69:1692-1698 査読有
- 20) 村井宏生、林仁幸子、河北亜希子、安富素子、大嶋勇成 児童館職員の食物アレルギーに対する認識とその問題点 日本小児アレルギー学会雑誌 2016;30:553-561 査読有
 - 21) 大嶋勇成 食物アレルギーの発症予防と経口免疫療法 InfoAllergy 20176;2016:4-4 査読無
 - 22) 大嶋勇成 小児アレルギー疾患の修飾因子 アレルギー 2016;65:739-744 査読有
 - 23) Ureisu A, Ebisawa M, Ito K, Aikharu Y, Ito S, Mayumi M, Kohno Y, Kondo N, Ohshima Y, et al : Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food allergy. Japanese Guideline for Food Allergy 2014. Allergol Int 2016;63:399-419 査読有 DOI 10.1016/j.alit.2017.02.001
 - 24) 大嶋勇成 アレルギー疾患治療の最新の進歩と今後の動向 小児科 アレルギー・免疫 2016;23:1348-1353 査読無

〔学会発表〕(計 34 件)

- 1) 大嶋勇成 アレルギーマーチの進展予防の可能性について 第 7 回鹿児島アレルギー講習会 2019
- 2) 大嶋勇成 小児喘息の多様性と病態 The 4th Expert Meeting for Adult and Child Asthma 2019
- 3) 大嶋勇成 小児アレルギーのトピックス:アレルギーマーチと発症予防 第 43 回 KMU 小児臨床研究会 2019
- 4) 伊藤尚弘、村井宏生、川崎亜希子、大嶋勇成 アサリによる即時型アレルギーと誤認された Solid food FPIES の一例 第 67 回日本アレルギー学会学術大会 2018
- 5) 伊藤尚弘、村井宏生、川崎亜希子、鈴木孝二、大嶋勇成 好酸球増多を呈し、Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) と診断した 4 歳女児例 第 54 回 中部日本小児科学会 2018
- 6) 伊藤尚弘、村井宏生、川崎亜希子、鈴木孝二、平松活志、今村好章、大嶋勇成 胃腸炎を契機に Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) を発症した 4 歳女児例 第 55 回小児アレルギー学会 2018
- 7) 大嶋勇成 シンポジウム 1 : 食物アレルギーの発症予防とアトピー性皮膚炎 : 二重曝露仮説を再考する : これからの研究の方向性 第 55 回日本小児アレルギー学会 2018
- 8) 大嶋勇成 プロコンディベート 1 : スキンケアは食物アレルギーの発症を止められるか? : Pro 第 55 回日本小児アレルギー学会 2018
- 9) 大嶋勇成 小児アトピー性皮膚炎の生活管理とスキンケア 石川県小児科医会学術講演会 2018
- 10) 大嶋勇成 ガイドラインにおける舌下免疫療法の小児適応 第 1 回 FUKUI AIT カンファレンス 2018
- 11) Ohshima Y, Kawasaki A, Ito N, Murai H, Yasutomi M, Naiki H. Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice. the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2018 2018
- 12) Ohshima Y Diagnosis and treatment for Food Allergy in children in Japan. Qianjiang Pediatric Digestive Forum 2017: Conference of Pediatric Gastroenterology, hepatology and nutrition. 2017
- 13) 大嶋勇成 小児重症気管支喘息における最新治療—基礎の面から— 第 66 回日本アレルギー学会学術大会 2017
- 14) 大嶋勇成 若手研究者へ! これが新たな半世紀の解くべき課題 小児科医から 第 66 回日本アレルギー学会学術大会 2017
- 15) 川崎亜希子、伊藤尚弘、野村詠史、村井宏生、安富素子、眞弓光文、大嶋勇成 皮膚への介入が経皮感作による食物アレルギーの症状誘発に及ぼす影響 第 66 回日本アレルギー学会学術大会 2017
- 16) 大嶋勇成 アレルギー発症予防 第 28 回日本小児科医会総会フォーラム in 富山 2017
- 17) 大嶋勇成 小児アレルギー疾患と環境因子 第 48 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2017
- 18) Murai H, Nomura E, Itoh N, Kawasaki A, Yasutomi M, Ohshima Y. Salivary YKL-40 could reflect peripheral airflow limitation in asthmatic children. 第 66 回日本アレルギー学会学術大会 2017
- 19) 大嶋勇成 最新食物アレルギーガイドラインを読み解く 平成 29 年度福井県小児科医会 2017
- 20) 大嶋勇成 食物アレルギー動物モデルからのメッセージ 第 25 回関東アレルギークラブ 2017
- 21) 大嶋勇成 小児気管支喘息治療の問題点を考える 第 69 回静岡小児アレルギー研究会 2017
- 22) Murai M, Itoh N, Kawasaki A, Yasutomi M, Ohshima Y. Public elementary school teachers' comprehension of the usage of an epinephrine-auto-injector (EAI) in Japan.

American College of Allergy, Asthma and Immunology 2016 Annual scientific meeting 2016

- 23) 大嶋勇成 喘息病態 up-to-data 小児の立場から 第 26 回国際喘息学会日本・北アジア部会 2016
- 24) 大嶋勇成 小児アレルギーにおける免疫療法 気道アレルギー予防・治療としての SCIT, SLIT の位置づけと選択 第 65 回日本アレルギー学会学術大会 2016
- 25) 河北 亜希子, 林 仁幸子, 村井 宏生, 安富 素子, 眞弓 光文, 大嶋 勇成 食物アレルギー発症後の皮膚症状が誘発症状の推移に与える影響 第 65 回日本アレルギー学会学術大会 2016
- 26) 佐藤 さくら, 杉崎 千鶴子, 柳田 紀之, 伊藤 浩明, 大嶋 勇成, 下条 直樹, 藤澤 隆夫, 海老澤 元宏 全国経口免疫療法実施状況調査の報告 第 65 回日本アレルギー学会学術大会 2016
- 27) 安富 素子, 畑 郁江, 野村 詠史, 伊藤 尚弘, 岡崎 新太郎, 河北 亜希子, 林 仁幸子, 村井 宏生, 眞弓 光文, 大嶋 勇成 汎下垂体機能低下症に合併した食物依存性運動誘発アナフィラキシーの 1 例 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016
- 28) 河北 亜希子, 野村 詠史, 伊藤 尚弘, 林 仁幸子, 村井 宏生, 安富 素子, 大嶋 勇成 食物アレルギー発症後の皮膚症状への介入が誘発症状に与える影響 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016
- 29) 村井 宏生, 岡崎 新太郎, 伊藤 尚弘, 河北 亜希子, 安富 素子, 大嶋 勇成 完全母乳栄養児におけるアレルギー疾患発症と母乳中 miRNA プロファイルとの関係 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016
- 30) 大嶋勇成 小児アトピー性皮膚炎の病態から治療を考える 第 568 回長野市小児科集団会 2016
- 31) 大嶋勇成 食物アレルギーの新規治療を目指して 第 13 回岐阜小児血液免疫アレルギー難治疾患研究会 2016
- 32) 大嶋勇成 最新食物アレルギーガイドラインを読み解く 第 16 回埼玉北部小児喘息アレルギー研究会 2016
- 33) 大嶋勇成 小児気管支喘息治療における今後の課題と展望 第 24 回彩・呼吸器アレルギーセミナー 2016
- 34) 大嶋勇成 小児喘息の病態と治療の up-to-date 第 22 回兵庫小児喘息・アレルギーカンファレンス 2016

〔図書〕(計 1 件)

- 1) 大嶋勇成、宮地良樹 こどもの皮膚のみかた 診断と治療社 総ページ数 393, 2019

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：牧野 顕

ローマ字氏名： Makino Akira

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。