

令和元年6月24日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10666

研究課題名(和文) IL-1受容体アンタゴニスト欠損マウスを使用した血管炎の発病メカニズムの解析

研究課題名(英文) IL-25 exacerbates autoimmune aortitis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice

研究代表者

伊藤 智 (ITO, Satoshi)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：30382881

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)：大動脈炎を自然発症するIL-1受容体アンタゴニスト欠損マウス(IL1rn^{-/-}マウス)大動脈では、IL25 mRNAの発現が亢進していることを発見した。IL25^{-/-}IL1rn^{-/-}マウスは、IL1rn^{-/-}マウスと比較して、大動脈炎の発症率の低下と炎症の程度が抑制され、遺伝子レベルではIL6、IL17a、IL17rb、Tnfa mRNAの発現が低下していた。また、骨髄移植実験より、IL1rn^{-/-}マウスの大動脈炎に関わるIL-25産生細胞が非血球細胞由来であることを示し、In vitroでIL-25は、樹状細胞とマクロファージよりIL-1、TNF- α の産生を誘導することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難病指定である高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に代表される大型血管炎は、ステロイドや免疫抑制剤に加えて生物学的製剤による治療が行われているが、未だ疾患の再発・再燃率は高く、治療効果が期待される寛解維持療法は少ない。根治的治療法の確立には、発症機序の解明が重要である。本研究によりIL-25は、ヒト大型血管炎に類似した大動脈炎を発症するIL1rn^{-/-}マウスにおいて、その炎症の増悪に関与することが初めて明らかになった。この結果から、大動脈炎発症例および再発例に対するIL-25を標的とした新たな治療戦略の可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Dendritic cells (DCs), neutrophils and macrophages were IL-1 producing cells, and DCs, neutrophils T cells were IL-1Ra producing cells, in lesions of aortitis in IL1rn^{-/-} mice. Unexpectedly found that IL25^{-/-} IL1rn^{-/-} mice showed attenuated development of aortitis, accompanied by reduced accumulation of inflammatory cells such as dendritic cells, macrophages and neutrophils and reduced mRNA expression of IL17a and Tnfa but not IL4 or IL13 in local lesions compared with IL1rn^{-/-} mice. Tissue-, but not immune cell-, derived IL-25 is crucial for development of aortitis. IL-25 enhanced IL-1 and TNF production by IL-25 receptor-expressing DCs and macrophages, respectively, at inflammatory sites of aortas of IL1rn^{-/-} mice.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：大型血管炎 大動脈炎モデルマウス IL-25 IL-1受容体アンタゴニスト欠損マウス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) 血管炎症候群は、血管に炎症を認める疾患の総称であり、現在、2013年の改訂版チャペルヒルコンセンサス会議分類（CHCC2012）を用いて分類・病名・疾患の定義が表記される。罹患血管サイズに基づいて大型血管炎には高安動脈炎と巨細胞性動脈炎が含まれる。両疾患は厚生労働省の指定難病であり、前者の新規発症数は毎年300人前後と推定される。両疾患ともに、血管内膜の肥厚と内腔の狭小化による臓器虚血や、大動脈拡張病変とそれに随伴する大動脈弁閉鎖不全症・大動脈瘤及び大動脈解離などを合併し、重篤な臨床症状を呈しうる。ステロイドを中心とする薬物療法が基本的治療であるが、長期間のステロイド投与は、副作用の出現を伴う。また、ステロイドと共に免疫抑制剤を併用するものの、未だ疾患の再発・再燃率は高く、治療効果が期待される寛解維持療法は少ない。高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に代表される大型血管炎の根治的治療法の確立には、発症機序の解明が重要である。

(2) 遺伝子改変技術と発生工学的手法によって作成されたIL-1受容体アンタゴニスト（IL-1Ra）遺伝子欠損マウス（*Il1rn*^{-/-}マウス）は、病理学的にヒトの大型血管炎に類似する大動脈炎を自然発症することが知られている（*J Exp Med* 2000;191:303）。IL-1には、異なる遺伝子からなる3つのリガンドIL-1 α 、IL-1 β 及びIL-1Raが存在する。その細胞膜上受容体にはヘテロ二量体IL-1RI/IL-1RAcPで構成された受容体が存在し、IL-1 α とIL-1 β はこの受容体に結合して細胞内情報伝達分子を活性化する。これにより、転写因子NF- κ BやAP-1の活性化を誘導するが、IL-1Raは受容体と結合しても細胞内情報伝達分子の活性化を誘導しないため、アンタゴニストとしてIL-1 α とIL-1 β の生理作用を阻害する分子と考えられている。したがって、*Il1rn*^{-/-}マウスではIL-1 α とIL-1 β の生理作用が抑制されないことに起因して大動脈炎が自然発症する。この*Il1rn*^{-/-}マウスの大動脈炎の発症にはT細胞が関与し、炎症誘導性サイトカインのうち、TNF- α が発症及び病態形成に関わることが報告されている（*Circulation* 2005;112:1323）。さらに、IL-17Aは*Il1rn*^{-/-}マウスの大動脈炎の発症には必須ではないが、病態形成に重要であり、IL-6は発症及び病態形成どちらにも必須ではないことが報告されている（*Ernst Schering Res Found Workshop* 2006）。

(3) 申請者は、大動脈炎を発症した*Il1rn*^{-/-}マウスの大動脈において、IL-17ファミリーに属するIL-25（IL-17E）のmRNA発現が亢進していることを発見した。IL-25は、主に上皮細胞やTuft細胞の他、Th2細胞や肥満細胞で発現が確認されている。IL-25の受容体は、IL-17受容体ファミリーであるIL-17RAとIL-17RBのヘテロ二量体で構成されており、主に上皮細胞で発現している他、マクロファージ、肥満細胞、好塩基球、好酸球、T細胞（特にTh2細胞やTh9細胞）、NKT細胞や2型自然リンパ球（group 2 innate lymphoid cell: ILC2）などの免疫細胞でも発現が確認されている。IL-25は、このような細胞から2型（Th2型）サイトカインの産生を誘導して、Th2型免疫応答を惹起し、寄生虫に対する感染防御を司る。この他、IL-25制御の異常は喘息などのアレルギー疾患の発症にも関与することも知られている。また、IL-25には3型（Th17型）免疫応答を抑制する作用と亢進する作用もそれぞれ報告されている。多発性硬化症のマウスモデルである実験的脳脊髄炎はミエリン塩基性タンパク質などの自己抗原に反応するTh17細胞の過剰な活性化によって発症する自己免疫疾患である。IL-25はTh2型サイトカインであるIL-13の産生を誘導し、IL-13がTh17細胞の分化を阻害することにより、実験的脳脊髄炎を抑制することが知られている（*J Exp Med* 2007;204:161）。アレルギー性皮膚炎の一つである接触性皮膚炎もアレルギー特異的なTh17細胞の過剰な活性化が発症及び病態形成に関わることが知られているが、ケラチノサイトや肥満細胞から産生されるIL-25が真皮樹状細胞からIL-1 β の産生を誘導し、Th17細胞からのIL-17A産生を促進させることが報告された（*J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1500）。この所見は、IL-25はTh17型免疫応答を示す接触性皮膚炎の増悪に影響を及ぼすことを示すものである。また、乾癬のマウスモデルであるイミキモド誘導性乾癬様皮膚炎では、IL-17Aを産生する $\gamma\delta$ T細胞の過剰な活性化が発症及び病態形成に関わることが知られている。イミキモド誘導性乾癬様皮膚炎の炎症部位において、 $\gamma\delta$ T細胞が産生するIL-17AがケラチノサイトからのIL-25産生を誘導し、そのIL-25がオートクライン、パラクライン的にケラチノサイトに作用し、ケラチノサイトの過剰増殖を誘導し、IL-25はTh17型免疫応答依存的な乾癬様皮膚炎の増悪に関与する（*Immunity* 2018;48:7）。

2. 研究の目的

Il1rn^{-/-}マウスの大動脈炎はTh17型免疫応答依存的に発症する。IL-1の作用によりTNF- α が誘導され、IL-1とTNF- α がTh17細胞の活性化とIL-17A産生をもたらし、その結果、IL-17Aが好中球浸潤を誘導する。このカスケードが本疾患モデルの中心的な機序であり、病態の増悪に関与すると考えられている。これまで当研究グループが実施した予備実験の結果、大動脈炎を発症した*Il1rn*^{-/-}マウスの大動脈では、IL-25 mRNA発現の亢進が認められた。すなわち、Th17型免疫応答依存的な*Il1rn*^{-/-}マウスの大動脈炎の病態形成にIL-25が関与する可能性が示唆されたが、IL-25が疾患形成に及ぼす影響は不明であった。そこで本研究では、Th17型免疫応答依存的な*Il1rn*^{-/-}マウスの大動脈炎の発症及び病態形成におけるIL-25の役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 4-16 週齢の BALB/cNcr 背景の野生型マウスは、日本 SLC より購入した。BALB/cNcr 背景の *Il1m^{-/-}* マウス及び *Il25^{-/-}* マウスは、岩倉洋一郎博士（東京理科大学）及び須藤一博士（順天堂大学）より供与いただいた。*Il25^{-/-} Il1m^{-/-}* マウスは、*Il1m^{-/-}* マウスと *Il25^{-/-}* マウスの交配により作成した。中江進博士（東京大学医科学研究所）らが作成した BALB/cNcr 背景の *Il1m^{gfp/gfp}* マウス（IL-1Ra 遺伝子を EGFP 遺伝子で置換し、IL-1Ra の代わりに EGFP が発現するマウス）は日本 SLC から入手した。マウスは、東京大学医科学研究所実験動物実験施設動物センター内の specific pathogen-free (SPF) 環境下で、通常固形飼料を与えて飼育した。動物実験プロトコルは、東京大学医科学研究所、動物実験委員会「自己免疫性血管炎の発症機構の解明」（倫理委員会承認番号:A16-23）、「遺伝子改変マウスの作成」（倫理委員会承認番号:A16-30）にて承認を得た。全ての実験は、倫理・安全ガイドラインに従って行った。後述する一連の実験は、これら雌雄マウスの週齢を揃えて行った。

(2) マウスの処置は、麻酔器を使用して 100%酸素・イソフルランを吸入させて鎮静させた。刺激に反応しないことを確認し、心採血の後、腹部大動脈を切開後に左心室より冷 PBS を注入して脱血した。大動脈基部と心臓は、凍結組織切片に使用し、上行大動脈から下行大動脈は RNA 抽出に使用した。

(3) *Il1m^{-/-}* マウスの大動脈の病理組織学的評価は、HE 染色と EVG 染色を行い観察した。また、大動脈の炎症部位に浸潤している炎症細胞のプロファイリング解析に、DAB による免疫組織染色（CD3 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、GL3 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞、CD11c 陽性樹状細胞、Mac2 陽性マクロファージ、Gr-1 陽性好中球、Tryptase 陽性肥満細胞）を用いて評価した。また、大動脈炎を発症した *Il1m^{-/-}* マウスの大動脈において、IL-1Ra、IL-1 β 、IL-25、IL-17RB 発現細胞を同定するために、IL-1Ra の検出には IL-1Ra の代用として GFP を発現するレポーターマウス（*Il1m^{gfp/gfp}* マウス）を使用し、それ以外のタンパク質の検出には *Il1m^{-/-}* マウスを用いて蛍光免疫染色で発現細胞を評価した。

(4) *Il1m^{-/-}* マウスの大動脈の遺伝子発現解析のため、大動脈は NucleoSpin RNA Plus を用いて全 RNA を抽出し、ReverTra Ace qPCR RT Master Mix を使用して cDNA を作成した。qPCR は、SYBR Premix Dimer Eraser を使用して、CFX384 Touch Real-time PCR Detection System で行った。*Il25* mRNA は発現量が少ないため、PCR 産物を NucleoSpin Gel and PCR clean-up で精製し、再度 qPCR を行った。定量解析は、 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法により解析し、*Gapdh* mRNA 発現レベルで標準補正化した。

(5) 大動脈炎の重症度は、①最も炎症の強い部位での炎症細胞の大動脈壁深達度、②大動脈弁位での大動脈断面積、③大動脈炎の発症率の 3 項目で評価した。尚、①は下記の如く 4 段階で評価しスコアリングした（0=炎症細胞浸潤なし、1=炎症細胞はわずかに内膜もしくは外膜に浸潤、2=炎症細胞が中膜の弾性線維を破壊して浸潤、3=炎症細胞が大動脈壁全層にわたり、びまん性に浸潤）。①及び②は 12 週齢のマウスの標本で評価した。③は 4、8、12、16 週齢のマウスの標本で評価した。

(6) 骨髄移植細胞の調製と骨髄移植に使用するドナーマウス（5-6 週齢）は、麻酔瓶内でセボフルレンの過剰吸入により安楽死させ、マウスの脛骨と大腿骨及び骨盤を採取し、骨髄細胞を回収した。レシピエントマウス（4 週齢）は、計 7.5Gy の X 線を照射したのち、麻酔器を使用してイソフルランを吸入、鎮静させ、1 匹当たり 0.15ml の PBS 中に 2.0×10^7 に調製した骨髄細胞を眼窩静脈注射で移植した。

(7) 大動脈細胞単離は、10 匹分のマウス大動脈をプールして、1mg/ml の type II コラゲナーゼ、4.5 単位のエラスターゼ、30 μ g/ml の DNase I を含む HBSS に浸漬し、1 時間酵素反応処理を行った。大動脈単細胞を調製し、RPMI1640 培地に懸濁し、細胞を 100ng/ml のリコンビナントマウス IL-25 の存在下及び非存在下で 6 時間培養を行った。細胞を回収し、サイトスピンを使用して MAS コーティングスライドグラスに接着させ、蛍光免疫染色で IL-1 β と TNF- α の発現細胞を比較した。

(8) 統計学的解析は、計測値が正規分布する場合は t 検定を用い、非正規分布の場合には Mann-Whitney の U 検定を用いた。大動脈の発症率に関しては、Fisher の正確確率検定を用いた。p 値が 0.05 未満を有意な差とし、図中において*もしくは†を $p < 0.05$ 、**もしくは††を $p < 0.01$ 、***もしくは†††を $p < 0.001$ と表記した。

4. 研究成果

(1) *Il1m^{-/-}* マウス大動脈炎の病理組織学的・免疫組織学的評価

大動脈炎を発症した *Il1m^{-/-}* マウスの大動脈の HE 染色と EVG 染色の組織像の代表例を示す（図 1A, B）。大動脈炎発症個体では、大動脈炎の vasa vasorum 周囲の外膜でリンパ球や単核球の浸潤から、中膜弾性線維を破壊する多核巨細胞や好中球浸潤などが認められた。炎症の程度が強い個体では、新生血管の内膜肥厚や線維性組織に置換された外膜の肥厚がみられた。炎症局所に浸潤している細胞は、CD3 陽性 T 細胞、CD11c 陽性樹状細胞、Mac2 陽性マクロファージ、Gr-1 陽性好中球が主体であった。T 細胞のうち、CD8 陽性 T 細胞と GL3 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞の浸潤が主で、CD4 陽性 T 細胞の浸潤はほとんど認められなかった（図 1C）。

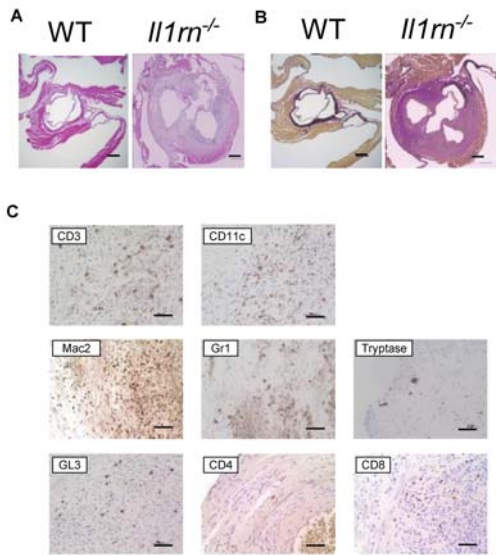


図 1: *Il1m*^{-/-}マウス大動脈の典型的病理組織造と炎症細胞
大動脈炎を発症した *Il1m*^{-/-}マウスの大動脈において、GFP 発現細胞は、CD11c 陽性 DCs、Gr-1 陽性好中球、GL3 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞であった(図 2A)。同様に、大動脈炎を発症した *Il1m*^{-/-}マウスの大動脈における IL-1 β 発現細胞は、CD11c 陽性 DCs、Gr-1 陽性好中球、Mac2 陽性マクロファージであった(図 2B)。

(2) IL-25 の大動脈炎発症への関与
大動脈炎を発症した 12 週齢の *Il1m*^{-/-}マウス大動脈では、野生型マウスと *Il25*^{-/-} *Il1m*^{-/-}マウス(陰性コントロール)と比較して *Il25* mRNA の発現が著明に亢進していた(図 3A)。IL-25 が大動脈炎の発症に関与していることが示唆されたため、*Il1m*^{-/-}マウスと *Il25*^{-/-} *Il1m*^{-/-}マウスで大動脈炎の発症率、重症度を評価した。12 週齢から 16 週齢にかけて *Il25*^{-/-} *Il1m*^{-/-}マウスで大動脈炎の発症が抑制された(図 3B)。また、重症度と血管径に関しても *Il25*^{-/-} *Il1m*^{-/-}マウスでは *Il1m*^{-/-}マウスよりも抑制および減少していた(図 3C, D)。さらに、浸潤免疫細胞の比較では、*Il25*^{-/-} *Il1m*^{-/-}マウスは *Il1m*^{-/-}マウスよりも CD3 陽性 T 細胞及び CD11c 陽性 DC の数が有意に減少し、Mac2 陽性マクロファージ及び Gr-1 陽性好中球の減少傾向が認められた(図 3E)。

(3) 大動脈炎の遺伝子発現変化の比較
大動脈炎を発症した *Il1m*^{-/-}マウスの大動脈と野生型マウスの大動脈と比較し、サイトカインなどの遺伝子発現の差異を調査した。その結果、*Il1m*^{-/-}マウスの大動脈では、野生型マウスの大動脈と比較して *Ifng* mRNA の発現は変化がなく、*Il4* mRNA の発現が低下していた。一方で、*Il17a* と *Il17rb*、特に *Tnfa* mRNA の発現は著明に上昇していたが、*Il23p19* と *Il6* mRNA の発現は変化が認められなかった(図 4)。次に、*Il1m*^{-/-}マウスの大動脈と *Il25*^{-/-} *Il1m*^{-/-}マウスの大動脈における上記遺伝子の比較では、*Il25*^{-/-} *Il1m*^{-/-}マウスの大動脈では、*Il1m*^{-/-}マウスと同程度の *Il4* と *Il13* mRNA の発現が認められた。また、*Il1m*^{-/-}マウスの大動脈と比較して、*Il25*^{-/-} *Il1m*^{-/-}マウス大動脈では、*Il6*、*Il17a*、*Il17rb*、*Tnfa* mRNA の発現が低下し、*Ifng*、*Il4*、*Il13*、*Il23p19* mRNA の発現に差は認められなかった(図 4)。

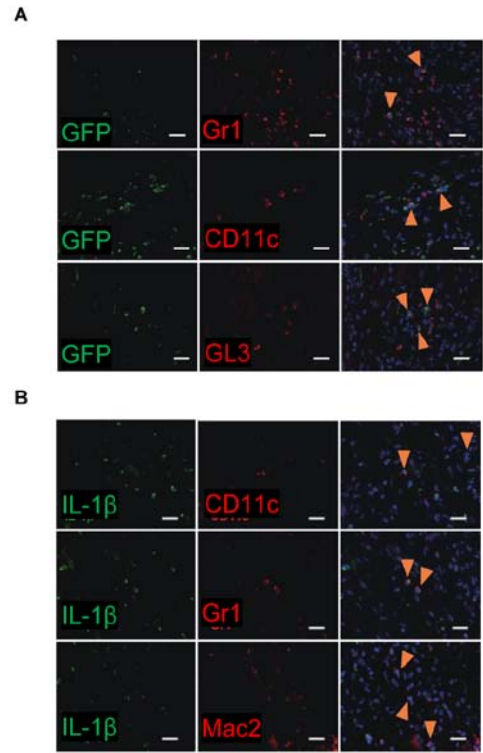


図 2: *Il1m*^{-/-}マウス大動脈炎の GFP と IL-1 β 発現細胞

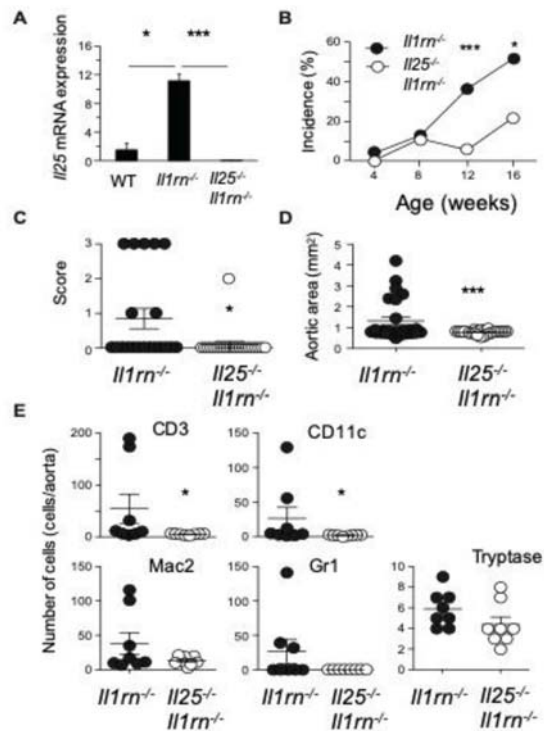


図 3: 大動脈炎発症 *Il1m*^{-/-}マウスにおける IL-25 の関与

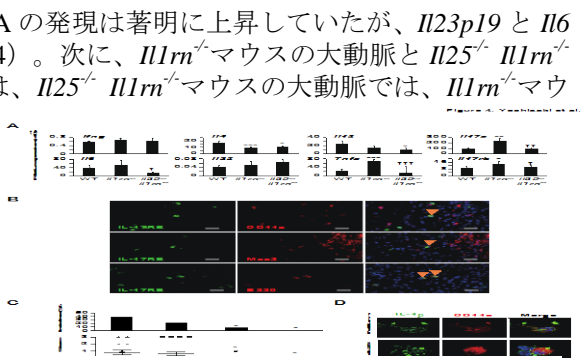


図 4: 大動脈炎発症 *Il1m*^{-/-}マウスの遺伝子発現変化

(4) 大動脈炎での IL-25 と IL-17RB 産生細胞の同定

大動脈炎を発症した *Il1m^{-/-}* マウスの大動脈における IL-25 および IL-17RB の発現細胞の同定を蛍光免疫組織染色法で試みた。IL-17RB 発現細胞は、CD11c 陽性樹状細胞、Mac2 陽性マクロファージ、B220 陽性 B 細胞、GL3 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞であった (図 5)。ただし、CD11c 陽性樹状細胞の全てが IL-17RB 陽性ではなく、一部の細胞で IL-17RB の発現がみられ、同様な所見が他の細胞種でも共通に認められた。IL-25 は、蛍光免疫染色で発現細胞を同定することができなかった。

そこで、*Il1m^{-/-}* マウスの大動脈炎に関わる IL-25 産生細胞が、血球細胞由来か非血球細胞由来かを明らかにするために骨髄移植を行った。*Il25^{-/-} Il1m^{-/-}* マウス由来の骨髄細胞を移植した *Il1m^{-/-}* マウスでは、*Il1m^{-/-}* マウス由来の骨髄細胞を移植した *Il1m^{-/-}* マウスと同程度の大動脈炎発症率であった。一方、*Il1m^{-/-}* マウス由来の骨髄細胞を移植した *Il25^{-/-} Il1m^{-/-}* マウスでは、*Il25^{-/-} Il1m^{-/-}* マウス由来の骨髄細胞を移植した *Il25^{-/-} Il1m^{-/-}* マウスと同様に大動脈炎の発症率が減少した (図 6)。これらの所見から、非血球由来の IL-25 が *Il1m^{-/-}* マウスの大動脈炎発症に重要であることが示唆された。

(5) 免疫細胞への IL-25 の作用解析

(4) 図 5 で示した IL-17RB 発現細胞の結果から、骨髄細胞から誘導した樹状細胞、骨髄細胞から誘導したマクロファージ、脾臓から単離した B220 陽性 B 細胞、脾臓から単離した GL3 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞を、*in vitro* で IL-25 の存在下および非存在下で培養を行い、それぞれの細胞が IL-25 の刺激によって活性化させるかどうか ELISA 法と qPCR 法で検討した。図 2B で CD11c 陽性樹状細胞および Mac2 陽性マクロファージで IL-1 β が発現していたが、IL-25 を添加しても骨髄細胞から誘導した樹状細胞と骨髄細胞から誘導したマクロファージ (M0 タイプおよび M2 タイプ) から IL-1 β の産生は認められなかった (データ未提示)。同様に IL-25 の添加によって、B 細胞からの IL-1 β 、IL-6、TNF- α の産生も認められなかった。IL-23 添加により $\gamma\delta$ T 細胞を刺激すると IL-17A の産生が誘導されるが、IL-25 添加によって $\gamma\delta$ T 細胞の刺激を行っても IL-17A の産生は見られず、IL-23 による $\gamma\delta$ T 細胞の IL-17A の産生効果は、IL-25 の添加によって変化は認められなかった (データ未提示)。また、骨髄細胞から誘導した樹状細胞、骨髄細胞から誘導したマクロファージ、脾臓由来 B 細胞および脾臓由来 $\gamma\delta$ T 細胞では *Il17rb* mRNA の発現が認められなかった (データ未提示)。以上から、これらの骨髄細胞誘導および脾臓由来細胞は、IL-25 に反応しなかった。そこで、大動脈炎を発症した *Il1m^{-/-}* マウスの大動脈を酵素処理し、大動脈細胞を調製して、*in vitro* で IL-25 の存在下および非存在下で培養を行い、IL-25 によって活性化される細胞の同定を蛍光免疫染色法で試みた。IL-25 の非存在下 (溶媒のみ) と比較して、IL-25 の存在下では CD11c 陽性樹状細胞で IL-1 β の発現が促進され (図 7A)、Mac2 陽性マクロファージでは TNF- α の発現が促進された (図 7B)。

以上の研究成果より、何らかの因子により大動脈における非血球細胞から IL-25 が誘導され、その IL-25 が IL-17RB を発現する樹状細胞やマクロファージを刺激する。その結果、IL-1 β および TNF- α などの炎症誘導性サイトカインの産生が亢進し、 $\gamma\delta$ T 細胞や Th17 細胞を活性化して IL-17A の産生を増加することで、Th17 型免疫応答依存的な大動脈炎が進展すると考えられる。本研究により、IL-25 が大動脈炎発症を促進する重要な因子であることが明らかになった。難治性大動脈炎症例における新規 IL-25 標的製剤の実用化に向けて、本研究成果を基盤とする translational research を継続・発展させることが重要である。

5. 主な発表論文等

- [雑誌論文] (計 0 件)
- [学会発表] (計 1 件)

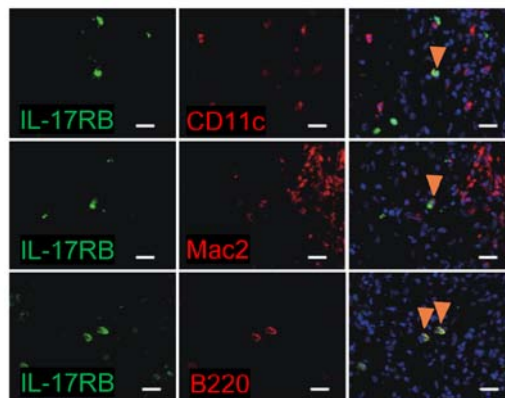


図 5 : IL-17RB 発現細胞

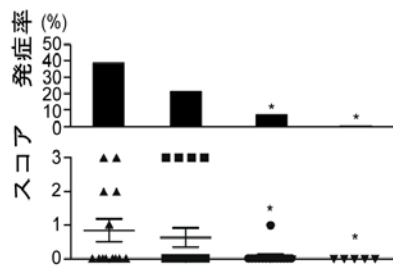


図 6 : 骨髄移植後の大動脈炎発症率と重症度

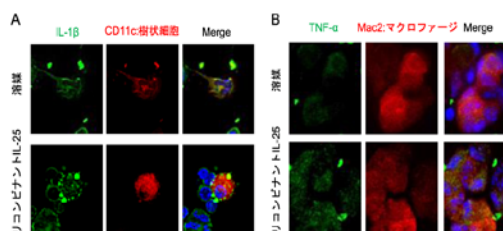


図 7 : IL-25 による CD11c 陽性細胞の IL-1 β 産生誘導、Mac2 陽性細胞の TNF- α 産生誘導

吉崎隆道、木村直行、中江進. 自己免疫性血管炎の発症機構の解析. 平成 30 年東京大学医科学研究所-共同研究拠点事業成果報告会 2019 年 3 月 5 日 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔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

研究分担者氏名：木村 直行

ローマ字氏名：(KIMURA, naoyuki)

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：20382898

研究分担者氏名：山口 敦司

ローマ字氏名：(YAMAGUCHI, atsushi)

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：50265287

研究分担者氏名：川人 宏次

ローマ字氏名：(KAWAHITO, koji)

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：90281740

研究分担者氏名：吉崎 隆道

ローマ字氏名：(YOSHIZAKI, takamichi)

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：研究員

研究者番号 (8 桁)：20743115

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：中江 進

ローマ字氏名：(NAKAE, susumu)

※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。