

令和元年5月23日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11393

研究課題名(和文) 多能性間葉系幹細胞であるMuse細胞による重症敗血症治療に向けた研究

研究課題名(英文) Development of sepsis treatment strategy using Muse cell as stress-tolerant pluripotent stem cells from mesenchymal stem cells

研究代表者

久志本 成樹 (Kushimoto, Shigeki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50195434

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)：再生医療および細胞治療において注目される細胞のひとつであるMuse細胞は、骨髄や脂肪組織、皮膚、臓器の結合組織などに存在し、修復を必要とするどのような種類の細胞にもなる多能性があることが示されている。本研究では、人の血液中にこの細胞が存在するのか、存在するのであればどのような特徴があるのかを検討した。ヒト末梢血中には、多能性および遊走能を有し、傷害組織に投与することで分化する能力がある新規のMuse細胞サブタイプ“末梢血Muse細胞”が存在する可能性があ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

再生医療において注目される細胞のひとつであるMuse細胞には、ヒト末梢血中に存在し、多能性および遊走能を有し、傷害組織に投与することで分化する能力があることの示唆される、Muse細胞のアナログとしての“末梢血Muse細胞”が存在する可能性があると考えられた。末梢血中には組織由来Muse細胞と異なる特性を有する新規のMuse細胞サブタイプが存在することが考えられ、新たな再生医療治療展開へとつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells were recently discovered as stress-tolerant pluripotent stem cells from mesenchymal stem cells (MSCs) and fibroblasts, as well as from the adult human bone marrow mononucleated fraction. Although Muse cells have been demonstrated to play an important role in vivo as endogenous stem cells that contribute to tissue homeostasis through reparative maintenance and to tissue reconstruction following serious tissue damage, its presence and characteristics in the peripheral blood of healthy human have not evaluated yet. This study showed the novel subtype of “Peripheral Blood Muse cells” in human peripheral blood. While the cell has some different characteristics to the bone marrow MSC-Muse cells, they exhibit pluripotent and migrating capacity to S1P as target molecule, and reparative functions following focal administration to the damaged tissue.

研究分野：救急・集中治療医学

キーワード：Cell-based therapy 間葉系幹細胞 Muse細胞 急性期侵襲病態 敗血症

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

1. 研究開始当初の背景

敗血症は集中治療室における死亡原因としてもっとも頻度が高いだけでなく、世界的な死亡原因として3番目に多い疾患であり、3-4秒に1人が命を落としている。とくに先進国での罹患率は毎年8-13%の割合で増加し、治療成績は改善しているものの死亡率は20%を超える。しかし、その転帰の改善を証明することのできた特異的治療法は存在せず、新たな治療としての cell-based therapy が注目されている。

これまでの間葉系幹細胞による治療では、炎症反応の抑制、傷害組織におけるアポトーシスの抑制、血管新生促進などの炎症・免疫反応などの調節のみが期待され、再生・修復細胞としての視点からの注目はされていない。間葉系幹細胞は、自身の属する組織を超えて多様な細胞への分化能を有し、生体に投与すると傷害部位にホーミングし、組織に応じた分化・修復能を有することが示されている (J Clin Invest 2004;113:1701)。しかし、全ての間葉系幹細胞にこの特性が認められるのではなく、間葉系幹細胞の数%を構成する Muse (Multilineage-differentiating stress enduring) 細胞のみが三胚葉性細胞への分化と自己複製能を有する多能性幹細胞であり、かつ組織修復効果を持つことを共同研究者の出澤らが明らかにした (Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:8639)。

敗血症急性期には、血管内皮を含む全身性細胞・臓器機能障害、過剰な免疫・炎症反応から多臓器不全が生じる。さらに、急性期以降には、immunoparalysis とされる免疫不全状態に陥る。これまでの間葉系幹細胞による cell-based therapy では、過剰な免疫・炎症反応を抑制する trophic 効果のみが注目されてきたが、同時に多能性幹細胞としての機能を有する Muse 細胞は、これらの急性期から非急性期のいずれの病態へも治療効果を有する可能性があるものと考えられる。

2. 研究の目的

Muse 細胞を中心とした間葉系幹細胞を血中投与することによる cell-based therapy には、敗血症の病期や重症度、傷害臓器を考慮することのない、過剰な免疫・炎症反応を抑制する trophic 効果のみにとどまることのない傷害された細胞の置換による根本的治療効果が期待できるものと考えられる。これまでにない新たなアプローチによる敗血症治療として、Muse 細胞による治療をめざすことがテーマとしての目標である。

本研究においては、これまでに述べた背景のもと、以下を明らかにすることを申請時における目的とした。

(1) 敗血症患者における Muse 細胞動態とその多能性幹細胞機能および臨床病態との関係を明らかにすること

敗血症患者において、以下 ~ を解析し、敗血症における Muse 細胞動態と病態との関連を臨床的に明らかにする。

敗血症患者の血中に Muse 細胞がどのように動員されているのか

動員されている細胞には本当に多能性幹細胞としての機能があるのか

血中 Muse 細胞動態と病態、転帰との関連から、適切な動員とはどのようなものか

(2) Trophic 効果にとどまることのない多能性再生細胞としての Muse 細胞による敗血症病態改善効果を基礎的に明らかにすること

間葉系幹細胞による敗血症に対する治療の基礎研究にとどまるものである。そして、基礎的検討においても、炎症反応の抑制、傷害組織におけるアポトーシス抑制、血管新生促進などの trophic 効果のみが期待され、再生・修復細胞としての視点からの注目はされていない。敗血症の病態においては、全身性免疫・炎症反応とともに、血管内皮細胞を含む、全身諸臓器・組織において障害が生じていることが考えられる。Trophic 効果とともに、自身の属する組織を超えて多様な細胞へ分化し、傷害部位にホーミングし、再生・修復細胞として機能することが考えられるのが Muse 細胞である。1) trophic 効果とともに、2) 傷害部位にホーミングし、胚葉を超えた再生細胞として機能する Muse 細胞を血中に投与することによる敗血症病態治療効果を基礎的に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

敗血症患者における Muse 細胞動態とその多能性幹細胞機能および臨床病態との関係を明らかにすることを目的として、敗血症患者における Muse 細胞の血中動態評価と再生細胞としての多能性評価、



炎症および免疫学的特性を検討することを

予定した。しかし、敗血症患者末梢血における Muse 細胞の同定、単離等が困難であることから、これまでに十分な評価の行われていない“末梢血 Muse 細胞”を明らかにすべく研究を行った。

末梢血において、SSEA-3 陽性である“末梢血 Muse 細胞”を同定し、その基礎値を検討すること、末梢血 Muse 細胞の多能性、遊走能/走化性、分化能を評価し、末梢血非 Muse (SSEA-3 陰性)細胞やこれまでにすでに報告されている培養した骨髄間葉系幹細胞から採取した Muse 細胞と比較することによって、生体内に元来存在し、血中を循環している“末梢血 Muse 細胞”の特徴を明らかにすることである。

(1) ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の単離

“末梢血 Muse 細胞”は骨髄から動員されていると考えられるので、本研究では末梢血における単核球成分を用いた。健常ボランティアから得た末梢血から単核球を分離し、一次抗体染色として抗 SSEA-3 抗体、二次抗体染色として FITC 標識抗 rat-IgM 抗体(二次抗体)を用いた。SSEA-3 は多能性幹細胞のマーカーとして知られているが、抗 SSEA-3 抗体は赤血球にも弱く結合する。末梢血において赤血球数は、末梢血 Muse 細胞などのまれな幹細胞集団と比べると極めて多いので、核のない赤血球を除去し、末梢血 Muse 細胞を単離するための単核球分画を高純度に変別した。

(2) ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の共焦点レーザー顕微鏡による観察

単離した末梢血 SSEA-3 陽性細胞を共焦点レーザー顕微鏡(C2si; Nikon Corporation, Tokyo, JPN)を用いて観察した。

(3) ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の培養

FACS により健常ボランティアから約 1000 個の末梢血 SSEA-3 陽性細胞を単離した。骨髄間葉系幹細胞由来 Muse 細胞の一般的培養条件である 10%ウシ胎仔血清, 0.1mg/ml カナマイシンを添加した DMEM にて細胞培養を 7 日間行った。

(4) フローサイトメトリーにおけるヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の二重染色

健常ボランティアから新鮮末梢血を採取し、単核球を選別した後、SSEA-3 と 14 種類のマーカーの二重染色を行った。二重陽性細胞の割合は、二重陽性細胞数 / SSEA-3 陽性細胞数 × 100 (%) として算出した。

(5) ヒト新鮮骨髄 Muse 細胞の解析 (Fresh Bone Marrow-Muse: F-BM-Muse)

ヒト新鮮骨髄液を購入し、上記末梢血 SSEA-3 陽性細胞と同様のプロトコールで単核球を選別し、SSEA-3 陽性である骨髄 Muse 細胞を単離した。

(6) ヒト骨髄由来間葉系幹細胞からの Muse 細胞の単離 (BM MSC-Muse)

ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を購入し、過去の報告に従って、SSEA-3 陽性細胞を骨髄間葉系幹細胞由来の Muse 細胞として単離した。

(7) 定量 PCR

(8) 遊走能試験

ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の遊走能を検討するため、遊走因子として sphingosine-1-phosphate(S1P)(Enamine LLC, Monmouth Jct.)を用いた。96-well Cell Migration Plate を使用して、S1P を含まない培地を入れた場合と比較検討した。

(9) SCID マウスラクナ虚血モデルへのヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の局所投与ラクナ梗塞モデルを作製し、1 週間後に健常ボランティアから単離したヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞 800 ~ 1000 個を 3 μ L の FluoroBrite15 DMEM に懸濁し、梗塞巣近傍へ局所投与した。コントロールに用いたマウスには細胞を含まない FluoroBrite DMEM を投与して比較検討した。

(10) 組織学的評価

4. 研究成果

(1) ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の同定 サイズと細胞数

健常者新鮮末梢血を用い、フローサイトメトリーにて多能性細胞特異的のマーカーである SSEA-3 陽性細胞を同定した。さらに共焦点レーザー顕微鏡による評価から、ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞サイズは $10.1 \pm 0.3 \mu\text{m}$ (範囲: $8.7 \sim 14.7 \mu\text{m}$)であることを明らかにした。これは、これまでに報告されてきた組織由来 Muse 細胞よりも小さい。さらに末梢血 SSEA-3 陽性細胞数は、単核球の $0.04 \pm 0.003\%$ と非常に低比率であった。ただし、パーセンテージには大きな個人差を認めた。

さらに、これらの細胞を用いた培養を試みたが、組織由来 Muse 細胞で一般的に用いられている従来の培養条件では、接着/浮遊培養ともに細胞を増殖させることはできず、in vitro 実験では接着性や増殖活性を評価することはできなかった。

(2) ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の細胞表面マーカーの解析

骨髄間葉系幹細胞や脂肪組織、真皮などの組織由来 Muse 細胞は SSEA-3 陽性、かつ間葉系マーカーの CD105 陽性の二重陽性細胞であると報告される。しかしながら、末梢血 SSEA-3 陽性細胞の CD105 陽性率は $22.4 \pm 3.8\%$ であった。一方、すべての末梢血 SSEA-3 陽性細胞は CD45 陽性であった。

(3) ヒト新鮮骨髄 Muse 細胞の解析

末梢血 Muse 細胞の供給源と考えられる新鮮骨髄中における Muse 細胞の特性について検討した。骨髄単核球に対する SSEA-3 の平均陽性率は $0.2 \pm 0.01\%$ であった。さらに、末梢血 SSEA-3 陽性細胞で 100%陽性であった CD45 と組織由来 Muse 細胞のすべてが発現してい

ると報告されている CD105 の発現について調べた .SSEA-3 陽性である新鮮骨髄 Muse 細胞の中には、CD45 陽性である細胞が $7.5 \pm 0.9\%$, CD105 陽性である細胞が $68.4 \pm 1.7\%$ 存在した .

(4) ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞における遺伝子発現

ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の多能性を評価するために、2 健常ボランティアから単離した新鮮末梢血 SSEA-3 陽性細胞と SSEA-3 陰性細胞、培養した骨髄間葉系幹細胞由来 Muse 細胞 (BM MSC-Muse) を遺伝子解析に用いた .

末梢血 SSEA-3 陽性細胞は、多能性マーカーである Nanog, Oct3/4, Sox2 を末梢血 SSEA-3 陰性細胞や骨髄間葉系幹細胞由来 Muse 細胞よりも有意に高いレベルで発現していた . 末梢血 SSEA-3 陽性細胞におけるこれらのマーカーの発現レベルは、末梢血 SSEA-3 陰性細胞における発現と比べ、約 2.6 ~ 2.8 倍高く ($p < 0.01$) , BM MSC-Muse 細胞における発現と比べると著明に高かった (Nanog 約 90 倍, Oct3/4 約 30 倍, Sox2 約 45 倍) (すべて $p < 0.01$) . 以上より、末梢血 SSEA-3 陽性細胞における多能性マーカーの発現レベルが高いことを明らかにした .

次に、末梢血 SSEA-3 陽性細胞表面マーカー解析において特異的な結果を認めた CD105 と CD45 についても遺伝子発現レベルを検討した . 末梢血 SSEA-3 陽性細胞における CD105 の遺伝子発現は SSEA-3 陰性細胞と比べて約 0.2 倍と低値であったが、CD45 遺伝子発現レベルはほぼ同等であった . また、末梢血 SSEA-3 陽性細胞における CD105 遺伝子発現レベルは、BM MSC-Muse 細胞に対して約 0.02 倍と極めて低値であった ($p < 0.001$) .

スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) は Muse 細胞の動員因子であることが示唆されており、動員因子である S1P に対するレセプターである S1PR 遺伝子発現解析を行った . S1PR には S1PR1-5 まで 5 つのサブタイプがあり、S1PR1, 3, 4, 5 の遺伝子発現レベルは末梢血 SSEA-3 陽性細胞と SSEA-3 陰性細胞比較に大きな差は認めなかったが、末梢血 SSEA-3 陽性細胞における S1PR2 の遺伝子発現レベルは約 7 倍と増加していた ($p < 0.01$) .

(5) ヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の S1P への遊走

S1P 存在下における末梢血 SSEA-3 陽性細胞の遊走能/走化性を評価するために、S1P 存在の有無における Chemotaxis assay を行った . 末梢血 SSEA-3 陽性細胞の移動距離 ($p < 0.05$) , 速度 ($p < 0.05$) , 方向性 ($p < 0.01$) のいずれも、S1P 存在下において有意な上昇を認めた .

(6) ラクナ梗塞組織における末梢血 SSEA-3 陽性細胞の早期分化

組織由来 Muse 細胞は、静脈投与や局所投与で傷害部位に誘導的に遊走・生着し、自発的に傷害部位の組織に応じた細胞へ分化することが、脳梗塞や肝障害、皮膚潰瘍や慢性腎臓病などの疾患モデルマウスにおいて報告されている . 末梢血 SSEA-3 陽性細胞にも損傷部位へ生着し、適切な細胞系統へ分化する能力があるかどうか調べるために、重症複合免疫不全マウスにラクナ梗塞を作製し、単離ヒト新鮮末梢血 SSEA-3 陽性細胞を発症後 7 日目に梗塞巣近傍へ局注して組織学的検討を行った .

局所投与後 7 日目、免疫組織化学染色によりヒト特異的ミトコンドリアに標識されたヒト末梢血 SSEA-3 陽性細胞の梗塞巣近傍への生着が認められた . 対照として用いた FluoroBrite DMEM のみ投与では、ヒトミトコンドリア陽性細胞を認めなかった .

骨髄間葉系幹細胞由来 Muse 細胞と末梢血 Muse 細胞

	骨髄間葉系幹細胞 Muse 細胞 (BM MSC-Muse)	末梢血 Muse 細胞 (PB-Muse)
SSEA-3 expression		
Pluripotent markers expression		
Migration for S1P		
Differentiation ability		
Adhesiveness to the dish		-
Proliferation to make cluster		-
Cell size	13 - 15 μm	10 μm
CD105 expression	high	low
CD45 expression	-	

本研究において同定したヒト末梢血中に存在する、多能性マーカーである SSEA-3, Nanog, Oct3/4, Sox2 を発現し、遊走能を持ち、傷害組織に投与することで分化する能力があることを示唆した細胞は、Muse 細胞のアナログとしての“末梢血 Muse 細胞”である可能性があると考えられた . 末梢血中には組織由来 Muse 細胞と異なる特性を有する新規の Muse 細胞サブタイプが含まれている可能性がある . 急性侵襲病態にある患者において、末梢血 Muse 細胞の出現とその程度を評価することにより、本細胞を補充することが適切となりうる病態を見出し、治療展開へとつながれると考えられる .

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

Kushimoto S, Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Fujishima S, Mayumi T, Hifumi T, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Otomo Y, Okamoto K, Umemura Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Takuma K, Tsuruta R, Hagiwara A, Yamakawa K, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Fujimi S, Gando S; JAAM Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute respiratory distress syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Group. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients With Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma Study. *Crit Care Med*. 2019 May;47(5):691-699. doi: 10.1097/CCM.0000000000003688. (査読有)

Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, Mayumi T, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Hifumi T, Otomo Y, Okamoto K, Umemura Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Takuma K, Tsuruta R, Hagiwara A, Yamakawa K, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Fujimi S, Gando S; JAAM FORECAST group. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. *Crit Care*. 2018 Nov 22;22(1):322. doi: 10.1186/s13054-018-2186-7. (査読有)

Kudo D, Kushimoto S, Miyagawa N, Sato T, Hasegawa M, Ito F, Yamanouchi S, Honda H, Andoh K, Furukawa H, Yamada Y, Tsujimoto Y, Okuyama M. The impact of organ dysfunctions on mortality in patients with severe sepsis: A multicenter prospective observational study. *J Crit Care*. 2018 Jun;45:178-183. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.03.011. (査読有)

Kushimoto S, Gando S, Ogura H, Umemura Y, Saitoh D, Mayumi T, Fujishima S, Abe T, Shiraishi A, Ikeda H, Kotani J, Miki Y, Shiraishi SI, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N. Complementary Role of Hypothermia Identification to the Quick Sequential Organ Failure Assessment Score in Predicting Patients With Sepsis at High Risk of Mortality: A Retrospective Analysis From a Multicenter, Observational Study. *J Intensive Care Med*. 2018 Jan 1;885066618761637. doi: 10.1177/0885066618761637. (査読有)

Kushida Y, Wakao S, Dezawa M. Muse Cells Are Endogenous Reparative Stem Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1103:43-68. doi: 10.1007/978-4-431-56847-6_3. (査読有)

Wakao S, Kushida Y, Dezawa M. Basic Characteristics of Muse Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1103:13-41. doi: 10.1007/978-4-431-56847-6_2. (査読有)

Suzuki JI, Dezawa M, Kitada M. Prolonged but non-permanent expression of a transgene in ependymal cells of adult rats using an adenovirus-mediated transposon gene transfer system. *Brain Res*. 2017 Nov 15;1675:20-27. doi: 10.1016/j.brainres.2017.08.033. (査読有)

Shimamura N, Kakuta K, Wang L, Naraoka M, Uchida H, Wakao S, Dezawa M, Ohkuma H. Neuro-regeneration therapy using human Muse cells is highly effective in a mouse intracerebral hemorrhage model. *Exp Brain Res*. 2017 Feb;235(2):565-572. doi: 10.1007/s00221-016-4818-y. (査読有)

Ohbe H, Kudo D, Yamanouchi S, Kushimoto S. Decreased a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13 activity and neurologic outcome in patients with successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2017 Feb;37:13-18. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.011. (査読有)

Omura T, Kushimoto S, Yamanouchi S, Kudo D, Miyagawa N. High-mobility group box 1 is associated with neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome after out-of-hospital cardiac arrest. *J Intensive Care*. 2016 May 31;4:37. doi: 10.1186/s40560-016-0161-4. (査読有)

Dezawa M. Muse Cells Provide the Pluripotency of Mesenchymal Stem Cells: Direct Contribution of Muse Cells to Tissue Regeneration. *Cell Transplant*. 2016;25(5):849-61. doi: 10.3727/096368916X690881. (査読有)

[学会発表](計 11 件)

出澤真理. 医療の未来を切り開く Muse 細胞. 第 28 回日本臨床工学会 (招待講演) 2018 年

出澤真理. Muse 細胞の提示する新しい治療概念: 修復医学. 第 10 回 Acute Care Surgery 学会 (招待講演) 2018 年

出澤真理. Endogenous pluripotent Muse cells may revolutionize medical care.

International Association of Neurorestoratology (IANR) 2018 (招待講演) 2018 年
出澤真理. Muse 細胞による修復医療. 日本脳神経外科学会第 77 回学術総会 (招待講演) 2018 年
出澤真理. 新しい医療を切り開く Muse 細胞の可能性. 第 33 回日本整形外科学会・基礎講座 (招待講演) 2018 年
久志本成樹. チームとして“時間”を意識する敗血症診療. 第 22 回日本救急医学会九州地方会 (招待講演) 2018 年
久志本成樹. Damage control - Keynote presentation. 第 10 回日本 Acute Care Surgery 学会学術集会 (招待講演) 2018 年
Shigeki Kushimoto. Traumatic Coagulopathy, Keynote of WTC 20 session. 77th Annual Meeting of AAST and Clinical Congress of Acute Care Surgery & 4th World Trauma Congress (招待講演) 2018 年
久志本成樹. 敗血症患者における体温異常と臨床的特徴、初期治療および臨床転帰 : The FORECAST study 副研究. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演) 2019 年
出澤真理. 成体に備わる修復幹細胞としての Muse 細胞 : 再生医療の一般普及を目指して. 第 16 回日本再生医療学会 (招待講演) 2017 年
久志本成樹. 重症外傷に対する damage control resuscitation と輸血治療のこれから. 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会 (招待講演) 2016 年

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 工藤 大介
ローマ字氏名 : Daisuke Kudo
所属研究機関名 : 東北大学
部局名 : 医学系研究科
職名 : 講師
研究者番号 (8 桁) : 30455844

研究分担者氏名 : 出沢 真理
ローマ字氏名 : Mari Dezawa
所属研究機関名 : 東北大学
部局名 : 医学系研究科
職名 : 教授
研究者番号 (8 桁) : 50272323

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 佐藤 哲哉
ローマ字氏名 : Tetsuya Sato

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。