

平成 22 年 6 月 25 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17019069

研究課題名（和文）自己免疫性甲状腺疾患を中心とした自己免疫疾患関連遺伝子の解明

研究課題名（英文）Immunogenetic Analysis of Autoimmune Thyroid Diseases

研究代表者

笹月 健彦 (SASAZUKI TAKEHIKO)

国立国際医療センター（研究所）・特任研究員

研究者番号：50014121

研究成果の概要（和文）：

自己免疫性甲状腺疾患の感受性遺伝子を連鎖解析により探索し、Zn-finger と AT-hook ドメインを有する転写因子、ZFAT を新たに同定した。さらに、ZFAT がサイトカインや抗原受容体構成分子をはじめとする免疫応答に関連した一群の遺伝子発現を抑制していることを見出した。ZFAT ノックアウトマウスは胎生致死となり、初期発生に重要であることが示された。ヘテロ欠損マウスでは、二次リンパ組織に於ける細胞数増多、抗原受容体刺激による B 細胞の増殖亢進、移植片対宿主病応答の遅延がみられ、ZFAT が B 細胞の増殖ならびに Th1/Th2 バランスを制御する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We isolated a novel gene ZFAT, which contains Zn finger and AT-hook domains by genome wide linkage analysis of AITD. We found that ZFAT negatively regulates a group of genes related to cytokine production and components of antigen receptor complexes. ZFAT was shown to be important in early development, because ZFAT knockout mice were embryonic lethal. ZFAT +/- heterozygous mice showed increased lymphocytes, augmented BCR responses and delayed GvHD reactions, suggesting that ZFAT is related to B cell growth and regulation of Th1/2 balance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	29,000,000	0	29,000,000
2006 年度	29,800,000	0	29,800,000
2007 年度	29,500,000	0	29,500,000
2008 年度	27,700,000	0	27,700,000
2009 年度	27,700,000	0	27,700,000
総計	143,700,000	0	143,700,000

研究分野：免疫遺伝学

科研費の分科・細目：ゲノム科学・応用ゲノム科学

キーワード：自己免疫性甲状腺疾患(AITD)、相関解析、疾患感受性遺伝子、ZFAT、遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

免疫システムにおける“自己寛容”の破綻した状態として捉えられる自己免疫疾患は複数の遺伝要因と環境要因の相互作用により発症する多因子疾患である。遺伝要因、環境要因ともに免疫システムの全体的な反応性、免疫細胞の性質に影響を与えることにより自己免疫疾患への感受性を増大させ、さらに遺伝・環境要因はどの抗原が、ひいてはどの臓器が免疫システムからの攻撃の対象となるかを制御する。自己免疫疾患の病態は解明されつつあるが病因に関しては不明の部分が多く、そのシステムの理解には感受性遺伝子群の同定と個々の遺伝子産物の分子機能の解明が基盤情報として必要である。

2. 研究の目的

臓器特異的な自己免疫疾患である自己免疫性甲状腺疾患(AITD: Graves病、橋本病)を中心に、全身性エリテマトーデス(SLE)を含む自己免疫疾患の病因・病態を総合的に理解するためのアプローチとして、i)感受性遺伝子・SNPs同定のためのゲノム相関解析、およびii)感受性遺伝子産物の分子・細胞・個体レベルでの機能解析を行い、そこで得られた情報に立脚した病因の解明と先駆的治療法・予防法開発の道を拓くことを目的とする。

3. 研究の方法

これまで、候補遺伝子解析、連鎖解析に基づく相関解析によって、複数の感受性遺伝子を同定したが、技術の進歩によって、短期間で数十万 SNP を用いた全ゲノム相関解析を実施することが可能となった。本研究班においても全ゲノム相関解析を実施し、新規感受性遺伝子の同定を目指す。112家系123組のAITD罹患同胞対、512例の孤発例の検体収集を行った。引き続き、専門病院の協力を得て孤発例の収集を継続させる。罹患同胞対を利用した連鎖解析により連鎖を示したD5S436近傍に存在する感受性遺伝子同定のために、D5S436を中心とした約20Mbに100kb間隔で多型を示すマイクロサテライトマーカー(MS)を設定する。これらのMSを利用して、連鎖解析に用いた発端者と約200人の対照群を用いて相関解析を行い感受性遺伝子座の狭小化を行う。有意差を示したMSに関して孤発例500例一対照群500例で相関解析を行い、MSの更なる選択を行い、同定されたMS近傍のSNPsを利用して相関解析、連鎖不平衡解析を行い、感受性遺伝子を同定させる。更に、その遺伝子における新規のSNPsを検出し、改めて相関解析を行うと同時にSNPsの機能解析を行う。

AITD感受性遺伝子として同定したZFATの分子・細胞・個体レベルでの機能解析を推進し、病態の形成および維持との関連を明らか

にする。具体的には、細胞レベルでの機能解析として、ノックダウン細胞を作成し、細胞機能の変化を解析する。また、免疫系での作用、個体レベルの免疫応答における機能を明らかにするため、トランスジェニックマウスや遺伝子欠損マウス等のZFAT遺伝子改変マウスを樹立し、前駆細胞分化や免疫担当細胞のレパトア形成に果たす役割を検討する。免疫寛容破綻および自己抗体産生による炎症応答について、自己免疫疾患モデル、移植モデルを用いて解析し、AITDの病態形成とZFAT機能異常の関連を検索する。ZFATホモ欠損が胎生致死となる場合には、胎児肝臓中の造血前駆細胞をドナーに用いて移植を行い、レシピエントマウス内で再構築された免疫系を対象に検討する。早期発症段階で致死となる場合には、その原因を追及するとともに、Cre-loxPシステムを用い各種細胞で特異的にZFATを欠損するZFATコンディショナルノックアウトマウスを作成し、免疫系に及ぼす影響を詳細に検討する。それぞれの免疫担当細胞におけるZFATの機能について明らかにする。さらに、ChIP-chip解析でのZFATの直接標的制御遺伝子の同定によりZFAT転写ネットワークの解明を試みる。一方、AITDをはじめ自己免疫性疾患の発症にはTh1/2免疫応答バランスの制御破綻が原因の一つとして挙げられる。Th1細胞への分化ならびに増殖の鍵転写分子であるTbet分子の標的遺伝子を解明し、その転写ネットワークの解明を試みる。

4. 研究成果

i) 新規感受性遺伝子 ZFAT の同定

AITD感受性遺伝子として同定したZFATは、18個のC₂H₂型Zn-fingerモチーフとN末側にAT-hookを有する1243アミノ酸からなる転写制御因子様タンパクをコードし、スプライシングバリエーションであるTR-ZFAT(truncated form of ZFAT)は11個のZn-fingerモチーフとAT-hookを有する846アミノ酸からなる蛋白をコードする。分子・細胞レベルでの機能解析のために、ZFAT特異的な抗体を作製し、各組織および細胞分画での蛋白レベルでの発現を検討した。脾臓、胸腺において180kDaのZFAT蛋白質の発現が確認された。CD19陽性B細胞、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞での発現が観察され、CD11b陽性マクロファージには発現しないことがわかった。胎盤や腎臓、マクロファージではmRNAの発現が検出されるもののZFAT蛋白質は確認されず、翻訳後修飾によるZFAT発現制御機構の存在が示唆された。ZFATは数カ所の核移行シグナル配列を持つ。細胞内画分での発現を検討し、核内にも分布することを確認した。さらにリンパ球前駆細胞株を用い、ZFATの強制発現やノックダウンによる遺伝子発現変化を検討し

た結果、サイトカインや抗原受容体構成分子をはじめとする免疫応答への関与が考えられる一群の遺伝子発現が ZFAT により抑制されることを明らかにしている。下に ZFAT の組織発現を示す (図 1)。

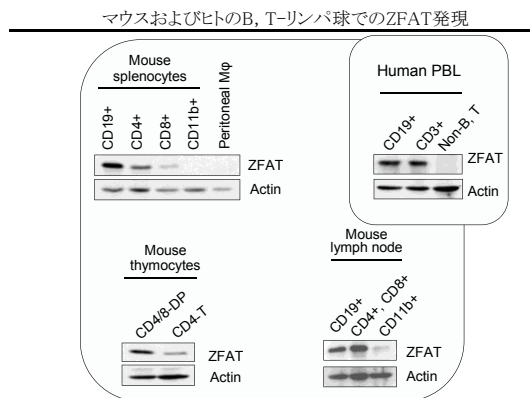


図 1

ii) ZFAT変異マウスの解析

ZFATおよびTR-ZFATを過剰発現するトランスジェニックマウスを樹立した。トランスジェニックmRNA発現を確認し、表現型を解析したところ、免疫系細胞の分化および活性化に大きな変化はみられなかった。TR-ZFATトランスジェニックマウスでは、full-length ZFATトランスジェニックでみられない低週齢での発育遅延がみられた。さらにES細胞での相同組み換えを行いキメラマウスの作成を経てZFAT遺伝子欠損ヘテロマウスを得た。これらの交配によりホモ欠損マウス作出を試みた結果、ZFAT欠損個体は胎生9-10日で致死であり、初期個体発生においてZFATが必須の役割を果たしていることが明らかとなった。ノックアウトマウスをトランスジェニックマウスと交配したところ、full-length ZFATではホモ欠損による胎生致死を回避できるもののTR-ZFATでは回避されなかった。低週齢のTR-ZFATトランスジェニックマウスでみられる発育遅延と合わせて、TR-ZFATがドミナントネガティブ様の作用を持つ可能性が疑われた。この可能性について、TR-ZFATトランスジェニックマウスとZFAT^{+/-}ヘテロマウスを交配し、発育遅延の程度が増悪するかどうかを検討した。full-length ZFAT の発現量が半減する^{+/-}バックグラウンドにおいてもTR-ZFAT トランスジェニックマウスの軽度の体重増加不全は増悪することではなく、full-length ZFATの機能に対しTR-ZFATが阻害的な機能を持つことは確認できなかった。ホモ接合体における胎生致死に関するデータを示す (図 2)。

ZFAT発現量の低下による免疫応答への影響について、ZFAT^{+/-}ヘテロ個体を用いて解析を行ったにおいて軽度の脾腫など二次リ

ZFAT is indispensable for embryonic development

Genotype analysis of progeny from mating between Zfat^{+/-} parents

Age of embryos or pups (day)	Zfat genotype				total
	+/+	+/-	-/-	unknown	
P0	19	24	0	43	
E9.5	17	28	7*	57	
E8.5	3	4	2	10	

*abnormally small, **remnant

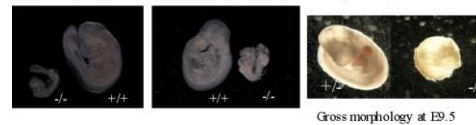


図 2

ンパ組織に於ける細胞数増多傾向が観察された。脾臓細胞の培養では、抗原受容体刺激による増殖がZFAT^{+/-}ヘテロ欠損B細胞で亢進する傾向がみられ、この傾向は培地の亜鉛濃度を制限することにより強く観察された。一方、Balb/c系統の免疫不全マウスにZFAT^{+/-}および野生型の脾臓細胞を移植し、体重減少を指標としてMHCアロ抗原による移植片対宿主病 (GvHD) 応答を検討した。^{+/-}細胞の移植群においても最終的には致死的なGvHD応答がみられたが、その発症が野生型細胞移植群に比し遅延しており、T細胞応答の変化が伺われた。これらのことから、下に示すように、ZFAT分子はB細胞の増殖植生ならびにTh1/Th2バランスを制御する分子である可能性が示唆され、ZFATがTh2を介した免疫グロブリン産生をコントロールし、自

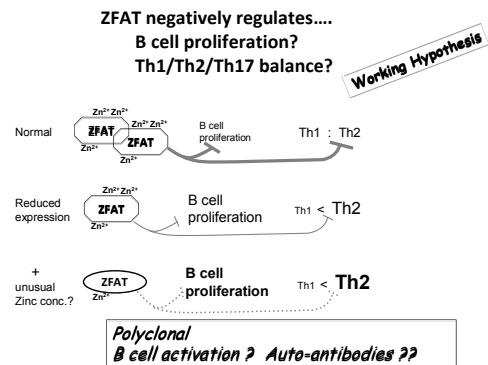


図 3

己免疫疾患の発症に機能的に関連することが作業仮説として成立する (図 3)。より断定的な結果を得るためには、loxP配列を用いたコンディショナルノックアウトマウスを製作して解析する必要があるが、すでにファウンダーは得られており、現在解析が進行中である。

iii) ZFATの生化学的な機能解析

ZFATノックダウン細胞を用いた解析によってAnnexinVによって同定される死細胞の増加が観察された。この死細胞増加は、汎カスパーゼ阻害剤Z-VADで抑制されることか

ら、アポトーシスを誘導していることが明らかとなった。これらの結果はZFATが細胞死を抑制する分子であることを示しており、カスパーゼの活性化を伴う細胞死のシグナル伝達系に機能的に相互作用していることが示唆された。

ZFATはDNA結合型の転写因子であることが強く想定される。ノックアウトマウスやノックダウン細胞に観察された表現型の分子機序を解明するためには、ZFATが制御する遺伝子を明らかにすることが必須である。マウスCD4T細胞を用い、抗ZFAT抗体を用いてクロマチン免疫沈降を実施し、プロモーターアレイによるChIP-chip解析を進めた。同定したプロモーターのうち、レポーターアッセイならびに定量PCRによって有望な19遺伝子を同定し、ZFATとプロモーター領域DNA断片との結合実験を含め、標的遺伝子を同定するための最終段階の実験を進めている。これらの19遺伝子の中には、アポトーシス関連遺伝子、細胞周期関連遺伝子、ヒストンアセチル化酵素遺伝子などが含まれ、細胞、個体レベルで観察された表現型の解明が期待される。

CD4+T細胞は、そのサイトカイン産生パターンからTh1とTh2の2つのサブセットに分類され、そのバランスによって獲得免疫系の恒常性が保たれている。自己免疫疾患の発症機序の一つとしてTh1とTh2の免疫応答バランスの破綻が示されており、本研究班においてもゲノムおよび分子レベルでのTh1/Th2免疫応答バランス制御機構の解明を進めた。T-box transcription factorのひとつであるT-betは、IFN γ 遺伝子転写を正に制御し、naive CD4+細胞からTh1細胞への分化を制御するマスターレギュレーターであることが示されているが、その標的遺伝子については未知の部分が多い。クロマチン免疫沈降法とヒトCpG-islandマイクロアレイを用いてT-betの直接的な標的遺伝子を探索し、ONECUT class転写因子の一つであるONECUT2(OC2)を同定した。OC2の発現はTh2細胞では認められず、Th1細胞に特異的であり、T-betによって転写が活性化された。さらにOC2がTh1細胞においてT-betプロモーターに結合し、その転写を活性化することを明らかにした。以上より、Th1細胞において2つの転写因子T-betとOC2の間に転写制御のpositive feedbackが存在することが示唆され、T-betの発現に関して、IFN γ /STAT1経路を介したcell-extrinsic制御だけでなくcell-intrinsicな転写因子ネットワークが関与する可能性を示した。

iv) ZFAT以外の感受性遺伝子の探索

ゲノム解析においては、平成21年度より全ゲノム関連解析を開始した。AITD 322検体および対照390検体を用い、イルミナ550Kによ

る全ゲノム関連解析一次スクリーニングを実施した。タイピング品質チェックを、検体CR > 0.98, SNP CR > 0.99, HWEp > 0.0001, MAF > 0.10にて行い、またIBDチェック(excluded cryptic relative, (proportion of IBD > 0.125)の実施後、312症例、388対照および371,188 SNPsが関連解析の対象となった。アレlestにてP < 10⁽⁻⁶⁾を示す5SNPをHLA領域に認めた。また、10⁽⁻⁵⁾ < P < 10⁽⁻⁶⁾に分布する26SNPのうち、20SNPがHLA領域に位置していたが、5SNPは欧米人集団においてクローン病の感受性領域として報告された領域に位置していた。またHLA領域に関しては異なるコントロール検体を用いた関連解析においても同様の相関を認めた(図4)。

Multiple SNPs in HLA region are associated with AITD

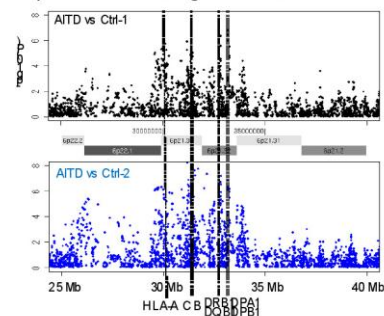


図4

HLA領域も含め、一次スクリーニングにおいて相関を認めたSNPのうち、3領域約80SNPについて他のコントロール群およびAITD症例を用いた検証を進めている。

v) まとめ

ZFATは、本研究班が独自に全ゲノム関連解析によって発見した新規免疫系転写関連因子である。本研究班での解析から、生体内におけるZFAT機能の重要性が示唆され、より詳細な機能解明が必要である。ZFATの機能異常および発現変化を明らかにすることは、自己免疫疾患の発症機序の理解に有用な知見を提供するものであり、病因、病態の解明が加速され、得られた情報を基盤とした医療法開発への道が拓かれると期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計27件)

1. Yamamoto K(6番目:全9名). A definitive haplotype map as determined by genotyping duplicated haploid genomes finds a predominant haplotype preference at copy number variation events. Am. J. Hum. Genet., in press, 2010 査読有
2. Sasazuki T(8番目), Toyama-Sorimachi N(10番目:全10名). Ly49Q plays a crucial role in neutrophil polarization and migration by regulating raft trafficking. Immunity,

- 32:200-213, 2010 査読有
3. Toyama-Sorimachi N(5 番目:全 6 名). Ly49Q, an ITIM-bearing NK receptor, positively regulates osteoclast differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 393:432-438, 2010 査読有
 4. Sasazuki T(7 番目), Toyama-Sorimachi N(10 番目:全 10 名). Spatiotemporal regulation of intracellular trafficking of TLR9 by an inhibitory receptor, Ly49Q. *BLOOD*, 114:1518-27, 2009 査読有
 5. Sasazuki T(7 番目), Shirasawa S(8 番目:全 8 名). ZFAT is an antiapoptotic molecule and critical for cell survival in MOLT-4 cells., *FEBS Lett.*, 583(3):568-72, 2009 査読有
 6. Masatsugu T, Yamamoto K. Multiple lysine methylation of PCAF by Set9 methyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 381(1):22-26, 2009 査読有
 7. Suzuki H(9 番目:全 10 名). RhoH plays critical roles in FcεRI-dependent signal transduction of mast cells. *J. Immunol.*, 82: 957-962, 2009 査読有
 8. Sasazuki T(11 番目), Suzuki H(12 番目:全 12 名). Gasp, a Grb2 associating protein, is critical for positive selection of thymocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106: 16345-16350, 2009 査読有
 9. Toyama-Sorimachi N(4 番目:全 9 名). Positive regulation of plasmacytoid dendritic cell function via Ly49Q recognition of class I MHC. *J. Exp. Med.*, 205:3187-99, 2008 査読有
 10. Sasazuki T(7 番目), Yamamoto K(8 番目:全 8 名). One cut transcription factor OC2 is a direct target of T-bet in type-1 T-helper cells. *Genes Immun.*, 9(4):302-308, 2008 査読有
 11. Yamamoto K(7 番目:全 14 名). Fatal sibling cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) with MUNC13-4 mutations: case reports. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 25 (3): 171-180, 2008 査読有
 12. Shirasawa S(6 番目:全 6 名). Functional Analysis of ZFAT through Specific siRNA against ZFAT in Ba/F3 cell Line. *Med. Bull. Fukuoka Univ.*, 35(4):187-191, 2008 査読有
 13. Sasazuki T(10 番目), Shirasawa S(11 番目:全 11 名). ZFAT expression in B and T lymphocytes and identification of ZFAT-regulated genes. *Genomics*, 91(5):451-7, 2008 査読有
 14. Toyama-Sorimachi N(8 番目:全 10 名). Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by fractalkine. *J. Immunol.*, 179:7478-87, 2007 査読有
 15. Toyama-Sorimachi N(4 番目:全 8 名). Inhibition of CCL1-CCR8 interaction prevents aggregation of macrophages and development of peritoneal adhesions. *J. Immunol.*, 178:5296-304, 2007. 査読有
 16. Toyama-Sorimachi N(7 番目:全 9 名). Recognition of H-2K^b by Ly49Q suggests a role for class Ia MHC regulation of plasmacytoid dendritic cell function. *Mol. Immunol.*, 44:2638-46, 2007 査読有
 17. Toyama-Sorimachi N(5 番目:全 7 名). Ly49B is expressed on multiple subpopulations of myeloid cells. *J. Immunol.*, 177:5840-51, 2007 査読有
 18. Yamamoto K(7 番目:全 14 名). Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int. J. Hematol.*, 86(1):58-65, 2007 査読有
 19. Yamamoto K(3 番目:全 8 名). Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J. Pediatr.*, 151(2):155-160, 2007 査読有
 20. Sasazuki T (12 番目 : 全 13 名) . T helper type 2 differentiation and intracellular trafficking of the interleukin 4 receptor-alpha subunit controlled by the Rac activator Dock2. *Nat Immunol.* 8(10):1067-75, 2007 査読有
 21. Yamamoto K(2 番目:全 5 名). Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes. *Int. J. Immunogenet.*, 34(1):35-44, 2007 査読有
 22. Suzuki H(2 番目:全 10 名). Rac1 mediated Bcl-2 induction is critical in antigen-induced CD4 single positive differentiation of a CD4+CD8+ immature thymocyte line. *J. Leuko. Biol.*, 81: 500-508, 2007 査読有
 23. Suzuki H(7 番目:全 9 名). Chlamydial SET domain protein functions as a histone methyltransferase. *Microbiology*, 153: 585-592, 2007 査読有
 24. Sasazuki T(10 番目 : 全 11 名). DOCK2 is required in T cell precursors for development of Valpha14 NK T cells. *J Immunol.* 176(8):4640-5, 2006 査読有
 25. Sasazuki T(4 番目), Shirasawa S(5 番目:全 5 名). Role of epiregulin in peptidoglycan-induced proinflammatory cytokine production by antigen presenting cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 337(1):271-274, 2005 査読有
 26. Shirasawa S(4 番目:全 7 名). Multiple

SNPs in intron 7 of thyrotropin receptor are associated with Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 90(5), 2898-2903, 2005 査読有

27. Shirasawa S(5 番目), Sasazuki T(22 番目: 全 23 名). A functional variant in FcRL3, encoding Fc Receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. Nature Genet., 37 (5):478-485, 2005 査読有

[学会発表] 計 (35) 件

1. 白澤専二. (シンポジウム) Genetic risk factors for autoimmune thyroid disease and a novel transcriptional regulator ZFAT. Thyroid Satellite Symposium of 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010), March, 2010, Kyoto
2. Patrick MS, 他. Function of Gasp (Themis) in positive selection of thymocyte. ThymOz International Conference. March, 2010, Gladstone, Australia
3. Suzuki H, 他. (シンポジウム) Gasp (Themis) is a novel protein essential for positive selection but for negative selection nor for peripheral activation. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009 年 12 月 2-4 日 大阪
4. 白澤専二. (シンポジウム) 自己免疫性甲状腺疾患のゲノム解析と ZFAT. 第 37 回日本臨床免疫学会総会, 2009 年 11 月 13 日 東京
5. Patrick MS, 他. A novel T cell specific gene ISC4 plays a critical role in positive selection in the thymus. Gordon Conference, August, 2008, Oxford
6. Sasazuki T. HLA in unrelated hematopoietic stem cell transplantation – high risk alleles mismatching in HSCT. Euroconference, Leiden, the Netherlands, November, 2007
7. Oda H, 他. Function of RhoH in T cell development. Rolduc Workshop on T cell Biology, May, 2007, Kerkrade, Netherland
8. Sasazuki T. (シンポジウム) A zinc finger protein ZFAT controls AITD through regulating the expression of immune related genes. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 2006 年 12 月

[執筆図書(書籍)] (計 3 件)

1. 中林一彦, 白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患の遺伝要因と環境要因. 「よくわかる甲状腺疾患のすべて 改訂第 2 版」 p363-369, 2009, 永井書店
2. 白澤専二, 笹月健彦. 自己免疫性甲状腺疾患の疾患感受性遺伝子探査. 「ゲノム

- 医科学 NOW」 p135-152, 2006, クバプロ
3. 山田亮, 白澤専二. ゲノムワイド研究と膠原病・自己免疫疾患. 「リウマチ・膠原病最新トピックス – 変わりゆく研究と診療」 (竹原和彦, 佐藤伸一, 桑名正隆 編) p6-9, 2005, 診断と治療社

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

国内外の別: 国内

発明の名称: ZFAT 遺伝子発現抑制 RNA

発明者: 白澤専二、藤本崇宏、角田俊之、土井佳子、小柳緑

権利者: 学校法人福岡大学

番号: PCT/JP2008/66155

出願年月日: 2008 年 9 月 8 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笹月 健彦 (SASAZUKI, TAKEHIKO)

国立国際医療センター (研究所)・特任研究員

研究者番号: 50014121

(2) 研究分担者

白澤 専二 (SHIRASAWA, SENJI)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号: 10253535

岡村 匡史 (OKAMURA, TAKASHI)

国立国際医療センター (研究所)・感染症制御研究部・室長

研究者番号: 00333790

*2006 年度より研究分担者

反町 典子 (SORIMACHI, NORIKO)

国立国際医療センター (研究所)・消化器疾患研究部・室長

研究者番号: 30217468

*2006 年度より研究分担者

鈴木 春巳 (SUZUKI, HARUMI)

国立国際医療センター (研究所)・臨床病理研究部・部長

研究者番号: 70235985

*2007 年度より研究分担者

高木 智 (TAKAKI, SATOSHI)

国立国際医療センター (研究所)・地域保健医療研究部・部長

研究者番号: 10242116

*2007 年度より研究分担者

山本 健 (YAMAMOTO, KEN)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号: 60274528

*2007 年度より研究分担者