

平成21年5月29日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591895

研究課題名（和文） 骨髄移植および並体結合を用いた老人性難聴予防機序の検討

研究課題名（英文） Analysis of preventive mechanisms of presbycusis using bone marrow transplantation and parabiosis

研究代表者

岩井 大（IWAI HIROSHI）

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10232638

研究成果の概要：

当初の計画通り、骨髄移植および並体結合の手技を用いて、モデルマウスにおける老人性難聴の予防機序を検討した。またリンパ球接種や胸腺移植、さらに分子生物学的手法による検討を加えた。その結果、老人性難聴の進行には骨髄細胞のうちのTリンパ球、特にヘルパーT細胞（Th）が関係しており、骨髄移植だけでなくTh接種や、このリンパ球を産生する胸腺移植によって、老人性難聴の進行を予防・軽減できること（抗老人性難聴作用）が明らかとなった。そこで、若齢マウスと老齢マウスとの間でThの機能を比較したところ、TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3) 遺伝子など、4つの遺伝子の関与が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	1,300,000	0	1,300,000
平成19年度	1,500,000	450,000	1,950,000
平成20年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	660,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：老人性難聴、抗加齢、ヘルパーT細胞、螺旋神経節、モデルマウス、mRNA、遺伝子、胸腺、免疫老化

1. 研究開始当初の背景

老人性難聴が75歳以上の人口の40%に認められ、さらに人口高齢化による難聴者増加が見込まれるなかで、老人性難聴の予防法や治療法はいまだ確立されていず、その機序解明と対策は急務である。さて、これまで難聴の責任部位は蝸牛やその中枢にあると推定されてきたのに対し、筆者は「聴覚器官に原因のない聴覚障害」の存在を提唱してきた。

すなわち、動物での実験においてであるが、骨髄移植や清潔環境下飼育等によりTリンパ球を中心とした加齢性全身免疫機能障害（免疫老化）を防ぐと、加齢性聴覚障害と障害責任部位である螺旋神経節の萎縮が予防できることを証明してきた。

Tリンパ球機能はヒト・動物いずれにおいても、加齢に伴う胸腺の退縮に比例して低下していく。この免疫老化に伴い、宿主は感染

症・自己免疫性疾患・癌等を引き起こしやすくなるとされる。また、全身免疫機構は内耳免疫機構と密接に関係し、蝸牛細胞の維持にも関与するとされる。

今回用いた SAMP1 (図 1) は早期老化・早期老人性難聴モデルマウスであり、ヒトと同じく加齢に伴い T リンパ球機能が減退する。老人性難聴はおよそ 5 ヶ月齢から生じ、高音域を含め広い音域で閾値の悪化を示す。その難聴に匹敵する病変は主に螺旋神経節 (spiral ganglion, SG) 細胞の萎縮である。その他の老化徴候として、脊椎彎曲、脱毛、老人性白内障、行動鈍麻などがある。これらの徴候は T リンパ球機能低下に引き続いて起こるとされる。



図 1. SAMP1 (雑誌論文⑫より引用)

このマウスにおいて骨髄移植により難聴が予防できる機序として、1) 骨髄幹細胞が SG 細胞を再生すること、2) SAMP1 の異常免疫担当細胞を骨髄移植によって正常な細胞に置換したこと、の 2 つが考えられる。また、後者の SAMP1 の異常免疫担当細胞機能としては、①免疫担当細胞 (主に T 細胞) が自身の老人性機能低下に伴い SG 細胞老化 (萎縮) を促進する因子を産生すること、もしくは、② この細胞が、機能低下に伴い SG 細胞を維持する因子を産生出来なくなることが考えられる。そこで、こうした機序を検討し、後者である場合には、この因子が上記のどちらかであるかを判別し、さらにこの老人性難聴関連因子を産生する免疫担当細胞を特定することが、老人性難聴予防、さらには老化予防機序解明の契機になると期待される。

2. 研究の目的

SAMP1 を用い、老人性難聴を老化の指標とし、骨髄移植と並体結合の手技を応用しつつ、以下を目的として研究する。

- (1) 免疫担当細胞が産生する老人性難聴関連因子の作用機序の解明。
- (2) 免疫担当細胞のうち、この因子を産生する細胞の種類の特定。
- (3) 老人性難聴関連因子の同定。

3. 研究の方法

(1) **マウス** : SAMP1 (主要組織適合抗原複合体である major histocompatibility complex, MHC のタイプは H-2^k) は当初、Dr. Takeda (Emeritus Professor of Chest Disease Research Institute, Luptp University) から譲り受け繁殖のうえ使用された。その後、BALB/c (H-2^d)、AKR (H-2^k)、C3H (H-2^k)、C57BL/6 (H-2^b) とともに SLC (静岡) より購入された。EGFP (enhanced green fluorescent protein) transgenic mouse (H-2^b; C57BL/6 に GFP を導入) は Dr. Okabe (Osaka University) から譲り受け繁殖の上使用された。マウスはいずれも当大学動物センターにて SPF 下に飼育された。

(2) **骨髄移植 (骨髄内骨髄移植、bone marrow transplantation, BMT)** : ホストとして 2 ヶ月齢マウスに、5.5Gy の放射線照射を 2 回 (4 時間の照射間隔) 行い、ホストの骨髄-免疫担当細胞を除去した。翌日にドナーマウスの脛骨・大腿骨から骨髄細胞を採取し、この 3×10^7 個をホストの骨髄腔に移植した。

(3) **並体結合** : 2 種類のマウスにおいて、相対する 1 側の肩から臀部にかけて皮膚と筋肉を切開し、互いに縫合して 2 匹を結合させた。

(4) **胸腺移植** : 左腎被膜下に胎児胸腺を移植した。

(5) **聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR)** : sound stimulator よりクリック音あるいは純音を発生させ、マウスの一側外耳道に閉鎖チューブで伝えた。聴覚閾値決定には SG の機能を示す第 1 波を指標とした。

(6) **病理組織学および免疫組織化学的検査** : マウスを心還流固定ののち蝸牛を取り出し、脱灰のうえ凍結切片を作製した。HE 染色あるいは蛍光標識ラット抗マウス H-2^d、H-2^k、H-2^b 抗体にて染色した。

(7) **SG 細胞カウント** : HE 染色された切片で、apex、middle、basal 各 turn の SG 細胞数を Lumina Vision Software (Mitani Corp, 福井) で計測し、 $10,000 \mu\text{m}^2$ における細胞密度を算出した。

(8) **T 細胞増殖反応** : 脾リンパ球を T 細胞増殖因子である concanavalinA (conA) とともに培養し、増殖能を測定した。

(9) **リンパ球混合反応** : H-2 の異なる 2 種のマウスの脾リンパ球を混合して培養し、T 細胞増殖能を測定した。

(10) **フローサイトメトリー** : マウスの脾臓から脾細胞 (リンパ球) を採取し、蛍光 (PE あるいは FITC) 標識抗体で染色し、FACSscan にて解析した。EGFP からの細胞はそれ自身で蛍光を発するため、標識せず用いた。

(11) **リンパ球単離と接種** : 脾リンパ球からの T 細胞・ヘルパー T 細胞 (CD4 陽性細胞, Th)・キラー T 細胞 (CD8 陽性細胞, Tc)・B 細胞の分離には、各種ラット抗マウス抗体とシーブ

抗ラット IgG 付着ビーズを用いて行った。調整された細胞（各々ドナーマウス 1 匹分）はホストマウスに、4 および 5 ヶ月齢の時点で静脈内接種された。

(12) CD4 陽性細胞単離と total RNA 抽出：上記の方法で単離された CD4 陽性細胞は、さらに positive selection (FITC-抗 Thy1 抗体と PE-抗 CD4 抗体、FACSscan を用いたソーティング) をされた。調節された細胞から total RNA を抽出した。

(13) DNA マイクロアレイ遺伝子解析発現：total RNA は RNA amplification を行い cDNA に変換後、Alligent Whole Mouse Genome microarray (Alligent Technologies) を用いて hybridization を行った。

4. 研究成果

(1) 骨髄移植の抗難聴効果とその機序

①BMT による老人性難聴予防

2 ヶ月齢の SAMP1 に 聴力正常マウス（ここでは EGFP）から採取した骨髄細胞を接種し BMT を行った。この操作により、SAMP1（ホスト）において骨髄-全身免疫機構のみが正常マウス（ドナー）のものに置き換わる。BMT3 か月後（5 ヶ月齢）に検討すると、無処置 SAMP1 や、SAMP1 の骨髄細胞を SAMP1 に移植された [SAMP1→SAMP1] マウスにおいて、全身免疫機能のうち T 細胞増殖反応の低下が認められるのに対し、BMT マウスでは認められなかった。また SAMP1 で認められる難聴や SG の萎縮が、BMT マウスでは予防された（図 2、3）。一方、蝸牛組織の検討では、SG を含めた蝸牛内にドナー細胞は認められなかった（図 4）。

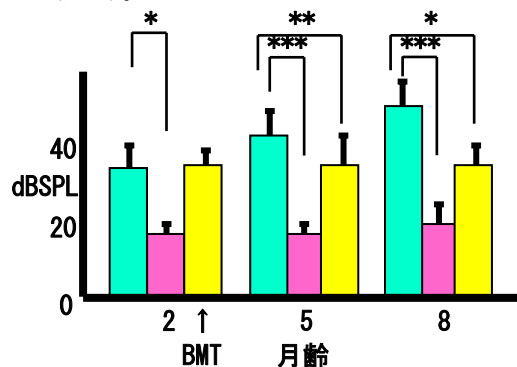


図 2. 聴力正常マウスの骨髄を移植された SAMP1 の ABR (クリック音)

無処置 SAMP1（青）では進行性に閾値の悪化が認められるのに対し、聴力正常マウス（赤：C57BL/6）では良好な閾値が維持されている。2 ヶ月齢で C57BL/6 の骨髄を移植された SAMP1（黄）は、その後閾値の悪化は認められない。* $p < 0.005$ ** $p < 0.05$ *** $p < 0.0001$ （雑誌論文⑫より引用、雑誌論文①改変）

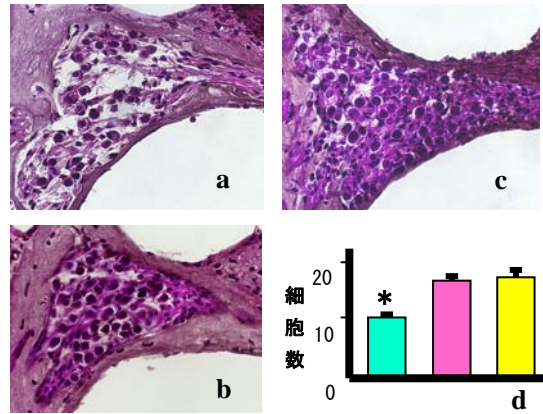


図 3. 螺旋神経節細胞萎縮

各々 8 ヶ月齢の SAMP1 (a)、C57BL/6 (b)、C57BL/6 の骨髄を移植された SAMP1 の SG (c)。HE 染色 (X200)。10,000 μm^2 あたりの SG 細胞数 (d, Apex、SAMP1: 緑、C57BL/6: 赤、移植マウス: 黄)。*SAMP1 群では、他の群に比し有意に ($p < 0.01$) SG 細胞数の減少を示した。Middle、Base も同様の所見であった。（雑誌論文⑫より引用、雑誌論文①改変）

以上より、聴力正常マウスの骨髄細胞を移植されると、SAMP1 の全身免疫機能、蝸牛障害が予防されるが、その機序として、ドナーの骨髄幹細胞が蝸牛に至り SG の再生 (transdifferentiation) あるいは SG との融合 (fusion) を起こす機序は否定的と考えられる。さらに、骨髄 (幹) 細胞から分化した免疫担当細胞が局所に至り神経栄養因子等を分泌して SG の細胞維持・修復に直接働く機序も否定的と考えられる。したがって、蝸牛 (内耳) 細胞の維持に骨髄-全身免疫機構が間接的に作用し、その免疫担当細胞として T 細胞が重要と考えられる。

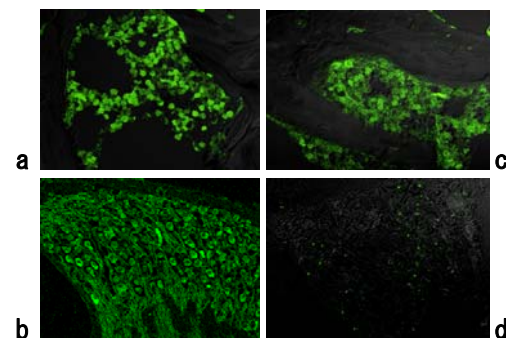


図 4. 側頭骨でのドナー細胞の検討

EGFP では、側頭骨の骨髄 (a) および SG (b) に緑色蛍光を発する細胞が認められる。EGFP の骨髄を移植された SAMP1 では、骨髄 (c) にドナーの蛍光を発する細胞が認められるが、SG (d) では認められない (蛍光顕微鏡 x200)。（雑誌論文⑫より引用、雑誌論文①改変）

②BMT による老人性難聴の移入

上記とは逆に、SAMP1 の骨髄細胞を、聴力正常マウスに移植した。すると、BMT マウス

は SAMP1 と同様早期に全身免疫機能障害と難聴および SG 萎縮を示した。しかしここでも、蝸牛局所でドナー細胞は認められなかった。T 細胞機能をリンパ球混合反応を用いて観察したところ、SAMP1 や、SAMP1 の骨髄を移植されたマウス [SAMP1→BALB/c] では、T 細胞機能が低下していた。

以上より、BMT を用いて SAMP1 由来の骨髄-全身免疫機構を聴力正常マウスに構築すると難聴を起こすことができ、この機序として全身免疫系細胞、とくに T 細胞機能の低下が関与していることが示唆された。

(2) 並体結合・リンパ球接種・胸腺移植の抗難聴効果とその機序

SAMP1 は、早期老人性難聴とともに早期老化のモデルマウスであり、ヒトと同じく加齢に伴い T リンパ球機能が減退する。免疫老化を考えた場合、加齢に従いヒト・動物とも、胸腺の萎縮に伴って細胞機能が低下するとされる。一方、免疫担当細胞の作用としては、1) この細胞が自身の老人性機能低下に伴い SG 細胞老化 (萎縮) を促進する難聴促進因子を産生すること、もしくは、2) この細胞が、機能低下に伴い SG 細胞を維持する難聴予防因子を産生出来なくなることが考えられる。そこで、次の実験を行った。

① 並体結合とリンパ球接種

各々 2 ヶ月齢の SAMP1 と C3H とを並体結合し、この SAMP1-C3H マウスを用い実験を行った。結合早期から両者のリンパ球が互いの体循環に移行することを、末梢血リンパ球のフローサイトメトリーで確認した。SAMP1 の難聴進行が予防されれば、C3H のリンパ球が難聴予防因子を産生すると考えられ、C3H に難聴が生じれば、SAMP1 のリンパ球が難聴促進因子を産生すると考えられる。しかし、並体結合されたマウスは比較的早期に死亡し、個体数確保と長期観察が難しいという問題が生じたため、もう一つの実験系として SAMP1 に同系 (SAMP1) の脾リンパ球を接種する群を作製した。ここでは、A 群 (無処置) と、B 群 (8 ヶ月齢 SAMP1 の脾細胞を接種)、C 群 (2 ヶ月齢 SAMP1 の脾細胞を接種) の 3 群を用いた。すると A、B 群で難聴が進行し、両群間で有意差は認められないのに対し、C 群で難聴進行は有意に阻止された。並体結合マウスにおいても、個体数が少なく有意差は出なかったが、同様の傾向が認められた。よって難聴に関与する因子として、SGC の萎縮・老化促進因子でなく、SGC 維持因子 (難聴予防因子) が考えられ、この因子を若齢 SAMP1 や C3H のリンパ球が分泌していると推定された。

② ヘルパー T 細胞 (CD4 陽性細胞、Th) 接種と胸腺移植

リンパ球のうち、どの種類の細胞が難聴予防として機能しているかを検討するため、2

ヶ月齢の SAMP1 から採取した脾リンパ球、これから分離した B・T 細胞、T 細胞から分離した Th・Tc を、SAMP1 マウスの 5 ヶ月齢時と 6 ヶ月齢時の 2 回において接種した。また、SAMP1 の胎児胸腺を腎被膜下に移植する群を作製した。すると、Th が接種物に入っている群と胸腺を移植された群とで、難聴の進行が有意に軽減することが明らかとなった (図 5)。したがって、SAMP1 の進行性難聴予防には、Th やこれを供給する胸腺が、SG 細胞に対する難聴予防因子などを産生し、抗難聴作用を示すことが考えられた。

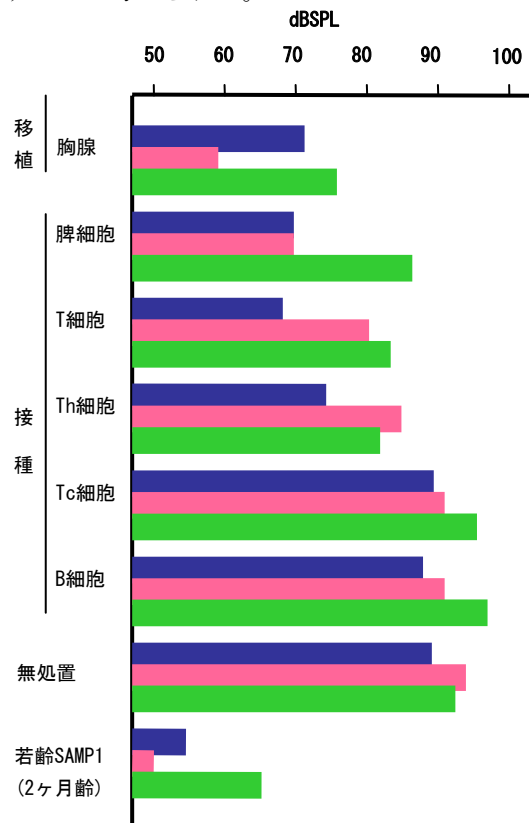


図 5. Th 接種および胸腺移植の抗難聴効果 (ABR、純音)

Th を含む細胞 (脾細胞、T 細胞、Th) の接種や、成熟 Th を持続的に供給する胸腺の移植をされた群では、その他の群 (Tc、B 細胞接種や無処置) に比し、4KHz (青)、12KHz (赤)、36k Hz (緑) のいずれにおいても有意に ($p < 0.05-0.0002$) 難聴の進行が軽減した。

(3) 老人性難聴関連因子の同定

そこで、Th の抗老人性難聴機序の検討として、関与する遺伝子の検索を行った。

難聴発症前の 2 ヶ月齢の若齢 SAMP1 と、難聴発症・進行中の 8 ヶ月齢以上の老齢 SAMP1 を用いた。また、コントロールとして、SAMP1 のワイルドタイプであり難聴や老化の程度が軽微な AKR (2 ヶ月齢) を用いた。これらのマウスの脾リンパ球から Th を、蛍光標識抗体により調製し、次に total RNA を抽出し

た。DNA マイクロアレイ遺伝子発現解析を行い、3つのサンプルを比較した。young SAMでold SAMより2倍以上のup regulationを示した遺伝子は3856個、down regulationしたものは4205個認められた(図6)。

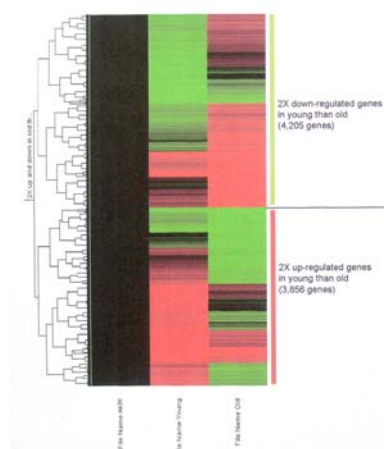


図6. 若齢および老齢SAMP1間におけるDNAマイクロアレイ遺伝子発現解析

老化に伴いThの抗老人性難聴機能が低下することが明らかになったことから、SAMP1において、月齢とともにこの機能に関連するThの遺伝子発現は低下すると考えられる。そこで、AKRでnormalizeし、遺伝子発現量を見たとき、1)若齢SAMP1では1もしくは1以下、2)老齢SAMP1での発現量が若齢SAMP1より十分減少、かつ3)Thに関連する遺伝子を検索した。この結果、細胞増殖・免疫応答に関係するTRAF3(TNF receptor-associated factor 3)遺伝子、T細胞活性機能に関連するCD43(sialophorin)遺伝子、T細胞のシグナル伝達に参与するPSCD4(cytohisin4)のGenBankBC018505・AK220198の4つの遺伝子が同定された。

(4) 国内外の位置づけとインパクト、今後の展望

筆者の提唱してきた「聴覚器官に原因のない聴覚障害」についての研究は、まだ他に類例を見ない独創的なものである。

Tリンパ球を含む全身免疫機構と内耳細胞維持機構との関連性については、今後さらに検討すべき課題であるが、今回の研究から、ThがTRAF3、CD43、PSCD4の各遺伝子を解する免疫応答により、蝸牛細胞維持に関与していると考えられる。したがって、Thの接種や、Th機能を活性化させる遺伝子治療が、進行性難聴の予防に有効と考えられる。Thの元の細胞である骨髄幹細胞に遺伝子操作を加え、接種する方法も考えられる。また胸腺は骨髄細胞からのprecursor(前駆)T細胞をもとに成熟Thを産生するが、この胸腺の移植が難聴予防に有用であった。したがって、

自己の人工多能性幹(iPS)細胞から胸腺組織を作製し、自己に移植することは、難聴予防治療につながると考えられる。思春期のTリンパ球や胸腺を採取・保存し、将来自己に接種・移植する方法も考えられる。T(Th)細胞は免疫老化だけでなく、全身の老化徴候とも関連しており、これらの方法は難聴予防のみならず抗老化効果も示す可能性があり、抗加齢医学の発展に寄与するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計14件)

- ① Iwai H, et al. (員数6、1番目) Maintenance of systemic immune functions prevents accelerated presbycusis. Brain Res (査読有) 1208, 8-16, 2008.
- ② Miyake T, Inaba M, et al. (員数7、2番目) Prevention of graft-versus-host disease by intrabone marrow injection of donor T cells: involvement of bone marrow stromal cells. Clin Exp Immunol(査読有) 152, 153-162, 2008
- ③ Ando Y, Inaba M, et al. (員数8、2番目) Subcutaneous adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats. Inflamm Bowel Dis(査読有) 14, 826-838, 2008
- ④ Iwai H, et al. (員数6、1番目) Preoperative concurrent chemoradiotherapy versus pre- and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal carcinoma: a single-center study. ANL(査読有) 35, 235-241, 2008
- ⑤ Omae M, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Miyake T, Fukui J, Iwai H, Yamashita T, Ikehara S. Long-term maintenance of donor-derived hemopoiesis by intra-bone marrow-bone marrow transplantation. Stem Cell Dev (査読有) 17, 291-302, 2008
- ⑥ Guo K, Inaba M, et al. (員数16、2番目) Long-term donor-specific tolerance in rat cardiac allografts by intrabone marrow injection of donor bone marrow cells. Transplantation(査読有) 85, 93-101, 2008
- ⑦ Li M, Inaba M, et al. (員数6、2番目) Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in mice by intra-bone marrow bone marrow transplantation plus portal vein injection of beta cells induced from bone marrow cells. Int J Hematol(査読有) 86, 438-445, 2007
- ⑧ Iwai H, et al. (員数8、1番目) Kimura's

disease: diagnosis and prognostic factors. Otolaryngol Head Neck Surg(査読有) 137, 306-311, 2007

- ⑨Inaba M, et al. (員数 30, 1 番目) Extensive studies on perfusion method plus intra-bone marrow-bone marrow transplantation using cynomolgus monkeys. Stem Cells(査読有) 25, 2098-2103, 2007
- ⑩Fukui J, Inaba M, et al. (員数 11, 2 番目) Prevention of graft-versus-host disease by intra-bone marrow injection of donor T cells. Stem Cells(査読有) 25, 1595-1601, 2007
- ⑪Ueda Y, Inaba M, et al. (員数 10, 2 番目) Induction of senile osteoporosis in normal mice by intra-bone marrow-bone marrow transplantation from osteoporosis-prone mice. Stem Cells(査読有) 25, 1356-1363, 2007
- ⑫岩井 大。全身免疫能操作による進行性蝸牛障害の予防と治療。Current Article 耳喉頭頸(査読無) 79, 899-905, 2007.
- ⑬Iwai H, et al. (員数 5, 1 番目) Early acquisition of esophageal phonation following tracheoesophageal phonation. Acta Oto-laryngologica. Acta Otolaryngol (査読有) 126, 764-768, 2006
- ⑭Baba S, Iwai H, Inaba M, Kawamoto K, Omae M, Yamashita T, Ikehara S. Transfer of accelerated presbycusis by transplantation of bone marrow cells from senescence-accelerated mice. Brain Res (査読有) 1120, 93-99, 2006

[学会発表] (計 11 件)

- ①大前麻理子、岩井 大、馬場奨、李進隆、山下敏夫。加齢性聴覚機能における全身免疫の関与の検討。第 109 回日本耳鼻咽喉科学会。2008. 5. 15-17. 大阪
- ②大前麻理子、岩井 大、山下敏夫。蝸牛機能に対する全身免疫機能の作用の検討。第 17 回日本耳科学会。福岡 2007. 10. 18-20.
- ③Iwai H, et al. (員数 6, 1 番目) Prevention of accelerated presbycusis by maintenance of systemic immune functions. 44th Inner Ear Biology Workshop, 2007. 9. 16-19, London
- ④Baba S, Iwai H, et al. (員数 6, 2 番目) Interaction between cochlear cells and bone marrow cells. 44th Inner Ear Biology Workshop London, 2007. 9. 16-19.
- ⑤Lee S, Iwai H, et al. (員数 6, 2 番目) Relationship between accelerated presbycusis and immunosenescence. 44th Inner Ear Biology Workshop, 2007. 9.

16-19, London

- ⑥岩井 大。シンポジウム—難聴の予防と治療: 骨髄移植によるアプローチ。AVC (Audio Visual Disability) に対する抗加齢医学のサイエンス。第 7 回日本抗加齢医学会。2007. 7. 20, 21, 京都。
- ⑦大前麻理子、稲葉宗夫、上田祐輔、坂口雄沢、津田雅庸、福井淳一、李銘、郭可泉、三宅岳、岩井 大、山下敏夫、池原進。異系骨髄内骨髄移植法を用いたマウス造血前駆細胞の解析。第 36 回日本免疫学会 2006. 12. 12-14、大阪
- ⑧Lee S, Iwai H, Baba S, Otani M, Inaba M, Omae M, Ikehara S, Yamashita T. Evidence of treatment of autoimmune hearing loss by reconstitution of systemic immune system. 43rd Inner Ear Biology Workshop Sep. 17-20, 2006 Montpellier, France
- ⑨Baba S, Iwai H, Lee S, Otani M, Inaba M, Omae M, Kawamoto K, Ikehara S, Yamashita T. Relation between acceleration of age-related hearing loss and bone marrow cells from senescence-prone donors. 43rd Inner Ear Biology Workshop Sep. 17-20, 2006 Montpellier, France
- ⑩Otani M, Iwai H, Lee S, Baba S, Inaba M, Ikehara S, Yamashita T. Transfer of autoimmune inner ear disorder by bone marrow transplantation. 43rd Inner Ear Biology Workshop Sep. 17-20, 2006 Montpellier, France
- ⑪Iwai H, Baba S, Lee S, Otani M, Inaba M, Omae M, Ikehara S, Yamashita T. Role of systemic immune system in survival of the spiral ganglion cells 43rd Inner Ear Biology Workshop Sep. 17-20, 2006 Montpellier, France

[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] 該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩井 大 (IWAI HIROSHI)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 10232638

(2) 研究分担者

稲葉 宗夫 (INABA MUNE0)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 70115947

(3) 連携研究者

該当なし