

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590804

研究課題名（和文） 免疫抑制性CD4+CD25+T細胞腸管局所移入療法の確立

研究課題名（英文） Injection therapy of regulatory T cells into intestinal lumen.

## 研究代表者

戸塚 輝治（TOTSUKA TERUJI）

東京医科歯科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：70447465

## 研究成果の概要（和文）：

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）は若年者を襲い、生涯にわたり治療の継続を余儀なくされる難病である。本邦において罹患数は、潰瘍性大腸炎10万人、クローン病5万人と増加の一途をたどり社会問題となっている。炎症性腸疾患の多くの症例は自己免疫疾患として捉えられ、ステロイドや免疫抑制剤など非特異的免疫制御による治療が施されるが、治療抵抗例が多く、また全身投与であるため治療薬の副作用が全身に起こり、現在の治療法では限界がある事は明らかで、新規治療法開発は急務である。現在、炎症性腸疾患においてステロイドなどの注腸療法が腸管局所療法として効果的であることが知られている。また、一度、腸管局所に流入したT細胞は再び腸管外に流出することはない。そこで、注腸療法を使用し腸管局所へ効果的に免疫抑制性CD4+CD25+ T細胞を移入することにより、腸管局所では病的T細胞の増殖活性を抑制し、また、治療時に腸管局所へ移入された抑制性CD4+CD25+ T細胞は腸管外へ流出することなく、全身での免疫抑制による副作用も抑えられ、非常に有用な新規治療につながると示唆され、これらの可能性を追求した。1) 正常マウスのCD4+T細胞を免疫不全マウスに注腸を施行し、マウス腸内にCD4+T細胞が移入されることを確認した。また、正常マウスのCD4+CD45RB<sup>high</sup>T細胞の注腸を施行し、慢性大腸炎を発症することを確認した。2) 注腸により炎症を惹起する機構はホーミングに関わるCCR7, S1P非依存性であることを確認した。

## 研究成果の概要（英文）：

A lot of young people are suffering from the inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) that is an intractable disease to be forced to continuation of the treatment by over a life. Many cases of the inflammatory bowel disease are understood as autoimmune disease treated by nonspecific immune control medicine including a steroid and the immunosuppressive drug. However, there is a limit by the current medicine because of the resistance for the treatment. Recent reports suggest that the egress of effector or memory CD4+ and CD8+ T cells into the draining lymph nodes from the lung<sup>7</sup> and of B cells and naïve or memory CD4+ and CD8+ T cells into the popliteal lymph nodes from the footpad of skin<sup>8</sup> requires the expression of CCR7 on these cells. In the intestine, however, the unique phenotype (CCR9 or integrin  $\alpha 4 \beta 7$  or  $\alpha E \beta 7$ -expressing cells) of the resident memory T cells and the lack of such cells elsewhere suggest that memory T cells in the intestinal lamina propria (LP) and intraepithelial space are tissue bound and do not exit the intestine,<sup>1</sup> but this theory remains unproven experimentally. The intrarectal administration of cells employed in this study was suggested by the fact that intratracheal instillation of cells in mice can induce their cell migration to the lung and thereafter to the blood systemically.<sup>6</sup> In this paper, we demonstrate that living CD4+ T cells can not only penetrate intestinal barriers from the lumen to the LP but also constantly egress from the LP to the bloodstream constantly in a CCR7- and sphingosine 1-phosphate 1 (S1P1)-independent manner.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：注腸療法、腸管局所療法、抑制性 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞、

CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>hi</sup> T 細胞移入大腸炎モデル、炎症性腸疾患

## 1. 研究開始当初の背景

### 2. 研究の目的

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）は若年者を襲い、生涯にわたり治療の継続を余儀なくされる難病である。本邦において罹患数は、潰瘍性大腸炎 10 万人、クローン病 5 万人と増加の一途をたどり社会問題となっている。炎症性腸疾患の多くの症例は自己免疫疾患として捉えられ、ステロイドや免疫抑制剤など非特異的免疫制御による治療が施されるが、治療抵抗例が多く、また全身投与であるため治療薬の副作用が全身に起こり、現在の治療法では限界がある事は明らかで、新規治療法開発は国民的急務である。

炎症性腸疾患の病態において、病的 T 細胞は重要な因子となっている。例えば、マウスにおいて、CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>hi</sup> T 細胞を免疫不全マウスに移入することにより腸炎が発症する (Totsuka T, et al. *Gastroenterology*. 124: 410-21, 2003)。これは、免疫不全マウスの体内に naïve T 細胞である CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>hi</sup> T 細胞を移入することで、T 細胞が腸内細菌からの刺激を受け活性化し、腸炎が発症する。また、この腸炎モデルマウスに同時に免疫抑制性 T 細胞である CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞を移入することにより腸炎が抑制されることも報告されている (Totsuka T, et al. *Gastroenterology*. 124: 410-21, 2003)。これらの事より、自己の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞を炎症性腸疾患患者に移入することにより、副作用の少ない画期的な治療方法につながる事が示唆される。そこで我々は、炎症性腸疾患患者の末梢血中より免疫抑制性 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞を抽出し、*in vitro* で培養増殖させ、再び炎症性腸疾患患者の体内に移入することにより、慢性大腸炎発症の抑制、病態の改善が認められると考え、現在、マウス腸炎モデル、ヒト細胞を使用し研究を遂行中

である。しかしながら、免疫機能を抑制する CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞を全身に投与するため、炎症性腸疾患は改善するが全身での免疫抑制による副作用が予想される。そこで我々は、全身での免疫抑制による副作用を軽減し、なおかつ、免疫抑制性 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞を有効に利用するため、炎症性腸疾患患者に対する CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞の腸管局所への限局投与療法の可能性を追求する。

免疫抑制性 T 細胞である CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞は、所属リンパ節である腸間膜リンパ節でのみ病的 T 細胞の活性増殖を抑制すると考えられてきた。しかしながら、我々のグループである蒔田らが、炎症性腸疾患患者腸管局所に CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞が存在し、その CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞は病的 T 細胞の増殖、活性化を抑制する機能を認めることを発見した (Makita S, et al. *The Journal of Immunology*. 173: 3119-3130, 2004)。また、大腸炎の発症したマウス腸炎モデルの腸管局所にも CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞が存在し、その CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞は病的 T 細胞の増殖活性を抑制する機能を有し、所属リンパ節である腸間膜リンパ節も含め、全身のリンパ節の欠如した LT $\alpha$  欠損マウスと免疫不全マウスである RAG2 欠損マウスをかけあわせた LT $\alpha$  RAG2 ダブル欠損マウスを使用し、所属リンパ節である腸間膜リンパ節が欠損した状態でも naïve T 細胞である CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>hi</sup> T 細胞を移入することで慢性腸炎を発症し、また、抑制性 T 細胞である CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞細胞を移入することにより腸炎が抑制されることを発見した (Makita S, et al. *The Journal of Immunology*. 178: 4937-4946, 2007)。これらの事より、所属リンパ節のみならず腸管局所においても免疫抑制性 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 細胞は作用することが証明された。

現在、炎症性腸疾患においてステロイドなどの注腸療法が腸管局所療法として効果的

であることが知られている。また、一度、腸管局所に流入したT細胞は再び腸管外に流出することはない。上記の我々の研究結果とあわせ、注腸療法を使用し腸管局所へ効果的に免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞を移入することにより、腸管局所では病的T細胞の増殖活性を抑制し、また、治療時に腸管局所へ移入された抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞は腸管外へ流出することはない、全身での免疫抑制による副作用も抑えられ、非常に有用な新規治療につながることを示唆され、これらの可能性を追求する。今回のプロジェクトで、炎症性腸疾患モデルマウスをプロトタイプとして用い、これらの実証を試みる最大の特徴は、日常、炎症性腸疾患患者を多数診療している申請者グループが臨床応用を念頭に置いた細胞治療への進展を十分に視野に入れ遂行する点である。

さらに、従来の化学合成された薬剤や生物学的製剤とは異なり、患者自らの免疫抑制性細胞を使用し細胞治療の行なう試みは、副作用の軽減といった重大な問題点の克服可能な治療として期待がかかるものとする。

第1のプロジェクトにおいて、正常マウスのCD4<sup>+</sup>T細胞を免疫不全マウスに注腸を施行し、マウス腸内にCD4<sup>+</sup>T細胞が移入されるか、次に、正常マウスのCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup> T細胞の注腸を施行し、慢性大腸炎を発症するかを追求する。本目的にCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup> T細胞移入大腸炎モデルは免疫加齢現象の極めて有用なモデルと言える(Totsuka T, et al. Gastroenterology. 124: 410-21, 2003)。本モデルはCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>naive T細胞をT細胞の欠損した免疫不全マウス (SCIDマウスまたはRag-1/2欠損マウス) に移入することで腸内細菌に反応するCD4<sup>+</sup>T細胞が移入細胞に比べ、極めて短期間に100万倍以上の増殖することによって発症する。したがって、本腸炎マウス生体内に存在するCD4<sup>+</sup>T細胞はそのほとんどが腸炎惹起性免疫記憶T細胞で構成される。そのため、腸炎惹起性免疫記憶CD4<sup>+</sup>T細胞の生体内での追跡に非常に有用なモデルである。本モデルを利用し、腸炎未発症マウスから分離したCD4<sup>+</sup>T細胞の変化を詳細に検討することにより炎症性腸疾患新規細胞治療の基盤的解析として展開する。

第2のプロジェクトとして、上述したCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>T細胞移入大腸炎モデルにおいて、免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞を注腸にて腸管局所に限局的に移入し、腸炎抑制能のin vivo解析を行う。CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup> T細胞移入大腸炎モデルは、所属リンパ節である腸管リンパ節において免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>

T細胞が慢性腸炎の発症を抑制することが知られているが、我々のグループの蒔田らにより、腸管局所で免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞が作用することが示され (Makita S, et al. The Journal of Immunology. 178: 4937-4946, 2007)、免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞注腸療法の可能性を追求する目的にCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup> T細胞とともに免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞を注腸にて移入し腸炎発症抑制能を検討する。

第3のプロジェクトとして、免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞注腸療法の腸炎抑制能の証明の後、臨床応用のための基盤実験として、in vitroにおけるヒト免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞培養系の確立を試みる。ヒト末梢血より、ヒト免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞を分離し、in vitroにて様々な細胞増殖促進因子との培養系を確立し、得られたin vitro免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞の腸炎抑制能を検討する。

第4のプロジェクトとして、ヒト炎症性腸疾患の患者において末梢免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞の注腸療法における腸炎抑制能を追求する。上述したマウスでの基盤的検討がヒト炎症性腸疾患において相似的現象の有無を検討することは細胞治療への展開に必須のステップであり、炎症性腸疾患長期経過患者においても同様に腸管局所における免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞注腸療法が有効であることを明らかにしたい。

以上、本研究の特徴は申請者らが臨床第一線で診療し、得られる成果を最終的にヒト疾患に対する新規治療として応用することを目指す点にある。本研究は、様々な実験デバイスの保持、実験モデルの確立を終えた申請者らにおいてのみ遂行可能で、国際的にも評価に耐え得る独創的研究と考えている。

### 3. 研究の方法

#### [平成21年度]

##### ①マウスCD4<sup>+</sup> T細胞注腸移入療法の確立 (戸塚)

1. 正常マウス脾細胞よりMACS beadsにてCD4<sup>+</sup>T細胞を単離、1匹あたり3×10<sup>5</sup>個を免疫不全マウスの大腸内腔に注腸投与する。また、正常マウス脾細胞よりMACS beadsにてCD4<sup>+</sup>T細胞を単離、FACS VantageにてCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>T細胞を分離し、1匹あたり3×10<sup>5</sup>個のCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>T細胞を免疫不全マウスの大腸内腔に注腸投与する。
2. T細胞注腸移入8週後の臨床スコア、腸炎組織学的スコアを検討する。
3. 脾臓、腸間膜リンパ節、大腸粘膜CD4<sup>+</sup>T細胞数の検討

4. 大腸粘膜内CD4<sup>+</sup>T細胞の細胞表面抗原の発現のフローサイトメトリーによる検討

5. 大腸粘膜内CD4<sup>+</sup>T細胞のサイトカイン産生能を細胞質染色フローサイトメトリーとELISA法 (IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ ) による検討

#### ②マウス免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞注腸移入療法の確立 (戸塚)

1. 正常マウス脾細胞よりMACS beadsにてCD4<sup>+</sup>T細胞を単離、FACS VantageにてCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>T細胞を分離し、1匹あたり3×10<sup>5</sup>個のCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>T細胞を免疫不全マウスの腹腔内に投与する。同時に正常マウス脾細胞よりMACS beadsにてCD4<sup>+</sup>T細胞を単離、FACS VantageにてCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を分離し、1匹あたり3×10<sup>5</sup>個のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を免疫不全マウスの大腸内腔に注腸投与する。

2. T細胞注腸移入8週後の臨床スコア、腸炎組織学的スコアを検討する。

3. 脾臓、腸間膜リンパ節、大腸粘膜CD4<sup>+</sup>T細胞数の検討

4. 大腸粘膜内CD4<sup>+</sup>T細胞の細胞表面抗原の発現のフローサイトメトリーによる検討

5. 大腸粘膜内CD4<sup>+</sup>T細胞のサイトカイン産生能を細胞質染色フローサイトメトリーとELISA法 (IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ )による検討

#### ③In vitro ヒト免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞培養系の確立 (戸塚)

1. ヒト末梢血より、無菌的にMACS beadsにてCD4<sup>+</sup>T細胞を単離、FACS VantageにてCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を分離する。

2. 分離したCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を抗CD3抗体/抗体CD28抗体抱合ビーズおよびIL-2にて長期培養を行う。

4. 以上の長期培養での分裂能をCFSEラベルしたCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を用いて検証する。

5. 長期培養後のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞の細胞表面抗原の発現のフローサイトメトリーを用いた検討。

6. 長期培養後のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞の細胞増殖抑制能をin vitroアッセイにて検討。

#### ④ヒト免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T細胞注腸移入療法の確立 (戸塚)

1. ヒト末梢血より、無菌的にMACS beadsにてCD4<sup>+</sup>T細胞を単離、FACS VantageにてCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を分離する。

2. 分離したCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を抗CD3抗体/抗体CD28抗体抱合ビーズおよびIL-2にて長期培養を行う。

3. 長期培養後のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を炎症性腸疾患患者に注腸投与する。T細胞注腸投与前

に下部消化管内視鏡を施行し、治療開始前の病勢の評価を検討する。

4. 長期培養後のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を炎症性腸疾患患者に注腸投与後、1週間ごとに末梢血を採取し炎症反応等を評価検討する。

5. 長期培養後のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を炎症性腸疾患患者に注腸投与後、8週後、12週後に下部消化管内視鏡を施行し、病勢の評価を検討する。

#### 4. 研究成果

##### マウスCD4<sup>+</sup> T細胞注腸移入療法の確立

1) 正常マウスのCD4<sup>+</sup>T細胞を免疫不全マウスに注腸を施行し、マウス腸内にCD4<sup>+</sup>T細胞が移入されることを確認した。

リンパ球を持たないRag欠損マウスを用いて経肛門的に正常マウス脾臓由来のリンパ球を投与した。Rag欠損マウスに移入されたリンパ球を腸管リンパ節、脾臓、骨髄内に確認した。また電子顕微鏡を用い腸管上皮間に経肛門的に投与したリンパ球が存在する事を確認した。さらにGFPトランスジェニックマウス由来のリンパ球を免疫不全マウスに経肛門的に投与したところ、経時的に腸管管腔側から基底側に移行することを確認し、リンパ球は腸管上皮を通過可能であることを世界で初めて示すことができた。

次に腸管上皮から全身循環する経路の解析を行った。CCR7欠損マウス由来のリンパ球を免疫不全マウスに経肛門的に投与したところ正常リンパ球と同様に全身に循環することが確認された。つまりこの全身循環はCCR7に非依存的に制御されることが示された。

さらにリンパ節内でのS1P制御が関与するかを確認するためその阻害剤であるFTY720を投与した免疫不全マウスに経肛門的にリンパ球を移入したところ阻害剤によっても全身循環は抑制されなかった。以上からこの経肛門的経腸的リンパ球移入-全身循環モデルはCCR7、S1P非依存的であることが確認しえた。

##### 2) 経腸的移入における腸炎モデル作成

正常マウスのCD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>T細胞を経肛門的に投与したところ、慢性大腸炎を発症することを確認した。また腸炎モデルマウス由来の腸管膜リンパ球を採取し、他の免疫不全マウスに経肛門的に投与したところ、同様に腸炎を発症した。これはナイーブリンパ球、メモリーリンパ球も同様に経腸的に体内に移入し全身循環をしながら増殖し最終的には腸炎を惹起することが示された。

現在、CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>high</sup>T細胞移入大腸炎モデルにおいて、免疫抑制性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞を注腸にて腸管局所に限局的に移入し、腸炎抑制能のin vivo解析実験を進行中であ

る。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Yamaji O, Totsuka T: The development of colitogenic CD4+ T cells is regulated by IL-7 in collaboration with natural killer cell function in a murine model of colitis. J Immunol 188: 2524-2536, 2012
2. Nemoto Y, Watanabe M: Luminal CD4+ T cells penetrate gut epithelial monolayers and egress from lamina propria to blood circulation. Gastroenterology 141: 2130-2139, 2011
3. Shinohara T, Nemoto Y, Totsuka T et al: Upregulated IL-7 Receptor {alpha} Expression on Colitogenic Memory CD4+ T Cells May Participate in the Development and Persistence of Chronic Colitis. Eur J Immunol 186: 2623-2632, 2011
4. Kameyama K, Totsuka T, Watanabe M et al: IL-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4+ IL-7R alpha high memory T cells in chronic colitis. 183: 2423-2436, 2010
5. Nagahori M, Hyun SB, Totsuka T et al: Prevalence of metabolic syndrome is comparable between inflammatory bowel disease patients and the general population. J Gastroenterol 45: 1008-1013, 2010
6. Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, et al: RANK-RANKL signaling pathway is critically involved in the function of CD4+CD25+ regulatory T cells in chronic colitis. J Immunol 182: 6079-6087, 2009
7. Onizawa M, Nagaishi T, Totsuka T, et al: Signaling pathway via TNF-alpha/NF-kappaB in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 296: 850-859, 2009
8. Nemoto Y, Kanai T, Totsuka T, et al: Long-lived colitogenic CD4+ memory T cells residing outside the intestine participate in the perpetuation of chronic colitis. J Immunol 183: 5059-5068, 2009

[学会発表] (計 3 件)

1. Totsuka T: Systemic, but not intestinal, IL-7 is essential for the development and persistence of Chronic Colitis. DDW2009. Chicago. 2009年5月31日.
2. 石黒佳織、金井隆典、戸塚輝治ほか：腸炎惹起性 CD4<sup>+</sup>IL-7R $\alpha$ <sup>high</sup> メモリーT細胞分化機構におけるIL-2の重要性. 第51回日本消化器病学会. 京都. 2009年10月15日

3. 篠原玉子、金井隆典、戸塚輝治ほか：炎症性腸疾患の発症/持続には CD4<sup>+</sup>T 細胞における IL-7R $\alpha$  が必須である. 第 51 回日本消化器病学会. 京都. 2009年10月15日

[図書] (計 2 件)

1. 戸塚輝治、金井隆典、渡辺 守：消化器疾患における自然免疫・獲得免疫のクロストーク 慢性大腸炎の発症と維持における IL-7 の役割. 消化器と免疫 45 号. p47-51, 2009
2. 戸塚輝治、渡辺 守：サイトカインと炎症性腸疾患・自己免疫疾患 その病態における役割と治療展開 炎症性腸疾患 (解説). 炎症と免疫 17 巻 3 号. p327-334, 2009

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

戸塚 照治 (TOTSUKA TERUJI)

東京医科歯科大学 医学部 非常勤講師

研究者番号：70447465

##### (2) 研究分担者

渡辺 守 (WATANABE MAMORU)

東京医科歯科大学 医歯薬総合研究科  
教授

研究者番号：10175127