

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 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591098

研究課題名（和文） 補助シグナル分子マーカーによる喘息疾患誘発性 CD4 T 細胞サブセットの分類と同定

研究課題名（英文） A classification and identification of the asthmatic disease-induced CD4 T cell subset with costimulatory molecule marker

研究代表者

秋葉 久弥（AKIBA HISAYA）

順天堂大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60338316

研究成果の概要（和文）：D011.10 RAG2^{-/-}マウスに卵白アルブミン(OVA)を免疫して CD4 T 細胞分化と CD27 の発現の関係について検討を行った結果、ナイーブ CD4 T 細胞(CD27⁺)は免疫後に Th1 サイトカイン(IFN- γ)産生有意な CD27⁺群と Th2 サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-13)産生有意な CD27⁻群に分けられた。さらに CD27 結合分子 CD70 に対する中和抗体を OVA 誘発性喘息モデルマウスに投与した結果、CD27⁻細胞数が有意に減少し、喘息症状は抑制された。このことから CD27 は Th2 細胞誘導に関わることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We revealed that antigen-specific CD4 T cells were separated into CD27⁺ and CD27⁻ populations in the lymph node from OVA-immunized D011.10/Rag-2^{-/-} mice. The CD27⁺ CD4 T cells produced a high level of IFN- γ , representing Th1 cells. In contrast, CD27⁻ CD4 T cells produced high levels of IL-4, IL-5, and IL-13, representing Th2 cells. Eosinophil infiltration and Th2 cytokine production in the lung and the population of CD27⁻ Th2 cells was significantly reduced by the anti-CD70 mAb treatment. These results indicated an important role for CD27 in the development of pathogenic Th2 cells in a murine model of allergic lung inflammation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科学

キーワード：補助シグナル分子、Th1/Th2、喘息モデルマウス、関節炎モデルマウス

1. 研究開始当初の背景

CD4 T 細胞は抗原特異的な活性化と増殖、エフェクター細胞へと分化の過程を経て、様々な免疫反応において中心的な役割を担っている。樹状細胞などの抗原提示細胞から刺激を受けたナイーブ CD4 T 細胞は、T helper

(Th) 1 や Th2 へと分化し、それぞれが産生する IFN- γ や IL-4, IL-5 などのサイトカインバランスによって免疫は制御され、この Th1/Th2 バランスを中心とした免疫制御によりアレルギーや自己免疫疾患の発症は説明できると考えられてきた。しかし近年、タイ

プ II コラーゲン (C II) 誘発性関節炎 (CIA) や実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の発症に IL-17 を産生する Th17 が関与することや、発症抑制を担う調節性 T 細胞 (Treg) の生理的な意義が示された。また、B 細胞をヘルプして、胚中心形成に関わる濾胞 B ヘルパー T 細胞 (T_{fh}) や、アレルギー疾患への関与が示唆される IL-9 産生細胞の Th9 など、エフェクター機能を持つ CD4 T 細胞サブセットが次々と見出し、免疫制御は複雑かつ新たなパラダイムが築かれつつある。今日、これらの CD4 T 細胞サブセットは、産生するサイトカインの種類や、T-bet や GATA-3 といった細胞内転写因子の発現の違いにより分類されているが、Treg の CD25 を除き、細胞表面分子の発現をマーカーとして分類・検出することは出来ない。また、ナイーブ CD4 T 細胞は *in vitro* で抗原と添加するサイトカインの条件により、各サブセットへと分化させることは可能だが、生体内における各サブセットの実体は未だ不明であり、特に喘息やアレルギー、自己免疫疾患を誘発する病原性 CD4 T 細胞サブセットの生体内からの分離・同定は今日までなされていない。

2. 研究の目的

本研究は、細胞表面分子特に補助シグナル分子 CD27 の発現の違いから生体内 CD4 T 細胞サブセットの分類を行い、サイトカイン産生能などを解析し、これまでのサイトカインによる分類と比較検討を行う。生体内におけるそれらの役割を明らかにするとともに、喘息疾患を誘発する病原性 CD4 T 細胞サブセットの同定を試みることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) BALB/c マウスに卵白アルブミン蛋白 (OVA) をアラムアジュバンドとともに 0 日目および 14 日目に皮下注射によって免疫を行い、22 日目から OVA を 7 日間隔日ネブライザー吸入により OVA 誘発性喘息モデルマウスを作成した。抗体投与は、発症の誘導期と発症期に分け、抗 CD70 抗体投与群とコントロール抗体投与群ともに週 3 回腹腔内投与を行った。気道過敏性試験、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数およびサイトカイン量の測定、血清抗 OVA 抗体価、リンパ節細胞再刺激実験による CD4 T 細胞の増殖能およびサイトカイン産生量、肺組織標本における気管支への炎症細胞浸潤および粘液産生細胞の発生数を測り評価項目とした。

単一の TCR のみを発現する CD4 T 細胞を持つ D011.10 RAG2^{-/-} マウスに OVA タンパク質を各種アジュバンドとともに、あるいは OVA ペプチドを骨髄由来樹状細胞にパルスして免疫を行い、*in vivo* において全ての CD4 T 細胞を同一条件で活性化する系を用いる。経時

的に細胞を回収して、各種補助シグナル分子の発現を FCAS で確認し、発現パターンの違いから各サブタイプをソーティングして単離し、増殖能やサイトカイン産生能の機能解析を行う。機能的に魅力あるサブタイプを選別し、正常マウスに移入後、OVA 吸入により喘息病態形成との相関を検討して、病原性 CD4 T 細胞の同定を試みた。

4. 研究成果

(1) IL-4, IL-5, IL-13 を産生する Th2 細胞は、喘息などのアレルギー疾患の発症と密接な関係がある。T 細胞に発現する補助シグナル分子 CD27 は、抗原提示細胞上の CD70 と結合することにより CD8 T 細胞の機能調節に関わると考えられてきた。我々は、CD4 T 細胞の分化や機能にも関与すると考え、OVA 誘発性喘息モデルマウスに抗 CD70 抗体を投与して、発症の促進・抑制の効果の検討を行った。誘導期に投与した結果、気道過敏性亢進の抑制、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数の減少、OVA 再刺激による T 細胞増殖および IL-4, IL-5, IL-13 の産生抑制が有意に認められた。発症期に投与を行っても変化はなかったことから、この抑制効果は CD4 T 細胞の分化抑制によりもたらされた効果と推察し、さらに D011.10/Rag-2^{-/-} マウスに OVA を免疫して、リンパ節 CD4 T 細胞上の CD27 発現の有無を解析した。結果、リンパ節 CD4 T 細胞は CD27⁺ 群と CD27⁻ 群に分かれ、CD27⁺ 群では IFN- γ を、CD27⁻ 群では IL-4, IL-5, IL-13 を有意に産生することが明らかになった。この D011.10/Rag-2^{-/-} マウスに OVA 免疫とともに抗 CD70 抗体を投与した結果、CD27⁻ CD4 T 細胞数が有意に減少した。従って D011.10/Rag-2^{-/-} マウス生体内では、抗原提示細胞上の CD70 とナイーブ CD4 T 細胞上の CD27 が結合した後に CD27 の発現量が減少、CD27⁻ CD4 T 細胞となり、同時に CD27 を介したシグナル伝達により Th2 タイプサイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) を産生する Th2 細胞へと分化を誘導していることが示唆された。抗 CD70 抗体の投与が CD27⁻ CD4 T 細胞数を減少させたことから、OVA 誘発性喘息モデルマウスにおける抗 CD70 抗体による発症抑制効果は、Th2 細胞分化の阻害あるいは Th2 細胞数の減少によりもたらされた効果だと考えられる。

(2) その他の研究結果

新たな補助シグナル分子 T cell immunoglobulin and mucin domain (TIM) は細胞外領域にイムノグロブリンとムチン領域を持つ膜分子で、現在 TIM-1~4 の 4 種類の蛋白質が同定されている。世界では Harvard Medical School の Drs. D. Umetsu, R. DeKruyff, V. Kuchroo のグループが中心と

なり機能解析を進めているが、我々も世界で初めて全てのTIM分子に対する抗体を作製して解析を行った結果、Harvardのグループとはいくつかの点で異なる研究成果を得ている。

- ① 当初TIM-1~3はT細胞に発現すると報告されたが、TIM-1はむしろB細胞に発現する。アゴニスト作用を持つ抗TIM-1抗体の刺激により抗体産生細胞へと導き、生体内で抗体産生を調節している可能性が示された。また同様に、T細胞に発現しTh2反応のネガティブレギュレーターとして作用すると考えられてきたTIM-2分子も、B細胞に強く発現し、増殖や抗体産生に関与することを見出した。さらに、アゴニスト作用を持つ抗TIM-2抗体をCIAマウスに投与した結果、T細胞の反応に影響することなく、血清中の抗CII抗体価を上昇させ、結果、関節炎症状を悪化させることを明らかにした。これらの結果から、TIM-1、TIM-2分子は単にT細胞にのみ発現してTh1/Th2反応を調節しているだけでなく、B細胞における抗体産生細胞への分化、抗体産生調節にも大きな役割をもつことが示された。
- ② TIM-1とTIM-4は新規レセプターLMIR5と結合して腎虚血再灌流障害に働く。
- ③ 抗TIM-3抗体には抗腫瘍効果があり、抗がん剤処理で放出される核酸リガンドに対する自然免疫反応を、樹状細胞上のTIM-3とHMGB1が結合して抑制する。
- ④ 抗TIM-1、抗TIM-3抗体を使った抗肝虚血再灌流障害やマウス心臓移植の実験結果から、TIM-1は正のシグナルを、TIM-3は負のシグナルを細胞に伝達する。
- ⑤ TIM-4は主にマクロファージに発現し、死細胞の細胞膜表面に露出するPhosphatidylserineと結合して、死細胞除去に働くことが報告されている。しかしながら免疫応答や各種疾患における機能や役割は不明であった。CIAマウスに抗TIM-4抗体を投与して治癒効果の検討を行った結果、症状を抑制する効果が認められた。注目すべきは、抗体投与を関節炎発症後、数十日経過した後期から行っても有意な治癒効果が認められた点にある。抗TIM-4抗体投与によるリンパ節CD4 T細胞の機能変化、血清中の抗CII抗体価に影響はなく、T・B細胞非依存性の抗CIIカクテル抗体誘発性関節炎マウスに抗TIM-4抗体を投与した場合にも、関節内の炎症性サイトカインTNF- α ・IL-6、IL-1 β の産生低下と治癒効果が認められたことから、抗TIM-4抗体はマクロファージやマスト細胞などの炎症性細胞に働き抗炎症作用を発揮すると推測している。これまで種々の免疫疾患モデルマウスに数々の細胞表面分

子に対する抗体投与実験を行ってきたが、抗原免疫時や発症期に抗体投与を行い、抑制効果を認められるケースは多々あったが、明らかな病態形成後に抗体投与を行い、治癒効果が認められたケースは極めて希である。従って、TIM-4がヒト関節炎の治療を目的とした新たな標的分子になる可能性があると考えている。

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20件 全て査読有)

- ① Makino F, Ito J, Abe Y, Harada N, Kamachi F, Yagita H, Takahashi K, Okumura K, Akiba H. Blockade of CD70-CD27 Interaction Inhibits Induction of Allergic Lung Inflammation in Mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2012;47:298-305. doi: 10.1165/rcmb.2011-03540C
- ② Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Fujioka Y, Ohba Y, Gorman JV, Colgan JD, Hirashima M, Uede T, Takaoka A, Yagita H, Jinushi M. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nature immunology* 2012;13:832-842. doi: 10.1038/ni.2376
- ③ Kanzaki M, Wada J, Sugiyama K, Nakatsuka A, Teshigawara S, Murakami K, Inoue K, Terami T, Katayama A, Eguchi J, Akiba H, Yagita H, Makino H. Galectin-9 and T cell immunoglobulin mucin-3 pathway is a therapeutic target for type 1 diabetes. *Endocrinology* 2012;153:612-620. doi: 10.1210/en.2011-1579
- ④ Sugiyama M, Nakato G, Jinnohara T, Akiba H, Okumura K, Ohno H, Yoshida H. Expression pattern changes and function of RANKL during mouse lymph node microarchitecture development. *International immunology* 2012;24:369-378. doi: 10.1093/intimm/dxs002
- ⑤ Ritprajak P, Hashiguchi M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Azuma M. Antibodies against B7-DC with differential binding properties exert opposite effects. *Hybridoma* 2012;31:40-47. doi: 10.1089/hyb.2011.0087
- ⑥ Nozaki Y, Nikolic-Paterson DJ, Snelgrove SL, Akiba H, Yagita H,

- Holdsworth SR, Kitching AR. Endogenous Tim-1 promotes T-cell responses and cell-mediated injury in experimental crescentic glomerulonephritis. *Kidney international* 2012;81:844-855.
doi: 10.1038/ki.2011.424
- ⑦ Ma J, Usui Y, Takeda K, Harada N, Yagita H, Okumura K, Akiba H. TIM-1 signaling in B cells regulates antibody production. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;406:223-228.
doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.021
- ⑧ Kawamoto T, Abe Y, Ito J, Makino F, Kojima Y, Usui Y, Ma J, Morimoto S, Yagita H, Okumura K, Takasaki Y, Akiba H. Anti-TIM-2 monoclonal antibody exacerbates collagen-induced arthritis by stimulating B cells. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R47.
doi: 10.1186/ar3288
- ⑨ Rong S, Park JK, Kirsch T, Yagita H, Akiba H, Boenisch O, Haller H, Najafian N, Habicht A. The TIM-1:TIM-4 pathway enhances renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:484-495.
doi: 10.1681/ASN.2010030321
- ⑩ Nozaki Y, Nikolic-Paterson DJ, Yagita H, Akiba H, Holdsworth SR, Kitching AR. Tim-1 promotes cisplatin nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F1098-1104.
doi: 10.1152/ajprenal.00193.2011
- ⑪ Ngiow SF, von Scheidt B, Akiba H, Yagita H, Teng MW, Smyth MJ. Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN-gamma-mediated antitumor immunity and suppresses established tumors. *Cancer Res* 2011;71:3540-3551.
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0096
- ⑫ Ito J, Harada N, Nagashima O, Makino F, Usui Y, Yagita H, Okumura K, Dorscheid DR, Atsuta R, Akiba H, Takahashi K. Wound-induced TGF- β 1 and TGF- β 2 enhance airway epithelial repair via HB-EGF and TGF- α . *Biochem Biophys Res Commun* 2011;412:109-114.
doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.054
- ⑬ Ding Q, Yeung M, Camirand G, Zeng Q, Akiba H, Yagita H, Chalasani G, Sayegh MH, Najafian N, Rothstein DM. Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice. *J Clin Invest* 2011;121:3645-3656.
doi: 10.1172/JCI46274
- ⑭ Yamanishi Y, Kitaura J, Izawa K, Kaitani A, Komeno Y, Nakamura M, Yamazaki S, Enomoto Y, Oki T, Akiba H, Abe T, Komori T, Morikawa Y, Kiyonari H, Takai T, Okumura K, Kitamura T. TIM1 is an endogenous ligand for LMIR5/CD300b: LMIR5 deficiency ameliorates mouse kidney ischemia/reperfusion injury. *J Exp Med* 2010;207:1501-1511.
doi: 10.1084/jem.20090581
- ⑮ Usui Y, Takeuchi M, Yamakawa N, Takeuchi A, Kezuka T, Ma J, Matsuda R, Okunuki Y, Akiba H, Goto H. Expression and function of inducible costimulator on peripheral blood CD4⁺ T cells in Behcet's patients with uveitis: a new activity marker? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5099-5104.
doi: 10.1167/iovs.10-5286
- ⑯ Uchida Y, Ke B, Freitas MC, Yagita H, Akiba H, Busuttil RW, Najafian N, Kupiec-Weglinski JW. TIM-3 determines severity of liver ischemia/reperfusion injury in mice in a TLR4-dependent manner. *Gastroenterology* 2010;139:2195-2206.
doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.003
- ⑰ Uchida Y, Ke B, Freitas MC, Ji H, Zhao D, Benjamin ER, Najafian N, Yagita H, Akiba H, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. The emerging role of TIM-1 in the mechanism of liver ischemia and reperfusion injury in the mouse. *Hepatology* 2010;51:1363-1372.
doi: 10.1002/hep.23442
- ⑱ Takamura S, Tsuji-Kawahara S, Yagita H, Akiba H, Sakamoto M, Chikaishi T, Kato M, Miyazawa M. Premature terminal exhaustion of Friend virus-specific effector CD8⁺ T cells by rapid induction of multiple inhibitory receptors. *J Immunol* 2010;184:4696-4707.
doi: 10.4049/jimmunol.0903478
- ⑲ Fujimura J, Takeda K, Kaduka Y, Saito M, Akiba H, Yagita H, Yamashiro Y, Shimizu T, Okumura K. Contribution of B7RP-1/ICOS co-stimulation to lethal acute GVHD. *Pediatr Transplant* 2010;14:540-548.
doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01279.x
- ⑳ Boenisch O, D'Addio F, Watanabe T, Elyaman W, Magee CN, Yeung MY, Padera RF, Rodig SJ, Murayama T, Tanaka K, Yuan X, Ueno T, Jurisch A, Mfarrej B, Akiba H, Yagita H, Najafian N. TIM-3: a novel regulatory molecule of alloimmune activation. *J Immunol* 2010;185:5806

[学会発表] (計25件)

- ① Yoshiyuki Abe, Therapeutic effect of anti-TIM-4 mAb in mouse models of arthritis, The 8th International Congress on Autoimmunity 2012/5/10 Granada (Spain)
- ② 秋葉久弥, マウス関節炎における TIM-4 の病態関与:増悪と抑制, 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会(招待講演) 2012/4/26-28 グランドプリンスホテル新高輪(東京)
- ③ Fumitaka Kamachi, Anti-TIM-4 mAb ameliorates allergic lung inflammation by inhibiting TIM-4-mediated mast cell stimulation, 第 41 回日本免疫学会学術集会 2012/12/5-7 神戸国際会議場
- ④ Muhammad Baghdadi, TIM-4 blockade augments therapeutic efficacy of chemotherapy by immune-mediated mechanisms, 第 41 回日本免疫学会学術集会 2012/12/5-7 神戸国際会議場
- ⑤ Motohashi R, Suppression of corneal graft rejection by blocking CD27/CD70, Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2012/5/6-10 Fort Lauderdale (USA)
- ⑥ Yoshihiko Usui, Expression and function of inducible costimulator on peripheral blood CD4 T cells in patients with ocular Behcets disease: a new activity marker? 15th International Conference on Behcet's disease 2012/7/13 Yokohama
- ⑦ Fumihiko Makino, CD70-CD27 Interaction Regulates Asthmatic Response in a Murine Model of Asthma, XXII World Allergy Congress 2011/12/5 Cancún Center (México)
- ⑧ Yoshiyuki Abe, TIM-4 has two different functions in mouse models of arthritis, 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011/11/28 幕張メッセ(千葉)
- ⑨ Masahisa Jinushi, Tumor-associated dendritic cells suppress nucleic acids-mediated innate immune recognition by TIM-3-dependent mechanisms, 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011/11/27 幕張メッセ
- ⑩ Machiko Sugiyama, Complicated Expression Profiles of RANKL and Its Function in Peripheral Lymphoid Organs Development, 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011/11/29 幕張メッセ
- ⑪ 牧野文彦, 抗 CD70 抗体投与による OVA 誘発性喘息マウスの発症抑制とそのメカニズムの解析, 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011/11/10 グランドプリンスホテル新高輪(東京)
- ⑫ 牧野文彦, 抗 CD70 抗体投与による OVA 誘発性マウス喘息疾患の発症抑制とそのメカニズムの解明, 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 2011/4/24 東京国際フォーラム(東京)
- ⑬ Ito J, TIM4 regulates asthmatic response in a murine model of asthma, The 14th International Congress of Immunology, 2010/8/22-27 Kobe (Japan)
- ⑭ Makino F, CD70-CD27 interaction regulates asthmatic response in a murine model of asthma, The 14th International Congress of Immunology, 2010/8/22-27 Kobe (Japan)
- ⑮ Abe Y, Anti-TIM-2 mAb exacerbates collagen-induced arthritis by stimulating B cells, The 14th International Congress of Immunology, 2010/8/22-27 Kobe (Japan)
- ⑯ Harada N, Secretion of wound-induced TGF- β 1 and TGF- β 2 enhance airway epithelial repair via HB-EGF and TGF- α , The 14th International Congress of Immunology, 2010/8/22-27 Kobe (Japan)
- ⑰ Yamanishi Y, TIM1 is an endogenous ligand for IMIR5/CD300b: LMIR5 deficiency ameliorates kidney ischemia/reperfusion injury, The 14th International Congress of Immunology, 2010/8/22-27 Kobe (Japan)
- ⑱ Takamura S, Premature terminal exhaustion of Friend virus-specific effector CD8⁺ T cells by rapid induction of multiple inhibitory receptors, The 14th International Congress of Immunology, 2010/8/22-27 Kobe (Japan)
- ⑲ Azuma M, Antibodies against B7-DC with differential binding properties exert opposite effects: Implication of dual functions in PD-1 and B7-DC interactions, The 14th International Congress of Immunology, 2010/8/22-27 Kobe (Japan)
- ⑳ Knoop K. A, RANKL is a critical factor for the differentiation, maintenance, and survival of antigen-sampling M cells in the intestine, The 14th International Congress of Immunology, 2010/8/22-27 Kobe (Japan)
- ㉑ Ito J, Secretion of wound-induced TGF- β 1 and TGF- β 2 enhance airway epithelial wound repair via HB-EGF and TGF- α , European Respiratory Society

Annual Congress 2010/9/19 Barcelona
(Spain)

- ② 伊藤潤, TIM-4 の喘息モデルマウスにおける役割の検討, 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 2010/4/24 国立京都国際会議場
- ③ 馬詰和比古, マウス脈絡膜新生血管モデルに対する CD40 の関与, 第 114 回日本眼科学会総会 2010/4/15-18 名古屋国際会議場
- ④ Usui Y, Expression and Function of Inducible Costimulator in Patients with Ocular Behcet's Disease: Possible Involvement in IFN and IL-17 Production, Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2010/5/2-6 Fort Lauderdale (USA)
- ⑤ Umazume K, The Role of CD40/CD40L Costimulatory pathway in experimental induced choroidal neovascularization, Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2010/5/2-6 Fort Lauderdale (USA)

[その他]

ホームページ情報

<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/meneki/home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秋葉 久弥 (AKIBA HISAYA)
順天堂大学大学院・医学研究科・准教授
研究者番号: 60338316

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし