

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23229007

研究課題名(和文) 関節リウマチを対象としたヒト免疫学の確立

研究課題名(英文) Development of rheumatoid arthritis-directed human immunology

研究代表者

山本 一彦 (YAMAMOTO, KAZUHIKO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80191394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 165,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では関節リウマチ(RA)患者のリンパ球について、主に(1)制御性T細胞(Treg)(2)遺伝子多型(3)自己抗原特異的CD4陽性T細胞に焦点を当てて解析した。(1)マウスにおいてTGF-beta3を産生し液性免疫応答を抑制するLAG3陽性Tregを同定し、さらにヒトLAG3陽性Tregが活動性RAで減少していることを示した。(2)健康人約100名のリンパ球サブセットで発現遺伝子と遺伝子多型を解析し、遺伝子多型から遺伝子発現量を推定する手法を開発した。(3)RAの自己抗原BiPからエフェクターと制御性のCD4陽性T細胞が認識するエピトープを別個に同定した。

研究成果の概要(英文)：This project aimed to address the function of lymphocytes in rheumatoid arthritis(RA) with regard to (1) regulatory T cells (Treg), (2) gene polymorphisms, and (3) antigen-specific CD4+ T cells. (1) TGF-beta3 producing LAG3+Treg were identified in mice and the frequency of LAG3+Treg showed a significant decrease in active RA. (2) Transcriptome and genome wide polymorphism examinations in 100 healthy controls enabled us to establish a method predicting transcriptome from genetic polymorphisms. (3) Effector and regulatory T cells recognized different BiP epitopes and their balance showed a deviation toward BiP-specific effector T cells.

研究分野：リウマチ・アレルギー・免疫学

キーワード：ゲノム 内科 免疫学 組織・細胞 生体分子

1. 研究開始当初の背景

免疫学はその対象が複雑であり、研究にはシンプルな系を必要とすることから、マウスを中心としたモデル動物とその細胞、分子などを対象とした研究により発展してきた。一方、少しでも早くヒトの疾患に研究の成果を還元することも重要である。しかし、現実には両者には類似点と同時に相異点も多く、マウスの成果を直ちにヒトに応用するのは容易ではない。従って、これからはマウスの免疫学だけでなく、ヒトの免疫学を同時に推進しなくてはならないことは明らかである。それにも関わらず、ヒト免疫学をどのように推進するかについては、未だに明確な方向性はない。欧米ではこの領域の重要性は既に認識されており、巨大プロジェクトとしてのヒトサンプルのデータベース化が推進されつつある。残念ながら、ヒト免疫学を推進する確実な動きは我が国にはほとんどない。そこで、特定の細胞や分子について、マウスとヒトの相同性と相異点を比較しつつ、双方の解析を進めることが、ヒト免疫学の推進に有力な方策と考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) を対象として、ヒトとマウスのそれぞれで新たに見出した事象を、互いに比較検討しながら、ヒト免疫システムの理解を深め、新しい治療法を見出すことを目的とした。特に、自己抗体とそれに関わる T 細胞、B 細胞に焦点を置き、抗原特異的制御という次世代型の免疫疾患の治療法を見出すことを目指した。具体的なテーマとして、1) ヒトのゲノム研究で見出された疾患関連遺伝子のマウスでの検証とその免疫制御法への応用探索、2) マウスで新規に見出した細胞、分子の詳細な免疫応答の制御システムの解明とヒトでの相同細胞、分子の同定、試験管内での機能の追認、3) ヒトの抗原特異的認識機構の解析とヒト機能の一部を有するマウス個体を用いた研究、などを組み合わせた総合的に研究を推進することを目的とした。

3. 研究の方法

RA および健常人の末梢血をセルソーター MoFloXDP を用いたフローサイトメトリーにより解析した。次世代シーケンズ解析の為に回収したリンパ球サブセットから Truseq キットによりライブラリーを作製し、HiSeq2500 でシーケンズした。シーケンズデータをマッピングした後、各種遺伝子発現解析パッケージにより解析を行った。

ヒト細胞は末梢血または扁桃腺から密度遠心により単核球を分離し、MACS またはフローサイトメトリーにより細胞を分取した。

マウスは野生型 C57/B6 マウス、T 細胞特異的 Egr2 欠損 (Egr2 CKO) マウス、Egr2-GFP マウス、IL-10 欠損マウス、MRL/lpr マウス、

PADI4 欠損マウスを用いた。LAG3⁺Treg などの細胞集団はセルソーターにより分取して解析した。遺伝子発現は定量 PCR、サイトカイン産生は ELISA で評価した。生体内の抗体産生実験では Rag-1 欠損マウスに T 細胞および B 細胞を移入し、NP-OVA で 2 回免疫後の抗 NP 抗体価を ELISA で評価した。B 細胞のシグナル伝達はウェスタンブロットによって解析した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を用いた研究計画については、東京大学医学部倫理審査委員会の承認を受けた。すべての研究は各施設の遺伝子倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。

4. 研究成果

1) ヒトのゲノム研究で見出された疾患関連遺伝子のマウスでの検証とその免疫制御法への応用探索

RA の疾患感受性遺伝子多型に関するゲノムワイド多民族メタ解析をハーバード大学と共同で行い、RA 29,880 例、コントロール 73,758 例の解析により、新たに 42 の RA 感受性遺伝子座を同定した (Okada Y et al. Nature 506:376, 2014)。これと既知の感受性遺伝子座を合わせた 101 について、各種データベース情報を参照し、アミノ酸変異や遺伝子発現に関係する多型、ヒストンのエピゲノム修飾に関係する多型、免疫不全症や癌における遺伝子変異とのオーバーラップなどの基準を適応し、98 の候補遺伝子を同定した。それらには T 細胞、B 細胞、サイトカインに関連した経路の遺伝子が含まれていた。また同定した候補遺伝子にはすでに認可されている RA 治療の標的またはその相互作用蛋白が含まれており、今後新しい治療標的の候補を考える上で有用であることが示唆された。

すでに RA の疾患関連遺伝子として報告している蛋白のシトルリン化酵素である PADI4 (Suzuki, A et al., Nat Genet 34:395, 2003) については、ノックアウトマウス (KO マウス) を作成し、複数の関節炎モデルで PADI4 の役割を検討した。PADI4KO マウスはコラーゲン誘発性関節炎への感受性が低下し、II 型コラーゲン免疫後の抗 II 型コラーゲン抗体価が低下していることを見出した。また GPI 抗原の免疫で誘導する関節炎への感受性が著明に低下しており、GPI 誘導性関節炎の発症に重要な Th17 細胞の分化が低下していた。その原因を解析したところ PADI4KO マウスでは IL-6 産生能が低下していることが判明した。RA 感受性遺伝子が直接関係の想定されないサイトカイン産生に影響している可能性など、ヒト免疫の今後の解析法に重要な知見が得られた (Seri, Y et al. Sci. Rep. 5:13041, 2015.)

上述の多民族メタ解析の結果、疾患感受性多型の多く (半数以上) が遺伝子発現量を規

定する量的形質遺伝子多型であることが判明した。そこでリンパ球サブセット毎のトランスクリプトームを解析し、それと遺伝子多型情報を組み合わせて解析すれば、リンパ球サブセットに特異的な遺伝子発現に関する遺伝子多型の影響の解析が可能となると考えられた。健康人 110 名において CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、B 細胞、NK 細胞、単球をソーティングにより回収し、トランスクリプトームと遺伝子多型の解析を行った。この結果遺伝子多型ごとにどの遺伝子の発現をどのくらい変化させるかが明らかとなり、ある個人の遺伝子多型情報から、リンパ球サブセット毎の発現遺伝子の予測が可能となった。さらには、公開されている RA の遺伝子多型情報から、RA のリンパ球サブセット毎に偏った発現が予測される遺伝子が同定できた。この解析を進めることで、RA の病態と治療標的の新たな知見が得られることが期待される (Ishigaki K et al. 論文投稿準備中)。

2) マウスで新規に見出した細胞、分子の詳細な免疫応答の制御システムの解明とヒトでの相同細胞、分子の同定、試験管内での機能の追認

これまでにマウスで同定した新規制御性 T 細胞 CD4⁺CD25⁺LAG3⁺T 細胞 (LAG3⁺Treg) (Okamura, T et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 106:13974,2009) は抑制性サイトカイン IL-10 を高産生し、アナジー関連転写因子 Egr-2 を特異的に発現し、Egr-2 と Fas 依存性に B 細胞の抗体産生を抑制することを報告している。本研究では、マウス LAG3⁺Treg が Egr-2 依存性に TGF-β3 を産生することで液性免疫応答を抑制することを明らかとした (Okamura T et al. *Nat Commun.* 6:6329,2015)。LAG3⁺Treg は、抑制性サイトカインにより抑制能を発揮するという点で、従来の CD25 陽性 Foxp3 陽性制御性 T 細胞と異なるユニークなサブセットであることが明らかになった。

本研究ではさらに、ヒト CD4 陽性 CD25 陰性 LAG3 陽性細胞を扁桃腺や末梢血中で同定した。ヒト CD4 陽性 CD25 陰性 LAG3 陽性細胞は IL-10, EGR2 などマウス LAG3⁺Treg と類似した遺伝子発現プロファイルを示した。さらにこの細胞群は B 細胞・濾胞性ヘルパー T 細胞 (T_{FH}) との共培養による抗体産生を強力に抑制し、B 細胞のアポトーシスを誘導した。この抑制は細胞接触依存性であり、アポトーシス誘導は Fas-FasL と PD-1-PD-L1 の阻害により抑制された。また、ヒト PBMC 移入により惹起されるヒト化マウスの移植片対宿主病が、この細胞群の共移入により抑制されたことから、この細胞群は制御性細胞であると考えられた (ヒト LAG3⁺Treg) (Sumitomo Set al. 論文投稿中)。また RA 患者の末梢血中の LAG3⁺Treg の割合は、健康人に比較して有意に減少していた (Nakachi S et al. 論文投稿

中)。これらの知見により、ヒト LAG3⁺Treg が、自己抗体産生を抑制し自己免疫疾患を制御する、ヒトにおける新規制御性 T 細胞であると考えられた。

3) ヒトの抗原特異的認識機構の解析とヒト機能の一部を有するマウス個体を用いた研究

CD4 陽性 T 細胞に抗原を提示する MHC クラス II 分子は、RA の重要な感受性遺伝子である。この事実から RA の病態に CD4 陽性 T 細胞は主要な役割を果たすと考えられているが、その抗原特異性はあまり分かっていない。本研究では RA の自己抗原 BiP 蛋白のエピトープライブラリーと RA リンパ球の共培養実験を行い、T 細胞増殖を誘導するエフェクターエピトープと、抑制性サイトカイン IL-10 産生を誘導する制御性エピトープを同定した。これらのエピトープはマウス関節炎モデルで制御性 T 細胞 (Treg) を誘導して関節炎を抑制した (Shoda H. et al. *Arthritis Rheumatol.* 67:1171-81,2015.)。この知見は RA において自己抗原のエフェクターエピトープと制御性エピトープに対する反応のバランスが崩れていることを示した点で重要であり、*Arthritis Rheumatol* の Editorial や *Nature Reviews Rheumatology* の Research highlight に取り上げられた。また RA では、熱ショックタンパクである BiP と相同性のある抗酸菌の HSP70 由来のエフェクターエピトープが同定され、RA では抗酸菌の HSP70 由来のエフェクターエピトープに対する CD4 陽性 T 細胞応答がみられた。このことは BiP に対する免疫寛容の破綻に、微生物が環境要因として関与する可能性を示唆している (Shoda et al. *Sci Rep.* 6:22486, 2016.)。

さらに RA の抗原特異的 T 細胞の動態を解明するために、RA 末梢血 CD4 陽性メモリー T 細胞に関して、シングルセル解析と次世代シーケンズ解析による T 細胞レセプター (TCR) レパトア解析を行った。その結果、健康人および RA 患者のメジャークローンを同定し、このクローンが関節にも存在し、Th1 細胞型でありかつ CXCR4 を発現することを見出した (Ishigaki K. et al. *Sci Rep.* 5:12937,2015.)。

これらの解析は RA の抗原特異的免疫応答において、自己抗原に対する免疫寛容がどのように破綻し、関節炎につながるのかを考察する上で重要な知見といえる。

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 16 件) 全て査読有り

1. Shoda H, Hanata N, Sumitomo S, Okamura T, Fujio K, Yamamoto K. Immune responses to Mycobacterial heat shock protein 70

- accompany self-reactivity to human BiP in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2016;6:22486. doi:10.1038/srep22486.
2. Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, Yamamoto K. Therapeutic potential of regulatory cytokines that target B cells. *Int Immunol.* 2016;28:189-95. doi: 10.1093/intimm/dxv069.
 3. Okamura T, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Komai T, Fujio K, Yamamoto K. Role of TGF- β 3 in the regulation of immune responses. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 92):S63-9. <http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9880>
 4. Seri Y, Shoda H, Suzuki A, Matsumoto I, Sumida T, Fujio K, Yamamoto K. Peptidylarginine deiminase type 4 deficiency reduced arthritis severity in a glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis model. *Sci Rep.* 2015;5:13041. doi: 10.1038/srep13041.
 5. Ishigaki K, Shoda H, Kochi Y, Yasui T, Kadono Y, Tanaka S, Fujio K, Yamamoto K. Quantitative and qualitative characterization of expanded CD4+ T cell clones in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep.* 2015;5:12937. doi: 10.1038/srep12937
 6. Shibuya M, Fujio K, Shoda H, Okamura T, Okamoto A, Sumitomo S, Yamamoto K. A new T-cell activation mode for suboptimal doses of antigen under the full activation of T cells with different specificity. *Eur J Immunol.* 2015;45:1643-53. doi: 10.1002/eji.201444965.
 7. Okamura T, Sumitomo S, Morita K, Iwasaki Y, Inoue M, Nakachi S, Komai T, Shoda H, Miyazaki J, Fujio K, Yamamoto K. TGF- β 3-expressing CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells control humoral immune responses. *Nat Communications.* 2015;6:6329. doi: 10.1038/ncomms7329.
 8. Shoda H, Fujio K, Sakurai K, Ishigaki K, Nagafuchi Y, Shibuya M, Okamura T, Yamamoto K. Autoantigen BiP-derived HLA-DR4 epitopes differentially recognized by effector and regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2015;67:1171-81. doi: 10.1002/art.39054.
 9. Okada Y, Yamamoto K. et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014 ;506:376-81. doi: 10.1038/nature12873.
 10. Sumitomo S, Fujio K, Okamura T, Morita K, Ishigaki K, Suzukawa K, Kanaya K, Kondo K, Yamasoba T, Furukawa A, Kitahara N, Shoda H, Shibuya M, Okamoto A, Yamamoto K. Transcription factor early growth response 3 is associated with the TGF- β 1 expression and the regulatory activity of CD4-positive T cells in vivo. *J Immunol.* 2013; 191:2351-9. doi: 10.4049/jimmunol.1202106.
 11. Sumitomo S, Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. Egr2 and Egr3 are the unique regulators for systemic autoimmunity. *JAKSTAT.* 2013;2:e23952. doi: 10.4161/jkst.23952.
 12. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yanai A, Sumitomo S, Shoda H, Tamura T, Yoshida H, Charnay P, Yamamoto K. Egr-2 transcription factor is required for Blimp-1 mediated IL-10 production in IL-27 stimulated CD4(+) T cells. *Eur J Immunol.* 2013;43:1063-73. doi: 10.1002/eji.201242942.
 13. Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, Yamamoto K. Regulatory cell subsets in the control of autoantibody production related to systemic autoimmunity. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72 Suppl 2:ii85-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202341.
 14. Okamura T, Fujio K, Sumitomo S, Yamamoto K. Roles of LAG3 and EGR2 in regulatory T cells. *Ann Rheum Dis.* 71 Suppl 2:i96-100, 2012. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200588.
 15. Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, Yamamoto K. Regulatory T cell-mediated control of autoantibody-induced inflammation. *Front Immunol.* 3:28, 2012. doi: 10.3389/fimmu.2012.00028.
 16. Okamoto A, Fujio K, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Kidney-infiltrating CD4+ T-cell clones promote nephritis in lupus-prone mice. *Kidney Int.* 82:969-79, 2012. doi: 10.1038/ki.2012.242
- [学会発表](計27件)
1. Ishigaki K, Kochi Y, Tsuchida Y, Sumitomo S, Nagafuchi Y, Tsuchiya H, Nakachi S, Yamaguchi K, Sakurai K, Kato K, Shoda S, Fujii R, Miyazaki T, Fujio K, Yamamoto K. Cell-type-specific Effects of the Risk Alleles of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus in Primary

- Human Immune Cells
第 60 回 日本リウマチ学会総会・学術集会
2016 年 4 月 21-23 日 パシフィコ横浜(横浜市)
2. Yamamoto K, Genetics of Rheumatoid Arthritis, 18th Conference on Advances in Targeted Therapies 2016/2/24 Palma(Spain)
 3. Yamamoto K, Genetics of rheumatic diseases, IRA - APLAR COURSE ON RHEUMATOLOGY 2016/2/24 Jakarta (Indonesia)
 4. Yamamoto K, Regulatory T cells in human diseases, 11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus 2015/9/1 Vienna(Austria)
 5. Yamamoto K, A novel regulatory T cell subset controlling B cell functions: a combination of therapeutic cytokines, 7th International Forum on Rheumatoid Arthritis 2015/8/29 北京(中国)
 6. Nakachi S, Sumitomo S, Hanata N, Komai T, Tsuchida Y, Sakurai K, Tsuchiya H, Shoda H, Okamura T, Fujio K, Yamamoto K. A quantitative alteration of human CD4+CD25-LAG3+ Tregs in patients with rheumatoid arthritis. The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology 2014/12/12 国立京都国際会館(京都市)
 7. Yamamoto K, CD4+CD25-LAG3+ Regulatory T Cells Control B Cell Responses, Heidelberg The Immune system in health and disease 2014/12/8 Frankfurt (Germany)
 8. Yamamoto K, A brief history of GWAS and next generation genetics of RA, Rheumatoid arthritis genetics meeting 2014/11 Boston (U.S.A)
 9. 永淵泰雄、庄田宏文、住友秀次、仲地真一郎、加藤里佳、土田優美、駒井俊彦、立石晶子、神田浩子、山口健介、石垣和慶、鈴木亜香里、高地雄太、藤尾圭志、山本一彦 関節リウマチ患者における包括的臨床免疫解析の試み 第 42 回 日本臨床免疫学会総会 2014 年 9 月 25 日 京王プラザホテル(東京都)
 10. Yamamoto K, TGF-beta3-Producing CD4+CD25-LAG3+ Regulatory T Cells Control B Cell Responses, Cold Spring Habor Asia 2014/9/2 蘇州(中国)
 11. Yamamoto K, Genetics and epigenetics in autoimmune diseases, 6th International Forum on Rheumatoid Arthritis 2014/9 北京(中国)
 12. Fujio K, Okamura T, Morita K, Inoue M, Iwasaki Y, Sumitomo S, Nakachi S, Yamamoto K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells and systemic autoimmunity. 第 58 回日本リウマチ学会国際リウマチシンポジウム 2014 年 4 月 25 日 グランドプリンスホテル新高輪(東京都)
 13. Yamamoto K, T cell targeted therapies in autoimmune diseases, Advanced Target Therapies 2014/3 Greece(Athen)
 14. Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, Morita K, Inoue M, Iwasaki Y, Nakachi S, Shoda H, Ishigaki K, Yamamoto K. The role of CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells in autoimmune diseases. 第 42 回日本免疫学会学術総会 国際シンポジウム 2013 年 12 月 11 日 幕張メッセ(千葉市)
 15. Yamamoto K, Novel Regulatory T cells controlling autoantibody production, アジア国際自己免疫学会 2013/11/22 香港(中国)
 16. Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, Morita K, Inoue M, Iwasaki Y, Yamamoto K. The B cell control by Egr2-expressing CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells. アジア国際自己免疫学会 2013/11/21 香港(中国)
 17. Yamamoto K, Genetics of Rheumatoid Arthritis: Functional insights into the pathogenesis, The final summit of the national Swedish program on chronic inflammation, 2013/10/13 Stockholm (Sweden)
 18. Yamamoto K, From Genetics to Functional Insights of Autoimmune Diseases, Taiwan Rheumatology Forum, 2013/10/11 Taiwan (中国)
 19. Yamamoto K, From Genetics to Functional Insights into the Pathogenesis of Rheumatoid arthritis, APLAR, 2013/8/30 Bali(Indonesia)
 20. Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, Iwasaki Y, Ishigaki K, Okamoto A, Yamamoto K. Egr2-mediated control of autoimmunity. JSCIR-MMCB 2013 年 5 月 21 日 都市センターホテル(東京都)
 21. 藤尾圭志、岡村僚久、住友秀次、岩崎由紀子、岡本明子、山本一彦 全身性エリテマトーデスと免疫制御細胞 第 57 回日本リウマチ学会学術集会 2013 年 4 月 19 日 京都国際会館(京都市)
 22. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yanai A, Sumitomo S, Shoda H, Yamamoto K. Novel IL-10 induction pathway mediated by Egr2 in IL-27-stimulated T cells. 第 57 回日本リウマチ学会学術集会 2013 年 4 月 20 日 京都国際会館(京都市)

23. Yamamoto K, From Genetics to Functional Insights into the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, Advances in Targeted Therapies, 2013/4/13 Nice (France)
24. Okamoto A, Fujio K, Ishigaki K, Okamura T, Yamamoto K. Tofacitinib induces CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells in vivo and the expression of Egr2 in CD4+ T cells in vitro. 第41回日本免疫学会学術総会 2012年12月6日 神戸国際会議場(京都市)
25. 岡本明子、藤尾圭志、松本巧、住友秀次、岡村僚久、山本一彦 Jak阻害薬は生体内でCD4陽性CD25陰性LAG3陽性制御性T細胞を誘導し、試験管内でCD4陽性T細胞のEgr2発現の誘導する 第40回日本臨床免疫学会総会 2012年9月28日 京王プラザホテル(東京都)
26. 藤尾圭志、岡村僚久、住友秀次、岩崎由希子、岡本明子、松本巧、山本一彦. 制御性T細胞と自己免疫 第40回日本臨床免疫学会総会 2012年9月27日 京王プラザホテル(東京都)
27. 岡本明子、藤尾圭志、松本巧、岡村僚久、住友秀次、岩崎由希子、澁谷美穂子、庄田宏文、山本一彦 「Tofacitinibは生体内でCD4陽性CD25陰性LAG3陽性制御性T細胞を誘導し、試験管内でCD4陽性T細胞のEgr2発現の誘導する」第56回日本リウマチ学会学術総会 2012年4月26日 グランドプリンスホテル新高輪(東京都)

岩崎 由希子 (IWASAKI YUKIKO)
東京大学医学部附属病院・助教
研究者番号：30592935

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 一彦 (YAMAMOTO KAZUHIKO)
東京大学医学部附属病院・教授
研究者番号：80191394

(2) 研究分担者

岡村 僚久 (OKAMURA TOMOHISA)
東京大学医学部附属病院・特任助教
研究者番号：10528996

庄田 宏文 (SHODA HIROFUMI)
東京大学医学部附属病院・助教
研究者番号：20529036

住友 秀次 (SUMITOMO SHUJI)
東京大学医学部附属病院・助教
研究者番号：20392996

澁谷 美穂子 (SHIBUYA MIHOKO)
東京大学医学部附属病院・助教
研究者番号：20366363