

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390217

研究課題名(和文)免疫学的介入による心筋梗塞後リモデリング予防法の開発

研究課題名(英文) Developing successful immunomodulatory therapies against ventricular remodeling after myocardial infarction

研究代表者

佐野 元昭 (SANO, MOTOAKI)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：30265798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：樹状細胞、T細胞、NK細胞について、心筋梗塞後の炎症、損傷治癒過程における役割について検討した。樹状細胞を除去したマウスでは梗塞後左室リモデリングが増悪し心不全を発症した。T細胞はIL-17の分泌を介して好中球の浸潤を遷延化させ、マクロファージを向炎症性>損傷治癒へ傾かせ、線維芽細胞の増殖、collagen産生を促進させ、炎症の慢性化、臓器の破壊を促進させた。心筋梗塞後に肺NK細胞は、IL-10を産生することによって、肺の血管内皮細胞のバリアー機能を維持し、血管内から肺組織への好中球の侵入を抑制していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Left ventricular (LV) remodeling leads to chronic heart failure and is a main determinant of morbidity and mortality after myocardial infarction (MI). Mice with DC ablation showed deteriorated LV function and remodeling concomitant with enhanced expression of IL-1beta, IL-18, and TNF-alpha, prolonged extracellular matrix degradation, marked infiltration of proinflammatory monocytes. A deficiency of gamma-delta T cells improved survival, limiting infarct expansion and fibrosis in noninfarcted myocardium and alleviating LV dilatation and systolic dysfunction after MI. IL-17A-producing gamma-delta T cells promotes sustained infiltration of neutrophils and macrophages, aggravating cardiomyocyte death, and enhancing fibroblast proliferation. Depletion of NK cells from mice exhibited severe respiratory. Adoptive transfer of NK cells from wild-type mice, but not from IL-10 knockout mice, into the NK cell-depleted mice rescued the respiratory phenotype.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科

キーワード：心筋梗塞 心不全 免疫

1. 研究開始当初の背景

私が研究を始めた 1990 年代には慢性心不全を心臓ポンプ機能による心拍出量の低下と末梢血管抵抗の増加による末梢循環不全に基づく血液循環の恒常性維持機構の破綻により生じる臨床的症候群として捉える古典的な概念から一歩進んで、レニン・アンジオテンシン系や交感神経といった神経体液性因子の活性化による心筋細胞の肥大や間質の線維化といった心筋組織の再構築(心筋リモデリング)による進行性の病態として理解されるようになってきた。また、循環器の基礎研究に分子生物学的手法が導入され、私もこれまで主として心筋細胞を標的とした神経体液性因子や血行力学的負荷によるシグナル伝達 (Circ Res 1997, 1998, 1999, 2000, 2001)、遺伝子発現制御 (Nat Med 2002, Am J Physiol 2009, J Clin Invest 2009,)、新しい細胞死の機序 (Circ Res 2010)、ミトコンドリアのバイオジェネシス (EMBO J 2004, Circ Res 2004, Cell Metabolism 2004, 2005, J Biol Chem 2007)、メタボローム解析による細胞内グルコース・アミノ酸代謝の変化、抗酸化ストレス応答の解析 (Circ Res 2008, 2009, J Mol Cell Cardiol 2010, Circ J 2010)、心筋細胞再生 (J Clin Invest 1999, Circulation 2001, Nature Methods 2010, ATVB 2010) の研究を続けてきた。一方で、心筋細胞と非心筋細胞(線維芽細胞、神経細胞)の解剖学的・機能的クロストークが心筋細胞の肥大や電気生理学的な安定性に重要であることも報告してきた (JBC 2000, Circulation 2006, Nat Med 2007, J Clin Invest 2010)。この間に臨床経験、基礎研究の積み重ねから、慢性心不全の病態に対する理解はさらに深まって現在では以下のように理解されるようになってきている。すなわち、虚血、不整脈、ウイルス感染、遺伝的異常による心筋傷害を基盤として、加齢、栄養ストレス(カロリーや食塩の過剰摂取)、精神的ストレスなどの環境因子が積み重なり、自律神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系による恒常性維持機構が破綻し、循環血行動態、水電解質バランスの制御にとって中心的な役割を果たす脳、心臓、血管、腎臓、内分泌臓器の慢性炎症が惹起され、これらの臓器が機能失調をきたす結果、一次的にあるいは臓器連関を介して二次的に心機能障害が進行していく。したがって、慢性心不全の克服に必要な先制医療の礎の創出を目指すためには心筋細胞に注目した研究に加えて、間質すなわち臓器の微小環境でおこっている慢性炎症の発症機序や制御法に関する研究を臓器間ネットワークも考慮しながら遂行することが必要である。折しも、炎症研究の基礎をなす免疫学の分野に分子生物学的手法、遺伝子工学的手法が導入され、組織、あるいは疾病特異的な免疫応答の仕組みの理解が急速に深まってきた。慶應義塾大学医学部には微生物・免疫学教室に小安重夫

教授、吉村昭彦教授という免疫学の分野で高い国際競争力を有している優れた研究者がおり、彼らの研究室と自由に共同研究を展開する環境が整っていること、心血管系の恒常性維持機構の破綻や炎症慢性化の機序を解明するのに適した動物モデルの作製技術や心機能の生理学的解析手法は私の実験室ですべて完備されていることから当該研究構想に至った。

2. 研究の目的

心筋梗塞後には免疫系の賦活化とそれに付随した炎症反応が惹起される。梗塞後の遷延する炎症反応は心筋リモデリングを引き起こし慢性心不全へと導く。免疫応答は組織障害と創傷治癒という二面性を併せ持っておりステロイドをはじめとする非特異的な免疫抑制療法では予後の改善は達成できない。心筋梗塞後に梗塞部周辺部に浸潤してくる細胞を時系列で網羅的に解析した結果、梗塞後の亜急性期(酵素後7日前後をピーク)に(1)樹状細胞、(2)T細胞、(3)Natural Killer(NK)細胞が浸潤してくる現象を見出した。本研究では、これらの細胞群の炎症の遷延化における関与とその分子機序を解明して、心筋梗塞後に損傷治癒機転を促進し、炎症の慢性化を阻止することを標的として心筋リモデリング予防する心筋治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) 樹状細胞の役割

樹状細胞(Dendritic cell: DC)は1973年に発見され、自然免疫系だけでなく、獲得免疫系にも関与し、生体の免疫系をコントロールする、言わば免疫系の司令塔である。我々の研究室では、ラットの心筋梗塞モデルにおいて、梗塞後7日目をピークに梗塞部および境界領域にDCが浸潤すること、さらにこれらの細胞はBrdU陽性であり心筋局所で増殖性応答を示すことを報告した(J Immunol 2008; 181:5691-701)。本研究ではこの浸潤したDCが心筋梗塞後左室リモデリングにどのような役割を果たしているかを明らかにすることを試みる。DCの特異的マーカーであるCD11cのプロモーターの下流にサルのジフテリア毒素受容体(DTR)を組み込んだ遺伝子改変マウス(CD11c-DTRマウス)ではDTの投与によって、CD11c陽性細胞、すなわちDCを選択的に除去できる。さらに、組織障害後の炎症細胞の浸潤は骨髄より動員されることが知られているため、CD11c-DTRマウスの骨髄を放射線照射後のWTマウスに移植した骨髄移植モデルを作成することで、骨髄由来のDCをより選択的に除去することが可能である。

末梢血中のDCをFACSにて解析すると、MI後3日目をピークにおよそ5日間、増加してい

た。心筋組織中では MI 後 7 日目をピークに DC の浸潤が認められたが DT を投与した DC-ablation MI 群では DC の浸潤を認めなかった。

Day28 にイソフルランによる吸入麻酔下に、心エコーによる左室機能、1.7Fr カテ先マンメーターによる血行動態の評価を行った。その結果 DC-ablation MI 群で左室リモデリングが増悪し、左心機能の悪化が認められた。この結果は DC が心筋梗塞後のリモデリングを抑制するように作用していることを意味する。

DC-ablation MI 群では day7 の梗塞部位で Ly6chigh monocyte/ macrophage の浸潤が増加し、IL-1、TNF、CCL2 などの向炎症性サイトカインの発現亢進、MMP-2 や MMP-9 の活性化が観察され、反対に Ly6clow monocyte/macrophage の浸潤が減少し、抗炎症性サイトカインである IL-10 の発現は低下していた。

これまでの実験結果が DC を除去したことによるものか否かを検証するために WT-BMDC の adoptive transfer の実験を行う。WT マウスから骨髓細胞を抽出し、10ng/ml の GM-CSF を加えた RPMI medium にて 6 日間培養、その後 Auto MACS で CD11c 陽性の DC を採取する (Int Immunol 2008;20:337-43)。DC-ablation MI 群に MI 作成後 5 日間、 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ の WT-BMDC を経静脈的に投与する。BMDC が梗塞部へ浸潤したかについては、CFSE でラベルし、確認する。予備実験の結果、免疫染色にて CFSE 陽性細胞が control MI 群と同程度梗塞部へ浸潤している所見を確認している。今後心エコーやカテ先マンメーターによる心機能の評価を行っていく。

DC による心筋リモデリング抑制機構は、DC が直接 IL-10 のような抗炎症性サイトカインを分泌して炎症を消散させている、DC が制御性 T 細胞を誘導して間接的に作用している可能性などが考えられる。IL-10KO-BMDC を実験 1 と同様の方法で DC-ablation MI 群に transfer し左室リモデリングに対する影響を精査していくことによって DC 由来の IL-10 が MI 後の創傷治癒過程における key molecule であるか否かを検証する。DC-ablation MI 群と control MI 群での CD3 陽性 T 細胞の浸潤様式の相違点を明らかにした上に、CD11c-DTR-Rag2KO マウスの骨髓を Rag2KO マウスに移植することで、骨髓由来の DC、及び T 細胞が存在しないモデルを作成し、MI 後の心機能、分子レベルでの検討を行い、T 細胞系がどのように関与しているかを検討する。

(2) T 細胞の役割

心筋組織中に存在する T 細胞サブセットを梗塞前から梗塞後まで時系列で解析した。

心筋組織中には T 細胞における T 細胞の割合が梗塞前から 30-35% と多く (脾臓や末梢血液中の T 細胞は <1%)、梗塞後も 15-20% 前後を占めていた。T 細胞は IL-17 を分泌することが知られているが梗塞部位での IL-17 の発現は day 7 でピークを迎えることが分かった。

そこで IL-17 KO マウスを用いて検討したところ野生型マウスと比べて梗塞後 day28 における左室の拡大、収縮機能低下が抑制される結果が得られた。梗塞後早期に梗塞周辺部で IL-23 の発現が高まること、梗塞巣に浸潤している単核球を IL-23 と 24 時間培養したところ IL-17、IL-21、ROR γ t (IL-17 産生 T 細胞に特異的な転写因子) の発現が選択的に上昇したことから IL-23/IL-17 axis が心筋梗塞後の遷延性心筋障害に寄与している可能性が示唆された。

野生型と IL-17 KO マウスにおける梗塞周囲組織の免疫細胞の浸潤、サイトカイン発現を時系列で比較検討する。これによって IL-17 による心筋慢性炎症の分子機序の解明を行っていきたい。特に野生型と IL-17 KO マウスで梗塞後の好中球の浸潤に差がないか否かを検討していく。

IL-17 の細胞内染色によって IL-17 の主要な産生細胞 (T 細胞以外に、Th17 細胞、CD8 細胞なども IL-17 を産生することが報告されている) を検討する。T 細胞の KO マウスに心筋梗塞を作製して梗塞後リモデリングにおける T 細胞の関与を明らかにする。

IL-17 産生細胞の活性化における IL-23 の関与を検討する。IL-23 p19 KO マウスに心筋梗塞を作製して IL-17KO マウスと梗塞後リモデリング抑制効果に差異がみられるか時系列で観察する。もし、IL-23 p19 KO マウスで梗塞後リモデリング抑制効果が観察できない場合は、IL-17 産生細胞の活性化因子として IL-1 の関与も考慮し検討していく予定である。

(3) NK 細胞の役割

心臓から単核球を抽出し、CD45high, CD11b^{low}, NK1.1 high の細胞の中で CD3^{low} 細胞を NK 細胞、CD3^{high} 細胞を NKT 細胞と同定した。その結果、梗塞後 7 日目に梗塞周辺部に集積してきた NK 細胞の数は

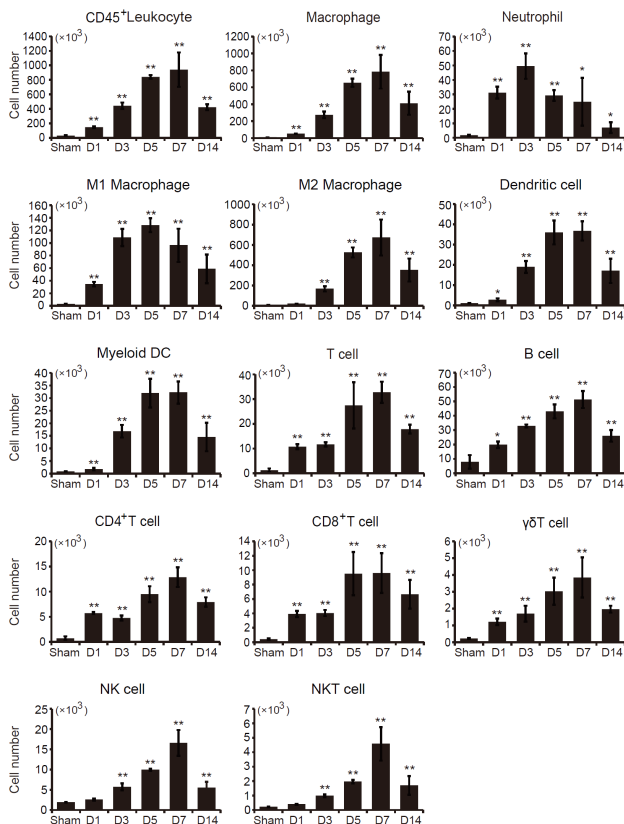
T 細胞の数に匹敵することが分かった。これまで虚血障害における NK 細胞の関与に関しては心臓に限らず他臓器でも報告はない。

NK 細胞が産生する代表的なサイトカインは IFN- γ である。梗塞周辺部における IFN- γ の発現も day 7 で著名な上昇が確認された。まずは、IFN- γ KO マウスに心筋梗塞を作製して梗塞後リモデリングにおける IFN- γ の関与を明らかにする。

IFN- γ の産生細胞はNK細胞以外にもCD8+ T細胞があり、こちらも day 7 でMI周辺部に集積していることが確認された。NKの活性化に必須なNKp46のプロモーターの下流にジフテリア毒素受容体(DTR)を組み込んだ遺伝子改変マウス(NKp46-DTR-EGFPマウス)はDTの投与によってNK細胞を選択的に除去できる(Walzer T. PNAS 2007)。NKp46-DTR-EGFPマウスは作製のフランスのグループから供与を受けた。このNK-ablationマウスにMIを作製して検討を行う。Rag-1 KOマウスのMIモデルにCD8+ T細胞を adoptive transfer する実験も並行して行いCD8+ T細胞の関与も比較検討していく。

4. 研究成果

3年間の基盤B研究を通じて、心筋梗塞後の自然免疫、獲得免疫系の細胞浸潤様式について、フローサイトメトリー法を用いて網羅的に時系列で解析して報告した(Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol. 2013;62:24-35.) この論文は、今後、心筋梗塞後の炎症や損傷治癒機転を解析する際の道標となる研究として高く評価されている。



(1) 樹状細胞の役割

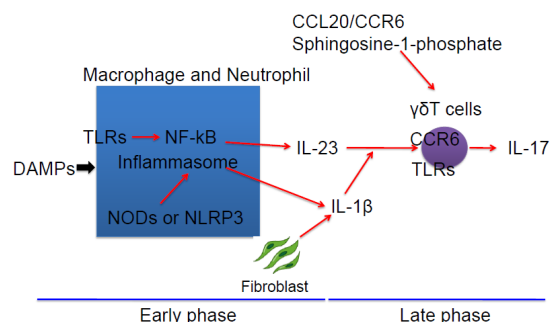
樹状細胞(Dendritic cell:DC)の心筋梗塞後

左室リモデリングにおける役割を、ジフテリア毒素(DT)によってCD11c陽性細胞すなわちDCを選択的に除去できるCD11c-DTRマウスの骨髄を放射線照射後の野生型(WT)マウスに移植した骨髄移植モデルを用いて検討した。DTを投与したDC-ablationマウスでは梗塞後心筋にDCの浸潤を認めず、左室リモデリングが増悪し梗塞後28日後の心臓収縮機能の悪化が観察された。DC-ablation MI群ではday7の梗塞部位でLy6chigh monocyte/macrophageの浸潤が増加し、IL-1、TNF、CCL2などの向炎症性サイトカインの発現亢進、MMP-2やMMP-9の活性化が観察され、反対にLy6clow monocyte/macrophageの浸潤が減少し、抗炎症性サイトカインのIL-10の発現は低下していた。DTを投与したDC-ablation MI群にWT-BMDC(Bone marrow-derived DC)の adoptive transfer の実験を行い、これらの実験結果がDCを除去したことによることを検証した(Regulatory role of dendritic cells in postinfarction healing and left ventricular remodeling. Circulation.2012;125(10):1234-45)。

(2) T細胞の役割

脳や心臓の領域で梗塞後に起こる炎症が梗塞巣の拡大に寄与することが報告されはじめ、トピックスとなっている。研究計画1では炎症過程を終焉に向かわせる機序の解明を進めたが、ここでは、梗塞後亜急性期以降活性化されて梗塞巣の拡大、非梗塞部位の線維化を介して心臓リモデリングに寄与している免疫細胞の検討を行った。申請者は、梗塞後早期に浸潤してくる好中球やマクロファージがIL-23を放出しそれがT細胞からIL-17を誘導してIL-17が梗塞の拡大を招き、心不全を増悪させることを発見した(Deleterious effect of the IL-23/IL-17A axis and T cells on left ventricular remodeling after myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2012 Oct;1(5):e004408.)

IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞が梗塞後の心臓にリクルートされ活性化される機序

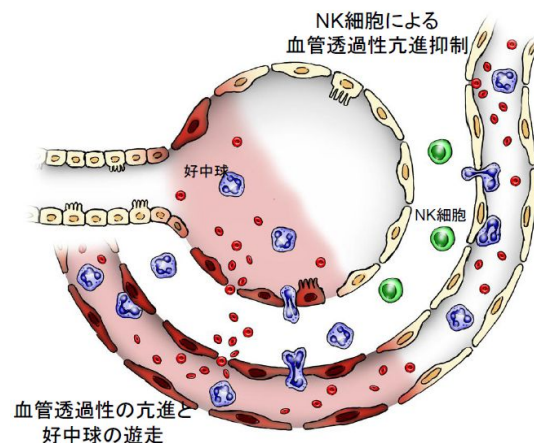


(3) NK細胞の役割

心臓から単核球を抽出し、CD45high, CD11blow, NK1.1 high の細胞の中で CD3 blow細胞をNK細胞、CD3 high 細胞をNKT細胞と同定した。その結果、梗塞後7日目に梗塞周辺部に集積してきたNK細胞の数はT細胞の数に匹敵することが分かった。これまで心不全におけるNK細胞の病態生理学的意義に関する報告はない。NKの活性化に必須なNkp46のプロモーターの下流にジフテリア毒素受容体(DTR)を組み込んだ遺伝子改変マウス(Nkp46-DTR-EGFPマウス)はジフテリア毒素DTの投与によってNK細胞を選択的に除去できる(Walzer T. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007)。Nkp46-DTR-EGFPマウスにジフテリア毒素(DT)を投与してNK細胞を除去後(NK-ablationマウス)にMIを作製して検討を行った結果、NK-ablationマウスは、心筋梗塞後急性期に高率で死亡することが分かった。心筋梗塞後急性期の死亡原因としては、不整脈による突然死、心破裂、急性心不全などが考えられたが、完全植え込み式の送信機により心電図をモニターしたがNK-ablationマウスにおいて特に不整脈がおりやすいということはなく、心臓の収縮機能もコントロールマウス(Nkp46-DTR-EGFPマウス+PBS)とNK-ablationマウスでは差がなく、死亡例において心室破裂も観察されなかったことからすべて否定的であった。注意深くマウスを観察した結果、NK-ablationマウスはコントロールマウスと比較して梗塞後の呼吸速迫状態(肺水腫)が遷延することが分かった。心筋梗塞後、左室収縮機能が低下すると肺静脈圧が上昇し肺水腫を来す。肺静脈圧が上昇した際に、肺におけるNK細胞が肺の間質への血漿成分の漏出、炎症、リンパ管へのドレナジなどを制御しており、NK細胞がないことで恒常性が崩れて呼吸不全が遷延、増悪するという仮説を立てて検証した。その結果、心筋梗塞後に異常に活発になった好中球が、肺微小循環に捕らえられて停滞し、肺の血管内皮細胞を傷害する結果、血液内の液体成分が肺内にしみ出すために低酸素血症(呼吸困難)を引き起こすこと、また肺の中に存在するNK細胞がその好中球による肺の血管内皮細胞傷害を抑制していることを発見した。その結果、肺NK細胞は、免疫反応を沈静化する抑制性サイトカインIL-10(インターロイキン10)(注3)を産生することによって、肺の血管内皮細胞のバリアー機能を維持し、血管内から肺組織への好中球の侵入を抑制していることを証明し論文報告した。(Lung natural killer cells play a major counter-regulatory role in pulmonary

vascular hyperpermeability after myocardial infarction. Circ Res. 2014 Feb 14;114(4):637-49.)

今回発見された機能を生かしたNK細胞療法は、心筋梗塞後の心不全患者の低酸素血症(呼吸困難)を改善する、新たな治療法として有望と期待される。



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4件)

1. Yan X, Hegab AE, Endo J, Anzai A, Matsushashi T, Katsumata Y, Ito K, Yamamoto T, Betsuyaku T, Shinmura K, Shen W, Vivier E, Fukuda K, Sano M. Lung natural killer cells play a major counter-regulatory role in pulmonary vascular hyperpermeability after myocardial infarction. Circ Res. 2014 Feb 14;114(4):637-49. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302625. 査読有
2. Yan X, Anzai A, Katsumata Y, Matsushashi T, Ito K, Endo J, Yamamoto T, Takeshima A, Shinmura K, Shen W, Fukuda K, Sano M. Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol. 2013;62:24-35. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.04.023. 査読有
3. Yan X, Shichita T, Katsumata Y, Matsushashi T, Ito H, Ito K, Anzai A, Endo J, Tamura Y, Kimura K, Fujita J, Shinmura K, Shen W, Yoshimura A, Fukuda K, Sano M. Deleterious effect of the IL-23/IL-17A axis and T cells on left ventricular remodeling after myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2012 Oct;1(5):e004408. doi:10.1161/JAHA.112.004408. 査読有

4. Anzai A, Anzai T, Nagai S, Maekawa Y, Naito K, Kaneko H, Sugano Y, Takahashi T, Abe H, Mochizuki S, Sano M, Yoshikawa T, Okada Y, Koyasu S, Ogawa S, Fukuda K.
Regulatory role of dendritic cells in postinfarction healing and left ventricular remodeling. *Circulation*. 2012;125(10):1234-45.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.052126. 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

1. Xiaoxiang Yan, Motoaki Sano, Takashi Shichita, Tomohiro Matsuhashi, Yoshinori Katsumata, Akihiko Yoshimura, Keiichi Fukuda. Deleterious Effect of IL-23/IL-17 Axis and T Cells in Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. American Heart Association-Scientific Sessions. Los Angeles, California, USA. 6th November, 2012 (Poster)
2. Xiaoxiang Yan, Motoaki Sano, Takashi Shichita, Tomohiro Matsuhashi, Yoshinori Katsumata, Akihiko Yoshimura, Keiichi Fukuda. IL-17 Produced from T cells Promote Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Japan. 16th March, 2012. (Young Investigator's Award for International Student Finalist Lecture)
3. Xiaoxiang Yan, Motoaki Sano, Takashi Shichita, Tomohiro Matsuhashi, Yoshinori Katsumata, Akihiko Yoshimura, Keiichi Fukuda. Deleterious Effect of IL-23/IL-17 Axis and T Cells in Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. Ifrec-Sign Winter School on Advanced Immunology, Awaji, Japan. 18th Jan. 2012.
4. Anzai A, Anzai T, Nagai S, Maekawa Y, Kaneko H, Sugano Y, Sano M, Yoshikawa T, Koyasu S, Fukuda K. Regulatory Role of Dendritic Cells in Post-Infarction Healing and Left Ventricular Remodeling. 第 28 回国際心臓研究学会日本部会 YIA session 2011 年 12 月 3 日 東京にて開催
5. Xiaoxiang Yan, Motoaki Sano, Takashi

Shichita, Tomohiro Matsuhashi, Yoshinori Katsumata, Akihiko Yoshimura, Keiichi Fukuda. Deleterious Effect of IL-23/IL-17 Axis and T Cells in Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. American Heart Association-Scientific Sessions. Orlando, Florida, USA. 15th November, 2011 (Poster)

6. Anzai A, Anzai T, Nagai S, Maekawa Y, Sano M, Yoshikawa T, Koyasu S, Ogawa S, Fukuda K. Dendritic Cell is an Immunoprotective Regulator in Post-Infarction Healing and Left Ventricular Remodeling. American Heart Association-Scientific Sessions. Orlando, Florida, USA. 15th November, 2011
7. Anzai A, Anzai T, Nagai S, Maekawa Y, Kaneko H, Sugano Y, Sano M, Yoshikawa T, Koyasu S, Fukuda K. Selective Depletion of Dendritic Cells Resulted in Deteriorated Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. 第 75 回日本循環器学会総会 2011 年 8 月 3 日 横浜にて開催

〔図書〕(計 1 件)

1. 佐野元昭 安西淳 Xiaoxiang Yan 心筋梗塞後リモデリングにおける免疫細胞の役割 心臓 2012 年 44 (12) 1480 頁-1486 頁 日本心臓財団

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cpnet.med.keio.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐野 元昭 (Motoaki Sano)
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号：30265798

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

Xiaoxiang Yan (Xiaoxiang Yan)
慶應義塾大学・医学部・大学院
研究者番号：90594979

安西 淳 (Anzai Atsushi)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：50528164