

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591434

研究課題名(和文) 膠原病におけるCD26・caveolin-1共刺激系の臨床病態的意義の解析

研究課題名(英文) Clinicopathogenic significance of CD26/caveolin-1 costimulatory pathway in collagen-vascular diseases

研究代表者

細野 治 (Hosono, Osamu)

東京大学・医科学研究所・講師

研究者番号：50190210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)患者におけるCD26・caveolin-1共刺激系の臨床的意義を末梢血T細胞と血清中可溶性CD26で解析を行った。誘導されたTh17細胞においてCD26発現は有意に上昇していた。活動期SLEではTh17細胞の増加と血清中の可溶性CD26低下を示した。CD26共刺激シグナル伝達の障害はみられなかった。可溶性CD26はマクロファージ表面のcaveolin-1、CD86の発現との関連が示唆された。血清中CD26のエピトープ発現の異なる症例を認め、そのT細胞のcaveolin-1共刺激によるシグナル伝達については変化を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Clinicopathogenic significance of T cell costimulatory pathway via caveolin-1/CD26 interaction and serum soluble CD26 in patients with rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) was examined in this study. CD26 expression on induced Th17 cells was significantly elevated. Increased Th17 cells and decreased serum level of soluble CD26 was shown in active SLE. Abnormal CD26 costimulatory signal transduction by immobilized caveolin-1-Fc and anti-CD3 monoclonal antibody had not been found in patients with RA and SLE so far. Soluble CD26 might be related with expression of caveolin-1 and CD86 on macrophages. The defective epitope on CD26 was found in some patients by using soluble CD26 measuring ELISA. However, caveolin-1 co-stimulation was not altered in those patients.

研究分野：医歯薬学

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：CD26 膠原病 共刺激 Caveolin-1

1. 研究開始当初の背景

自己免疫や慢性炎症が関与する関節リウマチ (RA) や全身性エリテマトーデス (SLE) などの膠原病の治療は、抗リウマチ薬、副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤、さらに最近では抗 TNF 抗体、抗 IL-6 受容体抗体、抗 CD20 抗体などの生物学的製剤を免疫病態に応じて用いることにより治療成績の向上がみられている。しかし日和見感染症などの合併の問題も残されている。膠原病治療の最終的な目標は生体の感染防御反応を妨げることなく異常な免疫反応を特異的に制御することにある。申請者らがこれまでの研究で発見し確立した新たな T 細胞共刺激分子 CD26 は CD28・B7 系とは独立した経路でメモリー抗原特異的 T 細胞活性化をもたらす共刺激系であるため、日和見感染症などの免疫不全状態を避けつつ T 細胞の異常活性化状態をコントロールしうる標的分子と考える。膠原病の免疫病態を T 細胞表面および可溶性の CD26 分子と caveolin-1 やその他の CD26 結合分子との相互作用の面から解析し、新たな治療法の開発を目指した研究を行う。

CD26 は 110kDa の膜蛋白であり、ヒトリンパ球の活性化や増殖の過程で重要な役割を果たしている細胞表面分子の 1 つである。CD26 分子の主な特徴は、(1) T 細胞の共刺激分子であり、(2) 細胞外ドメインに dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) 酵素活性を有し、(3) アデノシンデアミナーゼ (ADA) の結合蛋白である。メモリー CD4 陽性 T 細胞は CD45RO 分子とともに CD26 分子を選択的に発現する。CD26 強陽性 T 細胞は関節リウマチ (RA) の炎症局所で増加し、*in vitro* でも血管内皮細胞間を非常に遊走しやすく炎症反応や生体防御反応の鍵になるサブセットである。さらに CD26 はその DPPIV 酵素活性により RANTES (CCL5) や SDF-1 (CXCL12) などのケモカインの機能発現を制御して、炎症や免疫応答に深く関与している。また RANTES や SDF-1 はヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染阻害因子としても知られ、HIV 感染症では感染早期から CD26 陽性 T 細胞が選択的に減少しており、CD26 が HIV 感染症の病態にも関与していることが示唆されている。

研究代表者が所属していた研究室の森本らは、ヒト CD26 単クローン抗体の開発、CD26cDNA の単離を世界に先駆けて行い、CD26 の構造、及び様々な機能を確立してきた。特に CD26 及び DPPIV 酵素の T 細胞活性化への役割 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993; 90:4586, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994; 91:3082) ADA が CD26 の結合蛋白であること (Science 1993; 261: 466) RANTES 等のケモカインが DPPIV 酵素の基質であること (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998; 95: 6331) さらには CD26 の internalization に関与するその結合蛋白として M6P/IGF1IR の同定 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000; 97:

8439) クロスリンクで CD26 がラフトに集まり、CD45RO と相互作用を行う (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001; 98:12138) こと、臍帯血 T 細胞では CD26 はラフトに動員されず、ラフト外で CD45RA と会合する (Blood 2004; 103:1002) ことも明らかにしてきた。可溶性 CD26 がメモリー抗原とともに抗原提示細胞 (APC) に取り込まれ、代表的な共刺激分子 CD28 のリガンドである CD86 の発現を亢進させることを申請者らは明らかにした (J Immunol. 2001; 167:6745)。さらに APC 上の CD86 発現上昇のため CD26 と caveolin-1 との結合を必要とし、caveolin-1 の 82-101 番目のアミノ酸残基が CD26 の DPPIV 酵素活性中心との結合に関与することを明らかにした (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101:14186)。さらに、申請者は CD26 によって APC 内に惹起される caveolin-1 下流のシグナル伝達機構を探索し、CD26 刺激により caveolin-1 がリン酸化、Tollip と IRAK-1 が解離し IRAK-1 のリン酸化から NF- κ B が活性化して CD86 の発現増強をもたらされることを明らかにした (Mol Cell Biol. 2005; 25:7743)。従来、CD26 と T 細胞受容体 (TCR) との共刺激は CD26 抗体によってのみ認められており、CD26 の共刺激リガンドは不明であった。そこで申請者らが同定した CD26 結合タンパク caveolin-1 が CD26 の共刺激リガンドとして TCR の共刺激をもたらすかを明らかにするため、caveolin-1 と免疫グロブリン G 定常領域との融合タンパク (caveolin-1-Ig) を作成し、共刺激リガンドである可能性を検討した。その結果、caveolin-1 が T 細胞上の CD26 と結合し、CD26 の細胞質内ドメインに結合する CARMA1 を scaffolding protein として刺激シグナルの伝達が行われ、T 細胞の増殖や IL-2 産生が惹起されることを見いだした (J Biol Chem. 2007; 282:10117)。これら一連の研究結果から、これまで明らかでなかった CD26 の共刺激リガンドの性状を明らかにできた。

このように研究代表者らは CD26 の機能と構造の研究では世界の先端を歩み、これまで CD26 の DPPIV 酵素活性による RANTES、SDF-1 の機能発現を解析し (Int Immunol. 1999; 11(3):417、FEBS Lett. 1998; 431:236) さらには SLE、HIV 感染者における可溶性 CD26 の意義 (J Rheumatol. 2002; 29:1858、Clin Immunol. 1999; 91:283) RA における関節局所への T 細胞の浸潤に関わる分子を明らかにし (Arthritis Rheum. 2001; 44:296、J Rheumatol. 2002; 29:1124) RA の滑膜炎部位に集簇するリンパ球が CD26 を強く発現し、胚中心を形成する APC や増殖滑膜細胞、増生血管内皮細胞に caveolin-1 が強く発現していることを示し (Modern Rheumatol. 2006; 16:3) 国内外の CD26 の基礎的、臨床免疫学的研究の先駆的役割を果たしてきた。近年、膠原病などの炎症性免疫疾患の病態に

Th1, Th2 に加えて制御性 T 細胞 (Treg), Th17 といった機能性 T 細胞サブセットの関与が示されており、これらエフェクター T 細胞における CD26 分子の発現、さらに caveolin-1 やその他の CD26 結合分子との相互作用による機能発現を明らかにすることにより、これまでの研究成果をさらに発展させ、膠原病の免疫病態の解析に結びつけることができると考えられた。

CD26 強陽性 T 細胞は、炎症部位に最も遊走しやすく、関節リウマチなどの炎症局所での集積が報告され、炎症のエフェクター T 細胞といわれている。またメモリー CD4 陽性 T 細胞は CD26 分子を選択的に発現しており、CD26 陽性 T 細胞機能を制御することで RA や SLE などの膠原病の選択的治療が可能と思われる。近年、機能性 T 細胞サブセットとして Th1/Th2 に加えて Th17 や Treg が膠原病などの炎症性免疫疾患の病態に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。Th17 を含め機能性 T 細胞サブセットにおける CD26 の発現と機能、臨床病態との関連を解析することは、より特異的で有効な治療法の開発につながる事が予想される。また T 細胞表面の CD26 のみならず、SLE、RA、HIV 感染症での血清中の可溶性 CD26 のレベルは各疾患の免疫病態と密接な関連があり、sCD26 が抗原特異的 T 細胞応答を増強することは *in vivo* における特異免疫の増強に応用でき、その機能発現には DPPIV 活性が関与していることから膠原病の臨床病態との関連を明らかにすることにより治療応用の可能性がある。さらに SLE や RA 患者において HIV 感染症を合併した場合、CD4 陽性細胞が減少する前に CD26 陽性 T 細胞が選択的に減少し臨床的改善がみられるとの報告がある。HIV-1 Tat は DPPIV 活性を抑制し、HIV gp120 は ADA と CD26 の結合を阻害、HIV gp41 は caveolin-1 と結合することが報告されており CD26 とその結合分子は HIV 感染症における免疫病態に密接に関与し、膠原病の新たな治療法に結びつく可能性がある。CD26 と caveolin-1 の相互作用については我々がはじめて報告しており、その臨床免疫学的な病態における意義を膠原病において検討することは本研究の学術的な特色の一つであり、独創的かつ先駆的といえる。近年、RA の治療において抗 TNF- 抗体や抗 IL-6 受容体抗体、さらには共刺激系の CD28・B7 系をブロックする CTLA-4 融合蛋白質などの生物学的製剤の有効性が示されているが、今後これらの治療法に抵抗性を示す症例においては CD26 および caveolin-1 の相互作用が治療の標的となることが予想され、本研究の結果はこれら疾患の新規治療法開発という面からの意義も大きいといえる。

2. 研究の目的

CD26 分子はヒト CD4 陽性メモリー T 細胞

に選択的に強発現し、APC 上の caveolin-1 を介した T 細胞の増殖や炎症性サイトカインの産生に深く関わっている。予備データでは CTLA-4-Ig や CD86 抗体と同様に、caveolin-1-Ig が抗原特異的免疫応答を抑制し CD26 と caveolin-1 の阻害が治療標的になりうる事が示されている。炎症反応や病変への遊走に重要な役割をもつ T 細胞上の CD26 分子の発現と T 細胞のエフェクター機能との関係を明らかにし、さらに研究代表者らが発見した新たな共刺激リガンド caveolin-1 やその他の CD26 結合分子との関連について、これまで研究代表者が免疫異常の解析をすすめてきた RA、SLE を中心とした膠原病において解析する。それにより臨床病態の意義の解明と新たな治療法開発を目指す。

(1) 機能性 T 細胞サブセットにおける CD26 分子の発現と機能の解析

(2) 膠原病における CD26 と caveolin-1 の相互作用および臨床病態の解析

(3) 膠原病における CD26 / DPPIV の機能調節とその臨床的意義の解析

3. 研究の方法

研究目的を達成するために以下の全体構想・到達目標を設定した。膠原病として RA と SLE を中心に研究を進め、特異な知見を得た場合には他の膠原病患者や関節液などの検討を行い、膠原病の免疫病態における CD26 の意義を明らかにする。研究の具体的方法については、これまで研究代表者が発表した論文に記載されたものを用いた。

膠原病患者の臨床検体はインフォームドコンセントを得たうえで、医科学研究所附属病院や井上病院 (群馬県) に通院あるいは入院中の患者より得た。また健康人の末梢血はボランティアから同様の手続きのもとに準備した。

(1) 機能性 T 細胞サブセットにおける CD26 分子の発現と機能の解析

CD26 は Th1 のマーカーとされ RA の滑膜浸潤 T 細胞にも高発現し病態形成に重要な役割を果たしている (Mod Rheumatol. 2006;16:3)。しかし、末梢血 T 細胞の CD26 発現は 2 峰性を示しており、Th1 細胞以外の Th2, Treg, Th17 細胞における CD26 の発現と臨床病態との関連性はこれまで十分に検討されていない。最近、他の研究者によりヒトのナイーブ CD4+T 細胞が IL-21+TGF-、central memory CD4+T 細胞が IL-1 +IL-6 により Th17 細胞に分化させうることが報告 (Nature 2008;454:350) され、このことを検証するとともに誘導された Th17 細胞における CD26 発現をフローサイトメトリーにより検討した。Th1, Th2, Treg 細胞における CD26 の発現をフローサイトメトリーにて解析し、さらに CD26 の発現が異なる細胞群については、細胞質内の各種サイトカインを染色してフローサイトメトリー

でサイトカイン産生を検討し、さらに各リンパ球分画を採取して抗 CD28 抗体や Caveolin-1-Fc を用いた共刺激系における T 細胞反応性を検討した。これらの健康人における基礎的な研究をもとに、膠原病患者 T 細胞における各機能性 T 細胞サブセットの CD26 発現を検討した。

(2) 膠原病における CD26 と caveolin-1 の相互作用および臨床病態の解析

[1] caveolin-1 刺激によって誘導される CD26 共刺激シグナルの検討: 健康人 T 細胞では CD26 抗体でクロスリンクすると、CD26 は CARMA1 とともにラフトに動員され、cCbl, ZAP-70 などのチロシンリン酸化を誘導するが、CARMA1 が CD26 由来 T 細胞共刺激に重要な役割を果たしていることを報告した (J Biol Chem. 2007;282:10117)。そこで、まず RA および SLE のリンパ球での CD26 共刺激能を CD26 に代えて caveolin-1-Fc 融合蛋白を用いて、T 細胞増殖能、サイトカイン産生能、シグナル伝達分子のリン酸化について検討する。CD26 共刺激シグナル伝達の障害を認めた症例では、CD26 抗体、CD28 抗体を用いて再検討を進めた。

また上記疾患における CD26 のラフトへの動員を共焦点レーザー顕微鏡などで解析し、その共刺激能との関連を検討した。

[2] 抗原提示細胞における可溶性 CD26 と caveolin-1 の相互作用の検討: 抗原刺激を受けたマクロファージの表面に caveolin-1 が露出することが明らかにされ、露出した caveolin-1 と CD26 の相互作用により caveolin-1 はリン酸化され、Tollip と IRAK の解離後に IRAK のリン酸化、NF B の活性化が生じ、マクロファージ上の CD86 の発現が増強する (Mol Cell Biol. 2005;25:7743)。今回はマクロファージの抗原刺激として、これまで通り、破傷風トキソイドあるいは PPD を用いた。RA や SLE においてマクロファージ表面への caveolin-1 の露出と CD86 の発現をフローサイトメトリーにより解析し、さらにマクロファージを溶解しその CD26 分子と DPPiV 活性を我々が確立した ELISA 法により測定し、血清中の可溶性 CD26 や臨床病態との関連を検討した。caveolin-1 や CD86 の発現増強を認めた症例では caveolin-1, IRAK のリン酸化を免疫沈降法、ウェスタンブロット法にて検討した。

(3) 膠原病における CD26 / DPPiV の機能調節とその臨床的意義の解析

[1] CD26 の機能に影響を与える分子の探索とその臨床的意義の検討: CD26 の DPPiV 活性がケモカインの機能や T 細胞活性化に影響を及ぼすことを報告してきたが、抗 CD26 抗体、可溶性 caveolin-1 については十分な検討がなされていない。そこでリコンビナント sCD26 を固相化し患者血清を反応させ、それぞれ抗ヒト免疫グロブリン抗体、抗

caveolin-1 抗体を用いて検出する ELISA 法を確立する。

[2] 可溶性 CD26 産生調節機序と臨床的意義の検討: これまでの研究から可溶性 CD26 は主にリンパ球由来と考え、膠原病患者における様々なリンパ球刺激による可溶性 CD26 産生を検討した。可溶性 CD26 の測定はこれまで報告してきた ELISA 法を用いたが、今回は CD26 の異なるエピトープを認識する二次抗体を用いた測定系を新たに樹立し、検討に用いた。

4. 研究成果

自己免疫や慢性炎症が関与する関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病の治療の最終的な目標は生体の感染防御反応を妨げることなく異常な免疫反応を特異的に制御することにある。炎症反応や病変への遊走に重要な役割をもつ T 細胞上の CD26 分子の発現と T 細胞のエフェクター機能との関係を明らかにし、さらに新たな共刺激リガンド caveolin-1 やその他の CD26 結合分子との関連について解析した。

(1) 機能性 T 細胞サブセットにおける CD26 分子の発現と機能の解析

Th1, Th2, Treg, Th17 における CD26 分子の発現と臨床病態との関連性、CD26 発現状態と T 細胞機能について検討した。ヒトのナイーブ CD4+T 細胞が IL-21+TGF- β 、central memory CD4+T 細胞が IL-1 +IL-6 により Th17 細胞に分化させることの検証を健康人において行った。CD26 共刺激による IL-17 産生は CD28 共刺激より高いという結果を得ており、このことから CD26 陽性 T 細胞は IL-17 産生を中心とするサブセットであることが推測された。さらに誘導された Th17 細胞において CD26 発現は有意に上昇していた。活動期 SLE では Th17 細胞が増加するが、血清中の可溶性 CD26 は低下を示した。活動性 SLE 患者 T 細胞サブセットにおける CD26 の発現低下を認め、血清可溶性 CD26 との関連性を認めた。

(2) 膠原病における CD26 と caveolin-1 の相互作用および臨床病態の解析

RA および SLE 患者の細胞について以下の検討を行い、その臨床病態との関連性を検討した。

[1] T 細胞における caveolin-1 刺激による CD26 共刺激シグナルの検討

RA、SLE の末梢血から分離したリンパ球を固相化した Caveolin-1-Fc と抗 CD3 抗体で刺激をし、caveolin-1 による CD26 共刺激シグナル伝達異常が存在するかどうかを検討した。これまで検討できた RA、SLE 患者リンパ球では CD26 共刺激シグナル伝達の障害は認められなかった。

[2] 抗原提示細胞における可溶性 CD26 と

caveolin-1 の相互作用の検討

SLE では抗原提示細胞異常の報告(Science 2001;294:1540,Rheumatology 2008;47:1335)もあることから、当システムにおいても機能異常を明らかにできる可能性がある。マクロファージを患者末梢血より分離し、破傷風トキソイドあるいは PPD にて刺激し、表面への caveolin-1 の露出と CD86 の発現をフローサイトメトリーにより解析し、血清中の可溶性 CD26 の測定を行い両者の関連を検討した。SLE、RA 患者血清中の可溶性 CD26 と CD86、caveolin-1 の発現には相関がみられた。

(3) 膠原病における CD26 / DPPIV の機能調節とその臨床的意義の解析

[1] CD26 の DPPIV 活性に影響を与える分子の探索とその臨床的意義の検討

これまでに CD26 分子とその DPPIV 活性を同時に測定し、CD26 蛋白あたりの比活性をけんとうしたが、HIV 感染症では HIV-1RNA が高値の場合には比活性が低下することが示され、HIV-Tat が CD26 に結合し DPPIV 活性を抑制することも示され、免疫異常との関連性が指摘されてきた。さらに臨床では DPPIV 阻害薬が糖尿病の治療薬として臨床応用されているが、抗 HIV 薬により HIV-1 RNA が抑制されると耐糖能が悪化する例も認められる。抗 CD26 抗体の検出を固相化した CD26 を用いた ELISA でスクリーニングを行い、陽性となった症例ではウエスタンブロット法にて CD26 との結合を確認したが、これまでのところでは検出されなかった。

[2] 可溶性 CD26 産生調節機序と臨床的意義の検討

活動期 SLE では特に血清中の可溶性 CD26 が低く、活動性とは逆比例することを報告した(J Rheumatol. 2002;29:1858)。活動期の膠原病 T 細胞ではアポトーシスを生じづらく血中への CD26 放出が減るといふ仮説が考えられてきた。健常人の末梢血リンパ球を PHA などの非特異的なマイトージェンで刺激した際の培養上清中には、ELISA で測定可能な可溶性 CD26 が認められた。また、caveolin-1 を用いた共刺激では可溶性 CD26 産生の検討はできなかった。培養上清中の可溶性 CD26 の検出感度を向上させた ELISA の開発が必要と考えられた。

血清中の可溶性 CD26 測定に用いている ELISA の 2 次抗体を、認識するエピトープの異なる抗体にて測定すると、片方で低値を示す症例を認めた。これらの症例での caveolin-1 によるシグナル伝達については変化を認めなかった。

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 3 件)

1) Aoe K, Amaty VJ, Fujimoto N, Ohnuma K, Hosono O, Hiraki A, Fujii M, Yamada T, Dang NH, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T, Morimoto C. CD26 overexpression is associated with prolonged survival and enhanced chemosensitivity in malignant pleural mesothelioma. Clin Cancer Res. 2012; 18(5):1447-1456.

2) Kondo S, Iwata S, Yamada T, Inoue Y, Ichihara H, Kichikawa Y, Katayose T, Souta-Kuribara A, Yamazaki H, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Hayashi Y, Sakamoto M, Kamiya K, Dang NH, Morimoto C. Impact of the integrin signaling adaptor protein NEDD9 on prognosis and metastatic behavior of human lung cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(22):6326-38.

3) Ohnuma K, Saito T, Hatano R, Hosono O, Iwata S, Dang NH, Ninomiya H, Morimoto C. Comparison of Two Commercial ELISAs against an In-House ELISA for Measuring Soluble CD26 in Human Serum. J Clin Lab Anal. 2014 Mar 28; 00:1-6,2014. doi: 10.1002/jcla.21736. [Epub ahead of print]

[学会発表](計 3 件)

1) Otsuki N, Iwata S, Kumagai E, Yamada T, Katayose T, Kichikawa Y, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C. A New Derivative of Roxithromycin Modulates Immunological Responses and Ameliorates Collagen-induced Arthritis. American College of Rheumatology 2011 Annual Scientific Meeting. In Chicago, USA. November, 2011.

2) Iwata S, Katayose T, Kichikawa Y, Ichihara H, Kawasaki H, Hosono O, Tanaka H, Morimoto C. Gene Targeting of an Integrin-Mediated Signaling Adaptor Molecule, Crk-Associated Substrate Lymphocyte Type Reduced the Severity of Collagen-Induced Arthritis. Its Possible Involvement in the Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology 2011 Annual Scientific Meeting. In Washington, DC., USA. November, 2012.

3) 細野治、上原昌晃、松宮遼、吉川賢忠、小林浩、鈴木幸男、田中廣壽：多臓器障害および多彩な免疫異常を呈した IgG4 関連疾患の 1 例。第 24 回日本リウマチ学会関東支部学術集会 東京、平成 25 年 12 月 7 日。

[図書](計 0 件)

[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

細野 治 (Hosono, Osamu)
東京大学・医科学研究所・講師
研究者番号：50190210