

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591439

研究課題名(和文)自己抗原をプロテオミクスで同定しRAの診断、病態解明、治療に展開する横断的研究

研究課題名(英文) Investigation of autoantigens in patients with rheumatoid arthritis through proteomic analysis: exploration from diagnosis, pathogenesis to therapy

研究代表者

川上 純 (Kawakami, Atsushi)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：90325639

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)：血清のイムノコンプレキソーム解析で、TSP-1とPF-4がRA特異的的自己抗原である可能性が示され、前者の関連がより強いと考えられた。RA滑膜組織ではTSP-1の強い発現を認め、培養滑膜細胞はTSP-1を産生し、TGF-beta1は翻訳レベルで増強した。抗リウマチ治療が奏効したRA患者では、血漿TSP-1とTGF-beta1が有意に減少し、これらが奏効しなかったRA患者では、有意な減少は認めなかった。RA滑膜組織の炎症性ニッチで産生されるTGF-beta1が滑膜細胞に作用し、TSP-1の発現増強が誘導され、これが免疫系を感作し、抗TSP-1抗体が産生されると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Serum immune complexome analysis has found that TSP-1 and PF-4 are candidate autoantigens in RA. Especially, TSP-1 was considered as more useful than PF-4 in terms of detection sensitivity. In fact, prominent expression of TSP-1 was found in RA synovial tissues. TSP-1 was spontaneously produced in RA synovial cells and TGF-beta1 significantly stimulated the synthesis of TSP-1 at transcriptional level. A clear reduction of plasma TSP-1 and TGF-beta1 was found in RA patients successfully treated by disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), however, the above change was not determined in RA patients. DMARDs did not improve the clinical disease activity. It has been reported that the inflammatory niche of rheumatoid synovial tissues contain high TGF-beta1. We suspect that TGF-beta1 acts on synovial cells to produce TSP-1, and furthermore, the augmented production of TSP-1 may stimulate the autoantibody production toward TSP-1 in patients with RA.

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：リウマチ学

1. 研究開始当初の背景

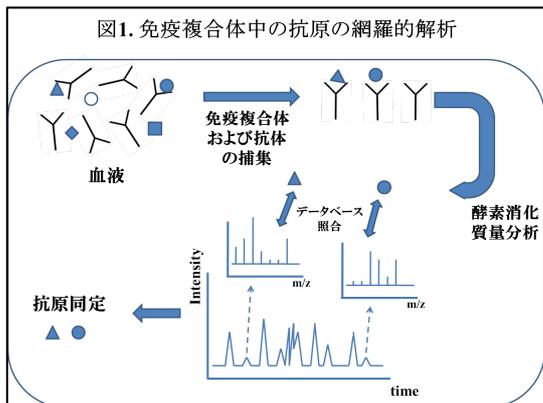
関節リウマチ (RA) は代表的な自己免疫疾患であり、リウマトイド因子 (以下:RF) と抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (以下:ACPA) は RA の疾患標識自己抗体であるが、RA 特異的な自己抗原を認識しているか否かは不明である。生物学的製剤は RA の治療に大変革をもたらしたがこれらの作用点は免疫学的には非特異的であり、次世代の RA 新規治療薬の開発には RA 特異的な免疫応答の同定が急務と考えられる。免疫複合体 (以下:IC) は自己抗原特異的に産生された自己抗体と自己抗原から形成され、個体の自己抗原に対する免疫応答を鋭敏に反映する。しかしながら、この IC の解析から RA の自己抗原を同定し、かつ、それらと RA の病態を関連解析する研究は皆無に近い。私たちは独自に開発した IC を主眼においたプロテオミクス手法を用いて、RA の自己抗原の同定を試みる研究計画を立案した。

2. 研究の目的

IC を網羅的に解析するプロテオミクス手法 (以下:イムノコンプレキソーム解析) を用いて、RA 血清中に特異的に認められる IC を同定し、RA 特異的自己抗原の検出を試みた。
上記で同定された自己抗原の RA に対する病的意義を解析した。

3. 研究の方法

イムノコンプレキソーム解析による RA 特異的自己抗原と IC の解析
イムノコンプレキソーム解析による自己抗原の同定法を図 1 に示す。今回は RA 血清、また、コントロールしては健康人血清と変形性関節症 (OA) 血清を用いた。



同定された RA 自己抗原の病的意義の解析

今回は、RA 滑膜組織、また、コントロールとして OA 滑膜組織における自己抗原の発現の検討 (免疫組織染色し、WinROOF ソフトウェアを用いて定量化した)、培養滑膜細胞における自己抗原の発現とその制御 (RT-PCR、ELISA、マルチサスペンションアレイ、スクラッチアッセイ)、RA 治療経過 (臨床的疾患活動性、

関節エコー指標) と自己抗原および関連分子の発現動態の評価の手法で解析した。

4. 研究成果

血清を用いた RA 特異的自己抗原の同定

晩期 RA、OA、健康人の血清のイムノコンプレキソーム解析の結果を表 1 と図 2 に示した。Thrombospondin-1 (TSP-1) と Platelet factor 4 (PF-4) が RA 特異的自己抗原である可能性が示された。晩期 RA の結果は、抗リウマチ薬や合併症による修飾が考えられる。そこで、抗リウマチ治療薬ナイーブの早期 RA と非 RA リウマチ性疾患 (疾患コントロール) の血清で検証を行った。その結果を表 2 に示す。表 2 に示すように、TSP-1 がよりよい指標であることが示され、この TSP-1 を含有する免疫複合体は、シェーグレン症候群 (SS) や全身性エリテマトーデス (SLE) の血清中には検出されなかった。また、この免疫複合体は、RF と ACPA が陰性の未治療早期 RA にも検出された。以上の結果より、以下の解析は TSP-1 に関して行った。

TSP-1 の滑膜組織における発現の検討
抗 TSP-1 抗体を用いた免疫染色で、滑膜組織での TSP-1 の発現を検討した。図 3 に示すように、OA 滑膜組織をコントロールとして、RA 滑膜組織には TSP-1 の強い発現を認めた。

滑膜細胞における TSP-1 発現の検討
RA 滑膜組織から単離培養した滑膜細胞を用いて評価した。図 4 に示すように、ELISA と real-time RT-PCR で解析した。滑膜細胞は恒常的に TSP-1 を産生したが、図 4 に示したサイトカインの範囲では、mRNA レベルでは TGF- β 1 と IL-1 β が TSP-1 発現を誘導した。蛋白レベルでは TGF- β 1 のみ TSP-1 の産生を有意に増強した。以上の結果より、TGF- β 1 は TSP-1 の産生を増強するサイトカインであることが示唆された。

RA 治療経過における評価

以上の 1.-3. の結果より TSP-1 は RA のバイオマーカーになりうる可能性が示唆され、RA の治療経過における変動を評価した。対象は抗リウマチ治療が奏効した 9 症例で、図 5 に示すように臨床的疾患活動性 (DAS28-CRP) と関節エコーでの活動性 (パワー Doppler 指数) が有意に低下を示した症例を抽出した。これら 9 症例では、血中レベルでの TSP-1、TGF- β 1、IL-6、VEGF は有意な低下を認めた (図 6) (IL-6 と VEGF は RA の活動性を評価し得る血中マーカーとして選択した)。一方、抗リウマチ治療が奏効しなかった 7 症例では、TSP-1、TGF- β 1、IL-6、VEGF は有意な反応は認めなかった。TSP-1 の

滑膜細胞への直接作用を検討したが、TSP-1 刺激滑膜細胞の培養上清を用いたマルチサスペンションアレイ (抗体アレイ) とこれら細胞の遊走能を検討するスクラッチアッセイでは、TSP-1 の直接作用は認めなかった。

結果の解釈

RA の滑膜組織における TGF- β 1 の強い発現は報告されている。すなわち、RA 滑膜組織の炎症性ニッチで産生される TGF- β 1 が滑膜細胞に作用し、TSP-1 の発現増強が誘導され、これが免疫系を感作し、抗 TSP-1 抗体が産生されると考えられた。今回の検討範囲では、TSP-1 の滑膜細胞に対する直接作用については明らかにはできなかった。しかしながら、TSP-1 には T 細胞への活性化作用が報告されている。今後は滑膜細胞での TSP-1 の受容体の発現や手法を変えての研究を遂行する予定である。現時点においても、TSP-1 は RA のバイオマーカーとして魅力的であるが、滑膜細胞への TSP-1 の直接的な作用が立証できれば、RA における TSP-1 の重要性がより強く証明できると考えられる。

表1. 晩期RAの解析結果

Protein	RA (n = 21)		OA (n = 8)		Healthy (n = 13)	
	Frequency / Peptide					
Platelet factor 4	10 / 1	0	0	0	0	0
Platelet factor 4 variant	3 / 1	0	0	0	0	0
Complement C1q subcomponent subunit A				5 / 1-2		2 / 1
Complement C1q subcomponent subunit C				12 / 2-7		11 / 2-3
Complement component 3				11 / 2-3		6 / 1-2
Complement C1-A				6 / 1-2		
Complement component 4B preproprotein						
Thrombospondin-1	17 / 1-5	0	0	0	0	0
Complement factor H				2 / 1		
Sensitivity (81.0%)						
Complement protein Phosvitin				12 / 4-5		12 / 2-3
Prothrombin (fragment)				12 / 2-3		
Platelet factor 4				0		0
Platelet factor 4 variant				0		0
Adhesion protein						
Isiorm 1 of Fibronectin				11 / 3-12		
Vibronectin				11 / 1-3		
Isiorm B of Fibulin-1				5 / 1		
Others						
Thrombospondin-1				0		
Hindin-rich glycoprotein				13 / 1-6		
Isiorm HMV of Kallistogen				12 / 2-4		
Positive nuclear-cytoplasmic protein albumin				7 / 4-10		
Galactin-3-binding protein				7 / 1-3		
Vitamin E-dependent protein S				1 / 1		
Rheumatoid factor RF-E19 (fragment)				1 / 1		
Rheumatoid factor D4 light chain (fragment)				1 / 1		
V10 protein (fragment)				1 / 1		
Anti-fibrin binding protein (fragment)				1 / 1		

図2.

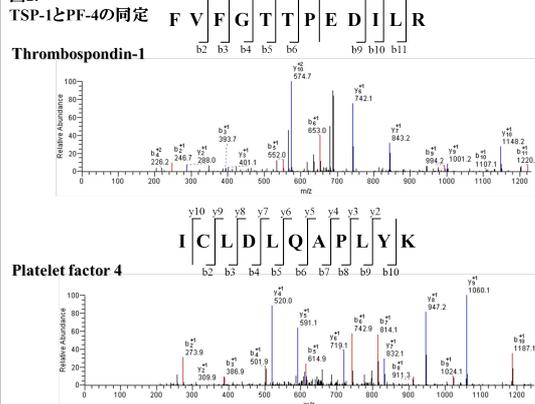


表2. 早期RA、シェーグレン症候群 (SS)、全身性エリテマトーデス (SLE) および健康人における CIC-associated TSP-1およびCIC-associated PF-4の陽性率

	DMARDsナイドブ 早期RA (N = 40)		SS (N = 16)	SLE (N = 14)	Control (N = 11)
	RF / ACPA陽性 (N = 25) (罹病 0.25 - 12 m)	RF / ACPA陰性 (N = 15) (罹病 1 - 6 m)			
TSP-1 positive	14	8	0	0	0
PF-4 positive	3	0	0	0	0

図3. 滑膜組織におけるTSP-1発現の検討

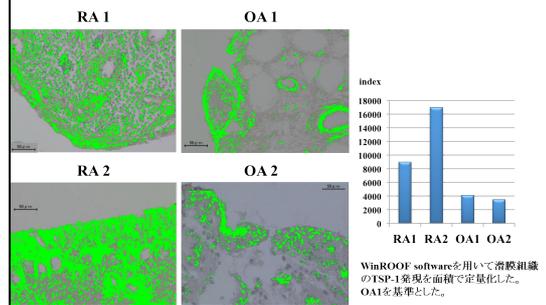


図4. 滑膜細胞からのTSP-1産生の評価

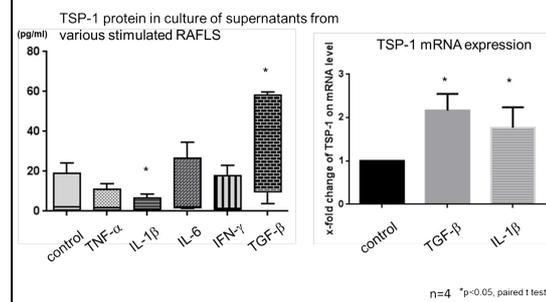
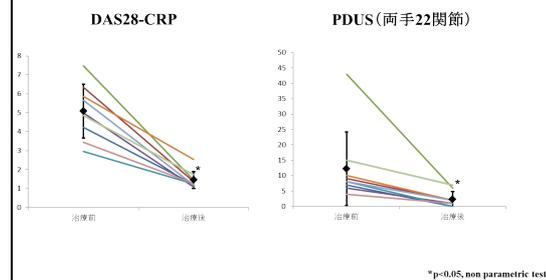
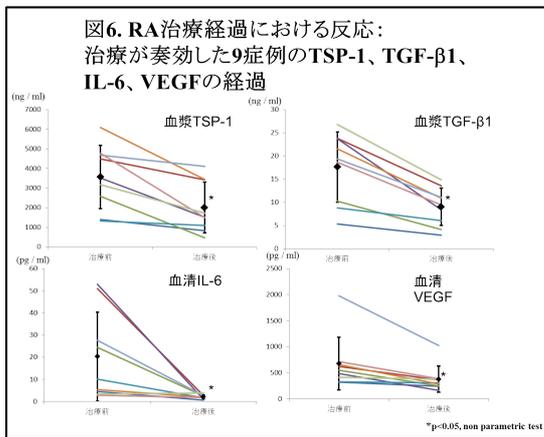


図5. RA治療経過における反応: 治療が奏効した9症例の臨床経過





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)

1. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Nishino A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar 22. 【査読 有】
2. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):562-9. 【査読 有】
3. Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan;23(1):36-43. 【査読 有】
4. 玉井 慎美, 川上 純. 【リウマチ・膠原病における重要臓器障害と難治性病態-病態と治療の進歩】トピックス 重要な臓器障害 骨・関節 病態と治療の進歩. *日本内科学会雑誌*. 102 (10): 2600-2606, 2013. 【査読 無】
5. 川尻 真也, 鈴木 貴久, 中島 好一, 寶來 吉朗, 岩本 直樹, 一瀬 邦弘, 中村 英樹, 川上 純, 玉井 慎美, 折口 智樹, 有馬 和彦, 青柳 潔. 関節リウマチ患者における抗リウマチ薬治療による関節超音波パワードラスコアと血管新生因子血清濃度の改善. *九州リウマチ*. 33 (2): 74-80, 2013. 【査読 有】
6. 川尻 真也, 鈴木 貴久, 中島 好一, 寶來 吉朗, 岩本 直樹, 一瀬 邦弘, 中村 英樹, 川上 純, 玉井 慎美, 折口 智樹, 有馬 和彦, 青柳 潔. 関節リウマチ患者におけるエタネルセプト治療による関節超音波所見の改善. *九州リウマチ*. 33(1): 15-21, 2013. 【査読 有】
7. 岩本 直樹, 川上 純. 【早期関節リウマチ治療を考える】血清学的因子、炎症・バイオマーカーによる早期診断の可能性. *Progress in Medicine*. 33 (9): 1905-1908, 2013. 【査読 無】
8. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. *Modern Rheumatology*. 22, 654-658, 2012. 【査読 有】
9. Okada A, Yamasaki S, Koga T, Kawashiri SY, Tamai M, Origuchi T, Nakamura H, Eguchi K, Kawakami A. Adipogenesis of the mesenchymal stromal cells and bone oedema in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3):332-7. 【査読 有】
10. Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N. Serum immune complex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1916-7. 【査読 有】
11. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol*. 2012 Jun;22(3):346-52. 【査読 有】
12. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with

very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. Mod Rheumatol. 2012 Apr;22(2):195-201. 【査読 有】

13. Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T, Shindo H, Eguchi K, Kawakami A. Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells. Clin Exp Rheumatol. 2011 Nov-Dec;29(6):906-12. 【査読 有】
14. Koga T, Okada A, Kawashiri SY, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. Clin Exp Rheumatol. 2011 Sep-Oct;29(5):811-5. 【査読 有】
15. Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4+CD25(high)CD127(low/-) Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2011 Dec;38(12):2517-21. 【査読 有】
16. Ohyama K, Ueki Y, Kawakami A, Kishikawa N, Tamai M, Osaki M, Kamihira S, Nakashima K, Kuroda N. Immune complexome analysis of serum and its application in screening for immune complex antigens in rheumatoid arthritis. Clin Chem. 2011 Jun;57(6):905-9. 【査読 有】

〔学会発表〕(計 19 件)

1. 鈴木貴久, 川尻真也, 西野文子, 高谷亜由子, 中島好一, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチ (RA) 患者におけるメトトレキサート (MTX) 投与による関節超音波画像の検討. 第 28 回日本臨床リウマチ学会. 埼玉県入間郡. 埼玉県入間郡. 2013/11/30-12/1.
2. 馬場雅子, 大山 要, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 岸川直哉, 川上 純, 黒田直敬. イムノコンプレキソーム解析による自己抗原プロファイリングに基づく自己免疫疾患へのアプローチ. 第 7 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 仙台. 2013/11/23-11/24.
3. Baba M, Ohyama K, Tamai M, Kishikawa N, Kawakami A, Kuroda N. Immune complexome analysis for identifying

immune complex antigens. 12th HUPO World Congress. Yokohama. 2013/9/14-9/18.

4. 鈴木貴久, 山崎聡士, 中島好一, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 尾崎 誠, 大山 要, 黒田直敬, 植木幸孝, 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチ滑膜組織における Thrombospondin-1(TSP-1)の重要性と調節機能の検討. 第 34 回日本炎症・再生医学会. 京都市. 2013/7/2-7/3.
5. 鈴木貴久, 山崎聡士, 中島好一, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 植木幸孝, 川上 純. 関節リウマチ (RA) 患者の滑膜における transforming growth factor β 1(TGF- β 1) による thrombospondin-1(TSP-1)産生機構の検討: TSP-1 を含む血清免疫複合体がなぜ RA 患者で認められるのか. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都市. 2013/4/18-4/20.
6. 山崎聡士, 岡田覚丈, 遠藤功二, 大岩寛, 野島崇樹, 熊谷和彦, 川上 純, 杉山 英. 脂肪分化誘導による滑膜細胞からのマトリックスメタロプロテアーゼ産生抑制. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都市. 2013/4/18-4/20.
7. 川上 純, 玉井慎美, 川尻真也, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. MRI からみた寛解基準の意義. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都市. 2013/4/18-4/20.
8. 大山 要, 馬場雅子, 玉井慎美, 一瀬邦弘, 岸川直哉, 川上 純, 黒田直敬. イムノコンプレキソーム解析による自己免疫疾患患者の抗原プロファイリング. 第 24 回日本臨床化学会九州支部総会. 沖縄. 2013/2/9.
9. 大山 要, 川上 純, 玉井慎美, 馬場雅子, 岸川直哉, 黒田直敬. 免疫疾患に関連する免疫複合体抗原のスクリーニングへのイムノコンプレキソーム解析法の応用. 第 6 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 京都. 2012/11/24.
10. 玉井慎美, 有馬和彦, 上谷雅孝, 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 川尻真也, 一瀬邦弘, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチ予後における関節 MRI. 第 40 回日本臨床免疫学会. 東京都. 2012/9/27-9/29.
11. 川上 純, 鈴木貴久, 玉井慎美, 中村英樹, 植木幸孝, 江口勝美. LC-MS/MS による関節リウマチ患者血清のイムノコンプレキソーム解析. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 東京. 2012/4/26-4/28.
12. 里村健志, 鳥越雄史, 泉 政寛, 宮下賜一郎, 和泉元衛, 古賀智裕, 川上 純,

- 本川 哲, 右田清志. 血清アミロイド A 蛋白 (SAA) による RA 滑膜細胞への PTX3 の誘導. 第 56 回日本リウマチ学会 総会・学術総会. 東京. 2012/4/26-4/28.
13. 山崎聡士, 岡田覚丈, 一瀬邦弘, 中村英樹, 川尻真也, 玉井慎美, 鈴木貴久, 折口智樹, 川上 純. 滑膜細胞における Kruppel like factor 4 の機能解析. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 東京. 2012/4/26-4/28.
14. 川尻真也, 西野文子, 鈴木貴久, 中島好一, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 江口勝美, 川上 純. 臨床的寛解に到達した関節リウマチ患者における関節エコー所見の意義の検討. 第 56 回日本リウマチ学会 総会・学術総会. 東京. 2012/4/26-4/28.
15. 川上 純, 大山 要, 植木幸孝, 玉井慎美, 中村英樹, 岸川直哉, 上平 憲, 中島憲一郎, 黒田直敬. 関節リウマチ患者血清の LC-MS/MS によるイムノコンプレキソーム解析. 第 26 回日本臨床リウマチ学会. 神奈川(横浜). 2011/12/3-12/4.
16. Yamasaki S, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A. Functional changes of bone marrow derived mesenchymal stem cell through adipogenesis. A possible in vitro model of bone edema in rheumatoid arthritis. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2011. Chicago, Illinois. 2011/11/4-11/9.
17. 岡田覚丈, 山崎聡士, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 骨髄浮腫形成における間葉系幹細胞の役割. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸市. 2011/7/17-7/20.
18. Yamasaki S, Ivanov P, Hu GF, Kawakami A, Anderson P. Angiogenin-induced tiRNA represses translation under stress. Annual Meeting of the RNA Society and 13th Annual Meeting of the RNA Society of Japan (RNA 2011). Kyoto, Japan. 2011/6/14-6/18.
19. 岡田覚丈, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 炎症性サイトカインによる骨髄間葉系幹細胞の脂肪分化抑制. 第 32 回日本炎症・再生医学会. 京都市. 2011/6/2-6/3.

〔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
特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川上 純 (KAWAKAMI, Atsushi)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
教授
研究者番号：90325639

(2) 研究分担者

折口智樹 (ORIGUCHI, Tomoki)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
教授
研究者番号：90295105

阿比留教生 (ABIRU, Norio)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授
研究者番号：00380981

大山 要 (OHYAMA, Kaname)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授
研究者番号：50437860

玉井慎美 (TAMAI, Mami)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
講師
研究者番号：60380862

有馬和彦 (ARIMA, Kazuhiko)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
講師
研究者番号：30423635

山崎聡士 (YAMASAKI, Satoshi)
広島大学・大学病院・助教
研究者番号：30367388

(3) 連携研究者

()

研究者番号：