

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24370058

研究課題名(和文)新しいIL-6/IL-12関連サイトカインによる免疫応答の制御機構の包括的解析

研究課題名(英文)Study on the regulation of immune responses by a novel IL-6/IL-12 family cytokine

研究代表者

善本 隆之(Yoshimoto, Takayuki)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80202406

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、まず、活性化したCD4+T細胞からp19とEBI3分子の分泌が見られ、両者を培養細胞へ強制発現させると、両者が会合することを見出した。そこで、この2つの会合分子EBI3/p19の発現ベクターをマウスに投与するとIL-17産生が増強され、さらに、このトランスジェニックマウスはIL-22産生の増強により自己免疫性肝炎に対して抵抗性を示すことを見出した。以上より、EBI3/p19が新しい機能的な会合分子である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we found that activated CD4+ T cells secreted p19 and EBI3, and that forced expression of them in cultured cells showed association of them. Moreover, injection of expression vector of EBI3/p19 into mice augmented IL-17 production, and transgenic mice of EBI3/p19 showed increased resistance to the development of autoimmune hepatitis possibly due to enhanced production of IL-22. Taken together, these results suggested that EBI3/p19 may be a novel functional heterodimeric molecule.

研究分野：免疫学

キーワード：EBI3 IL-27 p19 IL-23R

1. 研究開始当初の背景

IL-6/IL-12 ファミリーのサイトカイン (IL-12、IL-23、IL-27、IL-35) は、2つの異なるサブユニットからなるヘテロダイマーであるというユニークな特徴を有し、主にマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞より産生され、ヘルパーT細胞の分化誘導やエフェクター機能の制御に重要な役割を担っている。我々は、最近、IL-23のサブユニットの1つ p19 が、IL-27のサブユニットの1つ EBI3 と会合し、新たな機能的な会合分子 EBI3/p19 を形成していることや、p19 や EBI3、p28 の新しい生理的役割の可能性を見出しつつある (未発表)。

2. 研究の目的

本研究では、これらのサブユニット分子の単独および新たなパートナーとの会合分子としての免疫応答における生理的意義や病態形成における役割、治療応用への可能性について包括的に検討を行い明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 活性化 T 細胞での発現解析

C57BL/6 マウス由来ナイーブ CD4⁺T 細胞を AutoMACSPro を用いて精製し、固相化抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体の有無で刺激し、経時的に RNA を抽出し cDNA を調製し、RT-PCR による発現解析を行った。同様にマウス T 細胞株 2B4 細胞も同様に解析を行った。

(2) T 細胞特異的なコンディショナル p19 欠損マウス (CD4-Cre/p19^{lox/lox}) の作製と実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対する感受性の解析

p19^{lox/lox} マウス (Merck 社より分与) を CD4-Cre マウス (Taconic 社より購入) に交配し、T 細胞特異的なコンディショナル p19 欠損マウス (CD4-Cre/p19^{lox/lox}) を作製した。ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) のペプチド 35-55 を完全フロイドアジュバンド (CFA) でエマルジョンにし、C57BL/6 マウスに免疫した後、百日咳毒素を投与し EAE を発症させ、経時的に脳炎の程度を尾の様子より臨床的にスコアリングした。

(3) 免疫沈降反応とウエスタンブロット解析

FLAG のタグを付けた p19 と EBI3 の発現ベクターを構築し、両者をヒト腎臓細胞株 HEK293T 細胞に一過性に遺伝子導入し、その培養上清を回収した。次に、その培養上清を抗 EBI3 抗体または抗 FLAG 抗体と Protein G ビーズで免疫沈降反応を行い、それぞれ反対の抗体でウエスタンブロットを行った。

(4) EBI3/p19 発現ベクター投与による機能解析

EBI3 と p19 を自由度の高いリンカーを挟

んで 1 本鎖に繋ぎ CAG プロモーターを有する pCNX₂ 発現ベクターにクローニングした。卵白アルブミン (OVA) を、CFA でエマルジョンにして C57BL/6 マウスに免疫した。次に、Hydrodynamic injection 法に従い、マウス 1 匹当たり 50 μg プラスミド/1.8 ml PBS で尾より 5~7 秒で、初日と 3 日後に静注した。7 日後、所属リンパ節細胞を OVA で再刺激し、48 時間後の培養上清中のサイトカイン量を ELISA を用いて定量した。

(5) EBI3/p19-トランスジェニック (Tg) マウスの作製と自己免疫性肝炎に対する抵抗性解析

上述の 1 本鎖 EBI3/p19 を肝臓特異的なヒトアミロイド P 蛋白のプロモーター下流に繋いだ発現ベクターを受精卵に打ち込み Tg マウスを作製した。Genotyping の結果陽性の複数のマウスの中で、導入した EBI3/p19 蛋白発現の高そうな 2 つのマウスを野生型 C57BL/6 マウスに交配し 2 系を統確立した。コンカナバリン A (Con A) を静注 8 時間後、心臓から採血し、肝臓をホルマリン固定して、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行い炎症の程度を組織学的に解析した。肝障害の指標として血清中のグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ・グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) 活性を、市販のキットを使って測定した。

(6) 組換え精製蛋白の調製

FLAG タグを付けた EBI3/p19 発現ベクターを構築し、HEK293F 細胞に遺伝子導入し、抗 FLAG カラムを用いて培養上清中から EBI3/p19 蛋白を精製した。

4. 研究成果

(1) 活性化 T 細胞での p19 および EBI3 発現誘導

ナイーブ CD4⁺T 細胞を固相化抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で刺激し、経時的に RT-PCR を用いて mRNA 発現を調べると、p19 と EBI3 発現が増強されたが、p40 や p35、p28 の発現誘導は殆ど見られなかった。同様な発現変化は、マウス T 細胞株 2B4 でも見られた。特に、CD28 からの刺激は、強力に p19 発現を増強することがわかった。次に、2B4 細胞を固相化抗 CD3 抗体で刺激した培養上清中の p19 分子を解析したところ、非還元下ではおおよそ 2 倍の分子量のところ抗 p19 抗体で検出されるバンドが見られた。この分子が、p19 のダイマーなのか EBI3 やその分子とのダイマーなのかは不明である。

(2) T 細胞特異的なコンディショナル p19 欠損マウスの EAE 発症の抵抗性

次に、まずこの T 細胞中での p19 の役割を調べるために、T 細胞特異的なコンディショナル p19 欠損マウス (CD4-Cre/p19^{lox/lox}) を作製し、EAE 発症への感受性を比較検討した。

全身 p19 の欠損マウスでは、既報通り EAE を発症しなかったが、T 細胞特異的 p19 欠損マウスでは、EAE を発症したが、炎症の程度が野生型マウスに比べ軽減することを見出した。そこで、脳脊髄へ浸潤したリンパ球からのサイトカイン産生を、PMA と Ionomycin 刺激後細胞内染色により解析すると、IFN- γ 産生細胞の割合が減少していた。

(3) EBI3 と p19 の会合

そこで、HEK293T 細胞に FLAG のタグを付けた p19 と EBI3 を共発現させ、その細胞溶解液を抗 FLAG 抗体または抗 EBI3 抗体で免疫沈降反応を行いウエスタンブロット解析を行うと、両者が会合することを見出した。次に、ナーブ CD4⁺T 細胞を固相化抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で刺激した細胞溶解液を抗 p19 抗体または抗 EBI3 抗体で、同様に免疫沈降反応を行いウエスタンブロット解析を行ったが、両者の会合は明確ではなかった。これより、今のところ EBI3 と p19 は強制発現系では両者の会合が見られたが、プライマリーの細胞では未だはっきり見られなかった。

(4) EBI3/p19 発現ベクター投与による IL-17 産生増強

そこで、これらの会合分子の組換え 1 本鎖融合分子 EBI3/p19 の発現ベクターを構築し、まず、HEK293T 細胞に強制発現させ、それぞれの抗体を用いたウエスタンブロットにより発現を確認した。そこで、この会合分子の機能を調べるため、OVA と CFA で免疫後、EBI3/p19 発現ベクターを Hydrodynamic injection 法により初日と 3 日後に静注し、7 日後に所属リンパ節細胞を *in vitro* で OVA で再刺激し、その培養上清中のサイトカイン産生を ELISA で調べると、IL-17 産生が増強していた。以上の結果は、EBI3/p19 が機能的な会合分子である可能性を示唆している。

(5) EBI3/p19-Tg マウスの Con A 肝炎誘導への抵抗性の増強

さらに、EBI3/p19 が機能的な会合分子であることやその機能を解析するため、肝臓特異的なプロモーターの下流に EBI3/p19 を繋いだ発現ベクターを構築し、EBI3/p19-Tg マウスを 2 系統 (#7 と #55) 確立した。まず、肝臓より細胞溶解液を作製し、EBI3 および p19 に対する抗体を用いて発現を調べると、Tg#55 の方が発現が高かった。

次に、これらの EBI3/p19-Tg マウスと野生型マウスの Con A 投与による誘発する自己免疫性肝炎に対する感受性を比較検討した。まず、Con A を静注 8 時間後に、採血し肝臓はホルマリン固定し組織学的解析を行った。その結果、血中の GOT と GPT の活性が野生型マウスと比較し、Tg#7 で若干、Tg#55 では優位に低く、肝炎が軽減させる傾向にあった。そこで、血清中のサイトカイン産生を ELISA で調べると、IL-22 産生が減少傾向にあった。

以上より、EBI3/p19-Tg マウスは、野生型マウスと比較し肝炎に対する抵抗性が増強されており、その機序は、既に肝炎を抑制する能力が報告されている IL-22 産生を増強する可能性が示唆された。

(6) 組換え精製 EBI3/p19 蛋白の作製

次に、EBI3/p19 が新しい機能的な会合分子であると言うためには、その組換え精製蛋白を用いた *in vitro* での細胞レベルでの解析が不可欠である。そこで、FLAG タグを付けた EBI3/p19 発現ベクターを構築し、HEK293F 細胞に遺伝子導入し、抗 FLAG カラムを用いて培養上清中からの EBI3/p19 蛋白の精製を試みた。ところが、細胞内での発現はたくさんあるが、培養上清中への放出が低く、十分な精製蛋白が今までの所得られなかった。

(7) 本研究成果の意義と今後の展望

本研究により、まず、活性化した CD4⁺T 細胞から p19 と EBI3 分子の産生が見られ、両者を培養細胞へ強制発現させると、両者が会合することを見出した。そこで、1 本鎖の融合蛋白 EBI3/p19 の発現ベクターを構築しマウスに投与すると IL-17 産生の増強が見られ、さらにこの Tg マウスを作製すると、IL-22 産生増強により自己免疫性肝炎に抵抗性を示すことがわかった。以上の結果より、EBI3/p19 が新しい機能的な会合分子である可能性が示唆された。今後、組換え精製蛋白の作製がうまくいくようになれば、この新しい EBI3/p19 分子の *in vitro* での機能解析が可能となり、その生理的な機能や作用機序、シグナル伝達機能に関する解析が進むであろう。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 22 件)

1. Toyota H, Yanase N, Yoshimoto T, Harada M, Kato Y, Mizuguchi J. Vaccination with OVA-bound nanoparticles encapsulating IL-7 inhibits the growth of OVA-expressing E.G7 tumor cells *in vivo*. *Oncol Rep.* 3, 292-296, 2015. doi: 10.3892/or.2014.3603. 査読有
2. 徐明利、曲寧、溝口出、古澤純一、千葉祐規乃、伊藤正裕、善本隆之：炎症疾患における Th17 関連サイトカイン IL-17、IL-22、IL-23 の役割、炎症と免疫 23(2), 170-176, 2015. 査読無
3. Ohyashiki JH, Ohtsuki K, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Umezumi T, Ohyashiki K. Down-regulated microRNA-148b in circulating PBMCs in chronic myeloid leukemia patients with undetectable minimal residual disease: A possible molecular classifier to stop imatinib safely. *Drug Des Devel Ther.* 8, 1151-1159, 2014. doi: 10.2147/DDDT.S66812. 査読有
4. Yoshimoto T, Mizoguchi I, Katagiri S, Tauchi T, Furusawa J, Chiba Y, Mizuguchi J, Ohyashiki JH, Ohyashiki K.

- Immunosurveillance markers may predict patients who can discontinue imatinib therapy without relapse. *Oncoimmunology*. 2014 May 14;3:e28861. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057448>. 査読有
5. Terayama H, Yoshimoto T, Hirai S, Naito M, Qu N, Hatayama N, Hayashi S, Mitobe K, Furusawa J, Mizoguchi I, Kezuka T, Goto H, Suyama K, Moriyama H, Sakabe K, Itoh M. Contribution of IL-12/IL-35 common subunit p35 to maintaining the testicular immune privilege. *PLoS One*. 2014 Apr 23;9(4):e96120. doi: 10.1371/journal.pone.0096120. 査読有
 6. Fujiwara S, Nagai H, Shimoura N, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C. Intratumoral CD4⁺ T lymphodepletion sensitizes poorly immunogenic melanomas to immunotherapy with an OX40 agonist. *J. Invest. Dermatol.* 134, 1884-1892, 2014. doi: 10.1038/jid.2014.42. 査読有
 7. Qu N, Xu M, Mizoguchi I, Furusawa J, Kaneko K, Watanebe K, Mizuguchi J, Itoh M, Kawakami Y, Yoshimoto T. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22 and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:968549. doi: 10.1155/2013/968549. 査読有
 8. Chiba Y, Mizoguchi I, Mitobe K, Higuchi K, Nagai H, Nishigori C, Mizuguchi J, Yoshimoto T. IL-27 enhances the expression of TRAIL and TLR3 in human melanomas and inhibits their tumor growth in cooperating with a TLR3 agonist poly(I:C) partly in TRAIL-dependent manner. *PLoS One*. 2013; 8(10):e76159. doi: 10.1371/journal.pone.0076159. 査読有
 9. Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, Mizuguchi J, Tauchi T, Kimura Y, Inokuchi K, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Sustained up-regulation of effector natural killer cells in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib. *Cancer Sci.* 104, 1146-1153, 2013. doi: 10.1111/cas.12216. 査読有
 10. Nakajima K, Maekawa Y, Kataoka K, Ishifune C, Nishida J, Arimochi H, Kitamura A, Yoshimoto T, Tomita S, Nagahiro S, Yasutomo K. The ARNT-Stat3 axis regulates the differentiation of intestinal intraepithelial TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ cells. *Nat. Commun.* 2013;4:2112. doi: 10.1038/ncomms3112. 査読有
 11. Shimizu M, Ogura K, Mizoguchi I, Chiba Y, Higuchi K, Ohtsuka H, Mizuguchi J, Yoshimoto T. IL-27 promotes nitric oxide production induced by LPS through STAT1, NF- κ B and MAPKs. *Immunobiology.* 2013; 218:628-634. doi: 10.1016/j.imbio.2012.07.028. 査読有
 12. Suzukawa M, Morita H, Nambu A, Arae K, Ohno T, Shimura E, Shibui A, Yamaguchi S, Suzukawa K, Nakanishi W, Oboki K, Kajiwaru N, Ohno T, Ishii A, Korner H, Cua JC, Suto H, Yoshimoto T, Iwakura Y, Yamasoba T, Ohta K, Sudo K, Sito H, Okumura K, Broide D, Matsumoto K, Nakae S. Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma. *J Immunol.* 189, 3641-3652, 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22942422>. 査読有
 13. Xu M, Masakatsu T, Oikawa K, Nishi H, Isaka K, Yoshimoto T, Ohyashiki J, Kuroda M. Identification of a novel role of Septin 10 in spindle-checkpoint and Paclitaxel-resistance in human cancers through a functional genomics screen. *Cancer Sci.* 103, 821-827, 2012. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02221.x. 査読有
 14. Fujiwara S, Nagai H, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C. Interleukin (IL)-17 versus IL-27: opposite effects on TNF- α -induced chemokine production in human keratinocytes. *Exp. Dermatol.* 21, 70-72, 2012. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01384.x. 査読有
 15. 千葉祐規乃、溝口出、森嶋紀子、徐明利、善本隆之：サイトカインのすべて IL-27、臨床免疫・アレルギー科、2012; 57 (Suppl. 21):172-183. 査読無
 16. 太田裕士、徐明利、溝口出、高梨正勝、須藤カツ子、黒田雅彦、善本隆之、粕谷和彦、土田明彦、畝崎榮：DCワクチンをリンパ節投与した際の局所滞留性と免疫誘導能の検討、東京医科大学雑誌、2012; 70 (4):444-449. 査読有
 17. 溝口出、森嶋紀子、善本隆之：サイトカインのすべて IL-30、臨床免疫・アレルギー科、57 (Suppl. 21), 188-196, 2012. 査読無
 18. 溝口出、樋口要、大塚裕美、善本隆之：抑制性サイトカインIL-10とIL-35による免疫反応の恒常性の維持、細胞工学、31 (No. 7), 765-771, 2012. 査読無
- [学会発表] (計 54 件)
1. Chiba Y, Furusawa J, Mizoguchi I, Xu M, Mizuguchi J, Yoshimoto T. IL-27 exerts potent antitumor activity by promoting the differentiation of hematopoietic stem cells to M1-like antitumor macrophages and their mobilization. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会 (2014)12 月 10-12 日、京都
 2. Furusawa J, Chiba Y, Mizoguchi I, Xu M, Mizuguchi J, Yoshimoto T. IL-27 promotes the differentiation of hematopoietic stem cells into multipotent myeloid progenitor cells. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会 (2014)12 月 10-12 日、京都
 3. Chiba Y, Mizoguchi I, Hisada M, Tsuchida A, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Regulation of

- antitumor immune responses through differentiation and mobilization of hematopoietic stem cells by IL-27. 第73回日本癌学会学術総会 (2014)9月25-27日、横浜
4. Furusawa J, Chiba Y, Mitobe K, Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T. IL-27 promotes the differentiation of hematopoietic stem cells into DC progenitor cells. 13th International Symposium on Dendritic Cells, DC2014. Tours, France, Sept. 14-18, 2014.
 5. Furusawa J, Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T. IL-27 promotes the differentiation of bone marrow cells into DC progenitor cells. 第42回日本免疫学会総会 (2013)12月11-13日、幕張
 6. Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T. EB13 promotes IL-23-mediated signaling resulting in the development of colitis by enhancing IFN- γ production. 第42回日本免疫学会総会 (2013)12月11-13日、幕張
 7. Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K. Long-term up-regulation of effector NK cells in CML after stopping imatinib. 第75回日本血液学会学術集会 (2013)10月11-13日、横浜
 8. Ohtsuki K, Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K. Clinical implication of down-regulated miR-148b in CML patients stopping imatinib. 第75回日本血液学会学術集会 (2013)10月11-13日、横浜
 9. Yoshimoto T, Mizoguchi I, Hisada M, Mizuguchi J. New approach for DC-mediated cancer vaccine using IL-27-expanded myeloid progenitor cells. 第72回日本癌学会学術総会 (2013)10月3-5日、横浜
 10. Mizoguchi I, Mitobe K, Tsunoda R, Higuchi K, Mizuguchi J, Yoshimoto T. EB13 functions as an intracellular molecule to regulate the development of colitis in naive CD4⁺CD25⁻ T cells. 15th International Congress of Immunology. Milan, Italy, Aug. 22-27, 2013.
 11. Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Mizuguchi J, Ohyashiki JH, Tauchi T, Inokuchi K, Ohyashiki K. The percentage of effector populations of NK cells correlated highly with sustained CMR with or without imatinib in chronic myeloid leukemia patients. 18th Congress of the European Hematology Association. Stockholm, Sweden, Jun. 13-16, 2013.
 12. Mizoguchi I, Mitobe K, Tsunoda R, Higuchi K, Mizuguchi J, Yoshimoto T. EB13 functions as an intracellular molecule to regulate the development of colitis in naive CD4⁺CD25⁻ T cells. 第78回日本インターフェロン・サイトカイン学会総会(JSICR)/第21回マクロファージ分子細胞生物国際シンポジウム(MMCB)合同学術集会 (2013)5月20-21日、東京
 13. Katagiri S, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Mizuguchi J, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Activation levels of natural killer cells and CD8⁺ T cells correlate highly with sustained complete molecular response after discontinuation of imatinib in chronic myeloid leukemia patients. 2012 ASH Annual Meeting and Exposition. Atlanta GA, USA, Dec. 8-11, 2012.
 14. Shimizu M, Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Induction of nitric oxide by macrophages stimulated with IL-27 and lipopolysaccharide through STAT1, NF- κ B and MAPKs. 第41回日本免疫学会総会 (2012)12月5-7日、神戸
 15. Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T. EB13 functions as an adaptor molecule associating with p62/SQSTM1 to regulate the development of colitis in CD4⁺ T cells. 第41回日本免疫学会総会 (2012)12月5-7日、神戸
 16. Yoshimoto T, Mizoguchi I, Katagiri S, Mizuguchi J, Ohyashiki J, Ohyashiki K. Activation levels of NK and CD8⁺ T cells correlate with sustained CMR after discontinuation of imatinib in CML patients. 第71回日本癌学会学術総会 (2012)9月19-21日、札幌
 17. Mizoguchi I, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Cooperative growth inhibition of human melanomas by IL-27 and a TLR3 agonist poly(I:C) in TRAIL-dependent manner. 第71回日本癌学会学術総会 (2012)9月19-21日、札幌
 18. 太田裕士、徐明利、溝口出、高梨正勝、須藤カツ子、黒田雅彦、善本隆之、粕谷和彦、土田明彦、畝崎榮：DC ワクチンをリンパ節投与した際の局所滞留性と免疫誘導能の検討、第132年会日本薬学会(2012)3月28-31日、札幌
- [図書] (計1件)
1. Mizoguchi I, Higuchi K, Mitobe K, Tsunoda R, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Interleukin-27: Regulation of immune responses and disease development by a pleiotropic cytokine with pro- and anti-inflammatory properties. In Cytokine Frontiers: Regulation of Immune Responses in Health and Disease. Editors: Yoshimoto T, Yoshimoto T. Publisher: Springer, Tokyo, pp. 353-375, 2013.
- [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.tokyo-med-ims.com/組織/免疫制御研究部門/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

善本 隆之 (YOSHIMOTO, Takayuki)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80202406

(2)研究分担者

中江 進 (NAKAE, Susumu)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：60450409

(3)連携研究者 なし