

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390093

研究課題名(和文) 生体イメージングを活用した好塩基球の動態・機能の解明

研究課題名(英文) Study on dynamics and function of basophils by using intravital imaging

研究代表者

烏山 一 (Karasuyama, Hajime)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：60195013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：好塩基球のみに選択的に緑色蛍光蛋白GFPを発現させたMcpt8GFPマウスを樹立し、これまで技術的に困難であった好塩基球の生体内での局在や遊走などその実態を捉えることが可能となった。このマウスの解析により、好塩基球と単球・マクロファージとの相互作用を見だし、好塩基球由来IL-4が2型マクロファージの生成を介して寄生虫排除ならびに炎症の終焉に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have established Mcpt8GFP mice in that only basophils express green fluorescence protein (GFP), making it possible to visualize the localization and migration of basophils in vivo by using confocal microscopy. Analysis of these mice identified the interaction of basophils with monocytes and macrophages, and demonstrated that basophil-derived IL-4 acts on tissue-infiltrating monocytes to promote their differentiation to type 2 macrophages which play important roles in parasite expulsion and termination of inflammation.

研究分野：免疫学

キーワード：好塩基球 生体イメージング 細胞遊走 マスト細胞 脱顆粒

1. 研究開始当初の背景

好塩基球は、今から 130 年以上前にノーベル医学生理学賞受賞者 Paul Ehrlich によって、塩基性色素で染色される細胞内顆粒を有する末梢白血球として同定されたが、生体内での機能がはっきりしないため、長い間注目をあびることはほとんどなかった。一方、好塩基球と同様に好塩基性顆粒を有する組織マスト細胞に関しては、アレルギー炎症性疾患との関連で多くの研究者が注目し、機能解析が非常に進んでいる。好塩基球は数が少なく同定が困難であることに加えて、好塩基球のみを欠損する動物モデルが存在しないために、好塩基球の機能解析は遅々として進まなかった。

2. 研究の目的

顆粒球の 1 つである好塩基球は数が極端に少ない上に、組織内マスト細胞と類似の特徴を有するため、生体内での存在意義が長い間疑問視されていた。ところが最近、私たちを含めたいくつかの研究グループが新規の機能解析ツールを開発することで、好塩基球が寄生虫感染防御、アレルギー反応、獲得免疫制御においてマスト細胞とは異なる固有の役割を果たしていることを明らかにしたことから、好塩基球が一躍脚光を浴びるようになった。しかしながら、数が少ないこともあり、好塩基球の生体内での局在や遊走などその実態を捉えることは極めて難しく、好塩基球がいったいどのようなメカニズムにより生体反応に寄与しているかに関してもほとんどわかっていない。そこで本研究では、各種遺伝子改変マウスを樹立し、生体イメージング技術を活用して、生体内における好塩基球の動態、活性化、機能を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 好塩基球特異的緑色蛍光蛋白 GFP 発現 ($Mcpt8^{GFP}$) マウスの樹立

好塩基球特異的に発現する granzyme B 様のセリン・プロテアーゼである mMCP-8 をコードする遺伝子座にオワンクラゲ由来緑色蛍光蛋白 GFP 遺伝子を組み込んだ Bac トランスジェニックマウス $Mcpt8^{GFP}$ を作製した。

(2) $Mcpt8^{GFP}$ マウスを応用した好塩基球の動態解析

$Mcpt8^{GFP}$ マウスを用いて、共焦点顕微鏡下で、末梢組織 (皮膚など) に浸潤する好塩基球の姿を可視化して、その動態を解析した。

(3) 慢性アレルギー炎症における好塩基球と他の細胞との相互作用解析

IgE で受動感作したマウスの耳介皮内にアレルギーを投与し、2-5 日後に発症する慢性アレルギー炎症における好塩基球と単球・マクロファージとの相互作用と機能を解析した。

(4) 寄生虫感染における好塩基球と他の細胞との相互作用解析

鉤虫 (消化管寄生虫) 感染症における好塩基球と単球・マクロファージとの相互作用と機能を解析した。

(5) 好塩基球の末梢組織への遊走・集積の機序解析

種々の変異マウスを用いて、吸血性マダニの皮膚感染部位に認められる好塩基球浸潤のメカニズムを解析した。

(6) 好塩基球活性化の可視化ツールの開発
好塩基球の活性化を可視化するために、活性化に伴う細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化や、脱顆粒にともなう分泌顆粒内の pH の変化を感知するシステムを構築した。

4. 研究成果

(1) $Mcpt8^{GFP}$ マウスの樹立により、生体内での好塩基球の動態解析が可能となった。

フローサイトメトリー解析から、 $Mcpt8^{GFP}$ マウスでは当初のもくろみ通り、好塩基球のみで GFP が発現していることが確認された。従来、末梢組織における好塩基球の浸潤・集積は、いったん組織を取り出してから、フローサイトメトリー解析あるいは組織切片の免疫染色法によってしか確認できなかったが、 $Mcpt8^{GFP}$ マウスの樹立によって、生きたマウスにおいて数少ない好塩基球を簡単に同定することができるようになった。実際に、慢性皮膚アレルギー炎症部位、マダニ吸血部位、鉤虫の幼虫の皮膚感染部位への好塩基球の遊走・集積をリアルタイムで観察することができた。

(2) 好塩基球由来 IL-4 が M2 マクロファージの生成を誘導することで、アレルギー炎症を抑制する作用を持つことが判明した。

$Mcpt8^{GFP}$ マウスの生体イメージング解析から、IgE 依存性皮膚慢性アレルギー炎症反応では好塩基球が他の皮膚浸潤細胞と相互作用している可能性が強く示唆された。皮膚病変部には多数の好酸球が浸潤していることをすでに報告しているが、今回の解析で、浸潤細胞の半数以上が Ly6C 陽性 CCR2 陽性の炎症性単球であることが判明した。このことから、血中を循環する炎症性単球がケモカイン受容体 CCR2 を介して皮膚病変部に遊走して、炎症をひきおこすものと考えられた。ところが、CCR2 欠損マウスを解析したところ、炎症性単球の皮膚への浸潤がまったくおこらないにも関わらず、アレルギー炎症がむしろ増悪するという予想外の事実が明らかとなった。誘導型好塩基球欠損マウスなどを用いた詳細な解析から、皮膚に浸潤した炎症性単球が、活性化した好塩基球が産生するサイトカイン IL-4 の作用を受けて、2 型マクロファージへと分化すること、2 型マクロファージが抗炎症作用を発揮して、過剰なアレルギー炎症を抑制・鎮静化すること、が判明した。すなわち、好塩基球はアレルギー炎症を誘導するのみならず、炎症性単球に作用して抗炎症性マクロファージに転換させる

ことで、炎症を終焉に向かわせる働きをもつことが明らかとなった。

(3) 好塩基球は消化管寄生虫感染に対する獲得耐性の発揮に重要な役割を果たしていることが判明した。

鉤虫(皮膚から侵入し、肺を通過して、最終的に消化管に寄生する寄生虫)に1度感染すると、宿主動物は寄生虫感染に対する免疫(耐性)を獲得し、その結果2度目以降の感染では寄生虫排除が効率良くおこることが知られている。しかし、耐性がどのようにしておこるのかは不明であった。私たちは、*Mcpt8^{GFP}* マウスの生体イメージング解析から、2度目の鉤虫感染では皮膚の感染部位に好塩基球が集積していることを見いだした。2度目の感染では、寄生虫が侵入した皮膚局所に多数の寄生虫が捕捉されて肺・消化管への移行が阻止されていたが、誘導型好塩基球欠損マウスを用いて感染前に好塩基球を除去すると皮膚での寄生虫捕捉が解除され、感染が肺へと拡大した。すなわち、好塩基球が鉤虫に対する獲得免疫(耐性)に重要な働きをしていることが明らかとなった。さらなる解析から、皮膚感染部位に集積した好塩基球が産生する IL-4 が単球・マクロファージに作用して2型マクロファージの生成を促進すること、2型マクロファージの産生する arginase 1 が皮膚での寄生虫捕捉に寄与していることが判明した。これらの発見は、寄生虫感染に対する効率良いワクチンを開発する上で極めて有用であると考えられる。

(4) 生体イメージングによる好塩基球の組織浸潤機序の解析

マダニ(吸血性ダニ)は、宿主動物に取り憑いて吸血を行う外部寄生虫で、吸血の際に唾液に含まれる様々な病原体を宿主動物に注入し、ライム病や重症熱性血小板減少症候群など重篤な感染症を引き起こす。私たちは、*Mcpt8^{GFP}* マウスの生体イメージング解析により、マダニの再感染(2度目の感染)時には宿主動物皮膚の吸血部位に好塩基球が集積して、マダニによる吸血を阻害していることを見いだした。初感染時には、吸血部位における好塩基球の集積は認められず、好塩基球がマダニ感染に対する獲得耐性に重要な働きをしていることがわかった。この系をモデルにして、末梢血中を循環する好塩基球がどのようなメカニズムによって皮膚組織内に遊走して局所に集積するのかを生体イメージングで解析した。初期感染後に産生される抗マダニ IgE は再感染時における吸血耐性発揮には重要であったが、好塩基球の遊走・集積には必須ではなかった。一方、リンパ球を欠損するマウスでは、再感染時における好塩基球の遊走・集積が認められず、記憶リンパ球の好塩基球遊走への関与が示唆された。

(5) 好塩基球活性化の可視化システムの開

発

寄生虫感染局所やアレルギー炎症部位に遊走してくる好塩基球が実際に活性化する様子を可視化する目的で、好塩基球内の Ca^{2+} 濃度の上昇あるいは脱顆粒にともなう分沁顆粒内 pH の上昇にともなって蛍光を発するインディケーター蛋白質の発現コンストラクトを作製した。これらの組換え遺伝子を細胞株に発現させたところ、細胞活性化に伴って蛍光を発することが確認できた。

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35件)

国際(英文)

1. Tsai, S.H., Kinoshita, M., Kusu, T., Kayama, H., Okumura, R., Ikeda, K., Shimada, Y., Takeda, A., Yoshikawa, S., Obata-Ninomiya, K., Kurashima, Y., Sato, S., Umemoto, E., Kiyono, H., Karasuyama, H., and Takeda, K.: The ectoenzyme E-NPP3 negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells. *Immunity* 42: 279-293, 2015 (10.1016/j.immuni.2015.01.015).
2. Karasuyama, H., and Yamanishi, Y.: Basophils have emerged as a key player in immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 31C: 1-7, 2014 (10.1016/j.coi.2014.07.004).
3. Reber, L., Marichal, T., Sokolove, J., Starkl, P., Gaudenzio, N., Iwakura, Y., Karasuyama, H., Schwartz, L.B., Robinson, W.H., Tsai, M., and Galli, S.J.: Mast cell-derived IL-1 β contributes to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 66: 2881-2891, 2014. (10.1002/art.38747).
4. Morshed, M., Hlushchuk, R., Simon, D., Walls, A.F., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Djonov, V., Eggel, A., Kaufmann, T., Simon, H-U, and Yousefi, S.: NADPH oxidase-independent formation of extracellular DNA traps by basophils. *J. Immunol.* 192: 5314-5323, 2014 (10.4049/jimmunol.1303418).
5. Bakocevic, N., Claser, C., Yoshikawa, S., Jones, L.A., Chew, S., Goh, C.C., Malleret, B., Larbi, A., Ginhoux, F., de Lafaille, M.C., Karasuyama, H., Renia, L., Ng, L.G.: CD41 is a reliable identification and activation marker for murine basophils in the steady-state and during helminth and malarial infections. *Eur. J. Immunol.* 44: 1823-1834, 2014 (10.1002/eji.201344254).
6. Kim, S., Karasuyama, H., Lopez, A.F., Ouyang, W., Li, X., Le Gros, G., and Min, B.: IL-4 Derived from Non-T Cells Induces

- Basophil- and IL-3-independent Th2 Immune Responses. *Immune Netw.* 13:249-56, 2013 (10.4110/in.2013.13.6.249).
7. Leyva-Castillo, J.M., Hener, P., Michea, P., Karasuyama, H., Chan, S., Soumelis, V., and Li, M.: Skin TSLP initiates Th2 responses through an orchestrated immune cascade. *Nat. Commun.* 4:2847, 2013 (10.1038/ncomms3847).
 8. Nei, Y., Obata-Ninomiya, K., Tsutsui, H., Ishiwata, K., Miyasaka, M., Matsumoto, K., Nakae, S., Kanuka, H., Inase, N., and Karasuyama, H.: GATA-1 regulates the generation and function of basophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110: 18620-18625, 2013 (10.1073/pnas.1311668110).
 9. Obata-Ninomiya, K., Ishiwata, K., Tsutsui, H., Nei, Y., Yoshikawa, S., Kawano, Y., Minegishi, Y., Ohta, N., Watanabe, N., Kanuka, H., and Karasuyama, H.: The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. *J. Exp. Med.* 210: 2583-2595, 2013 (10.1084/jem.20130761).
 10. Anyan, W.K., Seki, T., Kumagai, T., Obata-Ninomiya, K., Furushima-Shimogawara, R., Kwansa-Bentum, B., Akao, N., Bosompem, K.M., Boakye, D.A., Wilson, M.D., Karasuyama, H., and Ohta, N.: Basophil depletion downregulates *Schistosoma mansoni* egg-induced granuloma formation. *Parasitol. Int.* 62: 508-513, 2013 (10.1016/j.parint.2013.07.003).
 11. Noti, M., Tait Wojno, E.D., Kim, B.S., Siracusa, M.C., Giacomini, P.R., Nair, M.G., Benitez, A.J., Ruymann, K.R., Muir, A.B., Hill, D.A., Chikwava, K.R., Moghaddam, A.E., Sattentau, Q.J., Alex, A., Zhou, C., Yearley, J.H., Menard-Katcher, P., Kubo, M., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Comeau, M.R., Brown-Whitehorn, T., de Waal Malefyt, R., Sleiman, P.M., Hakonarson, H., Cianferoni, A., Falk, G.W., Wang, M-L., Spergel, J.M., and Artis, D.: TSLP-elicited basophil responses can mediate the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Nat. Med.* 19: 1005-1013, 2013 (10.1038/nm.3281).
 12. Reber, L.L., Marichal, T., Mukai, K., Roers, A., Hartmann, K., Karasuyama, H., Nadeau, K.C., Tsai, M., and Galli, S.J.: Selective ablation of mast cells or basophils reduces peanut-induced anaphylaxis in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132: 881-888, 2013 (10.1016/j.jaci.2013.06.008).
 13. Torrero, M.N., Morris, C.P., Mitre, B.K., Hübner, M.P., Mueller, E., Karasuyama, H., and Mitre, E.: Basophils help establish protective immunity induced by irradiated larval vaccination for filariasis. *Vaccine* 31: 3675-3682, 2013 (10.1016/j.vaccine.2013.06.010).
 14. Ramadan, A., Pham, Van L., Machavoine, F., Dietrich, C., Alkan, M., Karasuyama, H., Schneider, E., Dy, M., Thieblemont, N.: Activation of basophils by the double-stranded RNA poly(A:U) exacerbates allergic inflammation. *Allergy* 68: 732-738, 2013 (10.1111/all.12151).
 15. Egawa, M., Mukai, K., Yoshikawa, S., Iki, M., Mukaida, N., Kawano, Y., and Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4. *Immunity* 38: 570-580, 2013 (10.1016/j.immuni.2012.11.014).
 16. Shiraishi, Y., Jia, Y., Domenico, J., Joetham, A., Karasuyama, H., Takeda, K., and Gelfand, E.W.: Sequential engagement of FcεRI on mast cells and basophil histamine H4 receptor and FcεRI in allergic rhinitis. *J. Immunol.* 190: 539-548, 2013 (10.4049/jimmunol.1202049).
 17. Jin, G., Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Le Huu, D., Ishii, T., Hasegawa, M., Obata, K., Karasuyama, H., Takehara, K., and Fujimoto, M.: Basophils and Mast Cells Play Critical Roles for Leukocyte Recruitment in IgE-Mediated Cutaneous Reverse Passive Arthus Reaction. *J. Dermatol. Sci.* 67: 181-189, 2012 (10.1016/j.jdermsci.2012.06.005).
 18. Mukai, K., BenBarak, M., Tachibana, M., Nishida, K., Karasuyama, H., Taniuchi, I., Galli, S.J.: Critical role of P1-Runx1 in mouse basophil development. *Blood* 120: 76-85, 2012 (0.1182/blood-2011-12-399113).
 19. Etori, M., Yonekubo, K., Sato, E., Mizukami, K., Hirahara, K., Karasuyama, H., Maeda, H., Yamashita, M.: Melanocortin Receptors 1 and 5 might mediate inhibitory effects of α-melanocyte-stimulating hormone on antigen-induced chronic allergic skin inflammation in IgE transgenic mice. *J. Invest. Dermatol.* 132: 1925-1927, 2012 (10.1038/jid.2012.68).
- 国内(和文)
20. 三宅健介, 烏山 一: 最近明らかになってきた好塩基球の役割 臨床免疫・アレルギー科 63(2): 164-169, 201
 21. 太田卓哉, 吉川宗一郎, 烏山 一: マダニ感

- 染防御と好塩基球 医学のあゆみ 250(12): 1114-1118, 2014
22. 壹岐美紗子、烏山 一: 免疫システムのキープレイヤー・好塩基球とアレルギー炎症のメカニズム 実験医学 32(17): 2728-2733, 2014
 23. 二宮(小畑)一茂、筒井英充、烏山 一: 消化管寄生虫感染防御免疫応答における好塩基球の新たな役割 感染・炎症・免疫 44(1): 30-39, 2014
 24. 江川真由美: 好塩基球による2型マクロファージの分野誘導とアレルギー性皮膚炎症の鎮静化 炎症と免疫 22 (2): 85-89, 2014
 25. 壹岐 美紗子、烏山 一: 好塩基球による慢性アレルギー炎症の誘導機構 炎症と免疫 21(6):78-82, 2013
 26. 江川 真由美、烏山 一: 炎症性単球の分化とアレルギー炎症の抑制 / BIOS 18 (4), 2013
 27. 江川 真由美、烏山 一: 好塩基球とマクロファージによるアレルギー炎症の鎮静化 / 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 2(2): 63-68,2013
 28. 吉川宗一郎、烏山 一: アレルギーの基礎研究 - 好塩基球の研究最前線から 医学のあゆみ 247 (13):1208-1212, 2013
 29. 吉川 宗一郎、烏山 一: 「アレルギー疾患における好塩基球の働き」アレルギーの臨床 434(32):37-41, 2012
 30. 吉川 宗一郎、烏山 一: 「好塩基球研究のルネッサンス」化学と生物 10月号:717-722, 2012
 31. 烏山 一: アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～日陰者が一気に檜舞台に 臨床血液 53(10):1857-1859, 2012
 32. 烏山 一: アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～日陰者が一気に檜舞台に 臨床血液 53(10):1857-1859, 2012
 33. 壹岐美紗子、烏山 一: 「好塩基球研究の進展」特集「自然免疫 Update-研究最前線」医学のあゆみ 243(1): 78-83, 2012
 34. 江川真由美、烏山 一: 「好塩基球研究のアップデート」実験医学 30(6):905-911, 2012
- [学会発表](計66件)
- 国際
1. Karasuyama, H: Non-redundant roles of basophils in Th2-type protective immunity and allergy. Cell Symposium “The multifaceted roles of type 2 immunity” Bruges, Belgium 2014.12.11
 2. Karasuyama, H: Non-redundant roles for basophils in allergy and protective immunity. British Society for Immunology Congress 2014. Briton, UK, 2014.11.02
 3. Karasuyama, H: Basophils have emerged as a key player in immunity. Cold Spring Harbor Asia Conference “Frontiers of Immunology in Health & Diseases” Suzhou, China, 2014.09.04
 4. Karasuyama, H: Non-redundant roles of basophils in immunity-a neglected minority gains new respect. The 24th Congress of Interasma Japan/North Asia. Nagoya, 2014.07.19
 5. Karasuyama, H: Role of basophils in allergic inflammation and protective immunity. 12th ERS Lung Science Conference. Estoril, 2014.03.22
 6. Karasuyama, H: Non-redundant roles of basophils in immunity. EAACI-WAO Congress 2013. Milan, Italy, 2013.06.23
 7. Karasuyama, H: Basophils as a crucial player in acquired immune responses. Keystone Symposium ‘Th2 Immunity’. Santa Fe, USA, 2013.01.13.
 8. Karasuyama, H: The role of basophils revisited. EAACI Congress 2012. Geneva, Switzerland, 2012.06.17
 9. Karasuyama, H: Emerging roles for basophils in protective and pathological immune responses. Innovation Summit Tokyo 2012. Tokyo. 2012.04.18
 10. Karasuyama, H: Emerging roles for basophils in Immunity. The 2012 Spring Conference of the Korean Association of Immunologists. Seoul, Korea, 2012.04.13
- 国内
11. 烏山 一: 「好塩基球研究のめざましい進展～日陰者がいっしょに檜舞台に躍り出た！」第78回日本皮膚科学会東京支部学術大会 東京 2015.02.21
 12. 烏山 一: 「アレルギー発症における好塩基球の役割とその制御」第74回臨床アレルギー研究会 東京 2014.11.01
 13. 烏山 一: 「アレルギー発症における好塩基球の役割とその制御」第42回日本臨床免疫学会 東京 2014.09.25
 14. 烏山 一: 「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の役割」第79回インターフェロン・サイトカイン学会 札幌 2014.06.19
 15. 烏山 一: 「アレルギーに関連する新規の免疫細胞～ILC2細胞と好塩基球を中心として～」第26回アレルギー学会春季臨床大会

京都 2014.05.10

16. 烏山 一:「好塩基球はマダニ感染に対する抵抗性獲得に必須である」第87回日本細菌学会 東京 2014.03.27
17. 烏山 一:「希少細胞を標的としたアレルギー治療ならびに寄生虫ワクチン開発に向けた基盤研究」ゲノム創薬フォーラム 東京 2013.07.25
18. 烏山 一:「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～日陰者が一気に檜舞台に」BIOtech2013 東京 2013.05.10
19. 烏山 一:「新たに脚光を浴びる好塩基球」第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、大阪、2012.11.30
20. 烏山 一:「アレルギー疾患ならびに生体防御における好塩基球の役割」第74回日本血液学会学術集会、京都、2012.10.21
21. 烏山 一:「アレルギー疾患ならびに寄生虫感染症における好塩基球の役割」第51回日本鼻科学会、幕張、2012.09.27
22. 烏山 一:「皮膚のアレルギー炎症ならびに寄生虫感染症における好塩基球の役割」第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、軽井沢、2012.07.14
23. 烏山 一:特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割」第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、大阪、2012.05.12

〔図書〕(計2件)

1. Egawa, M., Mukai, K., and Karasuyama, H.: Basophil-derived IL-4 induces the differentiation of inflammatory monocytes into M2-type macrophages to dampen allergic inflammation. *Allergic diseases: from mechanisms to cures*. pp59-62, 2014.
2. 烏山 一:「免疫系における好塩基球の重要性」免疫学 Update -分子病態の解明と治療への展開 南山堂 pp46-51, 2012

〔その他〕

ホームページ

<http://immune-regulation.org>

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dmm/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

烏山 一 (KARASUYAMA Hajime)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・免疫アレルギー学分野

研究者番号：60195013