

平成 30 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2016

課題番号：25221205

研究課題名(和文) 組織修復・再生における間葉系細胞のダイナミズム：統合型研究

研究課題名(英文) Integrative studies on the dynamism of mesenchymal cells during tissue restoration/regeneration

研究代表者

尾崎 博(Ozaki, Hiroshoi)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授

研究者番号：30134505

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 151,000,000円

研究成果の概要(和文)：実質臓器に起こる線維化を治療する薬物は皆無と言ってよく、他の慢性疾患に比べて基礎研究も少ない。これまでの線維化研究は免疫反応とコラーゲン産生が中心であったが、本研究は、炎症・線維化反応に伴って筋線維芽細胞へと分化する間葉系細胞群を対象として、運動機能の変化を中心に機能変化を分子レベルで解明することを目的とした。その結果、筋線維芽細胞への機能変化に重要なマーカー分子としてCPI-17およびテネascinCを同定し、またIL-1b、IL-17、IL-33、PGD2、ATP、NO、EGFなどのメディエーターの重要性を明らかにした。さらに、間葉系細胞をターゲットとする創薬候補を複数挙げる事が出来た。

研究成果の概要(英文)：Fibrosis in parenchyma organs is a mortal disease if not properly treated. At present, few drugs are effective in treating fibrosis, and relatively few studies have been conducted on the mechanism of fibrosis comparing with other chronic diseases such as cancer. Major works on fibrosis have focused on the immune and collagen expression mainly noticing the effect of TGFb. The purpose of this study is to know if the control of motility function of mesenchymal origin myofibroblasts, which play critical roles in fibrogenic responses, is benefit for suppressing this disease. In this study, we identified that CPI-17 and tenascin-C as a key marker of these transdifferentiated cells in which many inflammatory mediators such as IL-1beta, IL-17, IL-33, PGD2, ATP, NO and EGF play important roles in these reactions. We also presented new seeds targeting mesenchymal origin myofibroblast like cells.

研究分野：獣医薬理学

キーワード：間葉系細胞 筋線維芽細胞 平滑筋細胞 上皮細胞 上皮細胞 組織修復・再生 免疫炎症応答

1. 研究開始当初の背景

上皮系細胞や実質細胞は臓器内で整然と並び、秩序正しい働きをするので注目されやすい。一方、線維芽細胞などの間葉系細胞は、かつては単に間質をうめる要素と考えられ、病態の表舞台にでることはなかった。しかし最近の研究で、これらの間葉系細胞は、障害時には炎症機能を発揮して生体防御の役割をはたすことが示され注目され始めている。

2. 研究の目的

本研究は、様々な組織に分布する筋線維芽細胞へと分化する細胞群を対象として、炎症時における間質細胞の運動機能(収縮、遊走、細胞間隙形成、細胞外分泌など)変化の分子機構の解明に取り組むことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、種々の間葉系細胞あるいは間葉系転換可能な細胞(筋線維芽細胞、粘膜上皮細胞、内皮細胞、カハール介在細胞、PDGFR α 陽性の線維芽細胞様細胞など)を対象とした。薬理学的研究も対象とした。

4. 研究成果

本報告書では、研究の主な成果(代表的な論文)を、以下の6つのカテゴリーに分けて記述する。

課題(1) 筋線維芽細胞の病態研究

筋線維芽細胞は、本研究が対象とする細胞群の中で中心となる細胞である。細胞外マトリックス産生・分泌の観点から重要な発見をした。

細胞外マトリックスの1つであるテネイシンCは間葉系細胞が分泌する。腸炎モデルにおいてテネイシンCは粘膜直下に高密度に発現するが、この発現細胞が腸管粘膜上皮下の筋線維芽細胞であることを見だし、さらに *in vitro* で PDGF と TGF β がテネイシンCの発現を増加させ、上皮細胞に働いて細胞遊走を活性化して粘膜修復を促進することを明らかにした(Islam et al., 2014)。筋線維芽細胞において、P2Y1 受容体刺激が COX-2 発現を介して PGs 産生を促進することを明らかにした(Iwanaga et al., 2013)。肺由来線維芽細胞において、PGD2 が DP 受容体を介してコラーゲン産生を抑制してネガティブに働いていることを明らかにした(Ayabe et al., 2013)。筋線維芽細胞を効率的に研究するためにはライン化した細胞の確立が望ましい。マウス腸筋線維芽細胞を単離した後 SV40 large T antigen をトランスフェクトして不死化し、新たな腸筋線維芽細胞の2系統のセルラインを確立した(Kawasaki et al., 2013)。

課題(2) 平滑筋細胞の病態研究

平滑筋細胞の病態研究は前ステージの基盤研究 S (平成 20~24 年) で取り上げ、大きく前進させたテーマであり、これを継続した。両ステージの研究から「炎症時における運動

機能障害」の全体像が明らかとなった。

IL-1 β が平滑筋細胞に直接働いてミオシン脱リン酸化酵素の制御蛋白質である CPI-17 の発現を抑制して収縮力を減弱することを明らかにしていたが(前基盤研究 S の成果)、本研究では IL-17 が ED2 陽性常在型マクロファージの iNOS 発現を亢進して平滑筋収縮を抑制することを示した(Mori et al., 2014)。5HT3 受容体拮抗が腹腔内マクロファージをターゲットとして炎症活性を抑制し、術後イレウスにおける腸管運動機能障害を抑えることを明らかにした(Machara et al., 2015)。ミオシン脱リン酸化酵素の修飾因子である CPI-17 は病態時に変動することが知られ注目されてきた。その生理的役割の完全解明のためにはノックアウトマウスを作成することが必須であるが、その試みは世界でも長いこと成功していなかった。ゲノム編集技術により本研究でこれをはじめて成功させ、血管平滑筋においてそのミオシン燐酸化における生理的意義が可視化された(Yang et al. 2018) (注: 本項目を完成させるために最終年度に繰越しをおこなった)。六君子湯(漢方薬)が術後イレウスに対して抗炎症作用を介して運動機能障害を抑制することを明らかにした(Endo et al., 2014)。大建中湯(漢方)が術後イレウスに対してコリン作動性神経亢進と抗炎症作用により運動機能障害を快復させることを明らかにした(Endo et al., 2014)。植物由来生理活性物質であるホノキオールが、抗炎症作用を介して術後イレウスに伴う運動機能障害を抑制することを明らかにした(Mihara et al., 2017)。

課題(3) カハール介在細胞の病態研究

カハール介在細胞は多くの律動性運動を示す臓器のペースメーカー細胞と考えられ、多くの生理学者が注目している間葉系細胞である。ペースメーカー機能障害の分子機構が初めて明らかになった。

腸管のカハール介在細胞がコリン作動性神経と平滑筋間の興奮伝導を仲介することをムスカリン受容体受容体 M2 および M3 ノックアウトマウスを用いて証明した(Tanahashi et al., 2013, 2014)。IFN- γ と LPS 処置により ICC のペースメーカー機能は著しく抑止されるが、iNOS 阻害剤ならびに抗酸化剤がこの ICC 機能障害を有意に改善した。この研究は、ICC の Th1 型炎症によるペースメーカー機能障害を分子レベルで明らかにした初めての成果である(Kaji et al., 2017)。

課題(4) 内皮細胞の病態研究

内皮細胞は障害時にそのフェノタイプを変化させ透過性を変化させるとともに、内皮間葉転換を来して炎症反応に参加し、また癌化にも関与する。高インパクトファクター論文へ掲載が相次いだことは、時流に乗った研究であると評価されたと考えている。特に、脂質メディエーター PGD2 の研究が評価された。

胆汁酸をリガンドとする GPBAR を TLCA で刺激すると血管内皮のバリアー機能を亢進することを明らかにした(Kida et al., 2014)。 PGE2 は最もメジャーなプロスタグランジンであるにも関わらず血管内皮細胞における役割は分かっていなかったが、PGE2 が EP3 受容体を介して cAMP 依存的に透過性を抑制すること、さらに EP4 受容体依存的に血管拡張を起こすことを明らかにした(Omori et al., 2014)。 PGD2 が皮膚炎モデルにおいて、DP 受容体(血管内皮)と CRTH2(好中球)に二面的に働いて炎症を制御することを明らかにした(Sarashina et al., 2014)。 エンドトキシン投与後の肺浮腫において、初期には血管内皮細胞由来の PGD2 が、後期には好中球由来の PGD2 が働いて抗炎症作用を示すことを明らかにした(Murata et al., 2013)。 PGD2 は DP 受容体を介して血管透過性を低下させることは知られていたが、cAMP/PKA/Tiam1/Rac1 経路が関わることを証明した(Kobayashi et al., 2013)。 TGR5 は胆汁酸をアゴニストとする GPCR の一つであるが、血管内皮細胞に働いて NO 産生を促し、単球接着を抑制して抗炎症的に作用することを明らかにした(Kida et al., 2013)。

課題(5) 上皮系細胞の病態研究

粘膜上皮系細胞もまた障害時にそのフェノタイプを変化させ、上皮間葉変換を来して間質に侵入し炎症反応に参加する。上皮間葉変換における収縮蛋白系の変化をミオシン分子以外で示したことは大きな成果である。

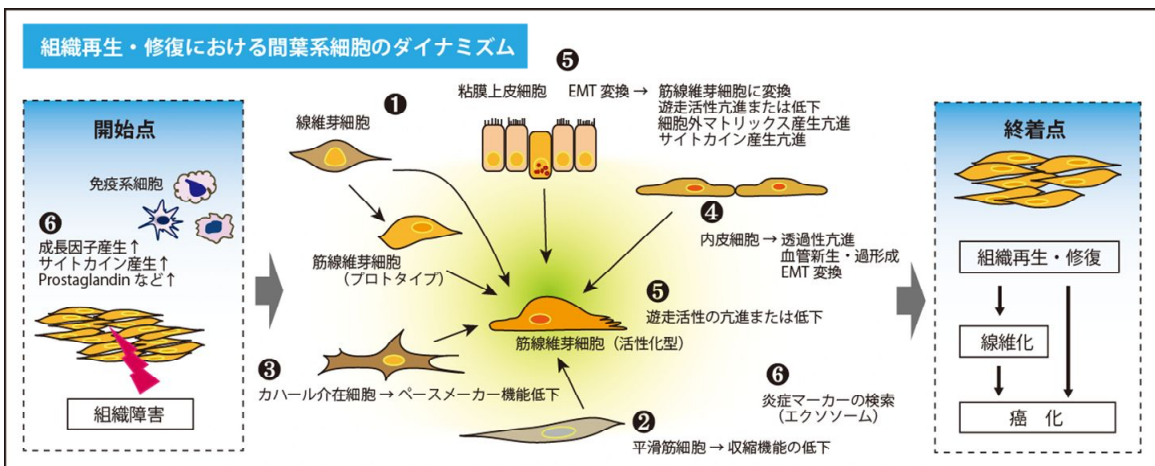
細胞傷害により細胞内から遊離される UDP が P2Y6 受容体を介して腸管粘膜上皮細胞の遊走活性を亢進することを明らかにした(Nakamura et al., 2013)。 腎線維化と関連する腎障害において、腎尿細管上皮からのエクソソーム中に AQP1, 2 が排泄されることを

明らかにし、障害バイオマーカーとしての有用性を示した(Abdeen et al., 2014; Asvapromtada et al., 2018)。 腎上皮細胞の遊走に重要な AQP1 分子の調節因子である AQP11 蛋白質の構造活性相関に関する重要な知見を見出した(Takahashi et al., 2014)。 IL-33 は不明な点の多い新規の炎症性サイトカインである。腸上皮細胞が炎症時に IL-33 を産生すること、上皮間葉変換に伴い分泌される EGF がその刺激となること、EGF 受容体である ST2 の発現も上昇させることを明らかにした(Islam et al. 2017)。 上皮間葉変換における収縮蛋白系の変化を、腸上皮細胞を用いて行った。ミオシン燐酸化に関わる MLCK と CPI-17 の発現上昇が認められ、創傷収縮のメカニズムの一端が明らかになった(Islam et al. 2018)

課題(6) その他：免疫・炎症応答・再生に関する研究

DSS / AOM 誘発大腸癌モデルにおいて肥満細胞を起源とする PGD2 が抗炎症・抗腫瘍活性を示すことを明らかにした(Iwanaga et al., 2014)。 リューマチ性関節炎モデルにおいて PGD2 は CRTH2 受容体を介して炎症抑制的に機能することを明らかにした(Tsubosaka et al., 2014)。 SDF-1 α が CXCR4 / PI3K を介して血管内皮細胞透過性を高め、皮膚炎を抑制することを明らかにした(Kobayashi et al., 2014)。 犬の皮膚ケラチノサイトにおいて PAR2 活性化が炎症性サイトカイン・ケモカイン発現を促進し、アトピー性皮膚炎を悪化させることを明らかにした(Maeda et al., 2013)。 免疫系細胞の $\alpha 7$ ニコチン受容体のアロステリックリガンドといわれる SLURP1 が扁桃に分布する樹状細胞上に発現することを明らかにした(Fujii et al., 2014)。

(全 53 報の IF の合計は 212.585 であった。)



【組織再生・修復における間葉系細胞の働き：まとめ図】黒抜き番号は、本文の課題番号に対応

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 53 件)

(53 件のうち主なものを記載、全て査読あり)

1. Yang Q, Fujii W, Kaji N, Kakuta S, Kada K, Kuwahara M, Tsubone H, Ozaki H, Hori M. (2018) The essential role of phospho-T38 CPI-17 in the maintenance of physiological blood pressure using genetically modified mice. *FASEB J* 32(4):2095-2109.
2. Islam MS, Kaji N, Mikawa S, Yang Q, Kusabe M, Hori M, Ozaki H. (2018) Induction of myosin light chain kinase and CPI-17 by TGF- β accelerates contractile activity in intestinal epithelial cells. *J Vet Med Sci* in press
3. Asvapromtada S, Sonoda H, Kinouchi M, Oshikawa S, Takahashi S, Hoshino Y, Sinlapadeelerdkul T, Yokota-Ikeda N, Matsuzaki T, Ikeda M. (2018) Characterization of urinary exosomal release of aquaporin-1 and -2 after renal ischemia-reperfusion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* in press
4. Mihara T, Mikawa S, Kaji N, Endo M, Oikawa T, Tong-Rong J, Ozaki H, Hori M. (2017) Therapeutic Action of Honokiol on Postoperative ileus via downregulation of iNOS gene expression. *Inflammation* 40(4):1331-1341.
5. Kaji N, Horiguchi K, Iino S, Nakayama S, Ohwada T, Otani Y, Firman, Murata T, Sanders KM, Ozaki H, Hori M. (2016) Nitric oxide-induced oxidative stress impairs pacemaker function of murine interstitial cells of Cajal during inflammation. *Pharmacol Research* 111:838-48.
6. Islam MS, Horiguchi K, Iino S, Kaji N, Mikawa S, Hori M, Ozaki H. (2016) EGF is a critical regulator of the interleukin-33 in intestinal epithelial cells. *Br J Pharmacol* 173(16):2532-42.
7. Maehara, T., Matsumoto, K., Horiguchi, K., Kondo, M., Iino, S., Horie, S., Murata, T., Tsubone, H., Shimada, S., Ozaki, H., and Hori, M. (2015). Therapeutic action of 5-HT receptor antagonists targeting peritoneal macrophages in post-operative ileus. *Br J Pharmacology* 172, 1136-1147.
8. Nishikawa, R., Hotta, R., Shimojima, N., Shibata, S., Nagoshi, N., Nakamura, M., Matsuzaki, Y., Okano, H.J., Kuroda, T., Okano, H., Morikawa, Y. (2015). Migration and differentiation of transplanted enteric neural crest-derived cells in murine model of Hirschsprung's disease. *Cytotechnology* 67(4):661-70.
9. Abdeen, A., Sonoda, H., El-Shawarby, R., Takahashi, S., and Ikeda, M. (2014). Urinary excretion pattern of exosomal aquaporin-2 in rats that received gentamicin. *Am J Physiol Renal Physiology* 307, F1227-1237.
10. Endo, M., Hori, M., Ozaki, H., Oikawa, T., and Hanawa, T. (2014). Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, ameliorates postoperative ileus by anti-inflammatory action through nicotinic acetylcholine receptors. *J Gastroenterology* 49, 1026-1039.
11. Endo, M., Hori, M., Ozaki, H., Oikawa, T., and Hanawa, T. (2014). Rikkunshito, a Kampo medicine, ameliorates post-operative ileus by anti-inflammatory action. *J Pharmacological Sciences* 124, 374-385.
12. Fujii, T., Horiguchi, K., Sunaga, H., Moriwaki, Y., Misawa, H., Kasahara, T., Tsuji, S., and Kawashima, K. (2014). SLURP-1, an endogenous $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor allosteric ligand, is expressed in CD205(+) dendritic cells in human tonsils and potentiates lymphocytic cholinergic activity. *J Neuroimmunology* 267, 43-49.
13. Islam, M.S., Kusakabe, M., Horiguchi, K., Iino, S., Nakamura, T., Iwanaga, K., Hashimoto, H., Matsumoto, S., Murata, T., Hori, M., and Ozaki, H. (2014). PDGF and TGF- β promote tenascin-C expression in subepithelial myofibroblasts and contribute to intestinal mucosal protection in mice. *Br J Pharmacology* 171, 375-388.
14. Iwanaga, K., Nakamura, T., Maeda, S., Aritake, K., Hori, M., Urade, Y., Ozaki, H., and Murata, T. (2014). Mast cell-derived prostaglandin D2 inhibits colitis and colitis-associated colon cancer in mice. *Cancer Research* 74, 3011-3019.
15. Kida, T., Omori, K., Hori, M., Ozaki, H., and Murata, T. (2014). Stimulation of G protein-coupled bile acid receptor enhances vascular endothelial barrier function via activation of protein kinase A and Rac1. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 348, 125-130.
16. Kobayashi, K., Sato, K., Kida, T., Omori, K., Hori, M., Ozaki, H., and Murata, T. (2014). Stromal cell-derived factor-1 α /C-X-C chemokine receptor type 4 axis promotes endothelial cell barrier integrity via phosphoinositide 3-kinase and Rac1 activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology* 34, 1716-1722.
17. Mori, D., Watanabe, N., Kaminuma, O., Murata, T., Hiroi, T., Ozaki, H., and Hori, M. (2014). IL-17A induces hypo-contraction of intestinal smooth muscle via induction of iNOS in muscularis macrophages. *J Pharmacological Sciences* 125, 394-405.

18. Omori, K., Kida, T., Hori, M., Ozaki, H., and Murata, T. (2014). Multiple roles of the PGE2-EP receptor signal in vascular permeability. *Br J Pharmacology* 171, 4879-4889.
19. Sarashina, H., Tsubosaka, Y., Omori, K., Aritake, K., Nakagawa, T., Hori, M., Hirai, H., Nakamura, M., Narumiya, S., Urade, Y., Ozaki, H. and Murata, T. (2014). Opposing immunomodulatory roles of prostaglandin D2 during the progression of skin inflammation. *J Immunology* 192, 459-465.
20. Takahashi, S., Muta, K., Sonoda, H., Kato, A., Abdeen, A., and Ikeda, M. (2014). The role of Cysteine 227 in subcellular localization, water permeability, and multimerization of aquaporin-11. *FEBS Open Bio* 4, 315-320.
21. Tanahashi, Y., Ichimura, Y., Kimura, K., Matsuyama, H., Iino, S., Komori, S., and Unno, T. (2014). Cholinergic neuromuscular transmission mediated by interstitial cells of Cajal in the myenteric layer in mouse ileal longitudinal smooth muscles. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacology* 387, 377-388.
22. Tsubosaka, Y., Nakamura, T., Hirai, H., Hori, M., Nakamura, M., Ozaki, H., and Murata, T. (2014). A Deficiency in the Prostaglandin D2 Receptor CRTH2 Exacerbates Adjuvant-Induced Joint Inflammation. *J Immunology* 193, 5835-5840.
23. Ayabe, S., Kida, T., Hori, M., Ozaki, H., and Murata, T. (2013). Prostaglandin D2 inhibits collagen secretion from lung fibroblasts by activating the DP receptor. *J Pharmacological Sciences* 121, 312-317.
24. Iwanaga, K., Murata, T., Hori, M., and Ozaki, H. (2013). Purinergic P2Y1 receptor signaling mediates wound stimuli-induced cyclooxygenase-2 expression in intestinal subepithelial myofibroblasts. *Eur J Pharmacology* 702, 158-164.
25. Kawasaki, H., Yoshida, T., Horiguchi, K., Ohama, T., and Sato, K. (2013). Characterization of anoikis-resistant cells in mouse colonic epithelium. *J Veterinary Medical Science* 75, 1173-1180.
26. Kida, T., Tsubosaka, Y., Hori, M., Ozaki, H., and Murata, T. (2013). Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology* 33, 1663-1669.
27. Kobayashi, K., Tsubosaka, Y., Hori, M., Narumiya, S., Ozaki, H., and Murata, T. (2013). Prostaglandin D2-DP signaling promotes endothelial barrier function via the cAMP/PKA/Tiam1/Rac1 pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology* 33, 565-571.
28. Maeda, S., Maeda, S., Ohno, K., Kaji, N., Hori, M., Fujino, Y., and Tsujimoto, H. (2013). Protease-activated receptor-2 induces proinflammatory cytokine and chemokine gene expression in canine keratinocytes. *Veterinary Immunology Immunopathology* 153, 17-25.
29. Murata, T., Aritake, K., Tsubosaka, Y., Maruyama, T., Nakagawa, T., Hori, M., Hirai, H., Nakamura, M., Narumiya, S., Urade, Y., and Ozaki, H. (2013). Anti-inflammatory role of PGD2 in acute lung inflammation and therapeutic application of its signal enhancement. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 5205-5210.
30. Nakamura, T., Murata, T., Hori, M., and Ozaki, H. (2013). UDP induces intestinal epithelial migration via the P2Y6 receptor. *Br J Pharmacology* 170, 883-892.
31. Tanahashi, Y., Waki, N., Unno, T., Matsuyama, H., Iino, S., Kitazawa, T., Yamada, M., and Komori, S. (2013). Roles of M2 and M3 muscarinic receptors in the generation of rhythmic motor activity in mouse small intestine. *Neurogastroenterology Motility* 25, 687-697.
32. Kawasaki, H., Ohama, T., Hori, M., and Sato, K. (2013). Establishment of mouse intestinal myofibroblast cell lines. *World J Gastroenterology* 19, 2629-2637.

〔学会発表〕(計75件)
記載省略

〔図書〕(計1件)

Ikeda, M., Matsuzaki, T. Regulation of aquaporins by vasopressin in the kidney. In: Vitamins and Hormones, edited by Litwack G. London, Elsevier Inc., (2015). A Book Chapter (invitation).

〔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：
<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/kiban-s/index.htm>

受賞(計8件):

- 梶典幸(東京大学)第89回日本薬理学会年会優秀演題賞「Th1 inflammatory signaling impairs pacemaker function of interstitial cells of Cajal through nitric oxide-induced oxidative stress: Th1 型炎症におけるカハール介在細胞の機能異常は一酸化窒素による酸化ストレスに起因する」2016年3月

2. 梶典幸（東京大学）第 24 回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム優秀ポスター賞「The function of intestinal pacemaker cells is impaired by nitric oxide derived from resident macrophages and smooth muscle cells during Th1 inflammation」2016 年 6 月
3. 楊群輝（東京大学）第 58 回日本平滑筋学会優秀演題賞「CPI-17 ミュータントマウスを用いた正常血圧維持における CPI-17 の役割の証明」2016 年 8 月
4. 木村仁美（東京大学）第 16 回神経消化器病学会優秀賞「5HT 受容体刺激による抗炎症作用は 7ACh 受容体依存性と mACh 受容体依存性の経路を介する」2014 年 11 月
5. 梶典幸（東京大学）第 56 回日本平滑筋学会優秀演題賞「INF /LPS シグナルは Interstitial cells of Cajal ペースメーカー機能を傷害する」2014 年 08 月
6. 藤村匠（慶応大学）第 26 回日本小腸移植研究会研究奨励賞「腸管運動不全に対する神経堤細胞移植治療の有用性に関する研究」2014 年 3 月
7. 森大祐（東京大学）第 55 回日本平滑筋学会優秀演題賞「IL-17A は iNOS 発現を介してラット回腸平滑筋の収縮を抑制する」2013 年 8 月
8. 加藤綾華（宮崎大学）第 66 回日本薬理学会西南部会優秀発表賞「尿毒症モデルの肝障害に対するアドレノメジュリンの保護効果」2013 年 11 月

6. 研究組織

- (1)尾崎 博 (OZAKI HIROSHI)
東京大学大学院農学生命科学研究科・教授
研究者番号：30134505
- (2)研究分担者
堀 正敏 (HORI MASATOSHI)
東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授
研究者番号：70211547
- (3)研究分担者
日下部 守昭 (KUSAKABE MORIAKI)
東京大学大学院農学生命科学研究科・特任教授
研究者番号：60153277
- (4)研究分担者
池田 正浩 (IKEDA MASAHIRO)
宮崎大学・農学部・教授
研究者番号：60281218
- (5)研究分担者
飯野 哲 (IINO SATOSHI)
福井大学・医学部・教授
研究者番号：40242854
- (6)研究分担者
堀口 和秀 (HORIGUCHI KAZUHIDE)
福井大学・医学部・准教授
研究者番号：20377451

(7)研究分担者

下島 直樹 (SIMOJIMA NAOKI)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：30317151