

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461294

研究課題名(和文) HTLV-1関連脊髄症において新規に同定した病原性ヘルパーCD4+T細胞の解析

研究課題名(英文) Analysis of newly identified pathogenic CD4+ helper T-cells in patients with HTLV-1-associated myelopathy

研究代表者

山野 嘉久 (Yamano, Yoshihisa)

聖マリアンナ医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80445882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：HTLV-1関連脊髄症(HAM)の主病態は、HTLV-1感染細胞に起因した過剰な免疫応答による脊髄の慢性炎症と考えられているが、その発生メカニズムについては不明な点が多かった。我々はHAMにおいてHTLV-1が主にCCR4陽性T細胞に感染しており、HTLV-1機能遺伝子taxがT-betの発現を介して感染細胞にTh1様の機能異常を起こしていることを証明した。さらに、HAMの脊髄病変部ではこれらTh1様感染T細胞とアストロサイトとの相互作用によるCXCL10の過剰産生が、慢性炎症病巣の形成・維持機構の主軸となっていることを証明した。このように本研究によりHAMの分子レベルでの病態解明を進めた。

研究成果の概要(英文)：The main feature of Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) -associated myelopathy (HAM) pathogenesis is a virus-induced hyperactive immune response that produces chronic inflammation in the central nervous system (CNS), but the mechanism by which HTLV-1 deregulates the immune response is unknown. We recently reported a high frequency of HTLV-1-infected CCR4+ cells, including regulatory T cells. We showed that HTLV-1 induces a Th1-like state in these CCR4+ cells via T-bet expression. We have also found that CXCL10 plays an important role in a positive feedback loop that maintains inflammation in the CNS. Astrocytes, which were found to be the main producers of CXCL10 in the CNS, are another key player in the loop. In short, we postulate that infected CCR4+ Th1-like T cells produce interferon- $\gamma$ , which stimulates astrocytes to produce CXCL10. We now have a much better understanding of the molecular mechanisms at play in HAM pathogenesis.

研究分野：神経内科学、神経免疫学、ウイルス免疫学、HTLV-1感染症、HTLV-1関連脊髄症(HAM)

キーワード：内科系臨床医学 神経内科学 神経病態免疫学

### 1. 研究開始当初の背景

HTLV-1感染者の一部に発症するHAMは、脊髄の慢性炎症を特徴とする難治性疾患であり、病態解明に基づく治療法開発が望まれている。その病態の特徴は、HTLV-1感染細胞に起因した過剰な免疫応答による脊髄炎症と考えられているが、HTLV-1が免疫異常を引き起こす機構の詳細については不明な点が多く、その解明は発症機構の理解及びその制御に必須である。

### 2. 研究の目的

HTLV-1は、免疫の司令塔であるCD4+ヘルパーT(Th)細胞に持続感染するという特徴を有する。Th細胞はナイーブT細胞からTh1、Th2、Th17、Treg(制御性T細胞)などのThサブセットに分化し、それぞれ特徴的な転写因子やサイトカイン、ケモカイン受容体を発現している。通常、これらのThサブセットはバランスを保って存在しているが、そのバランスに破綻が生じるとアレルギーや自己免疫疾患などが引き起こされると考えられており、近年、このバランス破綻にTh細胞の分化異常の重要性が注目されている(Nat Immunol, 2010)。我々は、HAMにおけるHTLV-1感染細胞が主にTreg細胞やTh2細胞に発現するケモカイン受容体CCR4陽性のCD4+T細胞であり、興味深いことにHAMの末梢血CCR4+CD4+T細胞は、炎症性サイトカインIFN- $\gamma$ を産生するTh1細胞様の異常細胞に変化し増加していることを示した(PLoS ONE, 2009)。よって、このような細胞の発生と増加がHAMの病態形成に関与していると考えられ、本細胞に着目した解析がHAM発症機構の理解および診断・治療法開発において重要な意義があることから本研究に着手した。

### 3. 研究の方法

(1) HAM脊髄病変部の浸潤細胞におけるCCR4+細胞の局在を示し、そのCCR4+細胞におけるHTLV-1感染およびTh1特異的因子(Tbet、IFN- $\gamma$ 、CXCR3)の発現を病理学的に解析し病原性T細胞の浸潤を解析する。

(2) TaxによるHAM病原性T細胞誘導の分子機序を解析する。また健常者CD4+CCR4+細胞におけるTax発現による、Treg機能低下及びTh1特異的因子(Tbet、IFN- $\gamma$ 、CXCR3)の発現を指標としたHAM病原性T細胞誘導の検討を行う。

(3) HAM患者とHTLV-1感染者の髄液における各種ケモカイン濃度の定量測定を行う。またHAM患者の同日採取した髄液と血清における濃度を測定し、血清よりも髄液中で高い濃度勾配を形成するケモカインを同定する。

(4) 脊髄病変部における局在を免染にて解析

を行う。またケモタキシスチャンパーを用いて細胞遊走実験を行い、中和抗体による阻害作用について検討する。

### 4. 研究成果

HAMの髄液や脊髄病変部におけるCCR4+CD4+T細胞は、Th1マーカーであるCXCR3を共発現し、炎症性サイトカインIFN- $\gamma$ を産生するTh1細胞様の異常細胞に変化し増加していることを明らかにした。またそのメカニズムとして、HTLV-1由来の機能遺伝子であるtaxが、転写因子Sp1を介してTh1マスター転写因子であるTbetの発現を誘導し、その結果Th1様細胞への分化異常を誘導することを示した。以上の成果をまとめ、国際一流雑誌に掲載した(J Clin Invest, 2014)。

HAM患者髄液中で高値を示した炎症性ケモカインのなかで、Th1細胞に発現するCXCR3のリガンドであるCXCL10のみが、血清中よりも髄液中で高い濃度勾配を示し、さらに髄液CXCL10濃度は髄液細胞数と強く相関しており、細胞浸潤に重要な役割を果たしていることを示した。また、HAM患者の髄液や脊髄病変部には、CXCR3を発現するT細胞が多数を占めており、CXCL10によりCXCR3陽性T細胞が優先的に脊髄に遊走していることが示された。さらに、CXCL10により遊走するCXCR3+CD4+T細胞は、その一部にHTLV-1感染を認め、HTLV-1感染細胞の脊髄への遊走にもCXCL10が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、脊髄病変部におけるCXCL10の主な産生細胞はアストロサイトであることが判明し、アストロサイトはHAM患者由来CD4+T細胞からのIFN- $\gamma$ 産生によりCXCL10を過剰産生することを示した。以上の成果をまとめ、国際一流雑誌に掲載した(Brain, 2013)。

このように本研究では、HAMの脊髄病変部では、Th1様細胞へ変化したHTLV-1感染T細胞(CCR4+CXCR3+CD4+T細胞)が浸潤し、そこから産生されるIFN- $\gamma$ によってアストロサイトからのCXCL10産生を刺激し、そのCXCL10はCXCR3陽性の感染CD4+T細胞やCD8+T細胞などの炎症細胞の脊髄への遊走を促し、それらの細胞がIFN- $\gamma$ を産生してアストロサイトからのさらなるCXCL10産生を刺激するという、免疫細胞とグリア細胞のクロストークによって形成された炎症のポジティブフィードバックループ(IFN- $\gamma$ -CXCL10-CXCR3ループ)が、HAMにおける炎症の慢性化機構の主軸であり、HAMの脊髄病巣の形成・維持に重要な役割を果たしていることを証明した。そして、これらHAMの分子レベルでの病態解明の進展に関する研究成果を国際一流レビュー誌に掲載した(Nat Rev Dis Primers, 2015)。

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 28 件)

1. Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors. *J Neurovirol*. 2015. 査読有 [Epub ahead of print] DOI:10.1007/s13365-015-0407-2
2. Yamano Y. How does human T-lymphotropic virus type 1 cause central nervous system disease? The importance of cross-talk between infected T cells and astrocytes. *Clin Exp Neuroimmunol*, 6(4):395-401, 2015. 査読有 DOI: 10.1111/cen3.12256
3. Bangham C, Araujo A, Yamano Y & Taylor G. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 2015. 査読有 DOI:10.1038/nrdp.2015.12
4. Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, et al.(38 人中 28 番目) Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. *J Clin Microbiol*, 53(11):3485-3491, 2015. 査読有 DOI: 10.1128/JCM.01628-15.
5. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) —分子病態解明による治療薬開発の新展開. *医学のあゆみ*, 255(5):485-490, 2015. 査読無
6. 山野嘉久、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄. 免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見—. *日本臨牀*, 73 (7) : 546-553, 2015. 査読無
7. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, et al.(16 人中 16 番目) Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8+ and CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 211(2):238-248, 2015. 査読有 doi: 10.1093/infdis/jiu438
8. Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2(3):231-240, 2015. 査読有 doi: 10.1002/acn3.169
9. Araya N, Sato T, Ando H, et al.(19 人中 19 番目) HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*, 124(8):3431-3442, 2014. 査読有 doi: 10.1172/JCI75250
10. Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Neuroimmunol*, 5(108-109), 2014. 査読有
11. Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaruru K. A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy. *SpringerPlus* 2014, 3:581, 2014. 査読有 doi:10.1186/2193-1801-3-581
12. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) , *日本臨牀*, 30 : 153-156, 2014. 査読無.
13. 山野嘉久. HTLV-1 の神経障害. *内科*, 113(6):1431, 2014. 査読無.
14. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態に基づく治療戦略. *細胞*, 46(6):258-261, 2014. 査読無.
15. 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬開発の現状と将来. *血液内科*, 68 (1) 30-35, 2014. 査読無.
16. 山野嘉久. 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索. *臨床評価 別冊*, 41(3):504-508, 2014. 査読無.
17. 山野嘉久. 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索. *臨床評価 別冊*, 41(3):504-508, 2014. 査読無.
18. Ando H, Sato T, Tomaru U, et al. (16 人中 16 番目) Positive feedback loop via

astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136(9) : 2876-2887, 2013. 査読有 doi: 10.1093/brain/awt183

19. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al.(15人中15番目) CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.*, 7(10): e2479, 2013. 査読有 doi: 10.1371/journal.pntd.0002479
20. Ishihara M, Araya N, Sato T, et al.(10人中9番目) Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*, 121(21): 4340-4347, 2013. 査読有 doi: 10.1182/blood-2012-08-446922
21. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, et al.(18人中9番目) Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*, 190(8):4382-4392, 2013. 査読有 doi: 10.4049/jimmunol.1202971
22. 宇都宮與, 山野嘉久. 慢性型 ATL の自然寛解後に HTLV-1 関連脊髄症を発症した症例. *血液フロンティア*, 23(3): 5(301)-10(306), 2013. 査読無.
23. 山内淳司, 八木下尚子, 安藤仁, et al.(14人中14番目) Human T-lymphotropic virus type 1 感染者における腎移植の影響. *日本臨床腎移植学会雑誌* 1(1), 55-60, 2013. 査読有.
24. 山野嘉久, 佐藤知雄, 宇都宮與. 白血病非定型白血病および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第2版), 23(III) : 195-199, 2013. 査読無.
25. 山野嘉久, 佐藤知雄. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー. *日本臨床*, 71 (5) :870-875, 2013. 査読無.

[学会発表] (計 36 件)

1. 山野嘉久. HAM の病態機序に基づいた疾患修飾薬の開発. 日沼頼夫先生メモリ

アルシンポジウム HTLV-1 研究の現況と展望, 2016年3月16日, 京都大学芝蘭会館 山内ホール (京都府京都市)

2. 山野嘉久. HAM の治療展望. 第27回日本神経免疫学会学術集会, 2015年9月15~16日 [15日], 長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市)
3. Yamano Y. How does HTLV-1 cause CNS disease? - The importance of cross-talk between infected T-cells and astrocytes. The Inaugural Asia-Pacific School of Neuroimmunology Meeting [APSNI] (第一回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム), 30 August 2015, Sanjo Conference Hall at The University of Tokyo (Bunkyo-ku, Tokyo)
4. 佐藤知雄, 安藤仁, 高橋克典, et al.(8人中8番目) HTLV-1 関連脊髄症(HAM)における髄液細胞のケモカイン受容体解析. 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
5. Yamano Y, Yamauchi J, Coler-Reilly A, et al.(12人中1番目) Humanized anti-CCR4 antibody KW0761 targets HTLV-1-infected CD4+CCR4+ and CD8+CCR4+ T-cells to treat HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies (FWI).
6. Araya N, Sato T, Tomaru U, et al.(16人中16番目) HTLV-1 Tax induces Th1 master regulator Tbet and thus IFN- $\gamma$  in CD4+CCR4+ T-cells of virus-associated myelopathy patients. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies (FWI).
7. Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. 40Years of Neuroimmunology, 19-20 April 2015, Bethesda, Maryland, USA.
8. 山野嘉久. 希少な神経難病: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新薬開発への挑戦, 第35回日本臨床薬理学会学術総会 シ

ンポジウム 24, 2014 年 12 月 4 日, ひめぎんホール (愛媛県松山市)

9. 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, et al.(10人中10番目) HAMにおけるTh1様異常T細胞の発生機構および病態への関与, 第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014年9月4日~6日, 金沢歌劇座 (石川県金沢市)
10. 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, et al.(10人中10番目) HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014年9月4日~6日, 金沢歌劇座 (石川県金沢市)
11. 山野嘉久, 木村美也子, 八木下尚子, et al.(10人中1番目) HAM患者登録システム「HAMねっと」を用いた疫学的解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
12. 佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, et al.(9人中9番目) HTLV-1関連脊髄症(HAM)の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
13. 新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, et al.(12人中12番目)HTLV-1によるHTLV-1関連脊髄症(HAM)病原性T細胞の発生機構の解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
14. 八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, et al.(14人中14番目)HTLV-1関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAMねっと」の患者満足度調査. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
15. 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, et al.(10人中10番目) HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
16. 遠藤寿子, 中島孝, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田泉, 米持洋介, 山野嘉久. HAMの歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
17. 寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. HTLV-1キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用でHTLV-1ぶどう膜炎とHTLV-1関連脊髄症が悪化した1例. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
18. 山野嘉久. HAMの炎症慢性化におけるastrocyteを介した炎症悪性ループの重要性. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)
19. 菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)
20. Yagishita N, Aratani S, Fujita H, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T. The role of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in bone destruction of rheumatoid arthritis. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2014年4月24日~26日, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都港区)
21. 山野嘉久, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 橋本充代, 木村美也子, 高田礼子. HAM患者登録システム(HAMねっと)の構築による疫学調査と満足度調査の概要報告, 第34回日本臨床薬理学会学術総会, 2013年12月4~6日, 東京国際フォーラム (東京都千代田区)
22. 山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Color-Reilly, 八木下尚子, 宇都宮與, 佐藤知雄. HAMにおける抗CCR4抗体製剤の有用性に関する検討, 第25回日本神経免疫学会学術集会, 2013年11月27~29日, 海峡メッセ下関 (山口県下関市)
23. 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)の治療標的としてのCCR4+CD4+T細胞. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 2013年8月23~25日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)

24. Yamano Y. Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP. 第6回 HTLV-1 研究会・シンポジウム／第3回 HTLV-1 国際シンポジウム, 2013年8月23～25日, 東京大学医学科学研究所 (東京都港区)
25. Yamano Y, Sato T, Ando H, et al.(10人中1番目) CXCL10 and Neopterin in cerebrospinal fluid are Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
26. Sato T, Ando H, Tomaru U, et al.(11人中11番目) Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
27. Yamano Y, Sato T, Coler-Reilly A, et al.(10人中1番目) CXCL10, CXCL9 and Neopterin in cerebrospinal fluid as Candidate Prognostic Biomarkers for HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
28. Coler-Reilly A, Hashimoto M, Yagishita N, et al.(10人中9番目) Nation-wide epidemiological study in Japan on HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using HAM-net, a novel patient registration system. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.

〔図書〕(計 0 件)  
該当なし

〔産業財産権〕  
○出願状況 (計 1 件)

名称 : Production method of gamma delta T cell and use thereof (γ δ T細胞の製造方法および医薬)

発明者 : Yoshihisa Yamano, Ken-ichiro Seino, Masato Muto  
権利者 : 同上  
種類 : PCT 出願  
番号 : PCT/JP2015/78911  
出願年月日 : 2015/10/13  
国内外の別 : 国外

名称 : γ δ T細胞の製造方法および医薬  
発明者 : 山野嘉久、清野研一郎、武藤真人  
権利者 : 同上  
種類 : 特願  
番号 : 2014-209669  
出願年月日 : 2014年10月14日  
国内外の別 : 国内

名称 : ヒト T リンパ好性ウイルス-1 (HTLV-1) 関連脊髄症 (HAM/TSP) の検査方法、及び検査用キット  
発明者 : 山野嘉久、植田幸嗣、石原誠人  
権利者 : 同上  
種類 : 特願  
番号 : 2014-226719  
出願年月日 : 2014年11月7日  
国内外の別 : 国内

○取得状況 (計 0 件)  
該当なし

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://nanchiken.jp/>

6. 研究組織
- (1)研究代表者  
山野 嘉久 (YAMANO, Yoshihisa)  
聖マリアンナ医科大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・准教授  
研究者番号 : 80445882
- (2)研究分担者  
三須 建郎 (MISU, Tatsuro)  
東北大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・助教  
研究者番号 : 00396491
- (3)連携研究者  
該当なし