

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04991

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞と小型霊長類コモンマーモセットを用いた蝸牛有毛細胞再生の前臨床検討

研究課題名(英文) Pre-clinical proof of concept trials for auditory hair cell regeneration by using hiPSC technology and marmoset model

研究代表者

藤岡 正人 (Fujioka, Masato)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：70398626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,850,000円

研究成果の概要(和文)：私達はこれまで、自発的再生能のない蝸牛有毛細胞の薬剤による再生と聴力改善を報告してきた(Neuron, 2013)。この”内耳再生医療”の臨床応用に向け、(1)ヒトiPS細胞由来内耳幹細胞を用いた人工蝸牛感覚上皮での薬剤スクリーニングにより臨床試験への橋渡しが可能な薬剤2剤を同定し、(2)小型霊長類コモンマーモセットモデル(特許出願)での治療効果を確認した。また、iPS研究では、ヒト内耳幹細胞においてその幹細胞性の維持と有毛細胞の成熟化の双方にWntシグナルが必須であることを見出し、マーモセットを用いて成体霊長類蝸牛における新たな再生医療の標的分子候補を複数同定した。

研究成果の概要(英文)：We previously reported auditory hair cell regeneration with a hearing improvement in mouse (Neuron, 2013). Towards translation to the clinical trials, we selected better compounds by using otic progenitor cells derived from human iPS cells. We also examined the effect of above mentioned regenerative therapy in a non-human primate common marmoset.

研究分野：耳科学

キーワード：内耳再生 耳科学 聴覚医学 hiPS細胞 橋渡し研究

1. 研究開始当初の背景

自発的再生能を持たないと言われてきた末梢聴覚器の蝸牛感覚上皮において、我々は薬剤による有毛細胞再生と聴力改善を世界に先駆けて報告した(Neuron 2013)。この“内耳再生医療”の臨床応用に向けた研究ツールとして、我々は

(1)ヒト人工多能性幹細胞(hiPS細胞)を用いた人工蝸牛感覚上皮の試験管内での構築

(2)小型霊長類コモンマーモセットによる包括的かつ横断的な霊長類難聴モデル
上記を樹立してきた。

2. 研究の目的

当研究ではこの 1-(1),1-(2)を駆使し、これまで報告した蝸牛有毛細胞分化誘導剤の誘導体の薬剤スクリーニングと、齧歯類および霊長類での内耳再生医療の効果を検討することを目的とした。すなわち

(1)より強力で効率の良い薬剤の探索

(2)この内耳再生の治療戦略が霊長類でも効果があるかの検討

上記をシームレスに進めることを目的とした。

また、これらの革新的な霊長類研究ツールを前臨床段階のステップに置き、齧歯類～霊長類の種差を埋め、高い信頼性と効率のよいトランスレーショナルリサーチを目指した。

3. 研究の方法

(1) ヒト ES/iPS 細胞由来人工蝸牛感覚上皮を用いた試験管内の薬剤探索と、得られた薬剤の霊長類モデルへの投与をシームレスに行った。

(2) 安定したマーモセット内耳傷害モデルと聴力評価法、及び局所投与手術を確立した。

(3) 候補薬の効果を多角的、包括的に検討した。

4. 研究成果

(1)臨床応用に適した新規 セクレターゼ阻害剤の選択

本研究開始前に齧歯類の内耳幹細胞を用いた小規模スクリーニングから同定した LY411,575 は、抗アルツハイマー病薬として当初開発された薬剤で、私達はドラッグリポジショニングとして、本薬剤の内耳有毛細胞分化誘導能を見出してきた。さらにマウスを用いた in vivo での解析では、局所における周囲の支持細胞からの蝸牛有毛細胞分化誘導を作用機序とした世界初の内耳有毛細胞再生剤として、音響外傷モデルにおいてその組織学的効果と聴力改善効果を確認していた (Mizutani K 2013, Neuron)。

本研究では、この Neuron 誌に掲載された

作用機序での有毛細胞分化誘導剤の開発を進めた。LY411,575 をリード化合物として類似の 20 の低分子化合物を検討した。マウス前庭由来の内耳幹細胞と、ヒト iPS 細胞から分化誘導した内耳前駆細胞(OPC)を用いて有毛細胞分化誘導能を定量的に検討すると共に、その安全性プロファイルを組合せ、2つの化合物を選択した。これらは安全性などの面からも臨床試験への橋渡しが可能な、いわゆる“drugable”な薬剤である。さらにこの2剤の有毛細胞分化誘導能についてを生直後マウスコルチ器の器官培養系で定量し、1剤に絞った。

ヒト iPS 細胞研究から、内耳幹細胞の幹細胞性の維持と有毛細胞の成熟化の双方に Wnt シグナル関連因子の一部が必須であり、両者は異なるタイミングで効果を示すことを見出した。

マーモセットを用い、得られた Wnt 関連の構成因子の成体霊長類蝸牛における詳細な発現パターンを解析した。Wnt 関連分子の発現は支持細胞間で異なり、位置情報をコントロールしての有毛細胞再生を目指す際の治療標的となり得ることが予想された。

従来のマウス研究で既報のない、新規の蝸牛感覚上皮幹細胞マーカーを複数同定した(未発表)。

(2)小型霊長類コモンマーモセットによる包括的かつ横断的な霊長類難聴モデルの確立

本研究開始前に、すでに ABR や OAE を用いた聴力測定法を開発していた。本研究では橋渡し研究に必要な非臨床 POC モデルとして、マーモセットモデルの詳細な検討を行った。

すでに測定法を樹立していた聴力測定(耳音響反射、全身麻酔下での聴性脳幹反応測定)を、SPF 環境でのマーモセット飼育施設内に立ち上げた。

全身麻酔下でのプローブ法を採用することにより、安定して再現性のある、一過性閾値上昇および恒久的閾値上昇モデルを樹立した(特許出願中)。

全身麻酔下での耳後切開による正円窓窩への薬剤投与方法、外側半規管経由での薬剤投与方法、蝸牛基底回転外側壁経由での薬剤投与方法について手術手技を確立した。

内視鏡併用による、後鼓室開放経由での確実な正円窓窩薬剤投与方法を確立した (Kurihara et al, JoVE 2018)。

内視鏡下での経外耳道経由薬剤投与方法を構築した。外耳道径が狭いために本手法では手術による伝音系への影響が課題となるが、他方、正円窓膜を直視下に置いて薬液を直接蝸牛内に注入することが可能である。薬剤を確実に内耳に到達させて組織学的効果を検討することへの応用が期待される。

～ と並行して、約 70 の遺伝子発現と、電子顕微鏡での微細構造の詳細な観察を行った。霊長類蝸牛には齧歯類と比べて組織学

的構築、遺伝子発現などで想像以上に種差があることが見出され、これを報告した(計7報)。

(3) コモンマーモセットを用いて霊長類音響外傷モデルへのLY411575の効果

私達がこれまでに有していた内耳有毛細胞再生は齧歯類でのデータしかない。本研究では同薬剤の霊長類での効果を、4-(2)で確立したコモンマーモセット音響外傷モデルで検討した。マーモセットの正円窓窩はマウスより一回り大きく、0.5~0.6mm径の内視鏡を併用することで確実に内耳窓への投与状況を確認できる。正円窓窩へ確実に投与が確認できた4頭全例において薬剤投与側での聴力が著名に改善し、ヒトでも実現可能性は高いものと想定された。他方、本検討中の1頭1耳において、正円窓窩上に偽膜を認める例があり、この膜上への投与では聴力改善は認められなかった。ヒトにおいても数%~十数%で偽膜が存在するとの報告があり、今後の臨床応用においては確実な内耳窓上への投与をするプロトコルの必要性が示唆された。

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17件)

Kurihara S, Fujioka M, Yoshida T, Koizumi M, Ogawa K, Kojima H, Okano HJ. A Surgical Procedure for the Administration of Drugs to the Inner Ear in a Non-Human Primate Common Marmoset (*Callithrix jacchus*). *J Vis Exp*. 27;(132).2018.DOI: 10.3791/56574. 査読有

Matsuzaki S, Hosoya M, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Expression pattern of EYA4 in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) cochlea. *Neurosci Lett*. 1;662. 2018. 185-188.DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.030. 査読有

Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Morita N, Masuda S, Nishi Y, Nakano A, Masuda S, Fujioka M, Kaga K, Ogawa K, Matsunaga T. Prevalence of TECTA mutation in patients with mid-frequency sensorineural hearing loss. *Orphanet J Rare Dis*. 25;12(1).2017.157.DOI: 10.1186/s13023-017-0708-z. 査読有

Li Y, Watanabe K, Fujioka M, Ogawa K. Characterization of slow-cycling cells in the mouse cochlear lateral wall. *PLoS One*. 20;12(6).2017.e0179293.DOI:10.1371/journal.pone.0179293. 査読有

Fujimoto C, Iwasaki S, Urata S, Morishita H, Sakamaki Y, Fujioka M, Kondo K, Mizushima N, Yamasoba T. Autophagy is essential for hearing in mice. *Cell Death*

Dis. 11;8(5). 2017. e2780.DOI: 10.1038/cddis.2017.194. 査読有

藤岡正人・疋島啓吾・岡野ジェイムス・洋尚・若林健一郎・山田雅之・大石直樹・畑純一・小川郁 小型霊長類コモンマーモセットの側頭骨局所解剖に関する画像解析 *Otology Japan* 27 巻 5 号 2017.680-688 <http://mol.medicalonline.jp> 査読有

Hosoya M, Fujioka M, Sone T, Okamoto S, Akamatsu W, Ukai H, Ueda HR, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H. Cochlear Cell Modeling Using Disease-Specific iPSCs Unveils a Degenerative Phenotype and Suggests Treatments for Congenital Progressive Hearing Loss. *Cell Rep*. 3;18(1).2017.68-81.DOI:10.1016/j.celrep.2016.12.020. 査読有

Hosoya M, Fujioka M, Ogawa K, Okano H. Distinct Expression Patterns Of Causative Genes Responsible For Hereditary Progressive Hearing Loss In Non-Human Primate Cochlea. *Sci Rep*. 26;6.2016.22250. DOI:10.1038/srep22250. 査読有

Hosoya M, Fujioka M, Kobayashi R, Okano H, Ogawa K. Overlapping expression of anion exchangers in the cochlea of a non-human primate suggests functional compensation. *NeurosciRes*.110.2016.1-10.DOI:10.1016/j.neures.2016.04.002 査読有

Inagaki Y, Fujioka M, Kanzaki S, Watanabe K, Oishi N, Itakura G, Yasuda A, Shibata S, Nakamura M, Okano HJ, Okano H, Ogawa K. Sustained Effect of Hyaluronic Acid in Subcutaneous Administration to the Cochlear Spiral Ganglion. *PLoS One*. 21;11(4).2016.e0153957.DOI:10.1371/journal.pone.0153957 査読有

Suzuki N, Hosoya M, Oishi N, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Expression pattern of wolframin, the WFS1 (Wolfram syndrome-1 gene) product, in common marmoset (*Callithrix jacchus*) cochlea. *Neuroreport*. 3;27(11).2016.833-6.DOI:10.1097/WNR.000000000000624. 査読有

Hosoya M, Fujioka M, Okano H, Ogawa K. Distinct Expression Pattern of a Deafness Gene, KIAA1199, in a Primate Cochlea. *Biomed Res Int*.2016.2016.1781894.DOI:10.1155/2016/1781894. 査読有

Hosoya M, Fujioka M, Sone T, Okamoto S, Akamatsu W, Ukai H, Ueda HR, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H. Cochlear Cell Modeling Using Disease-Specific iPSCs Unveils a Degenerative Phenotype and Suggests Treatments for Congenital Progressive Hearing Loss. *Cell Rep*. 3;18(1).2016. 68-81.DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.020. 査読有

Hosoya M, Fujioka M, Kobayashi R, Okano

H, Ogawa K. Overlapping expression of anion exchangers in the cochlea of a non-human primate suggests functional compensation. *Neuroscience Research*.S0168-0102(16).2016.300006.D0I:20.1016/j.neures.2016.04.002 査読有

Inagaki Y, Fujioka M, Kanzaki S, Watanabe K, Oishi N, Itakura G, Yasuda A, Shibata S, Nakamura M, Okano HJ, Okano H, Ogawa K. Sustained Effect of Hyaluronic Acid in Subcutaneous Administration to the Cochlear Spiral Ganglion. *PlosOne*.21;11.2016.e0153957. DOI: 10.1371/journal.pone.0153957. 査読有

Hosoya M, Fujioka M, Ogawa K, Okano H. Distinct Expression Patterns Of Causative Genes Responsible For Hereditary Progressive Hearing Loss In Non-Human Primate Cochlea. *Scientific Reports*.26;6.2016.22250. DOI:10.1038/srep22250. 査読有

Kurioka T, Matsunobu T, Satoh Y, Niwa K, Endo S, Fujioka M, Shiotani A. ERK2 mediates inner hair cell survival and decreases susceptibility to noise-induced hearing loss. *Scientific Reports*.18;5.2015.16839. DOI: 10.1038/srep16839. 査読有

[学会発表](計40件)

藤岡正人・細谷誠 ヒトiPS細胞を用いた遺伝性難聴研究 第14回信越耳鼻咽喉科セミナー 2018年

Masato Fujioka. A Surgical Procedure for the Administration of Drugs to the Inner Ear in a Non-Human Primate Common Marmoset (*Callithrix jacchus*). ARO 41st MidWinter Meeting. 2018年

Masato Fujioka. Therapeutics in genetic deafness by iPS-based in vitro model 臺大醫院演講 2017年

Masato Fujioka. Predicting clinical effects of therapeutics by iPS-based in vitro model of genetic deafness: another promising approach of precision medicine. 国際検討会 Precision Medicine For Deafness. 2017年

藤岡正人・細谷誠・西山崇経・松崎佐栄子・松永達雄・小川郁 EYA4 遺伝子変異特異的疾患 iPS細胞の樹立 第27回日本耳科学会総会・学術講演会 2017年

佐伯翼・藤岡正人・細谷誠・西山崇経・松崎佐栄子・松永達雄・小川郁 Pendred 症候群患者特異的 iPS細胞由来内耳細胞における PNDRLIN タンパク質の局在の検討 第27回日本耳科学会総会・学術講演会 2017年

Masato Fujioka Cochlear Cell Modeling Using Disease-Specific iPSCs Unveils a Degenerative Phenotype and Suggests

Treatments for Congenital Progressive Hearing Loss. 8th World Gene Convention-2017. 2017年

栗原渉・藤岡正人・吉田知彦・細谷誠・小川郁・小島博己 内耳薬剤投与実験を目的とした小型霊長類コモンマーマモセット側頭骨解剖の解析 第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2017年

悴田かおり・藤岡正人・吉田知彦・栗原渉・原田竜彦・小島博己・小川郁 小型霊長類コモンマーマモセットの DPOAE 測定方法の検討 第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2017年

藤岡正人・細谷誠・佐山章子・仲野敦子・杉内智子・岡本康秀・高木明・阪本浩一・守本倫子・森田訓子・井上真規・増田佐和子・加我君考・小川郁・松永達雄 Pendred 症候群/DFNB4(PDS)の変動性難聴の自然経過に関する検討 第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2017年

佐伯翼・藤岡正人・細谷誠・小川郁 霊長類における蝸牛外側壁の細胞間結合の組織学的検討 第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2017年

松崎佐栄子・藤岡正人・細谷誠・小川郁 コモンマーマモセット蝸牛における EYA4 発現パターンの検討 第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2017年

藤岡正人 老化と聴力 百寿総合研究センターセミナー 2017年

佐伯翼・細谷誠・藤岡正人・松永達雄・岡野栄之・小川郁 Pendred syndrome patient specific iPSCs derived cochlea cells form intracellular PNDRLIN aggregation. 第60回日本神経化学大会 2017年

藤岡正人 当科における TEES の工夫 第4回慶應山形耳鼻咽喉科研究会学術講演会 2017年

藤岡正人 内耳性難聴に対する iPS細胞を用いた創薬研究 第38回大阪耳疾患セミナー 2017年

藤岡正人 『両側進行性難聴に対する iPS細胞研究～モデル動物不在の疾患への挑戦～』 BIOtech 第16回バイオ・ライフサイエンス研究展 2017年

Makoto Hosoya, Masato Fujioka, Tatsuo Matsunaga, Kaoru Ogawa, Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveiled a degenerative phenotype and treatments of a congenital progressive hearing loss. ENT World Congress IFOS Paris 2017. 2017年

Masato Fujioka, Keigo Hikishima, Makoto Hosoya, Noriomi Suzuki, Takashi Inoue, Hideyuki Okano, Hiroataka James Okano, Kaoru Ogawa. Common Marmoset (*Callithrix jacchus*): a useful non-human primate model for hearing and audiology research. ENT World Congress IFOS Paris 2017. 2017年

藤岡正人 両側進行性難聴の病態解明と

新規治療法開発～iPS 創薬の立場から～ 第 17 回日本抗加齢医学会総会 2017 年

②①藤岡正人・大石直樹・畑純一・足島啓吾・植松明子・小牧裕司・鈴木法臣・粕谷健人・神崎晶・松崎佐栄子・小川郁 拡散テンソルトラクトグラフィを用いた聴覚中枢可塑性の描出のこころみ(第1報)第118回日本耳鼻咽喉科学会 2017 年

②②藤岡正人・細谷誠・鈴木法臣・大石直樹・松崎佐栄子・小川郁 両側進行性内耳性難聴の病態生理研究～疾患 iPS 創薬の立場から～第26回日本耳科学会総会・学術講演会 2016 年

②③藤岡正人 Minding species gaps in the cochlea: non-human primate and patient derived- hiPSC models for the study of hereditary hearing loss. IEB 2016.2016 年

②④藤岡正人・細谷誠・栗林渉・鈴木法臣・小島博己・小川郁 小型霊長類コモンマーモセットを用いた内耳性難聴研究 第117回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2016 年

②⑤細谷誠・藤岡正人・小川郁 小型霊長類コモンマーモセットを用いた難聴遺伝子 *DFNA5* の疾患治療に向けた発表解析 第117回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2016 年

②⑥藤岡正人 コモンマーモセット難聴モデルの樹立と、創薬・再生医療研究への応用 第6回マーモセット研究会大会 2016 年

②⑦ Masato Fujioka. Cochlear disease modeling and drug discovery by using human iPSC-based technologies. 16th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery.2016 年

②⑧Noriomi Suzuki, Masato Fujioka, Makoto Hosoya, Kaoru Ogawa. Expression pattern of Wolfram, the Wolfram syndrome 1 gene (*WFS1*) product, in Common Marmoset (*Callithrix jacchus*) inner ear. The 13rd. Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery.2015 年

②⑨Masato Fujioka. Translating back and forth in between benchside and bedside by hiPSC based-technology and a primate model (invited speaker). The 13rd. Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery.2015 年

③⑩藤岡正人・大石直樹・栗原渉・神崎晶・小島博己・小川郁 9.4T MRI を用いたヒト固定側頭骨の高解像度描出のこころみ(第2報)第60回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2015 年

③⑪細谷誠・藤岡正人・小川郁 コモンマーモセット蝸牛における SLC26A および SLC4A ファミリー陰イオン交換輸送体の発現パターンの検討 第60回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2015 年

③⑫藤岡正人 再生医学的アプローチと幹細胞医学による内耳性難聴の研究 日本耳科学会学術講演会・聴覚生理研究会 2015 年

③⑬細谷誠・藤岡正人・小川郁 コモンマーモセット蝸牛における *CRYM* 遺伝子、*CONNEXIN31* 遺伝子および *COCH* 遺伝子の発現パターンの検討 日本耳科学会学術講演会 2015 年

③⑭Makoto Hosoya, Noriomi Suzuki, Masato Fujioka, Kaoru Ogawa. Expression pattern of *GRHL2*, an age-related hearing impairment gene, in Common Marmoset (*Callithrix jacchus*) inner ear. Inner Ear Biology Workshop - IEB2015.2015 年

③⑮Noriomi Suzuki, Masato Fujioka, Makoto Hosoya, Kaoru Ogawa. COMMON MARMOSET;&(CALLITHRIX JACCHUS): A USEFUL NON-HUMAN PRIMATE MODEL FOR HEARING AND AUDIOLOGY RESEARCH. Inner Ear Biology Workshop - IEB2015.2015 年

③⑯Masato Fujioka. Inflammatory and immune responses in the cochlea: perspective of basic research toward clinics. Inner Ear Biology Workshop - IEB2015.2015 年

③⑰藤岡正人・細谷誠・松永達雄・小川郁・岡野栄之 MYO15A 新規遺伝子変異症例からの疾患特異的 iPS 細胞の樹立と解析 第38回日本神経科学大会 2015 年

③⑱細谷誠・藤岡正人・岡本理志・曾根岳史・松永達雄・赤松和土・小川郁・岡野栄之 *PENDRED* 症候群疾患特異的 iPS 細胞由来内耳細胞を用いた薬剤スクリーニング 第36回日本炎症・再生医学会 2015 年

③⑲藤岡正人・細谷誠・小川郁・岡野栄之 ヒト ES/iPS 細胞をソースとした高純度内耳有毛細胞誘導系と人工蝸牛感覚上皮シート作成のこころみ 第36回日本炎症・再生医学会 2015 年

④⑰細谷誠・藤岡正人・松永達雄・小川郁 *PENDRED* 症候群疾患特異的 iPS 細胞由来内耳細胞を用いた薬剤スクリーニング 第116回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演 2015 年

〔図書〕(計2件)

藤岡正人, 全日本病院出版会, Monthly Book ENTONI (エントニー) 218 耳鼻咽喉科における新生児・乳幼児・小児への投薬 update <増刊号>, pp.109-113,2018

佐伯翼, 藤岡正人, 岡野栄之, ニューサイエンス社, 月刊「細胞」「タンパク質老化の病態解明: iPSC 及びマーモセットモデルを用いた *Pendred* 症候群のヒト特異的病態の解明と治療法開発」, pp.253-256,2018

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称: 音響外傷難聴モデル動物の作製方法及びそれにより作製される音響外傷難聴モデル動物

発明者: 藤岡正人、岡野洋尚、小島博己、栗原 渉、吉田知彦

権利者: 学校法人慶應義塾、東京慈恵会 医科大学

種類: 特許

番号：特願 2017-181683
出願年月日：2017年9月21日
国内外の別：国内

名称：音響外傷難聴モデル動物の作製用の音響暴露装置

発明者：藤岡正人、岡野洋尚、小島博己、栗原 涉、吉田知彦

権利者：学校法人慶應義塾、東京慈恵会医科大学

種類：特許

番号：特願 2017-181755
出願年月日：2017年9月21日
国内外の別：国内

取得状況（計0件）

〔その他〕

慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室研究紹介

<http://www.ent.med.keio.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤岡 正人 (FUJIOKA, Masato)
慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師
研究者番号：70398626

(2) 研究分担者

小川 郁 (OGAWA, Kaoru)
慶應義塾大学・医学部（信濃町）教授
研究者番号：00169179

岡野 ジェ イ ム ス 洋 尚 (OKANO, James Hirotaka)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：90338020

水足 邦雄 (MIZUTARI, Kunio)

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・病院耳鼻咽喉科科）講師
研究者番号：40338140

原田 竜彦 (HARADA, Tatsuhiko)

国際医療福祉大学・大学病院・教授
研究者番号：60238186

細谷 誠 (HOSOYA, Makoto)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教
研究者番号：30645445

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし