

令和元年6月3日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09460

研究課題名(和文) マイクロRNAを利用した新規心不全診断ツールの開発

研究課題名(英文) Development of a novel diagnostic tool using microRNA for heart failure

研究代表者

井澤 英夫 (Izawa, Hideo)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：80402569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：私たちは非侵襲的血液バイオマーカーとして心不全や心筋症の診断および治療効果判定に有用な血清microRNA (miRNA)を同定することを目的に研究を実施した。心サルコイドーシス症例の血清サンプル中のmiRNA発現量を検討した結果、2種類のmiRNAが心サルコイドーシス症例で有意に異常発現していることを発見した。また、運動療法を実施した心不全患者の血清を解析した結果、心不全患者では多くのmiRNAが血清中で有意に異常発現していることを認めた。さらに低周波治療器を導入して運動療法が実施できない症例への心臓リハビリテーションを実施するためのプロトコルを作成し、その有用性と安全性を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちは2次性心筋症の代表的疾患である心臓サルコイドーシスの血液診断バイオマーカーとして2種類のmiRNAの同定に世界で初めて成功し英文誌(J Cardiol 2018)にて発表した。この論文に対するEditorialでは心サルコイドーシスの診断に革命を来す大きな第一歩となる成果であると高い評価を得た。本研究の結果は、心臓病の診断や治療効果の評価に有用な新規血液バイオマーカーとしてのマイクロRNAの可能性を示す結果であり、今後の開発や将来の産業化も視野に入る等、本研究成果の意義は極めて大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to identify serum microRNAs (miRNAs) that are useful as non-invasive blood biomarkers for diagnosis and therapeutic effects of heart failure and cardiomyopathy. As a result of examining the miRNA expression level in serum samples of cardiac sarcoidosis, we found that two miRNAs were significantly aberrantly expressed in cardiac sarcoidosis cases. In addition, as a result of analysis using serum of heart failure patients who received exercise therapy, it was recognized that many miRNAs were abnormally expressed in serum in heart failure patients. Furthermore, we introduced a low-frequency treatment device, Solius, and created a protocol to perform cardiac rehabilitation for cases where exercise can not be performed. And we evaluated its efficacy and safety in the clinical settings.

研究分野：循環器

キーワード：循環器 心臓リハビリテーション マイクロRNA 心不全 心筋症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞、高血圧、弁膜症、心筋症などすべての器質的心疾患は重症化すると心不全に陥る。心不全の有病率は高齢になるほど増加するため、世界に類を見ない速度で高齢化が進行している我が国では心不全罹患者数は爆発的に増加しており、医療費の約 30% が心血管疾患の治療に用いられている。今後も心不全患者数は増加するとともに医療費の大幅な増大が予想されている。心不全の発症を抑制するとともに心不全に陥っている症例の運動耐容能を改善して入院回数を減らすことが重要と考えられる。現在、予後改善効果が確立されているアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬や 遮断薬を用いても心不全が悪化する症例は数多く存在する。さらに ACE 阻害薬と 遮断薬が普及して以後の 20 年間、両剤に追加投与して予後を劇的に改善する薬は開発されていない。

近年、17~25 塩基の非常に小さな RNA でタンパク質をコードしないマイクロ RNA (miRNA) がにわかに注目されている。miRNA 研究によりパラダイムシフトを起こす新たな治療ターゲットが発見できる可能性が高いからである。私たちは今までに 14 例の拡張型心筋症による慢性心不全患者に心筋生検を実施して、生検標本の解析結果から不全心筋では miR-10、miR-300、miR-302、miR-323、miR-422 が異常発現していることを報告した (J Cardiol. 2011; 57: 338-344)。次に、私たちは 22 例の拡張型心筋症患者から得た心筋生検標本を用いたマイクロアレイによるスクリーニングと定量的 RT-PCR による 2 次解析の結果、miRNA-1、miRNA-23、miRNA-210、miRNA-624 が心筋線維化に関与していることを見だし、心不全の進展に関与する miRNA も初めて報告した (AHA 2011)。

最近、血清 miRNA のバイオマーカーとしての応用が検討され始めている。血清中の miRNA は組織から分泌される小胞 (エクソソーム) 中に存在している。腫瘍組織から分泌されたエクソソーム中に存在する特異的な miRNA を同定することで悪性腫瘍をターゲットとしてバイオマーカーとしての有用性が模索され始めている。同様に脳卒中や急性冠症候群 (ACS) 等の冠動脈疾患 (CAD)、大動脈瘤等の動脈硬化性心血管疾患に特異的な血清 miRNA も報告され、バイオマーカーとしての臨床応用が期待されている (Izawa H, Circ J 2015)。しかしながら、心不全や心筋症に特異的な血清 miRNA の報告は極めて少ない。私たちは、DCM の血液中で異常発現している 44 種類の miRNA を見出し、その中で 1 種類の miRNA が定量的 rt-PCR でも有意に上昇していることを発見し、血清 miRNA が有用な DCM の診断マーカーとなり得る可能性を報告した。同時に実施した多施設共同研究により肥大型心筋症の長期予後に関与する因子も明らかにした (Int Heart J 2015)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心不全症例を対象に心不全の原因となる心筋疾患の診断に利用可能な血清バイオマーカーとなり得る疾患特異的血清 miRNA 同定すること、運動療法前後で変化する血清 miRNA を同定することでその機序を解明すること、運動療法が困難な高齢患者を対象に普及が始まっている神経筋電気刺激療法 (NMS) のプロトコルを確立すること、である。これらの目的を達成するために、私たちは心不全症例から採取した末梢静脈血液中 miRNA 発現レベルの定量的解析を行った。また高齢患者に対する NMS の有用性、安全性を評価した。

3. 研究の方法

心サルコイドーシス 20 例から文書による研究参加への同意を得た後、空腹時 30 分の安静後に静脈採血を行い、一般血液生化学検査、血漿レニン活性、血漿カテコラミン濃度、血漿アルドステロン濃度、血清 NT-ProBNP 濃度、血清 ACE 活性等の測定および血清 miRNA の発現量を評価した。また、心臓超音波検査も実施して bi-plane modified Simpson 法に基づいた EF により左室収縮機能を、左室流入血流速波形比 (E/A)、組織ドップラ法から求めた拡張早期僧帽弁輪部移動速度 (E') と E 波の比 (E/E') 等から左室拡張機能を評価した。また、運動療法を実施する心不全症例 4 例から血清サンプルを採取した。さらに低周波治療器ソリウスを導入して、運動療法が実施できない症例への NMS を実施するためのプロトコルを作成した。10 例 (ICM5 例、DCM5 例、平均 82.3 歳) に低周波治療を実施した。NMS 実施中の下腿周囲径や骨格筋量、血圧、脈拍数、酸素飽和度等を測定して有用性と安全性を評価した。

4. 研究成果

最初に 5 例の心サルコイドーシス症例 (平均年齢: 61 ± 9 歳、平均 EF: $47 \pm 20\%$ 、平均左室拡張末期径: 59 ± 19 mm) と 3 人の健常対照群 (平均年齢: 54 ± 7 歳) の血清サンプル中の miRNA 発現量をマイクロアレイ (Human-miRNA ver. 20) により比較検討した。その結果、12 種類の miRNA

が心サルコイドーシス群で有意に ($p < 0.01$) 異常発現していることを発見した。次に 15 例の心サルコイドーシス症例と 4 例の健常対照群との間で、一次スクリーニングで異常発現を認めた 12 種類の miRNA について、rt-PCR 法により血清 miRNA 発現量を定量評価し比較検討した。Mann-Whitney U test の結果、2 種類の miRNA が心サルコイドーシス症例で有意に ($p < 0.05$) 異常発現していることを発見し英文誌 (J Cardiol. 2018;72(6):452-457) にて発表した。この論文に対する Editorial では心サルコイドーシスの診断に革命を来す大きな第一歩となる成果であると高い評価を得た。

NMS の適応は血行動態が不安定などに理由により、離床が困難な症例で離床プログラムが実施できない症例とした。刺激部位は大腿四頭筋と下腿三頭筋とした。強度は筋収縮が確認できる強度を低強度、関節運動が確認できる強度を高強度とし、最大 30 分までとした。NMS を実施した 10 例すべてで、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、酸素飽和度ともに NMS 実施中は変化がなかった。また、5 週間 NMS 実施後で下肢骨格筋量および下腿周囲径には変化がなかった。以上の結果から NMS 高齢心不全症例に対して安全に実施できることが示された。また、NMS を実施することで下肢骨格筋の廃用性傷害を回避できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 25 件)

1. Kono Y, Izawa H, Aoyagi Y, Ishikawa A, Sugiura T, Mori E, Ueda S, Fujiwara W, Hayashi M, Saitoh E. The difference in determinant factor of six-minute walking distance between sarcopenic and non-sarcopenic elderly patients with heart failure. J Cardiol. 2019 (in press). 査読有り
2. 井澤英夫、河野裕治. 疾患管理プログラムとしての心不全リハビリテーション. 2. 心不全リハビリテーション標準プログラム. 総合リハビリテーション. 2019(in press). 査読なし
3. 井澤英夫. 地域包括ケア時代の心臓リハビリテーション. 心臓リハビリテーション標準プログラム. メディカルビューポイント. 2019; 40(5); 4-5. 査読なし
4. 河野裕治、山田亮、上田清乃、青柳陽一郎、井澤英夫. 特集「拡張不全 あなたの診断・治療は大丈夫ですか？」 治す 12. HFpEF に対する運動療法. Heart View.(in press). 査読なし
5. Fujiwara W, Kato Y, Hayashi M, Sugishita Y, Okumura S, Yoshinaga M, Ishiguro T, Yamada R, Ueda S, Harada M, Naruse H, Ishii J, Ozaki Y, Izawa H. Serum microRNA-126 and -223 as new-generation biomarkers for sarcoidosis in patients with heart failure. J Cardiol. 2018;72(6):452-457. 査読有り
6. Yamada S, Adachi T, Izawa H, Murohara T, Kondo T; FLAGSHIP collaborators. A multicenter prospective cohort study to develop frailty-based prognostic criteria in heart failure patients (FLAGSHIP): rationale and design. BMC Cardiovasc Disord. 2018 Aug 2;18(1):159. 査読有り
7. Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Nishimura H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Hayashi M, Sarai M, Watanabe E, Izawa H, Ozaki Y. Predicting acute kidney injury using urinary liver-type fatty-acid binding protein and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients treated at medical cardiac intensive care units. Crit Care. 2018 Aug 18;22(1):197. 査読有り
8. 森悦子、河野裕治、石川綾子、杉浦翼、田中康友、青柳陽一郎、上田清乃、山田亮、石黒智也、藤原稚也、林睦晴、井澤英夫. 抑うつは高齢心不全患者の身体的フレイル判定の一因となる. 心臓リハビリテーション 2018; 24(3,4): 232-35. 査読有り
9. 井澤英夫. 特集「心臓リハビリテーションの最前線」 心不全の心臓リハビリテーション. 医学の歩み 2018; 265 (12) 999-1003. 査読なし
10. 井澤英夫. 「心不全の心臓リハビリテーション標準プログラム」の概要. Journal of Clinical Rehabilitation. 2018; 27 (8): 759-764. 査読なし
11. Kitagawa F, Ishii J, Hiramitsu S, Takahashi H, Okuyama R, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Motoyama S, Naruse H, Matsui S, Sarai M, Hayashi M, Watanabe E, Izawa H, Ozaki Y. Assessment of trough rivaroxaban concentrations on markers of coagulation activation in nonvalvular atrial fibrillation population. Heart Vessels. 2017;32(5):609-617. 査読有り
12. Kamada T, Hayashi M, Fujiwara W, Yoshikawa D, Mukaide D, Sugishita Y, Yoshinaga M, Itoh T, Yokoi H, Ishii J, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H. Antihypertensive efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker azilsartan in elderly patients with

- hypertension. *Drug Chem Toxicol.* 2017;40(1):110-114. 査読有り
13. Hayashi M, Yasuda Y, Suzuki S, Tagaya M, Ito T, Kamada T, Yoshinaga M, Sugishita Y, Fujiwara W, Yokoi H, Ozaki Y, Izawa H. Brain natriuretic peptide as a potential novel marker of salt-sensitivity in chronic kidney disease patients without cardiac dysfunction. *Heart Vessels.* 2017;32(3):279-286. 査読有り
 14. Okuyama R, Ishii J, Takahashi H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Naruse H, Sarai M, Hasegawa M, Watanabe E, Suzuki A, Hayashi M, Izawa H, Yuzawa Y, Ozaki Y. Combination of high-sensitivity troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts future hospital admission for heart failure in high-risk hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels.* 2017;32(7):880-892. 査読有り
 15. Morimoto T, Mineharu Y, Ono K Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada HK, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A. Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175649. 査読有り
 16. Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Okuyama R, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Matsui S, Hayashi M, Sarai M, Watanabe E, Izawa H, Ozaki Y. Prognostic Value of Combination of Plasma D-Dimer Concentration and Estimated Glomerular Filtration Rate in Predicting Long-Term Mortality of Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circ J.* 2017;81(10):1506-1513. 査読有り
 17. 井澤英夫、河野裕治、粥川知子、青柳陽一郎、才藤栄一、藤原稚也、林睦晴。心不全に対する心臓リハビリテーション。現代医学 2017; 65(2): 71-76. 査読なし
 18. 井澤英夫、河野裕治、上田清乃、藤原稚也、加藤靖周、林睦晴、石井潤一。心臓リハビリテーションは最先端の心血管治療法。臨床病理 2017; 65: 1087-1091. 査読なし
 19. 河野裕治、上田清乃、井澤英夫。心肺機能と運動機能。ペインクリニック 2017; 38: 1435-1440. 査読なし
 20. 井澤英夫。心臓リハビリ標準プログラム「心不全」について。心臓リハビリテーション 2017; 2/4 (23): 190-192. 査読なし
 21. Tagaya M, Yoshikawa D, Sugishita Y, Yamauchi F, Ito T, Kamada T, Yoshinaga M, Mukaide D, Fujiwara W, Yokoi H, Hayashi M, Watanabe E, Ishii J, Ozaki Y, Izawa H. Prescription patterns of oral anticoagulants for patients with non-valvular atrial fibrillation: experience at a Japanese single institution. *Heart Vessels.* 2016 Jun;31(6):957-62. 査読有り
 22. Izumi Y, Hayashi M, Morimoto R, Cheng XW, Wu H, Ishii H, Yasuda Y, Yoshikawa D, Izawa H, Matsuo S, Oiso Y, Murohara T. Impact of circulating cathepsin K on the coronary calcification and the clinical outcome in chronic kidney disease patients. *Heart Vessels.* 2016 Jan;31(1):6-14. 査読有り
 23. Minoshima M, Noda A, Kobayashi M, Miyata S, Hirashiki A, Okumura T, Izawa H, Ishii H, Kondo T, Murohara T. Endomyocardial radial strain rate imaging during dobutamine stress echocardiography for the evaluation of contractile reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Ultrasound.* 2016 Nov 12;44(9):555-560. 査読有り
 24. Hayashi M, Kamada T, Yokoi H, Fujiwara W, Yoshikawa D, Mukaide D, Sugishita Y, Yoshinaga M, Ito T, Ozaki Y, Izawa H. Persistent Excessive Electrocardiogram ST-segment Elevation in a Patient with a Takotsubo Syndrome: What Could be the Cause? *Intern Med.* 2016;55(3):323. 査読有り
 25. Izawa H, Kohno Y, Fujiwara W, Hayashi M. Hospitalization Deteriorates Performance of Activities of Daily Living by Super-Elderly Patients With Heart Failure. *Circ J.* 2016 Dec 22;81(1):28-29. 査読なし

〔学会発表〕(計 36件)

1. 河野裕治、井澤英夫、青柳陽一郎、山田亮、石黒智也、良永真隆、奥村聡、藤原稚也、林睦晴、才藤栄一。高齢心不全患者に対する早期リハビリ介入は退院後再入院予防と関連する。第83回日本循環器学会学術集会。2019。
2. Naruse H, Ishii J, Nishimura H, Ohta M, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Hayashi M, Sarai M, Izawa H, Watanabe E, Ozaki Y. Urinary Liver-type Fatty Acid-Binding Protein and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predict Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome. 第83回日本循環器学会学術

集会. 2019.

3. Yamada R, Okumura S, Niwa Y, Miyazaki A, Tagaya M, Ueda S, Ishiguro T, Yoshinaga M, Fujiwara W, Kato Y, Hayashi M, Ishii J, Harada M, Ozaki Y, Izawa H. Exercise Training Restores Circulating MicroRNAs to Nonpathological Levels in Patients with Heart Failure. Scientific Sessions 2018, American Heart Association. Chicago, IL, USA. 2018.
4. Ishiguro T, Hayashi M, Fujiwara W, Okumura S, Sugishita Y, Yoshinaga M, Yamada R, Izawa H. Circulating miR-489 as a useful biomarker for DCM. Heart Failure 2018, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Vienna, Australia. 2018.
5. Fujiwara W, Kato Y, Hayashi M, Sugishita Y, Okumura S, Yoshinaga M, Ishiguro T, Yamada R, Ueda S, Harada M, Naruse H, Ishii J, Ozaki Y, Izawa H. Serum miR-126 and -223 as a new generation biomarkers for cardiac sarcoidosis. Heart Failure 2018, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Vienna, Australia. 2018.
6. Nishimura H, Ishii J, Muramatsu T, Harada M, Motoyama S, Naruse H, Watanabe E, Izawa H, Ozaki Y. Urinary Liver-Type Fatty-Acid Binding Protein on Admission Improves Prediction of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure. 第22回日本心不全学会学術集会, 東京, 2018.
7. Naruse H, Ishii J, Nishimura H, Ohta M, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Motoyama S, Hayashi M, Sarai M, Izawa H, Watanabe E, Ozaki Y. Combination of D-Dimer and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide on Admission Predicts 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure. 第22回日本心不全学会学術集会, 東京, 2018.
8. Kono Y, Ishikawa A, Aoyagi Y, Ueda S, Yamada R, Hayashi M, Saito E, Izawa H. The Clinical Impact of heart failure severity on bone mineral density in elderly patients with heart failure. 第24回心臓リハビリテーション学会学術集会, 横浜, 2018.
9. Fujiwara W, Yamada R, Ishiguro T, Okumura S, Yoshinaga M, Sugishita Y, Hayashi M, Kato Y, Ozaki Y, Izawa H. Serum micro-ribonucleic acid-126 and -223 as a new generation biomarker for cardiac sarcoidosis. 第21回日本心不全学会学術集会, 秋田, 2017.
10. Naruse T, Ishii J, Nishimura T, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Matsui S, Izawa H, Ozaki Y. Combination of D-Dimer and High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts 30-Day Mortality in Atrial Fibrillation Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure. 第21回日本心不全学会学術集会, 秋田, 2017.
11. 河野裕治、森悦子、石川綾子、杉浦翼、板野里奈、青柳陽一郎、山田亮、林睦晴、井澤英夫. 心臓リハビリテーションを軸とした急性期での再入院予防への取り組み. 第21回日本心不全学会学術集会, 秋田, 2017.
12. Hayashi M, Tagaya M, Ishiguro T, Yamada R, Kamada T, Yoshinaga M, Sugishita Y, Fujiwara W, Izawa H. Impact of the Early Administration of Vasopressin Type 2 Receptor Antagonist for Improving In-Hospital Mortality of Acute Decompensated Heart Failure Patients. 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017.
13. Ishiguro T, Hayashi M, Sugishita Y, Naruse H, Ishii J, Kato Y, Ozaki Y, Izawa H. Circulating MiR-489 could be a New Generation Biomarker for Dilated Cardiomyopathy. 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017.
14. Fujiwara W, Hayashi M, Sugishita Y, Yoshinaga M, Ishiguro T, Naruse H, Ishii J, Kato Y, Ozaki Y, Izawa H. Serum Micro RNAs could be a New Generation Biomarker for Cardiac Sarcoidosis. 第20回日本心不全学会学術集会, 札幌, 2016.
15. Kono Y, Kayukawa T, Hiratsuka T, Kikuchi W, Sugiura T, Mori E, Aoyagi Y, Tagaya M, Sugishita Y, Kamada T, Yoshinaga M, Fujiwara W, Hayashi M, Saito E, Izawa H. Resistance training is a key factor of exercise prescription in heart failure patients with frailty. 第22回心臓リハビリテーション学会学術集会, 東京, 2016.

他21件

〔図書〕(計 5件)

1. 上田清乃、河野裕治、井澤英夫. XVI 非薬物療法 運動療法 エビデンスを識る. 日本臨床増刊号心不全(第2版)中 2019; 77: 525-530.
2. 井澤英夫. 心不全、心臓手術後の心臓リハビリテーション. 今日の治療指針 2019年版: 447-448, 福井次矢、高木誠、小室一成 総編集, 医学書院, 2019
3. 成瀬寛之、石井潤一、井澤英夫. VII 診断 カテコールアミン. 日本臨床増刊号心不全(第

2版)上 2018; 76: 675-681.

4. 井澤英夫. 心不全における運動処方. Management of Heart Failure -心不全患者に寄り添う包括的心臓リハビリテーションを極める- : 54-60, 絹川真太郎 編集, 文光堂, 2016.
5. 井澤英夫. 急性心筋梗塞のリハビリテーション、運動療法. 今日の治療指針 2016 年版: 481-482, 山口徹、北原光夫監修, 医学書院, 2016

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：尾崎 行夫
ローマ字氏名：OZAKI, yukio
所属研究機関名：藤田医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号(8桁)：5 0 2 9 8 5 6 9

研究分担者氏名：林 睦晴
ローマ字氏名：HAYASHI, mutsuharu
所属研究機関名：藤田医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号(8桁)：7 0 4 2 6 5 0 0

研究分担者氏名：加藤 靖周
ローマ字氏名：KATO, yasuchika
所属研究機関名：藤田医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号(8桁)：7 0 3 5 1 0 1 2

研究分担者氏名：成瀬 寛之
ローマ字氏名：NARUSE, hiroyuki
所属研究機関名：藤田医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号(8桁)：5 0 3 1 9 2 6 6

研究分担者氏名：藤原 稚也
ローマ字氏名：FUJIWARA, wakaya
所属研究機関名：藤田医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号(8桁)：6 0 6 4 4 8 7 0