

平成21年 4月30日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590946
 研究課題名（和文） 腹膜透析の合併症である、腹膜硬化症進展への補体関与の解析と抗補体治療の可能性
 研究課題名（英文） Development of peritoneal sclerosis which is a serious complication in patients on peritoneal dialysis and possibilities of anti-complement therapy as a therapy for peritoneal injuries
 研究代表者
 水野 正司（MIZUNO MASASHI）
 名古屋大学・医学部・寄附講座助教
 研究者番号：20303638

研究成果の概要：腹膜透析(PD)を長期・安全に施行のため、慢性的腹膜障害と致死合併症である被包性腹膜硬化症(EPS)の治療・予防は、重要な課題の一つである。一方、真菌性腹膜炎は重篤になり、EPSに陥るとい報告もある。その機序は不明な点が多く、適切な実験モデルが存在しない。今回、我々は、物理的擦過モデルに真菌菌体成分のZymosanをPD液と投与し、高度かつ慢性的に持続する腹膜炎モデルを得て、補体活性化の関与の重要性と抗補体治療の可能性について示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：人工透析学、腹膜透析、慢性腹膜炎症、腹膜硬化症、補体、抗補体治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 血液浄化療法の一方法である腹膜透析(PD)は、血液透析(HD)に比べて、残腎機能の保持、心血管に関わる合併症の発症の遅延、医療経済の改善等に利点があるとされる。また、最近の慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease)研究から今後も高齢者の透析導入が増加する可能性があり、この対策にもPD療法は適応がある。一方、PD療法の長期施行を考えると、致死合併症である被包性腹膜硬化症(EPS)の機序の解明、治療および予防法の開

発が重要である。なぜなら、その機序は不明な部分が多く、根本的治療は習熟をつんだ手術療法に限られ、この場合にも再発がしばしば起こり、現在も確立した予防法は無いのである。この既存の動物モデルとして、国内外でクロルヘキシジン実験モデルが広く使用されているが、化学的刺激で発症させるモデルで臨床とかけ離れており、また、モデルの安定性にも問題が残る。このため、機序の解明、治療法・予防法の開発のために新たな動物モデルの作成は重要である。

(2) 補体系はinnate immunityの重要な部分を担っている。また、補体活性化は炎症に深く関わっている。EPS発症・進展の要因の一つに、反復する炎症の存在が考えられ、これに補体活性化の関与も予想される。我々が作成した、腹膜擦過により誘導した線維化を伴う急性炎症を作成・解析した。これは、腹膜の損傷に伴う腹膜炎変化を観察するのに適していると考えられる。このモデルに、酸性腹膜透析液と真菌菌体成分のZymosan (Zy)を腹腔内に投与することにより、腹膜に著しい肉芽腫性変化と肥厚を急性的誘導が示唆された。

(3) PD腹膜炎の中で真菌性腹膜炎は、臨床で最もコントロールがむずかしく、抜去後も腹膜硬化症・EPSに進展する可能性があると考えられる。Zyは補体活性化能力があるとされ、この点において、腹膜の炎症過程における補体活性化経路の関与を証明することや、その結果から真菌暴露時の補体活性化の制御がその後の腹膜機能低下や硬化を抑制する治療法につながる可能性があるかどうか、補体をターゲットにした新たな抗補体治療による腹膜障害の治療および予防の可能性について、上記動物モデルの作成、培養細胞、ヒト腹膜組織、腹膜透析排水を調べることにより、検討する。

2. 研究の目的

- (1) 真菌性腹膜炎解析のためのモデルの一つとして物理的腹膜損傷に、酸性腹膜透析液とZyを加えることにより誘導される腹膜炎モデル (Zy/scrapeモデル) について、腹膜炎・腹膜肥厚の進展と補体活性化との関係を、補体沈着と膜補体制御因子の分布の変化を観察した。
- (2) 上記モデルについて、Zyを単回投与と連日投与による影響を比較検討した。また、Zyの投与期間を初期の5日に限定し、その後の慢性的変化をday18, day36まで観察し、それぞれ、腹膜組織上での補体の活性化を調べた。
- (3) 上記モデルの初期炎症について、補体活

性の関与を調べるため、コブラ蛇毒因子(CVF)によりあらかじめ全身の補体を枯渇化し、腹膜障害への影響を評価した。さらに、局所での補体の影響をみるため、腹腔内にC3レベルで補体の活性化を抑制する可溶性補体制御蛋白、可溶性CR1 (sCR1) とCrry-Ig (IgG-Fc portionとの融合蛋白)を腹腔内に投与し、腹膜傷害を解析した。尚、sCR1はAVANT社から供給されたもので、Crry-IgはUKの共同研究者により作成され、供給された。

(4) ZyとLPSで腹膜への反応性の違いを評価する。

(5) in vivoのみならず、in vitroでの反応を見る目的で、腹膜中皮細胞のprimary cultureを作成する。

3. 研究の方法

(1) 名古屋大学動物実験取扱い規定に従い、動物実験を行った。SDラット (~220g, female)を麻酔下に開腹し、1分間機械的に擦過し、その後Zy 5mg/animalを4.25%ダイアニールP D2 (PDF)に懸濁させ、またはPDFのみを、腹腔内投与(ip)を行った。これを経時的にDay3, 5, 18, 36で腹膜組織を得て、これを肉眼的(Macro)、光学顕微鏡的(LM)、蛍光顕微鏡的(IF)に評価した。LMによる評価項目は、腹膜の肥厚、線維化、および炎症細胞の集積 (LCA陽性細胞、ED1陽性細胞)、IFによる評価項目は、補体の活性化産物として、C3bとC5b-9の沈着、炎症の激しさとしてfibrinogenの沈着について、評価した。

(2) Zyの単回 (1回のみ) 投与と複数回 (5回) 投与の影響を、LM、IFで比較した。

(3) 手術前日とDay2に、血中の補体を枯渇するのに十分量のCVFを静脈内投与(iv)した。5日目にLM, およびIFで評価した。

(4) sCR1を手術日より連日ip投与、また、Crry-Igを0日目と3日目にip投与を行い、5日目にLM, およびIFで評価した。

(5) Zyに特有の反応であるかどうかを検討す

るため、Zyの代わりに、菌体成分である*S. Typhimulium*と*E. coli*由来のLPSを用いて、腹膜障害に対する影響を調べた。

(6) in vitro試験のためにratとPD患者の中皮細胞のprimary cultureの作成を行った。

4. 研究成果

(1) Zyを加えた群(Zy+)では、図1の如く、加えなかった群(Zy-)に加えてmacroでも明らかに腹膜の肥厚や毛細血管の新生や集積が

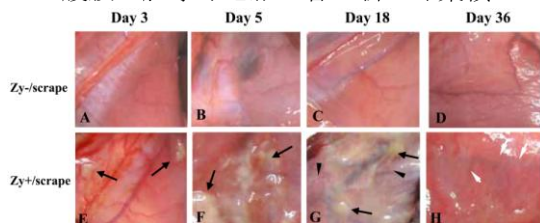


図1 Zymosan/scrapeによる腹膜炎の肉眼的変化

肥厚した腹膜もかなり回復していたが、Zy+では、Day18, 36でも高度の腹膜の肥厚が認められた(図2)。炎症細胞の集積についても、Zy-ではDay18, 36ではほとんど認めなくなる一方で、Zy+ではDay18, 36でも高度の炎症細胞の集積が認められた。C3b, C5b-9, fibrinogenの腹膜への沈着についてもZy+について、より長期に、より高度に認められた。また、腹膜上の膜補体制御因子の発現も、Zy-群ではDay5に既に回復に向かっていたのに対し、Zy+群では回復の遅延が認められた。

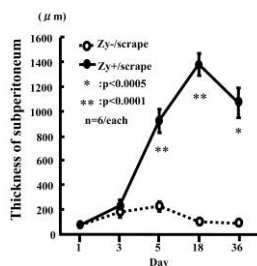


図2 腹膜の肥厚

(2) Zy+について、複数回投与の群の腹膜は、単回投与にくらべてDay5の腹膜炎は明らかに高度であった。

(3) Zy+による高度の腹膜炎は、CVFによる全身の補体活性化の抑制、sCR1やCrry-Igによる局所での補体活性化の抑制によって、有意に抑えられた(図3)。このとき、炎症細胞の集積と補体の沈着も抑制された。Crry-Ig

は半減期がsCR1より長いため、少ないip投与回数で同程度の腹膜炎の抑制効果が得られた。

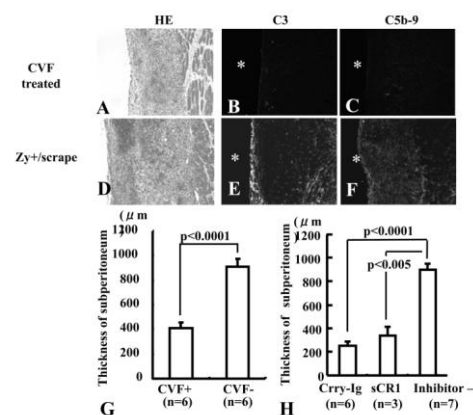


図3 補体の全身抑制と局所抑制効果の比較

(4) Zyと、2種類のLPS(*S. Typhimulium*と*E. coli*由来)の投与を比較検討したところ、補体活性化を伴い、Zyの反応が有意に強く、腹膜炎の中でも真菌が特に問題であることの可能性のひとつを示した。

(5) 上記、実験動物モデルは、EPS発症への病態の解析、予防・治療について抗補体療法開発に役立つと思われ、当モデルは特許出願(特開 2008-278830)を現在行っている。また、論文にまとめて投稿中である。

(6) さらに解析を進めため、腹膜上皮細胞のprimary cultureの作成とライブラリを作成した。今後、十分な検体数が揃ったところで解析に移る予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 36 件)

1) Sakamoto I., Ito Y., Mizuno M., Suzuki Y., Sawai A., Tanaka A., Maruyama S., Takei Y., Yuzawa Y., Matsuo S.: Lymphatic vessels develop during tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int.* 2009, in press. 査読有

2) Watanabe N., Kato M., Matsuo S. (他 7 人 9 番目): Kidney regeneration through nephron neogenesis in medaka. *Dev Growth Differ.* 51:135-43, 2009. 査読有

3) Iseki K, Matsuo S (他 3 人 4 番目): Geographic difference in the prevalence of chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki versus Okinawa. *Clin Exp Nephrol.* 13:44-9, 2009. 査読有

4) Horio M, Matsuo S (他 3 人 5 番目): Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol.*

13:50-54, 2009. 査読有

5) Ishii H, Matsuo S(他 10 人 10 番目): Aortic valvular calcification predicts restenosis after implantation of drug-eluting stents in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008, in press. 査読有

6) Iwashima S, Matsuo S. (他 13 人 15 番目): Novel culture system of mesenchymal stromal cells from human subcutaneous adipose tissue. *Stem Cells Dev*. 2008, in press. 査読有

7) Donev RM., Sivasankar B., Mizuno M., Morgan BP.: The mouse complement regulator CD59b is significantly expressed only in testis and plays roles in sperm acrosome activation and motility. *Mol. Immunol*. 45:534-542, 2008. 査読有

8) Nishimura M., Ito Y., Mizuno M., Tanaka A., Morita Y., Maruyama S., Yuzawa Y., Matsuo S.: Mineralocorticoid receptor blockade ameliorates peritoneal fibrosis in new rat peritonitis model. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 294:F1084-F1093, 2008. 査読有

9) Maruyama S, Matsuo S. (他 15 人 17 番目): Low circulating CD34+cell count is associated with poor prognosis in chronic hemodialysis patients, *Kidney Int*. 74:1603-9, 2008. 査読有

10) Urahama Y, Matsuo S (他 5 人 6 番目): Lipid-droplet-associated proteins protect renal tubular cells from fatty acid-induced apoptosis. *Am J Pathol*. 173:1286-94, 2008. 査読有

11) Anas CM, Matsuo S (他 8 人 8 番目): Efficacy of laparoscopic-assisted renal biopsy. *Clin Nephrol*. 70:203-9, 2008. 査読有

12) Imai E, Matsuo S (他 7 人 2 番目): Chronic kidney disease Japan cohort (CKD-JAC) study design and methods. *Hypertens Res*. 31:1101-7, 2008.

13) Kato S, Matsuo S (他 7 名 5 番目): Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3:1526-33, 2008. 査読有

14) Kumada Y, Matsuo S (他 10 人 11 番目): Long-term outcome of percutaneous transluminal angioplasty in chronic haemodialysis patients with peripheral arterial diseases. *Nephrol Dial Transplant* 23:3996-4001, 2008. 査読有

15) Imai E, Matsuo S: Chronic kidney disease in Asia. *Lancet* 371:2147-2148, 2008. 査読有

16) Yuzawa Y, Matsuo S. (他 12 人 14 番目):

Overexpression of calmodulin in pancreatic beta cells induces diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 19:1701-11, 2008. 査読有

17) Yaomura T, Matsuo S (他 8 人 9 番目): Serine/threonine kinase, Cot/Tp12, regulates renal cell apoptosis in ischaemia/reperfusion injury. *Nephrology (Carlton)*. 13:397-404, 2008. 査読有

18) Kato A, Matsuo S (他 4 人 2 番目): Early effects of tocilizumab on bone and bone marrow lesions in a collagen-induced arthritis monkey model. *Exp Mol Pathol*. 84:262-70, 2008. 査読有

19) Imai E, Matsuo S (他 8 人 10 番目): Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res*. 31:433-41, 2008. 査読有

20) Ishii H, Matsuo S (他 10 人 10 番目): Cilostazol improves long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis patients with peripheral artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3:1034-40, 2008. 査読有

21) Sato F, Matsuo S (他 9 人 11 番目): High mobility group box chromosomal protein 1 in patients with renal diseases. *Nephron Clin Pract*. 108:c194-201, 2008. 査読有

22) Takei Y, Matsuo S (他 8 人 8 番目): In vivo silencing of a molecular target by short interfering RNA electroporation: tumor vascularization correlates to delivery efficacy. *Mol Cancer Ther*. 7:211-21, 2008. 査読有

23) Yamagata K, Matsuo S (他 6 人 6 番目): Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol*. 12:1-8, 2008. 査読有

24) Aoyama T, Matsuo S (他 12 人 12 番目): Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. *Circ J*. 72:56-60, 2008. 査読有

25) Ishimoto T, Matsuo S (他 6 人 7 番目): Downregulation of monocyte chemoattractant protein-1 involving short interfering RNA attenuates hapten-induced contact hypersensitivity. *Mol Ther*. 16:387-95, 2008. 査読有

26) Ozaki T, Matsuo S (他 8 人 10 番目): Intrarenal administration of recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates ischaemic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 23:110-9, 2008. 査読有

27) Mizuno M., Harris CL., Morgan BP.: Immunization with autologous CD46 in rats generates a strong autoantibody response that targets spermatozoa. *J. Reprod. Immunol.* 73:135-147, 2007. 査読有

28) Mizuno M., Blanchin S., Gasque P., Nishikawa K., Matsuo S.: High levels of complement C3a receptor in the glomeruli of inflamed human lupus nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 49:598-606, 2007. 査読有

29) Mizuno M., Nozaki M., Morine N., Suzuki N., Nishikawa K., Morgan BP., Matsuo S.: A protein toxin from the sea anemone *Phyllodiscus semoni* targets the kidney and causes a renal injury resembling haemolytic uremic syndrome. *Am. J. Pathol.* 171:402-414, 2007. 査読有

30) Imai E, Matsuo S (他 8 人 10 番目).: Modification of the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for Japan. *Am J Kidney Dis.* 50:927-37, 2007. 査読有

31) Imai E, Matsuo S (他 6 人 8 番目): Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2:1360-6, 2007. 査読有

32) Kosugi T, Matsuo S (他 6 人 7 番目): Midkine is involved in tubulointerstitial inflammation associated with diabetic nephropathy. *Lab Invest.* 87:903-13, 2007. 査読有

33) Imai E, Matsuo S (他 20 人 22 番目): Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol.* 11:156-63, 2007. 査読有

34) Anas C, Matsuo S (他 5 人 7 番目): Effects of olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on ischemic acute renal failure. *Int J Urol.* 14:219-25, 2007. 査読有

35) Inaguma D, Matsuo S (他 7 人 9 番目): Relationship between renal function at the time of percutaneous coronary intervention and prognosis in ischemic heart disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 11:56-60, 2007. 査読有

36) Imai E, Matsuo S (他 20 人 22 番目).: Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 11:41-50, 2007. 査読有

[学会発表] (計 33 件)

1) 水野正司, 他: 名古屋腎不全システム研究会

レジストリー解析から得た、腹膜透析療法の傾向と問題点 — 東海地区 13 施設の 3 年間 (2005~2007) の動向 —. 第 17 回 東海腹膜透析研究会 (名古屋、2009. 2. 1)

2) 富田貴子, 他: 保存期慢性腎不全 (CRF) に全身性結節性痒疹を併発し、腹膜透析 (PD) 開始で著明に改善した一例. 第 17 回 東海腹膜透析研究会 (名古屋、2009. 2. 1)

3) Ito Y., *et al.* Malnutrition and Chronic Inflammation Interactively Increased Cardiovascular- and All-cause Mortality Risk in End-stage Renal Disease Patients - Long-term Follow-up Study from Induction of Dialysis Therapy. 41th Annual Meeting of The American Society of Nephrology (Philadelphia, USA, 2008. 10. 4-11. 9)

4) Mizutani M., *et al.* Connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) is increased in high peritoneal solute transport rate in peritoneal dialysis patients. 41th Annual Meeting of The American Society of Nephrology (Philadelphia, USA, 2008. 10. 4-11. 9)

5) Ito Y., *et al.* Beta2 microglobulin as an indicator of residual renal function and adequacy for peritoneal dialysis. 41th Annual Meeting of The American Society of Nephrology (Philadelphia, USA, 2008. 10. 4-11. 9)

6) Mizuno M., *et al.* Zymosan, but not LPS, triggers severe and progressive peritoneal injury accompanied by complement activation in a rat peritonitis model initiated by mechanical scraping. XXII International Complement Workshop (Basel, Switzerland, 2008. 9. 28-10. 2)

7) 戸田晋, 他: CAPD 用カテーテル出口部への抗生剤 1 回投与による感染予防効果: 単一施設での評価. 第 14 回 日本腹膜透析研究会 (札幌、2008. 9. 13-14)

8) 水谷真, 他: ヒト腹膜透析排液の中皮細胞からみた腹膜障害の検討. 第 14 回 日本腹膜透析研究会 (札幌、2008. 9. 13-14)

9) 水野正司, 他: 名古屋大学医学部附属病院と関連病院の CAPD の動向と合併症の発生について. 第 14 回 日本腹膜透析研究会 (札幌、2008. 9. 13-14)

10) 水野智博, 他: 腹膜透析に関わる腹膜の膜補体制御因子の分布と機能的役割. 第 14 回 日本腹膜透析研究会 (札幌、2008. 9. 13-14)

11) Toda S., *et al.* Antibiotic Exit-Site Cream for Prevention of Peritonitis in PD Patients: A Single-Center Study. 12th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (Istanbul, Turkey, 2008. 7. 20-7. 23)

- 12) 水野正司, 他: ウンパチイソギンチャク毒による急性腎不全例の経験と抽出毒による腎内皮障害と補体の関与. 第73回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、第19回日本生体防御学会学術総会、第45回補体シンポジウム (札幌、2008.7.10-12)
- 13) 斉藤信子, 他: 混合病棟における CAPD 看護のスタッフ教育の実際. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (神戸、2008.6.20~22).
- 14) 平松英樹, 他: 名大病院における腹膜透析 (PD) 患者教育の効果. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (神戸、2008.6.20~22)
- 15) 水谷真, 他: ヒト腹膜排液中の中皮細胞からみた腹膜障害の検討. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (神戸、2008.6.20~22)
- 16) 水野正司, 他: 名古屋大学医学部附属病院と関連病院のCAPDの動向 (第二報). 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (神戸、2008.6.20~22)
- 17) 戸田晋, 他: 高齢者 PD 患者の多面的サポート. 第16回東海腹膜透析研究会 (2008.2.3)
- 18) 伊藤岳司, 他: CAPD 治療中突然複視をきたした一例. 第16回東海腹膜透析研究会 (名古屋、2008.2.3)
- 19) 多和田光洋, 他: 大網巻絡をきたしたが手術にて腹膜透析治療継続可能となった一例. 第16回東海腹膜透析研究会 (名古屋、2008.2.3)
- 20) Mizuno M., *et al.* The statistic analysis of status of peritoneal dialysis patients in 10 hospitals of Nagoya University Renal Replacement Therapy Institution. 3rd Asian Chapter Meeting of ISPD (Hiroshima, Japan, 2007.11.22-24)
- 21) Kato H., *et al.* hANP prevents peritoneal fibrosis in a rat peritonitis model. 3rd Asian Chapter Meeting of ISPD (Hiroshima, Japan, 2007.11.22-24)
- 22) Toda S., *et al.* How to support elderly patients on peritoneal dialysis (PD) in Yokkaichi city hospital. 3rd Asian Chapter Meeting of ISPD (Hiroshima, Japan, 2007.11.22-24)
- 23) Nishimura H., *et al.* Mineralocorticoid receptor blockade ameliorates peritoneal fibrosis in a new rat peritonitis model. The 3rd Asian Chapter Meeting of ISPD (Hiroshima, Japan, 2007.11.22-24)
- 24) Watanabe M., *et al.* Kidney Dysfunction Is Significantly Accelerated in Patients Who Developed Ischemic Stroke. 40th Annual Meeting of The American Society of Nephrology (San Francisco, USA, 2007.10.31-11.5)
- 25) Mizuno M., *et al.* Complement C3a

receptor was highly found in the glomeruli of inflamed human lupus nephritis. 11th European Meeting on Complement in Human Diseases (Cardiff, UK) (9/8-11, 2007)

26) 水野正司, 他: 活動性ループス腎炎の糸球体における、C3a receptor (C3aR) の発現. 第44回補体シンポジウム (平塚、2007.8.24-25)

27) Ito Y., *et al.* Mineralocorticoid receptor blockade ameliorates peritoneal fibrosis in a new rat peritonitis model. International meeting on Animal models in peritoneal dialysis (ANIMODO 2007) (Helsinki, Finland, 2007.7.7)

28) Ito Y., *et al.* Mineralocorticoid receptor blockade ameliorates peritoneal fibrosis in a new rat peritonitis model. EURO-PD 2007 (8th Meeting) (Helsinki, Finland, 2007.6.25-29)

29) 平野早有理, 他: 名大病院における透析療法選択時の援助～腹膜透析患者への質問紙調査より～. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (大阪、2007.6.15-17)

30) 水野正司, 他: 名古屋大学医学部附属病院と関連病院のCAPDの動向. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (大阪、30) 山本順一郎, 他: 急性腎不全を呈したSLEの一例. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (大阪、2007.6.15-17)

31) 加藤博史, 他: 腹膜透析によって発現する腹膜線維症に対するカルペリチドの予防効果の検討. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (大阪、2007.6.15-17)

32) 伊藤恭彦, 他: 腹膜透析におけるリンパ管の意義. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (大阪、2007.6.15-17)

33) 水野正司, 他: 新たな腹膜炎モデル作成と補体関与についての解析. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 (大阪、2007.6.15-17)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 正司 (MIZUNO MASASHI)
名古屋大学・医学部・寄附講座助教
研究者番号: 20303638

(2) 研究分担者

該当者なし

(3) 連携研究者

伊藤 恭彦 (ITO YASUHIKO)
名古屋大学・医学部・寄附講座准教授
研究者番号: 60402632
松尾 清一 (MATSUO SEIICHI)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 70190410