

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2012

課題番号：20249040

研究課題名（和文）サイトカイン・ケモカインを指標とする包括的分子法医診断学の確立

研究課題名（英文）Establishment of molecular forensic diagnosis related with cytokines and chemokines

研究代表者

近藤 稔和 (KONDO TOSHIKAZU)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70251923

研究成果の概要（和文）：分子法医診断学確立のために全身性生活反応としてのサイトカイン・ケモカインに着目し、種々の死因におけるサイトカイン・ケモカインの動態を検索した。しばしば法医実務の場で経験する敗血症、溺死、薬物中毒（アセトアミノフェン、ヒ素、シスプラチン、クロルプロマジン）、深部静脈血栓、急性膵炎、外傷性ショック及び虚血再灌骨格筋傷害の各モデルにおいて、Key player となるサイトカイン・ケモカインを同定し、分子法医診断学のための指標を見出した。

研究成果の概要（英文）：In order to establish novel molecular forensic diagnosis, we focus on cytokines/chemokines as the marker of systemic vital reactions, and examined the systemic dynamics of cytokines/chemokines in the various models of diseases, drug intoxication, and injuries, which are often encountered in forensic practices. We could find the several candidates cytokines/chemokines as key players in the models of sepsis, drowning, drug intoxication (acetaminophen, arsenite, cisplatin, chlorpromazine), deep vein thrombosis, acute pancreatitis, traumatic shock, and ischemia-reperfusion skeletal muscle injury, and identify specific markers for molecular forensic diagnosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	17,500,000	5,250,000	22,750,000
2009年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2010年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2011年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2012年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
総計	39,000,000	11,700,000	50,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：法医病理学，分子法医学診断，サイトカイン，ケモカイン，遺伝子欠損マウス，敗血症，薬物中毒

## 1. 研究開始当初の背景

近年、医科学分野でサイトカイン・ケモカインについて盛んに研究がなされている。特に、様々な外界からの侵襲（機械的、化学的または微生物学的）は、サイトカインやケモカインの器官・組織・細胞レベルで産生を亢

進させ、産生されたサイトカインやケモカイン血流により全身に循環する。その結果、直接的に障害を受けた臓器のみならず、遠隔臓器にも2次的に障害を与え、個体（全身）に障害をもたらす。この現象を“サイトカインアタック”，または“サイトカインストーム”

と呼んでいる。このことを法医学的に観ると、サイトカインやケモカインが局所性生活反応としてだけでなく全身性生活反応の分子指標としての病態生理学的意義を有しているものと考えられる。しかしながら、全身性生活反応としてのサイトカイン・ケモカインの意義に焦点をあてた法医学的研究は国内・国外を問わず全く行われていなかった。したがって、全身性生活反応としてのサイトカイン・ケモカインの有用性を検索し、法医学病理学、特に法医診断学への応用を検討した。

## 2. 研究の目的

法医学は、臨床医学と同様に実務的な応用医学としての特色を持った学問であり、常に最先端の基礎研究の知見が応用されなければならない。特に、法医実務において死因確定は最も重要な実務の一つであり、その際、客観性且つ正確性が求められることは言うまでもない。しかしながら、死因判定は、解剖における肉眼所見、病理組織所見を中心として、限られた検査所見に基づいて行われているのが現状である。一方、同じ応用医学に分類される、種々の臨床医学分野においては、診断精度向上のために、遺伝診断や新規の診断マーカーの発見など、最新の技術・知見が導入されている。したがって、申請者は、近年医科学分野で盛んに研究がなされているサイトカイン・ケモカインに着目し、種々の死因におけるサイトカイン・ケモカインの動態に関する実験的研究及び実務的研究を展開し、これらを指標とする各種死因の分子病態生理を解明し、最終的には、サイトカイン・ケモカインを指標とする「分子法医診断学」の確立を目指すことを本研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は、様々な死因モデルを用いて、サイトカイン・ケモカインの動態を検索する。

### 1) 実験動物による死因モデル.

(1) 敗血症モデル：深麻酔下において開腹したマウスの腹腔内より盲腸を取り出して、盲腸根部を3-0縫合糸で結紮後、20G注射針で盲腸壁全層を穿刺し、結紮穿刺した盲腸を再び腹腔内に戻して閉腹する。

(2) 溺死モデル：深麻酔下でマウスの頸部前面を切開し、気管を剖出し、シリンジを用いて経気管的に、PBS(30ml/kg)を投与する。

### (3) 薬物中毒モデル

①アセトアミノフェン中毒モデル：アセ

トアミノフェン(250mg/kg また 300mg/kg)を腹腔内投与する。

②ヒ素中毒モデル：NaAs(12.5mg/kg)を皮下投与する。

③シスプラチン中毒モデル：シスプラチン(15mg/kg)を腹腔内投与する。

④クロルプロマジン(0.75 mg/kg または 7.5 mg/kg)を単回または反復(1から4週間)マウスに投与する。

(4) 深部静脈血栓モデル：深麻酔下において開腹したマウスの下大静脈を結紮し、静脈内血栓を誘発する。

(5) 急性膵炎モデル：セルレイン(50  $\mu$ g/kg in 0.2 ml of PBS)を1時間ごとに計10回反復投与する。

(6) 外傷性ショックモデル：マウスの両側の大腿部を輪ゴムで圧迫し、90分後に開放する。

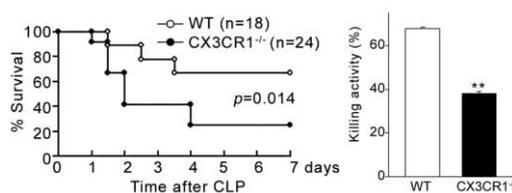
(7) 虚血再灌骨格筋傷害モデル：マウスの左大腿部を輪ゴムで圧迫し、90分後に開放する。

これらの死因モデルを作成後、死亡率や臓器傷害の程度、病理組織学的及び免疫組織化学的検討結果、サイトカイン・ケモカインの遺伝子発現について野生型マウスと遺伝子欠損マウスを比較検討し、各死因においてKey playerの候補となるサイトカイン・ケモカインを見つけ出す。

## 4. 研究成果

### 1) 敗血症モデルについて

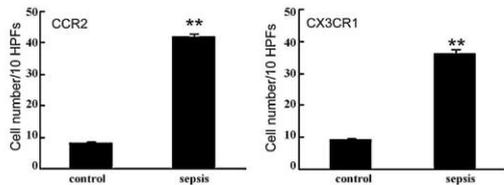
盲腸結紮穿刺による敗血症モデルについて、CX3CR1 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスに比べて、死亡率が有意に穿刺後の腹腔内細菌数は増加し、敗血症による死亡率が増悪していた。CX3CR1 遺伝子欠損マクロファージでは細菌殺菌能及び炎症性サイトカインの産生能が低下していた。以上から、敗血症において CX3CR1 を介したシグナルがマクロファージの細菌に対する殺菌能に重要な役割を細菌感染に対する重要な役割を果たしていることが明らかとなった。



CCL3 及び CCR5 の遺伝子欠損マウスでは敗血症による死亡率が野生型マウスに比較して有意に増悪したが、CCR1 遺伝子欠損マウスでは野生型マウスと同程度の死亡率であつ

た. 実際, 腹腔内の細菌数も CCL3 及び CCR5 の遺伝子欠損マウスで有意に多かったが, CCR1 遺伝子欠損マウスでは野生型マウスに比べて腹腔内細菌数に有意な差は認められなかった. また, 血清中の肝逸脱酵素も CCL3 及び CCR5 の遺伝子欠損マウスでのみ有意に上昇していた. したがって, これらの結果は CCL3-CCR5 が殺菌作用に密接に関与していることを示唆し, 敗血症においては保護的役割を有する重要なケモカインシステムであると判明した.

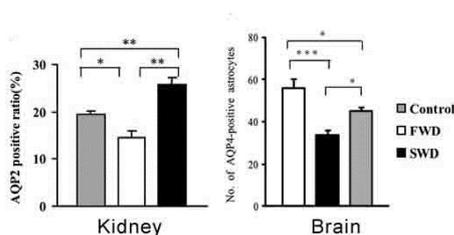
さらに剖検例より敗血症により死亡した事例を抽出し, 肺におけるケモカインレセプター CCR2 及び CX3CR1 の発現を免疫組織化学的に検討したところ, 肺に浸潤してきたマクロファージは CCR2 及び CX3CR1 のケモカインレセプターが陽性であり, 対照群と比較して, CCR2 及び CX3CR1 両方陽性のマクロファージ数が増加しており, 敗血症の剖検診断に役立つものと考えられた.



## 2) 溺死

マウスを用いた淡水溺死及び海水溺死モデルを用いて肺における AQP1 及び AQP5 の遺伝子発現を検討したところ, AQP1 発現については, 淡水溺死群及び海水溺死群の間で有意な差は認められなかった. 一方, AQP5 の遺伝子発現は, 海水溺死群と比較して淡水溺死群で有意に低下していた. 実際, 剖検試料での検討でも, 肺における AQP5 タンパクの発現は, 海水溺死群と比較して淡水溺死群で有意に低下していた.

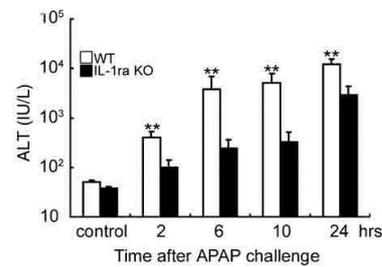
腎臓について, AQP1, AQP2, AQP4 の発現を免疫組織化学的に検討したところ, 近位尿細管上皮細胞における AQP2 の発現についてのみ, 海水溺死群で発現が亢進していた. 脳について, アクアポリン AQP1 と AQP4 の発現を免疫組織化学的に検討したところ, いずれの AQP も astroglia 細胞に強く発現していた. また, 各 AQP の発現量を比較すると, AQP4 についてのみ海水溺死事例で発現が減弱, 淡水溺死事例では亢進していた. したがって, 腎臓における AQP2, 脳組織における AQP4 の発現検出が海水溺死と淡水溺死の鑑別に有用であることが明らかとなった.



## 3) 薬物中毒

### ①アセトアミノフェン中毒モデル

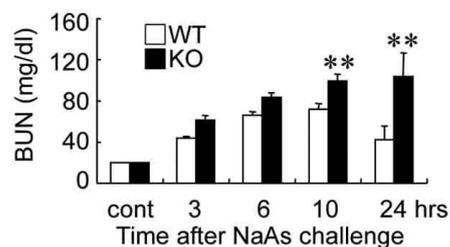
IL-1ra 遺伝子欠損マウスに, アセトアミノフェン (250mg/kg) を腹腔内投与したところ, 野生型マウスに比べて, IL-1ra 遺伝子欠損マウスでは明らかに肝障害が軽減しており, アセトアミノフェン中毒に対する抵抗性を示した. そこで, アセトアミノフェン投与前の IL-1ra 欠損マウスの肝臓では NF- $\kappa$ B の活性が有意に高く, その結果アセトアミノフェン代謝に関与するシトクロム P450 酵素系が抑制されていることが判明した. したがって, IL-1ra 欠損マウスではアセトアミノフェンから NAPQI への代謝が減少していることにより, アセトアミノフェン肝障害に対して抵抗性を示すことが明らかとなった.



CC ケモカインである CCL3, 及びそのレセプター CCR1, CCR5 のそれぞれの遺伝子欠損マウスにおけるアセトアミノフェン肝毒性は, CCL3 及び CCR5 の遺伝子欠損マウスではアセトアミノフェン肝毒性が野生型マウスと比較して軽減していた. したがって, CCL3-CCR5 が, アセトアミノフェン肝障害発症のための重要なケモカインシステムであると判明した.

### ②ヒ素中毒モデル

マウスにヒ素を皮下投与して腎障害モデルを確立した. 炎症性サイトカインである IL-6 の遺伝子欠損マウスでは, 野生型マウスと比較して腎障害が増悪していた. さらに, 腎尿細管の autophagy を検索したところ, IL-6 遺伝子欠損マウスでは, autophagy による細胞死が増加していた. したがって, IL-6 が autophagy による細胞死に対して抑制的に作用することにより, ヒ素による腎障害においては保護的作用を有するサイトカインであると判明した.



### ③シスプラチン中毒モデル

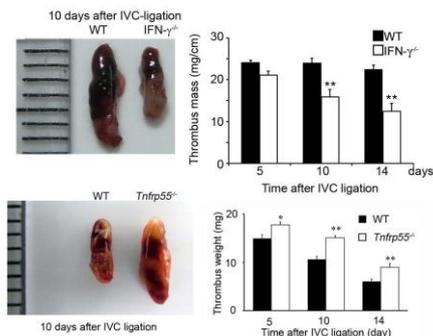
マウスにシスプラチン下投与して腎障害モデルを確立した。炎症性サイトカインであるIFN- $\gamma$ の遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと比較して腎障害が増悪していた。さらに、腎尿細管の autophagy を検索したところ、IFN- $\gamma$  遺伝子欠損マウスでは、autophagy が減弱し、アポトーシスが増加していた。したがって、IFN- $\gamma$  が autophagy に対して促進的に作用することにより、シスプラチンによる腎障害においては保護的作用を有するサイトカインであると判明した。

### ④Chlorpromazine 中毒モデル

CPZ 投与モデルマウスを作成し、脾臓・胸腺での Fas ligand の発現量を測定し、CPZ 単回投与にて有意に増加することを確認した。また、骨格筋の電顕像にて CPZ 長期投与後に核でのクロマチン凝縮が認められ、Apoptosis が生じることを確認した。

### 4) 静脈血栓モデル

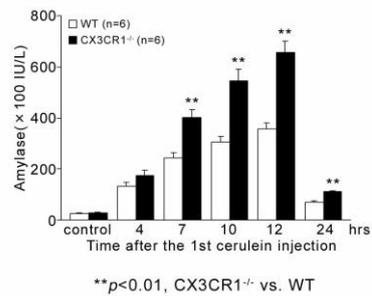
インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスに比較して、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9 の発現が亢進しており、静脈血栓の吸収が亢進していた。したがって、深部静脈血栓形成では、IFN- $\gamma$  が血栓形成に促進的役割を果たしていることが明らかとなった。一方、I 型 TNF レセプター (TNF-Rp55) の遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスに比較して、matrix metalloproteinase (MMP)-2 と MMP9 の発現が、遺伝子及びタンパクの両方で減弱しており、静脈血栓の吸収が遅延していた。したがって、深部静脈血栓形成では、TNF-Rp55 が血栓溶解に促進的役割を果たしていることが明らかとなった。



### 5) 急性膵炎モデル

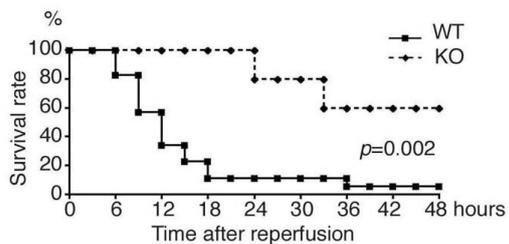
セルレイン誘発急性膵炎において、CX3CR1 遺伝子欠損マウスを用いて急性膵炎における CX3CR1 の病態生理学的役割を検討したところ、CX3CR1 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスに比べて血清アミラーゼ値が有意に増加し、膵臓の障害が増悪していた。したがっ

て、CX3CR1 が急性膵炎においては保護的因子であることが明らかとなった。



### 6) 外傷性ショックモデル

マウスの両側後肢をゴムバンドで1時間結紮後、再灌流による外傷性ショックモデルにおける I 型 TNF レセプター (TNF-Rp55) の役割解析を TNF-Rp55 遺伝子欠損マウスを用いて行った。TNF-Rp55 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスに比べて、再灌流後の死亡率が有意に減少した。また、肺及び肝臓における好中球浸潤が有意に減弱していた。これらの結果から TNF-Rp55 が外傷性ショックに傷害因子として重要な役割を果たしていることが明らかとなった。



### 7) 虚血再灌骨格筋傷害モデル

マウスの片側後肢をゴムバンドで1時間結紮後、再灌流による骨格筋傷害における CX3CR1 の役割解析を CX3CR1 遺伝子欠損マウスを用いて行った。CX3CR1 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスに比べて、再灌流後の骨格筋の浮腫率や筋組織の Viability が有意減弱し、虚血・再灌流による骨格筋傷害が軽減していた。また、CX3CR1 遺伝子欠損マウスでは傷害部における好中球浸潤が有意に減弱していたが、マクロファージの浸潤は同程度であった。さらに、iNOS, COX-2, IL-1 及び TNF  $\alpha$  の遺伝子発現は、CX3CR1 遺伝子欠損マウスで有意に減弱していた。これらの結果から CX3CL1-CX3CR1 が好中球浸潤に密接に関与することによって、虚血・再灌流骨格筋傷害において傷害因子として重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

### 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 51 件)

1. Kimura A, Ishida Y, Inagaki M, Nakamura Y, Sanke T, Mukaida N, Kondo T. Interferon- $\gamma$  is protective in cisplatin-induced renal injury by enhancing autophagic flux. *Kidney Int.* 査読有 2012; 82:1093-1104. doi: 10.1038/ki.2012.240.
2. Ishida Y, Kimura A, Nosaka M, Kuninaka Y, Takayasu T, Eisenmenger W, Kondo T. Immunohistochemical analysis on cyclooxygenase-2 for wound age determination. *Int J Legal Med.* 査読有 2012; 126:435-440. doi: 10.1007/s00414-012-0685-7.
3. Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, Kimura A, Kondo T. Immunohistochemical detection of uPA, tPA, and PAI-1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. *Int J Legal Med.* 査読有 2012; 126:421-425. doi: 10.1007/s00414-012-0680-z.
4. Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Inui M, Matsushima K, Mukaida N, Kondo T. Pivotal role of the CCL5/CCR5 interaction for recruitment of endothelial progenitor cells in mouse wound healing. *J Clin Invest.* 査読有 2012; 122:711-721. doi: 10.1172/JCI43027.
5. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Inui M, Mukaida N, Kondo T. Absence of IFN- $\gamma$  accelerates thrombus resolution through enhanced MMP-9 and VEGF expression in mice. *J Clin Invest.* 査読有 2011; 121:2911-2920. doi: 10.1172/JCI40782.
6. Inui M, Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Mukaida N, Kondo T. Protective roles of CX3CR1-mediated signals in toxin A-induced enteritis through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J Immunol.* 査読有 2011; 186:423-431. doi: 10.4049/jimmunol.1000043.
7. An JL, Ishida Y, Kimura A, Kondo T. Immunohistochemical examination of intracerebral aquaporin-4 expression and its application for differential diagnosis between freshwater and saltwater drowning. *Int J Legal Med.* 査読有 2011; 125:59-65. doi: 10.1007/s00414-010-0523-8.
8. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kondo T. Immunohistochemical detection of MMP-2 and MMP-9 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. *Int J Legal Med.* 査読有 2010; 124:439-444. doi: 10.1007/s00414-010-0484-y.
9. Kondo T, Ishida Y. Molecular pathology of wound healing. *Forensic Sci Int.* 査読有 2010; 203:93-98. doi: 10.1016/j.forciint.2010.07.004.
10. Kimura A, Ishida Y, Wada T, Hisaoka T, Morikawa Y, Sugaya T, Mukaida N, Kondo T. The absence of interleukin-6 enhanced arsenite-induced renal injury by promoting autophagy of tubular epithelial cells with aberrant extracellular signal-regulated kinase activation. *Am J Pathol.* 査読有 2010; 176:40-50. doi: 10.2353/ajpath.2010.090146.
11. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kondo T. Time-dependent appearance of intrathrombus neutrophils and macrophages in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age determination. *Int J Legal Med.* 査読有 2009; 123:235-240. doi: 10.1016/j.forciint.2009.12.008.
12. Hayashi T, Ishida Y, Mizunuma S, Kimura A, Kondo T. Differential diagnosis between freshwater drowning and saltwater drowning based on intrapulmonary aquaporin-5 expression. *Int J Legal Med.* 査読有 2009; 123:7-13. doi: 10.1007/s00414-008-0235-5.
13. Ishibe T, Kimura A, Ishida Y, Takayasu T, Hayashi T, Tsuneyama K, Matsushima K, Sakata I, Mukaida N, Kondo T. Reduced acetaminophen-induced liver injury in mice by genetic disruption of IL-1 receptor antagonist. *Lab Invest.* 査読有 2009; 89:68-79. doi: 10.1038/labinvest.2008.110.
14. Ishida Y, Hayashi T, Goto T, Kimura A, Akimoto S, Mukaida N, Kondo T. Essential involvement of CX3CR1-mediated signals in the bactericidal host defense during septic peritonitis. *J Immunol.* 査読有 2008; 181:4208-4218.
15. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, Oshima M, Fujii C, Mukaida N. Blocking TNF- $\alpha$  in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest.* 査読有 2008; 118:560-571. doi: 10.1172/JCI32453.

[学会発表] (計 114 件)

1. 近藤稔和, 石田裕子. 皮膚創傷治癒の分子メカニズム-Part1: サイトカインのシグナルクロストークについて. 第 42 回日本創傷治癒学会. 札幌, 2012. 12 (パネルディスカッション)
2. 近藤稔和, 石田裕子. 皮膚創傷治癒の分子メカニズム-Part2: 骨髄由来前駆細胞の役割について. 第 42 回日本創傷治癒学会. 札幌, 2012. 12 (パネルディスカッション)
3. Kondo T, Ishida Y, Nosaka M, Kuninaka Y, Kawaguchi T, Hama M, Abe M, Kimura A. Immunohistochemical detection of uPA and PAI-1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. 91. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Verbindung mit 1st Symposium on Interpersonal Violence in Social Proximity. Freiburg, Germany, 2012. 9
4. Ishida Y, Kimura A, Nosaka M, Kuninaka Y, Kawaguchi M, Mukaida N, Kondo T. Essential role of CX3CR1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis through regulation of bone marrow-derived fibrocyte infiltration. 10th Joint Meeting of International Cytokine Society and International Society for Interferon and Cytokine Research. Geneva, Switzerland, 2012. 9
5. Kimura A, Ishida Y, Nosaka M, Kuninaka Y, Kawaguchi M, Mukaida N, Kondo T. A role of IFN-gamma in pressure overload-induced compensatory cardiac hypertrophy. 10th Joint Meeting of International Cytokine Society and International Society for Interferon and Cytokine Research. Geneva, Switzerland, 2012. 9
6. 近藤稔和, 野坂みずほ, 石田裕子, 木村章彦, 國中由美, 川口真理子. 深部静脈血栓の法医病理と分子病理. 第 19 回法医病理夏期セミナー. 宮崎, 2012. 8 (指定講演)
7. Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, Kawaguchi M, Kimura A, Kondo T. Pathophysiological role of TNF-Rp55 on murine deep vein thrombosis model. 22nd Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM2012). Istanbul, Turkey, 2012. 7

[産業財産権]

○取得状況 (計 1 件)

名称: 海洋深層水を原料とする外用剤

発明者: 溝口 訓弘, 常山 幸一, 八田 秀樹, 小泉 桂一, 齋藤 勝彦, 赤津 裕康, 近藤 稔和, 水上 惟文  
権利者: 五洲薬品株式会社, 公立大学法人和歌山県立医科大学

種類: 特許権

番号: 特許第 5207048 号

取得年月日: 平成 25 年 3 月 1 日

国内外の別: 国内

[その他]

近藤稔和: 血栓縮小する仕組み発見について. 日本経済新聞, 2011. 8. 17

和歌山県立医科大学と金沢大のグループは生理活性物質「インターフェロングamma」の働きを体内で抑えることで、血管内の血栓が溶けやすくなることを動物実験で突き止めた。血栓が原因で突然死などを招く「エコノミークラス症候群」などの治療法開発につながる。米医学誌「ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション」7月号に掲載された。  
和歌山県立医科大学の近藤稔和教授と金沢大の向田直史教授らの成果。炎症など

## 血栓縮小する仕組み発見

エコノミー症候群治療に道

にかかわるインターフェロングammaを作る遺伝子を欠いた欠損マウスと通常マウスをそれぞれ腹部静脈に血栓を作らせて比べた。ともに血栓は徐々に縮小したが欠損マウスではより速く小さくなった。2週間後、欠損マウスの血栓は通常マウスの半分の大さになった。インターフェロングgammaには血栓を溶かす酵素「MMP-9」を抑える働きがあり、欠損マウスではこの酵素が機能して血栓が速く縮小したという。通常マウスに血栓を作

和歌山県立医大など

り、インターフェロングgammaを抑える抗体を投与した場合も血栓が溶ける速度が上がった。血が固まりにくくなる副作用は見られなかった。人間でも同様の仕組みがあるともっており抗体などで一時的にインターフェロングgammaを抑える新たな治療法が考えられるとしている。エコノミークラス症候群は足の静脈にできた血栓が血流で運ばれ、肺動脈に詰まることで起こる。既存の薬は副作用があり、用量などの慎重な見極めが必要だ。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

近藤 稔和 (KONDO TOSHIKAZU)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号: 70251923

### (2) 研究分担者

木村 章彦 (KIMURA AKIHIKO)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 60136611

石田 裕子 (ISHIDA YUKO)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号: 10364077

宮石 智 (MIYAISHI SATORU)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号: 90239343

池松 和哉 (IKEMATSU KAZUYA)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号: 80332857