

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24年 6月12日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390230

研究課題名（和文） イメージング手法を用いた糖尿病における開口放出不全機構の解明

研究課題名（英文） Imaging analysis of impaired insulin exocytosis in type2 diabetes mellitus

研究代表者

永松 信哉 (NAGAMATSU SHINYA)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：80231489

研究成果の概要（和文）：グルコース刺激によるインスリン分泌は、第1相と第2相から構成されており、糖尿病に於いては、第1相の低下が特徴的である。インスリン分泌機構の可視化解析を行い、糖尿病成因の一端を明らかにする以下の如く研究成果を得た。

1. インスリン顆粒の移動には actin network が深く関与していた。
2. 分泌されたインスリンは、autocrine 作用により、PI3K を活性化し、第2相インスリン分泌を制御している。
3. $G\alpha_o$ は、第1相インスリン開口放出を抑制的に調節している。
4. 2型糖尿病感受性遺伝子 *CDKAL1* は、インスリン開口放出を促進的に制御する。

研究成果の概要（英文）：It is becoming apparent that beta cell dysfunction observed in impaired insulin release is the essential element in the progression of diabetic patients. There are at least two populations of insulin secretory granules in beta cell, the RRP that is responsible for the initial (first phase) insulin release and a second reserve pool that is responsible for a more prolonged (second phase) insulin release. For now, it is still determined how these two types of insulin granules are involved in impaired insulin release. In this study, we obtained the following results. 1) PDK1-Akt signaling pathway in beta cell mediated the potentiation of insulin release in the second phase. Akt signals seem to be involved in myosin Va-mediated actin network; 2) $G\alpha_o$ inactivation enhances insulin release. 3) *CDKAL1*, controls 1st phase insulin release.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2009年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2011年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：エネルギー・糖代謝異常

1. 研究開始当初の背景
膵β細胞からのインスリン開口放出の分子機構を解明し、糖尿病の主因であるインスリ

ン分泌障害の成因を解明することは、糖尿病患者が急増している現状において、日本のみならず、世界の研究者にとっても急務の課題

である。日本人の糖尿病患者数は潜在患者を含め、1800万人を越す勢いであり、糖尿病が動脈硬化症を強力に促進する主要因子であるため、その終着点として、致命的な心・脳血管障害を引き起こす最も深刻な生活習慣病である。それ故に膵β細胞のインスリン開口放出の分子機構、並びにブドウ糖による分泌制御機構を解明し、その基礎研究成果をもとに、糖尿病におけるインスリン分泌障害の成因を明らかにすることは必須の課題であると考えられる。インスリン開口放出機構の解明は、糖尿病学者のみならず、生理学を専攻する世界中の多くの科学者が取り組んでいる魅力的な課題である。英国のケンブリッジ大学 Rorsman 博士、スウェーデンの Lund 大の、Renstrom 博士らのグループは capacitance 測定法等の電気生理学的手法を用いることにより、二相性インスリン放出の分子機構並びに、Ca²⁺チャネルの役割を明らかにした。また、同じくケンブリッジ大学の Rutter 博士のグループは、インスリン開口放出の可視化を試みると共に、FRET 等の最新システムを用いて、インスリン顆粒と形質膜蛋白質の相関関係を明らかにしようとしている。一方、国内においては、東大先端研の河西、高橋博士らのグループは 2 光子励起法を用いることにより、*in vivo* でのインスリン開口放出の可視化解析を試み、インスリン開口放出の分子機構を明らかにしようとしている。その様な状況の中で、研究代表者は 20 年以上前よりインスリン合成・分泌の分子機構の解明、並びに糖尿病における異常部位を同定することを試み、特にインスリン顆粒動態の解析が将来的な開口放出分子機構の解明のために必須のものであることを視野に入れ、研究を進めてきた (Endocrinology 120:1225-1231, 1987 ; J. Biol. Chem 266:13737-13747, 1991; Endocrinology 130:748-754, 1992)。研究代表者は、インスリン開口放出の素過程を更に詳しく解析するために、蛋白質を 1 分子のレベルで捉えることが可能な TIRF (全反射蛍光) 顕微鏡画像解析システムを膵β細胞用に構築し、それに成功した。その結果、生きたβ細胞において、単一インスリン分泌顆粒をナノスケールの範囲、且つ 50ms のオーダーで解析するシステムを確立し、インスリンが 2 相性に分泌される分子機構の一端を解明することに成功した (J. Biol. Chem. 277:3805-3808, 2002; J. Biol. Chem. 277:50805-50811, 2002)。次に、インスリン分泌第一相は、膜蛋白質である syntaxin1A への結合部位から起こるのに対し、第二相は、それ以外の部位からの放出によって構成されていることを明らかとした (J. Cell. Biol. 177:695-705, 2007) のみならず、細胞接着蛋白質とインスリン分泌との関連を明らかにした (Cell 129:359-370, 2007)。

一方、糖尿病モデル動物を用いた解析において、SNARE 蛋白質の減少がインスリン分泌第一相低下の原因であることも明らかにした (Diabetologia 47:2200-2207, 2004)。今回の研究においては、私達が開発したβ顆粒 TIRF システムを 4D 画像解析法にまで発展させることにより、細胞内トラフィックのメカニズムを解明し、これらの成果を基盤にして、2 型糖尿病におけるインスリン分泌低下の成因を解明することを試みた。

2. 研究の目的

- 1) インスリン分泌機構の解明: (1) Gαo ノックアウトマウスを用いた 2 相性インスリン分泌機構の解明; (2) PI3K 下流シグナルによる第 2 相インスリン分泌のメカニズムの解明を行う。
- 2) GWAS により明らかにされた 2 型糖尿病感受性遺伝子である *CDKAL1* のインスリン分泌における役割を明らかにするため、*CDKAL1* ノックアウトマウスを用いた解析を行う。
- 3) インスリン顆粒と開口放出調節分子を同時に可視化解析し、2 相性開口放出の各過程での調節分子群の制御機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) インスリン-GFP でインスリン顆粒を標識した膵β細胞を、新たに開発した variable-angle 式全反射蛍光顕微鏡 (v-TIRF)、並びに、TIRF-confocal-Hybrid 顕微鏡下におき、グルコースによる分泌刺激を行う。インスリン分泌第 1 相、第 2 相における分泌顆粒の動態を時間的・空間的に解析し、分泌顆粒の Targeting、docking、priming、fusion の各過程を詳細に解析する。

(2) PI3K 下流シグナルがどのようにインスリン分泌を抑制しているのか、そのメカニズムを明らかにするため、PI3K、Akt 等の特異的インヒビター、siRNA、dominant active 変異体を作製し、β細胞内に導入し、インスリン分泌、インスリン顆粒の動態を解析する。

(3) ノックアウトマウスを用いた解析: 開口放出関連分子のインスリン分泌障害における役割を明らかにするため、VAMP2 ノックアウトマウス、*CDKAL1* ノックアウトマウス、PI3K ノックアウトマウス、Gαo ノックアウトマウス、パーキンソンノックアウトマウス等を用いて TIRF 解析を行う。

4. 研究成果

(1) インスリン分泌第 2 相の開口放出は、細胞内に貯蔵されているインスリン分泌顆粒が形質膜に移動後、形質膜と融合することにより行われる (TIRF システムにより解明) ため、この分子機構を詳細にする目的で、variable-angle 式 TIRF システムを開発した。このシステムを用いて、細胞内インスリン顆

粒の動態、並びに actin-network、myosin V 分子との関連を調べた結果、インスリン顆粒は、形質膜から 500nm 内部に大量に貯蔵されており、顆粒の移動は myosin V の動態と密接に関連していることが明らかとなった。そこで、myosin V 欠損動物 (DOP ラット) を用いて、膝かん流実験、TIRF 解析を行ったところ、本ラット β 細胞に於いては細胞内顆粒の動きが活性化しており、インスリン分泌第 2 相の上昇が見られた。

(2) PI3K 下流のシグナルが、インスリン分泌第 2 相を増強させるメカニズムの解明を行った。すなわち、PI3K 阻害剤と、PI3K 顆粒分子の構成的活性化変異体を組み合わせた実験を行った。膵島からのグルコース刺激依存的なインスリン分泌は PI3K 阻害剤 (PIK-75) の長期的 (>24 時間) 処理により抑制が観察されたが、短期的 (<24 時間) 処理では増強が観察された。PIK-75 急性処理 (30 分) はグルコース刺激依存的な細胞内 Ca^{2+} 動態を変化させずに第 2 相インスリン分泌を選択的に増強したことから、PI3K 経路が第 2 相インスリン分泌制御に関与すると結論した。PIK-75 急性処理による第 2 相分泌増強に関わる PI3K 下流分子を同定するために PI3K 下流分子である Rac1、Arf6、PDK1、PKC ζ 、Akt の構成的活性化変異体 (CA 変異体) を膵島に強制発現し PIK-75 急性処理による分泌増強への影響を観察した。すると PDK1 および PDK1 により活性化される Akt の CA 変異体発現により PIK-75 急性処理による分泌増強が抑制された。また PDK1 阻害剤や Akt 阻害剤 (Akti-1/2) 処理によりグルコース刺激依存的なインスリン分泌増強が観察された。さらに Akti-1/2 処理は細胞内インスリン顆粒動態を活性化し、グルコース刺激依存的な第 2 相インスリン分泌を選択的に増強することを見いだした。以上の結果より、第 2 相インスリン分泌制御には PI3K-PDK1-Akt 経路が関与していると結論した。また Akt による細胞内インスリン顆粒の動態制御が第 2 相インスリン分泌制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。(3) *CDKAL1* 遺伝子の変異は第 1 相インスリン分泌障害を介して、2 型糖尿病の一要因を成していると考えられるが、その分子機構は不明である。本研究では、*CDKAL1* ノックアウト (KO) マウスにおけるインスリン分泌機構を解析した。KO β 細胞では第 1 相インスリン開口放出の低下が見られ、グルコース刺激に対する細胞内 Ca^{2+} 上昇の遅延、KATP チャネルの応答性の低下、ATP 生成の低下が観察された。一方、KO 細胞における CDK5 活性は、野生型細胞との間で違いは認められなかった。以上の結果より、*CDKAL1* は CDK5 以外の経路を介して、ATP 生成、KATP チャネルの応答性、細胞内 Ca^{2+} 上昇を促進することにより、第 1 相インスリン

分泌をコントロールしていることが明らかとなった。(4) 膵 β 細胞からのインスリン分泌は百日咳毒素 (PTX) 処理により増強されること、また膵 β 細胞には $G\alpha_o$ が多量に局在していることから、 $G\alpha_o$ がインスリン分泌を抑制的に調節していることが以前から示唆されてきたが、その分子機構は不明であった。本研究では膵 β 細胞特異的 $G\alpha_o$ ノックアウト (KO) マウスにおけるインスリン分泌機構を解析した。膵 β 細胞特異的 $G\alpha_o$ KO マウスにおいては、ランゲルハンス氏島の形態に変化が見られなかったが、グルコース応答性インスリン分泌の有意な上昇が *in vivo* および単離ランゲルハンス氏島において観察された。 $G\alpha_o$ KO β 細胞における電子顕微鏡解析および全反射蛍光 (TIRF) 顕微鏡解析結果では、形質膜にドッキングしている顆粒 (previously docked granules) の増加、また previously docked granules のフュージョン効率の増加が認められ、その結果、インスリン分泌第 1 相の増加が観察された。以上の結果より、 $G\alpha_o$ は形質膜へのインスリン顆粒のドッキング、および放出可能な状態となるプライミング過程を制御することにより、分泌第 1 相を抑制的に調節していることを明らかにした。(5) TIRF-Confocal-Hybrid 顕微鏡システム法を他のグルコース応答性分泌細胞に応用する試みとして、腸内分泌細胞株 STC-1 細胞内の GLP-1 顆粒動態の可視化解析を行った。Venus を融合した human growth hormone (hGH-Venus) を STC-1 細胞に発現させることで GLP-1 顆粒を特異的に標識し解析したところ、GLP-1 顆粒の一部は、予め形質膜にドッキングしており (previously docked granules)、高グルコース刺激を行うと、GLP-1 顆粒開口放出が 2 相性に観察された。すなわち、第 1 相では previously docked granules と細胞内部から供給されて形質膜上に短時間ドッキングした顆粒 (newcomers) からのフュージョンが見られ、その後の第 2 相では newcomers からのフュージョンが観察された。膵 β 細胞でも高グルコース刺激により、2 つのタイプの顆粒 (previously docked granules と newcomers) から 2 相性の開口放出が観察されることから、2 つのタイプの顆粒が担う 2 相性開口放出は内分泌細胞におけるグルコース応答性ホルモン分泌に共通のメカニズムであることが示唆された。

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 13 件)

1. Nagamatsu S, Ohara-Imaizumi M, Nakamichi Y, Aoyagi K, Nishiwaki C. DPP-4 inhibitor des-F-sitagliptin

- treatment increased insulin exocytosis from db/db mice β cells. *Biochem Biophys Res Commun.* ;412(4):556-60. (2011)
2. Hattori N, Eguchi H, Imaizumi M, Saiki S, Sato S, Nagamatsu S. The pathomechanisms of young-onset Parkinson's disease (PD), approach to the causes of PD from the mechanisms of insulin secretion system. *Rinsho Shinkeigaku.* 51(11):986-7. (2011)
 3. Aoyagi K, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S. Regulation of resident and newcomer insulin granules by calcium and SNARE proteins. *Front Biosci.* 16:1197-210 (2011)
 4. Ohara-Imaizumi M., Yoshida M, Aoyagi K, Saito T, Okamura T, Takenaka H, Akimoto Y, Nakamichi Y, Takashi-Yanobu R, Nishiwaki C, Kawakami H, Kato N, Hisanaga S, Kakei M, and Nagamatsu S. Deletion of *CDKAL1* Affects First-phase Glucose-stimulated Insulin Exocytosis *PLoS One* 5, e15553 (2010)
 5. Zhao A, Ohara-Imaizumi M, Brissova M, Benninger RK, Xu Y, Hao Y, Abramowitz J, Boulay G, Powers A C, Piston D, Jiang M, Nagamatsu S, Birnbaumer L and Gu G. G \cdot o represses insulin secretion by reducing vesicular docking in pancreatic β cells *Diabetes* 59:2522-2529 (2010)
 6. Aoyagi K, Ohara-Imaizumi M, Nishiwaki C, Nakamichi Y, Nagamatsu S. Insulin/phosphatidylinositol 3-kinase pathway accelerates the glucose-induced first phase insulin secretion through TrpV2 recruitment in pancreatic beta-cells. *Biochem J.* 432, 375-386 (2010)
 7. Aoyagi K, Ohara-Imaizumi M, Nishiwaki C, Nakamichi Y, Nagamatsu S. Glinide, but not sulfonylurea, can evoke insulin exocytosis by repetitive stimulation: imaging analysis of insulin exocytosis by secretagogue-induced repetitive stimulations. *Exp Diabetes Res.* 2009:278762 (2009)
 8. Ohara-Imaizumi M, Aoyagi K, Akimoto Y, Nakamichi Y, Nishiwaki C, Kawakami H2, Nagamatsu S. Imaging exocytosis of single glucagon-like peptide-1 containing granules in a murine enteroendocrine cell line with total internal reflection fluorescent microscopy. *Biochem Biophys Res Commun.* 390:16-20. (2009)
 9. Ohara-Imaizumi M, Aoyagi K, Nakamichi Y, Nishiwaki C, Sakurai T2, Nagamatsu S(1Photon Medical Research Center, Hamamatsu University School of Medicine,) Pattern of rise in subplasma membrane Ca²⁺ concentration determines type of fusing insulin granules in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 385:291-295. (2009)
 10. Kawai J, Ohara-Imaizumi M, Nakamichi Y, Okamura T, Akimoto Y, Matsushima S, Aoyagi K, Kawakami H, Watanabe T, Watada H, Kawamori R & Nagamatsu S. Insulin exocytosis in Goto-Kakizaki rat beta-cells subjected to long-term glinide or sulfonylurea treatment. *Biochem J* 412 93-101. (2008)
 11. Okamoto M#, Ohara-Imaizumi M#, Kubota N, Hashimoto S, Eto K, Kanno T, Kubota T, Wakui M, Nagai R, Noda M, Nagamatsu S & Kadowaki T. (#equal contribution) Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia* 51 827-835. (2008)
 12. Nagamatsu S & Ohara-Imaizumi M. Imaging Exocytosis of Single Insulin Secretory Granules With TIRF Microscopy. *Methods in Mol Biol* 440 259-268. (2008)
 13. Akimoto Y, Sawada H, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S & Kawakami H. Change in long-spacing collagen in descemet's membrane of diabetic Goto-Kakizaki rats and its suppression by antidiabetic agents. *Exp Diabetes Res* 2008:81834 (2008)
- [学会発表] (計 25 件)
1. 今泉美佳, 青柳共太, 吉田昌史, 斎藤太郎, 岡村匡史, 竹中均, 中道洋子, 西脇知世乃, 久永真市, 加計正文, 永松信哉 CDKAL1 の第 1 相インスリン分泌における役割. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、札幌、2011 年 5 月 19 日~21 日
 2. 今泉美佳, 青柳共太, 永松信哉 糖尿病原因究明のためのイメージングによるインスリン開口放出機構解明. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」第 3 回 細胞内ロジスティクス班会議、鳥羽、2011 年 6 月 1 日~3 日
 3. Kyota Aoyagi, Mica Ohara-Imaizumi, Chiyono Nishiwaki, Yoko Nakamichi, Shinya Nagamatsu Acute inhibition of PI3K-PDK1-Akt pathway potentiates glucose-induced insulin secretion in pancreatic b-cells. 第 84 回日本生化

- 学会、京都、2011年9月21~24日
4. 青柳共太、今泉美佳、永松信哉 第2相インスリン分泌制御におけるPI-3 kinaseとPDK1-Akt経路の役割の検討 第16回東京インスリン分泌研究会、東京、2012年2月23日
 5. 永松信哉: 膵β細胞におけるインスリン分泌機構の最新の情報 第11回糖尿病を考える会、東京、2012年1月20日
 6. 永松信哉: インスリン分泌顆粒の可視化とインクレチンによる制御機構 第4回糖尿病治療の新たなステージを考える会、金沢、2012年3月6日
 7. 青柳共太、今泉美佳、西脇知世乃、中道洋子、永松信哉 ホスファチジルイノシトール3-キナーゼによるインスリン分泌制御機構の可視化解析. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、岡山、2010年5月27日~29日
 8. 今泉美佳、青柳共太、永松信哉 インスリン分泌顆粒細胞内輸送のイメージング: 病態との関連. 第2回細胞内ロジスティクス班会議(文部科学省科学研究費補助金『新学術領域』)、札幌、2010年6月30日~7月1日
 9. Mica Ohara-Imaizumi Deletion of CDKAL1 affects first-phase glucose stimulated insulin exocytosis. The 4th Diabetes Leading-edge Conference. 大津、2010年7月24日~25日
 10. 青柳共太、今泉美佳、西脇知世乃、中道洋子、永松信哉 Insulin/Phosphatidylinositol 3-kinase pathway accelerates the glucose-induced first phase insulin secretion through TrpV2 recruitment in pancreatic beta-cells. 第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、12月7日~10日
 11. 今泉美佳、永松信哉: インスリン顆粒の細胞内 trafficking. 第43回糖尿病学の進歩、松本、2009年2月20日
 12. 今泉美佳: 膵β細胞からのインスリン開口放出の可視化解析. 第11回神奈川糖尿病フォーラム、神奈川、2009年2月26日
 13. 今泉美佳: 膵β細胞からのインスリン開口放出の可視化解析. 平成21年度日本生化学会九州支部例会 シンポジウム、福岡、2009年5月17日
 14. 今泉美佳、青柳共太、中道洋子、西脇知世乃、永松信哉: 分泌第2相インスリン開口放出におけるアクチン細胞骨格の調節機構. 第52回日本糖尿病学会年度学術集会、大阪、2009年5月21日~24日
 15. 青柳共太、今泉美佳、西脇知世乃、中道洋子、永松信哉: ミチグリニドおよびグリメピリドを用いた繰り返し刺激に対するインスリン分泌応答の可視化解析. 第52回日本糖尿病学会年度学術集会、大阪、2009年5月21日~24日
 16. 今泉美佳: 糖尿病での2相性インスリン開口放出機構の解明. 第40回病態代謝研究会 研究報告会、東京、2009年10月17日
 17. 今泉美佳、青柳共太、佐藤栄人¹、永松信哉(¹順天堂大・医・神経内科学): インスリン分泌顆粒細胞内ロジスティクスのイメージング解析. 文部科学省科学研究費補助金・新学術領域「細胞内ロジスティクス」第一回細胞内ロジスティクス班会議、沖縄、2009年11月9日-12日
 18. 青柳共太、今泉美佳、永松信哉: ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼによるインスリン分泌機構の可視化解析. 文部科学省科学研究費補助金・新学術領域「細胞内ロジスティクス」第一回細胞内ロジスティクス班会議、沖縄、2009年11月9日-12日
 19. 今泉美佳、藤原智徳¹、金井正美: 膵β細胞における2相性インスリン開口放出機構のイメージング解析. 平成21年度杏林医学会、東京、2009年11月21日
 20. 今泉美佳、青柳共太、永松信哉: GLP1顆粒開口放出のイメージング. 2nd Incretin& Islet Initiative、東京2009年11月28日
 21. 今泉美佳: インスリン開口放出機構におけるアクチン細胞骨格の役割. 第1回『微小領域の形作り』研究会 伊香保、4月24-25日 2008
 22. 永松信哉、今泉美佳: インスリン分泌機構はどこまで解明されたのか 第51回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、5月22-24日、2008
 23. 今泉美佳、青柳共太、中道洋子、西脇知世乃、永松信哉: 膵β細胞における細胞膜直下Ca²⁺上昇とインスリン顆粒開口放出の関係. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、5月22-24日、2008
 24. 青柳共太、今泉美佳、西脇知世乃、中道洋子、金子和真、植木浩二郎、門脇孝、永松信哉: ホスファチジルイノシトール3-キナーゼによるインスリン分泌制御機構の可視化解析. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、5月22-24日、2008
 25. 今泉美佳: インスリン開口放出のリアルタイム可視化解析 生理学研究会『病態と細胞外プリン-治療標的としての可能性を探る』 岡崎、9月4-5日、2008

〔図書〕（計3件）

1. 永松信哉 インスリン分泌の可視化. 糖尿病・代謝・内分泌, 中外医学社, 東京 p181-190.
2. 今泉美佳, 永松信哉 (杏林大・医・生化学) : インスリン顆粒の細胞内 trafficking (β 細胞研究の最前線) 糖尿病学の進歩 2009、(社)日本糖尿病学会編、診断と治療社、東京、pp20-24, 2009
3. Nagamatsu S and Ohara-Imaizumi M. Mechanism of insulin exocytosis analyzed by imaging techniques. Pancreatic beta cell in health and disease(eds; Seino S.and G.I. Bell) Japan, Springer pp177-194. 2008

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永松信哉 (NAGAMATSU SHINYA)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：80231489

(2) 研究分担者

今泉 美佳 (MICA OHARA-IMAIZUMI)

杏林大学・医学部・准教授

研究者番号：40201941

青柳 共太 (AOYAGI KYOTA)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：50453527