

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390208

研究課題名(和文)小児の急性脳症と有機酸・脂肪酸代謝障害の関連に関する研究

研究課題名(英文) Study on relation between acute encephalopathy in childhood and causative disorders of organic and fatty acid metabolism

研究代表者

山口 清次 (YAMAGUCHI, Seiji)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：60144044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,300,000円、(間接経費) 3,090,000円

研究成果の概要(和文)：小児期には発熱、感染などを契機に急性脳症をきたすことが少なくない。有機酸・脂肪酸代謝異常症の一部の発症形態も類似していることから、急性脳症の背景にこれらの代謝異常がかくれている可能性に注目されている。そこでこれらの疾患の生化学診断、分子診断体制を作った。また細菌毒素による急性脳症の発症機序が一過性酸化障害によること、高脂血症治療薬ベザフィブラートが脂肪酸代謝異常症の代謝改善効果をもつことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Acute encephalopathy of various causes like hyperpyrexia or infection is not rare in childhood. We studied the relation between acute encephalopathy and disorders of organic and fatty acid metabolism to develop the biochemical and molecular diagnostic system, and made a diagnosis on over 74 cases with disorders of organic and fatty acid metabolism.

We investigated the mechanism of acute encephalopathy in case of food poisoning in view of fatty acid oxidation impairment, and found that the acute encephalopathy was caused by temporary disturbance of fatty acid oxidation by the toxin. Furthermore, we developed a new therapy with bezafibrate for fatty acid oxidation disorders, using the in vitro probe assay, using cultured cells and tandem mass spectrometry.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：ミトコンドリア 酸化 脂肪酸代謝異常症 急性脳症 in vitro probe assay 分子解析 ベザフィブラート 細菌毒素 環境温度

1. 研究開始当初の背景

小児期には、インフルエンザ脳症のように機序不明の急性脳症に遭遇することが少なくない。有機酸・脂肪酸代謝異常症は希少疾患であるもののふだんは正常と変わらぬ生活をしていて、感染などを契機に急性脳症様の発症をすることがあり、小児の急性脳症の背景疾患である可能性がある。またタンデムマス法を導入してこれらの疾患を新生児期にスクリーニングする体制が整いつつある。そこで、これらの代謝異常症の診断体制を確立し、急性脳症発症機序を解明し、新しい治療法の開発が望まれる。

2. 研究の目的

有機酸・脂肪酸代謝異常症の発症時期、SIDS、ALTE 様症状で発症した小児との関係を明らかにすること、確定診断体制を確立すること、代謝異常による急性脳症の発症機序を検討すること、および新しい治療法の確立を目的として研究を行った。また代謝異常を介した急性脳症の発症機序解明、および新しい脂肪酸代謝異常症の新しい治療法開発に関する研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 有機酸・脂肪酸代謝異常症の生化学診断、遺伝子診断

タンデムマス法による血中アシルカルニチン分析、GC/MS 法による尿中有機酸分析によって、急性脳症様症状で発症した患者について有機酸・脂肪酸代謝異常症の生化学診断を行った。診断された症例の発症時期、予後を調べた。さらに、確定診断を目的として遺伝子解析体制を作った。

(2) 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素(MCAD) 欠損症の臨床遺伝学的検討

タンデムマス法で MCAD 欠損症を疑わせる異常を示した症例について島根大学で遺伝子解析をした症例について、臨床所見、遺伝型および転帰について検討した。

(3) グルタル酸血症 1 型の臨床遺伝学的検討

グルタル酸血症 型(GA1)19 症例の皮膚線維芽細胞を用いて遺伝子解析を行い、臨床型/遺伝子型の関連性を検討した。

(4) in vitro probe (IVP) assay による CPT1 欠損症、全身性カルニチン欠乏症の診断法の開発

培養細胞とタンデムマス法を用いる in vitro probe (IVP) assay によって、脂肪酸代謝異常症診断の有用性を検討した。すなわち、図 1A に示すように、遊離脂肪酸フリー、カルニチン過剰の特殊な培養液にパルミチン酸を添加して 96 時間培養して培養液中のアシルカルニチンプロファイルをタンデムマスで測定した。図 1B に示すように、中鎖脂肪酸の代謝が障害されると中鎖アシルカル

ニチン (C8, C6, C4) が増加し、長鎖脂肪酸の代謝が障害されると C16, C14, C12 などの長鎖アシルカルニチンが増加する。これまで IVP assay では診断困難であった CPT1 欠損症と全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 欠損症) について、IVP assay による診断法を検討した。

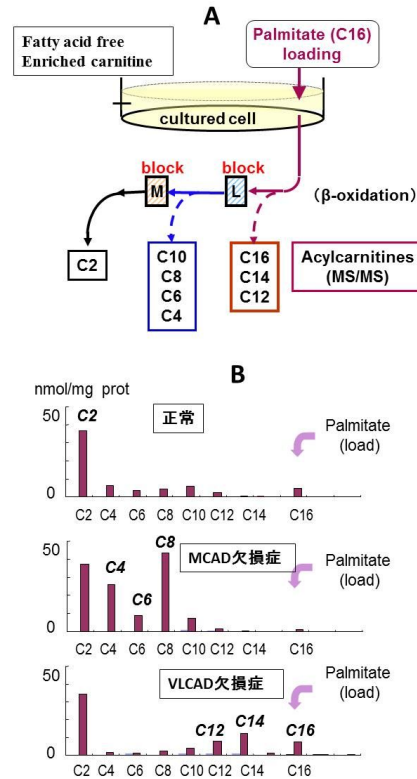


図 1. In vitro probe assay の原理

A: IVP assay の原理、B: 分析結果の例。略字: MCAD, 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素(中鎖脂肪酸β酸化障害); VLCAD, 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素(長鎖脂肪酸β酸化障害)。

(5) in vitro probe assay による種々の培養条件の脂肪酸β酸化能に対する影響:

β酸化系に及ぼす影響を調べるため、脂肪酸代謝異常症の細胞 (VLCAD 欠損症、CPT2 欠損症、および GA2) を用いて、33、37、および 41 で培養して脂肪酸β酸化能を調べた。

食中毒を起こすセレウス菌毒素セレウリドのβ酸化系への影響: レウス菌による食中毒で小児が突然死することが知られている。正常者の皮膚線維芽細胞を用いて IVP assay の培地にセレウリドを加えてβ酸化能を検討した。

ベザフィブラートによる脂肪酸代謝異常症の治療法の開発: 高脂血症治療薬であるベザフィブラート(BEZ)は、脂肪酸酸化関連酵素の転写促進作用があるといわれている。種々の脂肪酸代謝異常症の細胞の培養液に BEZ を加えて IVP assay を行い、β酸化能の変化を比較した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床像、臨床経過の検討

###### 発症時期の検討

急性脳症等が発症してから、タンデムマスあるいはGC/MS分析を依頼されて生化学診断した有機酸代謝異常症(171例)と脂肪酸代謝異常症(108例)の発症時期を調べた。図2に示すように、有機酸代謝異常症の半数は新生児期に発症し、脂肪酸代謝異常症の10~20%が新生児期に発症していた。

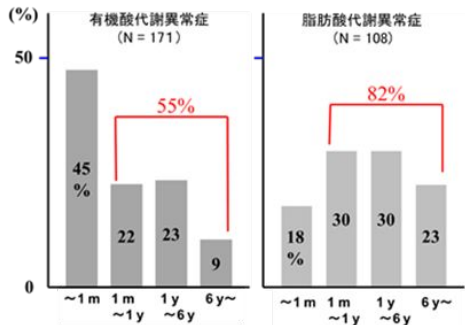


図2. 有機酸・脂肪酸代謝異常症の発症時期  
有機酸代謝異常症の45%は新生児期に発症し、脂肪酸代謝異常症のそれは約18%であった。

乳児突然死(SIDS)またはALTEの中の代謝異常症の検索(図3)

生後7日~3歳未満でSIDS様症状を呈した155例とALTE様症状の152例をMS/MSおよびGC/MSで解析した。その結果10例(3.3%)に代謝異常症が同定された。内訳は図中に示した通りである。

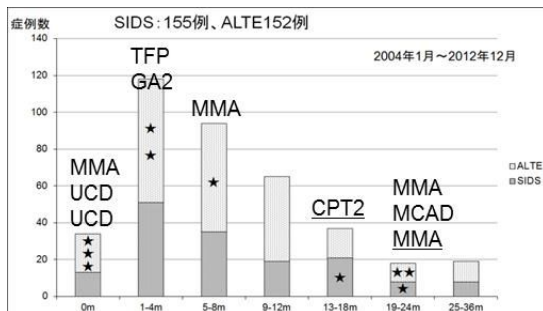


図3. SIDSまたはALTE様症状で発症した症例のうち先天代謝異常症が同定された例

印が同定された患者。カラム上段がALTE, 下段がSIDS様症状で発症した症例である。略字: MMA, メチルマロン酸血症; UCD, 尿素回路異常症; TFP, ミトコンドリア三頭酵素欠損症; GA2, グルタル酸血症型; CPT2, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症; MCAD, 中鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症。

##### (2) 有機酸・脂肪酸代謝異常症の確定診断の

##### ための遺伝子検索体制の構築

平成22年~25年の4年間に遺伝子診断した症例を表1に示す。これによって生化学診断と遺伝子診断の体制を構築した。

| 疾患                     | 遺伝子   | 診断数 |
|------------------------|-------|-----|
| カルニチン欠損症               | OCTN2 | 7   |
| CPT-I欠損症               | CPT1  | 4   |
| CPT-II欠損症              | CPT2  | 8   |
| VLCAD欠損症               | VLCAD | 14  |
| TFP欠損症                 | TFPA  | 2   |
|                        | TFPB  | 1   |
| MCAD欠損症                | MCAD  | 11  |
| SCAD欠損症                | SCAD  | 1   |
| グルタル酸血症II型             | ETFPA | 1   |
|                        | ETFB  | 1   |
|                        | ETFDH | 19  |
| メチルクロロニルグリシン尿症         | MCC   | 1   |
| グルタル酸血症I型              | GCD   | 3   |
| メチルマロン酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症 | MMSDH | 1   |

表1. 島根大学で最近4年間に遺伝子診断した症例内訳

##### (3) 中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の臨床・遺伝学的検討

タンデムマス検査で中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の診断指標(C8)の異常を示した20例の臨床的、遺伝学的に検討した結果を表2に示している。検討結果から以下のような結論を導いた。

発症時期: 症例(1~9)の発症年齢は生後8か月~2歳2か月であった。本症の初発年齢が3歳以前であるといわれていることと一致する。

遺伝子解析: 20例のうち2例(症例19と20)は保因者であった。タンデムマス検査で保因者も発見されることが分かった。またc.449del4変異が45%に見いだされ、日本人の患者にコモン変異があることがわかった。しかし白人患者の90%のアレルにみられるコモン変異、985変異は日本人には見られなかった。

予後: 発症後に診断された9例中8例は死亡するか後遺症を残したのに対し、未発症群9例は全例がその後発症せず正常発達していた。

以上の結果より、MCAD欠損症は、発症後に診断された症例の予後は不良であり、発症前に診断することが重要であることを示された。



| 例      | 発症時期  | 診断時期   | 遺伝子型          |               | 転帰     |
|--------|-------|--------|---------------|---------------|--------|
|        |       |        | Allele 1      | Allele 2      |        |
| 発症後診断群 |       |        |               |               |        |
| 1      | 8m    | 8m     | c.449-452del  | c.157C>T      | 後遺症    |
| 2      | 1y    | 1y     | IVS4+1G>A     | c.422 A>T     | 突然死    |
| 3      | 1y    | 8y 10m | c.449-452del  | c.449-452del  | 後遺症    |
| 4      | 1y 1m | 1y 1m  | del. ex 11-12 | del. ex 11-12 | 後遺症    |
| 5      | 1y 3m | 1y 3m  | del. ex 11-12 | del. ex 11-12 | 後遺症    |
| 6      | 1y 4m | 1y 4m  | c.449-452del  | c.449-452del  | 後遺症    |
| 7      | 1y 7m | 1y 7m  | c.275C>T      | c.157C>T      | 後遺症    |
| 8      | 1y 8m | 1y 8m  | c.449-452del  | c.449-452del  | 突然死    |
| 9      | 2y 2m | 2y 2m  | c.449-452del  | c.449-452del  | normal |
| 未発症群   |       |        |               |               |        |
| 10     | —     | 5y 5m  | c.449-452del  | c.449-452del  | normal |
| 11     | —     | 5d     | c.1085G>A     | c.843A>T      | normal |
| 12     | —     | 5d     | c.449-452del  | c.154A>G      | normal |
| 13     | —     | 5d     | IVS3+2T>C     | c.843 A>T     | normal |
| 14     | —     | 5d     | c.449-452del  | c.212 G>A     | normal |
| 15     | —     | 5d     | c.449-452del  | c.134 A>G     | normal |
| 16     | —     | 5d     | c.1085G>A     | c.1184A>G     | normal |
| 17     | —     | 5d     | c.449-452del  | IVS3+5G>A     | normal |
| 18     | —     | 5d     | c.449-452del  | c.820 A>C     | normal |
| 保因者    |       |        |               |               |        |
| 19     | —     | 5d     | c.845C>T      | n.d           | normal |
| 20     | —     | 4m     | c.843A>T      | n.d           | normal |

表 2 . 日本人 MCAD 欠損症の発症時期、遺伝子型、および転帰 (島根大学で調査) タンデムマス検査で C8 が高かった症例で、島根大学で遺伝子診断した。遺伝子型で、c.449-452del が 16/36 アレル (44%) にみられた。

#### (4) グルタル酸血症 1 型(GA1)の臨床・遺伝学的検討

GA1 の典型的な経過は、乳児期中期から退行に気づかれ錐体外路障害が目立つようになる。日本人患者 19 例について臨床経過と遺伝型を検討し、以下の結論を得た。

発症は生後 1 か月 ~ 1 歳と個人差がみられた。

初期症状として大頭症で気づかれる症例もあった。大頭症の見られた症例の方がむしろ予後が良かった。この理由として形態的な異常からより早期に診断に到達したことが考えられる。

予後：新生児マススクリーニングで発見された症例や生後 1 か月以内に診断された症例の予後は良い傾向が見られた。

遺伝子型：コモン変異はなく、ヘテロジナスであることが分かった。

以上の結果より、本症の予後は診断時期と関係が深く、早く診断された症例ほど予後が良い可能性が高く、新生児マススクリーニングによる予後改善が期待される。

#### (5) CPT1 欠損症、全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 欠損症) の in vitro probe (IVP) assay による診断法の開発 (図 4)

通常の IVP assay では、過剰量のカルニチンを培養液に加え一定時間培養後 (48 ~ 96 時間) 培養液中のアシルカルニチンを分析する。この方法では、遊離カルニチン (C0) の増加を特徴とする CPT1 欠損症、および C0

の減少を特徴とする OCTN2 欠損症では診断が困難である。そこで培養液中の C0 を欠乏状態にして培養液ではなく細胞内のアシルカルニチンを分析した。その結果、CPT1 欠損症ではアシルカルニチンの低下と C0 の増加、OCTN2 欠損症ではアシルカルニチンも C0 の両者の低下がみられ、他疾患との明瞭な差異がみられた。通常の IVP assay では診断不可能であった CPT1 欠損症、OCTN2 欠損症も診断可能になった。

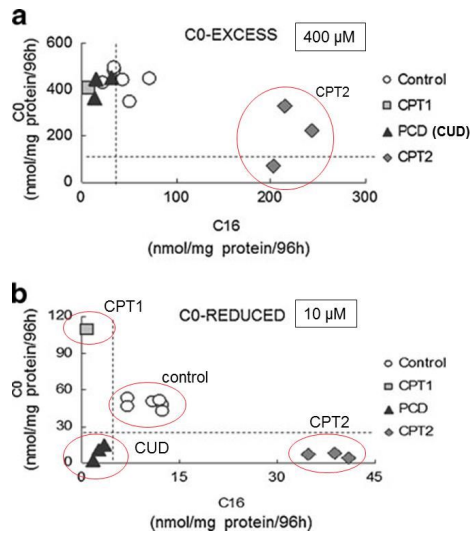


図 4 . In vitro probe assay による CPT1 欠損症と原発性カルニチン欠乏症 (PCD, OCTN2 欠損症) の診断法の開発

培養液に加えるカルニチン濃度を少なくして (10 μM) 培養し、細胞内のアシルカルニチンを測定した。CPT1 欠損症、PCD、CPT2 欠損症および正常コントロールがオーバーラップなく診断可能だった。

#### (6) 環境温度の脂肪酸酸化能への影響

発熱と急性脳症発症の関連を調べるために、IVP assay で培養温度を 41、37 とし β 酸化能を評価した。使用した細胞は、VLCAD 欠損症、CPT2 欠損症およびグルタル酸血症 型 (GA2) である。さらに同様の方法で 33 (低温下) でも実験を行った。41 では、VLCAD 欠損症、CPT2 欠損症、および GA2 のいずれも C16 が増加した。このことは間接的に、高温下では長鎖脂肪酸 β 酸化が抑制されることを示す。一方、低温下 (33) では、41 の結果とは逆に増加したアシルカルニチン (C16, C12 など) は低下した。すなわち脂肪酸代謝異常症の細胞の β 酸化障害の改善を示唆する所見が観察された。

短鎖から長鎖まで広範囲に β 酸化障害を示す GA2 では、高温下では長鎖のみが増加し中鎖、短鎖は減少した。低温下では、長鎖も短鎖、中鎖も蓄積したアシルカルニチンは減少した。

結論として、高温下では長鎖脂肪酸の β 酸化が抑制され臓器毒性が増強される可能性がある。低温下では、脂肪酸代謝異常症における代謝障害が改善する可能性がある。

(7) 食中毒を起こすセレウス菌毒素セレウリドのβ酸化系への影響

セレウス菌による食中毒で乳児の急性脳症、突然死が知られている。セレウス菌の毒素であるセレウリドを IVP assay の培養液に添加したところ、正常細胞でもグルタル酸血症型の重症型に類似した所見を示した。すなわち、セレウリドが電子伝達フラビン蛋白を阻害してβ酸化障害を介して急性脳症を引き起こすことが推測された。

(8) ベザフィブラートによる脂肪酸代謝異常症の治療法の開発

高脂血症治療薬であるベザフィブラート (BEZ) は、β酸化酵素遺伝子の上流に結合する peroxisome proliferation activating receptor (PPAR) を刺激して、β酸化関連酵素の転写を促進するといわれている。種々の脂肪酸代謝異常症の培養細胞を用いて IVP assay を行ったところ、図 5 に示すようにほぼすべての脂肪酸代謝異常症の細胞で、異常蓄積した代謝産物 (アシルカルニチン) が減少した。すなわち β酸化障害が正常化した。BEZ が脂肪酸代謝異常症の治療薬として期待できることを示した。

グルタル酸血症型の2歳男児に、家族の承諾を得て BEZ を投与したところ、2週間以内に歩行が安定し、低血糖発作はなくなった。臨床的にも奏功した。

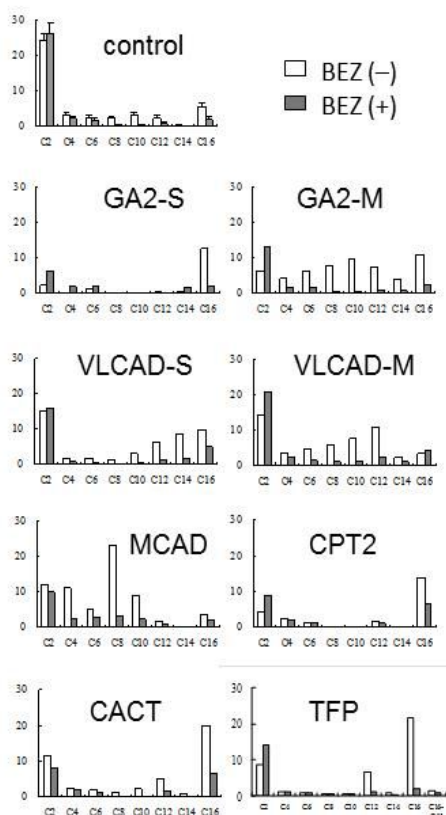


図 5 . In vitro probe assay でベザフィブラート添加の有無によるアシルカルニチン量の変化

BEZ 存在下で蓄積したアシルカルニチンが減少した。略字: GA2-S, GA2-M, それぞれグルタル酸血症型重症型と軽症型; VLCAD-S, VLCAD-M, それぞれ VLCAD 欠損症の重症型と軽症型; MCAD, MCAD 欠損症; CPT2, カルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼ欠損症; CACT, カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症; TFP, 三頭酵素欠損症

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 25 件)

Yamaguchi S (1/12), Purevusren J, et al.: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. 日本マス・スクリーニング学会誌 23: 270-276, 2013 (査読有) [http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dc9massc/2013/002303/004&name=0270-0276&UserID=202.250.215.249&base=jamas\\_pdf](http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dc9massc/2013/002303/004&name=0270-0276&UserID=202.250.215.249&base=jamas_pdf)  
山口清次: 新生児スクリーニングの新时代: タンデムマス法の導入. 日本周産期・新生児医学会雑誌 48: 827-829, 2013 (査読無)

[http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dy1jspnm/2013/004804/023&name=0827-0829j&UserID=202.250.215.249&base=jamas\\_pdf](http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dy1jspnm/2013/004804/023&name=0827-0829j&UserID=202.250.215.249&base=jamas_pdf)  
山田健治, 山口清次 (8/8), 他: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. 臨床神経学 53: 191-195, 2013 (査読有)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/clinicalneuro/53/3/53\\_191/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/clinicalneuro/53/3/53_191/_article/-char/ja/)  
Purevsuren J, Fukao T (7/9), Yamaguchi S (9/9), et al.: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. Anal Bioanal Chem 405: 1345-1351, 2013 (査読有) doi: 10.1007/s00216-012-6532-3.

Yamaguchi S (1/12), Fukao T (11/12), et al.: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. Mol Genet Metab 107: 87-91, 2012 (査読有) doi:10.1016/j.yimgme.2012.07.004.

Purevsuren J, Fukao T (8/9), Yamaguchi S (9/9), et al.: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab 107: 237-240, 2012 (査読有) doi:10.1016/j.yimgme.2012.06.010.

Mushimoto Y, Yamaguchi S (8/8), et al.: Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* 102: 343-348, 2011 (査読有)

doi: 10.1016/j.ymgme.2010.11.159.

Yamamoto T, Tanaka H, Yamaguchi S (11/12), et al.: Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 102: 399-406, 2011 (査読有)

doi: 10.1016/j.ymgme.2010.12.004.

Yagi M, Yamaguchi S (8/10), et al.: A patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency due to the mutations in the HADHB gene showed recurrent myalgia since early childhood and was diagnosed in adolescence. *Mol Genet Metab* 104: 556-559, 2011 (査読有)

doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.025.

Li H, Yamaguchi S (7/7), et al.: Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial  $\beta$ -oxidation: Comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay. *Brain Dev* 32: 362-370, 2010 (査読有)

doi: 10.1016/j.braindev.2009.06.001.

Endo M, Yamaguchi S (9/9), et al.: In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type2. *J Chromatogr B* 878: 1673-1676, 2010 (査読有)

doi: 10.1016/j.jchromb.2010.03.029.

Li H, Yamaguchi S (7/7), et al.: Heat Stress Deteriorates Mitochondrial  $\beta$ -Oxidation of Long-chain Fatty Acids in Cultured Fibroblasts with Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation Disorders. *J Chromatogr B* 878: 1669-1672, 2010 (査読有)

doi: 10.1016/j.jchromb.2010.01.046.

[学会発表](計 71 件)

Yamaguchi S (1/11), Fukao T (9/11), et al.: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS&GTS) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta Marriott Marquis, Atlanta, USA, 2013.5.5-5.10

Yamada K, Yamaguchi S (8/8), et al.:

Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type : comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Palau de Congressos de Catalunya, Barcelona, Spain, 2013.9.3-9.6

Yamaguchi S (1/14), et al.: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of glutaric acidemia type . 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Palau de Congressos de Catalunya, Barcelona, Spain, 2013.9.3-9.6

Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Inter Continental RIYADH, Inter Continental RIYADH, Riyadh, Saudi Arabia, 2013.9.14-9.18

Yamaguchi S (1/9), et al.: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various CO concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. ICC, Birmingham, UK, 2012.9.4-9.7

Yamaguchi S (1/8), Fukao T (7/8), et al.: A hypolipidemic drug, bezafibrate, can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Colorado Convention Center, Denver, USA, 2011.4.30-5.3

[図書](計 5 件)

山口清次編: タンデムマス・スクリーニングガイドブック, 診断と治療社, 東京都, 2013 (4 月, 全 151 頁)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山口 清次 (YAMAGUCHI, Seiji)

島根大学・医学部・教授

研究者番号: 6 0 1 4 4 0 4 4

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者

深尾 敏幸 (FUKAO, Toshiyuki)

岐阜大学大学院・医学系研究科・教授

研究者番号: 7 0 2 6 0 5 7 8