

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：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591310

研究課題名(和文) 1型糖尿病の病態解明と発症・進展予知への応用

研究課題名(英文) Clarification of pathogenetic mechanisms of type 1 diabetes and its adaptation to prediction and prevention

研究代表者

川崎 英二 (Kawasaki, Eiji)

長崎大学・大学病院・准教授

研究者番号：70336171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：1型糖尿病の新規自己抗体であるZnT8抗体の臨床的意義を検討する目的で、6つのZnT8/ZnT3キメラcDNAを作成しZnT8抗体の認識部位を検討した。その結果、1型糖尿病の発症年齢と関連するZnT8のC末端10残基で形成する3次元エピトープを同定した。

また、ZnT8抗体と1型糖尿病の病型、罹病期間との関連を調べ、ZnT8抗体は急性発症1型糖尿病および小児発症1型糖尿病に高率に検出される一方、成人発症1型糖尿病ではZnT8に対する液性免疫反応が長期間残存することが明らかになった。

さらに、新規ZnT8抗体測定法(ELISA法)の臨床的評価も行った。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the clinical significance of ZnT8 autoantibodies in type 1 diabetes, six ZnT8/ZnT3 chimeric cDNA were created and ZnT8 autoantibody epitopes were analyzed. As a result, the carboxy-terminal 10 amino acid residues in ZnT8 contribute to conformational epitope(s) that is associated with acute-onset and younger-onset type 1 diabetes.

Although prevalence of ZnT8 autoantibodies was higher in acute-onset or younger-onset patients at disease onset, it persisted in adult-onset patients.

Furthermore, we have evaluated a newly developed ZnT8 autoantibody ELISA.

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：1型糖尿病 自己抗体 自己抗原 亜鉛 エピトープ 診断 ラジオイムノアッセイ 病型

1. 研究開始当初の背景

1 型糖尿病は細胞傷害性 T 細胞により膵β細胞が破壊されインスリンの絶対的不足に陥る自己免疫疾患で、これまでに我々は日本人 1 型糖尿病および他の自己免疫疾患における膵島関連自己抗体 (IAA, GAD65 抗体, IA-2 抗体) の臨床的意義や標的抗原エピトープの検討に精力的に取り組み、**自己免疫性 (1A 型) 糖尿病の診断および病型分類、発症・進展過程における膵島関連自己抗体解析の有意性**について世界に向けて発信してきた (*Diabetologia* 35: 748-752, 1992; *Diabetes* 43: 80-86, 1994; *Diabetes* 45: 926-933, 1996; *Diabetes* 45: 1344-1349, 1996; *J Clin Endocrinol Metab* 82: 375-380, 1997; *Diabetes* 47: 733-742, 1998; *J Autoimmun* 17: 323-331, 2001)。1 型糖尿病は臨床的に劇症型、急性発症型、緩徐発症型の病型がありそれぞれ病因は異なっていると推定されている。国外では、膵島関連自己抗体の組み合わせ解析による高リスク者の同定に基づいた急性発症 1 型糖尿病の発症予防介入試験 (DIPP, DPT-1 など) や緩徐発症 1 型糖尿病 (別名 Latent Autoimmune Diabetes in Adults; LADA) の自然史の解析ならびに GAD65 蛋白を用いた進展予防介入試験の多施設共同研究 (ACTION LADA : www.actionlada.org ; Agardh CD et al. *Diabetologia* 52:1363-1368, 2009) が進められている。しかし、これまでの膵島関連自己抗体の 1A 型糖尿病の診断、発症予知における限界も指摘され、第 4 の膵島自己抗原の発見が待たれていた。研究協力者の John Hutton (University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Colorado, USA) らは、2007 年に、膵島の microarray expression profiling により 1 型糖尿病の新規自己抗原として膵β細胞に特異的に発現する**亜鉛トランスポーター (ZnT8)** を同定し、ZnT8 抗体が GAD65 抗体、IAA、IA-2 抗体と独立した 1 型糖尿病の自己抗体であること、さらに 1 型糖尿病の第 1 度近親者における検討で 1 型糖尿病の優れた発症予知マーカーであることを明らかにした (*PNAS* 104: 17040-17045, 2007; *Diabetologia* 53:517-524, 2010)。一方、我々は日本人に多い緩徐発症 1 型糖尿病の進行予測に GAD65 抗体価、GAD65 抗体エピトープ、および ZnT8 抗体を含む膵島関連自己抗体の重複陽性の 3 つの因子が重要であることを明らかにした (*J Clin Endocrinol Metab* 95: 707-713, 2010) が、より特異的な予知法の開発が課題として残った。

2. 研究の目的

1 型糖尿病や他の自己免疫疾患における免疫療法のみがましい進歩の一方で、治療対象者を適確に選定できる液性免疫および細胞性免疫指標の開発が望まれている。1 型糖尿病における自己免疫現象のひとつに膵島関連自己抗体があり、インスリン、グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD65)、チロシンホスファ

ターゼ関連蛋白 (IA-2) がその標的抗原とされていた。IA-2 の発見以来 13 年ぶりに、膵β細胞に特異的に発現し亜鉛のホメオスターシスの調節機構に携わるトランスポーター (ZnT8) が、1 型糖尿病の新規自己抗原として研究協力者の John Hutton (Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Colorado, USA) らにより同定され、その自己抗体 (ZnT8 抗体) が GAD65 抗体、インスリン自己抗体 (IAA)、IA-2 抗体と独立した 1 型糖尿病の優れた発症予知・診断マーカーであることが明らかにされた (*PNAS* 104: 17040-17045, 2007)。本研究では、ZnT8 抗体エピトープのファインマッピングにより 1 型糖尿病患者の病型、フェノタイプによる相異を検討すると共に緩徐発症 1 型糖尿病におけるインスリン依存状態への高感度進展予知法を開発し、進展阻止への応用を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

ヒト ZnT8 cDNA を用いて、最も陽性率が高く Signal/Noise 比の高い cDNA fragment を使用した高感度 ZnT8 抗体測定系を我々の開発した radioligand binding assay (*J Autoimmun* 13: 257-265, 1999) の技術を用いて確立し、ZnT8 と ZnT3 とのキメラ蛋白や ZnT8 のランダムファージディスプレイライブラリーを作製し、緩徐発症 1 型糖尿病におけるインスリン依存状態への進展予知の可能性を検討するとともに、エピトープ特異的抗体のマススクリーニング的測定システムを確立する。

まず、ZnT8 と構造が類似しているが ZnT8 抗体に認識されない **ZnT3 とのキメラ蛋白**を用いて、自己免疫疾患および 1 型糖尿病発症後の ZnT8 に対する免疫反応の経時的变化をエピトープレベルで検討。さらに、ファージの表面に ZnT8 ペプチドを発現させた**ランダムファージディスプレイライブラリー**を作製して、患者レベルでの **ZnT8 抗体エピトープのファインマッピング**とその経時的変動を網羅的に解析。解析対象として、1 型糖尿病および他の自己免疫疾患患者の保存血清ならびに我々が 1 型糖尿病の発症直後から 10~20 年に渡り追跡調査している急性発症 1 型糖尿病および緩徐発症 1 型糖尿病患者の保存血清を使用。次に、緩徐発症 1 型糖尿病におけるインスリン依存状態への進展と関連するペプチドエピトープを患者の臨床経過を基に同定し、エピトープ特異的抗体のマススクリーニング的な測定システムを確立。

4. 研究成果

1. ZnT8/ZnT3 キメラ蛋白の作成と ZnT8 抗体エピトープの解析 :

(1) 1 型糖尿病患者の自己抗体が ZnT8 の立体構造を認識する場合、ペプチドライブラリーではエピトープが同定できない可能性があるため、立体構造を保持するために ZnT8 と ZnT3 とのキメラ蛋白を作成し、1

型糖尿病発症時の ZnT8 抗体エピトープを検討した。

(2) ZnT8 と ZnT3 の細胞内領域をコードする cDNA を用いて 6 つの ZnT8/ZnT3 キメラ cDNA を作成し expression vector へ挿入し radioligand binding assay によりエピトープ解析をおこなった。

(3) ZnT8 の C 末端 aa360-369 (10 残基) を ZnT3 の相同部分に置換したところ、約 40% の 1 型糖尿病患者で aa325 との反応が消失した。

(4) しかし、ZnT8 の C 末端 aa358-369 を有するキメラ蛋白にはすべての血清が反応せず、このエピトープは 3 次元構造を認識していることが分かった。

(5) 3 次元エピトープを有する患者の頻度は急性発症 1 型糖尿病で高く、1 型糖尿病の発症年齢が有意に低かった。

2. ZnT8 抗体における aa325 と 1 型糖尿病のフェノタイプ:

(1) 平成 23 年に作成した ZnT8/ZnT3 キメラ cDNA を用いて、radioligand binding assay により 1 型糖尿病発症時の ZnT8 抗体エピトープを検討した。

(2) 使用した 1 型糖尿病の検体は、急性発症 1 型糖尿病 (81 例)、緩徐発症 1 型糖尿病 (30 例)、劇症 1 型糖尿病患者 (85 例) の発症時に得られた血清である。

(3) その結果、58% の急性発症 1 型糖尿病患者および 20% の緩徐発症 1 型糖尿病において ZnT8 抗体が検出されたが、劇症 1 型糖尿病患者には検出されず、劇症 1 型糖尿病のマーカーとしては有用でないことが明らかとなった。

(4) ZnT8 の 325 番目のアミノ酸を Arg/Trp から Gln へ変更したところ、10 歳以上発症例の 59% で反応が消失したが、10 歳未満発症例においては 33% と有意に低かった。

(5) 1 型糖尿病の発症年齢により ZnT8 に対する液性免疫反応が異なることが明らかになった。

3. ZnT8 抗体 3 次元エピトープの解析:

(1) 平成 24 年度 ZnT8 の C 末端 aa360-369 (10 残基) と aa325 が立体エピトープを形成していることが明らかになったため、ZnT3 268-357/ZnT8 358-369 のキメラ蛋白の aa325 を ZnT3 のアミノ酸から ZnT8 のアミノ酸 (R/W) に site-directed mutagenesis により置換した。

(2) 新たに作成した ZnT3 268-357/ZnT8 358-369 (325R) または ZnT3 268-357/ZnT8 358-369 (325W) を用いて 1 型糖尿病患者血清との反応を検討したが、いずれの血清も反応を示さなかった。

(3) 以上から ZnT8 の C 末端 aa360-369 (10 残基) と aa325 が形成する 3 次元エピトープには周囲のアミノ酸も関与し、ZnT8 抗体エピトープが aa325 だけに依存しているの

ではないことが明らかとなった。

4. ZnT8 抗体と 1 型糖尿病の病型、罹病期間との関連:

(1) 平成 24 年度までに確立した ZnT8 抗体測定法および 1 型糖尿病発症時からの保存血清を用いて ZnT8 抗体の陽性率を罹病期間ごとに検討した。

(2) 使用した 1 型糖尿病の検体は、急性発症 1 型糖尿病 214 例 (小児発症; ≤ 15 歳、108 例)、成人発症; > 15 歳、106 例) より得られた血清である。

(3) 小児発症の陽性率は発症時 66.7%、罹病期間 0-3 年 32.3%、4 年以上 15.4% と罹病期間とともに速やかに低下し、4 年以上の陽性率は IA-2 抗体に比べ有意に低かった。一方、成人発症例では 36.8%、38.2%、21.1% と遷延化していた。

(4) 成人発症 1 型糖尿病では ZnT8 に対する液性免疫反応が長期間残存することが明らかになった。

5. 新規 ZnT8 新規抗体測定法の評価:

(1) 英国の RSR 社により ZnT8 抗体の新規 ELISA 法が開発されたのをきっかけに、一般臨床における ZnT8 抗体測定を目的として、我々の radioligand binding assay (RBA) と比較検討した。

(2) 使用した検体は、1 型糖尿病患者 114 例 (急性発症 60 例、緩徐発症 42 例、劇症 12 例) および IASP2012 (Islet Autoantibody Standardization Program) における急性発症 1 型糖尿病 50 検体である。

(3) ELISA-ZnT8 抗体の陽性率は、急性発症 71%、緩徐発症 29%、劇症 0% であり RBA-ZnT8 抗体とほぼ同様の結果であった。ELISA-ZnT8 抗体陽性を規定する独立因子は、20 歳以下発症 (OR 15.91、 $P < 0.0002$)、急性発症 (OR 3.38、 $P < 0.019$)、IA-2 抗体陽性 (OR 3.75、 $P < 0.014$) であった。

(4) 両抗体測定法の一致率は、96.5% (κ 統計量 0.928) と非常に良好であった。

6. 今後の課題:

上記の結果より今後の課題として下記が挙げられる。本研究の目的の 1 つであったファージディスプレイライブラリーを用いた自己抗体エピトープの解析や細胞性免疫に関する検討を行うことができなかった。これらについては今後検討を加えていく予定である。

1. SN 比 (signal-to-noise ratio) がより高い自己抗体測定法の開発
2. 膵島関連自己抗体の質 (例えば、IA-2 抗体エピトープ) の簡便な測定法の開発
3. プロテインチップを利用した選択的な膵島関連自己抗体の測定
4. 膵島 β 細胞破壊を評価する方法の開発と臨床応用

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 21 件)

1. Kawasaki E, Tanaka M, Miwa M, Abiru N, Kawakami A. Novel enzyme-linked immunosorbent assay for bivalent ZnT8 autoantibodies. *Acta Diabetol.* 2013 Dec 1. [Epub ahead of print] (査読有)
2. Kawasaki E, Yasui J, Tsurumaru M, Takashima H, Ikeoka T, Mori F, Akazawa S, Ueki I, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Kawakami A. Sequential elevation of autoantibodies to thyroglobulin and glutamic acid decarboxylase in type 1 diabetes. *World J Diabetes.* 4:227-230, 2013 (査読有)
3. 川崎英二. 亜鉛トランスポーターと1型糖尿病, カレントセラピー. 31: 977, 2013 (査読無)
4. 川崎英二. 診断のきっかけ・発症時症状の違い. *糖尿病ケア* 10: 120-125, 2013 (査読無)
5. 川崎英二. 検査値における違い. *糖尿病ケア* 10: 126-130, 2013 (査読無)
6. 阿比留教生, 川崎英二. 膵島関連自己抗体 (抗 GAD 抗体, 抗 IA-2 抗体, IAA, 抗 ZnT8 抗体). *内科増大号 検査値を読む* 2013. 111: 1168-1169, 2013 (査読無)
7. 川崎英二. 抗膵島細胞質抗体. *内科増大号 検査値を読む* 2013. 111: 1391, 2013 (査読無)
8. 川崎英二. 抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体. *内科増大号 検査値を読む* 2013. 111: 1392, 2013 (査読無)
9. 赤澤 諭, 川崎英二. 1型糖尿病の免疫療法【特集 糖尿病治療の新しい方向性と課題】. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 37: 64-72, 2013 (査読無)
10. Kawasaki E. ZnT8 and type 1 diabetes. *Endocr J.* 59:531-537, 2012 (査読有)
11. Horie I, Kawasaki E, Ando T, Kuwahara H, Abiru N, Usa T, Yamasaki H, Ejima E, Kawakami A. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:3390, 2012 (査読有)
12. 川崎英二. 1型糖尿病における自己抗体と自己免疫疾患～日本と欧米の共通点と相違点～. *Diabetes Frontier* 23 : 279-284, 2012 (査読無)
13. 川崎英二. 1型糖尿病の発症・進展にかかわる分子メカニズム. *日本臨牀 最新臨床糖尿病学 上—糖尿病学の最新動向—* 70: 332-336, 2012 (査読無)
14. 川崎英二. 膵島細胞質抗体 (ICA), GAD 抗体, IA-2 抗体, ZnT8 抗体. *日本臨牀 最新臨床糖尿病学 上—糖尿病学の最新動向—* 70: 446-450, 2012 (査読無)
15. 川崎英二. 1型糖尿病. *からだの科学.* 124-129, 2012 (査読無)
16. 川崎英二. 1型糖尿病の予防・寛解治療の現状と未来. *ブリットル糖尿病の病態と治療・管理のコツ—進化する治療・広がる未来—*. 155-163, 2012 (査読無)
17. Nakamura K, Kawasaki E, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Kobayashi T, Shimada A, Nakanishi K, Makino H, Maruyama T, Hanafusa T. Type 1 diabetes and interferon therapy: A nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 34: 2084-2089, 2011 (査読有)
18. Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Matsuura N, Miura J, Uchigata Y, Eguchi K. Zinc transporter 8 autoantibodies in fulminant, acute-onset, and slow-onset patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 27:895-898, 2011 (査読有)
19. 川崎英二, 三輪昌輝, 田中 愛. ELISA 法による GAD 抗体、IA-2 抗体測定キット (コスミック社) の基礎的・臨床的検討. *医学と薬学* 66: 345-352, 2011 (査読有)
20. 川崎英二. 1型糖尿病の診断. *月刊糖尿病* 3: 36-44, 2011 (査読無)
21. 川崎英二. 1型糖尿病と膵島関連自己抗体. *内分泌・糖尿病・代謝内科*. 32 : 554-561, 2011 (査読無)

[学会発表] (計 20 件)

1. Kawasaki E, Tanaka M, Miwa M, Abiru N, Kawakami A, (一般演題), Novel enzyme-linked immunosorbent assay for bivalent ZnT8 autoantibodies, 13th International Congress of the Immunology of Diabetes Society, Lorne, Australia (2013年12月8日)
2. 川崎英二, 高島治子, 野崎 彩, 原口 愛, 安井順一, 池岡俊幸, 植木郁子, 赤澤 諭, 堀江一郎, 古林正和, 阿比留教生, 山崎浩則, 川上 純, (一般演題), 1型糖尿病における ZnT8 抗体エピトープの解析, 第51回日本糖尿病学会九州地方会, 沖縄県宜野湾市 (2013年11月8日)
3. 川崎英二, (教育講演), 糖尿病治療薬選択のポイント～患者中心の治療においてどう使い分けるか～, 第51回日本糖尿病学会九州地方会, 沖縄県宜野湾市 (2013年11月8日)
4. 川崎英二, (教育講演), 1型糖尿病と自己免疫, 第47回日本小児内分泌学会学術集会, 東京都 (2013年10月10日)
5. 川崎英二, (シンポジウム), 膵島関連自己抗体の役割, 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本市 (2013年5月17日)
6. 川崎英二, (教育講演), 膵島関連自己抗体の意義～抗体低値例の取り扱いも含め

- て～, 第 47 回糖尿病学の進歩, 四日市市 (2013 年 2 月 16 日)
7. 川崎英二, (シンポジウム), 1 型糖尿病の診断・予知マーカーの最近の進歩, 第 50 回日本糖尿病学会九州地方会, 久留米市 (2012 年 10 月 20 日)
 8. 川崎英二, (教育講演), 糖尿病におけるインスリン療法, 第 50 回日本糖尿病学会九州地方会, 久留米市 (2012 年 10 月 19 日)
 9. Kawasaki E, Yasui J, Ikeoka T, Murata F, Akazawa S, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Kawakami A, (一般演題), Identification of linear and conformational epitopes for ZnT8 autoantibodies in type 1 diabetes, The 12th International Congress of the Immunology of Diabetes Society (IDS-12), Victoria, Canada (2012 年 6 月 16 日)
 10. 川崎英二, 安井順一、諸熊治子、池岡俊幸、村田英美、赤澤 諭、植木郁子、中村 寛、古林正和、桑原宏永、阿比留教生、山崎浩則、川上 純, (一般演題), 1 型糖尿病における ZnT8 抗体 3 次元エピトープの解析, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 横浜市 (2012 年 5 月 18 日)
 11. 川崎英二, (シンポジウム), 1 型糖尿病の自己免疫機序, 第 85 回日本内分泌学会学術総会, 名古屋 (2012 年 4 月 19 日)
 12. 川崎英二, (教育講演), 1 型糖尿病における膵島関連自己抗体の考え方, 第 46 回糖尿病学の進歩, 盛岡市 (2012 年 2 月 3 日)
 13. 川崎英二, (教育講演), メタボリックシンドロームと栄養, 第 15 回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都市 (2012 年 1 月 15 日)
 14. Kawasaki E, (シンポジウム), Clinical Utility of Anti-Islet Autoantibodies ~ Diagnosis and Prediction of Type 1 Diabetes in East Asia ~, 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, 千葉県浦安市 (2011 年 10 月 21 日)
 15. Kawasaki E, Yasui J, Morokuma H, Ikeoka T, Murata F, Akazawa S, Ueki I, Nakamura K, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Kawakami A, (一般演題), Different kinetics of autoantibodies to insulin granule membrane autoantigens, IA-2 and ZnT8, after clinical onset of type 1 diabetes, 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, 千葉県浦安市 (2011 年 10 月 21 日)
 16. 川崎英二, 安井順一、諸熊治子、池岡俊幸、村田英美、赤澤 諭、植木郁子、中村 寛、古林正和、桑原宏永、阿比留教生、山崎浩則、川上 純, (一般演題), 抗甲状腺抗体の出現とともに GAD 抗体価の再上昇を認めた 1 型糖尿病の一例, 第 49 回日本糖尿病学会九州地方会, 福岡市

(2011 年 10 月 14 日)

17. 川崎英二, (シンポジウム), 亜鉛・ZnT8 と糖尿病, 第 84 回日本生化学会大会, 京都市 (2011 年 9 月 21 日)
18. 川崎英二、村田英美、赤澤 諭、植木郁子、中村 寛、堀江一郎、厨 源平、古林正和、桑原宏永、阿比留教生、山崎浩則, (一般演題), 1 型糖尿病における ZnT8 抗体の多様性についての検討, 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌市 (2011 年 5 月 21 日)
19. 川崎英二, (教育講演), 1 型糖尿病の病態と予防, 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌市 (2011 年 5 月 20 日)
20. 川崎英二, (教育講演), 1 型糖尿病の遺伝因子と膵島抗原・自己抗体, 第 45 回糖尿病学の進歩, 福岡市 (2011 年 2 月 19 日)

[図書] (計 5 件)

1. Kawasaki E. Radioimmunoassay: Technical Background. BIOMEDICAL TECHNOLOGY AND DEVICES 2ND EDITION. 367-376, 2013
2. 川崎英二. 1 型糖尿病における膵島関連自己抗体の考え方. 糖尿病学の進歩 2012 (第 46 集) 86-91, 2012 診断と治療社
3. 川崎英二. 1 型糖尿病の遺伝因子と膵島抗原・自己抗体. 糖尿病学の進歩 2011 (第 45 集) 306-310, 2011 診断と治療社
4. 川崎英二. 1 型糖尿病. 今日の治療指針 2011 年版. 626-628, 2011 医学書院
5. 川崎英二. 緩徐進行 1 型糖尿病の治療. スマートな糖尿病診断と治療の進め方. ヴィジュアル糖尿病臨床のすべて. 285-288, 2011 中山書店

[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

川崎英二 (KAWASAKI EIJI)

長崎大学病院・准教授

研究者番号: 7 0 3 3 6 1 7 1

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

阿比留教生 (ABIRU NORIO)

長崎大学医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 0 0 3 8 0 9 8 1