

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791280

研究課題名（和文）多能性幹細胞由来樹状細胞を用いたメラノーマに対する免疫療法の開発

研究課題名（英文）Immunotherapy utilizing dendritic cells derived from iPS cells

研究代表者

福島 聡（FUKUSHIMA SATOSHI）

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50398210

研究成果の概要（和文）：マウス iPS 細胞あるいは ES 細胞から樹状細胞（DC）を誘導する方法の効率化についての実験をおこなった。抗腫瘍効果を高めるために、IL-15 を過剰産生する ES 細胞をクローニングし DC への分化誘導をおこなった。また、腫瘍を直接攻撃するエフェクター細胞としてのマクロファージを iPS 細胞から誘導する実験も行った。ヒトの iPS 細胞から誘導したマクロファージ単体ではヒト悪性黒色腫を接種した免疫不全（SCID）マウスを用いたモデルにて、抗腫瘍効果は認められなかった。しかし、これにサイトカイン遺伝子を導入した細胞は著明な抗腫瘍効果を有することを見出した。

研究成果の概要（英文）：We establish a streamlined process to generate the dendritic cells from mouse iPS cells and ES cells. To enhance the anti-tumor effect, we generated a ES cell clone expressing IL-15. Furthermore, we generated the macrophages derived from human iPS cells as an effector cells attacking tumor. The iPS cell derived macrophages itself did not show any anti-tumor effects on human melanoma grafted SCID mouse model. However, genetically modified cytokine producing iPS macrophages show a potent anti tumor effects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：悪性黒色腫、免疫療法、iPS 細胞

## 1. 研究開始当初の背景

手術不適応な進行期メラノーマは多くの場合において、抗癌剤や放射線の感受性も低く、第4の治療法として有効な免疫療法の開発が熱望されている。抗原特異的な免疫療法は、適切な癌抗原を標的とすることにより、抗癌剤よりも選択的に癌組織を攻撃できる可能性があり、副作用が少なく、かつ効果の高い治療法となる可能性を秘めている。米国国立がん研究所で行われている腫瘍浸潤リンパ球を用いた T 細胞移入療法は、その奏効率が 72% と極めて有効であると報告されているが、こうした治療は限定された施設で、臨床研究

として、かつ多額の資金を投入して行われていることであり、こういった治療が標準治療として日本でも行われるようになるとは考えにくい。（Rosenberg et al. J Clin Oncol, 2008）ワクチン療法のなかでは、ペプチド、ウイルスベクター、腫瘍細胞自体を用いるものに比べて、樹状細胞を用いたワクチンの奏効率が最も高いと報告されているが、それでもその奏効率は 9.6% であり、十分であるとはいえない。（Banchereau et al. Nat Rev Immunol, 2005）つまり、より強い効果を持ち、かつ一般病院でも広く、用いられるような癌ワクチンの開発が求められていた。

これまで樹状細胞療法は、アフエレーシスにより採取した末梢血単核球から作成した樹状細胞を用いて行われてきた。その奏率が上がらない理由のひとつとしては、すでに抗癌剤治療で骨髄抑制を来した末期癌患者からは治療に必要な量の、また安定したクオリティーの樹状細胞を準備するのが困難であること、抗原を負荷する方法としては遺伝子導入が望ましいにもかかわらず、ウイルスベクターを使用する必要があるため行えず、実際にはペプチドや自己腫瘍細胞などが用いられていることなどが挙げられる。これらの問題を解決するために、研究代表者らはこれまでに ES 細胞由来樹状細胞樹状細胞 (ES-DC : Embyonic Stem cell-derived Dendritic Cells)の研究を行ってきた。ES 細胞は無限増殖能を有し、遺伝子導入も電気穿孔法のみで施行できるため遺伝子改変が容易であり、より強力な効果を有する樹状細胞を無限に *in vitro* で作成することが可能である。研究代表者らは、マウス ES 細胞にメラノーマ関連抗原である glypican-3 (GPC3)、secreted protein and rich in cysteine (SPARC)、tyrosinase-related protein 2 (TRP2)、gp100 遺伝子を導入した4種類の ES-DC を作成した。これらの ES-DC をマウスに注射することで、それぞれの抗原特異的 CTL が誘導されることを確認した。また、複数の抗原を標的とすることで、単一抗原に比べて、有意に皮下接種あるいは腹膜播種した腫瘍の増殖が抑制されること、さらに  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$  GalCer) を ES-DC に負荷することで、NKT 細胞が活性化し、より強力な抗腫瘍効果が得られることを見出した。

ES 細胞由来の分化細胞を用いた医療技術の実用化を考慮した場合、ヒト ES 細胞の使用に伴う倫理的問題に加えて、レシピエントと ES 細胞の間の遺伝的背景の差に起因する HLA 型の不一致をはじめとする組織不適合性の問題が、非常に大きな障壁となっていた。しかしながら、これらの問題点は、最近の iPS(induced pluripotent stem)細胞作製技術の開発により解決される見込みとなり、多能性幹細胞からの分化誘導技術を応用した医療技術が実現される可能性が高まっていた。

一方、新たな治療法の開発と同様に重要なものは、メラノーマにおける鋭敏なバイオマーカーの開発である。メラノーマにおいては、5-S-CD、MIA、S100 などの血清タンパク質が腫瘍マーカーになりうるということが知られているが、いずれも進行期にしか異常値を検出できず、その感度は低い。より鋭敏に検出できるマーカーの開発も熱望されている。

最近、血清中の microRNA が従来考えられていたよりはるかに安定して検出可能で、さ

まざまな癌腫でバイオマーカーになりうるということが報告されていた。我々は前年度までに、メラノーマ患者血清中に microRNA-221 が高発現しており、早期診断マーカーとなりうることを報告した。(Kanemaru, Fukushima et al. J Dermatol Sci, 2011) 本研究では、さまざまな血清タンパク質について解析するだけでなく、microRNA の解析を進め、より鋭敏なメラノーマの診断マーカーになりうるかどうかを検討した。

## 2. 研究の目的

以下の3つを研究の目的とした。

- (1)これまでの ES 細胞を使用した研究より得ている成果を iPS 細胞へ応用し、医療技術としての実用化に向けた研究を進めるものである。抗腫瘍効果を高めるための遺伝子改変として、IL-15 を iPS 細胞由来樹状細胞に産生させ、その効果を解析すること。
- (2)メラノーマの免疫療法において、理想的な癌抗原を同定するために、cDNA マイクロアレイ解析から見出された新規癌抗原について、ヒトメラノーマ組織での発現を確認し、新たなメラノーマの免疫療法のターゲットになりうるかを検討すること。
- (3)血清タンパク質、あるいは最近見出された血清 microRNA について、メラノーマの新規バイオマーカーになりうるかどうかを検討すること。

## 3. 研究の方法

(1)最終的にはマウス iPS 細胞を用いた実験を行う予定であるが、まずは実績のある B6 バックグラウンドの ES 細胞をもちいて、IL-15 遺伝子の導入することとした。それにより、同一の遺伝子背景をもつ B6 マウスにおいて、様々な *in vivo* の免疫学的実験が可能であるからである。

一方で、ヒト iPS 細胞を用いた実験を行った。こちらは、腫瘍を直接攻撃するマクロファージを iPS 細胞から誘導して、抗腫瘍実験を行った。その際、サイトカイン遺伝子を導入することで、抗腫瘍効果が増強するかを検討した。

(2)新規メラノーマ抗原の同定のため、最近膀胱癌における新規抗原として報告された KIF20A についてメラノーマ組織での発現解析、患者データと併せた解析を行った。

(3)EGF レセプター (EGFR) は様々な癌腫においてその進展に関与していることが報告されていた。血清中の EGFR がメラノーマの腫瘍マーカーになるかどうか患者血清を用いて検討した。また、最近様々な癌において高発現し、その SNP がその癌の発症に関与していることが報告されている microRNA-146a について、メラノーマにおける SNP (rs2910164) を解析し、メラノーマの病態との関連や、メ

メラノーマ発生リスクの予測に役立つかどうかを検討した。

#### 4. 研究成果

(1) マウス iPS 細胞あるいは ES 細胞から樹状細胞 (DC) を誘導する方法の効率化についての実験をおこなった。抗腫瘍効果を高めるために、IL-15 を過剰産生する ES 細胞をクローニングし DC を分化誘導した。一方で、DC だけでなく、腫瘍を直接攻撃するエフェクター細胞としてのマクロファージを iPS 細胞から誘導する実験も行った。評価系としては、ルシフェラーゼを導入したヒトメラノーマ細胞を免疫不全 (SCID) マウスの腹膜に播種させ、Night Owl でマウスを生かしたまま腫瘍の量を定量化する実験系を構築した。あらかじめ腹膜播種させたメラノーマをヒトの iPS 細胞から誘導したマクロファージで治療するモデルで実験を行った。マクロファージ単体では抗腫瘍効果は認められなかったが、これにサイトカイン遺伝子を導入した細胞は著明な抗腫瘍効果を有することを見出した。今後、種々の条件比較、作用メカニズムを解明した上で論文発表する予定である。

(2) 10 種類のヒトメラノーマ細胞株で KIF20A の mRNA やタンパク質の発現を調べたが、全ての細胞株で高発現していた。ヒトの検体を用いた免疫染色による解析では、KIF20A が色素細胞母斑 (ほくろ) において 26 例中 3 例のみで陽性 (12%) であったのに対して、メラノーマでは 51 例中 30 例で陽性であった (59%)。メラノーマでは腫瘍の厚さ (tumor thickness; TT) が予後と相関することがすでに知られているが、KIF20A 陽性の腫瘍と陰性の腫瘍の TT を比べると、有意に KIF20A 陽性の腫瘍のほうが、TT が厚かった。(3.2mm 対 1.9mm,  $p=0.02$ ) また、サンプル数が少ないため有意差は見出せなかったが、KIF20A が原発巣で陽性だった患者と、陰性だった患者の再発までの期間 (無再発生存期間) を比べたところ、明らかに KIF20A 陽性患者の方が、再発が早い傾向が見出された。以上について、論文を発表した。(Acta Derm Venereol. 2012) また、胆管癌において最近、新たな免疫療法のターゲットとなりうる事が報告された FOXM1 について解析した。(論文投稿中)

(3) メラノーマ患者血清中の EGFR が健常人にくらべて、ごく初期の in situ 症例あるいは stage I 症例で有意に上昇していることを見出した。また、血清 EGFR 値は興味深いことに stage II, III, IV と次第に低下していく傾向にあった。また数人の患者では原発巣の手術前と、再発転移した際の血清を 5 人分入手できたが、4 人患者で、血清 EGFR 値は低下していた。また、上述したように原発巣の

厚さ (TT) は予後と相関するが、TT が 2mm 以上の群と以下の群に分けると、有意に血清 EGFR 値は TT の厚い群で低下していた。以上の内容を論文発表した。(Clin Exp Dermatol. 2013)

また、50 人のメラノーマ患者および 107 人の健常人の組織から、ゲノム DNA を抽出し、microRNA-146a について、メラノーマにおける SNP (rs2910164) について解析した。PCR 産物を制限酵素によって切断されるパターンによって、ジェノタイプングをおこなった。また、このとき組織のジェノタイプが血液から抽出したジェノタイプと一致することを 8 症例で確認しておいた。メラノーマ症例において、CC タイプは 15 例 (30.0%)、CG タイプは 35 例 (70.0%) で、GG タイプはいなかった。そして、CG ジェノタイプは有意にコントロール群にくらべて、メラノーマ症例で有意に増加していた。(P=0.02)。さらに入手できたヒトメラノーマ細胞株のうち CC ジェノタイプは MeWo のみあり、CG タイプや GG タイプの細胞株は増殖アッセイ、遊走アッセイ、浸潤アッセイいずれにおいても、CC タイプの MeWo よりも強い活性を示した。以上より、メラノーマにおいても SNP (rs2910164) の G アリルがメラノーマの発生、進展に関与していることが示唆された。このことは、将来ジェノタイプングでメラノーマ発生リスクをスクリーニングできる可能性を示している。以上のことについても論文発表した。(Melanoma Res, 2013)

#### 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 26 件)

1. The rs2910164 G>C polymorphism in microRNA-146a is associated with the incidence of malignant melanoma. Yamashita J, Iwakiri T, Fukushima S, Jinnin M, Miyashita A, Hamasaki T, Makino T, Aoi J, Masuguchi S, Inoue Y, Ihn H. Melanoma Res. 査読有、23 巻、2013 年、13-20. doi: 10.1097/CMR.0b013e32835c5b30.
2. miR-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin  $\beta 3$ . Honda N, Jinnin M, Kira-Etoh T, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. Am J Pathol. 査読有、2013、182 巻、206-16. doi:10.1016/j.ajpath.2012.09

- . 023.
3. Serum miR-21 levels in patients with dermatomyositis. Shimada S, Jinnin M, Ogata A, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. *Clin Exp Rheumatol*. 査読有、2013、31 巻、161-2.
  4. Intravenous immunoglobulin treatment recovers the down-regulated levels of Th1 cytokines in the sera and skin of scleroderma patients. Kudo H, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Fukushima S, Ihn H. *J Dermatol Sci*. 査読有、2013、69 巻、77-80. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.09.010.
  5. Decreased miR-7 Expression in the Skin and Sera of Patients with Dermatomyositis. Oshikawa Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. *Acta Derm Venereol*. 査読有、2013、93 巻、273-6. doi: 10.2340/00015555-1459.
  6. microRNA-7 down-regulation mediates excessive collagen expression in localized scleroderma. Etoh M, Jinnin M, Makino K, Yamane K, Nakayama W, Aoi J, Honda N, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Ihn H. *Arch Dermatol Res*. 査読有、2013、305 巻、9-15. doi: 10.1007/s00403-012-1287-4.
  7. Discoidin domain receptor 2-microRNA 196a-mediated negative feedback against excess type I collagen expression is impaired in scleroderma dermal fibroblasts. Makino K, Jinnin M, Aoi J, Hirano A, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. *J Invest Dermatol*. 査読有、2013、33 巻、110-9. doi: 10.1038/jid.2012.252.
  8. Down-regulation of miR-124/-214 in cutaneous squamous cell carcinoma mediates abnormal cell proliferation via the induction of ERK. Yamane K, Jinnin M, Etoh T, Kobayashi Y, Shimozono N, Fukushima S, Masuguchi S, Maruo K, Inoue Y, Ishihara T, Aoi J, Oike Y, Ihn H. *J Mol Med (Berl)*. 査読有、2013、91 巻、69-81. doi: 10.1007/s00109-012-0935-7.
  9. Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor  $\beta$  signaling. Kajihara I, Jinnin M, Honda N, Makino K, Makino T, Masuguchi S, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. *Mod Rheumatol*. 査読有、2013、23 巻、516-24. doi:10.1007/s10165-012-0698-6.
  10. Kinesin family member 20A is a novel melanoma-associated antigen. Yamashita J, Fukushima S, Jinnin M, Honda N, Makino K, Sakai K, Masuguchi S, Inoue Y, Ihn H. *Acta Derm Venereol*. 査読有、2012、92 巻、593-7. doi: 10.2340/00015555-1416.
  11. Photosensitivity and acute liver insufficiency in late-onset erythropoietic protoporphyria with a chromosome 18q abnormality. Oshikawa Y, Fukushima S, Miyake T, Kawaguchi T, Motomura K, Nakashima Y, Nakamura K, Jinnin M, Ihn H. *Case Rep Dermatol*. 査読有、2012、4 巻、144-9. doi: 10.1159/000341111.
  12. Angiogenin expression in the sera and skin of patients with rheumatic diseases. Kuwahara A, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. *Biosci Trends*. 査読有、5 巻、2012、229-33. <http://www.biosciencetrends.com/getabstract.php?id=590>
  13. Case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Aoi J, Ogata A, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H. *J Dermatol*. 査読有、2012、39 巻、1066-7. doi:10.1111/j.1346-8138.2012.01656.x.
  14. microRNA-92a expression in the sera and dermal fibroblasts increases in patients with scleroderma. Sing T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. *Rheumatology (Oxford)*. 査読有、2012、51 巻、1550-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes120.

15. Serum angiopoietin-like protein 3 concentrations in rheumatic diseases. Hayashi Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. *Eur J Dermatol*. 査読有、2012、22 巻、500-4. doi: 10.1684/ejd.2012.1774.
16. CD163 expression is increased in the involved skin and sera of patients with systemic lupus erythematosus. Nakayama W, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Inoue Y, Ihn H. *Eur J Dermatol*. 査読有、2012、22 巻、512-7. doi: 10.1684/ejd.2012.1756.
17. Impaired IL-17 signaling pathway contributes to the increased collagen expression in scleroderma fibroblasts. Nakashima T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Kajihara I, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. *J Immunol*. 査読有、2012、188 巻、3573-83. doi:10.4049/jimmunol.1100591.
18. TGF- $\beta$ -mediated downregulation of microRNA-196a contributes to the constitutive upregulated type I collagen expression in scleroderma dermal fibroblasts. Honda N, Jinnin M, Kajihara I, Makino T, Makino K, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. *J Immunol*. 査読有、2012、188 巻、3323-31. doi:10.4049/jimmunol.1100876.
19. The role of angiopoietin-like protein 2 in pathogenesis of dermatomyositis. Ogata A, Endo M, Aoi J, Takahashi O, Kadomatsu T, Miyata K, Tian Z, Jinnin M, Fukushima S, Ihn H, Oike Y. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有、2012、418 巻、494-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.01.052.
20. Increased accumulation of extracellular thrombospondin-2 due to low degradation activity stimulates type I collagen expression in scleroderma fibroblasts. Kajihara I, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Honda N, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. *Am J Pathol*. 査読有、2012、180 巻、703-14. doi:10.1016/j.ajpath.2011.10.030.
21. Increased serum levels of miR-1266 in patients with psoriasis vulgaris. Ichihara A, Jinnin M, Oyama R, Yamane K, Fujisawa A, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Maruo K, Ihn H. *Eur J Dermatol*. 査読有、2012、22 巻、68-71. doi: 10.1684/ejd.2011.1600.
22. Evaluation of usefulness of 3D views for clinical photography. Jinnin M, Fukushima S, Masuguchi S, Tanaka H, Kawashita Y, Ishihara T, Ihn H. *Biosci Trends*. 査読有、2011、5 巻、211-6. <http://www.biosciencetrends.com/getabstract.php?id=463>
23. 多能性幹細胞から誘導した樹状細胞によるがん免疫療法、福島聡、尹浩信、西村泰治、千住覚、2011、日本臨床免疫学会会誌、査読無、34 巻、113-120.
24. Adiponectin expression is decreased in the involved skin and sera of diffuse cutaneous scleroderma patients. Arakawa H, Jinnin M, Muchemwa FC, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. *Exp Dermatol*. 査読有、2011、20 巻、764-6. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01310.x.
25. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in discoid lupus erythematosus. Xie Y, Jinnin M, Zhang X, Wakasugi S, Makino T, Inoue Y, Fukushima S, Masuguchi S, Sakai K, Ihn H. *Biosci Trends*. 査読有、2011、5 巻、83-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572252>
26. Immunotherapy with pluripotent stem cell-derived dendritic cells. Senju S, Matsunaga Y, Fukushima S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsuyoshi H, Nishimura Y. *Semin Immunopathol*. 査読無、2011、33 巻、603-12. doi: 10.1007/s00281-011-0263-y.

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Fukushima S, Decreased adiponectin levels in the patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. 37th Annual Meeting of the JSID, 2012/12/7-9, ロワジールホテル沖縄、那覇
2. Fukushima S, The rs2910164 G>C polymorphism in microRNA-146a is associated with the incidence of malignant melanoma. 42nd Annual ESDR Meeting 2012/9/19-22, Venice Lido Congress Centre, Venice, Italy.
3. 福島聡、メラノーマに対する化学療法 up to date. 第 28 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会、2012/6/29-30、京王プラザホテル札幌、札幌
4. 福島聡、メラノーマの免疫療法とバイオマーカー、第 111 回日本皮膚科学会総会 2012/6/1-3、国立京都国際会館、京都
5. 福島聡、ロクロニウムによるアナフィラキシーの 1 例、第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2012/5/12-13、大阪国際会議場、大阪
6. Fukushima S, A novel tumor marker of malignant melanoma, the circulating microRNA-221. The 36th Annual meeting of the JSID, 2011/12-9-11, 国立京都国際会館, Kyoto
7. 福島聡、膠原病と類縁疾患 強皮症関連病態における血清 microRNA-29a 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011/11/10-12、グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール、東京
8. Fukushima S, A new tumor marker of malignant melanoma, the circulating microRNA-221. 41st Annual ESDR meeting, 2011/9/7-10, Barcelona, Spain
9. 福島聡、悪性黒色腫の新規血清マーカーとしての microRNA-221 第 27 回日本皮膚悪性腫瘍学会、2011/6/3-4、京王プラザホテル東京、東京
10. Fukushima S, Increased serum levels of SPARC in patients with localized scleroderma. 2<sup>nd</sup> World Congress of Dermatology, 2011/5/24-29, Seoul, Korea

11. 福島聡、留置針アレルギーが疑われた機械性蕁麻疹の 1 例、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011/5/14-15 幕張メッセ、東京

〔図書〕(計 1 件)

1. 福島聡、【治りにくい皮膚病変 治療の実際】悪性黒色腫、Derma. 202 巻、2013、57-63

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

福島 聡 (FUKUSHIMA SATOSHI)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50398210