

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659012

研究課題名(和文)ユニバーサルTDMとグローバルメタボロミクスによる高精度薬物治療管理法

研究課題名(英文)Highly accurate medical therapy management by universal TDM and global metabolomics

研究代表者

眞野 成康(MANO, NARIYASU)

東北大学・大学病院・教授

研究者番号：50323035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：モデル薬物としてフェニトインを用い、同位体ピークの強度をプロットして直線性を調べたところ、10万倍以上では飽和が認められ、各同位体の直線の傾きも異なることが判った。そこで、内標準物質を用いてピーク面積比をプロットしたところ、直線の範囲は10万倍まで拡がり、傾きもほぼ等しくなった。しかしながら、ピーク強度の飽和はイオン化の飽和によることが示唆され、同位体ピークを用いても、定量範囲は10万倍程度が限界であることが判った。以上の結果をもとに、がん化学療法レジメンに用いる全薬物および代謝物の一斉分析法を構築した。

研究成果の概要(英文)：We investigated linearities of phenytoin as a model drug by peak intensity plot of stable isotopes, and found saturation more than 10 thousand-fold and difference of slopes of each stable isotope line. Plotting peak area ratios using an internal standard broadens linearity range to 100 thousand-fold, and equalized approximately slopes. However, obtained results suggested that the saturation of peak intensities was caused by the saturation of ionization. Therefore, expansion of measurement range by using peak intensities of stable isotopes was limited to 100 thousand-fold. By the above results we developed a simultaneous determination method of all drugs and their metabolites used in a cancer chemotherapy regimen.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：TDM 一斉分析

## 1. 研究開始当初の背景

がんや生活習慣病を含む様々な疾患の薬物療法において、多種類の薬物が併用されることが多い。例えば、がん化学療法においては、作用機序の異なる複数の抗がん剤が同時に用いられるばかりか、支持療法のための投薬も行われる。こうした多剤併用療法では、各投与薬物の投与量と治療効果、副作用との関連を見極めるのが難しく、必ずしも個々の患者に適した薬物療法を提供できていないと言えない。こうした背景から、治療効果から副作用までを一括してエビデンスベースで管理可能な新たな薬学的治療管理システムの構築が不可欠となっている。

## 2. 研究の目的

本研究では、多剤併用療法における各薬物の血中濃度を一斉に測定し、副作用との関連を明らかにするとともに、多剤併用療法を含む薬物療法における副作用発現メカニズムを解明するためのグローバルメタボロミクスシステムを確立し、それにより見出された副作用関連マーカーモニタリングによる新たな発想に基づく薬物治療管理システムを確立することを目的とする。

これらの目標を達成するため、具体的に(1)ユニバーサルな薬物及び代謝物の一斉 TDM法の構築、(2)グローバルメタボロミクスによる副作用関連マーカー探索システムの構築、(3)薬物・副作用関連マーカー同時モニタリングによる薬物治療管理システムの構築を進める。

まず、質量分析法を駆使して、同位体分離を利用して LC/MS/MS で極端に濃度の異なる薬物を一斉に分析可能か検証する。また、 $m/z$  及び価数、保持時間をもとにメタボロームインデックスを作成して検出される全てのイオンをモニターするグローバルメタボロミクスの系を構築し、それらのパラメータで化合物を識別し、管理できることを明らかにする。さらに、薬物血中濃度と治療効果、及び副作用との関連を精査するとともに、副作用関連マーカーの量と副作用との相関を調べる。これにより見出した副作用関連バイオマーカーを薬物や代謝物と同時にモニターすることで、高精度な個別化医療を実現可能で、かつ治療効果から副作用までを一貫してエビデンスベースで管理可能な新たな発想に基づく薬学的治療管理システムを構築する。

## 3. 研究の方法

- (1) ユニバーサルな薬物及び代謝物の一斉 TDM法の構築

同位体比の再現性を確認し、それぞれの定量範囲に適用可能な同位体を見極める。次に、

汎用される抗がん薬や抗菌薬、抗てんかん薬などを含む当院で処方される医薬品を取り上げ、それらの同時分析の可能性を検証する。

薬物の希釈系列を調製し、直線性とイオン化の飽和、検出器の飽和の様相を調べる。

各同位体のピーク強度を薬物量に対してプロットし、それぞれの直線の傾きが一致することを確認する。

各薬物の推定血中濃度付近の混合標準液を作成し、定量可能か検証する。

- (2) グローバルメタボロミクスによる副作用関連マーカー探索システムの構築

血液および尿試料を LC/MS/MS システムに注入して分析し、グローバルメタボロミクス解析手法を検討する。

保持時間、 $m/z$ 、価数をもとにメタボロームインデックスを作成する。

血中薬物濃度測定と同時にメタボロームの変動を解析する。データを蓄積して各種副作用発現との関連を精査し、副作用関連マーカー候補分子を見出す。

マーカー候補分子につき、MS/MS を駆使して構造解析し、それぞれを同定する。

- (3) 薬物・副作用関連マーカー同時モニタリングによる薬物治療管理システムの構築

ユニバーサル TDM と副作用関連マーカーモニタリングを組み合わせ、投与中のすべての薬物に由来する治療効果と副作用について、客観的数値に基づいて薬物療法を管理するシステムを構築する。

がん化学療法中の患者の血液を用い、血中の薬物と代謝物をすべてモニターするとともに、副作用関連バイオマーカーの挙動を追跡する。患者の検査値や各種臨床所見から治療効果と副作用の程度を把握し、バイオマーカーの挙動と比較する。有用性を検証した後、がん化学療法のみならず、他の薬物療法への応用拡大を図り、病棟に常駐する薬剤師の日常業務に組み込むためのシステム化を進める。

## 4. 研究成果

モデル薬物としてフェニトインを用い、注入量 0.1 pg ~ 1 µg の 10000000 倍の範囲で直線性を調べた。ESI 法を用い、Q1-scan モードでフローインジェクション分析したところ、 $[M+H]^+$ に相当する  $m/z$  251 において、10 pg ~ 10 ng の 1000 倍の範囲で直線性が確保されたものの、それ以上ではピーク強度の飽和が認められた。同位体ピークである  $m/z$  252 の場合は、10 pg ~ 100 ng の 10000 倍の範囲で直線

性が認められたものの、それ以上では同様に飽和することが判明した。また、+2、+3の同位体の場合は明らかに直線の傾きも異なり、ピーク強度の飽和にはイオン化の飽和が影響している可能性が考えられた。

そこで次に、ISとしてN-desalkylflurazepamを用いてピーク面積比をプロットした。その結果、先と同様にピーク強度に飽和が認められるものの、同時にイオン化されるISにも飽和が認められるために直線性を確保できる範囲が広くなり、 $m/z$  252では10 pgから100 ngの10000の範囲をカバーでき、 $m/z$  253や $m/z$  254では1  $\mu$ gまでカバーできる可能性が示唆され、しかもそれらの直線の傾きがほぼ等しくなることが判明した。このことから、同位体を用いた直線を複数組み合わせることで、極めて広範な濃度域をカバーできる可能性が示唆された。

これまでの結果から、ピーク強度の飽和には、イオン検出器の飽和ではなく、イオン化そのものの飽和が強く関与していることが示唆された。そこで、200 pg/mL ~ 200  $\mu$ g/mLの100万倍の範囲でフェニトインの希釈系列を調製し、直線性を調べた。選択反応検出(SRM)モニタリングのトランジションには、 $m/z$  251  $m/z$  102、 $m/z$  252  $m/z$  102、 $m/z$  252  $m/z$  103、 $m/z$  253  $m/z$  102、 $m/z$  253  $m/z$  103、 $m/z$  253  $m/z$  104を用い、各トランジションにおけるピーク面積比をプロットした。このときのプロトン付加分子の強度を比較すると、 $m/z$  251を100としたときの相対強度は、それぞれ $m/z$  252が16.9、 $m/z$  253が1.67であった。したがって、 $m/z$  253のイオンの検出器への到達量は $m/z$  251の60分の1程度であり、検出器にはまだ60倍の余裕があるはずである。しかしながら、200 pg/mL ~ 20  $\mu$ g/mLの範囲ではいずれも $R^2=0.999$ 以上の良好な直線性を示したものの、その10倍の試料を分析すると、いずれのトランジションでも飽和が認められた。以上の結果から、同位体ピークを用いてより広範な濃度範囲で直線性を確保することは難しく、ユニバーサルTDMを達成するには、別の手段が必要であることが判明した。

次に、ユニバーサルTDMの可能性を探るため、がん化学療法レジメンで用いられる薬物の一斉分析法の構築を試みた。モデルとして用いたレジメンでは、抗がん薬であるシスプラチンの血液中濃度が0.2 ~ 5  $\mu$ g/mL程度になるが、併用されるアプレピタント、グラニセトロン、メトクロプラミド、デキサメタゾン、フロセミドがそれぞれ0.03 ~ 3  $\mu$ g/mL、0.2 ~ 50 ng/mL、3 ~ 500 ng/mL、0.2 ~ 5  $\mu$ g/mL、0.1 ~ 5  $\mu$ g/mLと予想され、それらの物性も大きく異なる。誘導体化、ポジネガスイッチングモニタリングを駆使して分析法を検討し、すべての薬物の同時分析に成功した。しかしながら、今のところイオン化の飽和と思われる現象により、分析法の信頼性を確保できていない。現在、分析条件の最適化により、課

題の解決を試みている。

また、オンラインで除タンパク可能な前処理カラムを組み込み、物性の大きく異なる化合物を一斉に分析可能なカラムスイッチングシステムを用い、グローバルメタボロミクス測定系を構築した。これまでの検討からMass++やMass Bankを組み合わせることにより定量と定性が可能であるうえ、多変量解析により群特異的なマーカー分子を抽出可能であ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23件)

- (1) Masamitsu Maekawa, Miki Shimada, Takashi Iida, Junichi Goto, and Nariyasu Mano: Tandem mass spectrometric characterization of bile acids and steroid conjugates based on low-energy collision-induced dissociation. *Steroids*, **80**, 80-91 (2014). (査読有)  
DOI: 10.1016/j.steroids.2013.11.016
- (2) Hirohiko Shinkai, Tomoyuki Koike, Miki Shimada, Kenichiro Nakagawa, Katsunori Iijima, Yotaro Matsumoto, Masamitsu Maekawa, Nariyasu Mano, and Tooru Shimosegawa: Influence of the meal and genotype of CYP2C19 on the pharmacokinetics of proton pump inhibitors in healthy Japanese subjects. *Pharmacol. Pharm.*, **4**, 502-509 (2013). (査読有)  
DOI: 10.4236/pp.2013.46073
- (3) Hiroaki Kawamoto, Yuusuke Ohmori, Masamitsu Maekawa, Miki Shimada, Nariyasu Mano, and Takashi Iida: An efficient synthesis of 4 $\alpha$ - and 4 $\beta$ -hydroxy-7-dehydrocholesterol, biomarkers for patients with and animal models of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Chem. Phys. Lipids*, **175-176**, 73-78 (2013). (査読有)  
DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2013.07.004
- (4) Masamitsu Maekawa, Yasushi Misawa, Ayako Sotoura, Hiroaki Yamaguchi, Masami Togawa, Kousaku Ohno, Hiroshi Nittono, Genta Kakiyama, Takashi Iida, Alan F. Hofmann, Junichi Goto, Miki Shimada, and Nariyasu Mano: LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3 $\beta$ -sulfoxy-7 $\beta$ -N-acetylglucosaminyl-5-cholesten-24-oic acid and its amides: new biomarkers for the detection of Niemann-Pick type C disease. *Steroids*, **78**, 967-972 (2013). (査読有)  
DOI: 10.1016/j.steroids.2013.05.017
- (5) Hajime Ito, Hiroaki Yamaguchi, Asuka Fujiwara, Narumi Shiida, Nobuaki Tanaka, Jiro Ogura, Masaki Kobayashi, Takehiro

- Yamada, Nariyasu Mano, and Ken Iseki: Quantification of intact carboplatin in human plasma ultrafiltrates using hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B*, **917-918**, 18-23 (2013). ( 査読有 )  
DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.11.024
- (6) Taku Obara, Masahiro Kikuya, Yuka Kobayashi, Kazuki Ishikura, Urara Ikeda, Mami Ishikuro, Hirohito Metoki, Nariyasu Mano, Shinichi Kuriyama, Takayoshi Ohkubo, Yutaka Imai, and the J-HOME-Morning Study Group: Associations between visit-to-visit variability in blood pressure measured in the office and antihypertensive drugs: the J-HOME-Morning Study. *Clin. Exp. Hypertens.*, **35**, 285-290 (2013). ( 査読有 )  
DOI: 10.3109/10641963.2013.780070
- (7) Taku Obara, Takayoshi Ohkubo, Kazuki Ishikura, Taku Shibamiya, Urara Ikeda, Hirohito Metoki, Masahiro Kikuya, Nariyasu Mano, Shinichi Kuriyama, Yutaka Imai, J-HOME Study Group, and J-HOME-Morning Study Group: Change of the management of treated hypertensive patients with or without diabetes in Japan. *Clin. Exp. Hypertens.*, **35**, 79-86 (2013). ( 査読有 )  
DOI: 10.3109/10641963.2012.732640
- (8) Taku Obara, Takayoshi Ohkubo, Nariyasu Mano, Shinichi Kuriyama, Yutaka Imai: Compliance to the recommendations on blood pressure measurements in the clinical settings. *J. Hypertens.*, **31**, 213 (2013). ( 査読有 )  
DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835aaffd
- (9) Hiroaki Yamaguchi, Asuka Fujiwara, Hajime Ito, Nobuaki Tanaka, Ayako Furugen, Kazuaki Miyamori, Natsuko Takahashi, Jiro Ogura, Masaki Kobayashi, Takehiro Yamada, Nariyasu Mano, and Ken Iseki: Quantitative determination of paclitaxel and its metabolites, 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel and p-3'-hydroxypaclitaxel, in human plasma using column-switching liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.*, **27**, 539-544 (2013). ( 査読有 )  
DOI: 10.1002/bmc.2826
- (10) Aya Yokomakura, JangJa Hong, Kazuo Ohuchi, Seong-Eun Oh, Jin-Yong Lee, Nariyasu Mano, Tsutomu Takahashi, Gi-Wook Hwang, and Akira Naganuma: Increased production of reactive oxygen species by the vacuolar-type (H<sup>+</sup>)-ATPase inhibitors bafilomycin A1 and concanamycin A in Raw 264 cells. *J. Toxicol. Sci.*, **37**, 1045-1048 (2012). ( 査読有 )  
DOI: http://dx.doi.org/10.2131/jts.37.1045
- (11) Hajime Ito, Hiroaki Yamaguchi, Asuka Fujiwara, Nobuaki Tanaka, Ayako Furugen, Kazuaki Miyamori, Natsuko Takahashi, Jiro Ogura, Masaki Kobayashi, Takehiro Yamada, Nariyasu Mano, and Ken Iseki: A full validated hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the quantification of oxaliplatin in human plasma ultrafiltrates. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **71**, 99-103 (2012). ( 査読有 )  
DOI: 10.1016/j.jpba.2012.08.010
- (12) Daisuke Saigusa, Kanako Shiba, Asuka Inoue, Kotaro Hama, Michiyo Okutani, Nagisa Iida, Masayoshi Saito, Kaori Suzuki, Tohru Kaneko, Naoto Suzuki, Hiroaki Yamaguchi, Nariyasu Mano, Junichi Goto, Takanori Hishinuma, Junken Aoki, and Yoshihisa Tomioka: Simultaneous quantification of sphingoid bases and their phosphates in biological samples by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, **403**, 1897-1905 (2012). ( 査読有 )  
DOI: 10.1007/s00216-012-6004-9
- (13) Hiroaki Yamaguchi, Asuka Fujiwara, Hajime Ito, Nobuaki Tanaka, Ayako Furugen, Kazuaki Miyamori, Natsuko Takahashi, Jiro Ogura, Masaki Kobayashi, Takehiro Yamada, Nariyasu Mano, and Ken Iseki: A rapid and sensitive LC/ESI-MS/MS method for quantitative analysis of docetaxel in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B*, **893-894**, 157-161 (2012). ( 査読有 )  
DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.02.003
- (14) Yuriko Saiki, Yuki Yoshino, Hiroko Fujimura, Tatsuya Manabe, Yuki Kudo, Miki Shimada, Nariyasu Mano, Tomohiro Nakano, Yoonha Lee, Shinjiro Shimizu, Shinya Oba, Sho Fujiwara, Hideyuki Shimizu, Na Chen, Zhaleh K Nezhad, Guo Jin, Shinichi Fukushige, Makoto Sunamura, Masaharu Ishida, Fuyuhiko Motoi, Shinichi Egawa, Michiaki Unno, and Akira Horii: DCK is frequently inactivated in acquired gemcitabine-resistant human cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **421**, 98-104 (2012). ( 査読有 )  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.122
- (15) Taku Obara, Takayoshi Ohkubo, Koji Tanaka, Michihiro Satoh, Kazuki Ishikura, Mitsuru Kobayashi, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Yuriko Murai, Nariyasu Mano, Sentaro Oide, and Yutaka Imai: Pharmacists' awareness and attitude toward blood pressure measurement at home and in the pharmacy in Japan. *Clin. Exp. Hypertens.*, **34**, 447-455 (2012). ( 査読有 )  
DOI: 10.3109/10641963.2012.666599

- (16) Kazuki Ishikura, Taku Obara, Tetsuo Kato, Masahiro Kikuya, Taku Shibamiya, Takahiro Shinki, Urara Ikeda, Yuka Kobayashi, Hirohito Metoki, Nariyasu Mano, Shinichi Kuriyama, Takayoshi Ohkubo, Yutaka Imai, and the J-HOME-Morning Study Group: Associations between day-by-day variability in blood pressure measured at home and antihypertensive drugs: the J-HOME-Morning Study. *Clin. Exp. Hypertens.*, **34**, 297-304 (2012). (査読有) DOI: 10.3109/10641963.2012.681087
- (17) 眞野成康: 特集 災害医療と被害管理 3. 被災地の災害医療支援, *医薬ジャーナル*, **48** 巻、653-658 (2012). (査読無) <https://www.iyaku-j.com/>
- (18) 土屋雅美, 眞野成康: 連載 薬剤師による処方設計 <11> 脳死肺移植患者に対する薬学的介入と処方設支援, *医薬ジャーナル*, **48** 巻、2015-2019 (2012). (査読無) <https://www.iyaku-j.com/>
- 〔学会発表〕(計 43 件)
- (1) 眞野成康: 質量分析の基礎知識と使い分け、定量分析の注意点・落とし穴 (自験例提示), 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会 (神戸), 2013.10.31-11.3.
- (2) 島田美樹、大川星美、前嶋隆弘、近藤泰輝、下瀬川徹、久道周彦、松浦正樹、眞野成康: 肝細胞癌患者における ソラフェニブ投与に伴う副作用発現と薬物動態学的因子の関連, 第 51 回日本癌治療学会学術集会 (京都), 2013.10.24-10.26.
- (3) Miki Shimada, Hoshimi Okawa, Takahiro Maejima, Yasuteru Kondo, Tooru Shimosegawa, Kanehiko Hisamichi, Masaki Matsuura, and Nariyasu Mano: Pharmacokinetics of sorafenib correlates with adverse effects upon dosage reduction or withdrawal in patients with hepatocellular carcinoma. 10th International Society of Study of Xenobiotica (Tront, Canada), 2013.9.29-10.3
- (4) 鈴木裕之、北村奈央子、柳利樹、相馬真志、佐藤祐司、前川正充、石澤賢一、張替秀郎、島田美樹、眞野成康: 同種臍帯血移植直後にポリコナゾールの血中濃度が低下した一症例, 第 23 回日本医療薬学会年会 (仙台), 2013.9.21-22.
- (5) 中村昌由、鈴木裕之、森大、内田敬、前川正充、島田美樹、眞野成康: LC/ESI-MS/MS による患者血清中のパクリタキセル及び代謝物とカルボプラチンの同時測定法, 第 23 回日本医療薬学会年会 (仙台), 2013.9.21-22.
- (6) 庄司依莉子、前川正充、森大、鈴木裕之、島田美樹、眞野成康: がん化学療法レジメンで用いられる薬物の血中濃度一斉分析法, 第 23 回日本医療薬学会年会 (仙台), 2013.9.21-22.
- (7) 片岡佑太、久道周彦、近藤泰輝、松浦正樹、田坂英久、下瀬川徹、島田美樹、眞野成康: 肝細胞がん患者において sodium alginate により sorafenib の吸収阻害が示唆された 1 例, 第 23 回日本医療薬学会年会 (仙台), 2013.9.21-22.
- (8) 菊地正史、木皿重樹、松浦正樹、久道周彦、我妻恭行、山田卓郎、加藤俊介、石岡千加史、佐々木孝雄、眞野成康: がん化学療法に関する薬薬医連携セミナーの開催とその効果, 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (仙台), 2013.8.29-31.
- (9) 島田美樹、前川正充、眞野成康: LC/MS/MS による抗がん薬の治療薬物モニタリング, 第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (東京), 2013.8.2-3.
- (10) 須賀隆浩、前川正充、森大、鈴木裕之、島田美樹、眞野成康: UHPLC-UV を用いるエルロチニブ及び代謝物の血中濃度測定法の構築, 第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (東京), 2013.8.2-3.
- (11) 木皿重樹、眞野成康: 経口薬併用がん化学療法における地域連携への取り組み, 医療薬学フォーラム 2013 第 21 回クリニカルファーマシーシンポジウム (金沢), 2013.7.20-21.
- (12) 島田美樹、眞野成康: 血中濃度モニタリングを基にした分子標的薬処方設計支援, 第 24 回日本臨床化学会東北支部総会シンポジウム (仙台), 2013.7.20.
- (13) 鈴木裕之、阿部一樹、前川正充、島田美樹、眞野成康: 小児のセフジトレンピボキシル長期服用に伴う低血糖の回避を目的とした尿中カルニチン、アシルカルニチン及びセフジトレン同時分析法, 第 24 回日本臨床化学会東北支部総会 (仙台), 2013.7.20.
- (14) 中川直人、Leame LAI、村井ユリ子、眞野成康: 米国ノバサウスイースタン大学薬学部のカリキュラムの経験とその考察, 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013.3.28-30.
- (15) 前嶋隆弘、大川星美、近藤泰輝、久道周彦、松浦正樹、下瀬川徹、島田美樹、眞野成康: 腎機能の低下した肝細胞癌患者における血中 Sorafenib 濃度の推移, 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013.3.28-30.
- (16) 島田美樹、眞野成康: 治療薬物モニタリングにおける質量分析法の活用, 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 (京都), 2012.11.29-12.2.
- 〔図書〕(計 1 件)
- (1) 森大、眞野成康: 5.5. 低分子結合タンパク質解析法, 第 5 章 機能解析法, タンパク質分析 (丸善出版), pp.207-218 (総ページ数: 291) (2012).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

眞野 成康 (MANO, NARIYASU)

東北大学・病院・教授

研究者番号：50323035

(2) 研究分担者

島田 美樹 (SHIMADA, MIKI)

鳥取大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：10196488

(3) 連携研究者

前川 正充 (MAEKAWA, MASAMITSU)

東北大学・病院・助手

研究者番号：70572882