

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460988

研究課題名(和文) 肥満・糖尿病・NASH関連肝発癌抑制に繋がる新規標的分子の解明

研究課題名(英文) Elucidation of new target molecules preventing obesity-related liver carcinogenesis

研究代表者

清水 雅仁 (SHIMIZU, MASAHITO)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90402198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ペントキシフィリン、アルギン酸Na、メトホルミン、アスタキサンチン等、様々な生活習慣病治療薬や消化器病領域の薬剤、さらにはphytochemicalを適切に用いることが、メタボリック症候群・NASH関連肝発癌抑制に繋がる可能性を明らかにした。特に、RASの活性化に伴う炎症および酸化ストレスの亢進が、NASH関連肝発癌において重要な役割を果たしている可能性、さらにはRASを標的とする新規肝発癌予防法(薬)開発の可能性を明らかにした。

また肥満を有する慢性肝疾患患者の予後不良因子としてサルコペニアが重要であり、骨格筋の維持・サルコペニアの予防は、同患者の予後改善に繋がる可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies affected by obesity. Our study indicates the possibility that pharmaceutical and nutraceutical agents, such as pentoxifylline, sodium alginate, metformin and astaxanthin, for targeting and restoring metabolic disorders, especially activation of renin-angiotensin system, oxidative stress and chronic inflammation, may be an effective strategy for preventing the development of obesity-, diabetes- and nonalcoholic steatohepatitis-related HCC and improving the prognosis of this malignancy.

Our study also shows the evidence that sarcopenia (the loss of skeletal muscle mass) is significantly involved in mortality in patients with HCC and liver cirrhosis especially who have obese. Therefore, prevention of sarcopenia might be associated with improved survival of such patients.

研究分野：消化器病学

キーワード：肥満 糖尿病 肝発癌抑制 非アルコール性脂肪肝炎 生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

肝硬変や肝癌治療後残存肝といった明らかな高危険群に対する積極的な発癌化学予防 (cancer chemoprevention) の実践は、慢性肝炎・肝癌患者の予後の大幅な改善に繋がる。一方、肥満や糖尿病をはじめとするメタボリック症候群に伴った様々な病態が、肝癌の発癌・進展に深く関与していることが明らかになってきている。特に、肥満や糖尿病患者に合併しやすい非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: nonalcoholic steatohepatitis) は、肝癌の発癌母地として、近年高い注目を集めている。

肥満に関連した分子異常としては、高インスリン血症・インスリン抵抗性の出現、IGF (insulin like growth factor) / IGF-1 受容体シグナルの過剰活性化、adipokine の不均衡、内臓脂肪の増加に伴う慢性炎症状態の惹起、酸化ストレスの亢進に伴う DNA 損傷などがあげられる。一方、我々は今までに、栄養学的介入や薬剤・supplement の投与によって肥満に関連したこれらの分子異常を改善・制御することが、糖尿病や肥満を合併した慢性肝疾患患者、あるいは NASH 患者の肝発癌予防を実践していく上で、一つの有効な strategy となりうる可能性を報告してきた。また、初発肝癌治療後早期再発の予測因子としてインスリン抵抗性や高 leptin 血症が有用であることも明らかにしてきたが、これらの研究結果は、肥満関連分子異常と肝発癌に関する研究が、肝発癌および慢性肝疾患の包括的な治療戦略を構築していく上で、極めて重要な研究課題であることを示している。

2. 研究の目的

本研究は、肥満関連肝発癌の鍵を握る遺伝子・蛋白・シグナル異常を詳細に検討し明らかにすることで、それらを改善・制御する新規肝発癌予防法 (薬) を開発するとともに、肝発癌リスクや長期予後の予測に有用な、簡便かつ特異性の高い biomarker を肥満関連分子異常の中に見だし、肝発癌高危険群の診断・スクリーニングを行うことで、肥満や糖尿病を合併した慢性肝疾患患者、および NASH 患者の予後を改善することを目標とする。

3. 研究の方法

はじめに、ヒトの肥満や NASH の病態を反映した新規肝発癌動物モデルと in vitro の実験系を樹立し、肥満関連肝発癌の key となる遺伝子・蛋白・シグナル異常を解析する。また、これらの分子異常が肥満合併肝疾患患者の臨床検体でも観察されるか検討する。次に、in vivo、in vitro の系を用いて、肥満関連肝発癌に対する各種薬剤の抑制機序に関する検討を行う。基礎研究で得られた結果は、適時臨床データに feedback し、最終的には、肥満関連分子異常を標的とした新規肝発癌予防 (治療) 法の開発と、肝発癌に有用な

biomarker の同定をめざす。

4. 研究成果

最終年度までの研究成果として、グルタミン酸ナトリウム誘発糖尿病マウスや、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常を呈し、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) が亢進状態にある SHRSP-ZF ラットを用いて、新規メタボリック症候群・NASH 関連肝発癌モデルの作製に成功した。またペントキシフィリン、アルギン酸 Na、メトホルミン、アスタキサンチンが、メタボリック症候群・NASH 関連肝発癌を抑制すること、さらには糖尿病治療薬テネグリブチンが、肝の脂肪化および炎症を抑制することを報告した。一方、脂肪肝炎の発症・進展を抑制する細胞内酵素である indoleamine 2,3-dioxygenase が、肝腫瘍形成に対して促進的に働くことを明らかにした (基礎研究・動物実験)。

臨床研究では、肥満に関連した adipokine の一つである chemerin が肝発癌患者の肝予備能に逆相関することを明らかにした。またインスリン抵抗性に関与する骨格筋の減少 (サルコペニア) が肝発癌患者および肝硬変患者の独立した予後不良因子であること、特にサルコペニア肥満肝発癌患者の予後が不良であることを報告した。一方、肥満を合併した肝硬変患者の肝発癌を抑制する分岐鎖アミノ酸製剤の補充が、サルコペニア肝硬変患者の予後を改善することを明らかにした。

申請者は研究期間全体を通じて、様々な生活習慣病治療薬や消化器病領域の薬剤、さらにはある種の phytochemical を適切に用いることが、メタボリック症候群・NASH 関連肝発癌抑制に繋がる可能性を明らかにした。特に、RAS の活性化に伴う炎症および酸化ストレスの亢進が、NASH 関連肝発癌において重要な役割を果たしている可能性、さらには RAS を標的とする新規肝発癌予防法 (薬) 開発の可能性を明らかにした。臨床研究では、特に肥満を有する慢性肝疾患患者の予後不良因子としてサルコペニアが重要であり、骨格筋の維持・サルコペニアの予防は、同患者の予後改善に繋がる可能性を明らかにした。本研究結果は、標的臓器 (肝臓) のみではなく骨格筋を含む諸臓器、さらには生活習慣病によって惹起される臓器間ネットワークの異常 (恒常性の破綻) を制御することが、肥満・糖尿病・NASH 関連肝発癌予防を実践する上で有効な strategy であることを示唆するものである。

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. Shimizu M, Ohno T, Shirakami Y, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Kubota M, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H.

- Preventive effects of astaxanthin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in C57/BL/KsJ-db/db obese mice. *Hepatol Res* 2016;46: E201-209. 査読有
2. Miyazaki T, Shirakami Y, Kubota M, Ideta T, Kochi T, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H, Shimizu M. Sodium alginate prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and liver carcinogenesis in obese and diabetic mice. *Oncotarget* 2016;7:10448-10458. doi: 10.18632/oncotarget.7249. 査読有
 3. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2016, in press. doi: 10.1111/hepr.12616. 査読有
 4. Qin XY, Tatsukawa H, Hitomi K, Shirakami Y, Ishibashi N, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. Metabolome analyses uncovered a novel inhibitory effect of acyclic retinoid on aberrant lipogenesis in a mouse diethylnitrosamine-induced hepatic tumorigenesis model. *Cancer Prev Res* 2016; 9: 205-214. doi: 10.1158/1940-6207. 査読有
 5. Shibata Y, Hara T, Nagano J, Nakamura N, Ohno T, Ninomiya S, Ito H, Tanaka T, Saito K, Seishima M, Shimizu M, Moriwaki H, Tsurumi H. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in diethylnitrosamine -induced liver carcinogenesis. *PLoS One* 2016; 11:e0146279. doi:10.1371/journal.pone.0146279. 査読有
 6. Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Ohno T, Kochi T, Nakamura N, Sumi T, Tanaka T, Moriwaki H, Seishima M. Pentoxifylline prevents non-alcoholic steatohepatitis-related liver pre-neoplasms by inhibiting hepatic inflammation and lipogenesis. *Eur J Cancer Prev* 2016;25:206-215. doi: 10.1097/CEJ.000000000000172. 査読有
 7. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Moriwaki H. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2015;31:193-199. doi: 10.1016/j.nut.2014.07.005. 査読有
 8. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Moriwaki H. Impact of serum glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein levels on liver functional reserves and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45:1083-1090. doi: 10.1111/hepr.12473. 査読有
 9. Ideta T, Shirakami Y, Miyazaki T, Kochi T, Sakai H, Moriwaki H, Shimizu M. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin attenuates hepatic lipogenesis via AMPK activation in non-alcoholic fatty liver disease model mice. *Int J Mol Sci* 2015;16:29207-29218. doi: 10.3390/ijms161226156. 査読有
 10. Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Kochi T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Int J Mol Sci* 2015;16: 9612-9624. doi: 10.3390/ijms16059612. 査読有
 11. Shimizu M, Ohno T, Shirakami Y, Baba A, Kochi T, Kubota M, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Metformin suppresses diethylnitrosamine -induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-+Lepr^{db}/+Lepr^{db} mice. *PLoS One* 2015; 10: e0124081. 査読有
 12. Iritani S, Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M, Moriwaki H. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2015;50:323-332. doi: 10.1007/s00535-014-0964-9. 査読有
 13. Shimizu M, Shirakami Y, Hanai T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Moriwaki H. Pharmaceutical and nutraceutical approaches for preventing liver carcinogenesis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid and branched-chain amino acids. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:124-135. doi: 10.1002/mnfr.201300538. 査読有
 14. Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H, Yamanaka S, Woltjen K, Yamada Y. Premature termination of reprogramming in vivo leads to cancer development through altered epigenetic regulation. *Cell*

- 2014;156:663-677. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.005. 査読有
15. Kochi T, Shimizu M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Non-alcoholic steato-hepatitis and preneoplastic lesions develop in the liver of obese and hypertensive rats: Suppressing effects of EGCG on the development of liver lesions. *Cancer Lett* 2014; 342: 60-69. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.031. 査読有
 16. Shimizu M, Kochi T, Shirakami Y, Genovese S, Epifano F, Fiorito S, Mori T, Tanaka T, Moriwaki H. A newly synthesized compound, 4'-geranyl-oxyferulic acid-N(omega)-nitro-l-arginine methyl ester suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in male mice. *Int J Cancer* 2014;135:774-784. doi: 10.1002/ijc.28718. 査読有
 17. Imai K, Takai K, Hanai T, Shiraki M, Suzuki Y, Hayashi H, Naiki T, Nishigaki Y, Tomita E, Shimizu M, Moriwaki H. Impact of serum chemerin levels on liver functional reserves and platelet counts in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2014;15: 11294-11306. doi: 10.3390/ijms150711294. 査読有
 18. Kubota M, Shimizu M, Baba A, Ohno T, Kochi T, Shirakami Y, Moriwaki H. Combination of bevacizumab and acyclic retinoid inhibits the growth of hepatocellular carcinoma xenografts. *J Nutr Sci Vitaminol* 2014; 60: 357-362. doi: 10.3177/jnsv.60. 357. 査読有
 19. Kochi T, Shimizu M, Ohno T, Baba A, Sumi T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in diabetic and hypertensive rats. *Oncol Lett* 2014; 8: 223-229. doi:なし 査読有
 20. Kochi T, Shimizu M, Totsuka Y, Shirakami Y, Nakanishi T, Watanabe T, Tanaka T, Nakagama H, Wakabayashi K, Moriwaki H. A novel aromatic mutagen, 5-amino-6-hydroxy-8H-benzo [6,7] azepino [5,4,3-de] quinolin-7-one (ABAQ), induces colonic preneoplastic lesions in mice. *Toxicology Rep* 2014; 1: 69-73. doi:なし 査読有
 21. Suzuki Y, Imai K, Takai K, Hanai T, Hayashi H, Naiki T, Nishigaki Y, Tomita E, Shimizu M, Moriwaki H. Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: a prospective case series study using the d-ROM test. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:845-852. doi: 10.1007/s00432-013-1389-1. 査読有
 22. Kochi T, Shimizu M, Ohno T, Baba A, Sumi T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi T, Tanaka T, Moriwaki H. Enhanced development of azoxy-methane-induced colonic preneoplastic lesions in hypertensive rats. *Int J Mol Sci* 2013;14:14700-14711. doi: 10.3390/ijms140714700. 査読有
 23. Nagano J, Shimizu M, Hara T, Shirakami Y, Kochi T, Nakamura N, Ohtaki H, Ito H, Tanaka T, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Moriwaki H. Effects of indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency on high-fat diet-induced hepatic inflammation. *PLoS One* 2013; 8: e73404. doi: 10.1371/journal. 査読有
 24. Baba A, Shimizu M, Ohno T, Shirakami Y, Kubota M, Kochi T, Terakura D, Tsurumi H, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor in human hepatoma cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 465. doi: 10.1186/1471-2407-13-465. 査読有
 25. Sumi T, Shirakami Y, Shimizu M, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shiraki M, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses hepatic preneoplastic lesions developed in a novel rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *SpringerPlus* 2013;2:690. doi: 10.1186/2193-1801-2-690. 査読有
 26. Qin XY, Wei F, Tanokura M, Ishibashi N, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. The effect of acyclic retinoid on the metabolomic profiles of hepatocytes and hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2013;8:e82860. doi: 10.1371/journal.pone.0082860. 査読有
- 〔学会発表〕(計 19 件)
1. The 3rd International Conference on Retinoids 2015 年 10 月 21 日 岐阜グランドホテル(岐阜県・岐阜市)
The role of the phosphorylated RXR-alpha on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in mice.
Sakai H, Yamada Y, Shirakami Y,

- Hara A, Shimizu M
2. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 9 日 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
Prevention of lifestyle disease-related gastroenterological carcinogenesis through regulation of oxidative stress. (English Session)
Kochi T, Shirakami Y, Shimizu M
 3. JDDW2015 (第 19 回日本肝臓学会大会) 2015 年 10 月 9 日 グランドプリンスホテル新高輪等(東京都・品川区)
肝硬変における骨格筋変化率が予後に及ぼす影響についての検討
華井竜徳, 白木 亮, 大西祥代, 森脇久隆, 清水雅仁
 4. JDDW 2015 (第 19 回日本肝臓学会大会) 2015 年 10 月 8 日 グランドプリンスホテル新高輪等(東京都・品川区)
DPP4 阻害薬テネリグリプチンの NAFLD モデルマウスにおける効果
出田貴康, 白上洋平, 宮崎恒起, 河内隆宏, 境 浩康, 清水雅仁
 5. がん予防学術大会 2015 (第 22 回日本がん予防学会総会) 2015 年 6 月 6 日 ラフレさいたま(埼玉県・さいたま市)
肥満関連肝発癌におけるアスタキサンチンの抑制効果
出田貴康, 大野智彦, 宮崎恒起, 河内隆宏, 白上洋平, 清水雅仁
 6. 第 51 回日本肝臓学会総会 2015 年 5 月 21 日 ホテル日航熊本等(熊本県・熊本市)
NAFLD モデルマウスにおける DPP4 阻害薬テネリグリプチンの影響
出田貴康, 白上洋平, 宮崎恒起, 河内隆宏, 境 浩康, 清水雅仁
 7. 第 101 回日本消化器病学会総会 2015 年 4 月 25 日 東北大学百周年記念館(宮城県・仙台市)
NAFLD/NASH モデルマウスにおいて DPP4 阻害薬テネリグリプチンは肝脂肪化を抑制する
出田貴康, 白上洋平, 宮崎恒起, 河内隆宏, 境 浩康, 清水雅仁
 8. 第 101 回日本消化器病学会総会 2015 年 4 月 23 日 東北大学百周年記念館(宮城県・仙台市)
アスタキサンチンによる肥満関連肝・大腸発癌の抑制効果
河内隆宏, 白上洋平, 出田貴康, 宮崎恒起, 清水雅仁
 9. AACR Annual Meeting 2015 2015 年 4 月 21 日 (Philadelphia U.S.A)
Preventive effects of branched-chain amino acid supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice.
Ideta T, Terakura D, Shimizu M, Miyazaki T, Kochi T, Sakai H, Shirakami Y, Tanaka T, Moriwaki H.
 10. AACR annual meeting 2015 2015 年 4 月 20 日 (Philadelphia U.S.A)
The role of the phosphorylated RXR-alpha on cellular proliferation and liver tumorigenesis.
Sakai H, Shirakami Y, Shimizu M, Moriwaki H.
 11. 第 101 回日本消化器病学会総会 2015 年 4 月 23 日 東北大学百周年記念館(宮城県・仙台市)
シンポジウム 12-2 「ストレスと消化器疾患」
酸化ストレスの制御を介した生活習慣病関連消化器発癌の抑制
清水雅仁, 河内隆宏, 白上洋平
 12. JDDW2014 (第 18 回日本肝臓学会大会) 2014 年 10 月 24 日 神戸国際展示場等(兵庫県・神戸市)
ワークショップ 8「生活習慣と肝病態の変遷: 明日の肝臓病学に向けて」
生活習慣病治療薬を用いた肥満・糖尿病関連肝発癌の抑制
清水雅仁, 森脇久隆
 13. 第 74 回日本癌学会学術総会 2014 年 10 月 8 日 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
The role of the phosphorylated RXR-alpha on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in mice.
Sakai H, Yamada Y, Shirakami Y, Hara A, Shimizu M.
 14. JDDW2013 (第 17 回日本肝臓学会大会) 2013 年 10 月 9 日 (グランドプリンスホテル等(東京都・品川区))
パネルディスカッション 1「C 型肝炎を背景とした肝細胞癌—予防から再発治療まで—」
非環式レチノイドと分岐鎖アミノ酸を用いた肝発癌抑制-肥満関連肝発癌抑制と両剤の併用投与による相乗的肝癌細胞増殖抑制-
清水雅仁, 白上洋平, 森脇久隆
 15. JDDW2013 (第 17 回日本肝臓学会大会) 2013 年 10 月 9 日 グランドプリンスホテル等(東京都・品川区)
NASH・肥満関連分子異常を標的とした肝癌再発予測と肝発癌化学予防
清水雅仁, 森脇久隆
 16. 日本レチノイド研究会第 24 回学術集会 2013 年 8 月 30 日 星薬科大学百年記念館(東京都・品川区)
シンポジウム「レチノイド研究温故知新-レチノイドの新たな作用点を求めて-」
非環式レチノイドによる肝発癌化学予防-Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid-
清水雅仁, 森脇久隆

17. 第 20 回日本がん予防学会 2013 年 7 月 5 日 日本薬学会長井記念館 (東京都・渋谷区)
ワークショップ「炎症および傷害物質に関連した発がん予防」
肝および内臓脂肪の炎症制御を介した分岐鎖アミノ酸による肥満・糖尿病関連肝腫瘍形成の抑制
清水雅仁, 寺倉大志, 河内隆宏, 白上洋平, 田中卓二, 森脇久隆
18. 第 20 回日本がん予防学会 2013 年 7 月 5 日 日本薬学会長井記念館 (東京都・渋谷区)
ワークショップ「炎症および傷害物質に関連した発がん予防」
非アルコール性脂肪肝炎関連肝発癌新規モデルとペントキシフィリンによる発癌抑制効果
白上洋平 清水雅仁 森脇久隆 清島 満
19. 104th American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting (2013 年 4 月 7 日 Washington D.C. U.S.A)
Preventive effects of branched-chain amino acids supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice.
Shimizu M, Terakura D, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Tanaka T, Moriwaki H.

清水 雅仁 (Msahito Shimizu)
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90402198

(2)研究分担者

白木 亮 (Makoto Shiraki)
岐阜大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：90402198

(3)連携研究者

なし

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者