

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670131

研究課題名(和文)大動脈瘤の新規治療薬の開発

研究課題名(英文)Development of pharmacological treatment of aortic aneurysm

## 研究代表者

石川 義弘 (ISHIKAWA, YOSHIHIRO)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40305470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：心臓血管領域で画期的な薬剤が次々と開発される中、大動脈瘤は数少ない未開発領域である。炎症性疾患や動脈硬化により動脈壁の脆弱化が進み、大血管が拡張あるいは動脈の壁部分の解離が進行すると大動脈瘤を生ずる。大動脈瘤は加齢とともに進行するが、動脈瘤の治療は外科的な手術のみであり、進展を抑える薬理学的治療法はない。我々は血管リモデリングの研究を通じて、大動脈瘤の進展を抑制する薬物療法を見出した。

研究成果の概要(英文)：Many drugs that have been developed in the past decade in the cardiovascular field. However, none for treating aortic aneurysms has been developed. It is well known that chronic inflammation or atherosclerosis worsen the fragility of aorta, leading to dilatation or dissection of aorta and thus development of aortic aneurysm. The incidence of aortic aneurysm increases with age. However, surgical treatment is the only treatment choice without pharmacological therapy. From remodeling study of vessels, we have identified pharmacological treatment for suppressing aneurysm.

研究分野：循環器病学

キーワード：薬理学 循環器・高血圧 シグナル伝達 病理学 外科

## 1. 研究開始当初の背景

炎症性疾患や動脈硬化により動脈壁の脆弱化が進み、大血管が拡張あるいは壁解離が進行すると大動脈瘤を生ずる。大動脈瘤は加齢とともに進行するが、動脈瘤の治療は外科的な手術のみであり、進展を抑える薬物治療法はない。我々は血管リモデリングの研究を通じて、大動脈瘤にはプロスタグランジン受容体を通じた弾性線維の制御メカニズムが存在すること、さらに大動脈瘤の進展を抑制する薬物治療法を見出した。本申請ではこの分子メカニズムの解明を進め、臨床応用が可能な大動脈瘤の薬物的治療法を開発し、高齢化社会における先進医療の基盤確立を目指した。

## 2. 研究の目的

エラスチンは大動脈をはじめとし、皮膚や軟骨などの弾性線維の主要構成蛋白質である。エラスチンは生体内ではコラーゲンに次いで多量に存在する細胞外基質であり、その異常は動脈瘤、血管狭窄性疾患、肺気腫など多彩で重篤な疾患をもたらす。エラスチンに代表されるような、生涯を通じて生命維持に関わる、血管疾患の分子機構解明と治療の開発は、解決すべき重要な課題であると考えている。血管の細胞外基質の50%以上を占めるエラスチンは、血管疾患の発症に特に重要な蛋白である。これまでの多数の研究者による努力により、動脈瘤、動脈硬化性狭窄病変などの血管疾患が、エラスチン蛋白の異常に基づくことが、エラスチン欠損マウスの実験や遺伝子解析の結果などから示されている。つまり正常血管の維持にはエラスチン蛋白が重要な役割を果たす。しかるに、エラスチン蛋白合成や分解を制御するホルモンや薬剤はいまだ確立されていない。

我々の研究室では、長年にわたって神経内

分泌因子による心血管系の機能制御・リモデリングを研究してきた (*Circ Res* 80; 297, 1997; *Exp Opin on Ther Tar* 7; 441-451, 2003; *Circ Res* 102; 516, 2008など申請者らによる総説を参照)。その一つがプロスタグランジン受容体サブタイプであるEP4による血管のリモデリング研究である (*J Clin Invest* 116; 3026, 2006 also in *Science* 2006 314:895 [Editor 's Choice]; *Am J Physiol* 290; H1660, 2006; *Am J Physiol* 295: H1547, 2008; *J Biol Chem* 283; 28702, 2008; *J Biol Chem* 284; 24025, 2009; *Circ Res* 106; 1882, 2010など)。

動脈の脆弱化を規定する因子が動脈の弾性であり、弾性線維によって制御される。弾性線維では、血管においてはエラスチンが重要であり、その減少は動脈瘤などの血管の脆弱性を引き起こす。エラスチンの生合成では、前駆体であるトロポエラスチンがミクロフィブリルに沈着し、架橋結合反応を経て強化され、最終的なエラスチンが完成される。このプロセスにおいて、架橋結合反応が重要であり、リジロキシダーゼ (Lox) と呼ばれる酵素が介在するが、制御の分子メカニズムはわかっていない。またエラスチンはマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) によって分解され、MMPの活性制御にプロスタグランジンの炎症シグナルが関与することが知られているが、治療への応用は知られていない。

我々の研究室では血管のリモデリング研究から、血管における弾性線維の合成調節がプロスタグランジンにより引き起こされることが判明した。炎症性の生理活性物質であるプロスタグランジンは、受容体サブタイプであるEP4を通じてリジロキシダーゼを抑制し、弾性線維の形成を低下させる。これが血管の脆弱化を引き起こすと推測された。またEP4シグナルの抑制がMMP活性を抑制することが培養細胞実験からわかっ

てきた。つまり「血管作動性ホルモンが、血管組織そのものの弾性を調節」すると考えられた。

そこで本研究ではEP4を介した弾性線維の生合成と分解の制御メカニズムを解明し、動脈瘤に対する薬物治療の可能性を実証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

先行研究ではプロスタグランジンE受容体の1つであるEP4が、ヒト大動脈瘤に強く発現することを見出した。またApoE欠損マウスにおける大動脈瘤がEP4拮抗剤の投与により進展阻止されることを見出した。さらにEP4欠損マウスでは大動脈瘤が起らないことも見出した。培養細胞を用いた実験からは、EP4にはエラスチン合成の強力な制御作用がある事、さらに大動脈組織におけるMMP活性を強く抑制することがわかった

EP4拮抗剤は入手が容易であり、これまでも多数の実験報告に用いられてきた。しかしEP4拮抗剤はマクロファージなどの血球細胞におけるEP4シグナルを抑制するため、炎症反応を亢進させる。このため大動脈瘤モデル動物でも炎症を亢進させてしまうと予想されてきた。我々は動脈病変部のEP4受容体の発現量がダイナミックに亢進していることから、これまでの実験で使用された濃度、つまり血球EP4シグナルの抑制に必要な濃度よりも遙かに低い濃度でも大動脈壁には作用し、大動脈瘤の進展を抑制することを検討した。

大動脈瘤の内科的な薬物治療は血圧降下剤などの消極的なものだけであり、継続的に外来観察しつつ、ベータ遮断剤等を用いて血圧や心拍数を低く維持することが主体である。このため消極的かつ保存的な治療であり、動脈瘤そのものの進展を抑制する積極的な

治療は、現時点では存在しない。そこで我々が推測したメカニズムを利用して、EP4拮抗剤によるエラスチン生合成・分解の制御により、内科的な大動脈瘤の治療が可能になるかを検討した。

### 4. 研究成果

#### EP4拮抗剤はマウス大動脈瘤を抑制する

アンジオテンシンII投与によってApoE欠損マウスに大動脈瘤が発生することはよく知られており、大動脈瘤モデルとして標準的に使用されている。我々はEP4拮抗剤を浸透圧ミニポンプを用いて投与することによって大動脈瘤の発生が強く抑制させることを見出した。

摘出大動脈の比較では、コントロール群では動脈瘤発生は見られないが(ApoEKO)、アンジオテンシンII投与群では顕著な動脈瘤の発生が見られ、これがEP4拮抗剤投与で抑制されていた。さらに形成された大動脈瘤径を比較すると、EP4拮抗剤投与群で縮小していた。またEP4拮抗剤投与による血圧の変化は有意でなかった。

このことから、アンジオテンシンII投与によって引き起こされる動脈瘤形成は、EP4拮抗剤投与で抑制できると考えられた。

続く実験では、本抑制効果はEP4拮抗剤の濃度依存性であり、2峰性であることがわかった。高濃度ではむしろ大動脈瘤の発症は促進されるが、低濃度では抑制される。特筆すべきは、これまで免疫系の血球細胞機能を制御するとされる濃度では、EP4拮抗剤は動脈瘤の発症を悪化させた。そこで適質な投与濃度の決定のために、マウスにおける血中のサイトカイン濃度および分離血球に対するEP4拮抗剤のサイトカイン産生に対する効果を検討することができた。

#### エラスチン分解酵素MMP活性を抑制する

EP4拮抗剤を投与された大動脈の病理標本

では、血管弾性線維の発現が保たれていた。これは弾性繊維成分であるエラスチンの、合成が亢進あるいは分解が低下したことを示す。エラスチンはタンパク分解酵素である MMP によって分解されることから、ザイモグラフを用いて血管平滑筋組織における MMP 活性を検討した。特にザイモグラフを用いることにより、電気泳動で組織蛋白を分離し、タンパク分解活性を調べることができた。

その結果、ザイモグラフの電気泳動結果を示す。MMP9 および MMP2 に一致する部分において、アンジオテンシン II 投与によって 10 倍程度にタンパク分解活性が上昇し、EP4 拮抗剤の存在下にて 4 倍程度に減少した。

続く実験から、本抑制効果は EP4 拮抗剤の濃度依存性であると推測された。マウス大動脈瘤組織を用いた器官培養実験では、高濃度の EP4 拮抗剤では MMP 活性は亢進し、低濃度では抑制される。つまり高濃度では EP4 拮抗剤は炎症を悪化させ、MMP によるエラスチン分解を促進する。つまり大動脈瘤の治療には低濃度が適切である。そこで、新鮮ヒト大動脈瘤組織においても同様に器官培養を行い、高濃度の EP4 拮抗剤では MMP 活性は亢進し、低濃度では抑制されることを確認するとともに、MMP サブタイプとそれぞれの発現変化を比較検討することができた。

#### EP4 シグナルはヒト大動脈瘤で亢進

大動脈瘤組織においては低濃度 EP4 拮抗剤が効果を示すためには、病変部位における EP4 受容体の発現が亢進していると考えた。既に類似実験では、正常動脈における EP4 受容体の発現は極めて乏しいが、ヒト大動脈瘤病変部位においては発現が顕著に亢進すること、さらに発現量とエラスチンの発現には負の相関があることが解った。このことは、EP4 シグナルの亢進により弾性繊維が減少することを意味する。

更に我々は、培養血管平滑筋細胞を用いた

実験で、EP4 刺激によってエラスチン合成酵素であるリジロキシダーゼの発現が顕著に低下すること、それによってエラスチン合成も減少することを見出した。これらの所見は、EP4 シグナルの抑制によって 1) MMP 活性の低下がおり弾性線維の分解が抑制され、2) リジロキシダーゼの発現が増えて合成が亢進する。このため大動脈瘤における弾性線維が増加し、病変の進行が抑えられる可能性がある。そこで EP4 欠損マウスに塩化カルシウムを大動脈周囲に塗布して作成する大動脈瘤モデルでの検討や、リジロキシダーゼの合成および分泌における分子レベルでの制御を検討し、EP4 拮抗剤の投与により大動脈瘤病変の治療が可能であるかを検討することができた。

以上の結果より、これまでの内科的な治療は血圧降下など消極的なものだけである。このため動脈瘤そのものの進展を抑制する積極的な治療は存在しない。我々は EP4 拮抗剤による弾性線維の制御により、積極的な大動脈瘤の薬物治療を開発することが可能と考えられ、今回の一連の実験では、その高い可能性が示された。大動脈瘤性疾患は循環器系疾患の薬物治療における最後の未開拓分野であり、その分野において今後有望な研究成果を上げることができたと考えられた。とりわけ、これらの発見は我が国独自の努力であり、国際的な競争力を持つと考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, and Ishikawa Y: Prostaglandin E<sub>2</sub> inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation*. 129(4):487-496, 2014 (査読有) doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726.

Umemura M, Baljinniyam E, Feske S, De Lorenzo MS, Xie LH, Feng X, Oda K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, Ishikawa Y, and Iwatsubo K: Store-operated Ca<sup>2+</sup> entry (SOCE) Regulates Melanoma Proliferation and Cell Migration.

*Plos One*. 9(2):e89292, 2014 ( 査読有 )

doi: 10.1371/journal.pone.0089292.

Aoki R, Yokoyama U, Ichikawa Y, Taguri M, Kumagaya S, Ishiwata R, Yanai C, Fujita S, Umemura M, Fujita T, Okumura S, Sato M, Minamisawa S, Asou T, Masuda M, Iwasaki S, Nishimaki S, Seki K, Yokota S, and Ishikawa Y : Decreased serum osmolality promotes ductus arteriosus constriction. *Cardiovasc. Res.* 104:326-336, 2014(査読有) doi: 10.1093/cvr/cvu199.

Ishiwata R, Yokoyama U, Matsusaki M, Asano Y, Kadowaki K, Ichikawa Y, Umemura M, Fujita T, Minamisawa S, Shimoda H, Akashi M, and Ishikawa Y : Three-dimensional multilayers of smooth muscle cells as a new experimental model for vascular elastic fiber formation studies. *Atherosclerosis*. 233:590-600,2014 ( 査読有 ) doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.045.

Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, and Ishikawa Y: Protection of cardiomyocytes from the hypoxia-mediated injury by a Peptide targeting the activator of g-protein signaling 8. ( 査読有 ) *PLoSOne*. 9(3) :e91980, 2014 doi: 10.1371/ journal.pone. / 0091980.

Okumura S, Fujita T, Cai W, Jin M, Namekata I, Mototani Y, Jin H, Ohnuki Y, Tsuneoka Y, Kurotani R, Suita K, Kawakami Y, Hamaguchi S, Abe T, Kiyonari H, Tsunematsu T, Bai Y, Suzuki S, Hidaka Y, Umemura M, Ichikawa Y, Yokoyama U, Sato M, Ishikawa F, Izumi-Nakaseko H, Adachi-Akahane S, Tanaka H, and Ishikawa Y: Epac1-dependent phospholamban Phosphorylation mediates the cardiac response to stresses. *J Clin Invest*. 124(6):2785-2801, 2014 ( 査読有 ) doi: 10.1172/JCI64784.

Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Hamaguchi E, Sakai Y, Kasai A, Ishikawa Y, Yokoyama U, Tanaka K : Exendin-4 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury via caveolae and caveolins-3. *Cardiovasc Diabetol*.13(1): 132,2014(査読有) doi:10.1186/s12933-014-0132-9.

Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Hirokawa YT, Sakai Y, Hamaguchi E, Ishikawa Y, Yokoyama U, Kasai A, kambe N, and Tanaka K: Gereanylgeranylacetone protects the heart via caveolae and caveolin-3. *LifeSciences*. 101:43-48,2014 (査読有) doi: 10.1016/j.lfs.2014.02.019.

Baljinnyam E, Umemura M, Chuang C, De Lorenzo M, Iwatsubo M, Chen S, Goydos J, Ishikawa Y, Whitelock J, and Iwatsubo K: Epac1 increases migration of endothelial cells and melanoma cells via FGF2-mediated paracrine signaling. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 27(4):611-620 2014 ( 査読有 ) doi:10.1111/pcmr.12250.

Narikawa M, Kiyokuni M, Umemura M, Kawashima C, Doi H, Hisa A, Tomari S,

Mitsuhashi T, Ishikawa Y and Endo T. A Case of R-II-B Type Single Coronary Artery Evaluated by Multi-Detector Computed Tomography and Coronary Angiography. *J Clin Exp Cardiol*. 5:10,2014 ( 査読有 )

Fujiwara A, Hirawa N, Fujita M, Kobayashi Y, Okuyama Y, Yatsu K, Katsumata M, Yamamoto Y, Ichihara N, Saka S, Toya Y, Yasuda G, Tabara Y, Miki T, Ueshima H, Ishikawa Y, and Umemura S : Impaired NO Production and Increased Blood Pressure in Systemic Heterozygous ATP2B1 Null Mice. *J Hypertension*. 32:1415-1423. 2014 (査読有) doi: 10.1097/HJH.000000000000206.

Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Tsurumi-Ikeya Y, Kobayashi R, Matsuda M, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nishiyama A, Yamashita A, Ishikawa Y, and Umemura S: Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension. *Kidney International*.86: 570-581, 2014(査読有) doi: 10.1038/ki.2014.95.

Ohnuki Y, Umeki D, Mototani Y, Jin H, Cai W, Shiozawa K, Suita K, Saeki Y, Fujita T, Ishikawa Y, and Okumura S.: Role of Cyclic AMP Sensor Epac1 in Masseter Muscle Hypertrophy and Myosin Heavy Chain Transition Induced by 2-Adrenoceptor Stimulation. *J Physiol*.592(Pt24): 5461-75,2014 (査読有)doi:10.1113/jphysiol. 2014.282996.

Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura M, Fujita T, Ishikawa Y : The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacol Rev*. 65(3):1010-1052, 2013 ( 査読有 ) doi: 10.1124/pr.112.007195.

Lai L, Yan L, Gao S, Hu CL, Hui G, Davidow A, Park M, Bravo C, Iwatsubo K, Ishikawa Y, Auwerx, J, Sinclair D, Vatner SF, and Vatner DE: Type 5 Adenylyl Cyclase Increases Oxidative Stress by Transcriptional regulation of MnSOD via the Sirt1/FoxO3a Pathway. *Circulation*. 127(16):1692-1701, 2013 ( 査読有 ) doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001212

Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, Bee L , Dickenson AH, Gringhuis M , Minett MS, Hong GS, Lee E, Oh U, Ishikawa Y, Zwartkuis FJ , Cox JJ, an Wood, JN : A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia. *Nature Commun*. 4:1682, 2013 ( 査読有 ) doi: 10.1038/ncomms2673.

Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, Murata S, Koyama C, Mitsudo K, Iwai T, Ishikawa Y, and Tohnai I : High-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2:627-631, 2013 ( 査読有 ) doi: 10.1016/j.ijom.2012.11.011.

Wang H, Heijnen CJ, van Velthoven CTJ, Willemsen HJDM, Ishikawa Y, Zhang X, Sood

AK, Vroon A, Eijkelkamp N, and Kavelaars A: Balancing GRK2/Epac1 levels prevents and relieves chronic pain. *J. Clin. Invest.* (査読有) 123:5023-5034, 2013 doi: 10.1172/JCI66241.

〔学会発表〕(計5件)

Ichikawa Y, Yokoyama U, Ishikawa Y: Prostaglandin E2 receptor EP4 signaling in vascular smooth muscle cells decreases aortic elasticity. Experimental Biology Annual Meeting, San Diego, (USA) 2014, 4.26-30

Yokoyama U, Ishiwata R, Yasuda S, Goda M, Suzuki S, Masuda M, Ishikawa Y. Innovative pharmacological therapy for Abdominal Aortic Aneurysm by inhibition of PGE<sub>2</sub>-EP4 signaling. 第78回日本循環器学会学術集会, 東京国際フォーラム、JPTワーホール&カンファレンス、東京商工会議所(東京都) 2014, 3.16-18

Ishiwata R, Yokoyama U, Ishikawa Y. Secretome-Based Identification of PGE<sub>2</sub>-EP4-Inducible Factors in Human Abdominal Aortic Aneurysm. 第91回日本生理学会大会, 鹿児島大学郡元キャンパス(鹿児島県), 2014, 3.16-18

Ichikawa Y, Yokoyama U, Iwamoto M, Yokota S, Minamisawa S, Ishikawa Y: Prostaglandin E<sub>2</sub> Receptor EP4 Signaling in Vascular Smooth Muscle Decreased Elasticity of the Aorta. The 86<sup>th</sup> Scientific Session, American Heart Association, Dallas, (USA), 2013, 11.16-20

Yokoyama U, Ishiwata R, Arakawa N, Suzuki S, Masuda M, Ishikawa Y: Therapeutic Effect of EP4 Antagonist on Advanced Abdominal Aortic Aneurysm. The 86<sup>th</sup> Scientific Session, American Heart Association, Dallas (USA), 2013, 11.16-20

〔図書〕(計3件)

石川義弘

第29章「赤血球」標準生理学 第8版, 医学書院 総ページ数 1140, 2014

石川義弘

第39章「局所循環」標準生理学 第8版, 医学書院 総ページ数 1140, 2014

横山詩子、金美花、石川義弘「動脈瘤とPGE<sub>2</sub>」メディカルドゥ社  
遺伝子医学MOOK, 24:296-300, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計7件)

名称: 三次元細胞集合体の作製方法  
発明者: 横山詩子、石川義弘、金子 真、佐久間臣耶、新井史人  
権利者: 公立大学法人横浜市立大学  
国立大学法人大阪大学  
国立大学法人名古屋大学

種類: 特許

番号: 特願 2015-033064

出願年月日: 平成 27 年 2 月 23 日

国内外の別: 国内

名称: グルタミン酸による動脈管開存症の予防又は治療

発明者: 横山詩子、石川義弘、藤田秀次郎

権利者: 公立大学法人横浜市立大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2015/054277

出願年月日: 平成 27 年 2 月 17 日

国内外の別: 国外

名称: 三次元組織体及びその製造方法

発明者: 横山詩子、石川義弘、明石 満、松崎典弥

権利者: 公立大学法人横浜市立大学  
国立大学法人大阪大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2014/77083

出願年月日: 平成 26 年 10 月 9 日

国内外の別: 国外

名称: ビダラピンによる心房細動治療

発明者: 石川義弘、奥村 敏、吹田憲治

権利者: 公立大学法人横浜市立大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-537448

出願年月日: 平成 24 年 8 月 1 日

国内外の別: 国内

名称: アデニル酸シクラーゼの活性調節剤

発明者: 石川義弘、奥村 敏、星野雄二郎、井上誠一

種類: 特許

権利者: 公立大学法人横浜市立大学  
国立大学法人横浜国立大学

番号: 欧州 11836112.0

出願年月日: 平成 23 年 10 月 20 日

国内外の別: 国外

名称: アデニル酸シクラーゼの活性調節剤

発明者: 石川義弘、奥村 敏、星野雄二郎、井上誠一

権利者: 公立大学法人横浜市立大学  
国立大学法人横浜国立大学

種類: 特許

番号: 米国 13/880,346

出願年月日: 平成 23 年 10 月 20 日

国内外の別: 国外

名称: アデニル酸シクラーゼの活性調節剤

発明者: 石川義弘、奥村 敏、星野雄二郎、井上誠一

権利者: 公立大学法人横浜市立大学  
国立大学法人横浜国立大学

種類: 特許

番号: 特願 2012-540804

出願年月日: 平成 23 年 10 月 20 日

国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御  
医学ホームページ

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiri1/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 義弘 (ISHIKAWA, Yoshihiro)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号: 40305470