

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月17日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390338

研究課題名（和文）陽子線治療を組み込んだ集学的治療の推進のためのトランスレーショナルリサーチ

研究課題名（英文）A translational research for promotion of multimodality therapy combined with proton beam therapy

研究代表者

櫻井 英幸（SAKURAI HIDEYUKI）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50235222

研究成果の概要（和文）：

陽子線を組み込んだ集学的治療の推進のためのトランスレーショナルリサーチを行い、ブラッグピーク終末で生物効果が高くなること、低線量での小腸腺窩細胞のアポトーシスを観察した。肝癌の陽子線治療における肋骨骨折、進行肺癌における肺臓炎の確率を線量効果関係から導いた。以上のトランスレーショナルリサーチを元に、進行肺癌、小児腫瘍に対する集学的治療としての陽子線治療の臨床試験を開始した。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study is to promote translational research for multimodality therapy combined with proton beam therapy (PBT). We found increasing radiobiological effect on late phase of bragg peak, and also detected apoptosis in the crypt cells irradiated with very low dose of proton. For normal tissue reaction, dose-volume relationship was clearly found both in rib fracture on PBT for liver cancer and in pneumonitis on PBT combined with chemotherapy for advanced lung cancer. Finally, from these translational researches, we have started clinical trials for advanced lung cancer and pediatric cancer as a multimodality therapy combined with PBT.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2011年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
総計	11,800,000	3,540,000	15,340,000

研究分野：放射線腫瘍学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：陽子線治療，集学的治療，化学放射線療法，抗腫瘍効果，併用療法

1. 研究開始当初の背景

集学的がん治療のなかで、先進的放射線治療としての粒子線治療の臨床的位置付けを明確にすることが今後の重要な課題である。陽子線治療は、線量分布が良好な反面、その生物効果がX

線と同等とされ、X線での経験がそのまま応用可能であるとの考えから、その細胞死や正常組織反応の高次のメカニズムに関する研究がまだ十分に行われていない。また、陽子線治療では、手術に対抗する治療法の開発を目

指したために、薬剤との併用療法の研究が乏しく、陽子線治療用いた集学的治療の確立のためには注意深い基礎的検討が必要である。また、これらの基礎的研究から得た知見から、新たに革新的な臨床研究の構築をしてゆくことが必須である。

研究代表者は、これまで癌細胞の磷酸代謝、細胞周期、細胞接着分子、低酸素などの因子と放射線治療効果の解析、温熱療法、化学療法と放射線療法の治療効果修飾に関する研究を行ってきた。その結果、放射線を中心としたがんの集学的治療における併用療法の有効な組み合わせ方、p53 変異細胞に対する役割、低酸素状態と治療効果の関連などを明らかにしてきた。これらの集学的治療に対する細胞の生存、または死に関わる機序の解明は、陽子線治療を含む非侵襲的治療の有効性を高めるために、きわめて重要と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、陽子線治療を組み込んだ集学的がん治療への展開を推進するため、以下の4つのプロセスにより基礎と臨床をつなぐトランスレーショナルリサーチを行う。

(1) 陽子線による高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明

放射線療法の感受性には、内因性感受性（アポトーシス、DNA損傷回復など）、腫瘍増殖能、血管新生、低酸素、抗腫瘍免疫などが関与している。このほか、陽子線照射は粒子線としての特徴があり、照射後引き起こされるDNA損傷が腫瘍内でまばらに起こることから、非照射細胞への影響を探るバイスタンダー効果の治療効果への影響を明らかにする。また、インビトロでのadaptive responseのバイスタンダー効果への影響や臨床での再発腫瘍の遺伝子発現解析により、陽子線治療への抵抗性獲得のメカニズムを明らかにする。

(2) 正常組織反応のメカニズムの解明

正常組織への有害事象の軽減のためには、陽子線治療による有害事象発生の分子メカニズムの研究や臨床試験でのデータベース解析が大きな意義を持つてくる。陽子線治療後に起こるTGF- β 、Smadへのシグナルトランスダクションから実際の線維化の発生までの時期と線量、照射容積との関係を明らかにする。その後これらのシグナルの制御により晩期有害事象を抑制する方法を構築する。また、陽子線治療患者の治療経過の詳細を前向きに調査し、DVH解析、背景因子解析により陽子線による有害事象発生の臨床的要因を探る。

(3) 陽子線と最適な併用療法の探索に関する検討

陽子線治療は、腫瘍への線量の集中性がよく、周囲の正常組織への線量が少ないため、全身に影響を及ぼす可能性のある薬剤と併用する治療としては理想的な局所療法と考えられるが、陽子線による腫瘍ならびに正常組織への生物学的作用および種々の薬剤との併用による効果の修飾に関しては、ほとんど検討がされていないのが現状である。ここでは、陽子線と抗悪性腫瘍剤、分子標的治療剤との併用による増感効果について検討する。

(4) 新しい臨床試験の立案と実行

基礎的研究から得られた知見を臨床試験に利用するための基盤づくりを行う。具体的には、陽子線医学利用研究センター、および病院内に研究組織を立ち上げる。

3. 研究の方法

(1) 陽子線による高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明

X線での放射線感受性には、内因性感受性、腫瘍増殖能、低酸素等の特定の因子が関与している。これに加えて陽子線治療ではDNA損傷が組織を構築する細胞内でまばらに起こることから、バイスタンダー効果の検討が必要である。また、陽子線治療では分割照射が基本となることから照射後の組織の放射線感受性の変化を詳細に検討する必要がある。すなわちadaptive responseに関してX線との比較を行い、バイスタンダー効果への影響等のメカニズムを明らかにする必要がある。また、抵抗性獲得のメカニズムとして、治療後再発腫瘍は、2度目の治療に対し抵抗性を示すため、両者の遺伝子発現を解析することにより、治療抵抗性獲得のメカニズムの解明を行う。

(2) 正常組織反応のメカニズムの解明

陽子線治療は線量分布が良好なので、正常組織への影響が少ない治療とされているが、臨床では隣り合った正常組織をある程度照射せざるを得ない場合があり、今後の新しい陽子線治療の展開のためには、正常組織への有害事象の軽減、予防に関する検討が必要である。陽子線治療による有害事象発生の分子メカニズム研究や臨床試験での患者背景解析等が将来重要な意義を持つてくる。

(3) 陽子線と最適な併用療法の探索に関する検討

陽子線治療はX線治療に比べて、正常組織への放射線線量が少ない。薬剤の併用において解決すべき問題点は、①陽子線と薬剤の併用効果がX線のそれと同等か否か、②正常組織へは薬剤のみの効果であるので、これまで放射線と併用できなかった分子標的薬や科学療法の併用が可能となる。すなわち新しい

コンビネーションや、強い dose intensity を用いることが可能となるかもしれない点である。炭素線は放射線単独治療での臨床試験が進んでいるのに対し、併用療法の確立は陽子線治療の新しい展開となる可能性がある。

(4) 新しい臨床試験の立案と実行

(1) から (3) の基礎研究、臨床データから、陽子線治療の新しい効果発現メカニズム、正常組織への有害事象発生の要因と対策、新しい併用療法の発見が期待される。これらの情報をもとにして、主に研究の後半に、新たな臨床試験の立案と実行を行う。

4. 研究成果

(1) 陽子線による高次の抗腫瘍効果発現メカニズムの解明

陽子線のブラッグピーク周辺部での酸素効果を評価し、ピーク終末部で生物学的効果がやや高くなる傾向を見いだした。陽子線誘発アポトーシスについては、マウスの小腸腺窩細胞と精巣細胞を指標に治療線量および低線量の全身被曝の影響を検討した。低線量であっても有意にアポトーシスが誘導されるのを観察し、現在 NO ラジカル補足剤を加え、そのメカニズムを解析中である。

(2) 正常組織反応のメカニズムの解明

肝細胞がんの陽子線治療時に問題となる肋骨骨折に注目し、その発症頻度、リスクに関する研究を行った。事象は 66GyE の照射を行った 91 例のうち 17 例 (18.7%) に認められ、側胸部肋骨に好発していた。事象が起こるまでの期間は平均で 19 ヶ月であり、 $\alpha/\beta=3$ として計算した線量 (V60) が、骨折を予想する重要な因子であった。また、高線量を投与された肋骨での事象頻度が高かったが、線量と骨折時期との相関は明らかでなかった。本研究は、現在論文投稿中となっている。進行肺癌の化学療法併用陽子線治療での、肺毒性、心毒性に注目し、X 線照射と比較した際の発症頻度、リスクに関する研究を行った。本研究は、国際学会に発表後投稿予定となっている。

(3) 陽子線と最適な併用療法の探索に関する検討

食道癌、進行肺癌、胆管細胞癌への化学放射線療法について検討を行った。進行食道癌に対する化学療法と併用した陽子線治療は、治療効果が良好であるだけでなく、心や肺毒性が低減可能であり、新しい治療法として確立できる可能性が示唆された。

(4) 新しい臨床試験の立案と実行

平成 21 年度は小児腫瘍に対する陽子線治療の安全性、有効性評価、ならびに進行非小細胞肺癌に対する化学療法併用陽子線治療のプロト

コールを完成させ、平成 22 年度からプロトコールが走り始め、小児腫瘍では、61 例、肺癌では 16 例の登録を行った。小児腫瘍では、正常組織への線量の低減により、認知機能低下や内分泌機能低下、また骨成長障害の回避が予想される症例を経験した。また、小児胸部腫瘍、および神経芽細胞腫の陽子線治療について国際誌に投稿中である。

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 56 件)

すべて査読あり

1. Fukumitsu N, Okumura T, 他12名(14番目): Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or Recurrent Nasal Cavity and Paranasal Sinus Carcinoma Treated with Proton Beam. Int J Radiat Oncol Biol Phys in press.
[DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.07.032](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.07.032)
2. Fukumitsu N, Oshiro Y, 他7名(9番目): Verification of beam delivery using fibrosis after proton beam irradiation to the lung tumor. Lung Cancer in press.
[DOI:S0169-5002\(12\)00017-7 \[pii\] 10.1016/j.lungcan.2012.01.007](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.01.007)
3. Toita T, Kato S, 他18名(13番目): Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(1):e49-56.
[DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.01.022](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.01.022)
4. Hashimoto T, Isobe T, 他8名(10番目): Influence of secondary neutrons induced by proton radiotherapy for cancer patients with implantable cardioverter defibrillators. Radiat Oncol. 2012;7:10.
[DOI: 10.1186/1748-717X-7-10](https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-10)
5. Oshiro Y, Mizumoto M, 他10名(12番目): Results of Proton Beam Therapy without Concurrent Chemotherapy for Patients with Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2012;7:370-375.
[DOI:10.1097/JTO.0b013e31823c485f](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31823c485f)
6. Mizumoto M, Okumura T, 他15名(17番目):

- Evaluation of liver function after proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e529-535.
DOI:S0360-3016(11)02803-3 [pii]
[10.1016/j.ijrobp.2011.05.056](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.056)
7. Nakayama H, Sugahara S, 他7名(6番目): Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:992-995.
DOI:S0360-3016(10)00420-7 [pii]
[10.1016/j.ijrobp.2010.03.015](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.015)
 8. Nakayama H, Satoh H, 他6名(6番目): Proton Beam Therapy of Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:979-984.
DOI:S0360-3016(10)00873-4 [pii]
[10.1016/j.ijrobp.2010.06.024](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.024)
 9. Mizumoto M, Sugahara S, 他8名(10番目): Hyperfractionated Concomitant Boost Proton Beam Therapy for Esophageal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e601-606.
DOI:S0360-3016(11)00361-0 [pii]
[10.1016/j.ijrobp.2011.02.041](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.041)
 10. Mizumoto M, Okumura T, 他15名(17番目): Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Three Treatment Protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1039-1045.
DOI:S0360-3016(10)00943-0 [pii]
[10.1016/j.ijrobp.2010.07.015](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.015)
 11. Matsumoto H, Tomita M, Otsuka K, Hatashita M, Hamada N: Nitric oxide is a key molecule serving as a bridge between radiation-induced bystander and adaptive responses. *Curr. Mol. Pharmacol* 2011;4: 126-134.
DOI: 10.2174/1874467211104020126
 12. Mobaraki A, Ohno T, 他3名(4番目): Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. *Cancer Sci* 2010;101:1834-1839.
DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01604.x
 13. Mizumoto M, Tsuboi K, 他12名(12番目): Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:98-105. DOI:S0360-3016(09)00653-1 [pii]
[10.1016/j.ijrobp.2009.04.054](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.054)
 14. Mizumoto M, Sugahara S, 他8名(10番目): Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Strahlenther Onkol* 2010;186: 482-488.
DOI:10.1007/s00066-010-2079-4
 15. Kato S, Ohno T, Thephamongkhon K, Chansilpa Y, Yuxing Y, Devi CR, Bustam AZ, Calaguas MJ, de Los Reyes RH, Cho CK, Dung TA, Supriana N, Mizuno H, Nakano T, Tsujii H: Multi-institutional phase II clinical study of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer in east and southeast Asia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:751-757.
DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.06.011
 16. Nakayama H, Sugahara S, 他8名(8番目): Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer* 2009;115: 5499-5506.
DOI:10.1002/cncr.24619
- [学会発表] (計 151 件)
1. Sakurai H: Proton beam therapy at PMRC in University of Tsukuba. Essen, Germany: Workshop "Modern Particle Therapy"; 2012. 2. 28
 2. Sakurai H, et al: Roles and problems of proton beam radiation therapy for the treatment of pediatric cancer. Kyoto: Second International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique; 2012. 2. 16-17
 3. Oshiro Y, et al: Results of proton beams radiotherapy without concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. Philadelphia, USA: ASTRO 53 Annual Meeting; 2011. 10. 2-6
 4. Hashimoto T, et al: Proton beam therapy for metastatic liver cancer. Miami, USA: ASTRO 53 Annual Meeting; 2011. 10. 2-6
 5. Matsumoto H, et al: Nitric oxide is a key molecule serving as a bridge between radiation-induced bystander and adaptive responses. Warsaw, Poland: The 14th International Congress of Radiation Research. 2011. 8. 28-9. 1
 6. Abei M, et al: Efficacy and limitation of radiation therapy for hepatocellular carcinoma complicated with liver cirrhosis. Osaka, Japan: 2nd Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert

- Meeting. Workshop "Radiotherapy of HCC";2011. 7. 3
7. Kanemoto A, et al: Proton beam therapy for patient with liver metastasis from breast carcinoma. Philadelphia, USA: PTCOG 50; 2011. 5.8-14
 8. Inoue H, et al: A role of radiosurgery for functional preservation: from personal experiences of 4500 patients treated with microsurgery, Gamma Knife and Cyberknife radiosurgery. Paris, France: 10th Biennial Congress and Exhibition of the ISRS;2011. 5. 8-12
 9. Sakurai H: Considerable difficulty in re-operations with proton beam therapy -which cancer status is appropriate?-. London, UK: ESTRO Anniversary/ Radiotherapy & Oncology;2011. 5. 8-12
 10. Sakurai H, et al: Proton beam therapy at University of Tsukuba. Kyoto, Japan: First International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique;2011. 2. 3-4
 11. Ohno T, et al: Cost effectiveness of carbon ion radiotherapy: comparison with other treatments. Tokyo, Japan:10th Heavy Ion Charged Particle Therapy Symposium/ International Symposium on Heavy Ion Radiotherapy and Advanced Technology. 2011. 1. 12-13
 12. Isobe T, et al: Influence of Neutron Generated in 10 MV-X-ray Irradiation and Proton Beam on Implantable Cardioverter Defibrillators (ICDs). Chicago, USA: (RSNA) 96th Scientific Assembly and Annual Meeting; 2010. 11. 28-12. 3
 13. Matsumoto H: A redox status of tumor microenvironment in cancer therapy. Fukuoka: The 5th (ACHO) The 27th (JCTM); 2010. 9. 10-11
 14. Ohno T, et al: Carbon ion radiotherapy at Gunma University. Stockholm, Sweden: The 4th Japanese- European Joint Symposium on Ion Cancer Therapy;2010. 9. 9-11
 15. Ohno T, et al: Carbon ion radiotherapy at Gunma University: Currently indicated cancer and estimation of need. Texas, USA: CAARI 2010;2010. 8. 5-10
 16. Hashimoto T, et al: Influence of particle therapy on implantable cardiac devices: An experimental study. San Diego, USA: ASTRO 52nd Annual Meeting; 2010. 10. 31-11. 4
 17. Ohkawa A, et al: Proton beam therapy for intrahepatic cholangio carcinoma. San Diego, USA: ASTRO 52nd Annual Meeting; 2010. 10. 31-11. 4
 18. Hashii H, et al: Influence of high-energy photon beam irradiation on implantable cardioverter - defibrillators (ICDs)- experimental comparison of two present- day models. San Diego, USA: ASTRO 52nd Annual Meeting;2010. 10. 31-11. 4
 19. Matsumoto H, et al: Radioadaptive response can be induced even after priming irradiation of a limited number of cells with charged heavy particles. Maui, Hawaii, USA: The 56th Annual Meeting of Radiation Research Society; 2010. 9. 25-29
 20. Kanemoto A, et al: Radiation-induced rib fracture after hypofractionated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. Barcelona, Spain: ESTRO 29; 2010. 9. 12-16
 21. Hashimoto T, et al: Influence of particle therapy on cardiac implantable devices -An experimental study -. Maebashi, Gunma: PTCOG 49;2010. 5. 20-22
 22. Sakurai H, et al: Proton beam therapy at PMRC, University of Tsukuba -present and future. Maebashi, Gunma: Scientific Meeting, PTCOG 49. 2010. 5. 20
 23. Ohno T: Carbon ion radiotherapy project at Gunma University. Maebashi, Gunma: PTCOG 49;2010. 5. 20-22
 24. Tsuboi K, et al: Proton beam radiotherapy for skull base chordoma/ chondrosarcoma in Tsukuba. Maebashi, Gunma: PTCOG 49; 2010. 5. 20-22
 25. Terunuma T, et al: Development of multiple regions tracking system to reduce inter and intra-fractional error for proton therapy. Maebashi, Gunma: PTCOG 49; 2010. 5. 20-22
 26. Sakurai H, et al: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. In: Datta N, Choudhury P, editors. Delhi, India: IX Annual International Cancer Conference (RGCON-2010). 2010. 3. 26. 28
 27. Sakurai H, et al: Proton and heavy ion therapy. In: Datta N, Choudhury P, editors. Delhi, India : IX Annual International Cancer Conference (RGCON-2010); 2010. 3. 26-28
 28. Tsuboi K, et al: A phase I/II clinical

- trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. Chicago, USA:ASTRO 51 Annual Meeting; 2009. 11. 1-5
29. Fukumitsu N, et al: The use of image analysis software system to evaluate the geometrical accuracy of proton beam irradiation in the liver. Chicago, USA: (ASTRO 51)Annual Meeting;2009. 11. 1-5
30. Matsumoto H, et al: A new paradigm in radioadaptive response developing from microbeam researches. Shanghai, China: International Workshop on Radiation Biology and Radiation Protection; 2009. 10. 14-16
31. Tsuboi K, et al: Hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. Heidelberg, Germany:PTCOG 48;2009. 9. 28-10. 3
32. Terunuma T, et al: Prototype of real-time tumor-tracking system without implanted fiducial marker for proton therapy. Heidelberg, Germany:PTCOG 48;2009. 9. 28-10. 3
33. Inoue KH, et al: Multisession cyberknife radiosurgery for large brain metastases: The 14Gy-volumes and isonecrosis risk lines to avoid radiation necrosis. Seoul, Korea: 9th (ISRS);2009. 6. 7
34. Hayashi S, et al: Thermosensitization and heat-induced apoptosis by parthenolide, NF- κ B inhibitor, in human lung cancer A549 cells. Verona, Italy:The 25th Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology;2009. 6. 4-6

[図書] (計 16 件)

1. Sakurai H, Okumura T, Sugahara S, Nakayama H, Tokuyue K: Proton therapy for thoracoabdominal tumors. Ute Linz ed. Ion Beam Therapy. 1st edition. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2011;207-222.
DOI:10.1007/978-3-642-21414-1
2. Ohno T, Kato S: Ion Beam Therapy for Gynecological Tumors. Ute Linz ed. Ion Beam Therapy. 1st edition. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag 2011;237-251

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 放射線障害防護剤

発明者: 松本英樹

権利者: 福井大学

種類: 特願

番号: 2010-079150

出願年月日: 2010年3月30日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.pmr.c.tsukuba.ac.jp/>

<http://www3.pmr.c.tsukuba.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

櫻井 英幸 (SAKURAI HIDEYUKI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 50235222

(2) 研究分担者

松本 英樹 (MATSUMOTO HIDEKI)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授

研究者番号: 40142377

大野 達也 (OHNO TATSUYA)

群馬大学・重粒子医学研究センター・准教授

研究者番号: 10344061

盛武 敬 (MORITAKE TAKASHI)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 50450432

水本 斉志 (MIZUMOTO MASASHI)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 20512388

奥村 敏之 (OKUMURA TOSHIYUKI)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号: 50241815

橋本 孝之 (HASHIMOTO TAKAYUKI)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号: 60400678