

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 4 月 1 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21791517

研究課題名（和文） 尿路結石形成防御における腎マクロファージの機能について

研究課題名（英文） The role of macrophages for prevention of kidney stone formation

研究代表者

岡田 淳志 (OKADA ATSUSHI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70444966

研究成果の概要（和文）：

本研究は、尿路結石の形成防御に関与していると考えられるマクロファージ(M ϕ)に注目し、M ϕ 機能不全マウス(op/opマウス)における尿路結石形成とM-CSFによる結石抑制効果と、培養マクロファージを用いた腎結晶貪食研究を行うことである。

- (1) macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) 遺伝子欠損によりM ϕ の分化・誘導が生じないop/opマウスに対し、結石形成実験を行った結果、腎結石形成量が増加した。このマウスにM-CSFを投与すると、結石形成量は減少した。
- (2) 培養M ϕ (J774.1)および培養尿細管細胞(M-1)を用い、in vitroにてシュウ酸カルシウム水和物(COM)結晶の暴露実験を行い、COM貪食を観察した結果、J774.1はM-1と比較してCOM結晶貪食率が高く、貪食された結晶はlysosome内に取り込まれていた。また貪食されたCOM結晶は経時的に分解されて観察されなくなった。

以上より、M ϕ は腎結石形成期において、結晶を貪食・処理することによって腎結石防御に働く可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

The present study was performed for investigation of kidney stone prevention effect using M-CSF deficient mice (op/op) and observation of COM crystals phagocytosis using cultured macrophages.

- (1) Using op/op mice in which macrophage differentiation and migration cannot occurred by macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) gene deficient, increased stone formation were detected. And exogenous M-CSF administration old lead decrease of stone formation.
- (2) cells (M-1), COM crystal exposure was performed in vitro. As the results, COM phagocytosis rate of J774.1 were significantly higher than that of M-1. And englobed crystals were detected in the lysosomes in macrophages. Moreover, the crystals were getting reduced during the experiment.

Taken together, the possible function of macrophages for inhibition of kidney stone formation by phagocytosis and processing renal crystals.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：尿路結石、マクロファージ、op/op、M-CSF

1. 研究開始当初の背景

(1) 尿路結石症の疫学と予防治療の成果

我が国の尿路結石症の生涯罹患率は、食生活の欧米化を背景に 100 人中約 6 人にも達し、個人の健康だけでなく、医療経済を圧迫する要因となりつつある。またその再発率は 5 年で 40~50%と難治性で、形成機序の解明と再発予防法の確立が急務である。尿路結石は 90%の無機物質と数%の有機物質から構成されている。これまでの尿路結石の予防法は飲水指導や食事指導を中心とした、尿中のカルシウムやシュウ酸などの結石促進物質の制御を中心とした無機物質からのアプローチが主流であったが、依然として尿路結石の罹患率は増加の一途を辿っている。

(2) 結石モデルマウスの確立と結石消失現象の発見

私たちは結石に含まれる有機物質(結石マトリックス)に注目し、分子生物学的手法により結石マトリックスの主成分としてオステオポンチン(OPN)などを同定した。また OPN の発現抑制が結石形成に抑制的効果を持つと考え、OPN アンチセンス発現遺伝子を培養細胞に導入することによって結晶と細胞の接着が抑制されることを示し、結石形成の第一段階を予防できる可能性が示唆された。さらに私たちは尿路結石形成モデルマウスを報告し、遺伝子改変マウスを用いた研究のコントロールを確立した。さらに私たちは「結石消失現象」を発見し、マイクロアレイ解析によって、OPN だけでなく、Mφ の走化・分化・貪食・細胞内消化・抗原提示に関わる遺伝子群が発現亢進していることを捉えた。透過型電子顕微鏡の観察では、腎に遊走した Mφ が結晶を貪食している像を捉えた。準備実験も含め、マウスはラットと比較すると非常に高い結石形成防御能を有し、さらに結石を消失させる能力を有する事が伺え、Mφ がこの現象に関与している可能性が示唆された。

(3) OPN ノックアウトマウスにおける結晶形成と消失

続いて私たちは OPN ノックアウトマウス作成・繁殖に成功し、モデルマウスの手法を用いてグリオキシル酸投与を行った。結果として、形成された結晶の形態は wild-type マウスでは大きな花弁状を呈し、OPN ノックアウトマウスでは砂状の小さな結晶の集まりであることが観察され、OPN が結石形成の初期段階において促進因子として機能することを見いだした。一方、OPN ノックアウトマウスでは、wild-type マウスで観察されたよう

な結晶の消失が不完全であると同時に、腎間質への Mφ の出現が少ないことを認めている。すなわち結石消失過程には OPN を介した Mφ の関与が必要である可能性も示唆された。

2. 研究の目的

近年、私たちの報告に続いて、ヒトとラットにおいても、腎尿細管腔に沈着した結晶が除去される現象が報告された。すなわち健康者の腎には、結石が増大する前にこれを除去するメカニズムが備わっており、この機能の破綻が結石形成につながるものとも考えられる。

本研究では、腎の Mφ が、結石除去のメカニズムの中心をなすものとして、Mφ 機能不全マウス(op/op)を用いて尿路結石形成過程における Mφ の機能解析を行う。

3. 研究の方法

(1) Mφ 機能不全マウス(op/op マウス)における尿路結石形成と M-CSF による結石抑制効果

op/op マウスは、Colony stimulating factor-1 (CSF-1) の突然変異を持つマウスで、Mφ だけでなく破骨細胞の機能低下により、大理石病モデルとして整形外科領域の研究で頻用される。このマウスを導入し、必要な頭数(wild-type, op/op マウス各 30 匹程度)まで繁殖する。8 週齢の op/op マウスおよび正常マウスに対し 80-100mg/kg のグリオキシル酸を 6 日間腹腔内投与し、3 日毎に腎検体を採取する。併行して 24 時間蓄尿を行い、尿中シュウ酸排泄など結石関連物質の測定を行う。シュウ酸カルシウム結石染色(Pizzolato 染色)と Mφ 染色(F4/80 染色)により、結石形成・消失の変化と Mφ の動向を観察する。

続いて、op/op マウスに結石形成とともに M-CSF を投与することにより、欠損した Mφ を再遊走させ、結石形成に対する Mφ 機能を検証する。

(2) 培養マクロファージを用いた腎結晶貪食研究

Mφ の結晶貪食能を確認する目的で、in vitro 研究を実施する。当初は、マウス腹腔 Mφ の採取を計画していたが、文献上腹腔 Mφ は炎症性 Mφ 活性を有することが判明したため、この手法を変更した。マウス培養 Mφ 細胞 F774.1 およびマウス培養尿細管細胞 M-1 を導入し、シュウ酸 Ca 一水和物 (COM) 結晶貪食モデルを構築する。

以下の行程で実験を実施する。①前培養、細胞数コントロール (2.5 × 10⁵ cells/mL) ② 24 時間 incubation ③ 貪食阻害剤

Cytochalasin B (CB) 投与 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [20 μM]) ④30 分間 incubation ⑤COM 暴露 (COM 12.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ or 62.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ⑥4 時間 incubation ⑦細胞像の観察・撮影 ⑧20 時間 incubation ⑨トリプシン処理・パラホルムアルデヒド固定。

観察項目として、COM 結晶の細胞配置を共焦点顕微鏡で観察。食食率を位相差顕微鏡、偏光顕微鏡で観察し、それぞれ計算する。Lysosome 内の COM 結晶の同定のために、LysoTracker® キットを用いる。食食 COM 結晶の追跡のため、グリッドパターン付きガラススペースディッシュでの追加培養を実施した。

4. 研究成果

(1) M ϕ 機能不全マウス (op/op マウス) における尿路結石形成と M-CSF による結石抑制効果

op/op マウスの heterozygous ペアを導入し、繁殖に成功した。特に homozygous (op/op) は前頭部がドーム状で歯牙が欠損するという特徴があり、粉餌を準備する必要がある。遺伝子型決定のための TaqMan® probe を用いた簡便な genotyping 法を開発した (図 1)。Op/op と wild-type を必要頭数まで繁殖した。

8 週齢雄マウス (wild-type および op/op) に対し、80mg/kg グリオキシル酸を連日腹腔内投与を 6 日間実施し、腎結石を形成させた

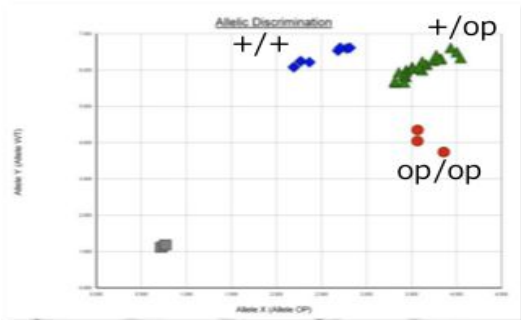


図 1. TaqMan Assay を用いた Genotyping 法

結果、op/op の腎結石は wild-type と比較して有意に多く形成された (図 2)。また腎実質内での腎結石形成分布を検討したところ、op/op の腎結石は乳頭部に集簇する傾向があり、この現象は wild-type では見られないものであった (図 3)。

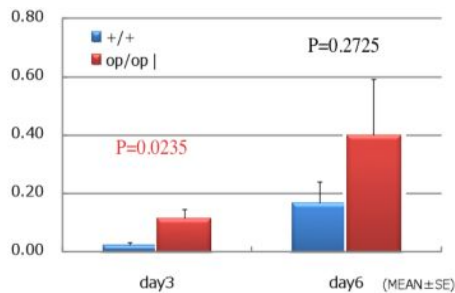


図 2 op/op と wild-type の腎結石

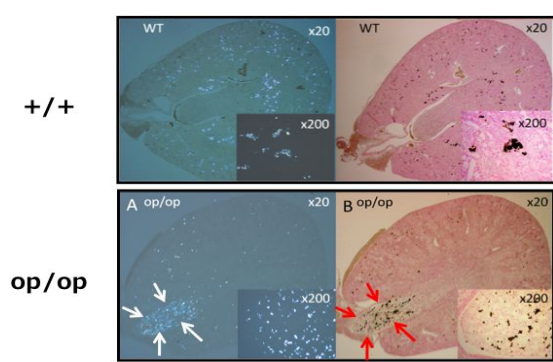


図 3 op-op と wild-type の結石形成部位

続いて、op/op が欠損している M-CSF に対し、ヒト組換え型 M-CSF (hrM-CSF) を代替投与することによる腎結石形成への影響を調べた。その結果、M-CSF は濃度依存的に op/op の腎結石を減少させ、M ϕ の回復が腎結石を抑制した可能性が示された。

(2) 培養マクロファージを用いた腎結晶食食研究

結晶が付着した腎尿細管細胞が MCP-1 をはじめとするケモカインを発現することによって、腎にマクロファージが遊走し、結石食食作用による処理が行われると推察している。これを証明するため、マウス培養腎尿細管細胞 (M-1) およびマウス培養マクロファージ細胞 (J774.1) を用いた in vitro 研究を実施した。まず各細胞のシュウ酸カルシウム水和物 (COM) 結晶の食食能についての観察と定量法の確立を行った結果、M-1 と比較し、J774.1 の結晶食食能が有意に高いことが示された (図 4, 5)。

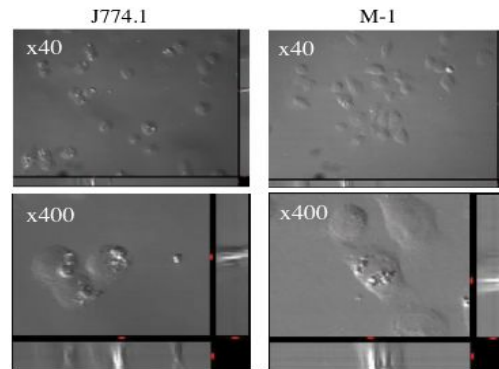


図 4 共焦点顕微鏡による COM 結晶食食像

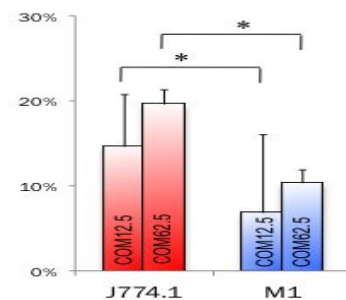


図 5 COM 食食率

また、変更顕微鏡・LysoTracker® (リソゾーム同定試薬)を用いた観察では、特にJ774.1において取り込まれたCOM結晶がLysosome内に存在する可能性を強く認めた(図6)。

以上の結果より、マクロファージは、腎結晶を貪食し、処理する能力を有するものと考えられた。

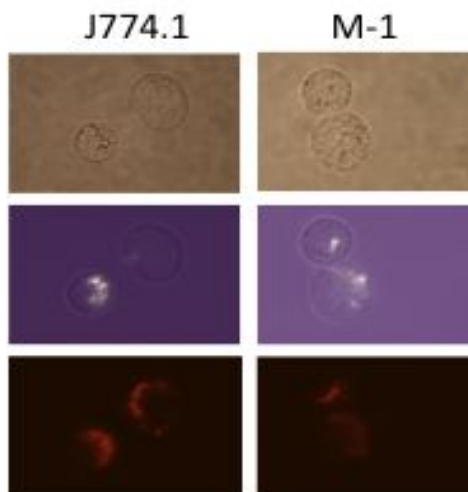


図6 J774.1とM-1の結晶貪食像(上段:位相差顕微鏡 中絶:偏光顕微鏡 下段:LysoTracker®)

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 24 件) (1~24、全て査読有り)

- ① Niimi K, Yasui T, Hirose M, Hamamoto S, Itoh Y, Okada A, Kubota Y, Kojima Y, Tozawa K, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K: Mitochondrial permeability transition pore opening induces the initial process of renal calcium crystallization. *Free Radical Biology & Medicine*, 52:1207-1217, 2012
- ② 岡田 淳志: わが国の第1号膀胱鏡を訪ねて。 *臨床泌尿器科*, 66:174-177, 2012
- ③ Ando R, Suzuki Sadao, Nagaya Teruo, Yamada Tamaki, Okada A, Yasui T, Tozawa K, Tokudome Shinkan, Kohri K: Impact of insulin resistance, insulin and adiponectin on kidney stones in the Japanese population. *International Journal of Urology*, 18:131-140, 2011
- ④ Itoh Y, Yoshimura M, Niimi K, Usami M, Hamamoto S, Kobayashi T, Hirose M, Okada A, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: The role of long-term loading of cholesterol in renal crystal formation. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 83:23-5, 2011
- ⑤ Itoh Y, Okada A, Yasui T, Hamamoto S, Hirose M, Kojima Y, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K: Efficacy of selective α 1A adrenoceptor antagonist silodosin in the medical expulsive therapy for ureteral stones. *International Journal of Urology*, 18:672-674, 2011
- ⑥ Hamamoto S, Yasui T, Okada A, Hirose M Matsui Y, Kon S, Sakai F, Kojima Y, Hayashi Y, Tozawa K, Ueda T, Kohri K: Crucial role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in renal crystal formation of mice. *Bone and Mineral Research*, 26:2967-2977, 2011
- ⑦ 岡田 淳志: 臨床医学の展望 2011 泌尿器科学 腎不全・腎移植。 *日本医事新報*, 4530:64, 2011
- ⑧ 岡田 淳志, 市川 潤, 戸澤 啓一: 宇宙飛行および長期臥床による尿路結石。 *CLINICAL CALCIUM*, 21:1505-1510, 2011
- ⑨ Okada A, Yasui T, Fujii Y, Niimi K, Hamamoto S, Hirose M, Kojima Y, Itoh Y, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K: Renal macrophage migration and crystal phagocytosis via inflammatory-related gene expression during kidney stone formation and elimination in mice: Detection by association analysis of stone-related gene expression and microstructural observation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25:2701-2711, 2010
- ⑩ Niimi K, Hashimoto Yoshihiro, Kurokawa Satoshi, Okada A, Tozawa K, Kohri K: Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate. *International Journal of Clinical Oncology*, 15:93-96, 2010
- ⑪ Kobayashi T, Okada A (Corresponding Author), Fujii Y, Niimi K, Hamamoto S, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: The Mechanism of renal stone formation and renal failure induced by administration of melamine and cyanuric acid. *Urological Research*, 38:117-125, 2010
- ⑫ Hirose M, Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Shimizu Hideo, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Renal tubular epithelial cell injury and oxidative stress induce calcium oxalate crystal formation in mouse kidney. *International Journal of Urology*, 17:83-93, 2010
- ⑬ Minami Masaaki, Wakimoto Yukio, Matsumoto Masakado, Matsui Hedyuki, Kubota Y, Okada A, Isaka Masanori, Tatsuno Ichiro, Tanaka Yasuhito, Hasegawa Tadao: Characterization of streptococcus pyogenes isolated from balanoposthitis patients presumably transmitted by penile-oral sexual intercourse. *Current Microbiology*, 61:101-105, 2010
- ⑭ Gao B, Yasui T, Lu Xiuli, Zhou Hongge, Liu Jain, Liu Ping, Okada A, Xiao Chunling, Kohri K: Matrix Gla protein expression in NRK-52E cells exposed to oxalate and calcium oxalate monohydrate crystals. *Urologia Internationalis*, 85:237-241, 2010
- ⑮ Taguchi K, Yasui T, Kubota Hiroki, Fukuta Katsuhiko, Kobayashi Daichi, Naruyama Hiromichi, Okada A, Yamada Y, Tozawa K, Kohri K: Simple method of preventing postoperative inguinal hernia after radical

- retropubic prostatectomy. *Urology*, 76:1083-1087, 2010
- ⑬ Hamamoto S, Nomura S, Yasui T, Okada A, Hirose Masahiro, Shimizu Hideo, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Effects of impaired functional domains of osteopontin on renal crystal formation: Analyses of OPN transgenic and OPN knockout mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25:2712-2723, 2010
- ⑭ 岡田 淳志:腎シュウ酸カルシウム結晶の形態学的変化におけるオステオポンチン機能の解明。Nagoya Medical Journal, 51:69-74, 2010
- ⑮ 岡田 淳志:オステオポンチンを介した腎結石の自然消失現象に関わる遺伝子群の同定と、マクロファージ結石防御モデルの開発。医科学応用財団研究報告 2010
- ⑯ Okada A, Yasui T, Hamamoto S, Hirose M, Kubota Y, Itoh Y, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K: Genome-wide analysis of genes related to kidney stone formation and elimination in the calcium oxalate nephrolithiasis model mouse: detection of stone-preventive factors and involvement of macrophage activity. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24:908-24, 2009
- ⑰ Okada A, Sasaki S, FujiYo, Niimi K, Kurokawa Satoshi, Umemoto Yukihiro, Kohri K: A case of oncocytic papillary renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*, 16:765-767, 2009
- 21 Yasui T, Itoh Y, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Kobayashi T, Tozawa K, Kohri K: Alendronate reduces the excretion of risk factors for calcium phosphate stone formation in postmenopausal women with osteoporosis. *Urologia Internationalis*, 83:226-229, 2009
- 22 岡田 淳志、山田 泰之、田口 和己、小林 大地、神谷 浩行、郡 健二郎:腎結石に対する腎摘除術後に発生した残存尿管腫瘍。臨床泌尿器科、63:271-274、2009
- 23 岡田 淳志、郡 健二郎:尿路結石症の新しい治療戦略。HUMAN SCIENCE、20:16-21、2009
- 24 岡田 淳志、戸澤 啓一、郡 健二郎、大島 博:90日間ベッドレスト実験から得られた尿路結石に対するビスフォネートの予防効果。日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌、17:126-128、2009
- M, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K: Renal macrophage migration and crystal phagocytosis via inflammatory-related gene expression during kidney stone formation and elimination in mice. AUA 2011, 2011.5.14-19, Washington (U.S.A)
- ② 岡田 淳志:マクロファージ機能を応用した尿路結石溶解療法に向けての基礎的研究。第99回日本泌尿器科学会総会、2011.4.21-24、名古屋市
- ③ 岡田 淳志、濱本 周造、中岡 和徳、田口 和己、窪田 泰江、小島 祥敬、梅本 幸裕、安井 孝周:実験動物モデルとの相違点から見たヒト尿路結石形成機序の解明。第99回日本泌尿器科学会総会、2011.4.21-24、名古屋市
- ④ Okada A, Hamamoto S, Ichikawa J, Nakaoka K, Hirose Y, Taguchi K, Fujii Y, Niimi K, Usami M, Kobayashi T, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: Renal macrophage migration and crystal phagocytosis via inflammatory-related gene expression during kidney stone formation and elimination in mice. 26th Annual EAU (European Association of Urology) Congress, 2011.3.18-22, Vienna (Austria)
- ⑤ Okada A, Nakaoka K, Ichikawa J, Hirose Y, Taguchi K, Niimi K, Fujii Y, Usami M, Kobayashi T, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: Hypothetical new aspects of human kidney stone formation; comparison of clinical and pathological findings of stone-forming and non-stone-forming kidneys. 26th Annual EAU (European Association of Urology) Congress, 2011.3.18-22, Vienna (Austria)
- ⑥ Okada A, Hamamoto S, Ichikawa J, Nakaoka K, Taguchi K, Hirose Y, Fujii Y, Niimi K, Usami M, Kobayashi T, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: Osteopontin has a crucial role in ultrastructural conversion of calcium oxalate crystals into matrix-involving kidney stones. 26th Annual EAU (European Association of Urology) Congress, 2011.3.18-22, Vienna (Austria)
- ⑦ 岡田 淳志:尿路結石形成と消失におけるマクロファージの機能解明と結石溶解療法に向けた基礎的研究。第11回AKUA(Asahi Kasei Pharma Urological Academy)学術集会、2011.3.4、東京都
- ⑧ 岡田 淳志:尿路結石の形成機序に関わるマクロファージの機能解明。第61回名古屋市立大学医学会総会、2010.12.5、名古屋市
- ⑨ 岡田 淳志:日常診療で困る尿路疾患と解決法。足助・豊田地区病診連携の会、2010.9.22、豊田市
- ⑩ 岡田 淳志、市川 潤、中岡 和徳、廣瀬 泰彦、田口 和己、藤井 泰普、新美 和寛、小林 隆宏、濱本 周造、広瀬 真仁、伊藤 恭典、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎:実験モデルとの相違点から見たヒト腎組織における腎結石形成機序の解明。日本尿路結石症学会第20回学術集会、2010.8.27-28、大阪市

[学会発表] (計 106 件)

- ① Okada A, Taguchi K, Hirose Y, Niimi K, Fujii Y, Kobayashi T, Usami M, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: Calcium oxalate crystals could be engulfed by macrophages during kidney stone formation in vitro and in vivo models. European Association of Urology Annual Congress 2012, 2012.2.24-28, Paris (France) Okada A, Yasui T, Ichikawa J, Nakaoka K, Hirose Y, Taguchi K, Niimi K, Fujii Y, Usami M, Kobayashi T, Ando R, Hamamoto S, Hirose

- ⑪ Okada A, Taguchi K, Nakaoka K, Hirose Y, Fujii Y, Niimi K, Kobayashi T, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: Osteopontin has a crucial role in ultrastructural conversion of calcium oxalate crystals into matrix-involving kidney stones. FASEB Summer Research Conferences; Osteopontin Biology, 2010.8.1-6, Steamboat Springs, Colorado, U.S.A.
- ⑫ 岡田 淳志、中岡 和徳、廣瀬 泰彦、新美 和寛、藤井 泰普、小林 隆宏、宇佐美 雅之、濱本 周造、広瀬 真仁、伊藤 恭典、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎：腎結石の形成と消失において結石関連遺伝子の発現変化と腎マクロファージ動態は相関する。第98回日本泌尿器科学会総会、2010.4.27-30、盛岡市
- ⑬ 岡田 淳志：遺伝子解析から見た前立腺癌と尿路結石の関連について。泌尿器科 Laboratory Conference、2009.12.22、大阪市
- ⑭ 岡田 淳志、中岡 和徳、藤井 泰普、新美 和寛、小林 隆宏、廣瀬 泰彦、宇佐美 雅之、濱本 周造、広瀬 真仁、伊藤 恭典、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎：腎シュウ酸カルシウム結晶の形態学的変化におけるオステオポンチン機能の解明。第60回名古屋市立大学医学会総会、2009.12.6、名古屋市
- ⑮ Okada A, Niimi K, Fujii Y, Kobayashi T, Usami M, Hamamoto S, Hirose M, Yasui T, Tozawa K, Kohri K: Genome-wide analysis of genes related to kidney stone formation and elimination in the calcium oxalate nephrolithiasis model mouse: detection of involvement of macrophage activity. 30th Congress of the Societe Internationale d' Urologie, 2009.11.1-5, Shanghai, China
- ⑯ Okada A, Tozawa K, Niimi K, Hirose Y, Kobayashi T, Usami M, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Hayashi Y, Kohri K: Osteopontin has an important role in kidney stone formation and elimination via renal macrophage recruitment and activation. AUA 2009 Annual Meeting, 2009.4.25-30, Chicago (USA)
- ⑰ 岡田 淳志：尿路結石の形成機序に関わるマクロファージの機能解明と予防法の開発。第97回日本泌尿器科学会総会、2009.4.16-19、岡山市
- ⑱ 岡田 淳志、新美 和寛、小林 隆宏、廣瀬 泰彦、宇佐美 雅之、濱本 周造、広瀬 真仁、伊藤 恭典、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎：腎結石形成と消失に関わる腎マクロファージの結晶貪食メカニズムの解明。第97回日本泌尿器科学会総会、2009.4.16-19、岡山市

[図書] (計1件)

1. 濱本 周造、岡田 淳志：IX. 泌尿器科にかかわる緩和医療。284-338、泌尿器科レジデントマニュアル(監修 郡 健二郎、編集 佐々木 昌一、戸澤 啓一、丸山 哲史)、医学書院、2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 淳志 (OKADA ATSUSHI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70444966