

平成 25 年 6 月 12 日現在

機関番号：33905

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590152

研究課題名 (和文) 移植医療における新しい薬力学解析の導入：免疫抑制薬の B 細胞への効果の解明

研究課題名 (英文) Introduction of novel pharmacodynamics in transplant medicine
: Elucidation of the effect of immunosuppressive drugs on B cell

研究代表者

倉田 洋子 (KURATA YOKO)

金城学院大学・薬学部・助教

研究者番号：80513928

研究成果の概要 (和文) : 近年、抗体産生に関与する B 細胞が移植後の拒絶反応において重要な役割を担うことが解明されてきている。したがって、我々は免疫抑制薬のより厳密な薬効評価のために、これまでに開発した T 細胞の薬力学的 (PD) 解析法である T 細胞増殖を指標とした CFSE-flow cytometry 法と B 細胞の PD 解析法を組み合わせることが必要であると考えた。その結果、(i) カルシニューリンインヒビター (CNI) は B 細胞レセプターを介して T 細胞非依存性 B 細胞増殖を抑制するが、T 細胞依存性 B 細胞は CD40-40L pathway を介して抑制すること、(ii) 代謝拮抗薬や mTOR インヒビター (mTOR-I) は T 細胞非依存性 B 細胞分化を抑制すること、(iii) CNI、代謝拮抗薬および mTOR-I は T 細胞依存性 B 細胞の分化を抑制すること、(iv) CSA 高感受性腎移植患者は感染症の発症率が有意に高く、(v) CSA 低感受性腎移植患者は T 細胞関連型急性拒絶反応の発症率が有意に高いことが明らかとなった。

B 細胞および T 細胞の PD 解析法を用いることで、移植患者の最適な免疫抑制薬の選択が可能となり、慢性拒絶反応の抑制に対する免疫抑制薬の個別化が可能となる。

研究成果の概要 (英文) : Recently, it has been revealed that the B cells related to anti-donor antibody production have an important role in chronic rejection after organ transplantation. Our attention has been directed towards detailed evaluation of various immunosuppressive drugs using pharmacodynamic (PD) analysis of B cell as well as T cell. We attempted to explore the useful combination of PD analysis of B cell and previously-established CFSE flow cytometry-based T cell proliferation assay. Obtained results were as follows, (i) calcineurin inhibitor (CNI) suppressed T-independent B cell proliferation through B cell receptor, but not T-dependent B cell proliferation through CD40-40L pathway, (ii) anti-metabolite and mTOR inhibitor (mTOR-I) suppressed T-dependent B cell differentiation, (iii) CNI, antimetabolite and mTOR-I suppressed T cell proliferation, (iv) renal transplant recipients with high sensitivity of CSA to T cell demonstrated high prevalence of viral reactivation, and (v) recipients with low sensitivity exhibited high incidence of acute T cell mediated rejection. It was suggested that PD analysis of B cell and T cell might make it possible to select the optimum drug combination for transplant recipients, leading to individualized immunosuppression for prevention of chronic rejection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000

2012 年度	1, 100, 000	330, 000	1, 430, 000
年度			
年度			
総 計	3, 000, 000	900, 000	3, 900, 000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：B 細胞、薬力学解析、免疫抑制薬、感受性試験、免疫機能モニタリング

1. 研究開始当初の背景

これまで、移植後の細胞性拒絶反応を抑制するために T 細胞が注目されてきた。T 細胞を中心に、免疫抑制薬の作用、効果が解明され、薬力学アッセイが開発されてきた。近年、抗体産生に関与する B 細胞が移植後の拒絶反応において重要な役割を担うことが解明されてきている。ところがその作用や免疫抑制薬に対する効果は未だ不明の点が多く、B 細胞の解析法も十分に確立されていない。従って私どもは B 細胞の薬力学的 (PD) 解析法の確立を目指して研究を進める。この解析法を用いて、B 細胞に対する免疫抑制薬の作用および個体間変動を評価し、臨床経過との関連性を調査する。現在、ABO 血液型不適合移植や抗 HLA 抗体陽性移植のより安全で効率的な実施や長期生着の妨げとなっている慢性拒絶反応の克服が望まれている。従って、これらを引き起こす B 細胞を主体とした抗体関連型拒絶反応に対し、個々の患者に最適な薬物情報の提供が必要とされている。私どもの開発した T 細胞解析 (Kurata Y et al., Clin. Pharmacol. Ther. 2009; 86: 285-289) と本研究で確立する B 細胞解析を組み合わせることにより、より厳密な薬効評価およびテーラーメイド医療の実践が可能となる。

2. 研究の目的

近年、急性および慢性拒絶反応における B 細胞の影響が注目されつつある。これは、生検において移植臓器に CD20 陽性 B 細胞の浸潤が認められる場合の予後が不良であること、B 細胞が細胞性拒絶反応を補助することや B 細胞が抗 HLA 抗体や抗 ABO 血液型抗体などを産生することで抗体関連型拒絶反応に関与していることなど、移植後の拒絶反応において B 細胞が重要な役割を担うことが解明されてきていることに起因すると考えられる。現在、B 細胞の関与する抗体関連型拒絶反応に対しては、シクロスポリン、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬、ミコフェノール酸モフェチルなどの代謝拮抗薬およびプレドニゾンなどの副腎皮質ステロ

イドといった細胞性拒絶反応の治療と同様の薬物療法が行われている。近年では、T 細胞と同様に B 細胞にも NFAT (nuclear factor of T cell) が存在し、シクロスポリンがそれを抑制する (Haylett RS et al., Eur. J. Immunol. 2009; 39, 1947-1955) など免疫抑制薬の B 細胞に対する効果も報告されてきているが、未だ不明な点が多い。免疫抑制薬の効果の解析方法としては、これまでに免疫抑制薬の主要な作用点である T 細胞を用いた方法が多く開発され、T 細胞に対する免疫抑制薬の効果や個体間変動について詳細に解明されてきた。当施設でも、移植前の患者から得られた染色 T 細胞について proliferation assay を用いた薬物感受性試験を行っており、この結果からシクロスポリン、タクロリムスおよびプレドニゾンにおいては免疫抑制効果に大きな個体間変動が認められるのに対し、代謝拮抗薬であるミコフェノール酸モフェチルにおける個体間変動は小さいこと、シクロスポリン高感受性群の患者においては治療中にウイルス感染の再活性化が多く認められることを解明してきた (Kurata Y et al., Clin. Pharmacol. Ther. 2009; 86: 285-289)。しかし、B 細胞に対する免疫抑制薬の効果の解析法は未だ確立されていない。そこで今回我々は B 細胞の薬力学的 (PD) 解析法を確立する。そしてこの解析法により、B 細胞に対する免疫抑制薬の作用および個体間変動を解明する。これにより、ABO 血液型不適合移植、抗 HLA 抗体陽性者移植や慢性拒絶反応など、B 細胞を主体とした抗体関連型免疫反応に対し、より有効な薬物の情報提供が可能となる。さらには、B 細胞および T 細胞それぞれに対する免疫抑制効果を解析することで、より厳密な薬効評価およびテーラーメイド医療の実践が可能となる。

3. 研究の方法

(1) 最良の B 細胞薬力学的 (PD) 解析法の確立

まずは、健常成人の血液にて B 細胞の増殖を試みる。B 細胞の増殖には T 細胞非依存性

および依存性増殖が存在する。B細胞の本来の細胞増殖機序に基づいた培養を *in vitro* で行うため、B細胞の表面受容体であるB細胞受容体を介した刺激として抗IgM抗体、T細胞活性化に伴い起こるCD40を介した刺激としてCD40L、さらにT細胞活性化に伴い産生されるサイトカインによる刺激としてIL-4を用いて、各刺激においてB細胞を増殖させる。その後、PD解析法として応用可能な培養方法および培養期間等の条件の検討を行い、最も再現性および精度の高いPD解析法を確立する。

(2) B細胞における免疫抑制薬の効果や個体間変動の解明

次に(1)で確立したPD解析法を用いて、臨床で多く服用されている免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルおよびプレドニゾンなど)のB細胞への効果と各薬剤の作用における個人差の有無を確認する。免疫抑制薬の効果は50%抑制濃度(IC50値)および高濃度添加時の最小増殖率を指標とする。我々はこれまでにT細胞を用いたproliferation assayにて、IC50値および最小増殖率が個体間の有用な指標になること、シクロスポリン、タクロリムスおよびプレドニゾンにおいては免疫抑制効果に大きな個体間変動が認められるのに対し、代謝拮抗薬であるミコフェノール酸モフェチルにおける個体間変動は小さいこと、シクロスポリン高感受性群の患者においては治療中にウイルス感染の再活性化が多く認められることを解明してきた(Kurata Y et al., Clin. Pharmacol. Ther. 2009; 86: 285-289)。B細胞に対して各免疫抑制薬は効果を示すのか、免疫抑制薬はどのような機序でB細胞に作用するのか、その効果に個人差は認められるのか、未だ不明の点について解明する。

次に、実際の移植患者の血液を用いて(1)および(2)で確立したB細胞およびT細胞それぞれの薬力学的(PD)解析法の臨床応用の可能性を検討する。本研究は名古屋大学医学部倫理委員会および名古屋第二赤十字病院治験委員会にて承認を得ており、患者検体は共同研究施設である名古屋第二赤十字病院移植外科の全面的な協力が得られることが決定している。患者採血は生体腎移植を受ける予定または受けた患者の中で説明文書により同意を得られた患者のみを対象とする。

(3) B細胞およびT細胞それぞれの薬力学的(PD)解析法を用いた免疫抑制薬感受性試験および移植後の免疫機能モニタリング法の確立

①移植前の患者血液のB細胞およびT細胞の薬力学的評価(免疫抑制薬の感受性試験および免疫機能チェック)

(1)にて確立した2つのPD解析法を用いて、個々の患者の免疫抑制薬の感受性試験を施行する。採血は実際に移植手術を施行予定の患者に対して、移植前に行う。

②感受性試験と移植後の臨床症状(拒絶反応、感染症等)との関連性の検討

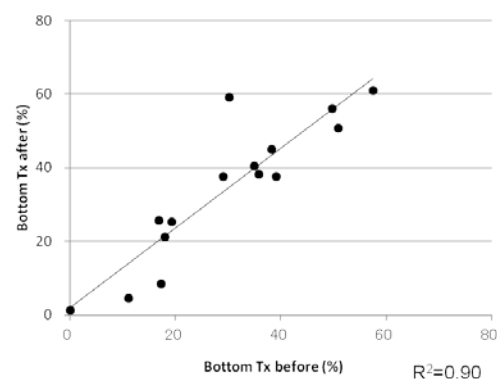
移植前に施行した感受性試験の結果(免疫抑制薬に対する効果)と臨床症状との関連性を検討する。移植前の感受性試験時と移植後の免疫機能チェック時との免疫抑制薬感受性の違いを検討する。さらに感受性の違い等と臨床症状との関連性を検討する。

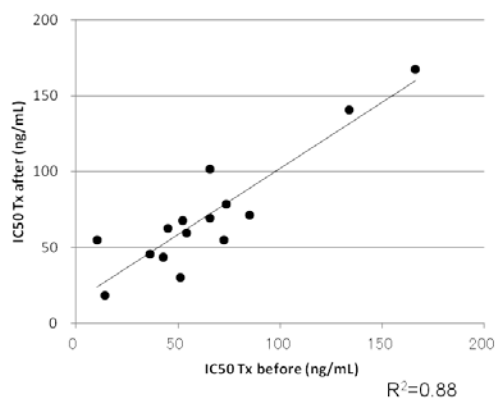
4. 研究成果

(1)では、抗IgM抗体を10~20 μ g/mLにて3日培養した際、B細胞の増殖が最大となった。しかし、T細胞に対する抗IgM抗体の影響は認められなかったことから、抗IgM抗体によるB細胞の増殖はT細胞非依存性であることが示唆された。培養期間について検討したところ、抗IgM抗体添加3~4日後においてB細胞の増殖が最大となった。以上の結果から、抗IgM抗体濃度を10 μ g/mL、培養期間を3日と設定し、次の検討を開始した。

(2)では、健常成人3名において、各刺激により増殖させたB細胞およびT細胞はいずれも、CSA濃度依存的に増殖抑制効果が認められた。抗IgM抗体により増殖させたB細胞から算出したIC50値および最少増殖率はT細胞のそれより低値を示し、個体間変動も小さいことが明らかとなった。同様に生体腎移植手術施行予定患者10名で検討したところ、健常成人同様の結果が得られた。T細胞を特異的に増殖させる抗CD3/CD28抗体にてT細胞を増殖させたところ、同様にB細胞も増殖し、このB細胞の増殖もCSAにより抑制された。一方、T細胞の補助刺激の1つであるCD40リガンドにより増殖させたB細胞はCSAを添加しても十分な抑制効果が認められなかった。

(3)では、まず、CSA服用腎移植患者15名の移植前および移植後(3週間~4年)において、免疫抑制薬に対する感受性をT細胞増殖を指標として解析し、移植前後での変化の有無を調べた。すると、IC50値およびbottom値(最小増殖率)は移植前後で変化は認められなかった。





次に、74名のCSA服用腎移植患者〔拒絶反応(n=16)、感染症(n=15)、臨床所見なし(n=43)〕のT細胞の感受性試験をレトロスペクティブに実施し、臨床所見とPDパラメーターとの関連性を検討したところ、Cytomegalovirus (CMV) / Varicella zoster virus (VZV)の再活性化とCSA高感受性群(bottom<25%)、T細胞性急性拒絶反応とCSA低感受性群(bottom≥25%)の有意な関連性が認められた。一方、抗体関連型拒絶反応を引き起こす可能性のある新規HLA抗体産生とCSA高感受性群との有意な関連性が認められたが、その多くはCMV/VZVの再活性化を起こしていることが明らかとなった。この結果から、T細胞のPD解析において、CMV/VZVの再活性化、新規HLA抗体産生などの臨床症状とCSAのPDパラメーターとの関連性が認められた。

以上の結果から、B細胞およびT細胞それぞれのPD解析法を用いることで、抗体関連型拒絶反応のハイリスクであるABO血液型不適合移植やHLA抗体陽性(クロスマッチ陽性)移植における免疫抑制薬の選択や、慢性拒絶反応の予防などに関する有用な情報を提供できる可能性が示唆された。これにより免疫抑制療法 of 適正化および個別化が可能となり、しいては移植臓器の長期生着につながるものと期待された。

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10件)

① Yamamoto T, Watarai Y, Kobayashi T, Matsuda Y, Tsujita M, Hiramitsu T, Nanmoku K, goto N, Katayama A, Tominaga Y, Uchida K., Kidney Volume Changes in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease after Renal Transplantation., Transplantation, 査読有, 93, 2012, 794-798

② Yazaki S, Iwamoto M, Onishi A, Miwa Y, Hashimoto M, Oishi T, Suzuki S, Fuchimoto D, Sembon S, Furusawa T, Liu D, Nagasaka T, Kuzuya T, Ogawa H, Yamamoto K, Iwasaki K, Maruyama S, Kobayashi T., Production of cloned pigs expressing human thrombomodulin in endothelial cells., Xenotransplantation, 査読有, 19, 2012, 82-91

③ Nanmoku K, Matsuda Y, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N, Katayama A, Watarai Y, Kobayashi T, Uchida K., Clinical characteristics and outcomes of renal transplantation in elderly recipients., Transplant Proceedings, 査読有, 44, 2012, 281-3

④ Yamamoto T, Kawaguchi T, Watarai Y, Tujita M, Hiramitsu T, Nanmoku K, Goto N, Katayama A, Kobayashi T, Uchida K., Potent immunosuppression for ABO-incompatible renal transplantation may not be a risk factor for malignancy., Transplant Proceedings, 査読有, 44, 2012, 210-3

⑤ Iwasaki K, Miwa Y, Ogawa H, Iwamoto M, Furusawa T, Onishi A, Kuzuya T, Haneda M, Watarai Y, Uchida K, Kobayashi T., Comparative Study on Signal Transduction in Endothelial Cells after Anti-A/B and HLA Antibody Reaction: Implication of Accommodation., Transplantation, 査読有, 93, 2012, 390-7

⑥ Saka Y, Furuhashi K, Katsuno T, Kim H, Ozaki T, Iwasaki K, Haneda M, Sato W, Tsuboi N, Ito Y, Matsuo S, Kobayashi T, Maruyama S., Adipose-derived stromal cells cultured in a low-serum medium, but not bone marrow-derived stromal cells, impede xenoantibody production., Xenotransplantation, 査読有, 18, 2011, 196-208

⑦ H. Iwase, T. Kobayashi, Y. Kodera, Y. Miwa, T. Kuzuya, K. Iwasaki, M. Haneda, A. Katayama, A. Takeda, K. Morozumi, Y. Watarai, K. Uchida and A. Nakao., Clinical Significance of Regulatory T Cell-Related Gene Expression in Peripheral Blood After Renal Transplantation., Transplantation, 査読有, 2011, 91, 191-198

⑧ Takaaki Kobayashi, Etsuko Maruya, Misao Niwa, Hiroh Saji, Setsuko Kohara, Akio Katayama, Yoshihiko Watarai, Asami Takeda,

Kazuharu Uchida., Significant Association Between Chronic Antibody-Mediated Rejection and Donor-Specific Antibodies against HLA-DRB rather than DQB in Renal Transplantation., Human Immunology, 査読有, 72, 2010, 11-7

⑨ Kenta Iwasaki, Yuko Miwa, Masataka Haneda, Kazuharu Uchida, Akimasa Nakao, Takaaki Kobayashi., Significance of HLA class I antibody-induced antioxidant gene expression for endothelial cell protection against complement attack., Biochemical and Biophysical Research Communications, 査読有, 391, 2010, 1210-5

⑩Yuko Miwa, Koji Yamamoto, Akira Onishi, Masaki Iwamoto, Satoko Yazaki, Masataka Haneda, Kenta Iwasaki, De.Ge.Liu, Takaharu Nagasaka, Kazuharu Uchida, Akimasa Nakao, Kenji Kadomatsu, Takaaki Kobayashi., Potential value of human thrombomodulin and DAF expression for coagulation control in pig-to-human xenotransplantation., Xenotransplantation, 査読有, 17, 2010, 26-37

[学会発表] (計 16 件)

①Takaaki Kobayashi, Expansion of donor sources Hurdles of xenotransplantation., The 42nd Annual Congress of the Korean Society for Transplantation & The 9th Korea-Japan Transplantation Forum (Korea), 2012/10/19 ~20

②Goto N, Matsuda Y, Takada M, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Nanmoku K, Watarai Y, Katayama A, Kobayashi T, Uchida K., Long-Term Outcome in Kidney Transplant Recipients with HTLV-1 Carriers., 24th International Congress of The Transplantation Society (Berlin), 2012/7/15~19

③ Kobayashi T, Yamamoto T, Kuroki K, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, Nanmoku K, Nagasaka T, Ohtsuka S, Katayama A, Watarai Y, Takeda A, Morozumi K, Uchida K., No Inhibitory Effect of Pre-Transplant Desensitization Treatment with Rituximab or Splenectomy on de Novo HLA Antibody Production in Renal Transplantation., 24th International Congress of The Transplantation Society (Berlin),

2012/7/15~19

③T. Yamamoto, Y. Watarai, T. Kobayashi, Y. Matsuda, M. Tsujita, T. Hiramitsu, K. Nanmoku, N. Goto, K. Uchida., Polycystic Liver and Kidney Volume Changes in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease after Renal Transplantation., American Transplant Congress 2012 (Boston), 2012/6/2~6

④Y. Watarai, Y. Goto, Y. Kuroyanagi, T. Yamada, K. Mori, H. Takasu, T. Yamamoto, M. Tsujita, T. Hiramitsu, N. Goto, K. Nanmoku, T. Ueki, A. Katayama, T. Kobayashi, K. Uchida. Impacts of Intraoperative Transesophageal Echocardiography on Hemodynamic Parameter during Operation in Pediatric Renal Transplantation with Less Than 20kg Body Weight., American Transplant Congress 2012 (Boston), 2012/6/2~6

⑤S. Yamanaga, Y. Watarai, T. Kobayashi, T. Yamamoto, M. Tsujita, T. Hiramitsu, K. Nanmoku, N. Goto, A. Takeda, K. Morozumi, A. Katayama, K. Uchida., One Year Post-Transplant but Not Pre-Transplant DSA Levels Predict Subclinical AMR in HLA-Incompatible Renal Transplantation Using Risk-Stratified Desensitization Therapy., American Transplant Congress 2012 (Boston), 2012/6/2~6

⑥T. Kobayashi, T. Yamamoto, T. Hiramitsu, M. Tsujita, N. Goto, K. Nanmoku, T. Ueki, A. Katayama, A. Takeda, K. Morozumi, Y. Watarai, K. Uchida., Is There an Inhibitory Effect of Pre-Transplant Rituximab Therapy or Splenectomy on De Novo HLA Antibody Production after Renal Transplantation?, American Transplant Congress 2012 (Boston), 2012/6/2~6

⑦Y. Watarai, A. Katayama, N. Goto, T. Kobayashi, T. Yamamoto, Y. Matsuda, M. Tsujita, T. Hiramitsu, T. Ueki, K. Nanmoku, A. Takeda, K. Morozumi, K. Uchida., Long Term Results of ABO-Incompatible Kidney Transplantation Using Cyclophosphamide and Splenectomy., American Transplant Congress 2012 (Boston), 2012/6/2~6

⑧Y. Watarai, A. Katayama, Y. Matsuda, T. Yamamoto, M. Tsujita, T. Hiramitsu, K. Nanmoku, N. Goto, T. Ueki, A. Takeda, K. Morozumi, T. Kobayashi, K. Uchida.,

Desensitization Protocol Using Intensified Dose of Mycophenolate Mofetil without Rituximab and Splenectomy for ABO-Incompatible Kidney Transplantation., American Transplant Congress 2012 (Boston), 2012/6/2~6

⑨Yuko Miwa, Satoko Yazaki, Masaki Iwamoto, Kenta Iwasaki, Koji Yamamoto, Masataka Haneda, Akira Onishi, Kazuharu Uchida, Takaaki Kobayashi, Functional difference between membrane-bound and soluble human thrombomodulin., CTS-IXA 2011 Joint Congress (Miami), 2011/10/23~26

⑩ Kenta Iwasaki, Yuko Miwa, Masataka Haneda, Takaaki Kobayashi, Complement and thrombin block endothelial cell accommodation., CTS-IXA 2011 Joint Congress (Miami), 2011/10/23~26

⑪ Kenta Iwasaki, Yuko Miwa, Masataka Haneda, Takaaki Kobayashi, Difference in signal transduction between anti-A/B and anti-HLA antibody binding to endothelial cells., CTS-IXA 2011 Joint Congress (Miami), 2011/10/23~26

⑫ Masaki Iwamoto, Satoko Yazaki, Akira Onishi, Yuko Miwa, Michiko Hashimoto, Takatsugu Oishi, Shunichi Suzuki, Dai-ichiro Fuchimoto, Shoichiro Sembon, Takaharu Nagasaka, DaGe Liu, Kenta Iwasaki, Masataka Haneda, Koji Yamamoto, Shoichi Maruyama, Takaaki Kobayashi, Successful production and breeding of cloned pigs expressing human thrombomodulin in endothelial cells., CTS-IXA 2011 Joint Congress (Miami), 2011/10/23~26

⑬ T. Kobayashi, E. Maruya, M. Taniguchi, M. Niwa, H. Saji, A. Katayama, A. Takeda, Y. Watarai, P. I. Terasaki, K. Uchida., Potential Value of Post-Transplant DRB DSA Monitoring for Early Diagnosis of Chronic Antibody-Mediated Rejection., AMERICAN TRANSPLANT CONGRESS 2011 (Philadelphia), 2011/4/30~5/4

⑭ M. Taniguchi, P. I. Terasaki, L. M. Rebellato, T. Kobayashi, P. G. Catrou, K. P. Briley., The Presence and Strength of IgG3 Subclass Is Associated with Graft Function in DSA-Positive Kidney Transplant Patients., AMERICAN TRANSPLANT CONGRESS 2011 (Philadelphia), 2011/4/30

~5/4

⑮ Iwasaki K, Hirabayashi A, Kato M, Kuzuya T, Miwa Y, Haneda M, Uchida K, Nakao A, Kobayashi T., The Implication of AMP-Activated Protein Kinase As A Target To Suppress Lymphocyte Proliferation., International Congress of The Transplantation Society (Vancouver), 2010/8/15~19

⑯ Kobayashi T, Maruya E, Niwa M, Kohara S, Katayama A, Watarai Y, Saji H, Uchida K., Comparative Study of HLA Antibody Detection Between ELISA and Luminex Assay, and Its Clinical Relevance in Renal Transplantation., International Congress of The Transplantation Society (Vancouver), 2010/8/15~19

6. 研究組織

(1) 研究代表者

倉田 洋子 (KURATA YOKO)
金城学院大学・薬学部・助教
研究者番号：80513928

(2) 研究分担者

小林 孝彰 (KOBAYASHI TAKAAKI)
名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号：70314010

網岡 克雄 (AMIOKA KATSUO)
金城学院大学・薬学部・教授
研究者番号：50387594

葛谷 孝文 (KUZUYA TAKAFUMI)
名古屋大学・医学部附属病院・副部長
研究者番号：00444406
(退職により所属機関が無くなったため
2012年度削除)