

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591536

研究課題名(和文)ハプロ一致移植後再発HLA-LOH白血病細胞におけるNK細胞傷害メカニズムの解明

研究課題名(英文)Alloreactive NK-cells activity to leukemia with HLA-LOH after HLA haplomismatch stem cell transplantation

研究代表者

高橋 義行 (TAKAHASHI, Yoshiyuki)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40432273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：ハプロ移植後の患者末梢血液細胞において患者とドナー間で不一致HLA発現のモニタリングを経時的に行い、キメリズム解析、微小残存腫瘍の同定に有用であった。ハプロ一致移植後にHLA-LOHを生じて再発した白血病においてドナーNK細胞の傷害活性が初診時白血病と比較して上昇していた。このNK細胞感受性の上昇の少なくとも一部はULBP2の発現の上昇により説明可能であった。KIRリガンド不一致移植後に患者HLAによって抑制されないNK細胞分画(single KIR陽性NK細胞)が増加していた。GMPグレードのNK細胞培養法を確立しでき、アロ反応性NK細胞療法の基盤整備ができた。

研究成果の概要(英文)：We investigated HLA expression on leukemic blasts derived from patients at diagnosis and relapse after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) using flow cytometry with locus-specific antibodies. HLA expression analysis was useful for analysis of donor chimerism and minimal residual diseases. We found that leukemic blasts with HLA-LOH at relapse were efficiently killed by donor NK cells. This was partially explained because ULBP2 on the leukemic blasts with HLA-LOH was highly expressed. We could monitor single KIR positive NK cells that are not inhibited by patient's HLA. Increased single KIR positive NK cells were related to higher NK cell alloreactivity. Finally, GMP grade NK cell expansion method was established using FDA approved gene modified K562 cells. These findings could establish the rationale of allogeneic NK cell therapy using KIR mismatched donor NK cells.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：白血病 NK細胞 GVL効果 KIR

1. 研究開始当初の背景

化学療法不応性の急性白血病は HLA 一致同種造血幹細胞移植をもってしても絶対的予後不良である。我々は HLA ハプロ不一致移植における強力な GVL 効果に注目し、化学療法抵抗性の白血病患者に対し ATG による in vivo T 細胞除去を用いたハプロ一致移植を行った。イタリアのグループおよび申請者らはハプロ一致移植後再発白血病の 30-66% に不一致 HLA の欠失 (HLA-LOH) が生じ、SNP アレイ解析によってそのメカニズムが HLA をコードする 6 番染色体短腕の Uniparental disomy (UPD) であることを報告した (Vago L et al. New Engl J Med 2009, Villalobos IB, Takahashi Y et al. Blood 2010)

HLA が NK 細胞の抑制性受容体のリガンドそのものであることからドナー NK 細胞による感受性の変化とその制御メカニズムの解明は重要である。イタリアの Ruggeri らは、再発または化学療法抵抗性の急性骨髄性白血病 (AML) に対し、HLA ハプロ一致造血幹細胞移植を行い、Natural Killer (NK) 細胞の抑制性受容体である Killer immunoglobulin like receptor (KIR) に注目し、そのリガンドである HLA-Cw のミスマッチが Graft versus Host の方向にある場合に移植後の再発が有意に少ないことを報告した (Ruggeri et al. Science. 15;295(5562):2097-100, 2002)。

しかし、ハプロ一致移植後に移植ドナー細胞より樹立した不一致 HLA 分子反応性 CTL クローンは初診時白血病細胞を傷害したが、HLA-LOH をおこした白血病細胞は傷害できなかった (Villalobos IB, Takahashi Y et al. Blood 2010)。一方、ドナーから採取した NK 細胞は初診時白血病細胞に対し傷害活性を示さなかったが、HLA-LOH をおこした白血病細胞には強い傷害活性を示した。このドナー由来 NK 細胞傷害活性は患者体内では移植後しだいに減弱していく一方、ドナー体内の NK 細胞では強力な抗腫瘍効果を維持していることから、適切な時期のドナー NK 細胞輸注が HLA-LOH をおこした白血病細胞の治療に有用と思われた。

今回、KIR リガンド不一致移植後患者リンパ球を用いてアロ反応性 NK 細胞の同定および抗腫瘍メカニズムの解明を目的とした研究計画を立案した。

2. 研究の目的

治療抵抗性白血病患者に対する造血幹細胞移植において、患者と KIR リガンド不一致のドナーを選ぶことによりアロ反応性 NK 細胞が、Graft versus leukemia (GVL) 効果を起こし、そのようなドナーを選ばない場合と比べて有意に再発率が減少し、生存率が向上することから、このアロ反応性 NK 細胞の GVL 効果を解明することは、さらに臨床応用可能な治療法をもたらす可能性が高い。我々

は研究期間に以下のことを明らかにすることを目的とした。

(1) ハプロ移植後に血液細胞上の患者由来 HLA 発現モニタリングを行うことの有用性

移植後の血液細胞において患者とドナー間で不一致 HLA 発現をモニタリングすることは、キメリズムだけでなく微小残存腫瘍 (MRD) への応用、および再発時に HLA-LOH を同定などに有用であることを明らかにする。

(2) HLA-LOH を生じた患者白血病細胞に対するドナー NK 細胞の傷害活性の検討

ハプロ一致移植後に HLA-LOH を生じて再発した白血病においてドナー NK 細胞の傷害活性が初診時白血病と比較して変化していないか検討する。

(3) LOH 白血病細胞に障害活性を持つドナー由来 NK 細胞の Phenotype を同定する

すでに同定されている症例における LOH 患者由来白血病細胞に対するドナー由来 NK 細胞のキラー活性の上昇は Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR) に代表される抑制受容体と、同じく NK 細胞上に発現する活性化受容体のバランスにより決定されると考えられている。そのため NK 細胞上に発現する抑制性または活性化受容体の持つ役割を明らかにする。また LOH を起こす前後で白血病細胞側にそれぞれの NK 細胞受容体のリガンドの発現量をフローサイトメトリー法により同定し、また SNP アレイ法により NK 細胞感受性変化に關与する遺伝子変化を検討する。

(4) KIR リガンド不一致移植後に、ドナー HLA に抑制されるが患者 HLA には抑制されない KIR のみを発現する NK 細胞分画 (Single KIR 陽性 NK 細胞) を同定し、移植後の推移と、アロ NK 細胞活性との相関を検討する。

(5) 大量培養 NK 細胞クローンを利用した細胞療法の開発

患者由来白血病細胞に障害活性を持つドナー由来 NK 細胞クローンの選択的大量培養を行い GMP 基準に準拠した NK 細胞の大量培養法を確立し患者に投与できる NK 細胞製剤の作製を目指す。

3. 研究の方法

(1) ハプロ移植後における血液細胞上の患者由来 HLA 発現モニタリングの有用性を検討

One Lambda 社の抗 HLA 抗体および白血病に発現する表面マーカーに対する抗体による 4 カラーフローサイトメトリー法を用い、移植後の血液細胞において患者とドナー間で不一致 HLA 発現のモニタリングを経時的に行う。

(2) HLA-LOH を生じた患者白血病細胞に対するドナー NK 細胞の傷害活性の検討

ハプロ一致移植後に HLA-LOH を生じて再発した白血病においてドナー NK 細胞の傷害活性の初診時白血病と比較した変化を Cr

release assay 法により検討する。
 (3)LOH 白血病細胞に障害活性を持つドナー由来 NK 細胞のクローン化と Phenotype の同定

LOH を起こした患者由来白血病細胞に対するドナー由来 NK 細胞のキラー活性の上昇は Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR) に代表される抑制受容体と、同じく NK 細胞上に発現する活性化受容体へ入るシグナルのバランスにより決定されると考えられる。そのため NK 細胞上に発現する抑制性または活性化受容体についての持つ役割を明らかにする目的で LOH を起こす前と後で白血病細胞側にそれぞれの NK 細胞受容体のリガンド (HLA, MICA/B, ULBP1-3) の発現量を同定し、変化を検討する。

(4)KIR 抗体を用いて、KIR リガンド移植前後の NK 細胞のうち、ドナーHLA に抑制されるが患者 HLA には抑制されない KIR のみを発現する NK 細胞分画 (Single KIR 陽性 NK 細胞) をフローサイトメトリー法によって解析し、アロ反応 NK 細胞活性との相関をみる。

(5)大量培養 NK 細胞を利用した細胞療法の開発

患者由来白血病細胞に障害活性を持つドナー由来 NK 細胞を選択的に大量培養し GMP グレードの細胞製剤の作成法を確立する。

4. 研究成果

(1)ハプロ移植後における血液細胞上の患者由来 HLA 発現モニタリングの有用性を検討：One Lambda 社の抗 HLA 抗体および白血病に発現する表面マーカーに対する抗体による 4 カラーフローサイトメトリー法を用い、移植後の患者末梢血液細胞において患者とドナー間で不一致 HLA 発現のモニタリングを経時的に行い、キメリズム解析、微小残存腫瘍、微小再発の同定に有用であった。

(2)HLA-LOH を生じた患者白血病細胞に対するドナーNK 細胞の傷害活性の検討：ハプロ一致移植後に HLA-LOH を生じて再発した白血病においてドナーNK 細胞の傷害活性の初診時白血病と比較した変化を Cr release assay 法により検討し、HLA-LOH を起こした白血病細胞が起こす前の白血病細胞と比較して NK 細胞感受性が増加していた (図 1)。

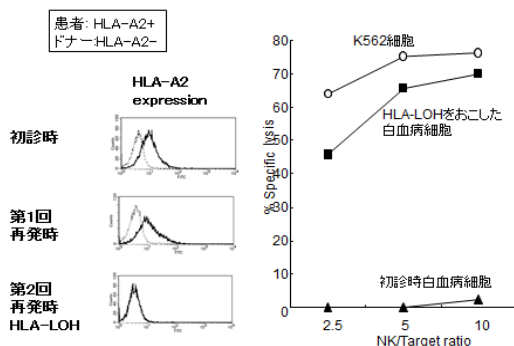


図1: 白血病細胞におけるHLA-A2発現の推移とドナーNK細胞感受性の変化

また、HLA-LOH を起こした白血病細胞の SNP アレイ解析により、6 番染色体短腕上のある HLA をコードする部分に、Uniparental disomy (UPD) が起きたことで不一致 HLA をロスしていることが明らかとなった。(図 2)

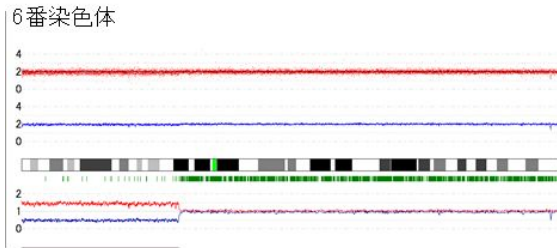


図2: HLA-LOH を起こした白血病細胞におけるSNPアレイ

(3)LOH 白血病細胞に障害活性を持つドナー由来 NK 細胞の Phenotype の同定: LOH を起こした患者由来白血病細胞に対するドナー由来 NK 細胞のキラー活性の上昇は Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR) に代表される抑制受容体と、同じく NK 細胞上に発現する活性化受容体へ入るシグナルのバランスにより決定されると考えられる。そのため NK 細胞上に発現する抑制性または活性化受容体についての持つ役割を明らかにする目的で LOH を起こす前と後で白血病細胞側にそれぞれの NK 細胞受容体のリガンド (HLA, MICA/B, ULBP1-3) の発現量を同定し、変化を検討した。少なくとも患者 1 名で ULBP2 の発現が HLA-LOH 後に上昇していた。

(4)KIR 特異的抗体を用いたフローサイトメトリー法により、ドナーHLA に抑制されるが患者 HLA には抑制されない KIR のみを発現する NK 細胞分画 (Single KIR 陽性 NK 細胞) が同定可能であった。(図 3)

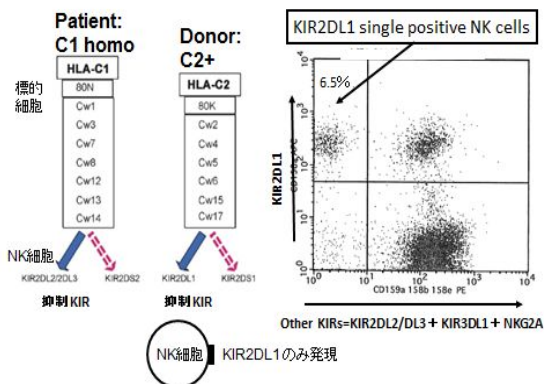


図3: single KIR positive NK cellsのモニタリング

さらに KIR リガンド不一致移植によって、患者末梢血にほとんど存在しなかった、この

Single KIR 陽性 NK 細胞が移植後増加した。
(図4, 5)

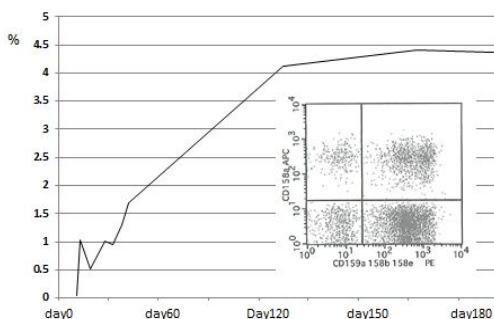


図4. KIRリガンド不一致移植後の
KIR2DL1 single KIR陽性NK細胞の増加

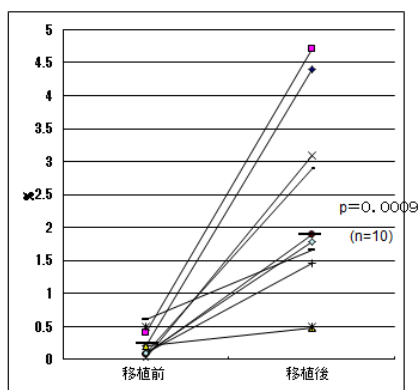
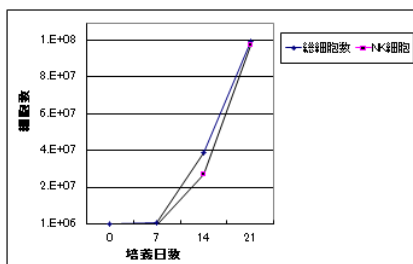


図5. 移植前後でのKIR2DL1 single KIR NK細胞の増加

このsingle KIR 陽性NK細胞の増加とともに、患者末梢血中のドナー由来 NK 細胞は患者由来の PHA 刺激 T細胞をより効率よく傷害できた。

(5)大量培養NK細胞を利用した細胞療法の開発：患者由来白血病細胞に障害活性を持つドナー由来 NK 細胞を選択的に大量培養し得られた。



FDA 承認GMP グレード

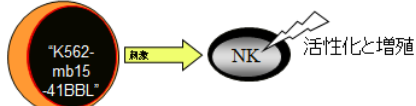


図6. GMPグレードNK細胞培養法の確立

研究協力者である St Jude Children ' s hospital のDr. Dario Campana のグループが、NK 細胞を効率よく大量に培養し患者へ輸注するために遺伝子改変型 K562 細胞を開発し、

FDA に臨床への使用が認可されている。GMP 基準に準拠した NK 細胞の大量培養法を確立し患者に投与できる NK 細胞製剤の作製を確立し、名古屋大学先端医療支援センター内の GMP 基準の Cell processing center を利用することで、FDA 認可改変型 K562 細胞を用いた手法での NK 細胞の大量培養法を確立できた。(図6)

今後、治療抵抗性白血病に対する HLA ハプロ移植においてアロ NK 細胞を利用した新規移植治療法による臨床研究の根拠を示せた。また HLA ハプロ一致移植後再発白血病ではドナーリンパ球輸注の前に白血病細胞の HLA 発現が消失していないかを調べるべきであり、HLA-LOH が起きていればドナーリンパ球輸注の利点がない。一方 NK 細胞の感受性が HLA-LOH をおこした白血病では上昇していることがあり、NK 細胞輸注療法がオプションとして有用である可能性が示された。実際に患者に投与できる GMP グレードの NK 細胞培養法が確立され、アロ NK 細胞モニタリング、HLA-LOH の解析、NK 細胞療法をセットで行うことが可能となったことは臨床的意義が高い。

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)

全て査読有り

1. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, and Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Sep;60(9):1513-9. doi:10.1002/pbc.24524.
2. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*. 2013 Aug;45(8):937-941. doi:10.1038/ng.2698.
3. Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S and Japan Childhood

- Aplastic Anemia Study G. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2013 Jan 31;121(5):862-863. doi: 10.1182/blood-2012-11-465633.
4. Nishio N, Fujita M, Tanaka Y, Maki H, Zhang R, Hirose T, Demachi-Okamura A, Uemura Y, Taguchi O, Takahashi Y, Kojima S and Kuzushima K. Zoledronate sensitizes neuroblastoma-derived tumor-initiating cells to cytotoxicity mediated by human gamma delta T cells. *J Immunother*. 2012 Oct;35(8):598-606. doi:10.1097/CJI.0b013e31826a745a.
 5. Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y, Mori-Ezaki M, Sato M, Kawaguchi H, Kinoshita A, Sotomatsu M, Hayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Hoshino H, Kiyoi H, Yoshida N, Sakaguchi H, Narita A, Wang X, Ismael O, Xu Y, Nishio N, Tanaka M, Hama A, Koike K and Kojima S. Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2012 Aug 16;120(7):1485-1488. doi:10.1182/blood-2012-02-406090.
 6. Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Ismael O, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Nishio N, Tanaka M, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Watanabe N and Kojima S. Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *Int J Hematol*. 2012 Jun;95(6):675-679. doi:10.1007/s12185-012-1079-9.
 7. Sakaguchi H, Takahashi Y, Watanabe N, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Kudo K and Kojima S. Incidence, clinical features, and risk factors of idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 May;58(5):780-784. doi:10.1002/pcb.23298.
 8. Nishio N, Takahashi Y, Tanaka M, Xu Y, Yoshida N, Sakaguchi H, Doisaki S, Hama A, Muramatsu H, Shimada A and Kojima S. Aberrant phosphorylation of STAT5 by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in infant cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2011 Sep;35(9):1261-1264. doi:10.1016/j.leukres.2011.04.014.
 9. Watanabe N, Takahashi Y, Matsumoto K, Horikoshi Y, Hama A, Muramatsu H, Yoshida N, Yagasaki H, Kudo K, Horibe K, Kato K and Kojima S. Total body irradiation and melphalan as a conditioning regimen for children with hematological malignancies undergoing transplantation with stem cells from HLA-identical related donors. *Pediatr Transplant*. 2011 Sep;15(6):642-649. doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01544.x.
 10. Muramatsu H, Takahashi Y, Shimoyama Y, Doisaki S, Nishio N, Ito Y, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Ito M and Kojima S. CD20-negative Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease refractory to rituximab in a patient with severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2011 Jun;93(6):779-781. doi:10.1007/s12185-011-0870-3.
- 〔学会発表〕(計 10 件)
1. 高橋義行、川島希、成田敦、坂口大俊、村松秀城、濱麻人、小島勢二. 小児重症再生不良性貧血に対する代替ドナーからの造血幹細胞移植:HLA 不一致非血縁ドナー vs HLA ハプロ一致血縁ドナー. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会. 2014 年 3 月 8 日. 沖縄コンベンションセンター. 沖縄.
 2. Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Muramatsu H, Hama A, Kojima S. Unmanipulated HLA Haploidentical Bone Marrow Transplantation Combined With PBSC With The Options Of Donor Virus Specific CTLs and Mesenchymal Stem Cells Infusion. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec.7, 2013. New Orleans, USA.
 3. 高橋義行、松本 公一、藤崎 弘之、岩崎 史記、橋井 佳子、中村 和弘、杉田 完爾、矢部 普正、加藤 剛二、高梨 美乃子、熱田 由子、井上 雅美. 小児ハイリスク神経芽腫に対する同種臍帯血移植の解析. Allogeneic cord blood transplantation for children with high risk neuroblastoma. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2013 年 11 月 29 日. ヒルトン福岡シーホーク. 福岡.
 4. 高橋義行、川島 希、成田 敦、坂口 大俊、土居崎 小夜子、村松 秀城、中西 康詞、濱 麻人、小島勢二. HLA haploidentical SCT with the options of donor's virus specific CTLs and mesenchymal stem cells. 第 75 回日本血液学会学術集会. 2013 年 10 月 13 日. ロイトン札幌. 札幌.
 5. Takahashi Y. Sequential autologous SCT/KIR mismatched cord blood transplantation for high-risk or recurrent neuroblastoma. The 4th Mini-symposium of Samsung Children's Cancer Center. May.18, 2013. Seoul,

- Korea.
6. Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Nakanishi K, Hama A, Kojima S. HLA haploidentical stem cell transplantation for children with aplastic anaemia in urgent need of stem cell transplantation. 39th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 9, 2013. London, UK.
 7. 高橋義行. 再発または治療抵抗性 4 期神経芽腫に対する KIR リガンド不一致同種臍帯血移植を用いたアロ NK 細胞免疫療法の試み. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2012 年 12 月 1 日. パシフィコ横浜会議センター. 横浜.
 8. Yoshiyuki Takahashi, Kanji Sugita, Kazuhiro Nakamura, Chihaya Imai, Etsuro Ito, Young-Dong Park, Masami Inoue, Seiji Kojima. KIR ligand incompatible cord blood transplantation for high risk neuroblastoma as allogeneic NK cell based immunotherapy. Advances in Neuroblastoma Research. Jun. 66, 2012. Toronto. Canada.
 9. 高橋義行, 松本公一, 他. 進行期または再発小児神経芽腫に対する同種臍帯血移植の検討. 第 34 回造血細胞移植学会総会. 2012 年 2 月 24 日. 大阪国際会議場. 大阪.
 10. 高橋義行, 坂口大俊, 村松秀城, 嶋田明, 濱麻人, 小島勢二, 他. 年長児発症 4 期神経芽腫に対する自家末梢血幹細胞移植 + KIR リガンド不一致臍帯血移植を用いた新規治療法. 第 53 回小児血液・がん学会学術集会. 2011 年 11 月 26 日. ベイシア文化ホール. 前橋.

〔図書〕(計 10 件)

1. 高橋義行. 造血幹細胞移植における抑制性 NK 細胞受容体の意義. 中外医学社. Annual review 血液 2014. 236(30-37)
2. 高橋義行. 小児ハイリスク神経芽腫に対する抗ヒト GD2 抗体 (ch14.18) 療法. 日本臨床 72 巻増刊号 2. 最新がん薬物療法学 がん薬物療法の最新知見 . 2014. 704(490-493)
3. 高橋義行. 小児進行期神経芽腫. 医歯薬出版株式会社. 別冊・医学のあゆみ 造血幹細胞移植の最新動向. 2013. 146(76-80)
4. 高橋義行. 小児進行期神経芽腫. 医歯薬出版株式会社. 医学のあゆみ. Vol 240 No5. 2012. 484(418-422)
5. 高橋義行. 移植後 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患. (株)医薬ジャーナル社. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床改訂版. 2012. 700(445-454)
6. 高橋義行. 神経芽腫の骨転移. (株)医薬ジャーナル社. がん骨転移のバイオロジーとマネジメント. 2012 年. 400(294-303)
7. 高橋義行. 骨髄移植後再発白血病におけ

- る 6 番染色体 Uniparental disomy (UPD) による HLA 欠失とその意義. 中外医学社. Annual Review 血液 2011. 230(109-115)
8. 高橋義行. サイトメガロウイルスに対する細胞療法. (株)医薬ジャーナル社. 症例とエビデンスに学ぶ 造血細胞移植と感染症. 2011. 292(84-88)
9. 高橋義行. 第 5 章 免疫・細胞療法. (株)医薬ジャーナル社. 小児がん診療ハンドブック. 2011. 520(243-249)
10. 高橋義行. 神経芽腫に対する移植療法. (株)メディカルレビュー社. Pharma Medica Vol 29 No5. 2011. 252(33-37)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
高橋 義行 (TAKAHASHI Yoshiyui)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 40432273
- (2) 研究分担者
小島 勢二 (KOJIMA, Seiji)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 20313992
- (3) 連携研究者
小川 誠司 (OGAWA, Seishi)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 60292900