

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 1 日現在

機関番号：82710

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791018

研究課題名(和文) 関節リウマチに伴う間質性肺病変とHLAの関連

研究課題名(英文) Genetic Association Study on HLA with Interstitial Lung Diseases in Rheumatoid Arthritis Patients.

研究代表者

橋本 篤 (Hashimoto, Atsushi)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・その他部局等・その他

研究者番号：50327376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA)にしばしば伴う間質性肺病変(ILD)は予後に大きな影響を及ぼす。RA治療ではメトトレキサート(MTX)と生物学的製剤の普及により、薬剤誘発性ILDが問題となっている。RAに合併したILDとRA患者における薬剤誘発性ILD発症と、HLAが関連するか明らかにする。ILDの合併と薬剤誘発性ILDについて、関連解析を行った。HLA-DRB1*04, shared epitope, DQB1*04はILD発症と負の関連を示し、DRB1*16, DR2, DQB1*06はILD発症と正の関連を示した。MTX単独または生物製剤併用中に発症した薬剤誘発性ILDはA*31:01と関連した。

研究成果の概要(英文)：Interstitial lung disease is a critical complication associated with rheumatoid arthritis (RA). Methotrexate-induced interstitial lung disease (MI-ILD) can occur in RA patients and represents a potentially life-threatening drug hypersensitivity reaction. It is believed that Japanese RA patients are more susceptible to MI-ILD than other ethnic groups. Striking association of human leukocyte antigen (HLA) class I alleles with severe cutaneous adverse reactions has recently been reported for many drugs. Here, we investigated the association of HLA with ILD in RA. HLA-DRB1*04, shared epitope (SE) and DQB1*04 were associated with significantly decreased risk of ILD. In contrast, DRB1*16, DR2 serological group and DQB1*06 were significantly associated with risk of ILD. We found a highly significant association of the A*31:01 allele with MI-ILD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、膠原病・アレルギー内科学

キーワード：関節リウマチ 間質性肺病変 HLA

1. 研究開始当初の背景

近年の関節リウマチ (RA) 治療は種々の抗リウマチ薬や生物学的製剤により格段の進歩をみせており、特に関節破壊抑制効果に極めて有効な結果が報告されている。しかし、RA に合併する関節外病変の一つとして間質性肺病変 (ILD) は生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分である。又、本邦 RA 患者では薬剤誘発性 ILD の発症頻度が他国と比し著しく高いとの報告もあり、RA に関連する ILD 発症機序の解析は極めて重要な研究課題である。

ILD は、原因不明の特発性間質性肺炎と膠原病関連 ILD と環境因子によって起きる塵肺 (アスベスト肺、珪肺など) と薬剤誘発性 ILD に分類される。RA に合併する ILD は膠原病関連 ILD に含まれる。一方、RA の治療に用いられる抗リウマチ薬が薬剤誘発性 ILD をしばしば引き起こすことは以前より知られていたが、RA 治療薬の選択肢の増加に伴い、高頻度に発症するようになってきた。これまで、薬剤誘発性 ILD の危険因子は既存の膠原病関連 ILD であると考えられてきたが、これが共通の遺伝因子によるものなのかどうかは未だに明らかでない。

RA の発症に関わる遺伝因子は報告されているが、ヒト白血球抗原 (HLA) との関連に関する報告は多数ある。日本人では RA の疾患感受性が *HLA-DRB1*04:05* と関連するが、そのほかの人種では **01:01*, **04:01*, **04:04*, **04:10*, **10:01*, **14:02*, **14:06* との関連が報告されている。これらのアレルは HLA-DR β 鎖の 70-74 番目のアミノ酸配列を共有しており (QKRAA, RRRRAA, QRRRAA)、この配列は Shared Epitope (SE) と呼ばれている。血管炎、肺病変、フェルティ症候群など関節外病変を伴う RA だけでなく、重症 RA 症例でも、両方のアレルに SE を持つ例が多いと報告されている。このことは、SE が骨破壊、関節外症状といった RA の予後決定因子と強く関係し、dosage effect (SE を 2 つ持つ症例には重症例、関節外症状を伴う例が多い。) があることを示している。薬剤応答性や感染応答性と HLA の関連に関する報告が近年相次いでいる。HLA class I と Stevens-Johnson Syndrome との関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。

2. 研究の目的

現在 RA での ILD 発症予測はできない。又諸外国の RA 標準薬であるメトトレキサート・レフルノミドによるとされた薬剤誘発性 ILD の危険因子として「ILD の既往あるいは合併」が現在提唱されているが、「ILD 合併 RA 症例では先の抗リウマチ薬による ILD 急性増悪は寧ろ少ない」という事実は、ILD 合併 RA 患者において標準薬治療の享受機会を徒に奪っている虞があると考えられる。このことは、RA 合併 ILD と薬剤誘発性 ILD では ILD 感受性

遺伝子が異なることを示唆している。一方 RA 患者に生じる薬剤誘発性 ILD は誘発薬剤投与中止 (葉酸製剤・コレスチラミン等の薬剤による解毒処置)、ステロイド薬或は免疫抑制薬投与等で治療できる場合がある。なかには FK506 やシクロスポリンのように抗リウマチ作用をもつ免疫抑制薬もあり、RA に関連した ILD の感受性遺伝子の探索は極めて重要である。以上から、RA 合併 ILD と薬剤誘発性 ILD それぞれの感受性遺伝子を明らかにすることができれば、将来的には RA 治療薬の選択基準作成のみならず、患者の生命予後改善にも期待できる。また、これらの感受性遺伝子の同定は、ILD に対する分子標的薬の将来的開発の可能性にもつながりうる。以前より疾患と HLA との関連の報告はされてきているが、近年遺伝因子である HLA と環境因子への応答性との関連の報告が続いており、この研究では、RA に合併した ILD と RA 患者における薬剤誘発性 ILD 発生に HLA が関連するかどうかをそれぞれ明らかにする。

3. 研究の方法

この研究は国立病院機構相模原病院および以下の施設の倫理委員会によって承認されている。姫路医療センター、別府医療センター、盛岡病院、都城病院、北海道医療センター、下志津病院、九州医療センター、嬉野医療センター、倉敷成人病センター、都立多摩総合医療センター、横浜南共済病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、長崎医療センター、熊本整形外科病院、高崎総合医療センター、新潟県立リウマチセンター、がん・感染症センター都立駒込病院、北里大学、帝京大学、松多内科医院、千葉県済生会習志野病院、勤医協中央病院、北見赤十字病院、天理よろづ相談所病院、熊本再春荘病院、久留米大学、名古屋医療センター、下北沢病院、京都第一赤十字病院、東京大学。本研究は、上記施設通院または入院中の、アメリカリウマチ学会分類基準を満たす RA 患者であり、かつ本研究への文書による同意が得られている患者を対象とした。RA767 例から末梢静脈血約 7mL を採取し、DNA を抽出した。全例日本在住の日本人であった。ILD 合併の有無については、画像所見から評価基準 (Sagamihara Criteria) に基づいて評価を行った。アンケートによる喫煙歴・薬剤性肺炎歴・粉塵曝露歴などの臨床情報収集を行った。MTX 誘発性 ILD 症例では、MTX の単独投与または生物製剤と併用されていた期間に、空咳・息切れの臨床症状、ベルクロラ音の臨床所見、びまん性間質性肺病変の画像所見を伴っていたが、明らかな感染症と心不全は除外されている。

HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 の各遺伝子座について HLA タイピングを行った。ゲノム DNA から WAKFlow HLA タイピング試薬 (湧永製薬、広島) と Bio-Plex 200 system (Bio-Rad, Hercules, CA) を用いて HLA タイピングを行

った。
CT 所見に基づく ILD 評価基準 (Sagamihara Criteria) に従って分類された ILD 合併 RA 例 [ILD(+)RA] と ILD 非合併 RA 例 [ILD(-)RA] の タイピング結果を比較して関連解析を行った。MTX 誘発性 ILD 発症 RA 例 [MI-ILD(+)] と非発症 RA 例 [MI-ILD(-)] のタイピング結果より、[MI-ILD(+) 対 MI-ILD(-)] で比較して関連解析を行った。HLA との関連は 2x2 分割表を用いた Fisher の正確確率検定で解析した。HLA アレルの多重比較は Bonferroni 法で補正した。

4. 研究成果

ILD(+)RA と ILD(-)RA の HLA 関連解析
ILD(+)RA では高齢であり、男性が多く、罹病期間が長く、リウマトイド因子陽性例が多い。ILD(+)RA では *DRB1*16* (補正後 *P* 値 [*P*]=0.0372, OR 15.21, 95%信頼区間 [95%CI] 1.82-127.01), *DQB1*06* (*P*=0.0333, OR 1.57, 95%CI 1.14-2.17) が多く、*DRB1*04* (*P*=0.0054, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.78), *DQB1*04* (*P*=0.0036, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.79) が少なかった。ILD(+)RA では DR2 血清型グループ (*DRB1*15*, **16*, *P*=0.0020, OR 1.75, 95%CI 1.22-2.51) が多く、SE (*P*=0.0055, OR 0.66, 95%CI 0.49-0.88) が少なかった。

MI-ILD(+) と MI-ILD(-) の HLA 関連解析
MI-ILD(+)55 例と MI-ILD(-)709 例で関連解析を行った。MI-ILD(+)群の平均年齢と SD は 69.3 ± 8.5 歳で、そのうち 15 例が男性、平均 MTX 投与量と SD は 6.7 ± 2.6 mg/週で、平均投与期間と SD が 3.0 ± 4.4 年であった。MI-ILD(-)群の平均年齢と SD は 63.6 ± 11.5 歳で 146 例が男性であった。*HLA-A*31:01* との有意な関連が認められた (*P*=8.06X10⁻⁵, *P*=1.93X10⁻³, OR 2.97, 95%CI 1.80-4.88)。また、A19 (*A*29-33*, **74*) 血清型グループとの関連も認めた (*P*=6.47X10⁻⁵, OR 2.59, 95%CI 1.67-4.01)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

1. 遠藤平仁, 橋本篤. 関節リウマチにおけるリポキシゲナーゼの役割. *臨床リウマチ*, 2014;26(1):9-16.
2. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-DRB1*08:02* is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Biomark Insights*. 2014 in press
3. Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Ito I, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M,

Amano H, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Migita K, Suda A, Ohno S, Hashimoto H, Takasaki Y, Sumida T, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Human Leukocyte Antigens and Systemic Lupus Erythematosus: A Protective Role for the HLA-DR6 alleles *DRB1*13:02* and **14:03*. *PLoS One*. 2014;9(2): e87792.

4. Komiya A, Matsui T, Horie K, Fukuda H, Nogi S, Iwata K, Tsuno H, Ogihara H, Futami H, Ikenaka T, Kawakami M, Furukawa H, Hashimoto A, Tohma S. Neutrophil CD64 for monitoring the activity of nontuberculous mycobacteria infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014 in press
5. Takaoka H, Hashimoto A, Nogi S, Iwata K, Futami H, Arinuma Y, Shimada K, Nakayama H, Komiya A, Furukawa H, Matsui T, Tohma S. A case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) manifested with asymptomatic intracerebral hemorrhage. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2013;36(1):58-61.
6. Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Matsui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Suda A, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S. Association of a single nucleotide polymorphism in the *SH2DIA* intronic region with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(5):497-503.
7. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of increased frequencies of *HLA-DPB1*05:01* with the presence of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in Japanese rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2013;8(1):e53910.
8. Furukawa H, Oka S, Matsui T, Hashimoto A, Arinuma Y, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Genome, epigenome and transcriptome analyses of a pair of monozygotic twins discordant for

- systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol.* 2013;74(2):170-5.
9. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD) Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-A*31:01* and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: A multi-drug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):153-5.
 10. Kimura M, Nagai T, Matsushita R, Hashimoto A, Miyashita T, Hirohata S. Role of FK506 binding protein 5 (FKBP5) in osteoclast differentiation. *Mod Rheumatol.* 2013;23(6):1133-9.
 11. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, Hirohata S. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2012;22(2):272-9
 12. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Intern Med.* 2012;51(13):1683-8.
 13. Nogi S, Hashimoto A, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, Shimada K, Nakayama H, Matsui T, Komiya A, Furukawa H, Tamama S, Kinoshita S, Moriya H, Tohma S. Case of immunosuppressant-resistant amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia ameliorated after resection of gastric cancer. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2012;35(3):188-93.
 14. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, Hashimoto A, Shimada K, Ikenaka T, Nakayama H, Furukawa H, Tohma S. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(2):156-8.
 15. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, Ikenaka T, Nakayama H, Hashimoto A, Takaoka H, Arinuma Y, Okazaki Y, Futami H, Komiya A, Fukui N, Nakamura T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A protective role for shared epitope. *PLoS One.* 2012;7(5):e33133.
 16. 橋本篤, 遠藤平仁. 強皮症と悪性腫瘍. *リウマチ科*, 2012;48(4):379-384.
- [学会発表] (計 22 件)
1. 橋本篤, 堀江孝一郎, 福田英史, 岩田香奈子, 二見秀一, 荻原秀樹, 川上美里, 松井利浩 and 當間重人: 当院におけるゴリムマブ投与例の臨床的検討. (第 28 回日本臨床リウマチ学会 2013 年 11 月 30 千葉)
 2. 橋本篤, 川上美里, 松井利浩, 當間重人: 関節リウマチ患者における感染症リスク因子の検討. (第 41 回日本臨床免疫学会総会 2013 年 11 月 27 日下関)
 3. Matsui T, Tsuno H, Nishino J, Kuga Y, Hashimoto A, Tohma S: Analysis of the Factors That Contribute to the Differences Between DAS28-ESR and DAS28-CRP. (ACR/ARHP Annual Meeting, 2013 年 10 月 26-30 日, San Diego, USA)
 4. Hashimoto A, Chiba N, Nishino J, Matsui T, Tohma S: Incidence Of Malignancy In Patients With Rheumatoid Arthritis From a Japanese Large Observational Cohort (NinJa). (ACR/ARHP Annual Meeting, 2013 年 10 月 26-30 日, San Diego, USA)
 5. 橋本篤, 千葉実行, 角田慎一郎, 松井利浩, 西野仁樹, 當間重人: 2003-2011 年度の NinJa コホートをを用いた関節リウマチ患者における悪性疾患の検討. (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 6. 川上美里, 二見秀一, 堀江孝一郎, 福田英史, 野木真一, 津野宏隆, 岩田香奈子, 池中達央, 橋本篤, 小宮明子, 古川宏, 中山久徳, 松井利浩, 西野仁樹, 當間重人: 当院関節リウマチ患者における顎骨壊死およびビスホスホネート関連顎骨壊死の疫学的検討. (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 7. 福田英史, 橋本篤, 堀江孝一郎, 野木真一, 岩田香奈子, 二見秀一, 川上美里, 津野宏隆, 小宮明子, 古川宏, 松井利浩, 當間重人: 関節リウマチ患者における Tocilizumab 投与間隔延長の検討. (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 8. 二見秀一, 橋本篤, 堀江孝一郎, 福田英史, 野木真一, 津野宏隆, 岩田香奈子, 川上美里, 松井利浩, 池中達央, 早川洋美, 小宮明子, 古川宏, 當間重人: チロシンキナーゼ阻害剤イマチニブが有効であった関節リウマチの 1 例. (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 9. 松井利浩, 津野宏隆, 橋本篤, 末永康夫, 岸本暢将, 西野仁樹, 當間重人: 成人関節リウマチ患者における体重当たりの MTX 量に関する検討. (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 10. 松井利浩, 西野仁樹, 久我芳昭, 津野宏隆, 橋本篤, 當間重人: NinJa2011 を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検討. (第 57 回日本リウマチ

- 学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
11. 岩田香奈子, 松井利浩, 堀江孝一郎, 福田英史, 野木真一, 津野宏隆, 二見秀一, 川上美里, 池中達央, 橋本篤, 當間重人: アダリムマブ開始時のメトトレキサート併用用量が治療効果に及ぼす影響. (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 12. 野木真一, 堀江孝一郎, 福田英史, 岩田香奈子, 二見秀一, 川上美里, 小宮明子, 橋本篤, 松井利浩, 當間重人: PET、ガリウムシンチグラフィ、造影 CT 検査でも検出不能であった進行卵巣癌による傍腫瘍症候群の一例. (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 13. 野木真一, 堀江孝一郎, 福田英史, 岩田香奈子, 二見秀一, 川上美里, 小宮明子, 橋本篤, 松井利浩, 古川宏, 當間重人: 関節リウマチ患者における生体電気インピーダンス法を用いた筋肉量の測定. (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 14. 津野宏隆, 松井利浩, 橋本篤, 西野仁樹, 當間重人: 関節リウマチにおける BMI と疾患活動性の関係 (第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 18-20 日京都)
 15. 橋本篤, 堀江孝一郎, 福田英史, 野木真一, 岩田香奈子, 二見秀一, 川上美里, 津野宏隆, 小宮明子, 古川宏, 松井利浩, 當間重人: リウマチ科における血漿中(1→3)- β -D-グルカン測定と陽性例の検討 (第 66 回国立病院総合医学会 2012 年 11 月 16-17 日神戸)
 16. 岩田香奈子, 松井利浩, 堀江孝一郎, 福田英史, 野木真一, 津野宏隆, 二見秀一, 川上美里, 池中達央, 橋本篤, 當間重人: アダリムマブ導入時メトトレキサートは 8mg/w 超での併用がより有用である. (第 27 回日本臨床リウマチ学会 2012 年 11 月 23 日神戸)
 17. Arinuma Y, Matsui T, Komiya A, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Hashimoto A, Nakayama H, Tohma S: THE CLINICAL UTILITY OF CD64 EXPRESSION ON NEUTROPHIL IN ACUTE-ONSET INTERSTITIAL LUNG DAMAGE COMPLICATED IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. (EULAR Congress, 2012 年 6 月 6-9 日, Berlin, Germany)
 18. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S: BEING UNDERWEIGHT IS ASSOCIATED WITH HIGH DISEASE ACTIVITY AND INCREASED RISK FOR HOSPITALIZATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. (EULAR Congress, 2012 年 6 月 6-9 日, Berlin, Germany)
 19. 有沼良幸, 松井利浩, 小宮明子, 堀江孝一郎, 野木真一, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 橋本篤, 中山久徳, 當間重人: 関節リウマチ患者に生じた急性間質性肺

- 障害の臨床的診断と好中球 CD64 分子発現数との関係 (第 56 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 2012 年 4 月 26-28 東京)
20. 野木真一, 有沼良幸, 石川雄一, 松井利浩, 小宮明子, 二見秀一, 高岡宏和, 橋本篤, 中山久徳, 當間重人: 難治性下腿蜂窩織炎の加療中に好中球 CD64 の著明な上昇より粟粒結核を診断しえた関節リウマチの一例 (第 56 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 2012 年 4 月 26-28 東京)
 21. 石川雄一, 有沼良幸, 野木真一, 中山久徳, 橋本篤, 小宮明子, 松井利浩, 當間重人: トシリズマブによる治療中にレジオネラ肺炎を発症した関節リウマチの一例 (第 56 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 2012 年 4 月 26-28 東京)
 22. 橋本篤, 松井利浩: 生物製剤投与例を含む関節リウマチ患者における肺炎入院例の検討 (第 86 回日本感染症学会学術講演会 2012 年 4 月 26-28 日長崎)

[図書] (計 0 件)

[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 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 篤 (HASHIMOTO ATSUSHI)

独立行政法人国立病院機構相模原病院

研究者番号: 50327376