

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282175

研究課題名(和文) ウェアラブルHRVセンサを用いたてんかん発作兆候検知システムの開発

研究課題名(英文) Epileptic seizure prediction system using wearable HRV sensor

研究代表者

宮島 美穂 (Miho, Miyajima)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：70616177

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：てんかん発作に伴う事故を予防し、難治てんかん患者の生活の質(QOL)を向上させることを目的として、心拍変動(HRV)を用いたウェアラブルてんかん発作予測システムを開発した。本システムは、独自開発した小型心拍計から心拍データがBluetooth経由でスマートフォンに転送され、心拍変動解析結果に基づいてアプリ化した発作予測アルゴリズムが発作を予測し、てんかん発作の症状発現前に患者や介護者にアラートする仕様である。脳波に基づいた従来手法と同等の91%の感度で部分発作を予測可能であり、ウェアラビリティにも優れ、臨床応用の可能性が高いことが示された。

研究成果の概要(英文)：Patients with intractable epilepsy suffer from accidents and injuries associated with epileptic seizures. To prevent the seizure-associated accidents and improve quality of life (QOL) of epileptic patients, the present work proposes a new real-time epileptic seizure prediction and alert system employing a wearable heart rate variability (HRV) telemeter and a smartphone. The R-R interval (RRI) data is stored into a smartphone via a Bluetooth wireless transmission. The smartphone application for epileptic seizure prediction detect peri-ictal status based on multivariate statistical process control (MSPC) for the HRV data and alert the patients and the caregivers to the seizure. The HRV-based seizure prediction algorithm demonstrated sensitivity of 91% for partial seizures, that is, competitive performance with electroencephalography (EEG)-based methods. The possibility of realizing a HRV-based epileptic seizure prediction system with high wearability was shown.

研究分野：臨床てんかん学

キーワード：てんかん発作兆候検知 心拍変動解析(HRV) ウェアラブルセンサ 多変量統計のプロセス管理(MSPC) 生活の質(QOL)

1. 研究開始当初の背景

平成 24 年春に、京都市東山区の祇園で起きた自動車暴走により、多数の死傷者が出る事故が起きた。この事故の原因として、ドライバのてんかん発作の疑いがあると報道され、てんかん患者の自動車運転が社会問題となった。

けいれんや意識障害を伴うてんかん発作による事故が重傷、死亡につながる場合があり、交通事故に限らず、発作に伴う風呂場での溺死や、コンロでの調理中における火傷は数多く報告されている。適切な治療によっても発作が抑制されない難治てんかんの国内の患者数は、約 30 万人と推定される。このような患者は、発作に伴う事故の危険や、いつ起こるか分からない発作への不安に常にさらされている。もし、患者が発作の数秒前でもてんかん発作の兆候を検知できれば、発作までに身の安全を確保することができ、生活の質 (QOL) を改善することができる。

従来、脳波を用いたてんかん発作兆候検知の研究が行われてきた。しかし、脳波計は身体への拘束が大きく、身体運動によってアーチファクトが混入するため、これを日常生活で用いることは現実的ではない。一方、心拍のゆらぎを示す心拍変動 (Heart rate variability; HRV) が、てんかん発作前に変化することが知られている。HRV は自律神経活動の指標であり、無侵襲かつ簡便に測定できることから、広く用いられている。自律神経活動の中核として、島皮質、前頭前野、眼窩前頭皮質、前部帯状回等の大脳皮質領域や、扁桃体、視床下部、中脳水道周囲灰白質がその制御に関わっているとされる。発作前の HRV 変化は、発作症状開始前にも発作と何らかの関連をもって上記の脳部位の活動に生じた変化を反映する現象と考えられる。従って、自律神経活動を反映する HRV を適切な方法でモニタリングすることにより、てんかん発作を簡便に予測できる可能性がある。

HRV の計測にはホルター心電計などが使用されているが、一般に心電計は高価であり、取扱いにも専門知識を要するため、脳波計同様に家庭での利用は困難である。さらに、従来の HRV 解析は主に周波数領域での解析であったため、てんかん発作に伴う HRV 変化という短時間のイベントを捉えるためには不向きであった。そこで、発作兆候検知には HRV を時間領域で解析できる手法が望まれる。

近年、研究分担者である熊本大学工学部・山川助教により、ウェアラブル HRV センサが開発された (Yamakawa et al., 2012, Yamakawa et al., 2007)。取扱いにも専門知識を必要とせず HRV を計測できるもので、1 セット 1 万円以下で量産できる。したがって、このセンサにてんかん発作兆候検知アルゴリズムを実装できれば、誰でも容易に使用可能な、てんかん発作発生前に警告を与える装置が安価に実現できるため、従来とは全く異なるてんかんケアが実現できると考えられる。

そこで本研究は、ウェアラブル HRV センサを用いたてんかん兆候検知システムを開発することで、てんかん患者の日常生活を安全なものとし、QOL を改善することを目指す。

2. 研究の目的

本研究は、てんかん発作の兆候を 10 秒程度前までに検知して、発作による外傷等を防ぐことを目的に、無侵襲・低拘束で長時間不快感なく人体に装着し使用可能なてんかん発作兆候検知システムを開発することを目標とする。このシステムを実現するため、(1) 発作周辺期 HRV データとてんかん発作を結びつける統計的モデルを構築し、構築されたモデルを用いててんかん発作兆候を検知するアルゴリズムを開発、それを (2) ウェアラブル HRV センサに実装し発作予測システムを構築する。

従来のもてんかん発作兆候検知の研究は、脳波や脳磁計、心電計など身体への拘束が大きく、取扱いにも専門知識を必要とする機器の利用が前提であった。一方、本研究ではウェアラブル HRV センサを用いることで、身体への拘束が小さく、誰でも取扱い可能なてんかん発作兆候検知システムを開発するもので、開発当初より患者が日常生活で使用することを前提としていることに、最大の特色がある。てんかん発作兆候検知システムにより発作が予測可能となれば、患者、社会双方にとって意義は大きい。患者は発作に伴う事故による受傷の防止だけでなく、就労やレクリエーション活動など社会参加の機会が増大し、心理社会面の QOL が大幅に向上する。患者がより自立した生活を送り、発作に対する不安も軽減すれば、高頻度で合併する抑うつや不安などの精神医学的問題も軽減することが期待される、さらに、てんかん発作による事故予防は患者のみならず周囲で生活する人間の安全向上にもつながり、医療費や福祉費の削減、バリアフリー社会の構築推進などが期待される。

本研究で新たに開発するアルゴリズムは、てんかん発作兆候検知以外の自律神経機能計測にも適用可能であるから、ストレス計測や他の病気の診断、治療にも HRV 解析が活用されると思われる。一方で本研究は、発作周辺期 HRV からてんかん発作について独自の知見を得ようとするものでもあるため、これを生理学的根拠の解明にフィードバックすることで、てんかん病態への理解がより深まり、基礎医学研究への貢献も期待される。

3. 研究の方法

本研究は、(1) てんかん発作兆候検知アルゴリズム開発 (2) ウェアラブルてんかん発作兆候検知システム構築と実装試験、の各段階から成る。

(1) てんかん発作兆候検知アルゴリズム開発

てんかん発作前の HRV の特異的な変化を検出するアルゴリズムには、多変量統計のプロセス管理 (multivariate statistical process control; MSPC) の手法を用いた。MSPC は異常検出に有益な機械学習技術のひとつであり、プロセス産業において広く用いられている (Kano et al., 2001 等)。MSPC では、変数の線形結合によって変数間の相関関係を捉える主成分分析を用いることで、モデル構築用データの傾向に従わない標本を異常と検出できる。変数間の相関関係をモデル化できるため、個々の変数を個別に監視するだけでは検出できない異常を検出することが可能となる利点があり、多変量である HRV 指標のモニタリングに有用である。また、正常データのみからモデルを構築できるため、異常データ、すなわち発作時データの収集が困難であるてんかん発作兆候検知に適している。MSPC では正常管理領域を定義するために、 F^2 統計量と Q 統計量の二つの指標が利用され、サンプルの $F^2 \cdot Q$ 統計量がそれぞれの管理限界を超えたときに、サンプルを異常値と判断する。

アルゴリズム構築のため、てんかん患者の発作周辺期・発作間欠期と健常者の心拍データの両方を収集した。患者群は、東京医科歯科大学医学部附属病院、国立精神・神経医療研究センター病院、東北大学病院、奈良医療センターにて、精査目的で長時間ビデオ脳波モニタリング検査を受けたてんかん患者を対象とした。ビデオ脳波モニタリングシステム (ニューロファックス EEG-1200、日本光電) により、ビデオ、脳波、心電図 (サンプリング周波数 500Hz または 1000Hz) を同時に記録したデータを取得し、発作周辺期および発作間欠期の心拍データを抽出した。発作周辺期データは発作起始の前後各 20 分間とした。てんかん発作の臨床症状が出現した瞬間を発作起始と定義し、日本てんかん学会認定てんかん専門医がビデオ脳波モニタリングデータを確認し決定した。発作間欠期は、臨床上のてんかん発作の起始から最低でも 50 分以上離れ、20 分以上安定して心電図が記録されている区間とした。健常者群においては、山川らが開発した心拍計を用いて、日常生活時の心拍データを収集した。

これらの心電図データに対して HRV 解析を行った。HRV 解析の主な分析法に、時間領域分析と、周波数領域分析がある。前者は R-R 間隔 (R-R interval; RRI) の測定値を直接分析する方法であり、後者は RRI 値をプロットした曲線の周波数解析を行う手法である。本研究では、時間領域指標として meanNN (RRI の平均値)、SDNN (RRI の標準偏差)、RMSSD (隣接する RRI の差の 2 乗平均平方根)、NN50 (ある測定期間のうち、隣接する RRI の差が 50ms を超えた回数) の 4 つ、周波数解析指標として Total Power (TP; RRI の分散)、low frequency (LF; 低周波数領域 (0.04-0.15Hz) のパワー)、high frequency

(HF; 高周波数領域 (0.15-0.40Hz) のパワー) の 4 つ、計 8 つの指標を算出した。

集めた発作間欠期データの一部を用いて、アルゴリズムに用いるモデルを構築した。モデル構築は、

モデル構築用の全患者データを一つにまとめ、標準化する。

F^2 統計量および Q 統計量を計算する。

患者ごとに F^2 統計量および Q 統計量の管理限界を決める。

という手順で行った。 F^2 統計量または Q 統計量が、それぞれの管理限界を 10 秒連続して超えた場合に「発作周辺期」と判定されるよう設定した。 $F^2 \cdot Q$ 統計量それぞれの管理限界は、患者ごとに、モデル構築用データの 95% が発作間欠期と判定されるように設定した。開発したアルゴリズムを、検証用の発作周辺期データおよび発作間欠期データに適用し、アルゴリズムの性能を後ろ向きに検証した。

(2) ウェアラブルてんかん発作兆候検知システム構築と実装試験

(1) で開発した発作兆候検知アルゴリズムをスマートフォンアプリ化した。山川らが開発した小型心拍計と組み合わせて発作兆候検知システムを構築し、入院および外来のてんかん患者に対して実装試験を行い、システムの性能を前向きに検証した。入院実装試験は、東京医科歯科大学医学部附属病院、国立精神・神経医療研究センター病院、奈良医療センターにて、精査目的で長時間ビデオ脳波モニタリング検査を受けるてんかん患者を対象に、ビデオ脳波検査中にシステムを装着してもらい、ビデオ脳波で記録された発作をシステムにより予測できたかどうかを検証した。外来実装試験では、東京医科歯科大学医学部附属病院、新宿神経クリニックに通院中のてんかん患者を対象に、2 週間程度の期間にわたりシステムを自宅で装着してもらい、患者が記録した発作と予測結果を照合して精度検証を行うとともに、装着感や安全性を検証した。



図 1: ウェアラブル発作兆候検知システム

4. 研究成果

(1) てんかん発作兆候検知アルゴリズム 部分発作(Fujiwara et al., 2016)

14名の症候性局在関連てんかん患者から収集した約19時間分の発作間欠期データをモデリングデータとして、MSPCを用いたアルゴリズムを構築し、計11個の覚醒時の部分発作(複雑部分発作、二次性全般化発作)と、発作間欠期データに適用した。図2に、てんかん患者の発作間欠期および発作周辺期のHRVデータを示す。図2-1の発作周辺期HRVデータでは、ほぼ全てのHRV指標が発作起始の5分程度前に変化しているが、図2-2の発作間欠期データでも発作を含んでいないにもかかわらずHRV指標の突然の変化が認められる。これらの結果より、HRV指標を個別に監視するだけでは発作を予測できないことがわかる。

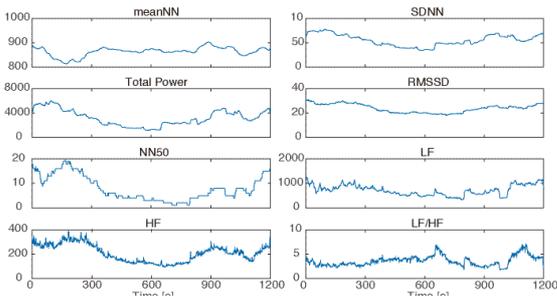


図2-1: 発作間欠期 HRV データ

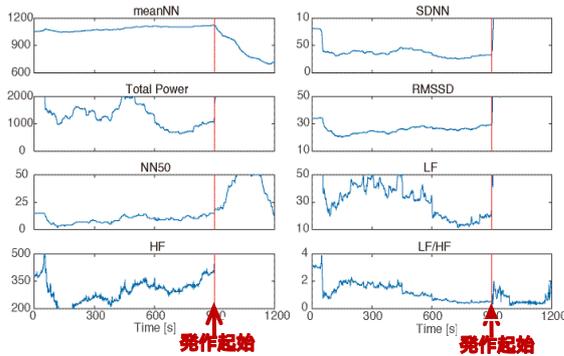


図2-2: 発作周辺期 HRV データ

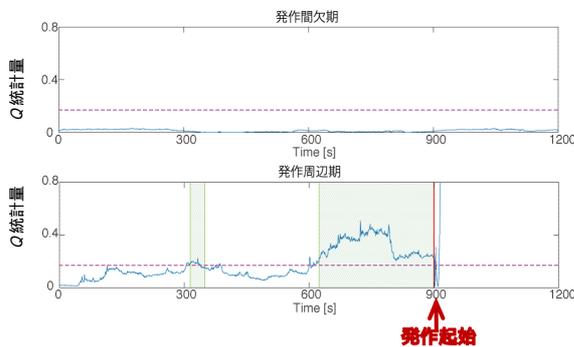


図3: 図1および図2のHRVデータにそれぞれ発作兆候検知アルゴリズムを適用した結果

図2のそれぞれのHRVデータに対して、発作兆候検知アルゴリズムを適用した結果を図

3に示す。図の縦軸は、MSPCにおける異常度に相当する指標で、正常状態の変数間の相関関係からどの程度逸脱しているかを表す。また、図の破線は異常度の閾値である。この結果より、発作周辺期データでは発作起始の少なくとも4分前に管理限界を超えていることがわかる。一方、発作間欠期データでは閾値を超えることはほとんどない。結果は、従来の脳波ベースの発作予測手法の性能と同程度である感度91%で発作の兆候を検知できた。誤検出率は、体動等の原因が明らかなものを除くと、1時間あたり0.7回/時間であり、実用化のためには改善が望まれる。

一方で、睡眠時には心臓自律神経機能が大きく変化することが知られており(Busek et al., 2005)、HRVを用いた発作予測手法の精度に影響が生じる可能性がある。この睡眠の影響に覚醒時と睡眠時の両データに適用し、それぞれの状態における発作予測性能を検証した。症候性局在関連てんかん患者7名を対象とし、14個の覚醒時および睡眠時の発作に対し本アルゴリズムを適用したところ、睡眠時及び覚醒時の全ての発作が1分以上前に予測可能であった。偽陽性率は、覚醒時0.27回/時間に対し睡眠時は3.9回/時間と高くなっており、体動、睡眠ステージ変化や微小覚醒、睡眠中の呼吸停止が主な原因と考えられ、睡眠中のイベントが誤検出に大きく関与していることが示唆された(学会発表)。

全般発作

6名の全般てんかん患者(特発性全般てんかん、症候性全般てんかん)における10個の全般発作データに対して同様にアルゴリズムを構築し、適用した結果、感度80%、偽陽性率1.6回/時間の予測性能が得られた。なお、基礎疾患として脳病変を有する症候性全般てんかん例の発作はすべて兆候検知に成功しており、特に症候性全般てんかんに対しては十分な有効性が示唆された(Sakane et al., The 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Societyにて発表予定)。ヒトの全般発作に対し、発作前のHRVの変化や、心拍を用いた発作兆候検知アルゴリズムについては過去の報告はなく、新規性が高い。

2) 発作兆候検知システム構築と実装試験



図4: 発作兆候検知アプリ

まず、1)で述べたアルゴリズムをスマートフォンアプリ化した。これにより、院外においてもリアルタイムにてんかん発作兆候を検出できるようになり、てんかん患者が日常生活で使用できるてんかん発作アラームシステムを実現することができた。図4に開発したアプリの画面を示す。

発作予測性能について、入院実装試験では18名の局在関連てんかん患者を対象として検証し、感度85.7%、偽陽性率0.62回/時間であった(Yamakawa et al., 投稿準備中)。外来実装試験では、7名の局在関連てんかん患者において検証を行った。捕捉された2回の発作はいずれも予測可能であり、誤検出率は0.29回/時間であった。使用感については、顕著な不快感等は認められなかった一方で、シール型電極の接触部位の皮膚にかゆみや発赤などが生じるケースが散見され、皮膚トラブルの軽減が今後の課題と考えられた(学会発表)。

これらの結果により、我々が開発したてんかん発作兆候検知システムは、脳波による発作予測手法に匹敵する感度が得られ、実用性にも優れるため、臨床応用の可能性が高いことが示された。近年、新しいてんかん治療の形として、患者の生体情報を持続的にモニタリングして発作を予測し、発作前にオンデマンドで治療的介入を行い発作を抑制するClosed-loop型治療が提唱されている。今後はClosed-loop型治療への応用も視野に入れ、より高精度でウェアラビリティの高いシステムへの改良を目指したい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

K. Fujiwara, M. Miyajima, T. Yamakawa, E. Abe, Y. Suzuki, Y. Sawada, M. Kano, T. Maehara, K. Ohta, T. Sasai-Sakuma, T. Sasano, M. Matsuura, E. Matsushima, Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 査読有, Vol 63, No.6, 2016, 1321-1332 DOI: 10.1109/TBME.2015.2512276

[学会発表](計14件)

宮島美穂、藤原幸一、山川俊貴、笹井妙子、加納学、前原健寿、笹野哲郎、太田克也、松浦雅人、松島英介、心拍変動モニタリングによるてんかん発作予測の試み、第19回日本薬物脳波学会学術集会・第4回宮古島神経科学カンファレンス合同会議、2016.11.11、ホテルブリーズベイマリーナ(沖縄県、沖縄県宮古島市上野宮国)

M. Miyajima, T. Yamakawa, K. Fujiwara, Y. Suzuki, M. Watanabe, M. Inaji, S. Watanabe, Y. Murata, Y. Watanabe, M. Kano,

E. Matsushima, Development of a new epileptic seizure prediction system with wearable heart rate variability monitoring device, 第50回日本てんかん学会学術集会 2016.10.07、グランシップ(静岡県静岡市駿河区)

M. Miyajima, T. Yamakawa, K. Fujiwara, Y. Sawada, Y. Suzuki, E. Abe, M. Kano, S. Watanabe, Y. Murata, Y. Watanabe, T. Maehara, E. Matsushima, Real-Time Epileptic Seizure Prediction System Employing a Wearable HRV Telemeter and a Smartphone, 38TH Annual International Conference of The IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2016.08.19, Orlando, USA

山川俊貴、宮島美穂、藤原幸一、阿部恵理花、鈴木陽子、澤田由梨子、加納学、渡辺裕貴、前原健寿、ウェアラブルな心拍変動モニタリングシステムの開発、第45回日本臨床神経生理学会、2015.11.05、大阪国際会議場(大阪府大阪市北区)

宮島美穂、藤原幸一、山川俊貴、笹井妙子、加納学、前原健寿、笹野哲郎、太田克也、松浦雅人、松島英介、心拍変動モニタリングによるてんかん発作早期検出の試み、第45回日本臨床神経生理学会学術大会、2015.11.05、大阪国際会議場(大阪府大阪市北区)

M. Miyajima, K. Fujiwara, T. Yamakawa, Y. Suzuki, Y. Sawada, E. Abe, M. Kano, T. Maehara, K. Ohta, T. Sasai-Sakuma, T. Sasano, M. Matsuura, E. Matsushima, Detection of Preictal Heart Rate Variability Alteration Using Multivariate Statistical Process Control, 第49回日本てんかん学会学術集会、2015.10.30、長崎ブリックホール(長崎県長崎市茂里町)

澤田由梨子、鈴木陽子、阿部恵理花、藤原幸一、宮島美穂、山川俊貴、加納学、村田佳子、渡邊さつき、渡辺裕貴、前原健寿、笹野哲郎、角勇樹、松島英介、松浦雅人、ウェアラブル心拍センサを用いたてんかん発作兆候検出システムの開発、第49回日本てんかん学会学術集会、2015.10.30、長崎ブリックホール(長崎県長崎市茂里町)

M. Miyajima, K. Fujiwara, Abe E, Y. Suzuki, Sawada Y, T. Yamakawa, M. Kano, T. Maehara, Ohta K, Sasai-Sakuma T, Sasano T, M. Matsuura, Matsushima E. Detection of Altered Heart Rate Variability Prior to Epileptic Seizure Using Multivariate Statistical Process Control, 37TH Annual International Conference of The IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2015.08.25, Mirano, Italy

K. Fujiwara, E. Abe, Y. Suzuki, M. Miyajima, T. Yamakawa, M. Kano, T. Maehara, K. Ohta, T. Sasano, Epileptic Seizure Monitoring by One-Class Support Vector

Machine、APSIPA ASC 2014、2014 .12. 9-12、
Siem Reap、Cambodia

E. Abe, K. Fujiwara, T. Hiraoka, T. Yamakawa, M. Kano: Development of Drowsy Driving Accident Prediction by Heart Rate Variability Analysis、APSIPA ASC 2014、2014 .12. 9-12、Siem Reap、Cambodia

T. Yamakawa, K. Fujiwara, M. Miyajima, E. Abe, M. Kano, Y. Ueda、Real-Time Heart Rate Variability Monitoring Employing a Wearable Telemeter and a Smartphone、APSIPA ASC 2014、2014 .12. 9-12、Siem Reap、Cambodia

T. Yamakawa, K. Fujiwara, M. Kano, M. Miyajima, Y. Suzuki, T. Maehara, K. Ohta, T. Sasano, M. Matsuura, E. Matsushima、Development of a Wearable HRV Telemetry System to Be Operated by Non-Experts in Daily Life、APSIPA ASC 2013、2013.10.29-11.01、Kaohsiung, Taiwan

H. Hirotsugu, K. Fujiwara, Y. Suzuki, M. Miyajima, T. Yamakawa, M. Kano, T. Maehara, K. Ohta, T. Sasano, M. Matsuura, E. Matsushima、Heart Rate Variability Features for Epilepsy Seizure Prediction、APSIPA ASC 2013、2013.10.29-11.01、Kaohsiung, Taiwan

H. Hirotsugu, K. Fujiwara, Y. Suzuki, M. Miyajima, T. Yamakawa, M. Kano, T. Maehara, K. Ohta, T. Sasano, M. Matsuura, E. Matsushima、Epileptic Seizure Monitoring by Using Multivariate Statistical Process Control、CAB2013、2013.12.15-17、Mumbai、India

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称:「てんかん性発作兆候検知装置、てんかん性発作兆候検知モデル生成装置、てんかん性発作予知方法、てんかん性発作兆候検知モデル生成方法、てんかん性発作兆候検知プログラムおよびてんかん性発作兆候検知モデル生成プログラム」

発明者: 藤原幸一, 加納学

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2013-258494(特開 2015-112423)

出願年月日: 2013年12月13日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮島 美穂 (MIYAJIMA, Miho)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教

研究者番号: 70616177

(2) 研究分担者

藤原 幸一 (FUJIWARA, Koichi)

京都大学・情報学研究科・助教

研究者番号: 10642514

山川 俊貴 (YAMAKAWA, Toshitaka)

熊本大学・大学院先端機構・助教

研究者番号: 60510419

渡辺 裕貴 (WATANABE, Yutaka)

国立精神・神経医療研究センター病院精神科・医長

研究者番号: 00117558

(3) 連携研究者

加納 学 (KANO, Manabu)

京都大学・情報学研究科・教授

研究者番号: 60510419

松浦 雅人 (MATSUURA, Masato)

東京医科歯科大学・名誉教授

研究者番号: 60134673

前原 健寿 (MAEHARA, Taketoshi)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 40211560

(4) 研究協力者

稲次 基希 (INAJI, Motoki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 00422486

笹野 哲郎 (SASANO, Tetsuo)

東京医科歯科大学・大学院保健衛生学研究科・准教授

研究者番号: 00466898

渡邊 さつき (WATANABE, Satsuki)

国立精神・神経医療研究センター病院精神科・医師

研究者番号: 30796016

咲間 妙子 (SAKUMA, Taeko)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号: 70419026

神 一敬 (JIN, Kazutaka)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 20436091

中里 信和 (NAKAZATO, Nobukazu)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 80207753