

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461921

研究課題名(和文) 過冷却プログラム凍結したヒト肝幹細胞を利用した再生外科治療の橋渡しの基礎研究

研究課題名(英文) Translational research of the regenerative treatment of using human hepatic stem cells which were frozen by super-freezing program

研究代表者

水口 徹 (MIZUGUCHI, TORU)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30347174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト肝細胞の分離に際してドナー細胞採取に係る安全性の検討と手技の確立を企図した。安全かつ効率的なドナー採取の手技を確立しビデオも併せて報告した。ドナー細胞採取時の乳酸値の意義を明らかにした。術後の合併症に関して一定の基準を作成し提案した。ドナー採取におけるハーベスト方法に関して解剖学的領域による検討を行った。細胞の栄養バランスとしてBCAAの重要性に関して臨床的意義を明らかにした。肝幹細胞のバンク化を目指し、検体材料から細胞分離と細胞の性質を解析した。その過程で、継代可能な肝幹細胞の単離と培養に成功し、特許を出願した。肝再生置換療法のための肝幹細胞の抗原発現と細胞のセレクションを行った。

研究成果の概要(英文)：We aimed at establishing the cell harvest method for human hepatocyte with safety and technical issues. We reported an effective method for donor cell harvests with video presentation. We also elucidate clinical values of lactate levels during the cell harvesting. We developed a standard for evaluating postoperative complications. We investigate a cell harvest method regarding anatomical location of the donor cells. BCAA plays an important role to maintain nutritional balance. We also aimed at establishing a banking hepatic stem cells and investigate cell preparation and cell nature. In the research period, we success to separate and culture hepatic stem cells. We tried to protect the method by a patent. Finally, we found an antigen to identify hepatic stem cells and select specific cells for regenerative therapy.

研究分野：消化器外科

キーワード：肝再生 幹細胞 細胞バンク 超過冷却

1. 研究開始当初の背景

肝幹細胞は、肝実質細胞と胆管上皮細胞へ分化しうる両能性 (bipotentiality) を有している。正常肝ではほとんど存在を認めないが、高度肝障害時に成熟肝細胞が再生不良を来した際に肝幹細胞の活性化による肝組織修復がなされている。肝組織修復と肝類洞内細胞とは密接な関係があり (Hirata K et al, Lab Invest, 1980) 局所の組織環境が肝幹細胞の活性化につながっている。とくに肝幹細胞は胆管細胞系の Oval cell や肝細胞系の小型肝細胞に分類される。小型肝細胞は三高が正常肝から分離・発見した肝幹細胞の一つで、これまでにヒトでも肝幹細胞として分離し増殖培養できる (Mitaka T, et al, Hepatology 1992, Sasaki K, Mizuguchi T, et al, Cell Transplant 2008) 小型肝細胞はヒアルロン酸受容体の CD44 を発現し (Chen Q, Mitaka T, et al, Nature Protocols 2007)、Thy1 陽性の一部の Oval cell も小型肝細胞を経由して成熟肝細胞へと分化する (Kon J, Mitaka T, et al, Am J Pathol 2009)。旺盛な増殖能は *in vitro* のみならず *in vivo* においても再生置換できることを証明できた (Shibata C, Mizuguchi T, et al, Liver Transpl 2006)。さらに PDX-1 を遺伝子導入すると膵内分泌ホルモン産性能 (Kawasaki H, Mizuguchi T, et al, J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008) を獲得した。障害肝から分離した CD44 陽性の小型肝細胞も確かに再生置換をなし得た。一方で正常肝から分離した成熟肝細胞の一部にも再生置換を成しえる細胞が存在し、障害肝からの小型肝細胞よりも長期的には再生置換効率は若干上回った (Ichinohe N, Mitaka T, et al, Cell Transplant 2012, Ichinohe N, Mizuguchi T, et al, Hepatology 2013)。この小型肝細胞の増殖には follistatin が影響しており、さらなる移植の効率化が期待されている (Ooe H, Mitaka T, Hirata K, et al, J Cell Physiol 2012)。また、前臨床試験を目指した肝線維化モデルを使用した肝細胞移植は個体の予後を改善し、長期的には再生置換が起きていた (Nakamura Y, Mizuguchi T, et al, Cell Transplant 2013)。このように基礎学問的には小型肝細胞と周辺の前駆細胞や成熟細胞との関係が整理されつつある。肝硬変に付随した肝線維化を背景とした肝機能悪化例に対しては肝移植以外では有効な治療法がなく、細胞再生治療による次世代治療の開発が望まれている。つまり、臓器機能補助と組織リモデリングとを同時に併せ持つ新規治療法の開発である。

2. 研究の目的

今回の研究では、凍結ヒト小型肝細胞バンクを目指した細胞ライブラリーの作成をおこなう。次にこれを用いたハイブリットキメラ動物の作成により前臨床試験の準備を行う。前臨床試験のテーマとして肝再生プロモーション研究と肝線維化リモデリング研究

を行っていく。これまでに開発してきたヒト小型肝細胞 (Sasaki K, Mizuguchi T, et al, Cell Transplant 2008) を使用し、細胞バンクの登録化によって凍結細胞ライブラリーの作成を行う。これまでの結果から、ドナーの年齢、採取部位、温阻血時間によって凍結ヒト小型肝細胞の解凍後の生存率が異なり、細胞移植に適した条件があることが分かっている。また、冷却時の温度管理を行った結果、氷点に達した際に生じる凝固熱が細胞障害を引き起こす原因と考えられた。そこで、過冷却点に達した後の過冷却状態を維持しながら凝固熱の発生をさらに最小限にするために電磁場をかけた超過冷却装置を使用することで安定性の高い凍結保存ができると考えている。さらに、プログラムフリーザーを併用する事で冷却時における組織障害を最小限度にする安定した凍結保存法の開発を行う。バンク化に向けて、新鮮凍結肝幹細胞を輸血用バックに装填して、分注したロット管理を行うことで GCP 基準に準じた臨床研究を視野に入れた細胞管理を行う。次にヒト化ハイブリット肝臓マウスの作製を行う。ハイブリットマウスが完成した後は、凍結細胞ライブラリーのロットを確認し、高効率な再生置換が確認できたもののみ長期凍結細胞バンクへと登録する。UTI KO マウスを用いた研究の経験を活かし (Nobuoka T, Mizuguchi T, et al, Liver Int 2009;29:979-987) 肝幹細胞実質に見ならず、非実質細胞の共移植によって、ニッチ環境に与える影響を解析して、至適移植条件を確定する。

3. 研究の方法

ヒト小型肝細胞分離はわれわれが定型化したマイクロ灌流法により行う。分離したヒト小型肝細胞を過冷却凍結法とプログラム凍結法を組み合わせることで得られた安定した凍結法により、凍結ヒト小型肝細胞バンクの構築を行う。凍結ヒト小型肝細胞の臨床細胞治療への有効性の検証のため、ヒト化肝臓ハイブリットキメラマウスを NOG マウスおよび NSG マウスを使用して行う。

1) ヒト小型肝細胞分離方法

札幌医大臨床研究倫理委員会の承認を得た研究計画に沿って、インフォームドコンセントの得られた感染症を認めない非腫瘍部の摘出物を手術場で切除し前灌流を行う。確立された方法であり、条件なども既に定型化されているので簡単に概要のみを記載する。ヒト小型肝細胞の分離方法は 0.05% コラゲナーゼ + 0.5% ディスパーゼ灌流法により行う。

2) 過冷却保存方法

生体肝細胞移植に臨床応用された凍結肝細胞に使用された凍結保存液は 15% DMSO, 85% UW 液とされている (Cell Transplant 2007;16:629-637)。具体的には mFreSR hESC freezing medium、セルバンカー-2、KM バンカー、バンバンカー、セルメニティ、

CryoSure-DMSO、CryoScarless DMSO free を使用し比較検討する。

3)細胞障害評価

過冷却保存細胞は 37 の温浴槽にて急速加熱を行い、細胞遠心後の凍結液上清中の AST/ALT および LDH を測定する。細胞の一部は蛍光標識による Dead/Alive cell 検出キット (Molecular Probe) により二重標識を行い、顕微鏡下でシグナルを解析し生存率を決定する。最終的には Apoptosis 検出キット (Molecular Probe) および細胞内 ATP の測定と走査電顕による形態観察を追加する予定である。

4)凍結・解凍ヒト小型肝細胞培養実験

一部の細胞はわれわれの開発したヒト肝細胞培養を行う。凍結ヒト小型肝細胞を解凍し培養・薬物代謝酵素の誘導・確認試験を行う。培養後 1 日目に生着率および生存率 (細胞障害評価を参照) を検討し、リファンピシンによる Cytochrome P450 Cyp 3A の誘導実験を行い、RT-PCR 法および Western blot 法により酵素誘導能を確認する。また、BrdU ラベルによる免疫染色により細胞増殖能を評価し、in vitro 標準培養ヒト肝細胞の適正を検討する。

5)ヒト化肝臓ハイブリットマウスの作製

マウスには NOD/Shi-scid, IL-2R γ null (NOG) マウス、FAH $^{-/-}$ マウス、NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ (NSG) マウスを使用する。肝臓には放射線を照射し、48 時間後に脾臓内過冷却保存ヒト肝細胞移植 (5×10^5 cell/animal) および新鮮ヒト肝細胞移植 (5×10^5 cell/animal) を行う。前回までの検討では、放射線照射を検討項目としていたが、重度免疫不全モデルでは持続する肝炎が観察されることから必ずしもこれを必要としない。そこで、複数の同様モデルの再生置換率を 1 ヶ月、3 ヶ月とし最長で 6 ヶ月の観察を行い比較検討する。脾内肝細胞移植では脾臓下極より 27G 針によりマイクロ顕微鏡下に移植を施行予定。

6)ハイブリット化効率の検証

採取された組織は、免疫染色 (hALB, hCK8/18) を施行し、イメージ解析による染色領域の面積算出を行なう。また、血清中の hALB 濃度を ELISA 法で算出する。組織タンパク質を抽出し、Western blot 法で hALB を検出し、ヒト組織とマウス組織を一定量混合した抽出タンパク質から定量直線を算出し、ハイブリット化率を計測する。DNA からは、hAlb 遺伝子を定量 PCR 法により検出し、ヒト DNA とマウス DNA を一定量混合した DNA から定量直線を算出し、ハイブリット化率を計測する。

7)ヒト化肝臓ハイブリットマウスの肝再生とリモデリング

ヒト化肝臓マウスを使用して、Higgins & Anderson 法による 70%肝切除術を行いヒト肝細胞のマウス内での増殖能を検討する。コントロールは NOD/SCID マウスを使用する。

BrdU および PCNA 染色と hALB の二重染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡により観察し、肝細胞特異的な DNA 増殖能を検討する。また、CDA 食による肝硬変マウスに対して、肝幹細胞とリモデリングの臨床意義を検討する。

4 . 研究成果

本研究では、ヒト肝細胞の分離に際してドナー細胞採取に係る安全性の検討や手技の確立を企図した。外側区域切除における安全かつ効率的なドナー採取に関して手技の報告を行った (Mizuguchi T, et al. J Liver 2:141.), また、ドナー細胞採取時の乳酸値はドナー細胞の生存率に影響し、リアルタイム測定モニタリングの有用性に関して報告した (Meguro M, Mizuguchi T, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21:489-498.)。また、術後の合併症に関して一定の基準を作成し提案した (Ishii M, Mizuguchi T, et al. World J Hepatol. 2014;6:745-751.)。また、ドナー採取におけるハーベスト方法に関して解剖学的領域によってドナー手術のリスクが異なるほか、長期予後にも影響を与えうる可能性を指摘した (Ishii S, Mizuguchi T, et al. World J Gastroenterol. 2014;20:3335-3342.)。次に、最大量のドナー細胞採取は、肝右葉切除において期待されるが、手技そのものに危険性が伴う。これを安全に施行する為の方法を考案し、手技のビデオも併せて報告した (Mizuguchi T, et al. J Am Col Surg 2014;219:e11-4.)。

細胞の栄養バランスとして BCAA の重要性に関して臨床的意義を報告してきた (Mizuguchi T, Mitaka T, Hirata K. In Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, eds. The branched chain amino acids in health and disease. London: Springer; 2015. pp65-77.)。細胞移植時の造腫瘍性評価は、細胞製剤の作成にとっては安全性の確保に重要な課題となる。そこで、ルテラン/B-CAM 分子はラミニン $\alpha 5$ の特異的受容体となっているが、ルテラン/B-CAM 分子が腫瘍の増殖促進に働いていることを証明した (Kikkawa Y, Mizuguchi T, et al. Exp Cell Res. 2014;328:197-206.)。

肝幹細胞のバンク化を目指し、検体材料から細胞分離と細胞の性質を解析した。その過程で、継代可能な肝幹細胞の単離と培養に成功し、特許を出願した (特願 2016-16210 号)。細胞採取に際して腹腔鏡を使用した方法は、理想的ではあるが、手術の難易度は高く、術中に起きうる出血などの偶発症に対応しにくい。体外式に肝血流をコントロールする方法を開発し、特許を取得した (特許第 5788893 号) ので、紙面にて発表した (Mizuguchi T, et al. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2015;25:e16-20.)。従来の開腹手術と腹腔鏡手術の成績を比較することは容易ではなく、倫理的にも質の高い研究は計画しにくい。ためプロペンシティー解析を用いて、手術の短期成績と長期成績に関して明らかにした (Meguro M, Mizuguchi T, et al. Surgery

2015 ;158:573-87)。また、対象患者の年齢によっても手術の成績は異なることが推測される。そこで、メタ解析を疾患ごとに行い、高齢者に特有な手術リスクを明らかにした (Mizuguchi T, et al. Surg Today 2015;45:259-270)。

肝再生置換療法の効率化を目指し、肝幹細胞の抗原発現と細胞のセレクションを行った。CD45- TER119- CD31- EpCAM- ICAM-1+ は、アルブミンと HNF4 を発現する肝細胞であった。8週齢からのこの細胞は81.9%に単核細胞を認めたが、20週齢では48.0%と減少していた。EpCAM+ICAM+細胞はアルブミンを発現しないが、EpCAM- ICAM-1+はアルブミンを発現しており、この細胞分画に肝幹細胞が含まれている。この細胞をマトリゲル上で培養し、OSM 添加することで高いアルブミン産生と CYP3A4 の発現を確認した。肝細胞再生置換モデルにこの細胞を使用した場合、移植前に OSM で前処理することで再生置換効率が上昇した。このことは、OSM によって選定された肝幹細胞の再生誘導を促進する方法を発見し、ヒト細胞への応用が期待できるものと考えている (Tanimizu N, Mizuguchi T, et al. Stem Cells, 2016)。

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 16 件)

- 1 Ishii M, Kon J, Ichinohe N, Tanimizu N, Ninomiya T, Suzuki H, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T. Hepatocytic parental progenitor cells of rat small hepatocytes maintain self-renewal capability after long-term culture. Sci. Rep. 7, 46177, 2017. (査読有)
- 2 Ichinohe N, Ishii M, Tanimizu N, Kon J, Yoshioka Y, Ochiya T, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T. Transplantation of Thy1+ Cells Accelerates Liver Regeneration by Enhancing the Growth of Small Hepatocyte-like Progenitor Cells via IL17RB Signaling. Stem Cells. 35(4):920-931, 2017. (査読有)
- 3 Tanimizu N, Ichinohe N, Ishii M, Kino J, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T. Liver progenitors isolated from adult healthy mouse liver efficiently differentiate to functional hepatocytes in vitro and repopulate liver tissue. Stem Cells. 34(12):2889-2901, 2016. (査読有)
- 4 Tanimizu N, Kaneko K, Itoh T, Ichinohe N, Ishii M, Mizuguchi T, Hirata K, Miyajima A, Mitaka T. Intrahepatic bile ducts are developed through formation of homogeneous continuous luminal network and its dynamic rearrangement. Hepatology. 64(1):175-88, 2016. (査読有)
- 5 Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Ota S, Ishii M, Nishidate T, Okita K, Kimura Y, Hirata K. Clinical comparison of laparoscopic and open liver resection after propensity matching selection. Surgery 158(3):573-87, 2015. (査読有)
- 6 Meguro M, Mizuguchi T, Nishidate T, Okita K, Ishii M, Ota S, Ueki T, Akizuki E, Hirata K. Prognostic roles of preoperative a-fetoprotein and des-g-carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. World J Gastroenterol 21(16):4933-45, 2015. (査読有)
- 7 Mizuguchi T, Kawamoto M, Nakamura Y, Meguro M, Harada K, Ota S, Hui TT, Hirata K. New technique of extracorporeal hepatic inflow control for pure laparoscopic liver resection. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 25:e16-20, 2015. (査読有)
- 8 Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Okita K, Ota S, Ishii S, Ueki T, Kimura Y, Furuhashi T, Hirata K. The impact of aging on morbidity and mortality after liver resection: a systematic review and meta-analysis. Surg Today 45:259-270, 2015. (査読有)
- 9 Nakamura Y, Mizuguchi T, Tanimizu N, Ichinohe N, Ooe H, Kawamoto M, Meguro M, Hirata K, Mitaka T. Preoperative hepatocyte transplantation improves the survival of rats with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis after partial hepatectomy. Cell Transplant 23:1243-1254, 2014. (査読有)
- 10 Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Ishii M, Okita K, Kimura Y, Furuhashi T, Hirata K. Left Lateral Sectionectomy Performed Under Minimal Open Access after the Completion of Hand-Assisted Laparoscopic Mobilization. J Liver 2:141, 2014. (査読有)
- 11 Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nishidate T, Ishii M, Tatsumi H, Kimura Y, Furuhashi T, Hirata K. Highest intraoperative lactate level could predict postoperative infectious complications after hepatectomy, reflecting the Pringle maneuver especially in chronic liver disease. J Hepatobiliary Pancreat Sci 21:489-498, 2014. (査読有)
- 12 Ishii M, Mizuguchi T, Harada K, Ota S, Meguro M, Ueki T, Nishidate T, Okita K, Hirata K. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications

and a new universal classification and grading system. *World J Hepatol* 27;6:745-751, 2014. (査読有)

- 13 Ishii M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Nishidate T, Okita K, Kimura Y, Hui TT, Hirata K. Propensity score analysis demonstrated the prognostic advantage of anatomical liver resection in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 20:3335-3342, 2014. (査読有)
- 14 Kikkawa Y, Miwa T, Tanimizu N, Kadoya Y, Ogawa T, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T. Soluble Lutheran/basal cell adhesion molecule is detectable in plasma of hepatocellular carcinoma patients and modulates cellular interaction with laminin-511 in vitro. *Exp Cell Res* 328:197-206, 2014. (査読有)
- 15 Harada K, Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Sasaki S, Miyanishi K, Hatakenaka M, Shinomura Y, Kato J, and Hirata K. Prediction of postoperative liver failure and evaluation of modified criteria for liver resection with computed volume analysis. *Hepatogastroenterology* 2014 (in press). (査読有)
- 16 Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Okita K, Nishidate T, Furuhashi T, Hui TT, Hirata K. Saline injection method for facilitating the liver hanging maneuver during hepatectomy for a large right liver tumor. *J Am Col Surg* 219:e11-14, 2014. (査読有)

〔学会発表〕(計 6 件)

- 1 Mizuguchi T, Meguro M, Okita K, Nishidate T, Ueki T, Akizuki E, Imamura M, Kutomi G, Kimura Y, Takemasa I. An extracorporeal hepatic inflow control for pure laparoscopic liver resection can extend an indication of liver resection. SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) 2016 Surgical Spring Week. Poster: Hynes Veterans Memorial Convention Center, Boston, MA, USA, 2016, 3月16日～19日
- 2 Mizuguchi T, Meguro M, Kawamoto M, Ota S, Okita K, Nishidate T, Imamura M, Nobuoka T, Ito T, Kimura Y, Takemasa I. Severe surgical complications after hepatectomy during the last decade.

(International Workshop) 第28回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 大阪国際会議場大阪府大阪市, 2016, 6月2日～4日.

- 3 水口 徹, 目黒 誠, 今村将史, 及能大輔, 山口洋志, 河野 剛, 沖田憲司, 西館敏彦, 木村康利, 竹政伊知朗. 肝離断に関する現時点で考えられる理想の方法と工夫 (ビデオシンポジウム) 第78回 日本臨床外科学会総会. グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール, 東京都港区. 2016, 11月24日～26日.
- 4 Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto K, Ota S, Ishii M, Nishidate T, Okita K, Kimura Y, Hirata K. Clinical comparison of laparoscopic and open liver resection after propensity matching selection. 10th Annual Academic Surgical Congress, Full oral presentation. Encore Hotel, Las Vegas, NV, USA. 2015, 2月3日～5日
- 5 Harada K, Honma S, Chiba A, Oohashi Y, Imai T, Hatakenaka M, Mizuguchi T, Hirata K. Optimal Imaging Method of Preoperative 3DCT for Malignant Liver Tumors. 100th Radiological Society of North America 2014. McCormick Place, Chicago, IL, USA. 2014, 11月30日～12月5日
- 6 Mizuguchi T, Hirata K, Meguro M, Ishii M, Okita K, Nishidate T, Ueki T, Ota S, Nobuoka T, Kimura Y, Kawamoto M. A novel technique of aqua-hanging maneuver method for large right liver tumors. The Scientific Meeting of the Japan-Hungary-Poland Surgical Society Triangle Symposium 2014, Full Oral presentation. Keio University, Tokyo, Japan. 2014, 10月17日～19日

〔図書〕(計 1 件)

- 1 Mizuguchi T, Mitaka T, Hirata K. Role of Branched Chain Amino Acids in Cellular and Organ Damage: The prognostic significance of the preoperative branched chain amino acid to tyrosine ratio. In Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, eds. *The branched chain amino acids in health and disease*. London, Springer, 2015, p65-77

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 小型肝細胞の継代培養法

発明者：三高俊広、石井雅之、市戸義久、谷水直樹、水口 徹、平田公一
権利者：北海道公立大学法人 札幌医科大学
種類：特願
番号：2016-16210 号
出願年月日：2016 年 1 月 29 日
国内外の別： 国内

取得状況（計 2 件）

名称：結紮具および結紮方法
発明者：水口 徹、平田公一、川本雅樹、目黒 誠
権利者：北海道公立大学法人 札幌医科大学
種類：特願 2012-537730 号
番号：5788893 号
取得年月日：2015 年 8 月 7 日
国内外の別： 国内

名称：LIGATOR AND LIGATION METHOD
発明者：Mizuguchi T、Hirata K、Kawamoto M、Meguro M.
権利者：Sapporo Medical University
種類：13/878,50
番号：US 9,393,020 B2
取得年月日：2016 年 7 月 19 日
国内外の別： 米国

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水口 徹(MIZUGUCHI TORU)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号：30347174

(2) 研究分担者

谷水直樹(TANIMIZU NAOKI)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00333386

平田 公一(HIRATA KOICHI)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：50136959

三高 俊広(MITAKA TOSHIHIRO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：50231618

石井雅之(ISHII MASAYUKI)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：50643201

市戸義久(ICHINOHE NORIHISA)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：80452978

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者