

平成30年6月13日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04666

研究課題名(和文) 免疫抑制薬の副作用に着目した慢性移植腎症の分子機構解明と非侵襲マーカーの探索

研究課題名(英文) Clarification of molecular mechanisms of chronic allograft nephropathy focusing on adverse reaction of immunosuppressive drugs, and survey of noninvasive markers

研究代表者

増田 智先 (Masuda, Satohiro)

九州大学・大学病院・教授

研究者番号：90303825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,230,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓移植後の慢性移植腎症(CAN)は、高度な線維化を伴う慢性腎臓病様の機能障害をもたらす。腎臓移植治療におけるCAN克服を目指し、移植腎組織の線維化進展につながる尿中バイオマーカーの探索を行った。腎移植患者73名より尿並びに血液検体の回収を終え、尿中バイオマーカー候補タンパク質並びに免疫抑制薬の血中濃度推移、臨床経過との関連性について解析を進め、尿中のNGAL、MCP-1、LC3と術後3ヶ月以後に見出される急性拒絶反応や尿細管炎を主とする組織障害との関連性が示された。従って、腎移植後のCNIによる腎障害発症を早期予測するための指標として尿中のNGALやMCP-1、LC3の有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：Chronic allograft nephropathy (CAN) after kidney transplantation results in dysfunction like chronic kidney disease with advanced fibrosis. In order to overcome CAN in kidney transplantation therapy, urinary biomarkers leading to fibrosis of transplanted kidney tissue were examined. By use of urine and blood samples from 73 patients after renal transplantation, and analyzed the relationship between urinary biomarker candidate protein and clinical course and analyzed with tissue damage mainly including acute rejection and tubularitis found after 3 months postoperative course were shown. As a result, the urinary NGAL, MCP-1 and LC3 were shown as a useful index for early prediction of CNI-induced renal impairment after renal transplantation.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：臨床薬学 免疫抑制薬 副作用 移植 バイオマーカー 安全性バイオマーカー 非侵襲

1. 研究開始当初の背景

本邦における腎臓移植治療の成績は諸外国に比べて極めて高く、術後5年間の生着率は90%を超える(腎臓移植臨床登録集計報告(2014)-2013年実施例の集計報告と追跡調査結果-日本移植学会/日本臨床腎移植学会、移植(2014)49:240-260)。研究代表者の所属する機関では、単診療科として国内最多の移植術件数(101件、平成25年)を担当し、末期腎不全患者の治療に貢献している。このような治療実績の進歩には、シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬(Calcineurin Inhibitor, CNI)の免疫抑制薬としての臨床応用と、血中濃度モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)に基づく綿密な用量調節が功を奏したことは自明の理である。

一方、腎臓移植患者の過半数は術後1~2年を境に慢性移植腎症(Chronic Allograft Nephropathy, CAN)とよばれる移植腎組織の高度線維化を伴う慢性腎臓病様の機能障害に陥るため、移植腎の生着は維持されるものの、機能低下による血液透析への再導入が問題とされている。CANの要因として、生化学データに反映されない軽微な拒絶反応(Subclinical Rejection)の遷延とCNIの副作用である腎毒性の蓄積が疑われるが、分子機構は未解明である(Yilmaz S, Chronic allograft nephropathy (chronic allograft damage): can it be avoided?, *Curr Transpl Rep* (2014) 1: 91-99)。

腎臓移植治療を含め、心臓、肝臓や肺などの臓器移植治療においては、非自己である移植片に対する免疫反応を調節(抑制)し、生着を目指すことが術後管理の中心となる。様々な作用機序を有する薬物を「免疫抑制薬」として用いることによって、新たに移植された臓器の機能を期待し、予後の改善をもたらされる。一方、免疫抑制薬として用いられる薬物の内、CNIやミコフェノール酸の容量調節は困難を極めるため、高頻度のモニタリングに基づく用量の微調節が欠かせない。これら免疫抑制薬の薬物動態学的な個人差の克服を念頭とした研究が数多くなされており、研究代表者らを含め数多くの研究グループが関わってきている。この中で、経口投与されたタクロリムスの吸収障壁として小腸上皮細胞に発現するP-糖タンパク質(MDR1/ABCB1)が重要な役割を担うこと、小腸移植術後並びに肝移植術直後のタクロリムス経口用量の指標として小腸粘膜に発現するMDR1 mRNA発現量が有用な指標となることが示されている。

肝臓移植患者では、肝移植術時の小腸粘膜に発現するMDR1 mRNAレベルの個人差が初期用量の調節に反映できるだけでなく、免疫抑制療法導入の成否に繋がり、最終的には術後1年間の予後にも影響を及ぼすことが示されている。

CNIであるシクロスポリンとタクロリム

スはいずれもチトクロム P450 (CYP) 3A4 および CYP3A5 による代謝反応を経て無効化されることが知られる。中でもタクロリムスの代謝反応に及ぼす CYP3A5 の寄与が高いことが明らかとされている。すなわち、CYP3A5 mRNA の成熟化過程において切断されるイントロン-エキソン接合部の多型は、スプライシングエラーを引き起こし、成熟 CYP3A5 タンパク質の産生を妨げる。この遺伝子多型は、欧米白人(コーカサス人種)に顕著であり、アフリカ系民族ではあまり見られない。また、日本人を含むアジア人種においては約40%が欠損ホモであることが示されている。

肝臓移植治療では、CYP3A4、CYP3A5 が発現する肝臓そのものが移植されること、ほとんどの場合が生体部分肝移植であることから、特に成人症例では十分な大きさの移植片を確保することが困難なことなどが要因として考えられるが、移植肝よりも患者自身(小腸)の遺伝子多型の影響が強いことが見出されている。心臓や腎臓移植治療では、肝臓と小腸の遺伝子多型はいずれも患者自身のものに反映することから、臨床症例における肝臓と小腸の寄与を定量的に評価することが困難であるものの、肝臓移植患者を対象とした研究結果を参考に、経口投与直後の小腸粘膜における代謝反応、すなわち吸収過程の重要性が推察される。従って、併用薬のタクロリムス血中濃度に及ぼす影響は、吸収過程における相互作用が強く反映すると考えられる。

これらの背景から、腎臓移植術後に用いられる薬物の選択を慎重に行い、術後経過に伴って発症するCANの早期検出に基づく的確な対処法の開発によって移植腎の長期生着をもたらすことが期待される。

2. 研究の目的

腎臓移植術後のCANの要因として、生化学データに反映されない軽微な拒絶反応(Subclinical Rejection)の遷延とCNIの副作用である腎毒性の蓄積が疑われるが、分子機構は未解明である。そこで、腎臓移植治療におけるCAN克服の手がかりとして、尿中に検出される微量タンパク質が、移植腎組織における薬剤性腎毒性の遷延と障害の蓄積、組織線維化の進展を反映するマーカーになると仮説を立てて系統的な解析を実施し、腎移植後CANの要因解明とその対策の開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 被験者

九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会より「臨床で有用性の高い薬剤性腎障害バイオマーカーの探索に関する研究(許可番号588)」を得た上で腎臓移植予定の患者より同意を取得した。

2015年10月から2017年12月の期間におい

て73名の患者から同意を得、述べ942検体の尿試料を回収することができた。なお、患者からの同意取得に際しては、病棟担当薬剤師または主治医からの十分な説明の後、一旦持ち帰り、次回来院時に記名押印した同意書の提出を求めた。

血液サンプルについては、腎移植後の免疫抑制薬血中濃度測定用に採血されたサンプルの余剰分を用いることとした。また、尿検体については、術後3、6、9、12ヶ月目に採取される移植腎の生検組織の採取時に外来エリアにおいて患者自身が採取し、担当看護師が決められた場所に保管、担当薬剤師が搬送するという流れとした。なお、早朝第一尿には夜間を通じて膀胱に蓄積した尿が、漏出した酵素によって分解等の影響を受けるため、採取する尿は早朝第一尿以外の随意尿とした。

(2)尿中バイオマーカーの測定

尿中バイオマーカーの候補分子として、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)、Liver type-Fatty Acid Binding Protein (L-FABP)およびMicrotubule-associated protein light chain 3 (LC3)を対象とした。尿中のNGAL、MCP-1、L-FABPおよびLC3の測定については、市販のELISAキットを用いて実施した。まず、96wellプレートに捕捉用抗体を100 μ L/well添加し、プレートをシールで覆い、25 \times 14時間以上反応させた。その後、0.05% Tween 20 in PBS (PBS-T) 300 μ L/wellで3回洗浄後、1% BSA 100 μ L/wellを用いて25 \times 14で1時間インキュベートした。0.05% PBS-T 300 μ L/wellで3回洗浄した後、濃度未知の尿試料を100 μ L/wellを添加した。既知濃度の種々ペプチドの標品を用いた標準曲線は8ポイントで作成し、100 μ L/wellで添加後、25 \times 14で2時間インキュベートした。0.05% PBS-T 300 μ L/wellで3回洗浄した後、ビオチン標識LC3抗体100 μ lを各ウェルに添加し、25 \times 14で2時間インキュベートした。0.05% PBS-T 300 μ L/wellで3回洗浄した後、Streptavidin-HRP (R&D Systems)を1% BSAで希釈後100 μ L/wellを添加し、遮光下で25 \times 20分インキュベートした。0.05% PBS-T 300 μ L/wellで3回洗浄した後、TMB液(R&D Systems)100 μ L/wellを添加し、遮光下で25 \times 20分インキュベートした。2N H₂SO₄ 50 μ Lを各wellに添加後、プレートを軽く叩き、試薬を十分に混合し、吸光度計(450 nm, 570 nm)を用いて測定した。

(3) *in vitro*免疫抑制薬の薬効評価系の構築

免疫抑制薬の効果発現を評価するための基本実験系としてNatural Killer (NK)細胞を用いた細胞障害性実験の評価系確立を行った。ヒトNK細胞株として用いられるKHYG

細胞を用い、標的細胞としてヒト慢性骨髄性白血病細胞の株細胞であるK562を選択した。K562細胞とKHYG細胞の数を最適な混合比率となるように試行錯誤し、K562の見かけの増殖活性が抑制され、細胞死が確認できる培養条件の確立を目指した。

すなわち、一定数のK562細胞にKHYG細胞を混入すると、障害性NK細胞の活性によりK562は増殖できなくなる。この実験系にNK細胞の活性を抑制しうる薬物を添加することで免疫抑制能を評価できる。一般にCNIはヘルパーT細胞の増殖活性を抑制することによる、細胞性免疫の抑制効果を期待して投与される。一方、活性本体である、カルシニューリンの脱リン酸化活性抑制効果のみではタクロリムスの免疫抑制活性を評価できないことはすでに報告されている。したがって、本研究では、NK細胞に対する影響についても調べることにした。

4. 研究成果

(1)生体腎移植患者尿を用いたCAN検出のための新しい尿中バイオマーカーの探索

腎移植直後より収集した尿検体に加え、退院後定期的な診療の際に採取される生検採取直前の尿を用いて4つの候補バイオマーカーを中心に検討を進めた。シスプラチン、バンコマイシンなどの近位尿細管上皮細胞のネクロシスを誘発する薬物とは異なり、移植医療という継続的な免疫反応を受け続けること、タクロリムスという腎に対する毒性を示す免疫抑制薬を使用せざるを得ないことから、移植腎の受ける有害反応は複雑である。尿細管上皮細胞由来の分子だけでは正確な検出に難があると予想されたが、現在再現性があるとされている尿中バイオマーカーを中心に検討を進めた。

本研究において、研究対象とした73名の腎移植患者のうち、観察期間中に急性拒絶反応を発現した症例はわずか11名であった。特に、定期的な病理検査において尿細管の炎症を呈した患者数は軽度を含めて22例であった。これらの結果を参考に尿中バイオマーカーの漏出量を比較した結果、NGAL、MCP-1、LC3については急性拒絶反応と診断された患者群において有意に高い結果を得た。一方、L-FABPについては統計的有意差は見られなかった。今回の検討では腎移植術後3、6、9ヶ月のプロトコルに沿って採取した生検組織を用いた病理検査の結果を指標として、生検採取日に採尿したものを用いている。生検採取時に移植腎の状態がどのようであったかなど研究の限界があり、コントロール困難な状況であった。病理検査レベルで急性拒絶反応が診断される状態は、十分に反応が進んだ結果を示すものであり、組織の状態を非侵襲的に反映しうる非侵襲バイオマーカーとしての応用が期待される。

タクロリムスの目標血中濃度は、TDM標準化ガイドラインなどを参考に、術後経過日数

に従った目標血中濃度に設定することが推奨されているが、患者ごとに目標となる血中濃度は実臨床において異なる場合が多い。ある患者では低濃度でも十分な日常生活を送ることができるのに対し、一部の患者では十分な濃度（10 ng/mL 以上）を確保しなければ速やかに急性拒絶反応を発症する症例も存在する。主たる薬効としての免疫抑制活性についての個人差（目標血中濃度の個人差）が存在するように、副作用として薬物に対する感受性の個人差がある場合、早期に検出した上で退院後の目標血中濃度域を始めとする術後管理計画に反映すべき重要なものである。今回得られた成果から、一般的な尿中バイオマーカーを調べることにより拒絶反応の疑いを検出することが可能である。従って、実際に生検採取に基づく病理検査を実施することを要する患者は、半数以下に抑えることが可能となる。しかしながら、診察日が subclinical な拒絶反応の状態（拒絶反応が開始して間もない程度）においては、尿中バイオマーカーの検出力は不十分であることから、2 種類以上の分子を調べるのが有用であると考えられた。

今回調べた NGAL、MCP-1、LC3、L-FABP は、それぞれ尿細管全域の上皮細胞、近位尿細管上皮細胞、尿細管全域の上皮細胞など、近位尿細管上皮細胞のように由来となる細胞が異なるため、障害の起点となった細胞から、二次的、三次的に伝播し、最終的に腎組織全域全体が一定の障害を受ける状態になるため、調べたバイオマーカー全ての値が上昇したと考えられる。しかしながら、薬物の投与または外科的処置を行ってから頻繁にモニターする場合、どの細胞が最も強く障害を受けているかを反映しうる非侵襲バイオマーカーと考えられる。これらの結果に基づいて、経時的な腎組織の変化を念頭ににしたバイオマーカーの評価系を作成することが正確な診断に貢献しうると考えられた。

(2) NK 細胞を用いた免疫反応評価系の確立

KHYG 細胞と K562 細胞の存在比を 20 倍以上とした場合に、細胞障害性を評価するための実験系を構築した。フローサイトメトリー並びに annexin IV を用いたアポトーシス検出に基づく評価によって細胞障害活性が確認された。この条件に、KHYG 細胞に特異的な抑制抗原の部分ペプチドを加えた場合に K562 細胞に対する攻撃性は回避された。今後は個々の免疫抑制薬を用いた検討を重ねることによって、ヘルパー T 細胞以外の免疫担当細胞に及ぼす影響を調べることが可能になり、作用機序の詳細が分子的に明らかになると期待される。

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 23 件、全て査読有り）

Yamamoto S, Ushio S, Egashira N, Masuda S

（外6名、10番目）: Excessive spinal glutamate transmission is involved in oxaliplatin-induced mechanical allodynia: a possibility for riluzole as a prophylactic drug. *Sci Rep*, 7 (1): 9661 (2017)

doi:10.1038/s41598-017-08891-1.

Yamada T, Kubota T, Hara T & Masuda S (外7名、11番目) : Evaluation of Teicoplanin

Trough Values After the Recommended Loading Dose in Children With Associated Safety Analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 36 (4): 398-400 (2017)

doi:10.1097/inf.0000000000001456.

Suetsugu K, Ikesue H, Miyamoto T, Akashi K & Masuda S (外7名、12番目) : Analysis of the

variable factors influencing tacrolimus blood concentration during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 105 (3): 361-368 (2017)

doi:10.1007/s12185-016-2135-7.

Murata K, Motomura Y, Masuda S (外16名、14番目) : Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signalling pathway in a murine model of Kawasaki

disease. *Clin Exp Immunol*, 190 (1): 54-67 (2017) doi:10.1111/cei.13002.

Yoshimatsu H, Yonezawa A, Yamanishi K,

Yao Y, Sugano K, Nakagawa S, Imai S,

Omura T, Nakagawa T, Yano I, Masuda S,

Inui K & Matsubara K: Disruption of Slc52a3 gene causes neonatal lethality with riboflavin deficiency in mice. *Sci Rep*, 6): 27557 (2016) doi:10.1038/srep27557.

Yamada T, Ueda M, Egashira N, Zukeyama N,

Kuwahara J & Masuda S: Involvement of intracellular cAMP in epirubicin-induced

vascular endothelial cell injury. *J Pharmacol Sci*, 130 (1): 33-37 (2016)

doi:10.1016/j.jpshs.2015.12.010.

Yahata H, Masuda S (外12名、13番目) : Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol*, 21 (3): 491-497 (2016)

doi:10.1007/s10147-015-0928-y.

Watanabe H, Nishibatake Y, Hata K, Makihara Y, Nakanishi Y & Masuda S: Elevated Prothrombin Time/International Normalized Ratio after Concomitant Administration of Erlotinib in Patients Receiving Warfarin: A Report on Two Cases. *Ann Clin Case Rep*, 09 Dec, 2016): (2016)

doi:http://anncaserep.com/pdfs_folder/accr-v1-id1210.pdf.

Tanaka S, Chen-Yoshikawa TF, Kajiwarra M, Masuda S (外8名、11番目) : Protective Effects of Imatinib on Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Lung. *Ann Thorac Surg*, 102 (5): 1717-1724 (2016)

doi:10.1016/j.athoracsur.2016.05.037.

Tanaka A, Yano I, Shinsako K, Sato E, Fukudo M, Masuda S, Yamasaki T, Kamba T, Ogawa O & Matsubara K: Population Pharmacokinetics of Everolimus in Relation to Clinical Outcomes in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Ther Drug Monit*, 38 (6): 663-669 (2016)

doi:10.1097/ftd.0000000000000344.

Shipkova M, Hesselink DA, Masuda S (外18名、13番目) : Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug*

Monit, 38 (2): 143-169 (2016)

doi:10.1097/ftd.0000000000000260.

Onoue H, Masuda S (外8名、8番目) : Significant effect of age on docetaxel pharmacokinetics in Japanese female breast cancer patients by using the population modeling approach. *Eur J Clin Pharmacol*, 72 (6): 703-710 (2016)

doi:10.1007/s00228-016-2031-3.

Miura M, Masuda S, Egawa H, Yuzawa K & Matsubara K: Inter-laboratory Variability of Current Immunoassay Methods for Tacrolimus Among Japanese Hospitals. *Biol Pharm Bull*, 39 (8): 1331-1337 (2016)

doi:10.1248/bpb.b16-00249.

Kamei H, Masuda S, (外5名、2番目) : Association of interleukin4 gene polymorphisms of recipients and donors with acute rejection following living donor liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 40 (2): 179-185 (2016)

doi:10.1016/j.clinre.2015.06.019.

Kajiwarra M & Masuda S: Role of mTOR Inhibitors in Kidney Disease. *Int J Mol Sci*, 17 (6): E975 (2016)

doi:10.3390/ijms17060975.

Kajiwarra M, Ban T, Matsubara K, Nakanishi Y & Masuda S: Urinary Dopamine as a Potential Index of the Transport Activity of Multidrug and Toxin Extrusion in the Kidney. *Int J Mol Sci*, 17 (8): E1228 (2016)

doi:10.3390/ijms17081228.

Shinke H, Masuda S (外9名、2番目) : Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 76 (5): 989-996 (2015) doi:10.1007/s00280-015-2880-y.

Nakano K, Masuda S (外11名、9番目) :

Association of decreased mRNA expression of multidrug and toxin extrusion protein 1 in peripheral blood cells with the development of flutamide-induced liver injury. *Cancer*

Chemother Pharmacol, 75 (6): 1191-1197 (2015) doi:10.1007/s00280-015-2743-6.

Nakagawa S, Nishihara K, Masuda S (外11名、14番目) : Molecular Markers of

Tubulointerstitial Fibrosis and Tubular Cell Damage in Patients with Chronic Kidney

Disease. *PLoS One*, 10 (8): e0136994 (2015) doi:10.1371/journal.pone.0136994.

Kuwahara J, Yamada T, Egashira N, Ueda M, Zukeyama N, Ushio S & Masuda S:

Comparison of the Anti-tumor Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as Well as Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Biol Pharm Bull*, 38 (9): 1410-1414 (2015)

doi:10.1248/bpb.b15-00128.

- ⑳ Kawanishi M, Masuda S (外7名、6番目) : Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients. *Biomed Chromatogr*, 29 (9): 1309-1316 (2015) doi:10.1002/bmc.3423.

- ㉑ Ikesue H, Watanabe H, Masuda S (外11名、14番目) : Risk Factors for Predicting Severe Neutropenia Induced by Pemetrexed Plus Carboplatin Therapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Biol Pharm Bull*, 38 (8): 1192-1198 (2015) doi:10.1248/bpb.b15-00162.

- ㉒ Hashi S, Yano I, Shibata M, Masuda S, Kinoshita M, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R & Matsubara K: Effect of CYP2C19 polymorphisms on the clinical outcome of low-dose clobazam therapy in

Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin*

Pharmacol, 71 (1): 51-58 (2015)

doi:10.1007/s00228-014-1773-z.

〔学会発表〕(計 5件)

S Masuda, Role of OCT2/MATEs interplay in drug-induced nephrotoxicity, BioMedical Transporters Conference 2015 (2015年8月13日、スイス・ルガーノ市、招聘講演)

S Masuda, Urinary biomarker for drug-induced nephrotoxicity, Predictive Safety Testing Consortium (PSTC) Japan Safety Biomarker Conference(2017年2月、横浜市、招聘講演)

S Masuda, The standardization guideline and quality control surveillance in TDM of immunosuppressants in Japan, 2016 IATDMCT (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology) Regional Meeting, (2016年8月、中国広州市、教育講演)

増田智先ら、がん薬物治療における腎障害の尿中バイオマーカー(Urinary biomarkers of acute kidney injury in anti-cancer drug treatment) 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会(2016年07月、神戸市、招聘講演)

S Masuda, Guidelines on therapeutic drug monitoring of immuno-suppressive drugs used in organ transplantation, 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (ICTDMCT) Post Congress Symposium (2017年9月、京都市、招聘講演)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕無し

〔その他〕無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増田 智先 (MASUDA, Satohiro)
九州大学・大学病院・教授
研究者番号: 90303825

(2) 研究分担者

北田 秀久 (KITADA, Hidehisa)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 0403958

(異動のため平成28年度より連携研究者)

(3) 連携研究者

矢野 貴久 (YANO Takahisa)
九州大学・大学病院・薬剤主任
研究者番号: 90532846

(4) 研究協力者

梶原 望渡 (KAJIWARA, Moto)
田島 壮一郎 (TAJIMA, Soichiro)
山本 奈々絵 (YAMAMOTO, Nanae)