

令和元年5月17日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09747

研究課題名(和文) 糖尿病大血管症の非侵襲・簡便なリスク層別化システムの構築と効果的な予防法の探索

研究課題名(英文) Development of non-invasive risk prediction system for the prevention of diabetic macroangiopathy

研究代表者

片上 直人 (KATAKAMI, NAOTO)

大阪大学・医学系研究科・寄付講座講師

研究者番号：10403049

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)：糖尿病患者の経年的な観察を通じて作成された複数のデータベースを用い、心血管疾患およびその危険因子と各種の非侵襲血管機能/画像検査で得られる血管障害関連指標との関連を検討した。その結果、古典的危険因子で調整後も、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(intima-media thickness; IMT)、組織性状指標(GSM)は心血管疾患新規発症の独立した予測因子であること、頸動脈エコー検査の施行は心血管疾患ハイリスク群の検出能向上に寄与すること等を明らかにした。また、皮膚・皮下の血管壁に累積されたAGEs量の非侵襲的評価が糖尿病大血管症のリスク評価に有用である可能性等を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病大血管症は、糖尿病患者における主たる死亡原因であると同時にQOLを損なう原因としても重要であり、その予防・進展阻止は急務である。本研究は、糖尿病大血管症およびその危険因子と各種の非侵襲血管機能/画像検査で得られる血管障害関連指標との関連を明らかにし、これらを活用した安全・簡便・経済的な糖尿病大血管症ハイリスク群診断システムを提案したものである。本研究成果を日常診療で活用することにより、糖尿病大血管症の予防・進展阻止の効率化が期待され、健康寿命の延伸、医療費の低減など、医療経済上のみならず、社会生活上きわめてその意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：It remains unclear whether measures used in carotid ultrasonography such as the intima-media thickness (IMT) and ultrasonic tissue characterization of the carotid using the gray-scale median (GSM) can add prognostic information beyond conventional cardiovascular risk markers in patients with diabetes. Based on a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies including a total of 3263 patients with diabetes, we found addition of carotid ultrasonography measures to conventional risk factors significantly improved stratification of patients by cardiovascular risk. Notably, increment of carotid IMT and GSM during the observation period were also prognostic factors for CVD even after adjusting for the baseline value of the respective measure.

研究分野：代謝内分泌疾患

キーワード：糖尿病大血管症 糖尿病 心血管疾患 頸動脈エコー AGE

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者では心血管疾患の発症リスクが極めて高く、心血管疾患は糖尿病患者の死因、**QOL** 低下の原因として重要である。このため、従来、糖尿病患者は心血管疾患ハイリスク群と位置付けられ、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙等のいわゆる“古典的危険因子”の合併の有無に基づいたリスク層別化とこれらの危険因子に対する強力な介入が推奨されてきた。ところが、糖尿病患者を対象とした場合、これら古典的危険因子の評価をベースに作成されたリスクスコアの心血管疾患発症予測能は決して高くない [Simmons RK, et al. *Diabetes Care* 2009][van Dieren S, et al. *Diabetologia* 2011]。一方、冠動脈造影検査や CT 等は、心血管疾患ハイリスク群の検出能は高いが、侵襲性、簡便性、経済性の点で課題がある。

従って、心血管疾患ハイリスク群を安全・簡便・低コストでスクリーニングするためのシステムを構築することは、糖尿病患者の予後を改善する上で重要な臨床課題の1つである。

### (1) 非侵襲血管機能/画像検査を活用した糖尿病大血管症ハイリスク群スクリーニングシステムの構築

近年、動脈硬化危険因子の集積から心血管疾患発症に至る過程の時間的・病態の中間に位置する血管障害を非侵襲的に評価できる種々の画像・生理学的検査の臨床応用が試みられている。

たとえば、頸動脈エコー検査は、動脈硬化病変の視覚的かつ定量的な評価、血流や血管弾性の評価に利用され、非侵襲的、簡便、低コストで施行できる。我々は、従来、頸動脈エコー検査、特に頸動脈内中膜複合体肥厚度(intima-media thickness of carotid artery; **IMT**)に着目して研究を進めてきた。その結果、頸動脈 **IMT** が糖尿病患者における心血管疾患発症の強力な予測因子であること、古典的危険因子に加えて **IMT** を評価することで心血管疾患ハイリスク群の検出能が著明に向上すること等を明らかにしてきた[Kasami R, Katakami N, et al. *Diabetes Care* 2011][Irie Y, Katakami N, et al. *Atherosclerosis* 2012, *Diabetes Care* 2013][Katakami N, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2014]。また、**IBS (Integrated Backscatter)** 法、**GSM (gray scale median)** 法による頸動脈ブラーク超音波組織性状の定量的評価を世界に先駆けて臨床導入し、同法が心血管疾患ハイリスク群の抽出に有用であることを示唆する成績を得ている [Katakami N, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2004, *Diabetes Care* 2012][Irie Y, Katakami N, et al. *Atherosclerosis* 2013]。

また、高血糖下における **AGE (advanced glycation endproducts)** の産生亢進と蓄積は糖尿病性血管障害の発症・進展において重要な役割を担っている。一方、近年、皮膚・皮下の血管壁に累積された **AGEs** 量を **skin autofluorescence (skin AF)** 値として非侵襲的に推定できる **AGE reader®** が開発され、同検査機器の糖尿病診療における有用性も期待されている。

しかし、頸動脈エコー検査や **AGE reader®** 等の画像・生理学的検査を、日常診療で効果的に活用するために必要な情報(各検査の心血管疾患リスク層別化能、カットオフ値、検査値の経年変化が心血管疾患の代替指標となりうるか、優先的に検査対象とする集団、等)は十分に明らかになっておらず、実地医家がこれらの検査を日常診療へ導入する際の障壁になっている。

### (2) 日本人 1 型糖尿病患者における大血管症危険因子の解明と予防法の開発

1 型糖尿病は、その成因や発症年齢、発症頻度、治療方法等において、2 型糖尿病とは本質的に異なる。かつては 1 型糖尿病患者の主な死因は急性合併症と糖尿病腎症であったが、近年のインスリン治療の目覚ましい進歩の結果、現在では心血管疾患が死因・**QOL** を損なう原因として重要になってきている。血管の動脈硬化性変化は幼児期から始まり、動脈硬化に対する介入は早期に行うほど有効であるため、1 型糖尿病においても、動脈硬化を早期に診断し、有効な介入を行うことは極めて重要な課題である。

しかし、1 型糖尿病は比較的稀な疾患であることから、合併症進展の危険因子等については不明な点が多い。殊に本邦では 1 型糖尿病の年間発症頻度が低く、日本人 1 型糖尿病患者を対象に糖尿病合併症の進展速度やその危険因子について検討した成績は極めて少ない。また、1 型糖尿病患者に合併した動脈硬化性疾患に関する知見はほとんどが欧米人を対象にした研究から得られたものであり、遺伝的背景、生活習慣、医療システムが異なる欧米での検討結果がそのまま日本人に当てはまらない可能性がある。従って、日本人 1 型糖尿病患者における心血管疾患の危険因子を詳らかにし、最も有効な予防法を探索することは、1 型糖尿病患者の予後改善に大きく寄与するものと期待される。

### (3) DPP4 阻害薬が頸動脈組織性状に及ぼす影響の評価

急性冠症候群やアテローム血栓性脳梗塞といったアテローム血栓症の発症には、粥種やプラーク内出血等のいわゆる“不安定プラーク”の破綻が重要な役割を担う。一方、頸動脈の不安定プラークは低輝度を呈することが知られている。また、我々は、頸動脈に低輝度プラークを有すると心血管疾患発症リスクが高く、頸動脈壁の超音波組織性状は心血管疾患発症リスク層別化に有用であること、頸動脈壁の超音波組織性状の規定因子として脂質異常症があり、スタチン投与により改善が認められることを明らかにしている [Katakami N, et al. *Atherosclerosis* 2005 他]。さらに、最近、**DPP4** 阻害薬の投与により頸動脈プラークが退縮することもランダム化比較試験により明らかにした [Mita T, Katakami N, et al. *Diabetes Care* 2016]。しかし、**DPP4** 阻害薬の投与が頸動脈組織性状に及ぼす影響については未だ明らかにな

っていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、頸動脈エコー検査や AGE reader®の画像検査・生理学的検査の心血管リスク層別化能、カットオフ値等を明らかにし、各検査を効果的に活用するためのシステムを構築する。また、本邦ではほとんど実態が把握されていない1型糖尿病の大血管症の危険因子を解明する。さらに、**DPP4** 阻害薬の投与が頸動脈組織性状に及ぼす影響について明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 非侵襲血管機能/画像検査を活用した糖尿病大血管症ハイリスク群スクリーニングシステムの構築

#### 頸動脈エコー検査の有用性の検討

糖尿病患者を経時的に追跡した5つの臨床研究から統合データベースを作成し、**3263**例(男性**65.5%**、年齢**60.9±9.9**歳、観察期間中の総心血管イベント数**488**件)を対象に、頸動脈エコー関連指標(総頸動脈における**IMT**の平均値;**meanIMT**、総頸動脈における**IMT**の最大値;**maxIMTCCA**、頸動脈全領域における**IMT**の最大値;**maxIMT**、総頸動脈における**GSM**の平均値;**meanGSM**、プラーク病変の**GSM**値;**plGSM**)と観察期間中における**CVD**発症との関連を統計学的に評価した。

#### AGE reader®の有用性の検討

**20**歳から**80**歳までの1型糖尿病患者**105**名(年齢**37.4±12.4**歳、罹病期間**21.9±9.2**年、**HbA1c 7.7±1.4%**)及び健常人**23**名(年齢**34.7±6.2**歳)を対象に、**Skin AF**値を測定し、早期動脈硬化の指標である頸動脈**IMT**、足関節上腕血圧比(**ankle-brachial pressure index; ABI**)、脈波伝播速度(**pulse wave velocity; PWV**)との関連を検討した。

### (2) 日本人1型糖尿病患者における大血管症危険因子の解明と予防法の開発

本検討では、**2001**年～大阪大学医学部附属病院および大阪警察病院で行われてきた若年発症1型糖尿病健診に参加した1型糖尿病患者の中から、動脈硬化指標(頸動脈**IMT**、**PWV**、**ABI**)を評価し得た**93**名を対象に、種々のパラメータとの関連を統計学的に解析した。

### (3) DPP4 阻害薬が頸動脈組織性状に及ぼす影響の評価

#### SPEAD-A GSM 解析

心血管疾患の既往のないインスリン非投与の2型糖尿病患者に対する**DPP4**阻害薬アログリプチンの投与が**104**週間の観察期間中における頸動脈**IMT**の経年変化に及ぼす影響を評価することを主目的としたランダム化比較試験である「アログリプチンによる糖尿病大血管症の進展抑制効果の検討(**SPEAD-A**試験)」で収集した画像データ(アログリプチン投与群**161**例、**DPP4**阻害薬非投与群**161**例)を新たに解析して、**DPP4**阻害薬アログリプチンの投与が頸動脈組織性状に及ぼす影響を、定量的指標である**GSM**の変化を用いて評価する。

#### SPIKE GSM 解析

心血管疾患の既往のないインスリン療法中の2型糖尿病患者に対する**DPP4**阻害薬シタグリプチンの投与が**104**週間の観察期間中における頸動脈**IMT**の経年変化に及ぼす影響を評価することを主目的としたランダム化比較試験である「シタグリプチンによる糖尿病大血管症の進展抑制効果の検討(**SPIKE**試験)」で収集した画像データ(シタグリプチン投与群**137**例、**DPP4**阻害薬非投与群**137**例)を新たに解析して、**DPP4**阻害薬シタグリプチンの投与が頸動脈組織性状に及ぼす影響を、定量的指標である**GSM**の変化を用いて評価する。

## 4. 研究成果

### (1) 非侵襲血管機能/画像検査を活用した糖尿病大血管症ハイリスク群スクリーニングシステムの構築

#### 頸動脈エコー検査の有用性の検討

多変量**Cox**回帰分析の結果、古典的危険因子(性別、年齢、喫煙の有無、高血圧の有無、脂質異常症の有無、肥満の有無、**HbA1c**, etc.)で調整後も、観察開始時に測定した**meanIMT**(**HR 1.07 for every 0.1-mm increment, [95%CI: 1.04-1.10], p<0.001**)、**maxIMTCCA**(**HR 1.05 for every 0.1-mm increment [95%CI: 1.02-1.07], p<0.001**)、**maxIMT**(**HR 1.07 for every 0.1-mm increment [95%CI: 1.04-1.09], p<0.001**)、**plGSM**(**HR 0.75 for every 10 U increment [95%CI: 0.62-0.90], p=0.002**)は**CVD**新規発症の独立した予測因子であった。

本集団での古典的危険因子の**CVD**発症予測能は中等度(**C**統計量;**0.698**)であったが、**meanIMT**や**maxIMTCCA**の付加により**C**統計量は有意に増加した。平均的な患者における至適カットオフ値は**meanIMT; 1.20mm**、**maxIMTCCA; 1.34mm**であった。

観察期間中における**meanIMT**進展度(**HR 2.49 for every 0.1 mm/year increment, [95%CI: 1.74-3.57], p<0.001**)、**meanGSM**変化量(**HR 0.25 for every 10 U/year increment, [95%CI:**

**0.08-0.76], p=0.014)**は、各々のベースライン値や古典的危険因子で調整しても、**CVD** の独立した予測因子であった。

以上の結果から、**CVD** の既往がない糖尿病患者において、頸動脈エコー検査の施行は **CVD** ハイリスク群の検出能向上に寄与すると考えられた。

#### AGE reader®の有用性の検討

**Skin AF** 値は **1** 型糖尿病群において健常人群よりも有意に高かった (**2.07 ± 0.50 AU vs. 1.90 ± 0.26 AU, p=0.024**)。 **Skin AF** 値は年齢、性別、糖尿病罹病期間、喫煙歴、 **GTP**、**HbA1c**、尿酸値、**eGFR** と有意な単相関を認め、重回帰分析の結果、年齢、喫煙歴は **Skin AF** 値の独立した規定因子であることが示された。また、**1** 型糖尿病群においては **Skin AF** 値は細小血管合併症指標及び頸動脈 **IMT**、**PWV** と有意な相関を認めた。さらに、古典的危険因子で調整後も **skin AF** 値は頸動脈 **IMT** の独立した危険因子であった。以上の結果から、**1** 型糖尿病患者において、**Skin AF** 値は糖尿病血管障害の早期指標となり得ると考えられる。

#### (2) 日本人 **1** 型糖尿病患者における大血管症危険因子の解明と予防法の開発

横断的解析の結果、若年発症 **1** 型糖尿病患者 (**n=148**, 年齢 **28.3 ± 5.9** 歳) における **PWV** の規定因子としては、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、**TC/HDL-C** 比が抽出され、頸動脈 **max IMT** の規定因子としては、年齢、収縮期血圧、インスリンポンプ療法中でないことが抽出された。縦断的解析 (**n=93**) の結果、観察期間中 (平均 **9** 年) に、**PWV** (**1196 ± 184cm/s vs 1250 ± 179cm/s, p=0.004**)、頸動脈 **max IMT** (**0.75 ± 0.11mm vs 0.94 ± 0.36mm, p<0.001**) の有意な進展を認めた。多変量解析の結果、**PWV** に関しては年齢、糖尿病罹病期間が、頸動脈 **max IMT** に関しては **HbA1c**、総コレステロール値がそれぞれ進展の有意な寄与因子であることが示された。健診年によって検査者等が異なるため、変量効果を取り入れた線形混合モデルを用いた回帰分析も行ったが、**HbA1c** は頸動脈 **max IMT** 進展の有意な寄与因子であった (**p=0.030**)。

以上の結果から、日本人若年 **1** 型糖尿病患者においても血糖コントロールは動脈硬化進展の寄与因子であり、厳格な血糖管理は動脈硬化進展予防に重要であると考えられた。

#### (3) **DPP4** 阻害薬が頸動脈組織性状に及ぼす影響の評価

##### **SPEAD-A GSM** 解析

アログリプチン投与群、**DPP4** 阻害薬非投与群のいずれの群でも観察期間の前後で **meanGSM** の有意な増加 (改善) がみられたが、治療群間で **GSM** の変化量に有意差はみられなかった。

##### **SPIKE GSM** 解析

シタグリプチン投与群では観察期間の前後で **meanGSM** の有意な増加 (改善) がみられたのに対し、**DPP4** 阻害薬非投与群では有意な変化は認められなかった。**SPIKE** 本体試験では、**DPP4** 阻害薬非投与群に比較してシタグリプチン投与群において **IMT** 進展が有意に抑制され、プラークの退縮率が有意に高かったことから、シタグリプチンは頸動脈壁・プラークの組織性状を改善し、それが、**IMT**・プラークの退縮につながった可能性があると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

1. **Katakami N, Matsuoka TA, Shimomura I. Clinical Utility of Carotid Ultrasonography - Application for the Management of Patients with Diabetes. J Diabetes Investig (査読有) 2019 Mar 18. doi: 10.1111/jdi.13042. [Epub ahead of print]**

2. **Katakami N, Mita T, Goshō M, Takahara M, Irie Y, Yasuda T, Matsuoka TA, Osonoi T, Watada H, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes - a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. J Atheroscler Thromb (査読有) 2018 Oct 1;25(10):1053-1066. doi: 10.5551/jat.43141. Epub 2018 Feb 14.**

3. **Katakami N, Mita T, Irie Y, Takahara M, Matsuoka TA, Goshō M, Watada H, Shimomura I, on behalf of the Sitagliptin Preventive study of Intima-media thickness Evaluation (SPIKE) Collaborators. Effect of sitagliptin on tissue characteristics of the carotid wall in patients with type 2 diabetes -a post hoc sub-analysis of the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE). Cardiovasc Diabetol (査読有) 2018, Feb 5;17(1):24. doi: 10.1186/s12933-018-0666-3.**

4. **Irie Y, Katakami N, Mita T, Takahara M, Matsuoka TA, Goshō M, Watada H, Shimomura I; Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) Collaborators. Evaluation of the Effect of Alogliptin on Tissue Characteristics of the Carotid Wall: Sub-Analysis of the SPEAD-A Trial. Diabetes Ther (査読有) 9(1):317-329,**

2018 doi: 10.1007/s13300-018-0367-7. Epub 2018 Jan 12.

5. Osawa S, Katakami N, Sato I, Ninomiya H, Omori K, Yamamoto Y, Takahara M, Miyashita K, Sakamoto F, Kawamori D, Matsuoka TA, Shimomura I. Skin autofluorescence is associated with vascular complications in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications Sep* (査読有) 2018;32(9): 839-844.

6. Ninomiya H, Katakami N, Sato I, Osawa S, Yamamoto Y, Takahara M, Kawamori D, Matsuoka TA, Shimomura I. Association between subclinical atherosclerosis markers and the level of accumulated advanced glycation end products in the skin of patients with diabetes. *J Atheroscler Thromb* (査読有) 2018; 25(12): 1274-1284.

7. Osawa S, Katakami N, Kuroda A, Takahara M, Sakamoto F, Kawamori D, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Shimomura I. Skin autofluorescence is associated with early-stage atherosclerosis in patients with type 1 diabetes. *J Atheroscler Thromb* (査読有) 2017; 24: 312-326

〔学会発表〕(計 13 件)

片上直人、三田 智也、五所正彦、高原充佳、入江陽子、安田哲行、松岡孝昭、遅野井健、綿田 裕孝、下村 伊一郎、「頸動脈エコー検査による脳心血管疾患ハイリスク群のスクリーニング」【第 61 回 日本糖尿病学会学術集会、2018 年】

河盛 段、片上直人、高原充佳、宮下和幸、坂本扶美枝、安田哲行、松岡孝昭、下村伊一郎、「成人 1 型糖尿病患者における血中グルカゴン値の評価」【第 61 回 日本糖尿病学会学術集会、2018 年】

高原充佳、藤原優子、片上直人、坂本扶美枝、松岡孝昭、下村伊一郎、「末梢動脈疾患リスク予測における境界域 ABI の意義の検討」【第 61 回 日本糖尿病学会学術集会、2018 年】

山崎義光、片上直人、「糖尿病網膜症と動脈硬化の危険因子からみた関連性」【第 24 回日本糖尿病眼学会総会、2018 年】

片上直人、ファイアサイドセミナー、「頸動脈エコーで"診る" ~ 動脈硬化性疾患の発症・進展阻止を目指した糖尿病治療戦略」【2017 第 81 回 日本循環器学会学術集会：2017 年 3 月 17 日、金沢市（招待講演）】

片上直人、三田智也、五所 正彦、高原充佳、入江陽子、安田哲行、遅野井健、綿田裕孝、下村伊一郎、「頸動脈エコー検査による脳心血管疾患ハイリスク群の抽出：糖尿病患者における検討」【第 49 回 日本動脈硬化学会学術集会、2017 年】

片上直人、シンポジウム 糖尿病大血管障害と細小血管障害の相互関連について：「糖尿病大血管症の危険因子 細小血管合併症との関連から」【第 32 回 日本糖尿病合併症学会学術集会（招待講演）2017 年】

佐藤伊帆子、片上直人、大澤彩恵子、二宮浩世、大森一生、山本裕一、高原充佳、宮下和幸、坂本扶美枝、河盛段、松岡孝昭、下村伊一郎、「2 型糖尿病患者における皮下 AGE 蓄積量と糖尿病合併症との関連 ~ AGE reader&reg;を用いた検討」【第 60 回 日本糖尿病学会学術集会、2017 年】

二宮浩世、片上直人、佐藤伊帆子、大澤彩恵子、高原充佳、松岡孝昭、下村伊一郎、「糖尿病患者における皮下 AGE 蓄積量と血管内皮機能の関連」【第 60 回 日本糖尿病学会学術集会、2017 年】

坂本扶美枝、片上直人、高原充佳、安田哲行、松岡孝昭、下村伊一郎、「日本人若年 1 型糖尿病患者における大血管障害の長期経過」【第 49 回 日本動脈硬化学会学術集会、2017 年】

大澤彩恵子、片上直人、高原充佳、坂本扶美枝、河盛段、松岡孝昭、黒田暁生、松久宗英、下村伊一郎、「1 型糖尿病患者における、皮下 AGEs 蓄積量と糖尿病血管合併症との関連の検討」【第 14 回 1 型糖尿病研究会、2016 年 11 月 5 日、徳島市】

片上直人、Luncheon Seminar, "Usefulness of Carotid Ultrasonography in Clinical practice of Diabetes"、【CCT 2016 (国際学会) 2016 年 10 月 20 日、神戸市（招待講演）】

片上直人、Update 1「肥満・糖尿病」,「動脈硬化性疾患の発症・進展阻止を目指した糖尿病診療」,【2016 第 26 回 臨床内分泌代謝 Update : 2016 年 11 月 18 日、大宮市(招待講演)】

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
(該当なし)

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：高原 充佳

ローマ字氏名：**Takahara Mitsuyoshi**

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：寄附講座助教

研究者番号(8桁)：**00751067**

研究分担者氏名：松岡 孝昭

ローマ字氏名：**Matsuoka Takaaki**

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：**10379258**

研究分担者氏名：坂本 扶美枝

ローマ字氏名：**Sakamoto Fumie**

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：**30774210**