

令和 2 年 4 月 3 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10661

研究課題名(和文) Pin1をターゲットとした拡大肝切除術後の加齢リスク回避への新しい試み

研究課題名(英文) A new approach for avoiding age-related risks after extended hepatectomy by targeting Pin1.

研究代表者

久保木 知 (Kuboki, Satoshi)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50571410

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者では拡大肝切除術後の残肝の肝再生は抑制され、重症合併症が有意に増加した。高齢マウスの残肝におけるNF-kappaBおよびSTAT3活性不全が高齢肝における肝再生抑制に関与していることを確認した。肝切除後の肝再生促進にはPin1を介したNF-kappaBおよびSTAT3の活性亢進が必要であり、高齢マウスでは肝切除後のPin1発現低下がNF-kappaBおよびSTAT3活性抑制を介して肝再生を抑制することが示された。マウス正常肝細胞におけるPin1 knockdownは肝細胞増殖を抑制した。以上より高齢者における拡大肝切除術後のPin1発現抑制が術後肝再生遅延の要因と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の高齢化社会に伴い、拡大肝切除術を受ける高齢者が増加しているが、高齢者では肝再生が抑制され、重症合併症が増加することが示された。本研究では高齢者における術後肝再生遅延機序の詳細を解明した。現在は高齢者では残肝率を十分に確保することが術後重症合併症回避のための唯一の方法であるが、この結果を応用することでより少ない残肝率でもPin1を介した転写因子活性亢進を誘導する治療を併用することにより、術後重症合併症を回避することが出来ると考えられ、より多くの高齢者が肝切除術の適応となるため、その社会的意義は非常に高いと考える。

研究成果の概要(英文)：Liver regeneration was suppressed and the incidence of severe postoperative complications was increased in elderly patients after extended hepatectomy. In vivo, NF-kappaB and STAT3 activation was suppressed in aged mice after extended hepatectomy, resulting in delayed liver regeneration. Pin1 was essential for NF-kappaB and STAT3 activation after hepatectomy. Moreover, Pin1 was decreased in aged mice after extended hepatectomy, resulting in delayed liver regeneration in aged mice. In vitro, knockdown of Pin1 in mice normal hepatocytes, AML-12, inhibited hepatocyte proliferation. Therefore, decreased expression of Pin1 in the elderly patients after extended hepatectomy is the main factor for delayed liver regeneration after extended hepatectomy.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：高齢者 拡大肝切除 肝再生 Pin1 NF-kappaB STAT3

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、患者の高齢化に伴い、高齢者に対する拡大肝切除術が積極的に施行される。肝外胆管切除を伴わない拡大肝切除術は高齢者に対しても安全に施行可能であるとの報告も散見されるが、高度侵襲手術であり感染性合併症の多い胆道癌患者に対する胆道再建を伴う拡大肝切除術における加齢リスクは解明されていない。我々は以前、胆道再建を伴う拡大肝切除術を施行した胆道癌患者において、加齢は肝不全や重症感染症などの Clavien-Dindo grade IV 以上の重症合併症発生に関する独立した予後不良因子であること、その cut-off 値である 68 歳で non-elderly (NE) 群と elderly (E) 群に分けると E 群では NE 群と比較して肝切除術後 6 ヶ月までの肝再生が有意に抑制されること、を報告した。E 群において術前予測残肝率(%FLV) を 45% 以上に保つと重症合併症発生率が NE 群と同等に抑えられることから、我々は NE 群では %FLV >45% を同手術における新規 criteria として提唱した。これらの臨床データを基にして、本研究では加齢に伴う肝再生抑制・炎症性障害増強機序の詳細を解明する。今回我々は、peptidyl-prolyl isomerase の一種である Pin1 に注目した。Pin1 は特定蛋白の phospho (p)-Ser/Thr 残基に結合し、標的蛋白の分子構造を変化させる事により、その活性を調節する。拡大肝切除術後には share stress 等の肝組織への負荷増強が免疫担当細胞を活性化することにより、NF-kappaB・STAT3 などの転写因子の活性亢進や、T リンパ球活性亢進に伴う TNF-alpha・IL-8・HGF などの cytokine/chemokine 産生増加を介して肝再生シグナルを誘導し、肝再生を促進する。NF-kappaB・STAT3・cyclin D1, VEGF などの肝再生に重要な因子の多くは Pin1 の標的蛋白とされており、また、T リンパ球活性亢進による免疫誘導にも Pin1 は重要な働きをすると報告される。さらには、Pin1 はテロメア長の短縮抑制や加齢蛋白誘導抑制などの anti-aging への関与も報告されており、Pin1 作用の低下が加齢を促進する可能性が示唆されている。我々は以前、肝阻血再還流 (I/R) 障害モデルを用いて、高齢マウスでは若年マウスと比較して NF-kappaB 活性や MIP-2 産生などの I/R に対する免疫反応誘導が低下し、肝の炎症性障害が増強して肝再生が抑制されることを示した。また我々は、肝細胞における NF-kappaB 活性亢進には Pin1 の NF-kappaB-p65 への結合による Ser276 のリン酸化が必要な事、I/R 障害に伴って肝細胞内 Pin1 発現が低下する為に肝細胞における NF-kappaB 活性抑制が生じる事を報告した。さらには、肝細胞における Pin1 を介した NF-kappaB 活性亢進は肝細胞保護作用を示し、肝 I/R 障害を軽減することを解明した。

2. 研究の目的

高齢マウスの拡大肝切除モデルや拡大肝切除を受けた高齢胆道癌患者における肝再生を評価し、そのシグナルの詳細を解明することで、高齢肝において肝切除術後の肝再生を促進させる治療法を追求し、術後肝再生抑制に関する加齢リスク回避のための有用な新規治療法の開発を目指す。本研究でターゲットとする肝再生シグナルは、Pin1 を介した NF-kappaB や STAT3 といった転写因子活性亢進による肝再生促進機序とする。

3. 研究の方法

前述の背景より、高齢者の拡大肝切除術後には Pin1 発現抑制が生じ、肝障害が増強する結果、NF-kappaB・STAT3 活性抑制や肝再生シグナル発現抑制が生じ、肝再生が遅延する可能性が示唆される。よって、拡大肝切除を受けた 77 歳以上の超高齢患者の肝再生率、術後合併症率などを評価して、肝切除後の回復過程での加齢の影響を検討する。そして、マウス肝切除モデルでも加齢リスクを解明する。人間では 80 歳代の高齢者に相当する月齢 24 ヶ月の高齢マウスを用いて 70% 肝切除を施行し、肝再生率および肝障害度を月齢 2 ヶ月の若年マウスと比較するとともに、肝切除後における Pin1 発現の推移を比較し、NF-kappaB・STAT3 活性への関与を評価する。さらには、各群における転写因子活性増強に引き続く肝再生シグナル発現の変化を評価し、高齢マウスにおける Pin1 発現低下に伴う転写因子活性抑制が術後肝再生遅延に関与することを証明する。Preliminary study にて高齢マウスと若年マウスにおける 70% 肝切除術後 96 時間までの肝再生率を PCNA 染色による labeling index および肝重量増加率で比較したところ、高齢マウスでは PCNA labeling index が術後 12 時間より、肝重量増加率が術後 24 時間より有意に抑制され、96 時間まで抑制が続いた。よって、加齢による肝再生抑制機序に Pin1 発現低下に伴う NF-kappaB・STAT3 活性抑制が関与することを確認し、Pin1 が高齢者における術後肝再生を誘導するための治療標的となり得るかを検討する。さらには、臨床とマウスモデルで示唆された肝切除後肝再生に対する加齢リスクの詳細な機序を解明するために、マウス正常肝細胞株である AML-12 細胞を用いて、in vitro の研究を立案する。具体的には AML-12 細胞の Pin1 を siRNA transfection にて knockdown し、CXC ケモカインで刺激した際の NF-kappaB や STAT3 活性の程度や、それに続く肝再生シグナルの変化を評価することで Pin1 の肝細胞増殖への関与を評価する。拡大肝切除時には類洞内皮障害増強に伴う微小循環障害が生じ、酸化ストレス障害が誘導されると報告されており、高齢肝では酸化ストレス障害が強く発生することが予測される。よって、H2O2 による酸化ストレス障害肝細胞モデルを作成し、障害の程度に応じて Pin1 発現や NF-kappaB 活性が変化するかどうかを評価するとともに、肝再生シグナル誘導の違いも確認することで、加齢に伴う障害肝増強時の Pin1 を介した肝再生誘導シグナル抑制機序を解明する。

4. 研究成果

当教室にて胆道再建を伴う拡大肝切除術を受けた胆道癌患者を対象として年齢と重症合併症

発症との関連を評価すると、ROC 解析にて加齢は Clivien-Dindo IV 以上の重症合併症発生の有意な独立した危険因子だった。全体の 10%にあたる 77 歳以上の症例を超高齢者と設定し、非超高齢者と比較すると、術前・術中因子や手術手技関連合併症に差はなかったが、超高齢群では有意に高ビリルビン血症、呼吸器合併症、敗血症、重症合併症の発生が高率だった。ROC 解析にて予測残肝率と重症合併症発生の関連を評価すると、非超高齢群では相関は認めなかったが、超高齢群では有意な相関を認め、予測残肝率のカットオフ値は 45%だった。予測残肝率 45%未満では非超高齢群と比較して超高齢群で有意に重症合併症発生が増加したが、超高齢者でも残肝率を 45%以上に確保できれば重症合併症発生は非超高齢者と同等に抑えられた。超高齢者における肝再生は非超高齢者と比較して術後 1 週ですでに有意に抑制され、術後 24 週まで継続した。術前門脈塞栓は超高齢者でも非超高齢者と同等の残肝容量増大が得られた。超高齢者ではジュト後早期の白血球数、単球数、リンパ球数が有意に低下しており、術後免疫誘導抑制の結果、肝再生シグナルが抑制され、感染性合併症も増加がすると考えられた。

臨床で示唆された加齢による肝再生抑制を高年齢マウスを用いた肝切除モデルで確認した。マウス 70%肝切除モデルにおいて、TNF-alpha や MIP-2 産生は高齢マウスにおいて増加しており、その結果、肝障害は増強した。しかし、高齢マウスでは肝再生促進因子でもある TNF-alpha や MIP-2 が高値にもかかわらず、肝における NF-kappaB や STAT3 といった転写因子活性は高度に抑制されており、その結果、高齢マウスの肝切除後の肝再生は有意に抑制された。この肝再生促進因子に対する転写因子活性の不応性発現機序の詳細を解明するために、Pin1 という蛋白に着目した。若年マウスの肝臓では、肝切除後長期にわたって Pin1 発現が維持されるために Pin1 を介した NF-kappaB や STAT3 活性亢進が生じ、肝再生が誘導される。しかし、高齢マウスの肝臓では、肝切除術直後より長期にわたって Pin1 発現が著明に低下するため、Pin1 を介した NF-kappaB や STAT3 活性を誘導することが出来ずに肝再生シグナルが抑制されることが解明された。肝再生抑制の具体的なシグナルとしては、高齢マウスの肝臓では、cyclin D1 発現が低下するために cell cycle arrest が生じることが示唆された。また、apoptosis の増強も高齢マウス肝において認められ、この点からも残肝容量の回復遅延が生じると考えられた。

臨床および in vivo で証明された、加齢に伴う肝再生抑制機序の詳細を解明するために、マウス正常肝細胞である AML-12 細胞を用いた細胞実験を施行した。AML-12 細胞における Pin1 発現を siRNA knockdown により抑制すると、NF-kappaB や STAT3 活性が抑制され、cyclin D1 発現が低下することにより、cell cycle arrest が抑制された。高齢肝では類洞内皮障害増強に伴う微小循環障害が若年肝より高度に生じるとされている。よって、微小循環障害に伴う酸化ストレス障害を H2O2 により AML-12 細胞に誘導すると、酸化ストレス障害肝細胞では障害の程度に一致して Pin1 発現が低下していき、Pin1 発現の程度に応じて NF-kappaB 活性が抑制され、細胞増殖シグナル発現が低下した。

酸化ストレス障害と Pin1 発現と NF-kappaB 活性との関係を in vivo でも確認した。若年マウスに 15 分及び 60 分の 30%肝阻血を行い、再還流時に 70%の正常肝の肝切除を施行するという障害肝の肝再生を評価するモデルを作成したところ、障害の程度に応じて肝組織における Pin1 発現は低下し、Pin1 発現に一致して NF-kappaB 活性が抑制され、NF-kappaB 活性抑制に一致して肝再生シグナル発現が減少し、肝再生が抑制された。また高齢マウスでは、阻血再還流後の肝障害は若年マウスと比べて増強し、Pin1 発現および NF-kappaB 活性も若年マウスと比較して著しく低下し、肝切除術後肝再生は高齢障害肝マウスにおいて抑制が最も高度であった。

以上の結果より、高齢患者における拡大肝切除術後の Pin1 発現抑制に起因する残肝における NF-kappaB および STAT3 活性抑制が高齢者における術後肝再生遅延の大きな要因と考えられた。よって、高齢者において肝切除術後に Pin1 発現を維持する治療法が開発されれば、肝障害の程度を減少させ、NF-kappaB および STAT3 活性を亢進し、肝再生シグナルを増強させることが可能となり、高齢患者の拡大肝切除術後の重症合併症発症率を低下させることが可能となるとともに、現在の適応基準よりも少ない残肝率でも手術可能となる高齢者も生まれると考えられ、高齢者に対する拡大肝切除の適応及び周術期治療を変えうる、画期的な治療法の開発に結び付く可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Takahashi M, Yoshitomi H, Kato A, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Takano S, Sugiura K, Kawasaki K, Miyazaki M, Ohtsuka M. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 A case of successfully resected metachronous gastric and gallbladder metastases from pancreatic body cancer. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Surg Case Rep. | 6. 最初と最後の頁 21 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40792-019-0581-1. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Nakada S, Kuboki S, Nojima H, Yoshitomi H, Furukawa K, Takayashiki T, Takano S, Miyazaki M, Ohtsuka M. | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Roles of Pin1 as a Key Molecule for EMT Induction by Activation of STAT3 and NF- κ B in Human Gallbladder Cancer. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Ann Surg Oncol. | 6. 最初と最後の頁 907-917 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-018-07132-7. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Miyachi Y, Furukawa K, Suzuki D, Yoshitomi H, Takayashiki T, Kuboki S, Miyazaki M, Ohtsuka M. | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Additional effect of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition after pancreaticoduodenectomy: A randomized, controlled trial. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Additional effect of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition after pancreaticoduodenectomy: A randomized, controlled trial. | 6. 最初と最後の頁 69-75 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijvs.2018.11.028. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Hosokawa I, Shimizu H, Yoshitomi H, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Koda K, Miyazaki M, Ohtsuka M. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Outcomes of left trisectionectomy and right hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 HPB (Oxford). | 6. 最初と最後の頁 489-498 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hpb.2018.08.017. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Okura R, Takano S, Yokota T, Yoshitomi H, Kagawa S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Suzuki D, Sakai N, Nojima H, Mishima T, Miyazaki M, Ohtsuka M. | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Conversion surgery with gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced unresectable pancreatic cancer: A case report. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Mol Clin Oncol. | 6. 最初と最後の頁 389-393 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1688. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Yoneura N, Takano S, Yoshitomi H, Nakata Y, Shimazaki R, Kagawa S, Furukawa K, Takayashiki T, Kuboki S, Miyazaki M, Ohtsuka M. | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Expression of annexin II and stromal tenascin C promotes epithelial to mesenchymal transition and correlates with distant metastasis in pancreatic cancer. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Int J Mol Med. | 6. 最初と最後の頁 821-830 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2018.3652. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1. 著者名 Matsuo M, Furukawa K, Shimizu H, Yoshitomi H, Takayashiki T, Kuboki S, Takano S, Suzuki D, Sakai N, Kagawa S, Nojima H, Ohtsuka M. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Novel treatment strategy with radiofrequency ablation and surgery for pregnant patients with hepatocellular carcinoma: a case report. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Surg Case Rep. | 6. 最初と最後の頁 43 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-018-0434-3. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 Watanabe Y, Kuboki S, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshitomi H, Furukawa K, Miyazaki M. | 4. 巻 267 |
| 2. 論文標題 A New Proposal of Criteria for the Future Remnant Liver Volume in Older Patients Undergoing Major Hepatectomy for Biliary Tract Cancer. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Surgery | 6. 最初と最後の頁 338-345 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000002080. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|----------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木 知 |
| 2. 発表標題 高齢胆道癌患者に対する拡大肝切除術を安全に施行するための新たな残肝率基準の提唱 |
| 3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木 知 |
| 2. 発表標題 Multidisciplinary treatment combined with neoadjuvant downsizing chemotherapy and aggressive regional lymph node dissection to achieve R0 resection improves prognosis in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. |
| 3. 学会等名 13th IHPBA World Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木 知 |
| 2. 発表標題 肝門部領域胆管癌に対する手術を加味した適切な術前減黄strategyの検証 |
| 3. 学会等名 第54回日本胆道学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木 知 |
| 2. 発表標題 進行胆嚢癌に対する根治的の外科切除を目指した集学的治療戦略 |
| 3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木 知 |
| 2. 発表標題 進行肝内胆管癌に対する術前化学療法の実行およびR0切除を目指した積極的外科治療の意義を再考する |
| 3. 学会等名 第16回日本消化器外科学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木 知、清水 宏明、吉富 秀幸、古川 勝規、高屋敷 史、高野 重紹、鈴木 大亮、酒井 望、賀川 真吾、野島 広之、宮崎 勝、大塚 将之 |
| 2. 発表標題 残肝容量不足時のshare stress増強に伴う類洞内皮障害軽減に対する脾摘の意義に関する基礎的研究 |
| 3. 学会等名 第35回日本肝移植研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木知、吉富 秀幸、古川 勝規、高屋敷 史、仲田 真一郎、松尾 めぐみ、川崎 圭史、大塚 将之 |
| 2. 発表標題 高齢ドナー肝における肝障害増強・肝再生抑制機序に関する基礎的・臨床的検討 |
| 3. 学会等名 第53回日本移植学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|----------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木 知、宮崎 勝、大塚 将之 |
| 2. 発表標題 術後肝再生シグナル誘導に関するkey moleculeとしてのPin1の有用性 |
| 3. 学会等名 第15回日本消化器外科学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 久保木 知、渡邊 善寛、野島 広之、吉富 秀幸、古川 勝規、高屋敷 吏、高野 重紹、鈴木 大亮、酒井 望、賀川 真吾、三島 敬、宮崎 勝、大塚 将之 |
| 2. 発表標題 高齢胆道癌患者に対する拡大肝切除術を安全に施行するための至適残肝率の再考 |
| 3. 学会等名 第79回日本臨床外科学会総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 野島 広之 (Nojima Hiroyuki) (10507320) | 千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501) | |
| 研究分担者 | 酒井 望 (Sakai Nozomu) (70436385) | 千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501) | |
| 研究分担者 | 大塚 将之 (Ohtsuka Masayuki) (90334185) | 千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501) | |