

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390257
 研究課題名（和文） 筋萎縮性側索硬化症の分子メカニズムの解明と遺伝子・再生療法
 研究課題名（英文） Molecular characterization and gene/regeneration therapy for amyotrophic lateral sclerosis
 研究代表者
 阿部 康二（ABE KOJI）
 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
 研究者番号：20212540

研究成果の概要：

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態を明らかにし、早期に有効な治療法を開発するため、ALS モデルマウスを用いて ALS 病態に関連する種々の分子の役割を明らかにした。また、ALS 患者の脳脊髄液中に早期の確定診断を得るためのマーカーとなり得る分子があるかどうかを検討し、その候補を得た。また、再生療法と関連して、脊髄における内在性神経幹細胞の動態と各種神経栄養因子の神経幹細胞に対する活性化作用を明らかにした。さらに ALS モデルマウスに対して、TAT 融合蛋白の髄腔内持続投与による蛋白療法を開発し、良好な治療効果を得た。本研究による成果は ALS 患者の新規治療法の開発と臨床応用へ向けて、重要な知見を与えるものと考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
2007 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2008 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：神経変性疾患の臨床と研究（筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、脊髄小脳変性症など）、脳卒中の遺伝子治療と再生医療、生活習慣病と脳卒中・認知症

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経分子病態学、筋萎縮性側索硬化症、ALS、SOD1、トランスジェニックマウス、蛋白療法、遺伝子療法、再生療法

1. 研究開始当初の背景

ALSは1次および2次運動ニューロンの選択的細胞死により、全身の骨格筋の筋萎縮・筋力低下をもたらす予後が極めて不良な進行性難治性神経疾患であり、その原因病態も充分には解明されていない。ALS患者の5-10%は遺伝性(FALS)で、1993年に細胞質内の活性酸素消去機構であるSOD1遺伝子変異が一部のFALSの原因であることが明らかにさ

れ、この発見によりALSの症状や病理所見を再現する、変異型SOD1遺伝子を導入したモデル動物が作成され、ALSの病態に関する研究は大きく進展した。しかしながら、ALSに対する治療法は未だ確立されておらず、早期に有効かつ根本的な新規治療法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

(1) ALS発症の分子メカニズムの検討

- ①オートファジーとの関連
- ②ミトコンドリアDNA修復酵素の異常
- ③小胞体ストレスの関与
- ④TRIAD(transcriptional repression-induced atypical death)との関連

ALSにおける選択的運動ニューロン死への関与が想定される上記の機構を検討することにより発症に至る分子メカニズムを明らかにする。

(2) ALS診断マーカーと新規治療法の開発

- ①脳脊髄液中のALS特異的な診断マーカーの開発
- ②内在性神経幹細胞の動態解析
- ③TAT融合蛋白を用いた蛋白療法の開発

ALSを発症早期に確定診断するための新たな診断マーカーの開発および再生療法を目指した内在性神経幹細胞の動態解析や、治療効果の高いタンパク分子をALS病変の主座である脊髄へ効率的に導入するための治療法を開発する。

3. 研究の方法

ALSの臨床症状を再現するモデル動物である、G93A変異型SOD1遺伝子導入トランスジェニックマウスを用い、運動症状の発症前、発症早期、発症後期のそれぞれの時点においてALS病変の主座である脊髄における種々の分子の量的・質的な変化をウエスタンブロット解析や免疫組織化学などにより検討を行った。

また、ALSモデルマウスに神経栄養因子（EGFおよびFGF2）を投与し、そのマウス脊髄における内在性神経幹細胞の動態を検討した。

ALSの新規治療法開発を目指した研究として、細胞膜や血液脳関門の通過性を持つHIV-1のTAT蛋白由来のprotein transduction domain(PTD)と、強力な抗アポトーシス作用を有するFNK蛋白を融合したTAT-FNK蛋白を、ALSモデルマウスの脊髄腔内にosmotic minipumpを用いて持続投与し、治療効果を検討した。

さらに、ALS患者の脳脊髄液中に特異的に出現、もしくはその発現量が明らかに過剰または減少を示す分子をALSの診断マーカーの候補として検討した。

4. 研究成果

(1) ALS発症の分子メカニズムについて

①オートファジーとの関連

オートファゴソーム形成に関連するLC3-IIとその制御に関わるmTORの動態について解析し、ALSモデルマウスの運動障害発症期において野生型マウスよりも脊髄におけるLC3-IIのタンパクレベルの発現増加を確認した。また、リン酸化mTORを用いた免疫染色では発症初期においてリン酸化mTOR陽性運動ニューロンの割合が有意に減少していた。このことはALSにおけるオートファジーの亢進を示唆し、リン酸化mTORはオートファジーの調節に関与している可能性が考えられた。

②ミトコンドリアDNA修復酵素の異常

ALSモデルマウス脊髄においてはミトコンドリア内DNA修復酵素発現の低下を認め、ALSにおける選択的運動ニューロン死との関連が示唆された。

③小胞体ストレスの関与

ALSモデルマウスの脊髄において発症前期から小胞体ストレスに関わるアポトーシス関連タンパクの不均衡を認めており、これらの変化とALSにおける選択的運動ニューロン死との関連が示唆された。

④TRIADとの関連

遺伝子の転写阻害による緩徐な神経細胞死の形式であるTRIADの調節分子であるYAPdeltaCとp73の二つのタンパクのALS病態への関与について検討した。ALSモデルマウス脊髄の運動ニューロンにおけるYAPdeltaC陽性細胞の割合は発症前から低下しており、また、p73はその一部がリン酸化され、リン酸化p73とYAPdeltaCの共局在も一部の運動ニューロンに認められた。以上から、ALSモデルマウスの運動ニューロン死において、p73の

ン酸化と YAPdeltaC の早期からの減少が関係している可能性が示された。

(2) ALS 診断マーカーと新規治療法の開発

①脳脊髄液中のALS特異的な診断マーカーの開発

42名のALS患者の脳脊髄液中の単球走化活性因子(MCP-1)と血管内皮増殖因子(VEGF)を解析し、ALS患者においてはコントロールに比べてMCP-1の有意な上昇を認め、対照的にVEGFは低い傾向を認めた。MCP-1の値はALSの重症度と相関があり、MCP-1/VEGF比の上昇は他の神経変性疾患に比べてALS患者に特異的に認められ、脳脊髄液中のMCP-1値およびMCP-1/VEGF比は臨床的に有用なALSの診断マーカーになり得ると考えられた。

②内在性神経幹細胞の動態解析

BrdUの腹腔内投与後のALSモデルマウス腰髄を解析した。新生した細胞と考えられるBrdU陽性細胞数及び、増殖した神経幹細胞と考えられるBrdU+nestin二重陽性細胞数が野生型マウスに比べて増殖していた。増殖した神経幹細胞の分布は、中心管周囲や白質に多く認められたが、灰白質に注目すると、ALS病変の主座である脊髄前角により多く認められた。神経細胞死が起こっている中枢神経系において欠落した神経細胞を補おうとするかのように内在性の神経幹細胞が増殖することが示された。また、内在性の神経幹細胞を増殖させる目的で髄腔内にEGFおよびFGF2を持続的に投与したところ、ALSモデルマウス脊髄における神経幹細胞はさらに活性化された。

③TAT融合蛋白を用いた蛋白療法の開発

細胞膜や血液脳関門の通過性を持つTAT蛋白とGFPを融合したTAT-GFP蛋白をALSモデルマウスの髄腔内に持続投与したところ、脊髄運動ニューロンに良好に取り込まれた。さらに、TAT蛋白と強力な抗アポトーシス作用を有するFNK蛋白を融合したTAT-FNK蛋白を持続投与した結果、対照群に比べてTAT-FNK蛋白を投与したALSモデルマウスの発症日および生存期間を有意に延長し、clinical scoreも有意に改善した。以上より、TAT

融合蛋白の髄腔内投与は目的の蛋白を脊髄内へ導入するための有効な手段と考えられ、これらの研究成果はALS患者の新規治療法の開発へ向けて、臨床応用可能性を支持するデータであると考えられた。

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21件)

1. Morimoto N, Nagai M, Miyazaki K, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Kamiya T, Okazawa H, Abe K. Progressive decrease in the level of YAPdeltaCs, prosurvival isoforms of YAP, in the spinal cord of transgenic mouse carrying a mutant SOD1 gene. J Neurosci Res. 87, 928-936, 2009, 査読有
2. Yamashita T, Deguchi K, Sehara Y, Lukic-Panin V, Zhang H, Kamiya T, Abe K. Therapeutic Strategy for Ischemic Stroke. Neurochem Res. 34, 707-710, 2009, 査読有
3. Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, Okamoto K, Abe K, Shoji M. Motor impairment ameliorated by L-DOPA administration in human alpha-synuclein A30P+A53T transgenic mice with alpha-synuclein pathology. Brain Res. 1250, 232-241, 2009, 査読有
4. Ohta Y, Kamiya T, Nagai M, Nagata T, Morimoto N, Miyazaki K, Murakami T, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Asoh S, Ohta S, Abe K. Therapeutic benefits of intrathecal protein therapy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurosci Res. 86, 3028-3037, 2008, 査読有
5. Jin G, Inoue M, Hayashi T, Deguchi K, Nagotani S, Zhang H, Wang X, Shoji M, Hasegawa M, Abe K. Sendai virus-mediated gene transfer of GDNF reduces AIF translocation and ameliorates ischemic cerebral injury. Neurol Res. 30, 731-739, 2008, 査読有
6. Kurata T, Hayashi T, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Takehisa Y, Nagai M, Kawarabayashi T, Takao Y, Ohta T, Harigaya Y, Manabe Y, Kamiya T, Shoji M, Abe K. Neurol Res. 30, 860-867, 2008, 査読有
7. Deguchi K, Hayashi T, Nagotani S, Sehara Y, Zhang H, Tsuchiya A, Ohta Y, Tomiyama K,

- Morimoto N, Miyazaki M, Huh NH, Nakao A, Kamiya T, Abe K. Reduction of cerebral infarction in rats by biliverdin associated with amelioration of oxidative stress. *Brain Res.* 1188, 1-8, 2008, 査読有
8. Zhang H, Kamiya T, Hayashi T, Tsuru K, Deguchi K, Lukic V, Tsuchiya A, Yamashita T, Hayakawa S, Ikeda Y, Osaka A, Abe K. Gelatin-siloxane hybrid scaffolds with vascular endothelial growth factor induces brain tissue regeneration. *Curr Neurovasc Res.* 5, 112-117, 2008, 査読有
 9. Xu W, Kawarabayashi T, Matsubara E, Deguchi K, Murakami T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Kuwano R, Abe K, Shoji M. Plasma antibodies to Abeta40 and Abeta42 in patients with Alzheimer's disease and normal controls. *Brain Res.* 1219, 169-179, 2008, 査読有
 10. Morimoto N, Nagai M, Ohta Y, Miyazaki K, Kurata T, Morimoto M, Murakami T, Takehisa Y, Ikeda Y, Kamiya T, Abe K. Increased autophagy in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Brain Res.* 1167, 112-117, 2007, 査読有
 11. Murakami T, Nagai M, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Kurata T, Takehisa Y, Kamiya T, Abe K. Early decrease of mitochondrial DNA repair enzymes in spinal motor neurons of presymptomatic transgenic mice carrying a mutant SOD1 gene. *Brain Res.* 1150, 182-189, 2007, 査読有
 12. Nagata T, Ilieva H, Murakami T, Shiote M, Narai H, Ohta Y, Hayashi T, Shoji M, Abe K. Increased ER stress during motor neuron degeneration in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res.* 29, 767-771, 2007, 査読有
 13. Nagata T, Nagano I, Shiote M, Narai H, Murakami T, Hayashi T, Shoji M, Abe K. Elevation of MCP-1 and MCP-1/VEGF ratio in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurol Res.* 29, 772-776, 2007, 査読有
 14. Kurata T, Kawarabayashi T, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Takehisa Y, Nagai M, Ikeda M, Matsubara E, Westaway D, Hyslop PS, Harigaya Y, Kamiya T, Shoji M, Abe K. Enhanced accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in double transgenic mice expressing mutant beta-amyloid precursor protein and presenilin-1. *J Neurosci Res.* 85, 2246-2252, 2007, 査読有
 15. Ohta Y, Hayashi T, Nagai M, Okamoto M, Nagotani S, Nagano I, Ohmori N, Takehisa Y, Murakami T, Shoji M, Kamiya T, and Abe K. Two cases of spinocerebellar ataxia accompanied by involvement of the skeletal motor neuron system and bulbar palsy. *Intern Med.* 46, 751-755, 2007, 査読有
 16. Ohta Y, Nagai M, Nagata T, Murakami T, Nagano I, Narai H, Kurata T, Shiote M, Shoji M, Abe K. Intrathecal injection of epidermal growth factor and fibroblast growth factor 2 promotes proliferation of neural precursor cells in the spinal cords of mice with mutant human SOD1 gene. *J Neurosci Res.* 84, 980-992, 2006, 査読有
 17. Deguchi K, Tsuru K, Hayashi T, Takaishi M, Nagahara M, Nagotani S, Sehara Y, Jin G, Zhang H, Hayakawa S, Shoji M, Miyazaki M, Osaka A, Huh NH, Abe K. Implantation of a new porous gelatin-siloxane hybrid into a brain lesion as a potential scaffold for tissue regeneration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 26, 1263-1273, 2006, 査読有
 18. Sasaki S, Warita H, Komori T, Murakami T, Abe K, Iwata M. Parvalbumin and calbindin D-28k immunoreactivity in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Brain Res.* 1083, 196-203, 2006, 査読有
 19. Sehara Y, Hayashi T, Deguchi K, Nagotani S, Zhang H, Shoji M, Abe K. Distribution of inducible nitric oxide synthase and cell proliferation in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 1093, 190-197, 2006, 査読有
 20. Yamashita T, Ninomiya M, Hernández Acosta P, García-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y, Kawase T, Araki N, Abe K, Okano H, Sawamoto K. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J Neurosci.* 26, 6627-6636, 2006, 査読有
 21. Murakami T, Paitel E, Kawarabayashi T, Ikeda M, Chishti MA, Janus C, Matsubara E, Sasaki A, Kawarai T, Phinney AL, Harigaya Y, Horne P, Egashira N, Mishima K, Hanna A, Yang J, Iwasaki K, Takahashi M, Fujiwara M, Ishiguro K, Bergeron C, Carlson GA, Abe K, Westaway D, St George-Hyslop P, Shoji M. Cortical neuronal and glial pathology in TgTauP301L transgenic mice: neuronal degeneration, memory disturbance, and phenotypic variation. *Am J Pathol.* 169, 1365-1375, 2006, 査読有

[学会発表] (計 18 件)

1. Yamashita T, Kamiya T, Deguchi K, Inaba T,

- Zhang H, Miyazaki K, Ohtsuka A, Katayama Y, and Abe K. Disruption of microvascular integrity after thrombolysis and reperfusion in ischemic rat brain. The 4nd Korean-Japanese Joint Stroke Conference. 2008. 11. 21-23, Fukuoka, Japan
2. Takamiya M, Takeda I, Ohta Y, Matsushima H, Fukushima T, Ota T, Takamatsu K, Goto K, and Abe K. A free radical scavenger Edaravone improves the motor function on acute lacunar infarction. The 4nd Korean-Japanese Joint Stroke Conference. 2008. 11. 21-23, Fukuoka, Japan
 3. Yamashita T, Kamiya T, Deguchi K, Inaba T, Zhang H, Miyazaki K, Ohtsuka A, Katayama Y, and Abe K. Dissociation of neurovascular unit after thrombolysis and reperfusion in ischemic rat brain. 6th World Stroke Congress. 2008. 9. 24-27, Vienna, Austria
 4. Kamiya T, Inaba T, Nito C, Ueda M, Kato K, Suda S, Hayashi T, Deguchi K, Yamashita T, Sehara Y, Tsuchiya A, Han Zhe Zhang, Lukic V, Katayama Y, Abe K. A Rho-kinase inhibitor prevents apoptosis-induced neuronal cell death following transient focal ischemia in rats. 6th World Stroke Congress. 2008. 9. 24-27, Vienna, Austria
 5. Deguchi K, Hayashi T, Nagotani S, Sehara Y, HanZhe Zhang, Tsuchiya A, Ohta Y, Tomiyama K, Morimoto N, Miyazaki M, Nam-ho Huh, Nakao A, Kamiya T, Abe K. Reduction of cerebral infarction in rats by biliverdin associated with amelioration of oxidative stress. 6th World Stroke Congress. 2008. 9. 24-27, Vienna, Austria
 6. Morimoto N, Nagai M, Miyazaki K, Kurata T, Takehisa Y, Ikeda Y, Kamiya T, Abe K. Increased autophagy in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies. 2008. 8. 23-26, Madrid, Spain
 7. Violeta Lukic-Panin, Kamiya T, HanZhe Zhang, Hayashi T, Tsuchiya A, Sehara Y, Deguchi K, Yamashita T, Abe K. Prevention of neuronal damage by calcium channel blockers with antioxidative effects after transient focal ischemia in rats. 5th International Conference on Neuroprotection and Neurorepair, Cerebral Ischemia and Stroke. 2008. 5. 17-20, Magdeburg, Germany
 8. Ohta Y, Nagai M, Nagata T, Murakami T, Nagano I, Narai H, Kurata T, Shiote M, Shoji M, and Abe K. Intrathecal injection of EGF and FGF2 promotes proliferation of neural precursor cells in the spinal cords of mice with mutant human SOD1 gene. 12th International Congress of World Muscle Society. 2007. 10. 17-20, Naxos, Italy
 9. Kurata T, Kawarabayashi T, Murakami T, Morimoto N, Ota Y, Ikeda Y, Nagai M, Takehisa Y, Matsubara E, David Westaway, Peter St. George Hyslop, Harigaya Y, Kamiya T, Shoji M, and Abe K. Enhanced accumulation of phosphorylated α -synuclein in transgenic mice expressing APP and PS-1. 13th Congress of International Psychogeriatric Association. 2007. 10. 14-18, Osaka, Japan
 10. Morimoto N, Nagano I, Murakami T, Nagai M, Shiote M, Ohta Y, Morimoto M, Takehisa Y, Kamiya T, and Abe K. Beneficial Effects of Intrathecal Administration in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and The 8th International Conference on Quantification of Brain Function with PET. 2007. 5. 21-24, Osaka, Japan
 11. Miyazaki K, Nagano I, Ilieva H, Murakami T, Yokoyama M, Shoji M, and Abe K. Therapeutic benefit of intrathecal injection of insulin-like growth factor-1 in a mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and The 8th International Conference on Quantification of Brain Function with PET. 2007. 5. 21-24, Osaka, Japan
 12. Nagai M, Murakami T, Ohta Y, Takehisa Y, Morimoto N, Miyazaki K, Kurata T, Kamiya T, Abe K, and Przedborski S. Dysfunction of mitochondrial oxidative phosphorylation in ALS rat model. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and The 8th International Conference on Quantification of Brain Function with PET. 2007. 5. 21-24, Osaka, Japan
 13. Takehisa Y, Murakami T, Nagai M, Ohta Y, Morimoto N, Ikeda Y, Kamiya T, and Abe K. Familial ALS with a novel Leu126Ser mutation in the SOD1 gene showing mild clinical features and low penetrance in females. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and The 8th International Conference on Quantification of Brain Function with PET. 2007. 5. 21-24, Osaka, Japan
 14. Murakami T, Nagano I, Nagai M, Shiote M, Ohta Y, Morimoto N, Takehisa Y, Kamiya T, and Abe K. Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral

- sclerosis. 17th International Symposium on ALS/MND. 2006. 11. 30-12. 2, Yokohama, Japan
15. Murakami T, Imai Y, Inoue H, Kawarabayashi T, Nagai M, Kurata T, Takehisa Y, Harigaya Y, Shoji M, Takahashi R, and Abe K. Accumulation of Parkinson's-disease-related molecules in Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2006. 10. 28-11. 2, Kyoto, Japan
 16. Kurata T, Kawarabayashi T, Murakami T, Miyazaki K, Morimoto N, Ota Y, Takehisa Y, Nagai M, Ikeda M, Matsubara E, Westaway D, St George Hyslop P, Harigaya Y, Kamiya T, Shoji M, and Abe K. Enhanced accumulation of phosphorylated α -synuclein in transgenic mice expressing APP and PS-1. The 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology. 2006. 10. 3-6. Hiroshima, Japan
 17. Yamashita T, Sawamoto K, Okano H, Kamiya T, and Abe K. Subventricular Zone-Derived Neuroblasts Migrate and Differentiate into Mature Neurons in the Post-Stroke Adult Striatum. Gordon Research Conference: Brain Energy Metabolism & Blood Flow. 2006. 8. 20-25, Oxford, England
 18. Murakami T, Kawarabayashi T, Kurata T, Inoue H, Moriwaki Y, Shoji M, Takahashi R, and Abe K. Pael-R is accumulated in Lewy bodies of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. 10th International conference on Alzheimer's disease and Related disorders. 2006. 7. 15-20, Madrid, Spain

[図書] (計1件)

1. 阿部康二編著、新興医学出版社、「神経難病のすべて～症状・診断から最先端治療、福祉の実際まで～」、総ページ数 389、2007

[その他]

岡山大学神経内科ホームページ

http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/shinkein_aika

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 康二 (ABE KOJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：20212540

(2) 研究分担者

神谷 達司 (KAMIYA TATSUSHI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：70233955

池田 佳生 (IKEDA YOSHIO)

岡山大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：00282400

武久 康 (TAKEHISA YASUSHI)

岡山大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：00379752

永井 真貴子 (NAGAI MAKIKO)

岡山大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：80420488

村上 哲郎 (MURAKAMI TETSURO)

岡山大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：70403475

(3) 連携研究者

なし