

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19406019

研究課題名（和文）HIV-1 感染症のタイ、バングラディシュにおける特殊性の疫学的解析

研究課題名（英文）Epidemiological characterization on HIV-1 infection in Thailand and Bangladesh

研究代表者

星野 洪郎 (HOSHINO HIROO)

群馬大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00107434

研究成果の概要（和文）：我々は、(a) HIV-1 感染に使われる新しいコレセプターを同定した。(b) これらを含む 20 種余りの HIV-1 のコレセプターを発現した NP-2 細胞のパネルを樹立し、タイなど世界で流行している primary HIV-1 のコレセプター利用性（細胞指向性）を解析した。また、(c) 抗酸化剤（緑茶抽出物 green tea extract [GTE]とアスタキサンチン）の HIV-1 感染（CD4 細胞数、HIV-1 量など）に対する影響を、タイのチェンマイ大学を共同研究の拠点として解析を行なった。

研究成果の概要（英文）：We have identified new coreceptors that can be used by HIV-1 strains. We established a panel of NP-2 cell lines expressing about 20 HIV/SIV coreceptors including those identified in this project and identified coreceptors frequently used by primary HIV-1 isolates. We have analyzed effects of anti-oxidants, namely green tea extract (GTE) and astaxanthin, on CD4 counts, HIV-1 load and levels of oxidants in Thailand.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2008年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2009年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
総計	12,600,000	3,780,000	16,380,000

研究分野：予防医学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：HIV-1、エイズ、コレセプター、抗酸化剤、感染抵抗性

## 1. 研究開始当初の背景

(1)タイには 60 万人の感染者がおり、その内 2 万人は子供である。タイ政府は、generic の抗 HIV 剤 GPO-VIR を生産させ、無料でエイズ患者に提供してきた。しかし、一種類の GPO-VIR 療法のみでは、薬剤耐性ウイルスの出現や薬の副作用で治療できない症例が増加することが懸念される。本研究では、北部タイの医療で中心的役割を果たしているチ

ェンマイ大学を共同研究の拠点としてこうした課題について検討する。

(2)酸化ストレス状態で慢性ウイルス感染症が悪化しやすい。HIV-1 感染症についても酸化ストレスを軽減すれば、体内のウイルス RNA 量を減少させ、エイズの発生・進行を遅延できる可能性が考えられる。この可能性があるか抗酸化剤を用いて、治験的に検討する。

(3) 抗酸化剤（緑茶抽出物 [Green Tea extract: GTE] およびアスタキサンチン [astaxanthin]) を、HIV-1 感染無症状者に投与することは、群馬大学およびチェンマイ大学の医学部倫理委員会で承認された。今まで少人数に短期間しか投与できず、結果の判定が難しい状態である。本研究では、前回の経験に基づき、対象者の人数を増やし、より長期間投与を行う。

(4) HIV 感染児では、大人より病気の進行が早いことがある。子供の経過観察や治療は、国立ナコンピン (Nakornping) 病院で行われ、主要な検査はチェンマイ大学医学部でも行われている。HIV 感染の小児の病態の情報を収集し、解析しやすい体制もできている。

(5) GPO-VIR が導入され 3 年経った。医療資源の利用が限られた状況でより安価で入手しやすい抗酸化剤などの利用も検討すべき状況にある。

## 2. 研究の目的

HIV-1 感染が急速に感染が拡大した国、感染の拡大が沈静化しつつある国（タイなど）、まだ大きな流行の見られない国（バングラデシュなど）がある。我々は、新規のコレセプターを見出し、それらを含む 20 種余りの HIV-1 のコレセプターを発現した NP-2 細胞のパネルを樹立する。このパネルを用い、(a) タイの大人、子供で流行している HIV-1 のコレセプター利用性（細胞指向性）を解析し、(b) HIV-1 感染の流行の特徴や HIV-1 の病原性とコレセプター利用性の関連を見出す。また、(c) 抗酸化剤（緑茶抽出物 GTE とアスタキサンチン）の HIV-1 感染に対する影響を、タイのチェンマイ大学を共同研究の拠点として解析を行なう。

### (1) 抗酸化剤の HIV-1 感染に対する影響の解析

緑茶などの抗酸化物質にヒトの色々ながんの発症を抑制する働きがあることが、多くの疫学的論文で報告されている。一方酸化ストレスや TNF $\alpha$  が、HIV-1 感染症などの慢性感染症でウイルスを活性化させ、病気の進行を促進すると考えられている。抗酸化作用を持ち、TNF $\alpha$  を阻害する GTE やアスタキサンチンなどの抗酸化剤は、HIV-1 などの慢性ウイルス性感染症の進行を抑える可能性が考えられる。実験室レベルおよび介入疫学的な調査研究を行い検討する。

### (2) HIV-1 感染小児・成人のウイルス学的解析

① 子供では大人と違った病気の進行がしばしば見られる。研究協力予定者のチェンマイ大学小児科の Thanyawee P 講師が感染児について詳細な臨床的な解析を行っている。本計画では更にウイルス学的、分子疫学的な解析を行う。

② チェンマイ大学医学部附属病院、ランパン病院などに登録され、診療を受けている小児、成人について、その病態と感染している HIV-1 の特徴の関連を明らかにする。

## 3. 研究の方法

タイのチェンマイ州のチェンマイ大学医学部、附属病院、およびランパン州の国立ランパン病院（チェンマイ大学医学部 3-5 年生の教育も行われている）を、共同研究拠点として、(a) 日本では市販されている抗酸化剤（緑茶抽出物およびアスタキサンチン）を無症状 HIV-1 感染者に 3 ヶ月投与し、ウイルス量、CD4 陽性細胞数、酸化レベルを経時的に測定し、その抗ウイルス効果を判定する。また、(b) HIV-1 コレセプター発現 NP-2 細胞パネルを用い、HIV-1 の病態の異なる成人、小児より HIV-1 を分離、あるいは遺伝子解析し、病態等と HIV-1 のコレセプター利用性（細胞指向性）との関連を解明する。

### (1) 抗酸化剤（緑茶抽出物、アスタキサンチン）投与の HIV-1 感染関連指標への影響について

#### ① 臨床検査データ

登録した HIV-1 感染者のうち、同意の得られた人（国立ランパン (Lampang) 病院から約 40 人、チェンマイ大学病院から約 20 人で計 60 人（約 20 人に GTE 錠、20 人にアスタキサンチン、20 人を対照群）に服用してもらい、HIV-1 ウイルス量、末梢血中の CD4 陽性リンパ球、T 細胞数、などのデータを測定する。

#### ② 研究室レベルのデータ

GTE あるいはアスタキサンチン投与者および対象者の酸化ストレス状態を薬剤投与前から 3 月まで、経時的に検討する。指標としては、血漿の malondialdehyde (MDA)、GSH (reduced glutathione)、GSSG (oxidized glutathione) の測定を行う。

### (2) 成人感染者の調査・検討、データ収集

チェンマイ大学医学部および国立ランパン病院に登録している HIV 感染者に関する基本データの収集と検査データの比較検討を行う。基本データとしては、1) 年齢、2) 性、

3) 病態・症状、4) 検査データ：(a) T 細胞数、CD4 陽性 T 細胞数 (b) Viral load (末梢血中の HIV 量) を用いる。

#### (3) HIV 感染児の調査

感染児について、年齢、性、体重、身長、CDC 病期分類、CD4 細胞の割合、CD4 細胞数、血中ウイルス量、HIV の薬剤耐性検査、治療期間、薬剤への adherences 等のデータを収集する。

#### (4) 抗酸化剤の培養系での性質の解析

抗酸化剤 (緑茶抽出物、エピガロカテキンガーレート [EGCG]、アスタキサンチン、N-acetylcysteine (NAC)、ビタミン C と E など) について以下の点を検討する。

- ① TNF $\alpha$  産生細胞 (MT-2 など) からの産生への影響の検討
- ② TNF $\alpha$  誘導細胞死に対する抗酸化剤の影響について
- ③ HIV-1 による細胞死に対する抗酸化剤の効果について

#### (5) GPO-VIR 長期投与の影響の解析

GPO-VIR 1 錠には stavudine (d4T)、lamivudine (3TC)、niraparine (NVP) が含まれる。GPO-VIR が導入され 3 年経つので、チェンマイ大学、ランパン病院を共同研究の拠点として検討する。Thanyawee 講師は、GPO-VIR で短期間治療したところ、60% の子供で HIV-1 の viral load は検出限界以下となったと報告している。しかし、これらの子供のうち 10% に薬剤耐性ウイルスの genotype が検出されている (Clin Infect Dis, 41, 100, 2005)。長期間投与の影響について解析する。

#### (6) HIV-1 の薬剤耐性の検討

HIV-1 の薬剤耐性に関しては、genotype と phenotype を検討する。3TC については M184X、V118I、d4T については F116Y、Q151M、D67N、T251F、K219X、NVP については K103N、V108I、Y181C、G190X、M230L などアミノ酸変異について検討する。また、薬剤耐性ウイルスの増殖性や細胞指向性の phenotype を細胞培養系で実際に決定し、genotype との関連を検討する。

#### (7) タイの HIV-1 のウイルス学的特徴・コレセプター利用性の解析

我々は、HIV-1 感染の新しいコレセプターを同定する。以前に我々が解析を行なったコレセプターで臨床的意義が十分に解明されていないコレセプター、CCR8、GPR1、RDC1、

APJ, CXCR5 (Shimizu ら Virology 74, 619, 2000; Soda ら BBRC 258, 313, 1999; Kanbe ら Virology 265, 1999; Shimizu ら J. Virology 68, 6130, 1994) など、および major なコレセプター CCR5 なども含めて、HIV-1 のコレセプター利用性の経時的变化を解析し、経時变化の臨床的、疫学的意義を明らかにする。

大人あるいは子供の末梢血単核球を凍結保存し、群馬大学で HIV-1 を分離する。分離したウイルスの疫学的・ウイルス学的特徴を検討する。凍結細胞の生存率が悪い場合は、血液系細胞より DNA を抽出し、HIV-1 の DNA sequencing を行い、genotype (subtype) 等を決定する。

#### (8) 抗酸化剤投与者の酸化レベルの検定

GTE あるいはアスタキサンチン投与者、および対照者 (Placebo 投与) について、viral load の測定、血漿 MDA、GSH、GSSG の測定を行い、酸化レベルを判定する。また、ウイルス学的データ、分子疫学的データとの比較を行う。

## 4. 研究成果

(1) タイのチェンマイ大学およびランパン病院で、疫学的介入研究を実施できた。すなわち、本研究では抗酸化作用を持つ緑茶抽出物 (GTE) および astaxanthin (AX) を無症状性 HIV-1 感染者に投与し、血中の HIV-1 量や血中の CD4 陽性 T 細胞数への影響の検討した。平成 19 年度にチェンマイ大学医学部の倫理委員会に本プロジェクトを申請し、許可された。本プロジェクトでは、チェンマイ大学の約 20 名の HIV-1 感染者、ランパン病院の約 40 名の HIV-1 感染者、計 60 名 (GTE 投与群、AX 投与群、プラセボ投与群各 20 名) について、薬剤投与前、投与一ヶ月後、三ヶ月後に採血し、HIV-1 量、CD4 陽性細胞数、その他生化学的酸化状態のマーカーを測定した。

(2) バングラデシュの HIV-1 陽性率は 1% 以下で、隣国の国々に比べ極端に HIV-1 陽性率が低い。首都ダッカの HIV-1 感染の high-risk group とされる薬物乱用者 (IDU) や Commercial sex worker (CSW) でも HIV-1 陽性率は 5% 以下である。一方タイ、ミャンマー、マレーシア、インドなどの IDU や CSW の HIV-1 陽性率は 70%-80% である。この理由のひとつとして、バングラデシュに HIV-1 抵抗性のヒトが多いか調べる準備を進めた。

(3) D6, CCR9b, XCR1 および FPRL1 を新しい

HIV/SIV のコレセプターとして同定した。D6 は、日本人血友病患者由来の subtype B の dual-tropic HIV-1、FPRL1 はタイ、ベトナム由来の subtype AE および C のウイルスが利用した。

(4) 抗酸化剤として、緑茶抽出物 (GTE 錠、狭山茶業研究所製)、アスタキサンチン (ヤマハライフサイエンス事業)、および GTE の抗酸化作用の主成分 (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) について、ヒトへの投与あるいは培養系での活性の検討を行った。

まず、EGCG について、(1) TNF $\alpha$  による細胞毒性への影響、および (2) MT-2 細胞の培養上清の細胞毒性活性の産生への影響について検討した。TNF $\alpha$  は、ネコ腎臓由来の 8C 細胞に細胞毒性を示す。EGCG 存在下で 8C 細胞を培養し、ヒト型レコンビナント TNF $\alpha$  を加えた所、その細胞毒性 (MTT 法で検討) を軽減した。また、MT-2 細胞を EGCG 存在下で培養し、その培養上清を 8C 細胞に加え培養し、細胞毒性を検討した。EGCG を添加すると MT-2 細胞の上清の細胞毒性活性が弱められた。MT-2 細胞の上清中の細胞毒性活性は、主に TNF $\alpha$  に由来すると考えられているので、EGCG 存在下では、MT-2 細胞からの TNF $\alpha$  の産生が抑制される可能性が示唆された。

(5) GTE は、お茶の成分であり、古くから飲用に用いられてきたこと、また、アスタキサンチンについても天然物は健康食品として既に用いられており大きな副作用は知られていない。このような状況から、GTE (10 錠/日: 1 日に緑茶 10 杯相当) あるいはアスタキサンチンカプセル (16mg/日) の無症候性 HIV-1 感染者 (asymptomatic carrier: AC) への投与は、健康上問題ないと判定され、倫理委員会の承認の承認が得られた。

(6) 本研究ではエイズ発症を遅らせる簡便な方法を探索した。酸化ストレス下では、TNF $\alpha$  など因子が産生され、過酸化脂質の産生が促進される。TNF $\alpha$  などの因子は、HIV 増殖を促進する。そこで、抗酸化剤 (緑茶抽出物、アスタキサンチン) を用い、a. 抗酸化剤の TNF $\alpha$  産生抑制作用について、b. TNF $\alpha$  による細胞死に対する抗酸化剤の影響について、c. HIV による細胞死の抗酸化剤の阻止効果について、d. HIV 感染者における酸化状態の特徴・病原性について、細胞培養系で検討を行ってきた。

(7) Green tea extract (GTE) (10 錠/日: 1

日に緑茶 10 杯相当) あるいはアスタキサンチンカプセル (16mg/日) の無症候性 HIV-1 感染者 (asymptomatic carrier: AC) への投与を予定した。そこで HIV 感染者のうち、同意の得られた 59 人 (19 人に緑茶抽出物 GTE、21 人にアスタキサンチン、19 人を対照群) に薬剤を投与した。投与前、1 月後、2 月後、3 月後に、HIV-1 量、CD4 陽性リンパ球数、血中抗酸化物質 (malondialdehyde [MDA] とグルタチオン [GSH]) などのデータを測定し、その影響を解析した。GTE の投与により、CD4 陽性リンパ球の増加が見られた。HIV-1 の viral load や MDA 或は GSH の血中濃度には著明な影響はみられなかった。抗酸化剤の HIV-1 感染に対する影響は、タイチェンマイ大学との共同研究で実施しつつあるが、もう少し被験者数を増やし、投与期間を長くして検討したい。

## 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 13 件)

① T Ishioka, H Kimura, H Kita, M Obuchi, H Hoshino, M Noda, A Nishina, K Kozawa, and M Kato. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). Cell Biol Int (in press) 査読あり

② Jinno-Oue A, Shimizu N, Hamada S, Wada A, Tanaka A, Shinagawa M, Ohtsuki T, Mori T, Saha M N, Hoque A S, Islam S, K. Kogure K, Funayama T, Kobayashi Y and Hoshino H. Irradiation with carbon ion beams induces apoptosis, autophagy, and cellular senescence in a human glioma-derived cell line. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 76: 229-241. 査読あり

③ Shimizu N, Tanaka A, Jinno-Oue A, Mori T, Ohtsuki T and Hoshino H. Identification of the conformational requirement for the specificities of coreceptors for human and simian immunodeficiency viruses. AIDS Res Human Retroviruses 2010, 26: 321-328 査読あり

④ Tanaka M, Sun B, Tezuka K, Fujisawa J, Tanaka Y, Hoshino H, and Miwa M. Neuramini-

dase enhances the initial steps of human T-cell leukemia virus type 1 replication. *Microbes Infect* 2010; 12 (2): 119-125. 査読あり

⑤ M Masuda, T Maruyama, T Ohta, A Ito, T Hayashi, K Tsukasaki, S Kamihira, S Yamaoka, H Hoshino, T Yoshida, T Watanabe, EJ Stanbridge Y, and Murakami. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes Invasive phenotype of human T-cell leukemia virus Type I-transformed cells and adult T-cell leukemia cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 15511-15522. 査読あり

⑥ Nedellec R, Coetzer M, Shimizu N, Hoshino H, Polonis V R, Morris L, Mårtensson U E, Binley J, Overbaugh J, and Mosier D E. Virus entry via the alternative coreceptors CCR3 and FPRL1 differs by human immunodeficiency virus type 1 subtype. *J Virol* 2009, 83: 8353-8363. 査読あり

⑦ Shimizu N, Tanaka A, Oue A, Mori T, Ohtsuki T, Apichartpiyakul C, Uchiumi H, Nojima Y, and Hoshino H. Broad usage spectrum of G protein-coupled receptors as coreceptors by primary isolates of human immunodeficiency virus. *AIDS* 2009, 23: 761-769. 査読あり

⑧ Shimizu N, Tanaka A, Oue A, Mori T, Apichartpiyakul C and Hoshino H. A short amino acid sequence containing tyrosine in the N-terminal region of G protein-coupled receptors is critical for their potential use as coreceptors for human and simian immunodeficiency viruses. *J Gen Virol* 2008, 89: 3126-3136. 査読あり

⑨ Xiao P, Usami O, Suzuki Y, Ling H, Shimizu N, Hoshino H, Zhuang M, Ashino Y, Gu H and Hattori T. Characterization of a CD4-independent clinical HIV-1 that can efficiently infect human hepatocytes through CXCR4. *AIDS* 2008, 22: 1749-1757. 査読あり

⑩ Shimizu N, Tanaka A, Mori T, Ohtsuki T, Hoque A, Jinno-Oue A, Apichartpiyakul C, Kusagawa S, Takebe Y, and Hoshino H. A formylpeptide receptor, FPRL1, acts as an

efficient coreceptor for primary isolates of human immunodeficiency virus. *Retrovirology* 2008, 5: 52. 査読あり

⑪ Shimizu A, Tamura A, Abe M, Motegi S, Nagai Y, Ishikawa O, Nakatani Y, Yamamoto Y, Uezato H, and Hoshino H. Detection of human papillomavirus type 56 in Bowen's disease involving the nail matrix. *Br J Dermatol* 2008, 158 (6): 1273-9. 査読あり

⑫ Abe K, Nozaki A, Tamura A, Ikeda M, Naka K, Dansako H, Hoshino H, Tanaka K, and Kato N. Tandem repeats of lactoferrin-derived anti-hepatitis C virus peptide enhance antiviral activity in cultured human hepatocytes. *Microbiol Immunol* 2007, 51: 117-125. 査読あり

⑬ Laurén A, Vincic E, Hoshino H, Thorstensson R and Fenyö EM. CD4-independent use of the CCR5 receptor by sequential primary SIVsm isolates. *Retrovirology* 2007, 4: 50 (1-14). 査読あり

[学会発表] (計 2 2 件)

① 森 隆久、品川雅彦、大上厚志、田中 淳、清水宣明、星野洪郎. Tax1 導入ネコ細胞株における、HTLV-I の持続感染の成立と合胞体形成 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010. 11. 9. 徳島

② 清水 晶、中谷陽子、石川 治、星野洪郎. Bowen 病における human papilloma virus 感染の検討 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 2010. 11. 9 徳島

③ 清水宣明、Islam Salequl、大上厚志、田中 淳、大槻貴博、星野洪郎. HIV コレセプター活性を持つ G タンパク質共役受容体の分子系統関係の特徴. 第 5 7 回日本ウイルス学会学術集会 2009. 10. 26. 東京

④ 森 隆久、品川雅彦、大上厚志、田中 淳、清水宣明、星野洪郎. HTLV-1 の cell-free 感染を高感度に検出する実験系の確立. 第 5 7 回日本ウイルス学会学術集会 2009. 10. 26. 東京

⑤ Hoque Sk Ariful、大上厚志、田中 淳、Islam Salequl、清水宣明、星野洪郎.

Incorporation of non-susceptible bystander cells into HIV-1 syncytia. 第22回日本エイズ学会学術集会・総会 2008. 11. 26. 大阪

⑥ 森 隆久、品川雅彦、大上厚志、田中 淳、清水宣明、星野洪郎. シンシチウム形成における HTLV-1 遺伝子産物 Tax の作用. 第56回日本ウイルス学会学術集会 2008. 10. 26. 岡山

⑦ 清水宣明、大上厚志、田中 淳、大槻貴博、和田成一、小林泰彦、星野洪郎. 重粒子線が細胞の HIV-1 感受性におよぼす効果の解析. 第56回日本ウイルス学会学術集会 2008. 10. 26. 岡山

⑧ 星野洪郎、清水宣明、大上厚志、田中 淳、大槻貴博、和田成一、小林泰彦. 重粒子線照射ヒトグリオーマ細胞のヒト免疫不全ウイルス1型感受性の亢進. 第12回日本神経ウイルス研究会学術集会 2008. 7. 18. 鹿児島

⑨ 清水宣明、大上厚志、田中 淳、大槻貴博、森 隆久、Hoque Ariful, Islam Salequl、内海英貴、野島美久、星野洪郎. Broad usage spectrum of G protein-coupled receptors as coreceptors by primary isolates of human immunodeficiency viruses. 第7回日中ウイルス学会 2008. 6. 2. 東京

⑩ 清水宣明、大上厚志、田中 淳、大槻貴博、和田成一、小林泰彦、星野洪郎. HIV-1 感染感受性に対する重粒子線の効果の解析 第21回日本エイズ学会 2007. 11. 29. 広島

⑪ 星野洪郎、清水宣明、大上厚志、田中 淳、Saha M. Narayan、Hoque Ariful、品川雅彦、大槻貴博、森 隆久、小林泰彦、和田成一、浜田信行、舟山知夫、鳴海一成. 重粒子線照射による細胞形質の特徴的变化について -ウイルスを利用した解析 第50回日本放射線影響学会 2007. 11. 16. 千葉

⑫ 清水宣明、大上厚志、田中 淳、大槻貴博、森 隆久、Hoque Ariful, Islam Salequl、内海英貴、野島美久、星野洪郎. 色々な G 蛋白質共役受容体を発現したヒト細胞を用いた HIV-1 感染者末梢血リンパ球からの HIV-1 の分離 第55回日本ウイルス学会 2007. 10. 21. 札幌

⑬ 品川雅彦、大上厚志、田中 淳、清水宣明、

星野洪郎. HTLV-I 粒子は広範囲の温度において非常に不安定である 第55回日本ウイルス学会 2007. 10. 21. 札幌

⑭ 大上厚志、清水宣明、田中 淳、大槻貴博、清水 晶、小暮公孝、星野洪郎. 血液脳関門構成細胞を用いた HIV-1 感染実験 第11回日本神経ウイルス研究会 2007. 7. 6. 草津

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

星野 洪郎 (HOSHINO HIROO)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：00107434

### (2) 研究分担者

清水 宣明 (SHIMIZU NOBUAKI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：70261831

大上 厚志 (OOUE ATUSHI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：80260107

田中 淳 (TANAKA ATUSHI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：20321953