

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 22 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21390430

研究課題名（和文）加齢及び麻酔関連睡眠障害の機序とその治療に関する研究

研究課題名（英文）Stud for the mechanism of aging and anesthesia-related sleep disorder and its treatment.

研究代表者

廣田和美（HIROTA KAZUYOSHI）

弘前大学医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：20238413

研究成果の概要（和文）：今回の研究において、加齢による睡眠障害をラットで確認しようとしたが、成年ラットと高齢ラットで各睡眠ステージの長さ、つまり、質と量で差を認めなかった。麻酔後睡眠障害に関して、どのタイプの麻酔関連薬剤（GABA_A 受容体活性化型麻酔薬[GABA 型麻酔薬]、NMDA 受容体抑制型麻酔薬[NMDA 型麻酔薬]）が、睡眠障害を起こすのかを解析したところ、GABA 型麻酔薬プロポフォルでは術後の睡眠障害は明確ではなかったのに対し、NMDA 型麻酔薬ケタミンでは麻酔後 2、3 日目に REM 睡眠の頻度が有意に増加した。これは、成年ラット、高齢ラットどちらでも同様の変化であった。一般的に、術後 2 日目以降になるとレム睡眠が回復し、術前よりもレム睡眠が顕著に増加するが、この REM 睡眠の増加が術後の呼吸・心血管系合併症の原因とされる。このため、ケタミン麻酔後の睡眠障害は術後睡眠障害のモデルとなることが分かった。更に、この麻酔後睡眠障害が、内因性覚醒物質であるオレキシン A やニューロペプチド S の投与で治療できることがわかった。このため、オレキシン A やニューロペプチド S のアナログで、全身投与で分解されずに中枢に作用する物質が開発できれば、術後睡眠障害の治療薬となりうる。

研究成果の概要（英文）：In this study, although age-related sleep disorder was confirmed in rats, we could not recognize a difference with the length of each sleep stage between adult and aged rats. Then, we also studied post-anesthesia sleep disorder and determine the difference of sleep disorder after both type(GABA_A receptor activation[GABA type] or NMDA receptor inhibition[NMDA-type]) of anesthetic agent-induced anesthesia. We found that REM sleep significantly increased a few days after ketamine (NMDA-type) anesthesia while no significant differences in each sleep stage between pre- and post propofol anesthesia were observed. Ketamine-induced post-anesthesia sleep disorder is similar to post-surgical sleep disorder that is considered as a main factor of postoperative respiratory and cardiovascular complications. Thus, ketamine-induced post-anesthesia sleep disorder may be used as a post-surgical sleep disorder model. In addition, this post-anesthesia sleep disorder was almost fully antagonized by icv orexin A or neuropeptide S. If orexin A or neuropeptide S analogues that are un-metabolized in the plasma and penetrated into blood brain barrier after their systemic administration will be developed, we may be able to treat post-surgical sleep disorder.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	2,600,000	780,000	3,380,000
平成22年度	3,000,000	900,000	3,900,000
平成23年度	2,900,000	870,000	3,770,000
平成24年度	2,300,000	690,000	2,990,000
総計	10,800,000	3,240,000	14,040,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：(1)睡眠障害、(2)加齢、(3)ラット、(4)全身麻酔、(5)神経生理活性物質、(6)鎮静、(7)オピオイド

1. 研究開始当初の背景

現在高齢者の全身麻酔下手術件数が年々増加し、全体の60%近くを占めるようになっている。しかし、高齢者は術後譫妄などの精神症状のほか心血管系の合併症を起こすことが多く、この一因として術後の睡眠障害があげられている(Anesth Analg 2002;94:338-9)。一般患者においても、手術麻酔後に睡眠障害が生じることが以前から知られており、その特徴は、術当日から2、3晩のREM睡眠欠落または著名な減少とnon-REM睡眠の減少、その後にREM睡眠のリバウンド的な増加に伴うnon-REM睡眠の寛徐な増加、そして術後1週間程で睡眠障害は改善する(Br J Anaesth 2008; 100: 45-9)。睡眠障害は、単に睡眠のみならず自律神経系にも影響する。リバウンド的に増えるREM睡眠増加は夜間の呼吸障害に伴う低酸素血症に関与し、また交感神経の興奮も惹起することが知られている。その時期に、術後の心血管系の合併症が起こりやすいとの報告(Chest 2006; 129: 198-205)や睡眠障害が急性心筋梗塞の原因となる可能性が指摘されている(Med Sci Monit 2006; 12: CR168-72)。この術後の睡眠障害に、麻酔薬や周術期の鎮痛目的で使用されるオピオイドが深く関与していることが報告されている。我々も以前、吸入麻酔薬イソフルレンや静脈麻酔薬ケタミンが麻酔後に睡眠障害を引き起こすことを発見し報告した(Psychiatry Clin Neurosci 2001; 55: 239-40)。よって、麻酔・手術後の睡眠障害を解決することは、術後患者、特に高齢者での術後合併症を減少させ早期退院を可能にすると考えられる。

2. 研究の目的

今回の研究において、加齢による睡眠障害と、

麻酔後睡眠障害に関して、どのタイプの麻酔関連薬剤(GABA_A受容体活性型麻酔薬[GABA型麻酔薬]、NMDA受容体抑制型麻酔薬[NMDA型麻酔薬])が、睡眠障害を起こすのかを解析した。また、ノルアドレナリン、オレキシンやニューロペプチドSなどの覚醒系生理活性物質やIL-1、TNFなどの内因性睡眠誘発サイトカインなどの脳内の含有量の変化と睡眠障害との関係を解析した。また、Preliminary studyで得られたように本当にオレキシンは全身麻酔を拮抗するだけでなく全身麻酔後の睡眠障害を改善させるのかどうかを、脳波を解析して、睡眠障害の治療薬の可能性を探った。また、ニューロペプチドSについても同様の可能性を探った。

3. 研究の方法

要旨

本研究では、加齢に伴う睡眠障害と麻酔関連薬剤(麻酔薬、鎮静薬、オピオイド)使用に伴う睡眠障害を、高齢と成年ラットを用いて脳波、行動を解析し比較した。また、どのタイプの麻酔薬が睡眠障害をもたらしやすいのかを検討し、高齢と成年ラットで差があるかも比較検討した。さらに、これらラットの脳組織中の睡眠・覚醒関連生理活性物質(オレキシン、ニューロペプチドS、サイトカイン、ノルアドレナリン、メラニン凝集ホルモン(MCH)など)含有量を測定し、その含有量の変化からこれら生理活性物質のどれが加齢や麻酔関連薬剤による睡眠障害に関わっているか、またその生理活性物質を補充または拮抗することで睡眠障害は減弱するかを研究した。臨床においては、実際に集中治療室での鎮静終了後の譫妄の発生と各種鎮静薬との関係を検討した。

研究1. 年齢が睡眠に及ぼす影響の検討

動物：成年ラット(12-14月齢)、高齢ラット(24-28月齢)において、睡眠を評価した。雄性SD系ラットを使用しペントバービタール(50mg/kg)麻酔下に脳波導出用の電極を頭蓋骨に装着、筋電図導出用の電極は背筋に縫着した。これらの電極を歯科用セメントで動物の頭蓋骨に固着し導線に接続、無拘束で記録可能な中継器を介し増幅器に接続した。手術後は環境温21°C、明暗周期12時間の恒温ケージ内で1週間飼育し環境馴化を図った後、睡眠を記録し、意識状態を睡眠研究で幅広く用いられている基準、覚醒、ノンレム(NREM)睡眠、レム(REM)睡眠に分類して評価した。

研究2. 年齢が脳内の睡眠・覚醒に関する生理活性物質産生に及ぼす影響の検討

雄性SD系若年ラット、成年ラット、高齢ラットを断頭し、氷上で大脳皮質、海馬、橋、視床下部などに分割し、組織中の覚醒系物質であるオレキシン、ノルアドレナリン、MCH、睡眠物質であるIL-1、TNFなどのサイトカインを、HPLC法、ELISA法などで測定した。そして、どこの部位で睡眠覚醒物質が年齢とともに変化しているかを検討した。

研究3. 全身麻酔が睡眠に及ぼす影響の検討

1) 動物：雄性SD系ラット(12-14週齢)において、全身麻酔後の睡眠を評価した。研究1のように脳波導出用の電極を頭蓋骨に装着、筋電図導出用の電極は背筋に縫着し、これらの電極を歯科用セメントで動物の頭蓋骨に固着し導線に接続した。

2) 全身麻酔：ラットは下記の麻酔薬の1剤のみを投与した。
GABA型：プロポフォール80 mg/kg、
NMDA型：ケタミン100 mg/kg
どちらの麻酔でも、麻酔時間は40-60分になる。

研究4. 全身麻酔が脳内の睡眠・覚醒に関する生理活性物質産生に及ぼす影響の検討

雄性SD系成年ラット、高齢ラットにおいて、コントロール(投薬なし)、麻酔中、麻酔からの覚醒後にラットを断頭し、氷上で大脳皮質、海馬、橋、視床下部などに分割し、組織中の睡眠覚醒調節物質であるオレキシン、MCHを測定した。そして、どこの部位で睡眠覚醒物質が麻酔により変化し、また加齢によりその変化が変わるかどうかを検討した。

研究5. 脳内睡眠覚醒生理活性物質が全身麻

酔後の睡眠障害に及ぼす影響の検討

麻酔薬投与後に、覚醒系生理活性物質であるオレキシンまたはニューロペプチドSを脳室内に投与し、全身麻酔後の睡眠障害が改善するかどうかを、睡眠状態を一週間連続で記録し、比較検討した。

研究6. 集中治療室での各種鎮静の鎮静後の譫妄発生に及ぼす影響

臨床研究として、心臓手術後に集中治療室入室患者を対象に術当日夜間をプロポフォール、ミダゾラム、デクスメトミジンのいずれかの薬剤(各薬剤10名づつ)で鎮静し、翌朝8時に鎮静を終了し鎮静後の譫妄の発生状況をRamsay Sedation Score (RSS)、Sedation-Agitation Scale (SAS)、Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)およびBISモニターで評価し、鎮静薬により差があるか比較した。

4. 研究成果

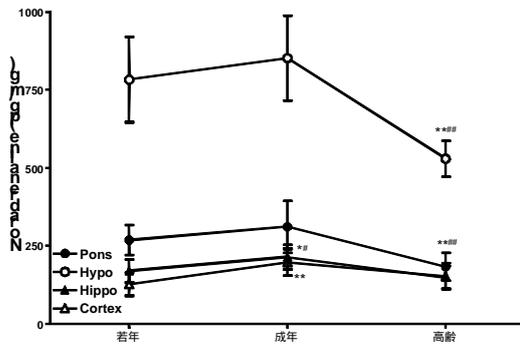
研究1. 年齢が睡眠に及ぼす影響の検討

実際の睡眠に関しては、成年と高齢ラットでは、各々覚醒が 54.1 ± 3.3 、 58.3 ± 8.0 、ノンレム睡眠が 40.6 ± 3.5 、 37.0 ± 6.2 、レム睡眠が 5.3 ± 1.9 、 4.7 ± 2.2 、5で、予想に反して成年と高齢ラットで差はなかった。

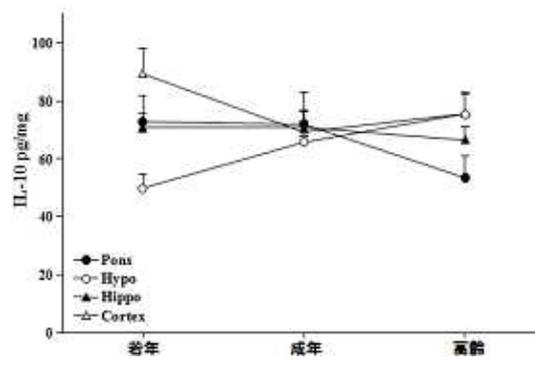
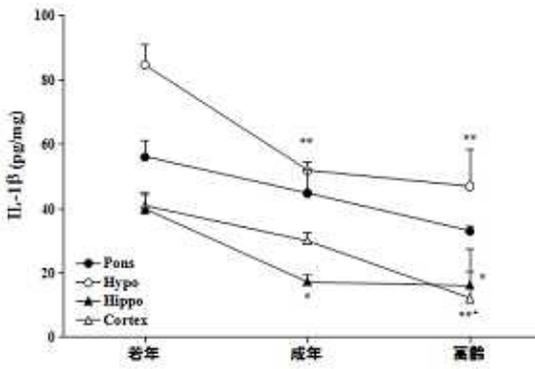
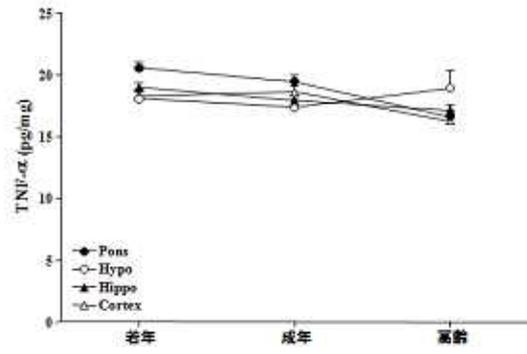
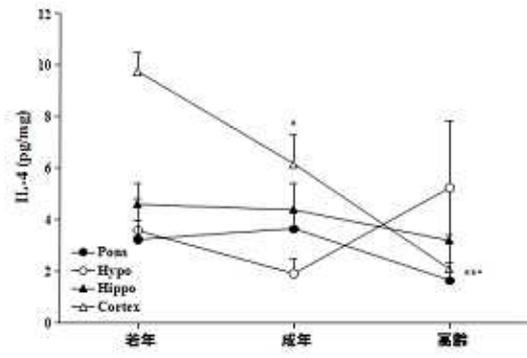
研究2. 年齢が脳内の睡眠・覚醒に関する生理活性物質産生に及ぼす影響の検討

雄性SD系若年ラット、中年ラット、高齢ラットを断頭し、氷上で大脳皮質、海馬、橋、視床下部などに分割し、組織中の覚醒系物質であるノルアドレナリン、IL-4、IL-10、睡眠物質であるIL-1 β 、TNF α を測定した。測定部位では、大脳皮質と視床下部での加齢的变化が強かった。

覚醒物質であるノルアドレナリン含有量は若年から成年にかけて大脳脂質および海馬で有意に増加し、他の部位では増加傾向にあった。成年から高齢にかけては有意な減少を示した。他の部位では減少した。

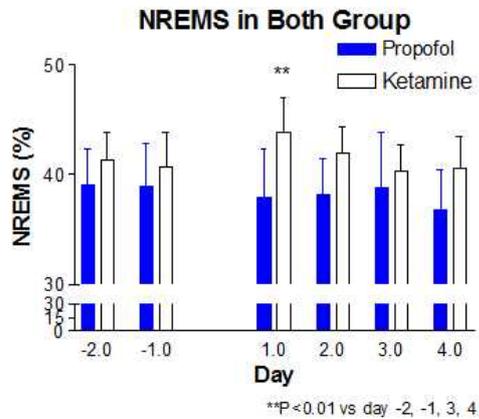


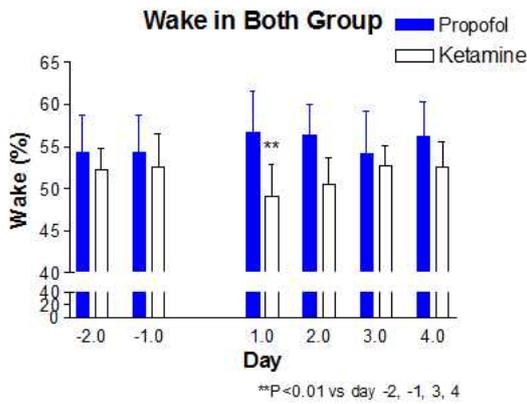
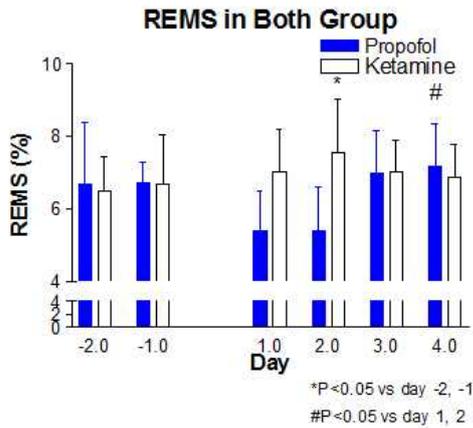
同じく覚醒物質であるIL-4は脳皮質で減少したが他の部位では変化は小さかった。IL-10、TNF α ともには有意な変化ではなかった。脳皮質でIL-1 β は有意な減少を認めた。逆に睡眠物質であるIL-1 β は有意な減少を認めた。ただし、多くのILの測定値が感度限界に近く、確定的な結論は出せなかった。ただ、全体で見ると、加齢に伴い脳内の覚醒、睡眠物質ともに減少し、睡眠-覚醒のコントロールが難しい可能性が示唆された。



研究3. 全身麻酔が睡眠に及ぼす影響の検討

雄性SDラット(12-14週齢)において、GABA型麻酔薬プロポフォール(80mg/kg ip)とNMDA型麻酔薬ケタミン(100mg/kg ip)による全身麻酔後の暗期における睡眠を評価した。その結果、プロポフォール麻酔では、麻酔前はNon-REM睡眠が40.7 \pm 3.1%、REM睡眠が6.7 \pm 1.4%、覚醒が52.6 \pm 4.0%であったが、麻酔後の睡眠の各ステージの割合は変化しなかった。一方、ケタミン麻酔では、麻酔前はNon-REM睡眠が39.0 \pm 3.9%、REM睡眠が6.7 \pm 0.6%、覚醒が53.4 \pm 4.4%であったが、麻酔後2日目のREM睡眠の割合が7.6 \pm 1.5%と有意に増加した。



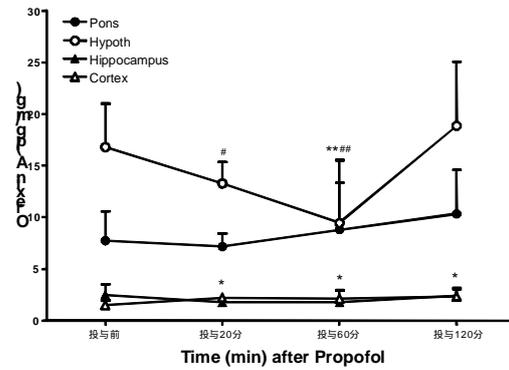


ケタミン100 mg/kgを腹腔内投与による麻酔後2、3日目にREM睡眠の頻度が有意に増加した。REM睡眠のピークは、成年ラットで麻酔後2日目、高齢ラットで麻酔後3日目で、各々 $51.3 \pm 16.5\%$ 、 $45.0 \pm 62.5\%$ の増加であった。ピークが高齢になると1日遅れてきたが、REM睡眠が麻酔後に増えるという点では、同じであった。これに対しNon-REM睡眠は麻酔翌日で増加傾向を認めたが(成年ラットで $8.3 \pm 2.1\%$ 、高齢ラットで $8.6 \pm 6.2\%$ 増加)、統計的に有意な差ではなかった。このように、ケタミン麻酔後の睡眠障害に加齢は影響せず、成年も高齢も同様の变化であった。

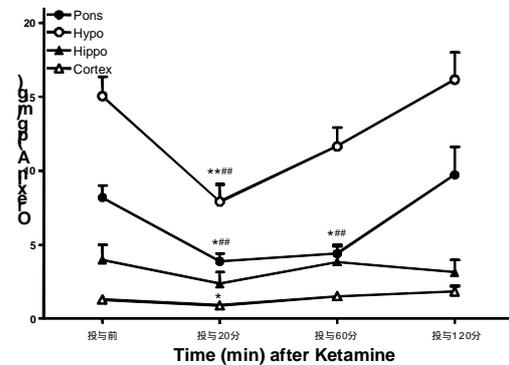
研究4. 全身麻酔が脳内の睡眠・覚醒に関する生理活性物質産生に及ぼす影響の検討

(1) 脳内オレキシンA(OXA)と麻酔後睡眠障害の関係

プロポフォール麻酔では、OXA含有量が、成年ラットでは視床下部でプロポフォール投与60分後(麻酔中)に有意に減少し、120分(麻酔後覚醒時)ではプロポフォール投与前値に戻った。他の部位では、有意であってもあまり大きな変化を示さなかった。



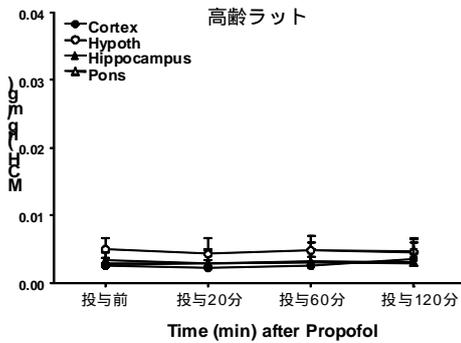
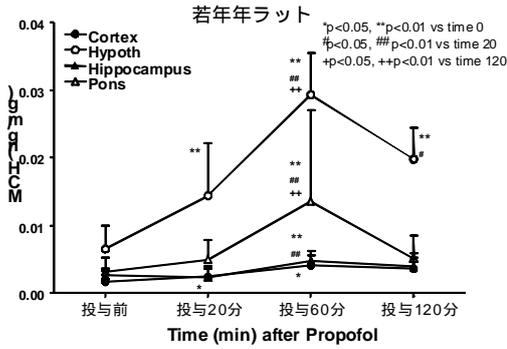
ケタミン麻酔でも同様に、OXA含有量が、視床下部で減少し、ケタミン投与60分後(麻酔終了時)に有意に増加し、120分(完全覚醒時)ではケタミン投与前値に戻った。ケタミン麻酔では、同様の变化が橋においても認められた。OXAは視床下部で産生されるため、OXAの含有量が視床下部で減少したことはOXAの放出が増えたと解釈される。つまり、麻酔によって意識レベルの低下を、OXA放出によって拮抗しようとした動きである可能性がある。



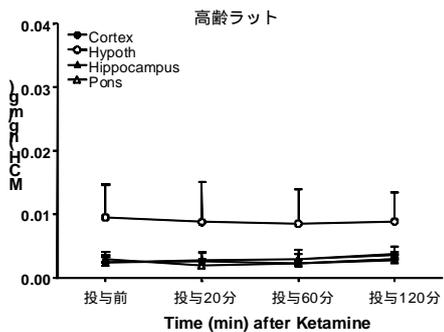
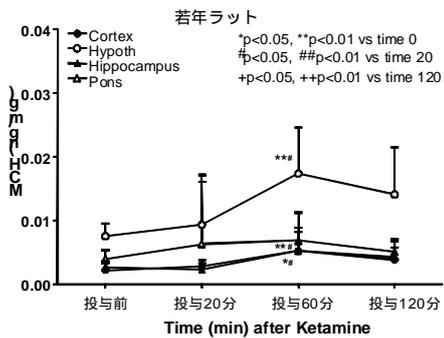
(2) 脳内メラニン凝集ホルモン(MCH)と麻酔後睡眠障害の関係

麻酔前覚醒時の脳の各部位(大脳皮質、視床下部、海馬、橋)のMCH含有量に、高齢ラットと成年ラットで差は認めなかった。しかし、麻酔によるMCH含有量の変化は成年ラットと高齢ラットでは大きく異なった。

プロポフォール麻酔では、MCH含有量が、成年ラットでは全ての脳の部位でプロポフォール投与60分後(麻酔終了時)に有意に増加し、120分(完全覚醒時)では視床下部を除く部位で麻酔前に戻った。視床下部でも60分と比べると有意に減少した。一方、高齢ラットでは、プロポフォール麻酔によってMCH含有量は全測定時点で有意な変化を示さなかった。



ケタミン麻酔でも同様に、MCH含有量が、成年ラットでは全ての脳の部位でケタミン投与60分後(麻酔終了時)に有意に増加し、120分(完全覚醒時)では麻酔前に戻った。一方、高齢ラットでは、ケタミン麻酔によってMCH含有量は全測定時点で有意な変化を示さなかった。



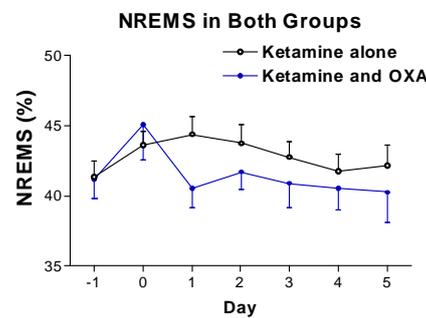
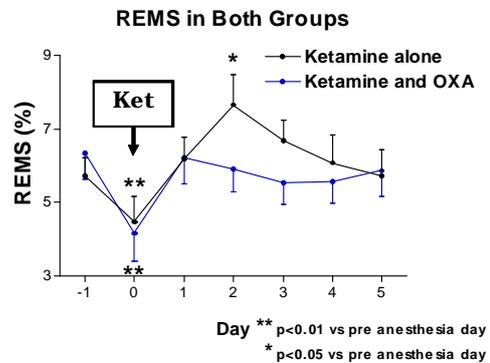
以上より、MCHは麻酔中に放出が抑制される可能性が示唆された。しかし、高齢になるとその反応が消失することが分かった。

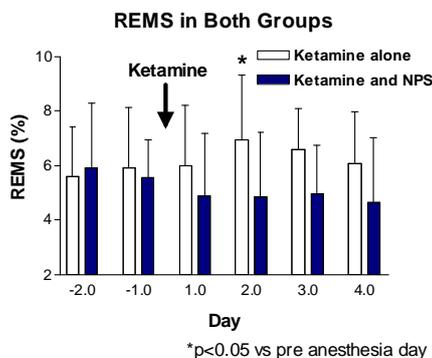
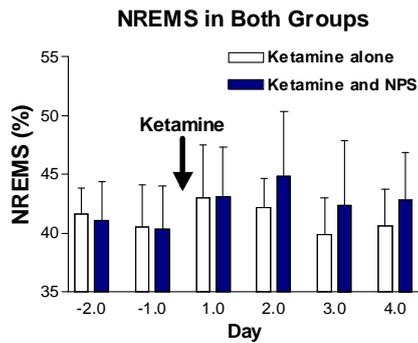
MCHはOXと摂食による体重増加に関して、逆の動きをするが、今回の麻酔中の特に視床下部での含有量の変化はちょうど逆の動きとなった。今後これが何を意味するかを探る予定である。

研究5. 脳内睡眠覚醒生理活性物質が全身麻酔後の睡眠障害に及ぼす影響の検討

覚醒生理活性物質であるオレキシン A (OXA: 1nmol)、ニューロペプチド S (NPS: 10nmol) を脳室内に投与し、ケタミン麻酔後の REM 睡眠増加を改善するかどうかを検討した。

OXA の効果を見た実験では、生食投与群で麻酔前の REM 睡眠が $5.8 \pm 0.7\%$ でケタミン麻酔後 2 日目の REM 睡眠が $8.3 \pm 1.0\%$ と有意に増加したのに対し、OXA 投与群では麻酔前の REM 睡眠が $6.5 \pm 0.7\%$ で麻酔後 2 日目の REM 睡眠も $6.0 \pm 0.7\%$ と有意と有意な変化を示さなかった。





NPS の効果を見た実験でも、生食投与群で麻酔前のREM睡眠が $5.9 \pm 2.2\%$ で麻酔後2日目のREM睡眠が $7.0 \pm 2.4\%$ と有意に増加したが、NPS投与群では麻酔前のREM睡眠が $5.6 \pm 1.4\%$ で麻酔後2日目のREM睡眠も $4.9 \pm 2.4\%$ と有意と有意な変化を示さなかった。

以上より、ケタミン麻酔後にREM睡眠がリバウンド的に増えるが、OXAやNPSがREM睡眠増加を抑制したことから、OXAやNPSはそれを予防することが分かった。今後、脳血液関門を通過するOXA様またはNPS様の薬物が開発されれば、麻酔後の睡眠障害の予防や治療に役立つ可能性が示唆された。

研究 6. 集中治療室での各種鎮静の鎮静後の譫妄発生に及ぼす影響

臨床研究として、心臓手術後に集中治療室入室患者を対象に術当日夜間をプロポフォル(P群)、ミダゾラム(M群)、デクスメトミジン(D群)のいずれかの薬剤(で鎮静し、翌朝8時に鎮静を終了後抜管時のRamsay Sedation Score (RSS)、Sedation-Agitation Scale (SAS)、Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)およびBISモニターで評価し、鎮静薬により差があるか比較した。その結果、RSS、SAS、RASS全てで、M群はD群及びP群に比べ有意に高値であった。BIS値は、Dgunnha M群及びP群に比し有意に低値であったが、臨床上大きな差

では無かった。また、抜管時D群では過鎮静も譫妄も無かったが、M群では30.4%に過鎮静が認められ、P群では14.3%に過鎮静、23.8%に譫妄が認められた。よって、デクスメトミジンが鎮静薬としては最も適していると言えた。また、年齢による譫妄発生率の差はなかった。

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10件)

Kushikata T, Yoshida H, Kudo M, Kudo T, Kudo T, Hirota K. Role of cerulean noradrenergic neurones in general anaesthesia in rats. Br J Anaesth 2011; 107: 924-929. 査読有, doi:10.1093/bja/aer303.

Okawa H, Ono T, Hashiba E, Tsubo T, Ishihara H, Hirota K. Use of bispectral index monitoring for a patient with hepatic encephalopathy requiring living donor liver transplantation: a case report. J Anesth 2011; 25: 117-119. 査読有, doi:10.1007/s00540-010-1055-6.

Kushikata T, Hirota K. Neuropeptide microdialysis in free-moving animals. Methods Mol Biol 2011; 789: 261-269. 査読有, doi:10.1007/978-1-61779-310-3_16.

Kudo T, Kushikata T, Kudo M, Kudo T, Hirota K. Antinociceptive effects of neurotrophin in a rat model of central neuropathic pain: DSP-4 induced noradrenergic lesion. Neurosci Lett 2011; 503: 20-22. 査読有, doi:10.1016/j.neulet.2011.07.056.

Kushikata T, Yoshida H, Kudo M, Salvadori S, Calo G, Hirota K. The effects of neuropeptide S on general anesthesia in rats. Anesth Analg 2011; 112: 845-849. 査読有, doi:10.1213/ANE.0b013e31820b990d.

Kushikata T, Yoshida H, Kudo M, Kudo T, Hirota K. Plasma orexin A increases at emergence from sevoflurane-fentanyl anesthesia in patients undergoing ophthalmologic surgery. Neurosci Lett

2010; 482: 212-215. 査読有, doi:10.1016/j.neulet.2010.07.037.

Kudo T, Kushikata T, Kudo M, Kudo T, Hirota K. A central neuropathic pain model by DSP-4 induced lesion of noradrenergic neurons: preliminary report. *Neurosci Lett* 2010; 481: 102-104. 査読有, doi:10.1016/j.neulet.2010.06.061.

Kushikata T, Yoshida H, Kudo M, Kudo T, Hirota K. Changes in plasma orexin A during propofol-fentanyl anaesthesia in patients undergoing eye surgery. *Br J Anaesth* 2010; 104: 723-727. 査読有, doi:10.1093/bja/aeq098.

Yoshida H, Kushikata T, Tose R, Kudo M, Kudo T, Hirota K. Nitrous oxide and xenon increase noradrenaline release in the cerebral cortex in vivo and in vitro. *Neurosci Lett* 2010; 469: 199-203. 査読有, doi:10.1016/j.neulet.2009.11.074.

Kawaguchi Y, Ono T, Kudo M, Kushikata T, Hashiba E, Yoshida H, Kudo T, Furukawa K, Douglas SA, Hirota K. The effects of benzodiazepines on urotensin II-stimulated norepinephrine release from rat cerebrocortical slices. *Anesth Analg* 2009; 108: 1177-1181. 査読有, doi:10.1213/ane.0b013e3181981faa.

[学会発表](計12件)

櫛方哲也, 廣田和美. 麻酔と睡眠 -麻酔からの覚醒について-. 第37回日本睡眠学会, 平2012年6月30日, 横浜.

Kushikata T, Sawada M, Oishi M, Moriya K, Yoshida H, Hirota K. Ketamine modified Melanin-Concentrating Hormone in rat brain. *Worldsleep 2011*, 2011年10月15日-20日, 京都.

廣田和美. 脳内ノルアドレナリン神経網と麻酔および意識との関係. 第20回日本意識障害学会, 2011年9月2日, 弘前.

Kushikata T, Calo G, Moriya K, Oishi M, Yakoshi C, Hirota K. Neuropeptide S attenuates increase in REM sleep following ketamine anesthesia. 8th World Congress of Neuroscience by International Brain

Organization, 2011年7月14日-18日, フローレンス, イタリア共和国.

櫛方哲也. 麻酔科学における睡眠科学. 第58回日本麻酔科学会, 2011年5月21日, 神戸.

Hirota K. Effects of ketamine anaesthesia on brain orexin A contents in rats. Winter Scientific Meeting of the Anaesthetic Research Society, 2010年11月12日, ロンドン, 連合王国.

Yoshida H. The role of orexin in regulating general anesthesia. 12th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science, 2010年10月30日, 弘前.

Kushikata T, Oishi M, Moriya K, Saito C, Yoshida H, Hirota K. Orexin decreased ketamine anesthesia-induced sleep disturbance. 12th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science, 2010年10月30日, 弘前.

Oishi M, Moriya K, Saito C, Kudo M, Kushikata T, Hirota K. Ketamine affects brain orexin A contents in rats. 12th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science, 2010年10月30日, 弘前.

櫛方哲也, 吉田仁, 丹羽英智, 工藤隆司, 和田盛人, 廣田和美. 青斑核由来の脳内ノルアドレナリン作動性神経活性はチオペンタール麻酔機序に関与する. 第57回日本麻酔科学会, 2010年6月4日, 福岡.

Kushikata T, Hirota K. Orexin reduced ketamine anesthesia-induced sleep disturbance. *Neuro-Talk-2010*, 2010年6月2-5日, シンガポール共和国.

Kushikata T. Orexin A attenuates sleep-disturbance following ketamine Anesthesia. 12th EuroSIVA Meeting, 2009年6月5日, ミラノ, イタリア共和国.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣田 和美 (HIROTA KAZUYOSHI)

弘前大学医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号: 20238413

(2)研究分担者

櫛方哲也 (KUSHIKATA TETSUYA)
弘前大学医学部附属病院・講師
研究者番号：80250603

(2)研究分担者

吉田仁 (YOSHIDA HITOSHI)
弘前大学医学(系)研究科(研究院)・講師
研究者番号：00374843

(2)研究分担者

大川浩文 (OKAWA HIROBUMI)
弘前大学医学(系)研究科(研究院)・講師
研究者番号：40322953

(3)連携研究者

()

研究者番号：