

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 5月 23日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390475

研究課題名（和文）

先天性横隔膜全欠損に対する遺伝子導入および再生医療を応用した新規治療法の開発

研究課題名（英文） New treatment using gene induction and regenerative medicine for diaphragmatic agenesis.

研究代表者

田口 智章（TAGUCHI TOMOAKI）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：20197247

研究成果の概要（和文）：

ニトロフェン誘導の横隔膜ヘルニアラットに肺組織内間葉系幹細胞(MSC)を投与した。その結果、肺のPCNA陽性細胞が増加。

臨床例20例のDNAの抽出を行いSNP-arrayを施行。その結果TCTE3のmicrodeletionを検出。

再発例に腹壁筋フラップ法を11例に施行し良好な結果。

脱落乳歯の歯髄細胞(SHED)から肝細胞の分化に成功。SHEDの多分化能を利用して横隔膜筋細胞のシート作成を開始。

研究成果の概要（英文）：

Intrapulmonary mesenchymal stem cells (MSC) were administered to the rat with nitrophen-induced diaphragmatic hernia. As a result, PCNA positive cells are increased.

DNA was extracted from the 20 patients and parents of congenital diaphragmatic hernia. The microdeletion of TCTE3 was detected. This might be the responsible gene for congenital diaphragmatic hernia.

Abdominal muscle flap method was performed for the reconstructive surgery in 11 cases with recurrent diaphragmatic hernia. All of the patients showed good outcome.

Liver-like cells were induced from SHED. We are just starting to make the sheet of the striated muscle cells derived from SHED.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2010年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2011年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2012年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：小児呼吸器外科学、横隔膜ヘルニア、肺低形成、成長因子

1. 研究開始当初の背景

先天性横隔膜ヘルニアは新生児外科疾患のなかで超低出生体重児の消化管穿孔と並んで生存率が不良な疾患であり、特に出生前

診断される症例は肺低形成がつよく、肺低形成にともなう新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)がその主な死因であった。しかし最近 PPHN に注目した治療法の進歩により生

存率が徐々に向上してきた。

我々は胎児麻酔の PPHN に対する有用性に注目し、胎児麻酔と早期手術の方針で 60-70%の生存率を得たが(文献)、2004 年以後 gentle ventilation(permissive hypercapnea)と循環安定化するまで待機して手術する方針に変更してから 18 例中 17 例生存(生存率 94.4%)の成績を得るようになり、急性期の PPHN の治療はある程度克服できてきた。循環安定化の指標としては血圧 60mmHg 以上、尿量 2ml/kg/hour 以上を目安にしている。

しかしパッチ閉鎖が必要な**横隔膜全欠損**に限ると、生存率はまだ満足すべきものではなく、長期的にみると人工呼吸器からの離脱が困難であったり、抜管困難で気管切開や在宅酸素療法が必要となったり、慢性肺疾患に移行したりして長期的な予後は必ずしもよくない症例もみられる。これらの原因は**高度な肺低形成**であるため、**肺低形成に対する画期的な治療法**が開発されない限りは解決できない問題点である。

米国の UCSF の Harrison らは胎児治療として胎児鏡で気管閉塞を行ったが、胎児治療群と行わなかった群で生存率の差がなく、むしろ胎児治療群は早産が起りやすかったと報告している(New Engl J Med 349:1916-24,2003)。一方ベルギーを中心とした Deprest らは LHR<0.9 の群だけに限定して、細径のファイバーを用いた気管閉塞法で胎児治療を行なったところ、胎児治療を行なわないと生存率が 8.3%であったのが治療すると 47.6%まで上昇したと報告している(J Pediatr Surg 41:423-30, 2006)。したがって**極度な肺低形成には現在の新生児期の治療では生存困難な症例が存在するのは事実**である。

横隔膜無形成の手術ではパッチ閉鎖が必要で、現在合成布であるゴアテックスやサージシスなどが用いられているが、どちらも同様に再発率が高く、また腸閉塞やパッチ感染などの合併症も多く、横隔膜が動かないため呼吸機能が不十分である。そこでわれわれは再発例 8 例に対して**自己の内腹斜筋と腹横筋をフラップ**として横隔膜を形成し、その後の再発はない(Masumoto et al. J Pediatr Surg 42:2007-11, 2007)。しかし**形成した横隔膜の機能**についてはまだ評価できていない。

横紋筋の再生として心筋をターゲットにして大腿の筋肉から筋芽細胞を分離し、培養し横紋筋のシートを作成し心筋の表面にのせ肥大型心筋症の治療に用いる試みがなされている。横隔膜は心筋と異なり自動能は必要ないので、吸収性のパッチにのせてシートとして利用することは十分可能であると考えられる。**自己の筋肉から横隔膜を再生**できれば横隔膜全欠損の治療に大きな福音となる。

また横隔膜ヘルニアの重症例では合併奇形を有する場合や家族発生の報告もあり**遺伝子異常**の可能性も疑われるが、遺伝子検索に関してはほとんど皆無の状態である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、先天性横隔膜ヘルニアの最重症例である横隔膜無形成(Diaphragmatic Agenesis)の治療として、**低形成肺を成長させる治療法**と無形成の**横隔膜を再生する治療法**を開発することである。具体的には以下の 4 つの研究からなっている。

(1)低形成肺を成長させる方法の開発

低形成肺を肺胞および肺血管の両者の面から成長させる方法を、臓器培養の手技を用いて種々の成長因子を投与しその効果を評価する。また治療の適正時期を胎児期および新生児期にわたって検討する。さらに成長因子を遺伝子導入する治療法を開発する。

(2)横隔膜ヘルニアの責任遺伝子の検索

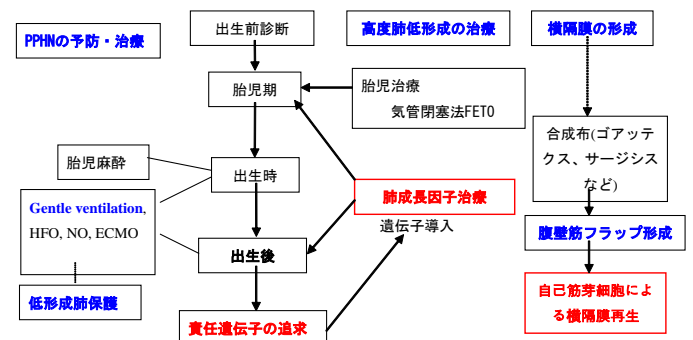
患児および母親の DNA を SNP-CGH array にてスクリーニングし肺低形成の原因遺伝子を追及し、遺伝子治療の基礎とする。

(3)腹壁筋フラップ法の評価

無形成の横隔膜を形成する方法として現在我々が臨床で用いている腹壁筋フラップ法について、術後の横隔膜の機能を胸郭運動測定装置や MRI を用いた横隔膜の運動で評価するとともに、大動物で手術を行い筋電図で評価する。

(4)横隔膜再生医療

自己の大腿筋肉から再生医療の技術を用いて横隔膜筋シートを作成し自己横隔膜を形成する方法を開発する。



重症横隔膜ヘルニア(横隔膜全欠損)の治療戦略

3. 研究の方法

(1)低形成肺に対する成長因子の効果と遺伝子導入法の開発

ニトロフェン誘導性マウスの横隔膜ヘルニアの肺を胎児期に摘出。臓器培養の手技を用いて種々の成長因子を投与しその効果を評価する。評価の方法は肺胞のみならず肺動脈の状態も同時に調べる。また妊娠羊の胎仔

に胎児手術にて横隔膜ヘルニアを作成。出生後に横隔膜閉鎖し同様の成長因子を投与し低形成肺に対する効果を評価する。さらに有効であった成長因子をわれわれが開発したセンダイウイルスベクターを用いて遺伝子導入する治療法を羊を用いて開発する。

(2)横隔膜ヘルニアの肺低形成の原因遺伝子の検索

患児および母親の DNA を白血球から抽出し、SNP-CGH array にて遺伝子多形をスクリーニングし肺低形成の原因遺伝子を追及する。

(3)横隔膜形成術として腹壁筋フラップ法の評価

現在我々が臨床で用いている腹壁筋フラップ法について、臨床例で経時的に術後の横隔膜の運動機能を胸郭運動測定装置やMRIを用いて評価する。さらに新生仔豚で同様の手術を行い、筋電図を埋め込んで形成した横隔膜の機能評価を行う。

(4)横隔膜再生医療

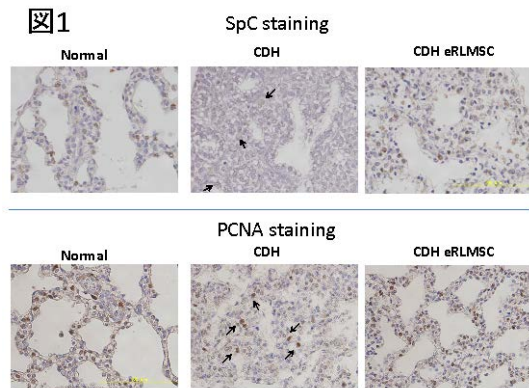
新生豚の大腿筋肉から筋芽細胞を分離し、再生医療の技術を用いて横紋筋シートを作成。ラットの左横隔膜を部分切除し吸収性のバイクリルメッシュをパッチとしその上に横紋筋シートをかぶせる。術後、経時的に横隔膜の運動を動物用のMRIで評価。また病理標本採取し免疫染色にて正常横隔膜と比較する。

4. 研究成果

先天性横隔膜ヘルニアの最重症例である横隔膜無形成 (Diaphragmatic Agenesis) の治療として、低形成肺を成長させる治療法と無形成の横隔膜を再生する治療法を開発することである。具体的には以下の4つの研究からなっている。それぞれについて実績を述べる。

(1)低形成肺を成長させる方法の開発

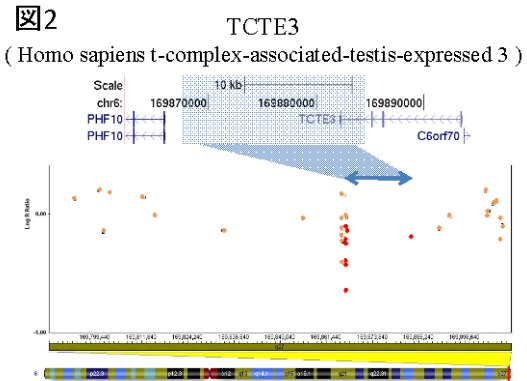
ニトロフェン誘導の先天性横隔膜ヘルニアモデルの低形成肺に対して eGFP ラット肺から抽出・培養した肺組織内間葉系幹細胞 (MSC) を胎児子宮静脈内に投与した。その結果、MSC 投与群においては、コントロール群と比較して、免疫染色で PCNA, Sp-c 陽性細胞が増加する結果が得られた。(図1)



(2)横隔膜ヘルニアの責任遺伝子の検索

患児および母親の DNA を SNP-CGH array にてスクリーニングし肺低形成の原因遺伝子を追及し、遺伝子治療の基礎とする。

教室および関連病院にてフォローしている先天性横隔膜ヘルニアの患児および母親の採血を20例あまり行いDNAの抽出を行いSNP-arrayにてスクリーニングを行った。その結果 non-isolated case で TCTE3 の microdeletion を検出し、責任遺伝子としての可能性を示唆した。(図2)



(3)腹壁筋フラップ法の評価

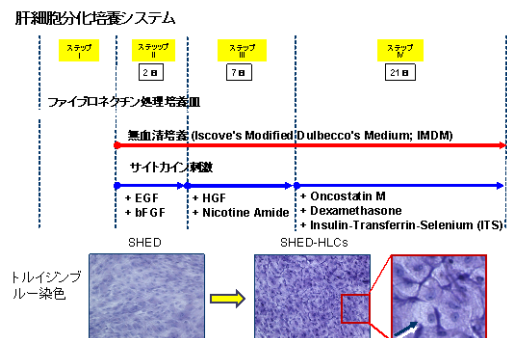
無形成の横隔膜を形成する方法として現在我々が臨床で用いている腹壁筋フラップ法について、術後の横隔膜の機能を胸郭運動測定装置やMRIを用いた横隔膜の運動で評価する。

腹壁筋フラップ法の症例が増加し11例になった。外来フォローとして肺機能検査を症例ごとに積み重ね、データを集積して国際学会で報告した。その結果、術後の再発は1例もなく、11例ともQOLの著明な改善を認めた。合併症として腹壁の軽度の膨隆がみられるのが3例あった。

(4)横隔膜再生医療

脱落乳歯の歯髄細胞 (SHED) を幹細胞のソースとして、分化誘導により肝細胞の機能を有する肝細胞様細胞の分化に成功した(図3)。このようにSHEDは多分化能を有することが明らかとなっており、横隔膜筋細胞への分化とシート作成を開始した。

図3 乳歯幹細胞の肝細胞分化



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 17 件)

- (1) Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T, Significance of abnormalities in systems proximal and distal to the obstructed site of duodenal atresia, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 査読有, 54, 2012, 242-247, DOI: 10.1097/MPG.0b013e31822d0d57
- (2) Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K, The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery, *Pediatr Surg Int*, 査読有, 28, 2012, 239-244, DOI: 10.1007/s00383-011-3013-2
- (3) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T, Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide Survey, *J Pediatr Surg*, 査読有, 47, 2012, 441-447, DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.08.020.
- (4) Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, Nagata K, Taguchi T, Usefulness of exchanging a tunneled central venous catheter using a subcutaneous fibrous sheath, *Nutrition*, 査読有, 27, 2011, 526-529, DOI: 10.1016/j.nut.2010.05.005. Epub 2010 Aug 12.
- (5) Teshiba R, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yamamoto K, Identification of TCTE3 as a gene responsible for congenital diaphragmatic hernia using a high-resolution single-nucleotide polymorphism array, *Pediatr Surg Int*, 査読有, 27, 2011, 193-198, DOI: 10.1007/s00383-010-2665-7.
- (6) Esumi G, Masumoto K, Teshiba R, Nagata K, Kinoshita Y, Yamaza H, Nonaka K, Taguchi T, Effect of insulin-like growth factors on lung development in a nitrofen-induced CDH rat model, *Pediatr Surg Int*, 査読有, 27, 2011, 187-192, DOI: 10.1007/s00383-010-2645-y.
- (7) Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T, Hirahashi M, Gushima M, Kishimoto J, Nishiyama K, Taguchi T, Yao T, Oda Y, Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study, *Am J Surg Pathol*, 査読有, 35, 2011, 295-304, DOI: 10.1097/PAS.0b013e318205df36.
- (8) Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, Tsukimori K, Satoh S, Ochiai M, Hara T, Taguchi T, Wake N, Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis, *Eary Hum Dev*, 査読有, 87, 2011, 571-575, DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.04.015. Epub 2011 May 17.
- (9) Masumoto K, Nagata K, Oka Y, Kai H, Yamaguchi S, Wada M, Kusuda T, Hara T, Hirose S, Iwasaki A, Taguchi T, Successful treatment of an infected wound in infants by a combination of negative pressure wound therapy and arginine supplementation, *Nutrition*, 査読有, 27, 2011, 1141-1145, DOI: 10.1016/j.nut.2011.01.006. Epub 2011 May 31.
- (10) Matsuura T, Yanagi Y, Saeki I, Hayashida M, Taguchi T, Outcome of modified portal vein anastomosis for recipients with portal vein thrombosis or stenosis before living donor liver transplantation, *J Pediatr Surg*, 査読有, 46, 2011, 2291-2295, DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.09.015.
- (11) Ieiri S, Nakatsuji T, Higashi M, Akiyoshi J, Uemura M, Konishi K, Onimaru, M, Ohuchida K, Hong J, Tomikawa M, Tanoue K, Hashizume M, Taguchi T, Effectiveness of basic endoscopic surgical skill training for pediatric surgeons, *Pediatr Surg Int*, 査読有, 26, 2010, 947-954, DOI: 10.1007/s00383-010-2665-7.
- (12) Takahashi Y, Tajiri T, Masumoto K, Kinoshita Y, Ieiri S, Matsuura T, Higashi M, Taguchi T, Umbilical crease incision for duodenal atresia achieves excellent cosmetic results, *Pediatr Surg Int*, 査読有, 26, 2010, 963-966, DOI: 10.1007/s00383-010-2645-y.
- (13) Matsuura T, Soejima Y, Taguchi T, Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation with a small-for-size graft for congenital absence of the portal vein, *Liver Transpl*, 査読有, 16, 2010, 1437-1439, DOI: 10.1002/lt.22179.
- (14) Masumoto K, Teshiba R, Esumi G, Nagata K, Takahata Y, Hikino S, Hara T, Hojo S, Tsukimori K, Wake N, Kinukawa N,

Taguchi T, Improvement in the outcome of patients with antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia using gentle ventilation and circulatory stabilization, *Pediatr Surg Int*, 査読有, 25, 2009, 487-492, DOI: 10.1007/s00383-009-2370-6. Epub 2009 May 7.

- (15) Nagata K, Masumoto K, Tesiba R, Esumi G, Tsukimori K, Norio W, Taguchi T, Outcome and treatment in an antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung, *Pediatr Surg Int*, 査読有, 25, 2009, 753-757, DOI: 10.1007/s00383-009-2431-x.
- (16) Nagata K, Masumoto K, Tesiba R, Esumi G, Yoshizaki K, Fukumoto S, Nonaka K, Taguchi T, Cx43 play important roles in the lung development, *J Pediatr Surg*, 査読有, 44, 2009, 2296-2301, DOI:
- (17) Masumoto K, Teshiba R, Esumi G, Nagata K, Nakatsuji T, Nishimoto Y, Yamaguchi S, Sumitomo K, Taguchi T, Duodenal stenosis resulting from a preduodenal portal vein and an operation for scoliosis, *World J Gastroenterol*, 査読有, 15, 2009, 3590-3593, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Duodenal+stenosis+resulting+from+a+preduodenal+portal+vein+and+a+n+operation+for+scoliosis>

[学会発表] (計 23 件)

- (1) 永田公二, Fatima Safira Alatas, 手柴理沙, 家入里志, 田口智章, 先天性横隔膜ヘルニア術後 GER が成長発達に与える影響に関する検討, 第 43 回日本小児消化管機能研究会, 平成 25 年 2 月 9 日、久留米
- (2) Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Furusawa K, Ikeda Y, Antenatal diagnosis for neonatal surgical disease, XVIIIth Cambodia Society of Surgery, 2012. 11. 21-22, Phnom Penh, Cambodia
- (3) Teshiba R, Esumi G, Nagata K, Kinoshita Y, Masumoto K, Taguchi T, Advantage of abdominal muscle flap procedure in recurrent congenital diaphragmatic hernia, AAPS2012, 2012. 10. 8-10, Seoul, Korea
- (4) 手柴理沙, 古澤敬子, 江角元史郎, 永田公二, 木下義晶, 田口智章, 当科で経験した横隔神経麻痺 4 例, 第 23 回日本小児呼吸器外科研究会, 平成 24 年 9 月 29

日、旭川

- (5) 手柴理沙, 永田公二, 木下義晶, 増本幸二, 田口智章, 内腹斜筋, 腹横筋の筋肉弁 (Abdominal muscle flap) による横隔膜ヘルニア再発例に対する治療経験, 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 平成 24 年 7 月 8-10 日、埼玉
- (6) 永田公二, 江角元史郎, 手柴理沙, 木下義晶, 増本幸二, 穴見愛, 湯元康夫, 福嶋恒太郎, 金城唯宗, 落合信行, 原寿郎, 田口智章, 当科における先天性横隔膜ヘルニア診療の実際, 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 平成 24 年 7 月 8-10 日、埼玉
- (7) Nagata K, Usui N, Kanamori Y, Takahashi S, Hayasaka M, Okumura H, Inamura N, Fujino Y, Taguchi T, The current profile and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a nationwide survey in Japan. 13th EUPSA/59th BAPS, 2012. 6. 13-16, Roma, Italy
- (8) Souzaki R, Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T, The perioperative and late complications of surgery in fetal sacrococcygeal teratomas: The results of a Japaneserationwide survey, PAPS2012, 2012. 6. 3-7, Shanghai, China
- (9) 手柴理沙, 永田公二, 木下義晶, 増本幸二, 田口智章, 横隔膜ヘルニアの再発例に対し内腹斜筋, 腹横筋の Abdominal muscle flap を用いた再建を行った 10 例の検討, 第 49 回日本小児外科学会学術集会, 平成 24 年 5 月 14-16 日、横浜
- (10) Taguchi T, Axillary skin crease incision for pediatric thoracic surgery (oesophageal atresia and CCAM), 12th Pan Arab Pediatric Surgery Association Congress (招待講演), 2012. 2. 17-19, Qatar, Doha
- (11) Taguchi T, Fetal sacrococcygeal teratoma in Japan, 12th Pan Arab Pediatric Surgery Association Congress (招待講演), 2012. 2. 17-19, Qatar, Doha
- (12) Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Masumoto K, Excellent motor and aesthetic outcomes of muscle sparing axillary crease incision for pediatric thoracic surgery, PAPS2011, 2011. 10-14, Mexico, Cancun
- (13) Nagata K, Esumi G, Teshiba R, Kinoshita Y, Taguchi T, Current profile and outcome of 102 esophageal

- atresia patients in Kyushu area, Japan, PAPS2011, 2011.10-14, Mexico, Cancun
- (14) Alatas FS, Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Ieiri S, Taguchi T, Growth of children with congenital diaphragmatic hernia with gastro-esophageal reflux: did their growth altered? , PAPS2011, 2011.10-14, Mexico, Cancun
- (15) 木下義晶, 永田公二, 手柴理沙, 江角元史郎, 金城唯宗, 落合正行, 原 寿郎, 藤田恭之, 和氣徳夫, 前野泰樹, 田口智章, 完全大血管転移症を合併した先天性横隔膜ヘルニアの救命例、第47回日本周産期・新生児学会学術集会、平成23年7月10-12日、札幌
- (16) 手柴理沙, 木下義晶, 永田公二, 岩中 剛, 代居良太, 江角元史郎, 宗崎良太, 林田真, 田口智章, 多彩な臨床像を示した先天性右横隔膜ヘルニア4例、第48回日本小児外科学会学術集会、平成23年7月20-22日、東京
- (17) Taguchi T, States of the art2 : Diaphragmatic hernia, XIth Congress of the Arab Association of Pediatric Surgeons, 2010.3.3-6, Kuala Lumpur, Malaysia
- (18) Taguchi T, State of the art3 : Scarless operation for neonatal surgery, XIth Congress of the Arab Association of Pediatric Surgeons, 2010.3.3-6, Kuala Lumpur, Malaysia
- (19) Taguchi T, Meet the Expert Sessions 1. Hirschsprung's disease : Hypoganglionosis, 3rd World Congress of Pediatric Surgery, 2010.10.21-24, New Delhi, India
- (20) 田口智章, 総会特別企画1 ビデオ特別シンポジウム「名人が魅せるオープン手術 vs 内視鏡手術」 小児外科における腋窩皺切開によるオープン胸部手術、第72回日本臨床外科学会総会、平成22年11月21-23日、横浜
- (21) 田口智章, 小児における従来のしわを利用した創の目立たない手術、第29回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会、平成21年10月29-30日、鹿児島
- (22) 田口智章, 新生児外科の現状と傷の目立たない手術、第112回日本小児科学会学術集会、平成21年4月17-19日、奈良
- (23) 田口智章, QOLを考えた新生児外科手術の進歩、第45回日本周産期・新生児医学会学術集会、平成21年7月12-14日、名古屋

[図書] (計 6 件)

- (1) 田口智章, 岩中督 監修、メジカルビュー

- 社、スタンダード小児外科手術、2013、387
- (2) 田口智章, 木下義晶, 他、メジカルビュー社、症例から学ぶ 周産期診療ワークブック、2012、461
- (3) 田口智章, 田尻達郎, 他、東京医学社、周産期医学必修知識、2011、1102 (710-716)
- (4) 田尻達郎, 宗崎良太, 田口智章, 他、医薬ジャーナル社、小児がん診療ハンドブック ～実地診療に役立つ診断・治療の理念と実践～、2011、519 (496-505)
- (5) 田口智章, 他、医学書院、標準小児外科学、2012、404 (9-51)
- (6) 田口智章, 他、医学書院、17 消化器疾患標準小児科学 第7版、2009、744 (33)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田口 智章 (TAGUCHI TOMOAKI)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：20197247

(2) 研究分担者

増本 幸二 (MASUMOTO KOJI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：20343329

野中 和明 (NONAKA KAZUAKI)
九州大学・歯学研究院・教授
研究者番号：90128067

永田 公二 (NAGATA KOJI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：20419568

家入 里志 (IEIRI SATOSHI)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：00363359

田尻 達郎 (TAJIRI TATSURO)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：80304806

木下 義晶 (KINOSHITA YOSHIAKI)
九州大学・医学研究院・准教授
研究者番号：80345529

(3) 連携研究者

()

研究者番号：