

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591133

研究課題名(和文) 進行非小細胞肺癌に対する腫瘍微小循環促進剤併用化学療法の橋渡し研究

研究課題名(英文) Translational Research for combinational chemotherapy with tumor microcirculation promotional agent in patients with advanced non-small cell lung cancer

研究代表者

安田 浩康 (YASUDA, Hiroyasu)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：90396482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：一酸化窒素供与剤(NDA)であるニトログリセリン(NTG)は担癌動物モデル腫瘍組織内の低酸素領域を有意に減少させた。マウス肺腺癌細胞LLC担癌動物モデルを作成してペメトレキセド(PEM)化学療法を行ったところ、NTGをPEM投与前に3日間投与した群の方がNTG非投与前群よりも腫瘍縮小効果が有意に高かった。また、京都大学、東北大学、信州大学、順天堂大学などで多施設第Ⅲ相臨床試験として過去2回の化学療法治療歴のある進行非小細胞肺癌患者59名に対して塩酸アムルビシンとNTGを併用して化学療法を行ったが、現在データ解析中である。データ解析後学会発表予定である。

研究成果の概要(英文)：Nitroglycerin (NTG), nitric oxide donating agent (NDA), significantly reduced distribution of hypoxic area in solid cancer tissue in tumor bearing model mice. We made tumor bearing model mice with murine adenocarcinoma LLC cells and performed chemotherapy with them. Tumor growth curve was significantly inhibited in the group treated with pemetrexed and NTG compared with the group treated with pemetrexed alone.

Multicenter-phase II trial of 3rd line chemotherapy with amrubicin with NTG patch in patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer was performed in Kyoto Univ., Tohoku Univ., Shinshu Univ., and Junendo Univ. Now the data analysis has been performed, and will be published.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、呼吸器内科学

キーワード：一酸化窒素供与剤 抗癌剤感受性 腫瘍直接浸潤 低酸素誘導因子 腫瘍組織内低酸素状態 無作為化比較試験 ニトログリセリン 非小細胞肺癌

1. 研究開始当初の背景

非小細胞肺癌(NSCLC)などの進行固形癌の治療技術は分子標的薬の開発を含めて目覚ましい進歩を遂げている。しかし、依然として進行NSCLCにおいては新規抗癌剤による多剤併用化学療法でも奏効率は30%程で、平均生存期間はせいぜい8~17ヶ月と報告されている。進行NSCLCの大多数の患者は3年以内に死亡しており、治療成績向上が緊急の課題となっている。その一方、ペバシズマブやゲフィチニブなどの分子標的薬は非常に高価であり、破綻寸前の本邦の国民皆保険医療制度の下で無尽蔵にそれらの薬剤を使い続けることは現実的ではない。ペバシズマブでは扁平上皮癌では大量咯血などの重篤な有害事象の可能性のために適応外になり、ゲフィチニブでは上皮成長因子受容体の変異が無い場合に臨床効果があまり見込めない場合があり、全症例に適応があるわけではない。さらに、分子標的薬にも癌細胞の耐性化が起こるために、既存の殺細胞性抗がん薬の効率的な上乗せ治療効果を狙った安価で安全な多剤併用化学療法の開発が緊急の課題である。

固形癌組織内部は腫瘍体積増大に伴う血液供給量の相対的低下のため極度の低酸素状態にある。この低酸素状態により、癌細胞において抗がん薬に抵抗性を示すP-glycoprotein等の薬剤耐性蛋白の発現が促進され、抗癌剤抵抗性を示すことが示唆されてきた。私は、放射線科と協力して、生体内において低酸素領域に蓄積されるニトロイミダゾール誘導体であるFRP170を用いて、肺癌症例生体内の腫瘍内低酸素状態の画像化に成功した。腫瘍体積の増大とともに腫瘍内の低酸素領域が拡大し、治療抵抗性と関係することを報告した(J Am Geriatr Soc 2007; 55: 1142-1144)。更に私は、上記のFRP170とマウス腺癌LLC担癌モデルマウスを用いて、ニトログリセリン(NTG)の投与によりNTG濃度依存性に腫瘍組織内の低酸素分布が減少することを確認した。このことから、**NO供与剤は腫瘍組織内微小循環改善薬であることが証明された**。更に、LLC担癌モデルマウスにおいて、NTG腹腔注射1hr後の腫瘍組織中の低酸素誘導因子HIF-1 蛋白のユビキチン化が促進され、腫瘍内の転写因子HIF-1 蛋白が有意に減少した。それと同時に腫瘍組織中の血管内皮増殖因子VEGFと多剤耐性蛋白mdr-1mRNAレベルがNTG濃度依存性に減少し、同様にNTG腹腔注射24hrs後の腫瘍組織中ならびに血漿VEGFとP-gpが有意に減少した。NTG投与により、癌抑制遺伝子p53の活性体であるp53-Ser-15pが腫瘍内で有意に増加した。一方、血管拡張薬であるCa拮抗薬diltiazemの投与では活性化p53の増加は認められなかった。更に、細胞のアポトーシスを促すFas (CD95)の発現について担癌マウスで調べたところ、NTG投与により有意にFas

発現は増加した。一方、NTGによる腫瘍組織内の生存シグナルであるリン酸化Akt (P-Akt)やリン酸化CREB(P-CREB)の蛋白変化量を検討したところ、それぞれ有意にNTGにより減少した。短期間のNTG使用は易転移に関連があることが知られている腫瘍内微小血管密度を増加させず、短期間のNTGによる転移促進作用は否定的と考えられた。次に、NTGの薬物分配促進効果を検討するために担癌モデルマウスでNTGのシスプラチンの血液/腫瘍組織移行率を測定したところ、予想に反してNTGはそれを増加しなかった。腫瘍成長曲線に対するNTGの化学療法の上乗せ効果を担癌モデルマウスで検討したところLLCモデルでも colon26 大腸癌モデルでも、NTGはシスプラチンの腫瘍縮小効果を増強した。一方、手術可能肺腺癌症例において手術前に3日間NTG処置を行ったNTG処置群と、NTG非処置群の間で摘出した腫瘍組織中の蛋白質の変化について免疫組織化学法で比較検討したところ、有意にNTG処置群の方が腫瘍組織中のHIF-1 , P-gp, VEGFの発現量が減少していた(Clin Cancer Res 2006; 12: 6748-6757)。更に、進行NSCLCに対するピノレルピン・シスプラチン化学療法にNTGを併用した群としない群で無作為化して臨床効果を検討したところNTG併用群の方が有意に奏効率や生存期間が優れていた(J Clin Oncol 2006; 24: 688-694, 国際特許取得: PCT/JP2005/011078)。以上からNTGは進行NSCLCの化学療法の臨床効果を改善する可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

現在行っているNSCLCに対する3つのNTG併用化学療法POC臨床試験を終了させ、次に備える医師主導治験においてNTGの抗がん薬抗腫瘍効果増強剤としての保険適応取得を目指す。可及的早期に治験を開始するように努力する。本研究は完全に独創的研究であるが、国内外でも動物実験(Clin Cancer Res 2007;13:2199-2206)や臨床研究(Urology 2009;74:878-83)で再現性が確かめられつつあり、本研究の国際的評価は極めて高い。NO供与剤による抗がん薬抗腫瘍効果増強作用に関する国際特許PCT/JP2005/011078は既に日本化薬(株)に譲渡した。今後は次期医師主導治験を進め、NTGの抗がん薬抗腫瘍効果増強作用についての保険適応治療承認を目指していく方針である。

3. 研究の方法

(1) 臨床試験:

私が主任研究者として主導している3つの一酸化窒素供与剤併用化学療法に関する臨床試験は以下の通りである。未治療進行非小細胞肺癌患者におけるPaclitaxelとCarboplatinに対するニトログリセリン併用/非併用療法に関する多施設無作為化第II相比較臨床試験(TRILC0702); 3rdライン既治療非小細胞肺癌症例に対する塩酸アムル

ピシン・ニトログリセリン併用療法の第 II 相単群臨床試験 (KUOPLC0701); 高齢者未治療病期第 B/ 期非小細胞肺癌症例に対するニトログリセリン・ドセタキセルの単群第 II 相臨床試験 (TUTRCDC003)。私は、臨床試験連盟 (東北大学、京都大学、岩手医科大学、東京慈恵会医科大学、順天堂大学、昭和大学、国立がんセンター東病院、信州大学、滋賀県立成人病センター、滋賀医科大学、高槻赤十字病院、大阪警察病院、近畿中央胸部疾患センター、大阪北野病院、熊本大学) を形成した。 は財団法人臨床研究情報センター (TRI)、 は京都大学医学部探索医療センター検証部、 は東北大学未来医工学治療開発センター検証・情報管理部門にデータセンターを設置した。統計解析責任者は は横浜市立大学附属市民医療センター森田智視教授、 は京都大学探索医療センター手良向聡准教授、 は東京大学医学部山口拓洋特任准教授に委託した。臨床試験参加各施設における倫理委員会承認後、ICMJE の勧告に従い臨床試験開始事前試験登録は米国立がん研究施設 NCI - PDQ 臨床試験登録 ID: NCT00616031、 は UMIN 臨床試験登録 ID: UMIN000000813、 は UMIN 臨床試験登録 ID: UMIN000001820) を行い、キックオフ・ミーティング開催を経て、 は平成 20 年 1 月 4 日、 は平成 19 年 9 月 1 日から、 は平成 21 年 3 月 31 日から症例登録を開始している。更に においては、Electronic Data Capturing System (EDC) を TRI と共同開発し、全国多施設から 24 時間体制で症例登録、治療群無作為化割り付け、CRF 登録をインターネットで行うことを可能とした。 においては、USB を用いた EDC を東北大学データセンターで運用した。これらの臨床試験データ登録管理システム開発により、無作為化割り付けの効率化・迅速化やデータ管理の品質管理の向上に貢献できている。臨床試験 においては、最終症例登録から 2 年間の経過観察期間において無増悪生存期間や生存期間などを調査する。尚、本試験の目標症例数は paclitaxel+carboplatin 群 75 例、paclitaxel+carboplatin+NTG 群 75 例の合計 150 症例である。本試験においては、試験中止とは無関係の中間解析が各群 50 症例の時点で行われ、主要エンドポイントである化学療法に対する奏効率に対する NTG の上乗せ効果を検討する。そこで、明らかに NTG の腫瘍縮小効果の上乗せ効果が認められれば、臨床試験を目標症例数まで継続しつつ、次期第相試験として医師主導治験の準備を行う。医師主導治験の目標は NTG の抗腫瘍効果増強剤としての保険適応拡大である。その準備とは、治験プロトコルの作成、治験実施組織の構築、治験 SOP の作成、データセンターの設置と CRF 作成、EDC システムの構築、施設モニタリング組織の選定などを進めていく。データセンターは東北大学未来医工学治療開発センター検証・情報管理部門に委託する予定である。国際特許譲渡を行い、かつ共同開発契約を締結することが内定している日本化薬 (株) と産学官連携して、医師主導治験を進めていくことが決まっている。臨床試験 においては、最終症例登録から 1 年間の経過観察期間において無増悪生存期間や生存期間などを調査する。尚、本試験の目標症例数は

amrubicin+NTG 群 60 例である。本試験においては、中間解析は設置しておらず、主要エンドポイントであるヒストリカルコントロールの無増悪生存期間に対する NTG の上乗せ効果を検討する。そこで、明らかに NTG の無増悪生存期間の延長効果が認められれば、次期第相試験として医師主導治験の準備を行う。臨床試験 においては、最終症例登録から 1 年間の経過観察期間において無増悪生存期間や生存期間などを調査する。尚、本試験の目標症例数は docetaxel+NTG 群 40 例である。本試験においては、中間解析は設置しておらず、主要エンドポイントであるヒストリカルコントロールの奏効率に対する NTG の上乗せ効果を検討する。尚、本研究では、docetaxel が P-gp の基質であることが明確であり、docetaxel 投与前 NTG 3 日間投与による血漿 VEGF 濃度の低下と化学療法に対する反応の関係を ROC 曲線解析で行い、血漿 VEGF 濃度変化の化学療法に対する反応に関する感度と得意度を統計解析する。明らかに NTG の腫瘍縮小効果の上乗せ効果が認められれば、次期第相試験として医師主導治験の準備を行う。それぞれ、治験準備が整い次第、順次医師主導治験を進めていく。

「一酸化窒素供与剤併用化学療法」の個別化医療の展開研究においては、以前 Clin Cancer Res 2006;12:6748-6757 で報告した通り、進行非小細胞肺癌症例に対して化学療法前 NTG 貼付剤 25mg/日を 3 日間投与したところ、NTG 投与前後の血漿中の VEGF 濃度変化は全体としては減少傾向が認められたが、個人差があり、一部の症例では NTG 使用によりむしろ血漿 VEGF 濃度は増加傾向を示した。この事は、多くの症例では NTG 投与により腫瘍内微小循環増加により VEGF の転写因子である腫瘍組織内 HIF-1 のユビキチン化が腫瘍組織内酸素分圧上昇により促進され、VEGFR mRNA 転写が抑制されたが、一部の症例では NTG 使用により逆に腫瘍内微小循環が減少して、腫瘍組織の酸素分圧が低下し HIF-1 のユビキチン化が減少し、HIF-1 が腫瘍内に蓄積されることにより、HIF-1 複合体が標的遺伝子の hypoxia response element に結合して VEGFR mRNA 転写促進、結果的には腫瘍組織と血漿 VEGF 濃度の増加に繋がっていると考えられた。腫瘍血流量は隣接正常組織と腫瘍組織の間のやりとりであることを私は報告したが (Nitric Oxide: Biology and Chemistry 2008;19:205 - 216)、腫瘍血流量は隣接臓器の細動脈血管と直列配列が多いのか、もしくは並列配列が多いのかで決定され、前者であれば細動脈を拡張させる NTG は腫瘍血流量を増加させるが、そうでない場合は逆の結果となる。後者の場合は血管拡張薬ではなく angiotensin II のような血管収縮薬の方がむしろ腫瘍微小循環血流量を増加させると考えられる。したがって、非小細胞肺癌などの固形癌症例において、NTG 等の血管拡張薬は必ずしも腫瘍組織の微小循環を増加するとは限らず、むしろ減少させる結果になることがあり、個別化医療の必要性が生じてくる。以上のことから、私は、腫瘍微小

循環を故意に一時的に増加させて低酸素誘導性化学療法耐性化の解除を目的とする一酸化窒素供与剤併用化学療法の個別化医療のためのバイオマーカーとして血漿 VEGF 濃度の変化量を考えている。実際に私は手術可能症例や動物実験において、腫瘍組織 VEGF 濃度と血漿 VEGF 濃度は相関関係にあり (Clin Cancer Res 2006;12:6748-6757)、しかも、血漿 VEGF 濃度は腫瘍組織 P-gp と相関関係があり、血漿 VEGF 濃度は paclitaxel や docetaxel などのタキサン系抗がん薬やビンカアルカロイド vinorelbine などの耐性化蛋白質 P-gp の腫瘍内発現量を間接的に示唆していると考えられた。私は、上記 3 臨床試験で測定している NTG 3 日間投与による血漿 VEGF 濃度変化量と臨床効果の関係を解析することにより、VEGF が一酸化窒素供与剤併用化学療法の個別化医療バイオマーカーになるかどうかを検討する。以前私が行った臨床研究において、進行肺腺癌症例に対して NTG 貼付剤 25mg/日 3 日間投与を抗がん薬である docetaxel (60 mg/m², 第 1 日目投与、3 週間間隔) + carboplatin (AUC 5, 第 1 日目投与、3 週間間隔) 投与前に使用し、更に抗がん薬投与後も同量の NTG 貼付剤を 2 日間使用して、1 サイクル当たり 5 日間投与したところ、抗がん薬投与前の NTG 3 日間投与により血漿 VEGF 濃度が 16pg/ml 以上低下した場合、感度 84%、特異度 84%で docetaxel+carboplatin 併用化学療法に対して反応した (奏効率 59%) {Clin Cancer Res 2006;12:6748-6757}。この方法で腫瘍組織微小循環調整薬のモニタリングが出来るようになれば、NTG 3 日間処置により血漿 VEGF がある閾値以上低下した場合は抗がん薬に NTG を併用し、逆に NTG 3 日間処置により血漿 VEGF 濃度がある閾値以上増加した場合は angiotensin II を抗がん薬に併用するという新規個別化化学療法が開発できる可能性がある。NTG による抗がん薬の抗腫瘍効果増強作用が明らかになれば、非小細胞肺癌のみならず、極めて予後不良な膵癌や、大腸癌などの様々な癌腫に対して NTG 併用化学療法が治療成績向上の恩恵をもたらす可能性がある。

「非小細胞肺癌症例における好中球増多症と予後不良の関係に関する研究」では、化学療法開始時に採血し、血清 CRP 値、血漿中インターロイキン(IL)-1、IL-6、TNF- α 、G-CSF、GM-CSF、コルチゾル、尿中 17OHCS を測定し、その症例の PS、化学療法に対する反応、無増悪生存期間、生存期間のデータを集積し、最終的には双方の関係を統計学的解析する。私は、炎症性サイトカインである IL-1 と TNF- α の転写活性は NF- κ B に依存していることを報告し (Eur Respir J 2006;28:51-58)、更に NF- κ B の活性が高い癌細胞は抗がん薬への耐性化、易転移性を示すことが知られており、治療開始前の血中 IL-1 と TNF- α 濃度は予後不良因子と考えている。これらのサイトカインは IL-6 を誘導し、IL-6 は肝臓において CRP 蛋白質を作り、内因性コルチゾルの分泌に関与することが

報告されており、過剰なコルチゾルの分泌が好中球数を増加させることも知られていることから、これら一連の悪性サイクルが担癌状態の生体内で起こった場合に予後不良となると推測している。このメカニズムを解明するために臨床試験登録症例のデータを解析する。これにより、PS の悪い癌患者がどうして予後不良なのかという癌の本質の解明にもつながる可能性があり、将来の新しい治療標的の標的探索に繋がる可能性があり、本研究は極めて意義深いものと考えられる。これらの検体測定方法は全国規模で三菱化学メディエンス社と契約を締結しており、臨床試験参加施設から直に三菱化学メディエンス社測定注文が出来て、請求書は主任研究者である私に、血漿 VEGF 濃度測定結果は私とデータセンターに届くことになっている。臨床試験遂行に当たっては、「世界医師会ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日全部改正)」、「各施設倫理委員会承認プロトコル」を遵守する。参加施設とデータセンターの間の情報交換は、症例登録番号を用いて行い、個人情報である氏名、生年月日、住所、ID 番号は各参加施設において症例登録番号と連結可能匿名化して、厳重に鍵が付いた倉庫で個人情報は管理される。患者から得た血液試料は採血後可及的早期に三菱化学メディエンスで測定され、残存した検体は長期保管せず、採血後 3 か月以内に破棄することを確認することになっている。また、他の目的には検体は使用しない。

(2) 動物実験 ; ゲムシタピン、ペメトレキセド、TS-1 などまだ NTG の腫瘍縮小効果増強作用を検討していない抗がん薬への効果や、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤やフォスファチジルイノシトール 3 リン酸代謝拮抗薬が NTG による腫瘍組織内 HIF-1 抑制作用や細胞内シグナル伝達を司る Src 活性が抑制されることを促進するにより、さらに効率よく NTG の抗腫瘍効果を高めることができないか動物実験を用いて検討する。動物実験も進めて行き、さらなる治療成績向上と予後延長のために常に新しいシーズを探究する。動物実験「腫瘍循環改善薬による抗癌剤感受性増強効果に関する研究」は、東北大学動物実験審査会で承認され (21 医動 309) 実験内容が倫理的に問題ないことが専門委員会で承認された。

4. 研究成果

(1) 臨床試験では以下の 3 つの臨床試験を行った。未治療進行非小細胞肺癌患者における Paclitaxel と Carboplatin に対するニトログリセリン併用 / 非併用療法に関する多施設無作為化第 II 相比較臨床試験 (TRILC0702); 3rd ライン既治療非小細胞肺癌症例に対する塩酸アムルピシン・ニトログリセリン併用療法の第 II 相単群臨床試験 (KUOPLC0701); 高齢者未治療病期第 B/ 期非小細胞肺癌症例に対するニトログリセリン・ドセタキセルの単群第 II 相臨床試験 (TUTRCDC003)。臨床試験 に関しては目標症例数 60 例に対して 59 例が登録され、症例登録は終了した。症例登録完了後 1 年間

の経過観察が終了し、データ収集は大凡完了した。現在データクリーニングを行い、統計解析を進めている。データセンターは主任研究者とは完全に独立しており、主任研究者でさえもデータ解析終了まではデータの閲覧や結果を知ることはできない。統計解析終了後、学会発表や論文投稿を行う。この臨床試験では登録症例数が目標数に及ばず、試験を終了としたが、集積したデータで現在統計解析中である。

(2) 基礎実験; NTG や NOC-18 などの NO 供与剤がゲムシタピン、ペメトレキセド、TS-1 などの抗癌薬の抗腫瘍効果に対して影響を与えるのかについて癌細胞や動物モデルを用いて調べてきた。NOC-18 はマウス肺腺癌細胞 LLC において、ペメトレキセドの殺細胞効果を有意に増強することを確認した。また、NOC-18 は LLC 細胞においてペメトレキセド代謝に関する reduced folate carrier 1(RFC-1) と folylpolyglutamate synthase (FPGS) の mRNA と蛋白を増加することが判った。NTG は LLC 移植動物モデルにおいてペメトレキセドの抗腫瘍効果を有意に増強することを確認した。さらに、NOC-18 は LLC 細胞内の可溶性グアニレートシクラーゼの活性化を介して RFC-1 や FPGS の転写活性を増強し、蛋白を増加させて細胞内ペメトレキセド毒性を高めて抗腫瘍効果を増強していることを確認した。また興味深い事に担癌動物モデル実験において、NTG 投与群において、NTG 非投与群と比べて有意に腫瘍組織の浸潤能が抑制されていた。腫瘍組織の間質蛋白分解酵素であるメタロプロテイナーゼ MMP 活性のいくつかのサブ対応について NTG の影響をウエスタンブロット法で検討してみたが、再現性のある NTG の MMP 活性阻害作用は認められず、別なメカニズムで NTG が腫瘍の浸潤能を抑制を行っていることが考えられた。今後の研究でそのメカニズムが解明されることが期待される。

5. 主な発表論論文

(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2件)

1. Nagai H, Kitano T, Nishimura T, Yasuda H, Nakata K, Takashima S, Kanai M, Matsumoto S, Mori Y, Kakudo Y, Sato H, Yamaguchi T, Kim YH, Mishima M, Yanagihara K. Use of glucose solution for the alleviation of gemcitabine-induced vascular pain: a double blind randomized crossover study. Support Care Cancer 2013; 21: 3271-3278.
DOI: 10.3892/ijo.2012.1461.
2. Nagai H, Yasuda H, Hatachi Y, Xue D, Sasaki T, Yamaya M, Sakamori Y, Togashi Y, Masago K, Kim YH, Mio T, Mishima M. Nitric oxide enhances pemetrexed cytotoxicity via NO-cGMP signaling pathway in lung adenocarcinoma cells

in vitro and vivo. Int J Oncology 2012; 41: 24-30.

DOI: 10.1007/s00520-013-1901-9

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

1. 非小細胞肺癌に対するニトログリセリン併用アムルピシン化学療法の臨床試験
<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&type=summary&repctno=R000000973&language=J>
2. 進行非小細胞肺癌に対する GTN+/-CBDCA・TXL 化学療法の無作為化比較試験
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00616031?spons=%22Kyoto+University%22&spons_ex=Y&rank=5

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 浩康 (YASUDA, Hiroyasu)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 90396482

(2) 研究分担者

なし