

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 9 日現在

機関番号：84412

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2012～2014

課題番号：24406027

研究課題名(和文) 肺胞蛋白症における環境要因と自己免疫機序に関する国際疫学調査：稀少肺疾患研究基盤

研究課題名(英文) International comparison of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Platform of rare lung disease research

研究代表者

井上 義一 (Inoue, Yoshikazu)

独立行政法人国立病院機構(近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)・その他部局等・臨床研究センター長

研究者番号：90240895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 肺胞蛋白症(PAP)研究国際ネットワーク(稀少肺疾患研究基盤)：日本、韓国(3施設)中国(5施設)で共同研究体制確立(AsianPAP)。アジア太平洋呼吸器学会で研究会開催。米国欧州グループとも交流

(2) 診断の国際的標準化：PAP診断に必須である抗GM-CSF自己抗体測定の実験的標準化実施(J Immunol Methods. 2014. 402:57)。

(3) 自己免疫性PAP(APAP)国際調査：中国147例、韓国78例、日本248例登録。中国は診断時高齢で重症患者が多く抗GM-CSF自己抗体も高い傾向を認めた。日本コホートで粉塵吸入と予後が関連し環境の影響が示唆された。

研究成果の概要(英文)：(1) International research network of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) (Rare lung research platform): Japan Korea (3 institutions), China(5 institutions) have established collaboration network (AsianPAP). International meetings were held at the Asian Pacific Respiratory Society. We keep contact with USA and EU PAP research groups.

(2) International standardization of the diagnosis of PAP: International validation and standardization of ELISA of anti GM-CSF antibodies was performed, and published J Immunol Methods. 2014. 402:57).

(3) An autoimmune PAP (APAP) international survey: 147 Chinese, 78 Korean, and 248 Japanese APAP patients were registered. In China, higher age, more severe patients were observed, and the antibody levels tend to be high. Japanese cohort revealed association between occupational and prognosis.

研究分野：呼吸器疾患

キーワード：自己免疫性肺胞蛋白症 稀少肺疾患国際共同研究 診断 環境

1. 研究開始当初の背景

肺胞蛋白症 (PAP) はサーファクタントの生成または分解過程に障害があり、肺胞腔内、終末気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来し呼吸困難をきたす疾患である。罹患率は人口 10 万人あたり 0.67~1.0 で超稀少疾患であり、研究調査には、多施設共同調査が必要である。1999 年、分担研究者の中田らは、原因不明とされる特発性肺胞蛋白症の血清及び肺で、抗 GM-CSF 自己抗体が存在することを報告した (Kitamura T et al. J Exp Med. 190:875-80, 1999)。米国の Trapnell らは、サルに抗 GM-CSF 自己抗体を投与し、肺胞蛋白症を発症させる事に成功した (Sakagami T. et al. N Engl J Med. 361:2679-81, 2009.)。我々は抗 GM-CSF 自己抗体の有無による、新たな肺胞蛋白症の分類と重症度を提案、それに基づき日本の自己免疫性肺胞蛋白症の疫学調査を行った (Inoue Y et al. Am J Respir Crit Care Med. 177:752-62, 2008)。自己抗体陽性 PAP を自己免疫性 PAP と呼び、PAP の 90% を占める。我々は 2005 年から米国 NIH の研究費主導による、「稀少肺疾患コンソーシアム (RLDC)」、2011 年から、ヨーロッパ各国を主導とする EuroPAP と主に欧米先進国と連携し、国際共同研究を実施してきた。2006 年から、RLDC と共同で、欧米の PAP との国際疫学調査を行い (MICEPAP Trial)、人種差、環境要因を調査し、抗 GM-CSF 自己抗体測定方法の国際標準化を試みた。その研究の結果、粉塵吸入を 26%、喫煙者を 58% に認め、ドイツからも粉塵吸入歴、喫煙歴の報告がされた。一方、続発性 PAP の原因としてシリカに加えハイテク領域で用いられるレアメタル、インジウムも注目されている。一方予後不良の肺線維症を伴う PAP である。自己免疫性 PAP は、抗 GM-CSF 自己抗体血中濃度と重症度は関連しない。抗 GM-CSF 抗体測定方法の国際標準化を進め、国際比較を行い、国際比較により地域間の環境因子と併せた調査を実施する。これまで取り組みのなかったアジアでのワークショップ、フィールドワークにより共同研究体制を確立し、環境因子が PAP の病態に及ぼす影響を明らかにし、新たな有効な診断治療管理が開発する。その結果アジア地域での診断治療レベルの発展に貢献する。本研究では、(1) 韓国、中国を中心としたアジアでの PAP の国際調査を開始する。本研究体制は、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症等の超稀少肺疾患国際共同研究の基盤として発展する

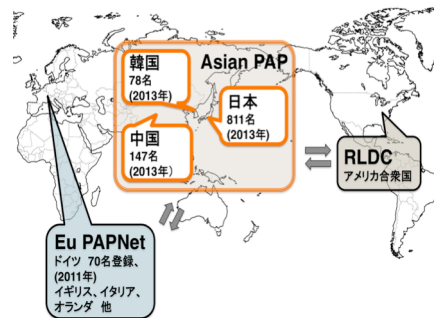
2. 研究の目的

本研究はアジアを中心に稀少疾患研究の挙動研究体制を確立し、粉塵、喫煙、大気汚染等の環境因子と PAP の因果関係を明らかにする。環境問題が社会的課題でもあるアジアを中心に、国際間比較する事で、アジアと欧米を結ぶ超稀少難病調査の基盤が形成され、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症等、他の超稀少疾患研究の基盤となる。

3. 研究の方法

- (1) 肺胞蛋白症 (PAP) 研究国際ネットワーク確立 (稀少肺疾患研究基盤) : 日本、韓国、中国の肺胞蛋白症、びまん性肺疾患の研究者を中心に共同研究体制確立する。アジア太平洋呼吸器学会 (Asian Pacific Respiratory Society) 学術部会と連携し研究会を開催する。これまでの米国稀少肺疾患研究グループとの継続共同研究を継続完遂し、欧州のグループ (EuroPAP) との交流も継続する。
- (2) PAP の診断の国際的標準化 (ELISA) : 国際比較のため、抗 GM-CSF 自己抗体測定国際標準化を行う。
- (3) 自己免疫性 PAP (APAP) のアジアでの国際調査 : 中国、韓国、日本で、調査用紙を用いた調査を行う。

図 1 Asian PAP の位置づけ。



4. 研究成果

- (1) PAP 研究国際ネットワーク (稀少肺疾患研究基盤) : 日本、韓国 (3 施設) 中国 (5 施設) で共同研究体制を確立した (AsianPAP) (図 1) (表 1)。アジア太平洋呼吸器学会 (APSR) 学術部会と共同で 2012 年 12 月 14 日 (香港)、2013 年 11 月 14 日 (横浜) に Asian PAP 会議を開催した。米国 (旧 RLDC) 欧州グループ (EuroPAP) とも連携。横浜の会議では独からも参加。Asian PAP 賛同施設を表 1 に示す。

表 1 Asian PAP 賛同施設 (2013 年)

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Soon Chun Hyang University, Seoul Hospital, Korea
Asan Meical School, Seoikul, Korea
Institute of Respiratory Diseases First Affiliated Hospital, China Medical University, China
Peking Union Medical Center, Beijin, China
Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China
Affiliated Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing
Department of Respiratory Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, School of Medicine, China
Affiliated Drom Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing, China
Japanese PAP research group

(2) 診断の国際的標準化：PAP 診断に必須である抗 GM-CSF 自己抗体の ELISA による測定法について、シンシナティ子供医療センター、新潟大学、近畿中央胸部疾患センターにてお感じ検体を用いたバリデーションを行った。(J Immunol Methods. 2014. 402:57)。独、中国でも同様の方法で測定。

(3) 自己免疫性 PAP (APAP) 国際調査：中国 147 例、韓国 78 例、日本 248 例登録。中国は診断時高齢で重症患者が多く抗 GM-CSF 自己抗体も高い傾向を認めた。日本コホートで粉塵吸入と予後が関連し環境の影響が示唆された (表 2)。

表 2 日本、中国、韓国の APAP の比較

国	日本 (n=248)	中国 (n=147)	韓国 (n=78)
APAPあるいは特発性 PAP	90.3%	94%	96.2%
Age (mean or median), yrs	51 in auto-ab (+) pts	43±10	48±13
Sex, Male (%)	151 (68%)	109 (74%)	47 (60%)
Current smoker	62 (27.8%)	63 (42.9%)	21 (26.9%)
Ex-smoker	62 (27.8%)	14 (9.5%)	18 (23.1%)
No symptom	70 (31.4)	14 (9.5)	17 (21.8)
FVC pred %	88±19	78±18	81.1±16.6
DLco pred %	69±27	60±18	69.5±25.2
D(A-a)O ₂ mm Hg	31±15	39 (30-52)	28.1±15.2
GM-CSF auto-ab	15.3 (8.0 ~26.8)	27.6 (12.7-47.1)	NA

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 29 件)

1. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Nei T, Nakayama H,

Motoi N, Urano S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nasuhara Y, Ishii H, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J. 2012 Mar ; 39(3): 777-780.

2. Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A. Tetraspanin CD151 Protects against Pulmonary Fibrosis by Maintaining Epithelial Integrity. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):170-80.
3. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y. A Case of Combined Sarcoidosis and Usual Interstitial Pneumonia. Internal Medicine 2012; 51(14):1893-7
4. Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y. Pathology of Hypersensitivity Pneumonitis. Om P Sharma ed. Clinical Focus Series: Hypersensitivity Pneumonitis. aypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.. New Delhi, India. P 22-32, 2012
5. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S; Japan NAC Clinical Study Group, Collaborators: Kudoh S, Azuma A, Homma S, Taniguchi H, Ogura T, Mochizuki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Munakata M, Nukiwa T, Ishii Y, Yoshimura K, Oritsu M, Yoshizawa Y, Takizawa H, Ohta K, Suzuki E, Chida K, Inoue Y, Kohno N, Nishioka Y, Hamada H, Kohno S, Suga M, Taguchi Y, Noma S, Takahashi H, Kanazawa M, Sakai F, Tomii K, Tomioka Y, Takeuchi M. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 17(3):467-77, 2012
6. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Isii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E,

- Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med.* 106(2):284-93, 2012
7. Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. *Respirology.* 2013 Jan;18(1):117-24.
 8. Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX. St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2013 Jun;143(6):1671-8.
 9. Young LR, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-Dasilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respiratory Medicine.* 2013 Aug;1(6):445-452.
 10. Matsuda Y, Tachibana K, Sasaki Y, Tsuyuguchi K, Kitaichi M, Inoue Y. Tracheobronchial lesions in eosinophilic pneumonia. *Respiratory Investigation* 2014 Jan;52(1):21-7. doi: 10.1016/j.resinv.2013.05.006. Epub 2013 Jul 12.
 11. Takeuchi N, Arai T, Kitaichi M, Inoue Y. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinising granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid. *BMJ Case Rep.* 2013 Sep 26.
 12. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 2013 Aug;18(4):743-9.
 13. Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiologica.* 2014 Nov;55(9):1050-5. doi: 10.1177/0284185113512300. Epub 2013 Nov 19.
 14. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep 15;188(6):733-48.
 15. Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2014 Feb;19(2):246-52. doi: 10.1111/resp.12210. Epub 2013 Nov 20.
 16. Nei T, Urano S, Itoh Y, Kitamura N, Hashimoto A, Tanaka T, Motoi N, Kaneko C, Tazawa R, Nakagaki K, Arai T, Inoue Y, Nakata K. Light chain (κ/λ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol.* 2013 Dec;149(3):357-64. doi: 10.1016/j.clim.2013.10.002. Epub 2013 Oct 11.
 17. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E,

- Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest*. 2014 Apr;145(4):729-37. doi: 10.1378/chest.13-0603.
18. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Inoue Y. PS203. Retrospective Analysis Of The Patients With Lymphangioleiomyomatosis. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology Final Program. 2013 Nov;18(4):137.
 19. Matsumuro A, Hirose M, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Kitaichi M, Akira M, Hayashi S, Okada M, Inoue Y. PS420. Measurement Of Inflammatory Cytokines By Multicytokine Assay In Patients With Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology Final Program. 2013 Nov;18(4):201.
 20. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Journal of Immunological Methods*. 2013 Nov;402:57-70.
 21. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14(1):37.
 22. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, Shigemitsu H, Culver DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Crouser E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li H, Rottoli P, Inoue Y, Prasse A, Baughman RP, The WASOG Sarcoidosis ORGAN ASSESSMENT INSTRUMENT INVESTIGATORS. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014 ; 31(1) : 19-27, 2014/4/18
 23. Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, Taniguchi H, Hansell DM, Nicholson AG, Le Maulf F, Stowasser S, Collard HR. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014 Jul;108(7):1023-30. doi: 10.1016/j.rmed.2014.04.011. Epub 2014 Apr 29.
 24. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoal402584. Epub 2014 May 18.
 25. Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX. Lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis. *Lymphology* 2014 Sep;47(3):106-17.
 26. Kanazu M, Arai T, Sugimoto C, Kitaichi M, Akira M, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Inoue Y. An intractable case of hermansky-pudlak syndrome, *Intern Med* 2014 Nov 15;53(22)2629-2634.
 27. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, Bando M, Abe S, Mochizuki Y, Chida K, Klüglich M, Fujimoto T, Okazaki K, Tadayasu Y, Sakamoto W, Sugiyama Y. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J*. 2014 Dec 10. pii: ERJ-01980-2013. [Epub ahead of print]
 28. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, Hirooka A, Tsuji T, Minomo S, Hayashi S, Inoue Y. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare

- disease entity?, Eur Respir J. 2015 Feb 19. pii: ERJ-02147-2014. [Epub ahead of print].
29. Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichiwata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Jan 15;308(2):L105-17. Doi: 1152/ajplung.00239. 2014. Epub 2014 Nov 14.
30. Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebina M, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. Cancer Sci. 2014 Dec;105(12):1584-90. doi: 10.1111/cas.12550. PMID: 25287435 [PubMed - indexed for MEDLINE]
31. Kinehara Y, Kida H, Inoue Y, Hirose M, Nakabayashi A, Takeuchi Y, Hayama Y, Fukushima K, Hirata H, Inoue K, Minami T, Nagatomo I, Takeda Y, Funakoshi T, Kijima T, Kumanogoh A. Development of microscopic polyangiitis-related pulmonary fibrosis in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. BMC Pulm Med. 2014 Nov 4;14:172. doi: 10.1186/1471-2466-14-172. PMID: 25366193 [PubMed - in process]

[学会発表] (計 40 件)

省略

[図書] (計 5 件)

省略

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

特記事項無し

○取得状況 (計 0 件)

特記事項無し

[その他]

ホームページ等

特記事項無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上義一 (INOUE, Yoshikazu)

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・臨床研究センター長

研究者番号: 90240895

(2) 研究分担者

中田光 (NAKATS Koh)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号: 80207802

(3) 研究分担者

北市正則 (KITAICHI Masanori)

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・室長

研究者番号: 00161464

(4) 研究分担者

審良正則 (AKIRA Masanori)

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・室長

研究者番号: 20393267

(5) 研究分担者

広瀬雅樹 (HIROSE Masaki)

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・流動研究員

研究者番号: 90470195