

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461515

研究課題名(和文) 薬剤耐性アスペルギルスの耐性機序解明と病原因子制御による新治療戦略の開発

研究課題名(英文) Discovery of drug-resistant mechanism and development of new treatment strategy by modulating virulence factors against drug-resistant Aspergillus infection

研究代表者

泉川 公一 (IZUMIKAWA, Koichi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：20404212

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：予後不良なアスペルギルス症は患者数の増加、薬剤耐性の獲得などが問題となっている。一方で、新しい治療薬が存在しないという問題も抱えている。本研究は、本症の予後改善のために、アゾール系抗真菌薬に耐性を示すアスペルギルス感染症について、薬剤耐性獲得の機序の解明、アゾール系抗真菌薬の高用量吸入が有効であること、さらには人のアスペルギルスに対する過剰な免疫応答をアスペルギルスに活性のないマクロライド系抗菌薬でコントロールするといった新しい治療の可能性について実験的に証明した。

研究成果の概要(英文)：Although increasing number of the patients and acquiring drug-resistance becomes emerging issues of aspergillosis addition to its high mortality and morbidity, the new antifungals have not been available yet. To improve the prognosis of aspergillosis, we proved that how Aspergillus acquires the drug-resistance, effectiveness of high-dose azole inhalation treatment and macrolides for modulating human host-defense system. These findings may lead to develop new treatment options for aspergillosis.

研究分野：感染症

キーワード：アスペルギルス 薬剤耐性 病原性 吸入治療 MUC5AC マクロライド

1. 研究開始当初の背景

アスペルギルス症について以下のような問題点がある。

1) 増加する致死性アスペルギルス感染症
固形臓器、造血幹細胞移植などの医療技術の進歩や、免疫抑制薬や生物学的製剤などの開発により様々な疾病の予後が改善してきた。一方で、これらの治療は図らずも患者を免疫不全に陥らせ、日和見感染症を発症する。なかでも、アスペルギルス症は増加しているが、きわめて予後不良であり高い死亡率を示している。一方、本邦においては、いまだ肺結核の罹患率は高い傾向にあり、COPD 患者も多い。このような呼吸器疾患を基礎に持つ場合は、アスペルギルスが腐生しやすく、慢性、難治性のアスペルギルス症を呈し、5 年生存率も 50% 程度と予後不良である。

2) 進まない抗真菌薬の開発

アスペルギルス症の治療は抗真菌薬が主体となるが、抗アスペルギルス活性を有する主要な抗真菌薬は、ポリエン系、アゾール系、エキノキャンディン系の 3 クラス 8 製剤に限られている。それぞれ異なる作用機序を示すが、安全性に優れ、高い有効性を示す薬剤には至っていない。抗真菌薬の開発は、HIV 感染症の治療薬を除く全ての抗微生物薬と同様に滞っており、ここ数年の間に新たな抗真菌薬の開発は望めない状況にある。

3) アゾール系抗真菌薬耐性アスペルギルスの出現

近年、ヨーロッパを中心に、アゾール系抗真菌薬に耐性を示すアスペルギルスが認められたことを契機に、世界各地でアゾール系抗真菌薬に耐性を示すアスペルギルスの検出が次々と報告されている。我々の施設の検討でも 196 株の臨床分離 *Aspergillus fumigatus* の 7.1% がイトラコナゾール (ITCZ) に、4.1% がボリコナゾールに耐性を示すことが判明した。さらに、これら 196 株の臨床背景とアゾール系抗真菌薬に対する曝露歴との関係を検討したところ、ITCZ の長期投与と耐性化が関連している可能性が示された。

4) アスペルギルス症に求められる新たな治療戦略

現状の問題を克服するためには、次に示すような 2 つのアプローチにより新たな治療戦略を開発することが求められる。

既存薬剤に対する感受性増強

アゾール系抗真菌薬は、アスペルギルスの細胞膜の構成成分であるエルゴステロールの合成を阻害することにより抗真菌活性を有するが、その耐性機序については分子生物学的な解明は行われ、標的部位である P450DM の変異・過剰発現がおこることにより耐性化し、その責任遺伝子 Cyp51A における変異のホットスポットが判明している。一方で、その耐性獲得の機序は未解明である。また、ポリエン系やキャンディン系抗真菌薬に対する耐性はほとんど報告されていない。アゾール系抗真菌薬を含めて他の抗真菌薬への感

受性をさらに増強させるような治療戦略は合目的である。

病原性コントロール

カンジダを中心とした病原真菌において、薬剤耐性、病原性、各種ストレス応答に重要な分子の同定・機能解析について研究が進んでいる。一方で、アスペルギルスを中心とした糸状菌においては、マイコトキシン、エラストーゼなどの外分泌蛋白をはじめ、その他の二次代謝産物が病原因子として報告されているものの、その制御、調整因子については解析が遅れており、これらの病原因子抑制による新しい治療戦略の開発までに至っていない。

2. 研究の目的

上記のような背景から、耐性化機序の解明と抑制は解決すべき喫緊の問題であり、さらには、抗真菌薬の開発に依存せず、既存薬剤に対する感受性の増強、病原性コントロールといった両方を一度に制御できる因子の解明は新しい治療戦略として有用である。本研究では、これらの問題について、真菌学的、分子生物学的にアプローチし、薬剤耐性アスペルギルス症に備えた新しい治療戦略を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

アスペルギルスの薬剤耐性機序の解明と耐性獲得阻止法の開発、ならびに病原因子の制御による新治療戦略の開発を行い、アスペルギルスのアゾール系抗真菌薬に対する耐性機序と耐性化誘導抑制方法について明らかにする。

臨床より分離されたアゾール系抗真菌薬耐性株と感受性株を用い、病原性確認とアゾール系抗真菌薬に対する *in vivo* での感受性検討、*in vivo*、*in vitro* における耐性化誘導能に関する検討、耐性化の機序解明と耐性化抑制に関する検討、アゾール系抗真菌薬感受性・耐性株におけるカルシニューリン関連遺伝子 (内因性制御因子遺伝子を含む) の欠損株作製、表現型解析、動物モデルにおける抗真菌薬の薬効評価などを行う。さらに臨床病態解析のために、慢性肺アスペルギルス症と肺非結核性抗酸菌症 (NTM) の共感染モデルを作成し病態解析を行う、*A. fumigatus* による気道上皮細胞からの MUC5AC の発現の誘導とマクロライド系抗真菌薬による抑制に関する検討を行う。

臨床分離アスペルギルス株 (アゾール系抗真菌薬感受性株、耐性株) の病原性確認とアゾール系抗真菌薬に対する *in vivo* での感受性検討

材料として、同一患者より分離された遺伝子学的に同一なアゾール系抗真菌薬の耐性株、感受性株を用いて、侵襲性肺アスペルギルス感染マウスモデルに感染させ、病原性の違いについて確認する。侵襲性肺アスペルギルス (IPA) 感染マウスモデルは、当科にて確立

されたモデルを使用する¹⁾。本モデルにおいて ITCZ を用いて治療を行い、治療効果に差があること確認する。治療動物実験においても病原性評価と同様のマウスモデルを使用する。

in vivo、in vitro における耐性化誘導能に関する検討

in vivo モデルとして、慢性肺アスペルギルス定着・感染モデルを用いてアゾール系抗真菌薬曝露による耐性化獲得の有無について検討する。薬剤感受性試験は CLSI M38-A2 法に準じる。in vitro 研究として、アゾール系抗真菌薬曝露による耐性化獲得の有無について検討する。アスペルギルスを 96 穴プラスチックウェル上で、最小発育阻止濃度以下のアゾール系抗真菌薬に持続的に曝露し、継代することにより耐性の獲得が起こりうるかを検討する。

耐性化の機序解明と耐性化抑制に関する検討

耐性を獲得した株において、ゲノム DNA の抽出、mRNA の抽出を行い、Cyp51A 遺伝子における変異誘導、ならびに、薬剤排出ポンプ遺伝子群 AfuMDR についてその発現を qRT-PCR にて確認する。薬剤排出ポンプの高発現が mRNA レベルで証明された場合は、MC-207 などのポンプ阻害剤を用いてアゾール系抗真菌薬に対する感受性の変化を検討する。さらに、Cyp51A 遺伝子に変異が誘導される際の変異誘導率と薬剤の曝露量に関して検討し、アゾール系抗真菌薬 (PK パラメータ: AUC/MIC) の mutant prevention concentration を算出し、PK/PD 理論に基づいた耐性化抑制のための至適投与量、投与間隔などについて臨床的な投与設計の提唱を行う。

病原因子産生に関する検討

アスペルギルスの遺伝子欠損株の作製は、まず、分子生物学的手法を用い遺伝子欠損コンストラクト作製する。アスペルギルスへの形質転換には、一般的にプロトプラスト法を用いるが効率が悪いために、高い効率が期待できる *Agrobacterium tumefaciens*-mediated transformation (ATMT)法を用いて行う²⁾。解析対象とする遺伝子は、カルシニューリンのサブユニット (cnaA、cnbA) や下流の転写調節因子 crzA、内因性調節因子ホモログなど、カルシニューリン関連遺伝子とする。

アゾール系抗真菌薬感受性・耐性臨床分離株におけるカルシニューリン関連遺伝子 (内因性制御因子遺伝子を含む) の欠損株の表現型解析と抗真菌薬の効果

表現型の解析は、アゾール系、ポリエン系、キャンディン系抗真菌薬に対する感受性に加え、熱、pH、浸透圧、CO₂濃度、酸化ストレスなど、多方面からの解析を行う。病原性の検討、アゾール系、ポリエン系、キャンディン系抗真菌薬の薬効評価を で示した実

験と同様に、侵襲性肺アスペルギルス感染マウスモデルを用いて検討する。さらに、これらの欠損株において、と同様に、in vivo、in vitro における耐性化誘導能に関する検討を行う。耐性化が誘導される場合は、その耐性機序についてもと同様の手法で検討する。

非結核性抗酸菌症とアスペルギルスの共感染時における病態解析

9 週齢のメス C57BL/6 マウスに *Mycobacterium intracellulare* を経気道的に感染させ、感染 5 週間後に *A. fumigatus* を経気道的に感染させる。2 週間後の *A. fumigatus* の定着率を検討し、*M. intracellulare* 存在下におけるアスペルギルス症の病態解析を行う。

A. fumigatus による気道上皮細胞からの MUC5AC の発現の誘導とマクロライド系抗真菌薬による抑制に関する検討

肺の自然免疫機構として気道上皮における気道粘液を構成する主要なムチン蛋白質 MUC5AC の産生があるが、過剰に産生されれば病原体に有利に働き、慢性下気道感染の遷延の原因とも考えられる。*A. fumigatus* による MUC5AC の発現の誘導とさらにマクロライド系抗真菌薬による MUC5AC の発現の抑制について検討する。気道上皮細胞を、*A. fumigatus* の培養上清で 24 時間刺激し、ELISA 法を用いて MUC5AC の発現量を解析し、PCR 法にて mRNA レベルの発現を解析した。マクロライド系抗真菌薬としてクラリスロマイシン、アジスロマイシンを用いる。

4. 研究成果

臨床分離アスペルギルス株 (アゾール系抗真菌薬感受性株、耐性株) の病原性確認とアゾール系抗真菌薬に対する in vivo での感受性検討

MF367 (ITCZ 感性株) および MF469 (ITCZ 低感受性株) の ITCZ の MIC はそれぞれ 0.5mg/L、8.0mg/L である。7 週齢の ICR マウスに免疫抑制を行い、day0 に *A. fumigatus* の孢子 (1×10^6 /ml、50 μ l) を気管内投与。その後 14 日間の生存率を比較した。免疫抑制はコルチゾンアセテート 250mg/kg とシクロフォスファミド 200 mg/kg を day-2 と day0 に腹腔内投与した。MF367 および MF469 による IPA モデルをそれぞれ、無治療群・ITCZ 経口投与群 (20mg/kg、40mg/kg、80mg/kg)・ITCZ 吸入治療群 (0.2%、0.4%、0.8%、1.0% を 5ml 吸入) に分類した。MF367 感染 IPA モデルにおいて、ITCZ 吸入治療 (0.4%、0.8%、1.0%) によってそれぞれ 63%、71%、80% の生存率を認め、ITCZ 経口投与 (80mg/kg) で 62% の生存率を認めた (図 1)。MF469 においては ITCZ 吸入治療 (0.8%、1.0%) によってそれぞれ 60%、71% の生存率を認めたが、ITCZ 経口投与群 (80mg/kg) では 50% の生存率にとどまった (図 1)。

ITCZ 吸入治療群は、明らかに ITCZ 経口投与群と比較して生存率が良好であった。加えて MF367 感染モデルは MF469 感染モデルと比較し、ITCZ の吸入治療に感受性が高いことが判明し、ITCZ 吸入治療は、ITCZ 低感受性 *A. fumigatus* による IPA に対する新しい投与経路と治療効果の可能性を示した。



in vitro における耐性化誘導能に関する検討と耐性化機序の解明

ITCZ を添加した SDA 培地で、ITCZ 感受性 *A. fumigatus* $2.6-2.8 \times 10^4$ CFU を 35、1 週間培養し、発育してきた株をさらに ITCZ 添加 SDA 培地へ継代した。SDA 培地に添加する ITCZ の濃度を複数設定し、それぞれ計 10 回継代した時点で、各種抗真菌薬に対する薬剤感受性の測定を行った。高濃度の ITCZ 添加培地、低濃度(MIC 以下)の ITCZ 添加培地、いずれの条件においても、繰り返し ITCZ に曝露することで *A. fumigatus* が ITCZ に対して耐性化していく課程が確認された。ここで得られた ITCZ 耐性株は、VRCZ に対する交差耐性はみられず、MCFG や AMPH-B など、他系統の抗真菌薬に対する感受性にも変化はみられなかった。また、ITCZ 耐性 *A. fumigatus* 株については、CYP51A 領域のシーケンスを行い、変異の有無についても解析したが変異は認められず、他の耐性機序の存在が明らかとなった。薬剤排出ポンプ遺伝子群 *AfuMDR* については解析を継続中である。さらに、*Cyp51A* 遺伝子に変異が誘導されなかったために、異誘導率と薬剤の曝露量に関して検討できず、PK/PD 理論に基づいた耐性化抑制のための至適投与量、投与間隔などについては解析不能であった。

病原因子産生に関する検討、ならびにアゾール系抗真菌薬感受性・耐性臨床分離株におけるカルシニューリン関連遺伝子(内因性制御因子遺伝子を含む)の欠損株の表現型解析と抗真菌薬の効果については、遺伝子欠損株の作成不能で解析に至らなかった。

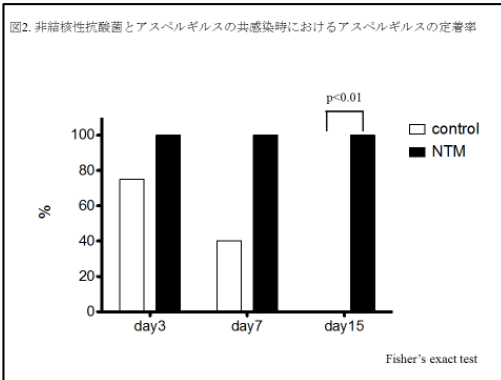
非結核性抗酸菌症とアスペルギルスの共感染時における病態解析

M. intracellulare 感染 4 週間後、8 週間後ともに気道周囲に炎症細胞浸潤を認め、8 週間後には肉芽腫様の所見を認めた。4 週間後では 100%(11/11)、8 週間後では 85%(11/13)と高率

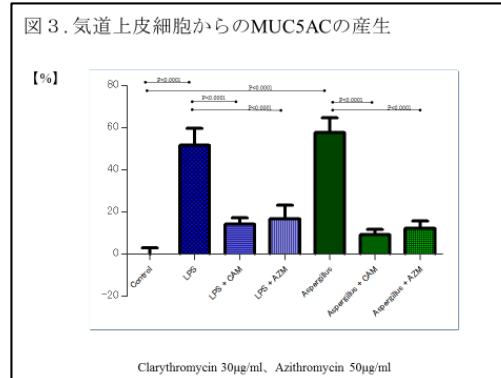
で同様の所見を認めた。*M. intracellulare* 肺感染マウスモデルが確立出来たため、*M. intracellulare* 感染 5 週間後に *A. fumigatus* を感染させたところ、感染 15 日後では *A. fumigatus* の定着率が *M. intracellulare* 既感染群で 100%(4/4)、非感染群で 0%(0/5)と *M. intracellulare* 既感染群で優位に高かった(図 2)。肺 *M. intracellulare* 症マウスモデルを用いることで、通常よりも長い期間アスペルギルスに肺に定着させることが可能で、*M. intracellulare* の肺への先行感染は、アスペルギルスの肺定着、慢性感染化に重要な役割を果たすことが確認できた。

A. fumigatus による気道上皮細胞からの MUC5AC の発現の誘導とマクロライド系抗菌薬による抑制に関する検討

A. fumigatus の培養上清により MUC5AC の発現は誘導され発現量は増加していた。またそれは刺激物質の濃度に依存していた(図 3)、さらにクラリスロマイシン、アジスロマイシ



ンなどのマクロライド系抗菌薬によって MUC5AC の発現は抑制され、m-RNA レベルでも同様の傾向を認めた(図 3)。マクロライド系抗菌薬による発現抑制は、過剰な粘液産生を抑え *A. fumigatus* の気道定着を抑制する可能性が考えられる。マクロライド系抗菌薬はバイオフィルムの構成成分のひとつであるムチンの過剰産生を抑え、慢性肺アスペルギルス症の治療となる可能性があることを証明した。



引用文献

1) Takazono T, Izumikawa K, et al. Antimicrob Agents Chemother. 53:3508-10, 2009

2) Sugui J, Kwon-Chung J et al. Appl Environ Microbiol. 71:1798-802, 2005

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 45 件)

1. Izumikawa K. Recent advances in chronic pulmonary aspergillosis. Respir Investig. 54:85-91, 2016, 査読あり, doi:10.1016/j.resinv.2015.10.003.
2. Takeda K, Miyazaki T, Izumikawa K, et al (18 人中 18 番目), The risk factors for developing of chronic pulmonary aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria. Med Mycol 54:120-7, 2016, 査読あり, doi:10.1093/mmy/myv093.
3. Verweij PE, Izumikawa K, et al (21 人中 10 番目), International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus*. Drug Resist Updat. 21-22: 30-40, 2015, 査読あり, doi: 10.1016/j.drup.2015.08.001.
4. Izumikawa K, Miyazaki T, et al. (16 人中 1 番目), Pathogenesis and clinical features of chronic pulmonary aspergillosis - Is it possible to distinguish CNPA and CCPA clinically? J Infect Chemother. 20: 208-212, 2014, 査読あり, doi:10.1016/j.jiac.2013.10.016.
5. Takazono T, Izumikawa K, Suyama N, Kohno S. Cavitory pulmonary metastases and aspergillosis: an autopsy case. Intern Med. 52: 1751-2, 2013, 査読あり, http://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0621
6. Tashiro T, Izumikawa K, Miyazaki T, et al. (13 人中 2 番目), A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and a new proposal. Jpn J Infect Dis. 66: 312-316, 2013, 査読あり, http://doi.org/10.7883/yoken.66.312
7. Kohno S, Izumikawa K, et al. (10 人中 2 番目), A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 32: 387-397, 2013, 査読あり, doi: 10.1007/s10096-012-1754-z.
8. Izumikawa K, Tashiro M, Kohno S. Management of chronic pulmonary aspergillosis. Ann N Y Acad Sci. 1272: 40-8, 2012, 査読あり, doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06758.x
9. Tashiro M, Izumikawa K, Miyazaki T, et al.

(23 人中 2 番目), Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated *Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother. 56: 4870-5, 2012, 査読あり, doi:0.1128/AAC.00514-12.

〔学会発表〕(計 48 件)

1. Izumikawa K, Chronic cavitory pulmonary aspergillosis, 26th ECCMID, 2016 年 4 月 6 日, アムステルダム (オランダ)
2. Izumikawa K et al., The burden of serious fungal diseases in Japan, 7th Advances in Aspergillus and Aspergillosis, 2016 年 2 月 23 日, マンチェスター (英国)
3. Tashiro M, Izumikawa K et al., Selection of antifungals for initial maintenance therapy for chronic pulmonary aspergillosis; a longitudinal study, 7th Advances in Aspergillus and Aspergillosis, 2016 年 2 月 23 日, マンチェスター (英国)
4. 泉川公一, 肺真菌症 Up to date ~ アスペルギルス ~、第 64 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 62 回日本化学療法学会東日本支部総会、2015 年 10 月 22 日、ロイトン札幌 (北海道・札幌市)
5. 泉川公一, 真菌感染症における感染制御の役割、第 59 回日本医真菌学会、2015 年 10 月 9 日、さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市)
6. 泉川公一, 呼吸器真菌症における課題と新知見 ~ 待ち望まれるブレイクスルー ~、第 59 回日本医真菌学会、2015 年 10 月 9 日、さっぽろ芸文館 (北海道・札幌市)
7. 泉川公一, 慢性肺アスペルギルス症を対象とした予後調査後向き研究、第 9 回アスペルギルス研究会、2015 年 9 月 5 日、日本赤十字社医療センター (東京都・港区)
8. 泉川公一, 呼吸器真菌症のマネージメント、第 125 回日本結核病学会東海地方会・第 107 回日本呼吸器学会東海地方会・第 10 回日本サルコイドーシス肉芽腫性疾患学会中部支部会、2015 年 6 月 14 日、名古屋市中小企業振興会館 (愛知県・名古屋市)
9. Izumikawa K. The pathogenesis of chronic pulmonary aspergillosis and azole resistance, The 12th NUS Nagasaki Joint Symposium, 2015 年 6 月 11 日, シンガポール (シンガポール)
10. 泉川公一, アゾール耐性アスペルギルスの治療 (欧州のコンセンサス) 第 58 回日本医真菌学会、2014 年 11 月 1 日、ワークピア横浜 (神奈川県・横浜市)
11. 泉川公一, アスペルギルス症研究の今、第 97 回細菌学会関東支部会、2014 年 10 月 29 日、東京ドームホテル (東京都・

文京区)

12. Hirano K, Izumikawa K, et al. Induction of MUC5AC expression to Aspergillus fumigatus in airway epithelial cells and suppressive effects brought about macrolide antibacterial agents. 6th Advanced against Aspergillus and Aspergillosis, 2014年2月26日、マドリッド(スペイン)
13. Takeda K, Izumikawa K, et al. Efficacy of antifungal therapy with inhaled itraconazole against murine invasive pulmonary aspergillosis with azole-low susceptible Aspergillus fumigatus, 6th Advanced against Aspergillus and Aspergillosis, 2014年2月26日、マドリッド(スペイン)
14. Izumikawa K, Kohno S, Topics of pulmonary aspergillosis, 28th International Congress of Chemotherapy and Infection, 2013年11月13日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
15. Izumikawa K, Kohno S, Recent trends and new insights in respiratory infection - focusing on epidemiology, pathogenesis and treatment- fungal infection, 14th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection, 2013年11月11日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
16. Izumikawa K, Kohno S, The management of chronic pulmonary aspergillosis and azole resistance, 28th International Congress of Chemotherapy and Infection, 2013年11月11日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計12件)

1. 高園貴弘、泉川公一、中外医学社、EBM呼吸器疾患の治療 2016-2017 肺真菌症に対するあたらし治療は? 2016年、495ページ(287-292)
2. 田代将人、泉川公一、南江堂、感染症最新の治療 2015-2016 肺真菌症、2016年、356ページ(187-192)
3. 田代将人、泉川公一、先端医療技術研究所、呼吸器領域における深在性真菌症、2015年、502ページ(129-132)
4. 高園貴弘、泉川公一、中外医学社、Annual Review 2015 呼吸器 肺アスペルギルス症の治療の進歩、2015年、252ページ(212-219)
5. 高園貴弘、泉川公一、河野 茂、中山書店、神経感染症を究める 感染症関連ガイドラインと使用上の注意 真菌症、2014年、384ページ(334-338)
6. 高園貴弘、泉川公一、河野 茂、南江堂、内科疾患最新の治療、2014年、364ページ(1007-1008)
7. 吉田将孝、泉川公一、医学ジャーナル社、侵襲性カンジダ症、2014年、184

ページ(132-137)

8. 吉田将孝、泉川公一、医学ジャーナル社、目で見える真菌と真菌症、2014年、216ページ(94-108)

〔産業財産権〕

- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

泉川 公一(IZUMIKAWA, Koichi)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号: 20404212

(2)研究分担者

宮崎 泰可(MIYAZAKI, Taiga)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師

研究者番号: 60448496

(3)連携研究者

(4)研究協力者

平野 勝治(HIRANO, Katsuji)
吉田 将孝(YOSHIDA, Masataka)
武田 和明(TAKEDA, Kazuaki)