

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462271

研究課題名(和文)電気刺激により悪性グリオーマの増殖を制御する

研究課題名(英文)Tumor suppression of glioma by electric stimulation

研究代表者

山田 和慶(Yamada, Kazumichi)

熊本大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：00398215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：悪性神経膠腫の新しい治療モダリティとして注目されている電場変容手段に着目し、マウスの皮下腫瘍内に刺激電極を挿入し、パルス電流を与えることによる、治療効果について検討した。ヒト由来悪性神経膠腫培養細胞注入により形成された、直径2cmの皮下腫瘍に、電極を挿入し、30分間のパルス電流刺激を与えた。刺激後2日皮下腫瘍を摘出し、HE、MIB-1、TUNEL染色を行ったところ、浸潤細胞の変化、腫瘍細胞の形態的变化を射止めた。この研究の成果を踏まえて、将来的には、脳幹など脳深部に位置する神経膠芽腫治療への臨床応用を構想している。

研究成果の概要(英文)：Modulation of electric field is a new treatment modality of malignant glioma. U87 glioma cells were injected beneath the skin of nude mouse (ICR-nu). The tumor grew to 2 cm in diameter within 40 days. The stimulation electrode was inserted into the tumor, then electric stimulation was applied for 30 minutes. Two days after the electric stimulation, the tumor was removed and prepared for histological examinations. H-E, MIB-1, and TUNEL staining revealed the morphological changes of the tumor cells and alteration of inflammatory cells. Based on the result of this study, we elaborate a plan by clinical application to malignant glioma treatment located in the brainstem in the future.

研究分野：脳神経外科

キーワード：悪性神経膠腫 電場変容 パルス電流 ノードマウス

1. 研究開始当初の背景

1) 悪性神経膠腫の標準治療法とその限界

GBM は成人における最も頻度の高い悪性脳腫瘍である。標準治療法として、外科手術、放射線療法、化学療法が挙げられるが、これらを組み合わせる最良の治療を施しても、生存期間中央値は診断からわずか 15 カ月であり、ほとんどの腫瘍は初回治療から 9 カ月以内に再発する(Stupp R, N Engl J Med 352:987-996, 2005)。

標準治療の進歩発展とともに、予後と生活の質を向上させるための新たな治療モダリティが求められている。

2) 電場変容による脳腫瘍の治療

細胞は、イオン、極性あるいは荷電分子、細胞膜や細胞器より構成され、自ら電場や電流を生じており、また電場環境変化の影響を受ける。特定条件に電場を変容させると、細胞分裂における紡錘糸形成が阻害され(Kirson ED, Cancer Res 64:3288-3295, 2004)、腫瘍増大を抑制する効果があることが知られている(Kirson ED, Proc Natl Acad Sci 104:10152-10157, 2007)。腫瘍治療電場(tumor treating fields; TTFields)と呼ばれる変化電場による治療法は、動物を用いた皮下あるいは脳腫瘍に対する実験段階を経て、今や臨床応用の段階に入っている。再発 GBM に対する無作為抽出臨床試験(Stupp R, Eur J Cancer 48:2192-2202, 2012)の結果を踏まえて、米国食品医薬品局(FDA)は、2011年、この治療法に用いる医療機器(NovoTTF-100A システム)を承認した。

TTF システムの実際は、電極を頭皮表面に装着し、操作装置と連結させることにより、脳内に変化電場を生じさせるもので、低侵襲である上、在宅治療が可能という利点がある。しかし、テント下などの脳深部は、TTF システムでは、電場変容を受けにくいと考えられ、この部位の腫瘍は上記臨床試験から除外されている。また TTF システムは定位的ではないため、テント上であっても局在指向性を欠くという限界がある。

3) 脳深部に局在する悪性神経膠腫への電場変容手段としての DBS 技術

我々の施設では運動異常症に対して、定常的に DBS 治療を行っている。また同じ定位脳手術の技術を応用して、脳幹など脳深部に発生した脳腫瘍の生検術も比較的多数行ってきた(Yamada K, J Clin Neurosci 11:263-267, 2004)。TTF という革新的治療法の登場は、これまで全く無関係と考えていた DBS と悪性神経膠腫治療の共通項を提示した。さらに TTF の適応となりにくい脳深部 GBM には、DBS 技術の応用価値が高い。DBS では腫瘍内に直接電極を挿入するため、同じ電場変容でも TTF とは刺激パラメータやパターンが異なると想定され、その基礎的知見を得る必要がある。こうして本研究の着想に

至った。

2. 研究の目的

- 1) ノードマウスの皮下に、ヒト由来悪性神経膠腫培養細胞を注入し、約 1 ヶ月で直径 2cm ほどに成長する皮下腫瘍モデルを確立する。短期増大皮下腫瘍モデルは、実験動物の全身衰弱を軽減させることが出来る。
- 2) 皮下腫瘍に DBS 電極を挿入し、電気刺激を行い、パルス電気刺激による腫瘍抑制効果を明らかにする。
- 3) 腫瘍制御効果がみいだされた場合、至適刺激条件を確立し、そのメカニズムを明らかにする。
- 4) 腫瘍内電気刺激の実験動物個体の生存期間延長効果について検討する。
- 5) 皮下腫瘍モデルの成果を踏まえて、脳内腫瘍動物モデルと DBS 類似手段による電気刺激法を確立し、皮下腫瘍同様の効果があることを確認する。

3. 研究の方法

1) 短期増大皮下腫瘍モデル

ノードマウス(ICR-nu)の背部皮下に、ヒト由来悪性神経膠腫培養細胞(U87, 2×10^6 cells)を注入し、30-40 日で、2cm ほどに成長する短期増大皮下腫瘍モデルを作成した(図①)。

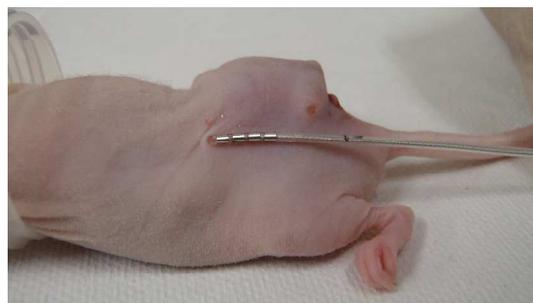
2) 皮下腫瘍へのパルス電流刺激

マウスに麻酔薬カクテル(0.4%セラクタール+0.4%ケタラル)を腹腔内注射し、実験動物に与える苦痛を極力排除した状態で行った。腫瘍表面の皮膚に小切開を設け(図②)、DBS 電極(モデル 3389, メドトロニック社製)を皮下腫瘍に挿入固定し、エクスターナルシステム(メドトロニック社製)を介して、N-Vision(メドトロニック社製)により 450 μ sec, 160Hz, 5.0V のパルス電流刺激を 30 分間行った(図①、③)。また同様の手技で、DBS 電極を皮下腫瘍に挿入するが、電気刺激を行わない対象群を設定した。

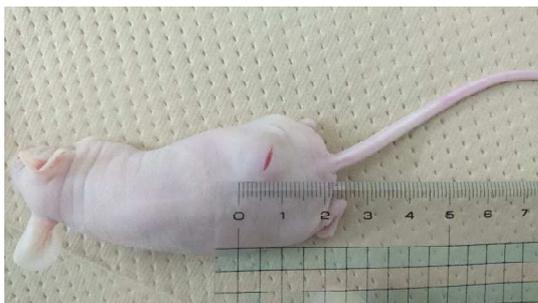
3) 組織学的検討

電気刺激後 2 日で、皮下腫瘍を摘出し、ホルマリン固定・パラフィン包埋後、3 μ m の切片を作成した。H-E 染色により電気刺激部(contact 0 および 1 周囲)と非刺激部(contact 2 および 3 周囲)の組織学的差異について俯瞰した。また、MIB-1 および TUNEL により、細胞分裂およびアポトーシスの状態について検討した。

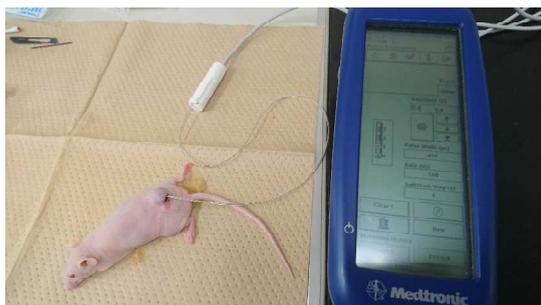
図①皮下に形成された腫瘍と DBS 電極



図②皮下腫瘍表面皮膚に設けられた小切開



図③パルス電流刺激の様子



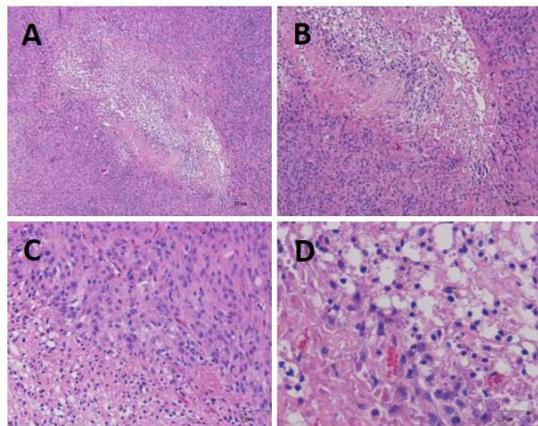
4. 研究成果

両群において、DBS 電極挿入部周辺は、機械的損傷のため、壊死巣を認めた。

1) HE 染色

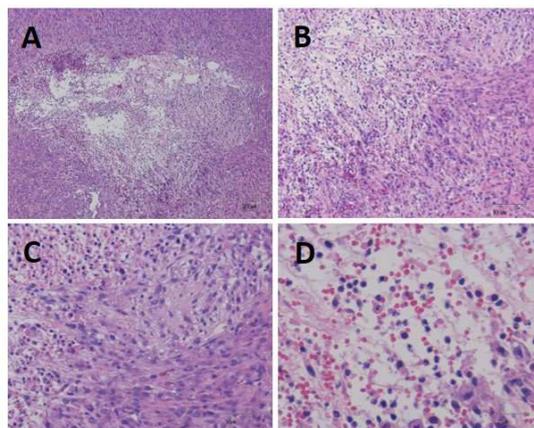
対象群においては、壊死巣周辺の腫瘍細胞は通常の形態であり(図④A-C)、壊死巣内には主にリンパ球が浸潤していた(図④D)。

図④対象群の腫瘍組織(HE 染色)



ところが、電気刺激を加えた群では、壊死巣周辺の腫瘍細胞は spindle shape に変容しており(図⑤A-C)、壊死巣内の浸潤細胞は分葉核球であった(図⑤D)。その機序は不明であるが、電気刺激が、腫瘍細胞の形態変化とこれに伴う浸潤細胞の変化をもたらしたことが明らかとなった。

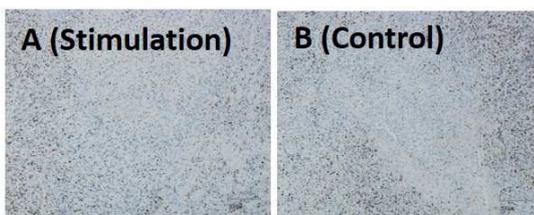
図⑤電気刺激群の腫瘍組織(HE 染色)



2) MIB-1 染色

電気刺激群において、壊死巣周辺の MIB-1 陽性細胞(図⑥A)は、対象群(図⑥B)にくらべて、その密度が低く、分裂能が低下していることが示唆された。

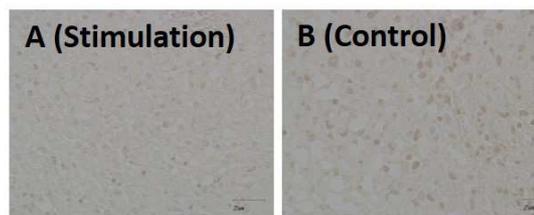
図⑥MIB-1 染色



3) TUNEL 染色

壊死巣内における TUNEL 陽性細胞は、両群間で顕著な差異を認めず、むしろ対象群の方がやや多い印象があった(図⑦)。

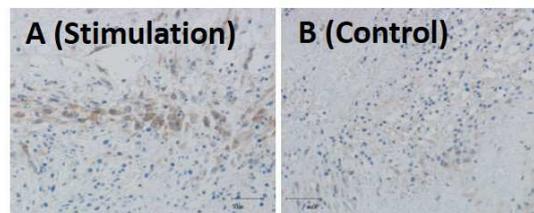
図⑦TUNEL 染色



4) LC3B 染色

LC3B 陽性細胞は、対象群ではほとんど認められなかったが、電気刺激群で増加しており、autophagy が促進されていることを示唆した(図⑧)。LC3B 陽性細胞は spindle shaped cells であった。

図⑧LC3B 染色



これらの形態あるいは浸潤細胞の変化の機序として、①血液脳関門の破綻、あるいは②遊走因子の誘導などが考えられる。①であれば、抗癌剤を効率的に腫瘍に到達させる (drug delivery) に応用でき、②であれば、cell therapy への応用が可能となる。

今回の研究成果を踏まえ、掲げた研究目的のうち、今回達成できなかった、刺激条件[パラメータ (極性、刺激幅、刺激頻度、刺激電圧)、刺激パターン (慢性持続、間欠的) および刺激期間]による腫瘍抑制効果の差異の検討、ヌードマウス個体の生存期間の延長の程度、脳内腫瘍モデルにおける検討を推進したいと考えている。

DBS システムを用いた腫瘍制御法は、TTF システムの対象とならない脳幹あるいはテント下の脳深部悪性神経膠腫に対して臨床応用できる可能性がある。既存の標準的治療法に選択肢の一つを加えることができる。

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 19 件)

- ① Hamasaki T, Yamada K, Kitajima M, Kuratsu J, Flatness of the infratentorial space associated with hemifacial spasm, *Acta Neurochir*, 査読有 (in press) (DOI 10.1007/s00701-016-2831-3)
- ② Hamasaki T, Nakamura H, Yamada K, Improvement of visual field defects after focal resection for occipital lobe epilepsy: a case report, *J Neurosurg*, 査読有 (in press)
- ③ 山田和慶, 機能神経外科による認知症治療への期待. 日本早期認知症学会誌、査読有 (in press)
- ④ 山田和慶, 篠島直樹, 浜崎 禎, 特集 機能外科 パーキンソン病・不随意運動症に対する DBS - false negative indication の回避を目指して -, *脳神経外科ジャーナル*, 査読有、24、2017、280-286
- ⑤ Azuma M, Hirai T, Yamada K, Yamashita S, Ando Y, Tateishi M, Iryo Y, Yoneda T, Kitasima M, Wang Y, Yamashita Y, Lateral asymmetry and spatial difference of iron deposition in the substantia nigra of patients with Parkinson disease measured with quantitative susceptibility mapping, *Am J Neuroradiol*, 査読有, 0, 2016, 1-7 (10.3174/ajnr.A4645)
- ⑥ Yamada K, Hamasaki T, Shinojima N, Kuratsu J, Pallidal stimulation for medically intractable blepharospasm, *BMJ Case Reports*, 査読有, 2016 (doi10.1136/bcr-2015-214241)
- ⑦ Yamada K, Shinojima N, Hamasaki T, Kuratsu J, Subthalamic nucleus stimulation improves Parkinson's

disease-associated camptocormia in parallel to its preoperative levodopa-responsiveness, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 査読有, 2016, 87, 703-709 (doi:10.1136/jnnp-2015-310926)

⑧ Hamasaki T, Hirai T, Yamada K, Kuratsu J, An in vivo morphometry study on the standard transsylvian trajectory for mesial temporal lobe epilepsy surgery, *SpringerPlus*, 査読有, 4, 2015, 406 (DOI 10.1186/s40064-015-1198-x)

⑨ Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J, Thalamic stimulation alleviates levodopa-resistant rigidity in a patient with non-Parkinson's disease parkinsonian syndrome, *J Clin Neurosci*, 査読有, 21, 2014, 882-884

⑩ Nakahara K, Ueda M, Yamada K, Koide T, Yoshimochi G, Funayama M, Kim J, Yamakawa S, Mori A, Misumi Y, Uyama E, Hattori N, Ando Y, Juvenile-onset parkinsonism with digenic parkin and PINK1 mutations treated with subthalamic nucleus stimulation at 45 years after disease onset, *J Neurol Sci*, 査読有, 345, 2014, 276-277

⑪ Hamasaki T, Otsubo H, Uchikawa H, Yamada K, Kuratsu J, Olfactory auras caused by a very focal isolated epileptic network in the amygdala, *Epilepsy Behavior Case Report*, 査読有, 2, 2014, 142-144 (dx.doi.org/10.1016/j.ebcr.2014.07.002)

⑫ 山田和慶, Controversy. Psychogenic movement disorder は心因性である-No, *MDSJ Letters*, 査読無、7、2014、1-3

⑬ 山田和慶, 特集:ふるえブラッシュアップふるえの治療 外科的治療、治療、査読無、2014、96、1643-1647

⑭ Yamada K, Hamasaki T, Hasegawa Y, Kuratsu J, Long disease duration interferes with therapeutic effect of GPi pallidal stimulation in primary cervical dystonia, *Neuromodulation*, 査読有, 16, 2013, 219-222

⑮ Hasegawa Y, Yamada K, Fujise N, Uekawa K, Kuratsu J, Usefulness of coherence entrainment test for deep brain stimulation for a patient with atypical tremor: Case report, *J Clin Neurosci*, 査読有, 20, 2013, 1161-1162

⑯ Hamasaki T, Yamada K, Kuratsu J, Seizures as a presenting symptom in neurosurgical patients: a retrospective single-institution analysis, *Clin Neurol Neurosurg*, 査読有, 115, 2013, 2336-2340

⑰ 松原誠仁, 原周生, 木下卓朗, 川口みさき, 山田和慶, ピアノの打鍵動作に関するキネマティクスの研究、査読無、保健科学研究誌 10、2013、35-42

⑱ 山田和慶, EARLYSTIM-study の検証、COMMENT. 株式会社メディカルアイ発行パン

フレット, 査読無、2013

⑬ 山田和慶、浜崎 禎、篠島直樹、倉津純一、パーキンソン病随伴性前屈症 (bent-spine) のレポドパ反応性は、視床下核刺激術の効果予測する、機能的脳神経外科、査読無、52、2013、43-51

[学会発表] (計35件)

① 山田和慶、ジストニアに対する定位脳手術、第56回日本定位・機能神経外科学会、2017年1月27日、大阪、グランフロント大阪

② 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、二次性半身ジストニアに対する淡蒼球内節刺激術の意義、第56回日本定位・機能神経外科学会、2017年1月27日、大阪、グランフロント大阪

③ 金藤公人、山田和慶、古川博規、天白 晶、前田貴弘、森山兼司、田村愛子、堤 悠一、岡田豊治、井出 涉、鎌田 一、パーキンソン病患者の淡蒼球内節 (GPi) へのMRガイド下集束超音波治療、第56回日本定位・機能神経外科学会、2017年1月28日、大阪、グランフロント大阪

④ 天白 晶、古川博規、金藤公人、山田和慶、前田貴弘、森山兼司、田村愛子、堤 悠一、岡田豊治、井出 涉、鎌田 一、両側性本態性振戦に対し、Vim-DBSとMRgFUSを併用した一例、第56回日本定位・機能神経外科学会、2017年1月28日、大阪、グランフロント大阪

⑤ 山田和慶、ジストニアの基礎知識と外科治療、第55回日本定位・機能神経外科学会、2016年1月22日、仙台、江陽グランドホテル

⑥ 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、パーキンソン病に対する視床下核刺激術の早期導入は有意義か? - EARLYSTIM基準の検証 -、第55回日本定位・機能神経外科学会、2016年1月23日、仙台、江陽グランドホテル

⑦ 竹島裕貴、篠島直樹、浜崎 禎、山田和慶、倉津純一、両側 GPi-DBS は pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) 随伴性ジストニアを改善する、第55回日本定位・機能神経外科学会、2016年1月23日、仙台、江陽グランドホテル

⑧ 池田俊勝、山田和慶、牟田淳一郎、末松裕貴、竹島秀雄、Meige 症候群に痙性斜頸を合併した分節性ジストニアに対して両側 GPi-DBS を行った2例、第55回日本定位・機能神経外科学会、2016年1月23日、仙台、江陽グランドホテル

⑨ 金藤公人、古川博規、天白 晶、野老山博紀、森山兼司、田村愛子、堤 悠一、山田和慶、井出 涉、鎌田 一、本態性振戦に対する経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療における Adverse Event の検討、第56回日本定位・機能神経外科学会、2016年1月22日、仙台、江陽グランドホテル

⑩ 古川博規、金藤公人、天白 晶、野老山博

紀、森山兼司、前田貴弘、田村愛子、堤 悠一、山田和慶、井出 涉、鎌田 一、本態性振戦に対する経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療におけるエネルギーの検討、第56回日本定位・機能神経外科学会、2016年1月22日、仙台、江陽グランドホテル

⑪ 天白 晶、坪田誠之、金藤公人、山田和慶、鎌田 一、二次性ジストニアに対し、GPi-DBS が著効した一例、第56回日本定位・機能神経外科学会、2016年1月23日、仙台、江陽グランドホテル

⑫ Kondo K, Furukawa H, Tenpaku A, Tokoroyama H, Moriyama K, Tamura A, Tustusmi Y, Yamada K, Ide W, Kamada H, Clinical Evaluation of the Effectiveness and Safety of Transcranial MR guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) for Essential Tremor, 第57回日本神経学会学術大会、2016年5月18日、神戸

⑬ 山田和慶、パーキンソン病・不随意運動に対する DBS -false-negative indication の回避を目指して-、第36回日本脳神経外科コンgres総会、2016年5月20日、大阪、大阪国際会議場

⑭ 金藤公人、古川博規、天白 晶、野老山博紀、森山兼司、田村愛子、堤 悠一、山田和慶、井出 涉、鎌田 一、本態性振戦に関する経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療 (MRgFUS) 実績と今後の可能性、第35回日本脳神経超音波学会、2016年6月3日、横浜、パシフィコ横浜

⑮ 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、二次性半身ジストニアに対して、淡蒼球内節刺激術の適応はあるか?、第24回九州・山口機能神経外科セミナー、2016年8月21日、柳川、柳川リハビリテーション病院

⑯ 山田和慶、機能神経外科による認知症治療への期待、第17回日本早期認知症学会大会、2016年9月18日、熊本、パレアホール

⑰ 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、二次性半身ジストニアに対して、淡蒼球内節刺激術の適応はあるか?、第75回日本脳神経外科学会学術総会、2016年10月1日、福岡、マリンメッセ福岡

⑱ 金藤公人、古川博規、天白 晶、森山兼司、田村愛子、堤 悠一、井出 涉、鎌田 一、山田和慶、経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療 (MRgFUS) の有用性と将来展望第15回日本超音波治療研究会、2016年11月12日、東京

⑲ 山田和慶、不随意運動の症候学と定位脳手術、第54回日本定位・機能神経外科学会、2015年1月16日、東京、都市センターホテル

⑳ 山田和慶、浜崎 禎、篠島直樹、倉津純一、進行した体軸症状は視床下核刺激療法の効果制限する、第54回日本定位・機能神経外科学会、2015年1月17日、東京、都市センターホテル

㉑ 金藤公人、古川博規、天白 晶、野老山博紀、森山兼司、田村愛子、堤 悠一、山田和

慶、井出 渉、鎌田 一、本態性振戦に対する経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療 (MRgFUS) の有効性と安全性、第 56 回日本神経学会学術大会、2015 年 2 月 21 日、新潟

②1 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、パーキンソン病に対する視床下核刺激術の早期導入は有意義か?—EARLYSTIM 基準の検証—、第 23 回九州・山口機能神経外科 セミナー、2015 年 8 月 22 日、福岡、ホテル夢家

②2 天白 晶、坪田誠之、金藤公人、山田和慶、鎌田 一、二次性ジストニアに対し、GPi-DBS が著効した一例、第 23 回九州・山口機能神経外科 セミナー、2015 年 8 月 23 日、福岡、ホテル夢家

②3 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、パーキンソン病に対する視床下核刺激術の早期導入は有意義か?—EARLYSTIM 基準の検証—、第 74 回日本脳神経外科学会学術総会、2015 年 10 月 14 日、札幌、ロイトイン札幌

②4 伊東山 剛、篠島直樹、山田和慶、倉津純一、両側 GPi-DBS は pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) の全身性ジストニアを改善する：症例報告、第 116 回日本脳神経外科学会九州支部会、2014 年 2 月 1 日、長崎、長崎大学

②5 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、視床下核の正確な仮想目標点設定は脳深部刺激術後の抗パーキンソン病薬減量に寄与する、第 53 回日本定位・機能神経外科学会、2014 年 2 月 9 日、大阪、大阪国際会議場

②6 中原圭一、植田光晴、山田和慶、小出達也、森 麗、安東由喜雄、Parkin ホモ変異に PINK1 ヘテロ変異が併発した若年性パーキンソン病の病態解析、第 55 回日本神経学会学術大会、2014 年 5 月 21 日、福岡

②7 山田和慶、穴井茂雄、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、局所性頭蓋顔面ジストニアに対する DBS の適応拡大について、第 22 回九州・山口機能神経外科セミナー、2014 年 8 月 23 日、福岡、ホテル夢家

②8 山田和慶、特別討論：パーキンソン病に対する STN-DBS 刺激部位と薬物調整の実際、第 22 回九州・山口機能神経外科セミナー、2014 年 8 月 24 日、福岡、ホテル夢家

②9 山田和慶、穴井茂雄、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、局所性頭蓋顔面ジストニアに対する DBS の適応拡大について、第 73 回日本脳神経外科学会学術総会、2014 年 10 月 9 日、東京、高輪プリンスホテルホテル

③0 中原圭一、植田光晴、山田和慶、小出達也、森 麗、安東由喜雄、Parkin ホモ変異に PINK1 ヘテロ変異が併発した若年性パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激療法、第 32 回日本脳神経治療学会、2014 年 11 月 21 日、東京

③1 Azuma M, Hirai T, Yamada K, Ando Y, Liu T, Yamashita Y, Wang Y, Quantitative assessment of iron deposition in Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping at 3T: An in vivo

MR study, Radiological Society of North America (RSNA) 99th Scientific Assembly and Annual Meeting, December 1, 2013, Chicago

③2 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、高島大輝、倉津純一、パーキンソン病に対する STN-DBS における 3D-FLAIR 画像と仮想目標点修正の意義、第 21 回九州・山口機能神経外科 セミナー、2013 年 8 月 17 日、福岡、ホテルレイクサイドホテル久山

③3 山田和慶、特別討論：パーキンソン病の DBS 術後管理はどうしているのか? 第 21 回九州・山口機能神経外科 セミナー、2013 年 8 月 17 日、福岡、ホテルレイクサイドホテル久山

③4 山田和慶、コントラバシー psychogenic movement disorder は心因性である：No、第 7 回パーキンソン病・運動障害コンGRESS、2013 年 10 月 10 日、東京

③5 山田和慶、篠島直樹、浜崎 禎、倉津純一、パーキンソン病に対する STN-DBS における 3D-FLAIR 画像と仮想目標点修正の意義、第 72 回日本脳神経外科学会学術集会、2013 年 10 月 16 日、横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 和慶 (YAMADA KAZUMICHI)
熊本大学・医学部附属病院・特任教授
研究者番号：00398215

(2) 研究分担者

倉津 純一 (KURATSU JUN-ICHI)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号：20145296

(3) 研究分担者

篠島 直樹 (SHINOJIMA NAOKI)
熊本大学・医学部附属病院・特任教授
研究者番号：50648269