

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462508

研究課題名(和文) 外尿道括約筋筋膜欠損モデルを用いた細胞シート移植による尿失禁治療の検討

研究課題名(英文) Functional roles of fascia of external urethra sphincters in recovery of continence and cell sheet engineering

研究代表者

加藤 晴朗 (KATO, Haruaki)

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：90233808

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、尿禁制の回復における解剖学的な外尿道括約筋筋膜の機能的役割を検討し、Tissue Engineering技術を応用した骨髄、脂肪由来細胞の細胞シートによる尿禁制の回復ができるのかどうかを明らかにすることである。最初に、ウサギ尿道括約筋筋膜欠損モデルの確立を目指した。しかし、ウサギには、ヒトと類似する明らかな外尿道括約筋筋膜を同定できなかった。そこで、尿道括約筋筋膜を含むと考えられる尿道組織に熱傷を与え、ウサギ尿道括約筋筋膜欠損尿失禁モデルを作製した。続いて、熱傷を与えた部位に、骨髄、あるいは、脂肪由来細胞で作製した細胞シートをパッチ移植し、機能的な尿道の再生について検討を行った。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the functional roles of fascia of external urethra sphincters in recovery of continence. And then, this study determined if bone marrow- or adipose-derived cell sheets that imitated the fascia could recover the continence. We attempted to produce injured fascia of external urethra sphincters in rabbits. However, we could not identify the fascia that was similar to the one in human. Thus, we injured external urethra sphincters with the monopolar. Finally, we transplanted cell sheets on the injured regions, and investigated the recovery of functional urethra.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：尿失禁 外尿道括約筋筋膜 骨髄由来細胞 脂肪由来細胞 細胞シート ウサギ

## 1. 研究開始当初の背景

泌尿器外科領域において、尿道括約筋の再建手術、あるいは、再生医療は、患者の生活の質を確実に向上させることが期待される技術である。尿道括約筋には、尿禁制機能と排尿機能の2つの機能を併せ持ち、巧妙な制御を受けている。尿道括約筋が損傷された場合、現在の再建手術では、このどちらか一方の機能しか回復させることができない。

尿道括約筋が損傷し機能不全が問題となる手術は、前立腺全摘術である。現在、前立腺全摘術後に生じた尿失禁には、有効な治療がなく、患者の生活の質を著しく低下させる。前立腺全摘手術において、骨盤底の筋膜が損傷すると術後の尿禁制保持が困難になる傾向がある。このことから、われわれは、骨盤底筋膜(肛門挙筋筋膜)を外括約筋付近まで温存する完全骨盤底筋膜温存法に拘るようになり、術後の尿禁制の回復率が改善した。この術式を行うと、骨盤底筋膜のみだけでなく、外尿道括約筋を被う筋膜様構造も温存されることが判明した。MRIで前立腺および外尿道括約筋を撮影すると、血流の豊富な厚い筋膜構造で被われていた。このことから、外尿道括約筋を被う筋膜様構造(外尿道括約筋筋膜)は、尿道括約筋組織の保護、および、損傷した部位の再生に重要な役割を果たすのではないかと考えた。

現在の再生医療研究では、前立腺全摘後の尿失禁に対して、幹細胞の局所注入によって機能的な尿道括約筋の再生を目指した研究が精力的に行われている。しかし、解剖学的な視点での外尿道括約筋を被う筋膜様構造の温存による尿禁制回復の機序、あるいは、その外尿道括約筋筋膜の再生による尿失禁改善の有無についての研究は、皆無である。

本研究は、解剖学的な外尿道括約筋筋膜の尿禁制の回復における役割を解明するとともに、筋膜を模倣した細胞シートによる尿禁制の回復が可能かどうか検討した。

## 2. 研究の目的

(1) 尿禁制の回復における解剖学的な外尿道括約筋筋膜の機能的役割の解明

前立腺全摘術において尿道括約筋を被う筋膜様構造(外尿道括約筋筋膜)を温存すると尿禁制が回復することに注目し、外尿道括約筋筋膜の尿禁制回復における機序について検討した。実験動物には、ウサギを用いて、外科的手術により外尿道括約筋筋膜に傷害を与えると尿失禁が生じるのかどうか検討した。

(2) 細胞シート移植による尿禁制の回復についての検討

外尿道括約筋筋膜を再生させることによって尿失禁が改善されるのかどうか検討する。Tissue Engineering 技術を応用し、外尿道括約筋筋膜を模倣した骨髄由来細胞、あるいは、脂肪由来細胞の細胞シートを作製す

る。傷害を与えた尿道に細胞シートをパッチ移植することによって、尿禁制が回復できるのかどうかを明らかにする。また、細胞シート移植により、外尿道括約筋の組織構造が再生されるのかどうか検討する。

## 3. 研究の方法

(1) ウサギ尿道括約筋筋膜傷害モデルの作製

10週齢雄 New Zealand White (NZW) をセボフルラン吸入により全身麻酔をかけた。下腹部を切開し、膀胱-尿道を露出させ、尿道を取り囲む組織をはがした。研究開始時は、尿道(外尿道括約筋)を被う筋膜様構造を確認した後、手術用顕微鏡下で、尿道外側から外尿道括約筋筋膜を焼灼メスによって、剥離、除去するという方法を考案していた。しかし、ウサギには、ヒトと類似する明らかな外尿道括約筋筋膜を同定することができなかった。そこで、尿道括約筋筋膜を含むと考えられる広範な尿道組織をモノポーラで熱傷を与え、ウサギ尿道括約筋筋膜欠損尿失禁モデルを作製した。また、開腹し、膀胱-尿道露出する偽手術をしたウサギを対照群とした。

手術から1,2週間後に、漏出時圧(Leak Point Pressure: LPP)測定を行った(下記)。このとき、外尿道括約筋に傷害を与えた群と対照群とを比較し、LPP値が有意に低下している(尿が漏れやすい)かどうか評価した。LPP測定終了後に、膀胱尿道組織を摘出し、4%パラホルムアルデヒド溶液に浸漬し、固定した。固定後、尿道組織をトリミングし、パラフィン包埋した。包埋した組織を薄切片、組織標本を作製して、組織学的解析を行った(下記)。

・漏出時圧(Leak Point Pressure: LPP)測定: ウサギをセボフルラン吸入にて麻酔をかけ、排尿反射を完全に抑制する。続いて、尿道からカテーテルを膀胱に挿入し、生理食塩水を連続的に注入する。同時に、尿道から生理食塩水が漏れだしたときの膀胱内圧を測定(記録)する。この尿漏れが確認されたときの膀胱内圧を漏出時圧とみなす。また、膀胱内圧の記録から、膀胱基底圧、漏出直前の閾値圧、注入された生理食塩水量からの膀胱容量、膀胱コンプライアンス(膀胱の伸びやすさ)などの値も算出する。

・組織学的解析: 作製した尿道組織標本に対して、H&E染色(全体像の把握)、マッソントリクローム染色(括約筋層、あるいは、平滑筋層の把握)、アセチルコリンエステラーゼ染色(末梢神経の把握)、および、ピクロシリウスレッド染色(線維化の把握)を行う。これらにより、組織全体を観察し、画像を得る。得られた画像から尿道組織の括約筋層、神経組織や平滑筋層の面積などを画像解析し、尿道組織の再生を数値化する。得られた

数値を、対照群との比較、あるいは、時系列での比較を行うことによって、組織再生などの評価を行う。

#### (2) 骨髄由来細胞の培養

ウサギの大腿骨から骨髄細胞を採取した。骨髄細胞に関しては、大腿骨に小児用骨髄針を2本穿刺して、片側から生理食塩水をフラッシュし、もう片方の骨髄針から流れ出てきた細胞を採取した。採取した細胞を遠心分離し、細胞を回収した。回収した細胞をコラーゲン培養皿で1週間初代培養を行い、接着・伸展した細胞を骨髄由来細胞として用いた。初代培養を終えた細胞をコラーゲンゼ処理、遠心分離によって、骨髄由来細胞を回収した。回収した細胞を細胞標識試薬(PKH26)で標識した。細胞標識を終えた細胞を温度応答性培養皿(48well UPCell® 株式会社セルシード)へ継代培養した。

#### (3) 脂肪由来細胞の培養

ウサギの腹部を正中切開し、脂肪組織を採取した。採取した脂肪組織を0.2%コラーゲンゼで約1時間酵素処理を行い、遠心分離をかけ、下層部に集積した細胞を回収した。回収した細胞をコラーゲン培養皿で1週間初代培養を行い、接着・伸展した細胞を脂肪由来細胞とした。回収した細胞を細胞標識試薬(PKH26)にて標識し、骨髄由来細胞と同様に、48well 温度応答性培養皿へ継代培養した。

#### (4) 細胞シートの作製

温度応答性培養皿に継代した骨髄由来細胞、脂肪由来細胞がコンフルエントに達するまで培養を行った。それぞれの細胞がコンフルエントに達した後、温度応答性培養皿の温度を20以下まで低下させ、細胞支持体を用いて培養した細胞をシート状に回収した。これを移植に用いた。

#### (5) ウサギ外尿道括約筋筋膜傷害部位への細胞シート移植

10週齢雄 NZW の骨髄由来細胞、あるいは、脂肪由来細胞細胞シートを作製した。作製後、細胞を採取したウサギに対して、外尿道括約筋(筋膜)にモノポーラにて熱傷により傷害を与えた。傷害を与えた後、傷害部位へ作製した骨髄由来細胞シート、あるいは、脂肪由来細胞シートをパッチ移植した。この移植は、自家細胞移植となるようにした。また、無細胞シートを用いた手術を行ったものを対照群とした。

#### (6) 細胞シート移植による外尿道括約筋再生の評価

細胞移植1、2週間後に、LPP測定を行い、尿道機能を解析した。対照群との比較、時系列での比較を行い、骨髄由来細胞シート、あるいは、脂肪由来細胞シートパッチ移植による尿失禁の改善(LPP値の有意な増大)の

有無を評価した。

LPP測定終了後に、膀胱尿道組織を摘出し、4%パラホルムアルデヒド溶液に浸漬し、固定した。固定後、尿道組織をトリミングし、パラフィン包埋した。包埋した組織を薄切片し、組織標本を作製して、組織学的解析を行った。また、再生機序を考察するために、移植した細胞の分化について、骨格筋マーカーであるmyosin抗体、平滑筋マーカーである、smooth muscle actin抗体、desmin抗体、calponin抗体、あるいは、神経細胞マーカーである、S100抗体、CGRP抗体、tubulin beta3抗体を用いた免疫組織染色を行った。これによって、PKH26標識細胞が、骨格筋マーカー抗体に陽性を示したときは、移植した細胞が骨格筋細胞に分化したことを示す。同様に、PKH26標識細胞が平滑筋や神経細胞マーカー抗体に陽性を示すとき、移植した細胞が平滑筋、あるいは、神経細胞に分化したことを示す。

#### 4. 研究成果

##### (1) ウサギ尿道括約筋筋膜傷害モデルの新規尿失禁モデルとしての評価

本研究の当初の計画では、実験動物にウサギを用いて、外尿道括約筋筋膜を同定し、その筋膜を欠損させることにより、尿失禁が生じるかどうか検討するものであった。しかし、ウサギには、ヒトと類似する外尿道括約筋筋膜を同定することができなかった。

したがって、当初の計画を変更し、外尿道括約筋筋膜が含まれると考えられる広範囲に熱傷害を与えた、尿道括約筋筋膜欠損様尿失禁モデルを作製することにした。モノポーラによって、膀胱頸部から恥骨付近までの尿道の外側から熱傷害を与え、外尿道括約筋を損傷することにした(図1)。

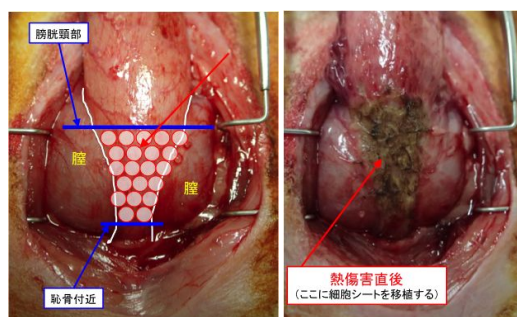


図1 ウサギ尿道括約筋筋膜欠損様尿失禁モデル(左)熱傷害を与える範囲(右)熱傷害

熱傷害を与えてから1週間後に、LPP測定を行ったところ、外尿道括約筋筋膜欠損群は、偽手術を行った対照群と比較すると、LPP値が低下する傾向が認められた。しかし、2週間後に、同様にLPP測定を行ったところ、外尿道括約筋筋膜欠損群と偽手術群には、有意な差を認めることができなかった。一連の実験を繰り返し実施したが、外尿道括約筋に熱傷を与えることによって、尿が漏れやすい(対照群と比較して有意に低いLPP値を示

す)モデルの作製の成功には至らなかった。この原因として、外尿道括約筋(筋膜も含まれると考えられる広範囲に)熱傷害を与えても、動物のもつ自然治癒力によって、何も処置しなくても傷害部が回復してしまうことが考察された。

したがって、細胞シートを移植しても2週間後での解析では、細胞シートによる再生なのか、自然治癒によるものかの判断ができないため、細胞移植後、1週間目での解析、評価を行うことにした。

(2)自家骨髄由来細胞シート、自家脂肪由来細胞シートの尿道括約筋筋膜欠損様尿失禁モデルへの移植

骨髄由来細胞、脂肪由来脂肪を培養によって得てから、それぞれの細胞シートを作製した。続いて、尿道括約筋筋膜欠損様尿失禁モデルを作製し、自家細胞移植となるように、細胞シートを傷害部位にパッチ移植した。移植1週間後、LPP測定を行ったところ、骨髄由来細胞シート群と脂肪由来脂肪シート群では、偽手術の対照群と比較して高い傾向を示したが、3群間での有意な差を認めることができなかった。したがって、細胞移植による再生なのか、自然治癒によつての回復なのか判断することができなかった。

移植1週間後での組織学的解析において、細胞シートを構成している、骨髄由来細胞、脂肪由来細胞の生着が認められた。

(3)本研究の今後の展開

本研究では、当初の計画通りには、進まなかった。その原因は、大きく2点に絞られる。第一に、動物では、ヒトに類似する外尿道括約筋筋膜を同定することができなかったことである。第二点目は、尿道(括約筋)に不可逆的な傷害を与えることが困難であった。自然治癒力が高く、傷害を与えても回復してしまう。反対に、回復が難しいような強い傷害を与えると死亡してしまう。ヒトで問題なるような、つまり本研究の背景で述べたような難治性の尿失禁を動物で再現することは非常に困難であった。

これまで、われわれは、尿失禁モデルとして、膀胱前壁を切開し、内尿道口に液体窒素を噴霧し、尿道括約筋に凍傷を与えるモデルを確立してきた。この従来のモデルでは、LPP値の低下(尿が漏れやすい)が安定して維持されるので、今後は、このモデルを応用したものをを用いて、研究を進める予定である。

さらに、昨年より、新規技術である3Dバイオプリンターを導入した。この新技術により、リング状の尿道括約筋構造体を作製することができるようになった。この構造体を用いた移植は、機能的な尿道再生という視点では、細胞直接注入移植、細胞シート移植よりも、優位性、有益性があると考えられる(図2)。したがって、本研究成果を踏まえ、さらに、新規技術を取り入れることによって、

臨床応用可能な尿道再生技術を構築していく予定である。

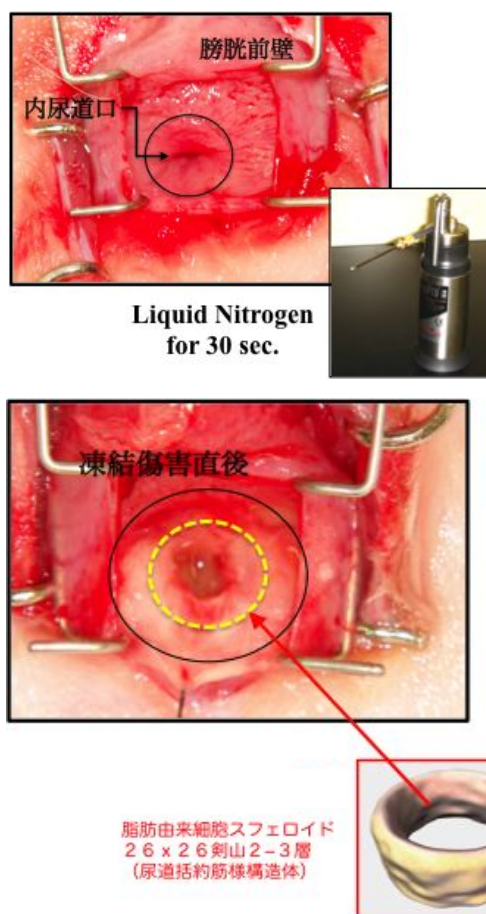


図2(上段)内尿道口から液体窒素を噴霧して括約筋に凍結傷害を与える。(下段)凍結傷害を与えた後に、リング状の尿道括約筋構造体を移植する実験を予定している。

## 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16件)

1. Furuya S, Hisasue S, Kato H, Shimamura S: Novel insight for midline cyst formation in prostate: The involvement of decreased prenatal testosterone suggested by second-to-fourth digit ratio study. *Int J Urol* 22: 1063-1067, 2015 査読有 DOI: 10.1111/iju.12892
2. 加藤晴朗: 膀胱腔瘻(尿路再建術の適応と手技). *泌尿器外科* 28: 417-419, 2015 査読有 URL: <http://www.igakutosho.co.jp/magazine/urinary/2015/zh2804.html>
3. 羽場知己、小池 宏、加藤晴朗: 尿路直腸瘻の治療法-膀胱瘻の有用性-. *泌尿器外科* 28:421-430, 2015 査読有 URL: <http://www.igakutosho.co.jp/magazine/urinary/2015/zh2804.html>

4. Imamura T, Ogawa T, Minagawa T, Yokoyama H, Nakazawa M, Nishizawa O, Ishizuka O: Engineered bone marrow-derived cell sheets restore structure and function of radiation-injured rat urinary bladder. *Tissue Engineering Part A* 21:1600-1610, 2015 査読有 DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0592
  5. Imamura T, Ishizuka O, Ogawa T, Minagawa T, Ishikawa M, Shiro Hiragata, Yokoyama H, Nakazawa M, Kurizaki Y, Nishizawa O: Expression of 5-hydroxytryptamine receptors in human urinary bladders with benign prostatic hyperplasia. *Advance in Therapy* 32:S29-S37, 2015 査読有 DOI: 10.1007/s12325-015-0242-0
  6. Imamura T, Ishizuka O, Ogawa T, Yamagishi T, Yokoyama H, Minagawa T, Nakazawa M, Nishizawa O: Pathways involving beta-3 adrenergic receptors modulate cold stress-induced detrusor overactivity in conscious rats. *LUTS* 7: 50-55, 2015 査読有 DOI: 10.1111/luts.12050
  7. Yamagishi T, Ishizuka O, Imamura T, Yokoyama H, Ogawa T, Kurizaki Y, Nishizawa O, Andersson KE: Alpha1-adrenergic receptors mediate bladder overactivity induced by cold stress in rats with bladder outlet obstruction. *Neurourology and Urodynamics* 34:280-285, 2015 査読有 DOI: 10.1002/nau.22543
  8. 加藤晴朗:外傷性尿道断裂に対する後部尿道形成術の成績. *泌尿器外科* 27(臨増), 687-688, 2014 査読有 URL: <http://www.igakutosho.co.jp/magazine/urinary/2014/zh27s2.html>
  9. Gautam S S, Imamura T, Ishizuka O, Zhang L, Yamagishi T, Yokoyama H, Minagawa T, Ogawa T, Kurizaki Y, Kato H, Nishizawa O: Implantation of adipose-derived cells reconstructs functional urethral sphincters in rabbit cryo-injured urethra. *Tissue Engineering Part A* 20: 1971-1979, 2014 査読有 DOI: 10.1089/ten.TEA.2013.0491
  10. Imamura T, Ishizuka O, Ogawa T, Gautam S S, Yamagishi T, Yokoyama H, Minagawa T, Nakazawa M, Nishizawa O: Muscarinic receptors mediate cold stress-induced detrusor overactivity of type2 diabetes mellitus rats. *International Journal of Urology* 21: 1051-1058, 2014 査読有 DOI: 10.1111/iju.12475
  11. 加藤晴朗, 西澤 理. 前立腺全摘後の吻合部狭窄および癒痕化(いわゆる devastated bladder outlet). 前立腺全摘後の合併症-予防と対処 *臨床泌尿器科* 67: 209-214, 2013 査読有 URL: <https://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=35138>
  12. Imamura T, Ishizuka O, Gautam S S, Zhang L, Hosoda T, Noguchi W, Yamagishi T, Yokoyama H, Kurizaki Y, Nishizawa O: A galenical produced from Ba-Wei-Die-Huang-Wan (THC-002) provides resistance to the cold stress-induced detrusor overactivity in conscious rats. *Neurourology and Urodynamics* 32: 486-492, 2013 査読有 DOI: 10.1002/nau.22335
  13. Zhang L, Ishizuka O, Imamura T, Noguchi W, Yamagishi T, Yokoyama H, Gautam S S, Hosoda T, Nishizawa O, Andersson KE: Functional roles of Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8) channels in the cold stress-induced detrusor overactivity pathways in conscious rats. *Neurourology and Urodynamics* 32: 500-504, 2013 査読有 DOI: 10.1002/nau.22325
  14. Kurizaki Y, Ishizuka O, Imamura T, Ishikawa M, Ichino M, Ogawa T, Nishizawa O, Andersson KE: Relationship between expression of  $\beta$ 3-adrenoceptor mRNA in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms. *Neurourology and Urodynamics* 32: 88-91, 2013 査読有 DOI: 10.1002/nau.22278
  15. Kurizaki Y, Ishizuka O, Imamura T, Ichino M, Nishizawa O, Andersson KE: Correlation between bladder mucosal alpha-1D/alpha-1A adrenoceptor mRNA ratio and lower urinary tract function in benign prostatic obstruction patients. *LUTS* 6: 60-64, 2013 査読有 DOI: 10.1111/j.1757-5672.2012.00164.x
  16. Noguchi W, Ishizuka O, Imamura T, Kurizaki Y, Yamagishi T, Yokoyama H, Zhang L, Gautam S S, Nishizawa O, Andersson KE: The Relationship between alpha1-adrenergic receptors and TRPM8 Channels in Detrusor Overactivity Induced by Cold Stress in Ovariectomized Rats. *Journal of Urology* 189: 1975-1981, 2013 査読有 DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.014
- 〔学会発表〕(計9件)
1. 加藤晴朗:経会陰手術とロボット支援下内視鏡手術併用で再吻合したいいわゆる Devastated Outlet の1例.第8回日本ロボット外科学会、2016年1月30日、米子コンベンションセンター(鳥取県・米子市)
  2. Kato H: Surgical reconstruction for traumatic posterior urethral disruption. The 9<sup>th</sup> Pan-Pacific continent society meeting.

- 2014年9月13日、台中(台湾)
3. 加藤晴朗:尿管損傷の治療(シンポジウム:尿路性器外傷)第102回日本泌尿器科学会総会(座長兼)2014年4月24-27日、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)
  4. 加藤晴朗:尿管損傷の治療 第102回日本泌尿器科学会総会(座長兼)2014年4月24-27日、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)
  5. 加藤晴朗:ロボット時代に前立腺全摘術において開放手術の教育は必要か? 必要である ディベート. 第27回日本泌尿器内視鏡学会総会 2013年11月7-9日 名古屋能楽堂(愛知県・名古屋市)
  6. 加藤晴朗:外傷性後部尿道断裂に対する後部尿道形成術の成績 シンポジウム12:尿道外傷後尿道狭窄の再建を考える. 第78回日本泌尿器科学会東部総会 2013年10月17-19日 新潟コンベンションセンター(新潟県・新潟市)
  7. 加藤晴朗: Continent valve for devastated outlet using a bulbar urethra. Asia-Europe academic forum for urinary tract repair and reconstruction. 2013年9月14日 中国(上海)
  8. 加藤晴朗:機能的単腎に対する外傷性尿管断裂の治療 第27回日本外傷学会 2013年5月23-24日 ホテルマリタレ(福岡県・久留米市)
  9. 加藤晴朗:外傷性後部尿道断裂および医原性後部尿道断裂に対する後部尿道形成術の成績 第101回日本泌尿器科学会総会 2013年4月25-28日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計1件)

1. 加藤晴朗:メジカルビュー社. 瘻孔閉鎖術(膀胱瘻、膀胱直腸瘻を中心に). 新版 泌尿器科周術期管理のすべて 2013年 p 488, pp 326-333

〔その他〕

ホームページ等

1. 加藤晴朗:連載コラム:脳脳を極める Corre Pon Urology 2015、No.1-2
2. 加藤晴朗:リレーエッセイ時間の風景:仕事としての泌尿器科医. Medical Tribune vol.48, 49 2015年12月3日
3. 加藤晴朗:連載コラム:脳脳を極める Corre Pon Urology 2014、No.1-2
4. 加藤晴朗(作成委員):急性陰嚢症診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編、2014年10月1日、金原出版
5. 加藤晴朗:外傷性尿道断裂に対する尿道形成術.腹腔鏡で見る泌尿器科開放手術シリーズ.DVD 2014年12月 インターメディカ
6. 加藤晴朗:連載コラム:脳脳を極める

Corre Pon Urology 2013、No.1-4

7. 加藤晴朗:尿道損傷 泌尿器科診療ベスト NAVI 67, 120-122, 2013
8. 加藤晴朗:膀胱損傷 泌尿器科診療ベスト NAVI 67, 123-125, 2013
9. 加藤晴朗:膀胱瘻・尿管損傷・尿管瘻 泌尿器科診療ベスト NAVI 67, 126-127, 2013

6. 研究組織

(1)研究代表者

加藤 晴朗 (KATO, Haruaki)  
信州大学・医学部附属病院・特任研究員  
研究者番号: 9 0 2 3 3 8 0 8

(2)研究分担者

今村 哲也 (IMAMURA, Tetsuya)  
信州大学・医学部・特任講師  
研究者番号: 0 0 4 6 7 1 4 3

(3)連携研究者

( )

研究者番号: