

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460334

研究課題名(和文) J波症候群におけるKir6.1 ATP感受性K⁺チャネルの役割の検証研究課題名(英文) Assessment of role of Kir6.1 subunit (ATP-sensitive K⁺ channel) in J wave syndrome

研究代表者

中谷 晴昭 (NAKAYA, Haruaki)

千葉大学・ 理事

研究者番号：60113594

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)：突然死を引き起こすJ波症候群の要因の一つとしてATP感受性K⁺(KATP)チャネル蛋白Kir6.1の遺伝子異常(S422L)に伴うgain-of-function(GOF)に求める臨床報告がある。この仮説の検証のため、S422L変異導入のKir6.1を心筋に過剰発現させたトランスジェニックマウスを作成し、野生型Kir6.1Tgマウスと比較検討した。両Tgマウスで心電図異常が認められたが、これらの心室筋細胞ではKATP電流密度が低下し、単一KATPチャネルのATP感受性にも変化なく、GOFを示さなかった。以上、J波症候群におけるKir6.1のS422L変異の関与という仮説は支持されなかった。

研究成果の概要(英文)：Clinical reports have indicated that the pathogenesis of J wave syndrome, which can lead to sudden cardiac death, partly associates with gain-of-function (GOF) mutation (S422L) of Kir6.1, a pore-forming subunit of ATP-sensitive K⁺ (KATP) channel. To test the hypothesis, we created Kir6.1 transgenic (TG) mouse strains over-expressing S422L (TGmt) or wild-type (TGWT) in cardiomyocytes and compared the cardiac electrophysiology. Although both TG mouse strains showed abnormal ECG, the density of KATP current was decreased in ventricular cells of TGmt and TGWT mice compared to ventricular cells of wild-type (WT) mice. In addition, the ATP sensitivity of single KATP channel in TGmt and TGWT ventricular cells were similar to that in WT ventricular cells. Thus, the present study failed to support the hypothesis that the Kir6.1-S422L mutation is a direct cause of J wave syndrome.

研究分野：薬理学

キーワード：J波症候群 特発性心室細動 ATP感受性K⁺チャネル Kir6.1 遺伝子改変動物

1. 研究開始当初の背景

(1) 従来から、体表面心電図における J 点におけるノッチを伴う早期再分極パターンはスポーツ選手や若い男性にも認められることから、良性の心電図波形と考えられてきた。しかしながら、最近、特発性心室細動を引き起こす疾患の心電図兆候であることが指摘され、Brugada 症候群と早期再分極症候群を J 波症候群と総称するようになっている。

(2) J 波症候群の一部に ATP 感受性 K^+ (K_{ATP}) チャネルのポア成分である Kir6.1 をコードする *KCNJ8* 遺伝子のミスセンス変異 (S422L) が関与するという臨床報告がなされ、培養細胞を用いた再構成系実験において、この Kir6.1 の変異は gain-of-function (GOF) を示すという実験成績も示されている。

(3) 我々の Kir6.1 遺伝子欠損マウスを用いた研究から、心筋細胞膜 K_{ATP} チャネルの機能に重要なのは Kir6.2 であり、Kir6.1 は血管平滑筋の機能維持に重要であることを示している。

2. 研究の目的

(1) J 波症候群の発症に Kir6.1 の遺伝子変異 (S422L) が関与するという仮説を検証するため、心筋細胞に Kir6.1-S422L を過剰発現させたトランスジェニックマウス (TGmt) を作成し、その電気生理学的特性を野生型 Kir6.1 を過剰発現させたマウス (TGWT) および野生型マウス (WT) と比較検討した。

(2) これらのマウスの心室筋細胞の K_{ATP} チャネルにおいて、GOF が観察されるか否かを、パッチクランプ法を用いて K^+ チャネル開口薬であるピナシジルによって誘発される K_{ATP} 電流密度を単離心室筋細胞において測定すると共に、単一 K_{ATP} チャネルの ATP 感受性についても検討を行うこととした。

3. 研究の方法

(1) トランスジェニックマウスの作成
-MHC をプロモーターとして、Kir6.1-S422L を心筋細胞に過剰発現させたトランスジェニックマウス (TGmt) と野生型 Kir6.1 を過剰発現させたマウス (TGWT) を作成し、それぞれ 2 系統を 10 - 20 週齢で実験に供した。これらのトランスジェニックマウスでは変異型あるいは野生型の Kir6.1 をコードする遺伝子、すなわち *KCNJ8* が心筋に 230-430 倍発現していることを確認した。これらの 2 種類のトランスジェニックマウスの比較のために同様の週齢の野生型マウスについても検討を行った。

(2) 体表面心電図記録と血圧測定

3 種混合薬で麻酔を行った後、体温を一定に保ちながらマウスの体表面心電図を記録した。J 波は前胸部誘導での記録が最も著明

となることから左側胸部誘導を記録した。また、尾動脈に対してプレチスモグラフィを用いて間接的に覚醒状態で血圧を測定した。

(3) パッチクランプ電気生理学実験

麻酔下マウスから心臓を素早く摘出し、酸素化した HEPES-Tyrode 液でランゲンドルフ灌流を行った。HEPES-Tyrode 液の組成は NaCl 143, KCl 5.4, NaH_2PO_4 0.33, $MgCl_2$ 0.5, $CaCl_2$ 1.8, glucose 5.5, HEPES 5 (pH 7.4)(mM 表示)である。コラゲナーゼを用いて酵素的に心室筋細胞を単離し、KB 液中に保存した。

ホールセルクランプ法を用いて、カレントクランプモードで活動電位記録およびボルテージクランプモードで各種電位依存性 K^+ 電流および K_{ATP} 電流を記録し、測定した細胞膜容量で除して電流密度を求めた。

活動電位記録および電位依存性 K^+ 電流記録には次のような ATP を十分含む電極内液を使用した。その組成は、KOH 110, L-aspartate 110, KCl 20, $MgCl_2$ 1, K_2 -ATP 5, phosphocreatine- K_2 5, EGTA 10, $CaCl_2$ 1.42, HEPES 5 (pH7.4)(mM 表示) である。

ピナシジルによって誘発される K_{ATP} 電流を測定する実験では、上記電極内液の K_2 -ATP と phosphocreatine- K_2 濃度をそれぞれ 1mM に減少させたものを使用し、全細胞膜電流をランプパルスプロトコールで疑似定常電流を測定した。

一部の実験では心室筋細胞オープンセルアタッチドパッチから単一 K_{ATP} チャネル電流を記録し、灌流液中の ATP 濃度を変化させ、開口確率の変化を観察した。電極液の組成は KCl 150, $CaCl_2$ 2, HEPES (pH7.4) (mM 表示)であり、細胞破壊後の細胞膜内側の灌流液の組成は KCl 150, K_2 -ATP 1 μ M, EGTA 1, HEPES 5 (pH 7.4) (mM 表示)とした。

実験には日本光電のパッチクランプアンプを使用し、電流記録およびその解析は pCLAMP9 のソフトを使用し行った。

(4) 統計

実験値は平均値 \pm 標準誤差で示した。統計はプリズムソフト(バージョン 6)を使用し、ANOVA を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) トランスジェニックマウス

作成した 2 種類のトランスジェニックマウスから 2 ライン (TGmt として L105 および L111、TGWT として L634 と L673) を選択し、実験に供した。これらのマウスは対照となる C57BL/6 マウスに最低 5 代バッククロスしたのを用いた。生後 20 週までは突然死等のイベントは認められず、心不全等の兆候も認められなかった。

Kir6.1 をポア成分とする K_{ATP} チャネルは

血管平滑筋において重要な役割を果たすことがわかっているため、これらのマウスで非観血的に血圧を測定したが、TGmt、TGWT および野生型 (WT) マウス間で差は認められなかった。

(2) トランスジェニックマウスにおける心電図変化

野生型(WT)の正常マウスの体表面心電図においても、図1に示すように、わずかにJ波様波形は観察された。しかしながら、TGmt および TGWT という2種類のトランスジェニックマウスにおいてはWT正常マウスとは明らかに異なり、J波の増高あるいはJ-ST部分の低下が認められたが、この2群トランスジェニックマウス間には明確な差は認められなかった。

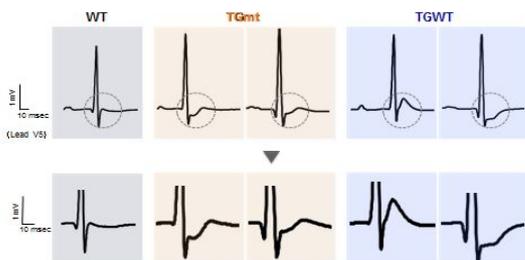


図1 それぞれのマウスにおける代表的な心電図波形

他の心電図パラメーター、すなわち心拍数、PQ 間隔に 3 つの群間で差は認められなかった。しかしながら、QT 間隔、あるいは Mitchell の式で算出した QTc 間隔は WT に比して TGmt および TGWT のマウスの心電図において明らかに延長していた (図2)。

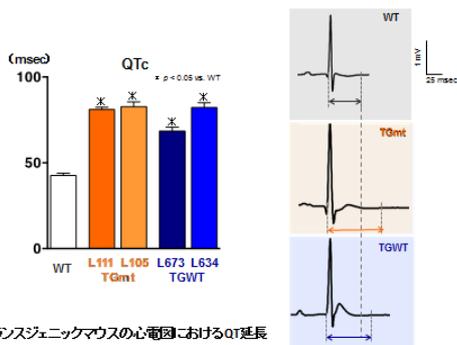


図2. トランスジェニックマウスの心電図におけるQT延長

過去のいくつかの報告において、心臓にある種の蛋白を過剰発現させると、非特異的に心電図変化や心不全を惹起させることが示されている。しかしながら、今回観察された心電図変化は従来の報告とは異なるものであり、心不全を思わせる兆候や心筋変化は認められなかったことから、さらにパッチクランプ法を用いた細胞電気生理学的解析を行うこととした。

(3) 心室筋細胞の活動電位と膜電流変化

酵素的に単離した各種マウス心室筋細胞においてカレントクランプモードで活動電

位を記録すると共に、ボルテージクランプモードで全細胞電流を記録した。

図3に5秒間に1回刺激を送り、記録した活動電位を示す。WT心室筋細胞に比して、TGmt および TGWT 心室筋細胞においては活動電位幅は著明に延長していた。90%再分極点における活動電位幅(APD₉₀)はTGmt および TGWT 心室筋細胞で有意に延長していた (図3)。これらの心室筋細胞での活動電位幅延長という現象は、体表面心電図におけるTGmt および TGWT マウスにおけるQT延長現象の原因と考えられた。

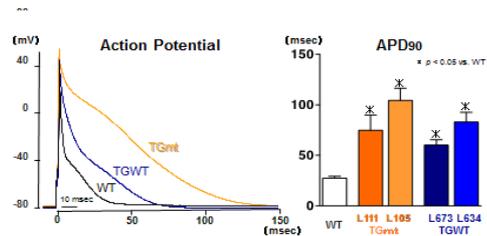


図3. 各種マウス心室筋細胞活動電位波形代表例と活動電位幅変化

TGmt および TGWT 心室筋細胞において、WT心室筋細胞に比して活動電位幅は著明に延長していたことから、その背景の膜電流変化をボルテージクランプモードで測定した。 -40mV という保持電位から、 300ms の脱分極および過分極テストパルスを与え、膜電流を測定した。脱分極パルスを与えたときの内向き電流は主にL型 Ca^{2+} 電流によると考えられるが、 0mV への脱分極パルスにより惹起される内向きピーク電流の密度はWT、TGmt、TGWTマウス心室筋細胞の間で有意差は認められなかった。

また、脱分極パルスで惹起される外向き電流は、遅延整流 K^+ 電流 (I_{Kr}) と定義されるが、 $+40\text{mV}$ へ 300ms のテストパルスを送り、パルス最終時点でその電流密度を測定した。TGmt および TGWT マウス心室筋細胞において、WT心室筋細胞に比して、 I_{Kr} の電流密度が有意に低下していたが、この2種類のトランスジェニックマウス心室筋細胞間では有意差は認められなかった (図4)。

保持電位から様々な電位に過分極パルスを与え、内向き整流 K^+ 電流 (I_{K1}) を測定した。 300ms のテストパルスを -60mV に送った時の I_{K1} の外向き電流成分の密度も TGmt および TGWT マウス心室筋細胞において、WT心室筋細胞に比して有意に低下していた (図4)。

もう一つの電位依存性 K^+ 電流である一過性外向き電流 (I_{to}) についても、これら3種類のマウスの心室筋細胞でその電流密度を測定した。Ito は 2mM の CoCl_2 を加えた灌流液中で、保持電位 -70mV から -40mV へ 20ms のプレパルスを送って Na^+ 電流を不活性化した後、様々な 300ms の脱分極パルスを送り、その外向きピーク電流を測定した。図4に示

すように、+50mV への脱分極パルス時の Ito ピーク電流密度は、 I_K や I_{K1} と同様に TGmt および TGWT マウス心室筋細胞において、WT 心室筋細胞に比して有意に減少していた。

このように、TGmt および TGWT マウス心室筋細胞では、 I_K や I_{K1} 、Ito といった電位依存性 K^+ 電流および内向き整流性 K^+ 電流密度が減少しており、これが活動電位持続時間および心電図 QT 間隔延長の主な原因と考えられた。また、トランスジェニックマウスの J 波増高あるいは J-ST 部分低下はこれらの K^+ 電流密度の低下が心臓各部位において異なっていることから起きたものと思われた。

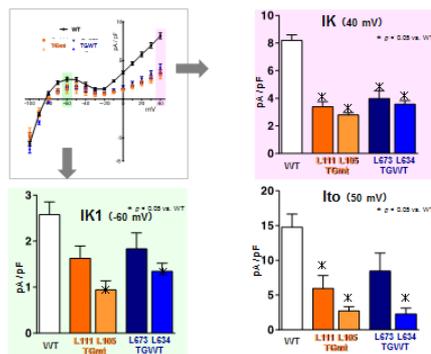


図4. 各種マウス心室筋細胞の K^+ 電流密度のまとめ

(4) 心室筋細胞における K_{ATP} 電流密度

次に、これら2種類のトランスジェニックマウス、すなわちTGmt およびTGWT 心室筋細胞において K^+ チャンネル開口薬であるピナシジルによって誘発される K_{ATP} 電流密度を測定し、WT 心室筋細胞においてこの薬物で誘発される K_{ATP} 電流密度と比較検討した。

ホールセルクランプ法を用いて、全細胞電流を記録し、ランプパルスプロトコール(保持電位-40mVから300msの間に+50mVまで脱分極させ、その後500msの間に-100mVまで過分極させる電位変化をさせるもの)を用いて疑似定常電流を記録した。種々の濃度のピナシジルで増加する疑似定常電流を0mVの部分で測定した。 K_{ATP} 電流はrun-down現象が認められるため、1個の細胞には1濃度のピナシジルを与え、その反応を観察した。

図5に示すように、TGmt およびTGWT 心室筋細胞におけるピナシジル誘発 K_{ATP} 電流密度はWT 心室筋細胞において認められるピナシジル誘発 K_{ATP} 電流密度に比して有意に減少していたが、この薬物に対する感受性は変化していなかった。

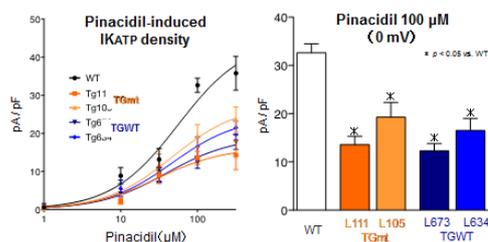


図5. 各種マウス心室筋細胞におけるピナシジル誘発 K_{ATP} 電流密度

以前、Kir6.1 の S422L という変異は gain-of-function (GOF)を示すという報告がなされているが、この変異を持つ Kir6.1 を心臓に過剰発現させた TGmt マウス心室筋細胞においてピナシジルで誘発した K_{ATP} 電流密度はWT 心室筋細胞におけるピナシジル誘発 K_{ATP} 電流密度に比して、むしろ減少していた。また、野生型 Kir6.1 を心臓に過剰発現させた TGWT 心室筋細胞におけるピナシジル誘発 K_{ATP} 電流密度も WT 心室筋細胞におけるピナシジル誘発 K_{ATP} 電流密度より減少していたが、それと比較してもTGmt マウス心室筋細胞でのピナシジル誘発 K_{ATP} 電流密度は増加していなかった。また、ピナシジルに対する感受性についても3群間で差がなかった。このように、Kir6.1 の S422L という変異は gain-of-function (GOF)を示すという仮説を支持する実験結果を得ることはできなかった。

(5) 心室筋細胞における単一 K_{ATP} チャンネル活動

以前の報告では、Kir6.1 の S422L という変異は K_{ATP} チャンネルの ATP 感受性が低下した結果 gain-of-function (GOF)を示すとされている。本研究では、TGmt マウス心室筋細胞においてピナシジル誘発 K_{ATP} 電流密度は増加していなかったことから、オープンセルアタッチドパッチから単一 K_{ATP} チャンネルを記録し、その ATP 感受性について検討を行い、TGWT 心室筋細胞および WT 心室筋細胞における単一 K_{ATP} チャンネルと比較検討を行った。

オープンセルアタッチドパッチ作成後、run-down 防止のため内膜側灌流液の ATP 濃度を $1\mu\text{M}$ とし、電極の保持電位を+40mVとした時(対照時)の開口確率(NPc)はWT 心室筋細胞とTGmt およびTGWT 心室筋細胞では大きく異なっていた。これらの二つのトランスジェニックマウス心室筋細胞においては、対照時のNPcは非常に低く、WT 心室筋細胞の開口確率の10分の1以下であった。しかしながら、電極の保持電位を+40mVとしたときの単一チャンネル電流の amplitude にはこれらの3群の心室筋細胞膜パッチ間で有意差は認められず、チャンネルコンダクタンスには変化がないことが示唆された。

次に内膜側灌流液の ATP 濃度を $1\mu\text{M}$ から $1000\mu\text{M}$ へと順次上昇させ、開口確率(NPo)の変化について検討を行った。WT 心室筋細胞、TGmt 心室筋細胞およびTGWT 心室筋細胞からのオープンセルアタッチドパッチであっても、ATP 濃度を徐々に上昇させるとNPoは低下した。ATP に対する IC_{50} 値はWT 心室筋細胞で $26.8\mu\text{M}$ 、TGmt 心室筋細胞で $16.5\mu\text{M}$ 、TGWT 心室筋細胞で $12.3\mu\text{M}$ とこれら3群で有意差が認められなかった。TGmt 心室筋細胞において、WT 心室筋細胞およびTGWT 心室筋細胞に比べてATPに対する感受性が低下しているという結果は得

られなかった。

(6) 本研究および過去の研究結果の考察

本研究の実験結果から、Kir6.1 の S422L という変異体を過剰発現させた心室筋細胞では野生型のマウス心室筋細胞および野生型 Kir6.1 を過剰発現させた心室筋細胞に比して gain-of-function という現象は認められず、この Kir6.1 の変異が J 波症候群の直接的な原因であるという仮説を支持することはできなかった。

最近、培養細胞に Kir6.1-S422L と SUR1 を共発現させても gain-of-function は認められなかったという報告もなされているし、Ashkenazi 系ユダヤ人では S422L という変異が数%という高い頻度で認められるが、必ずしも J 波症候群の様な心電図変化を呈さないことも報告されている。

以前の Kir6.1 ノックアウトマウスを用いた我々の研究では、心筋細胞における K_{ATP} チャネル機能は保持されていたが、Printzmetal 型の狭心症を起こし、房室ブロックを起こし、突然死した。一方、Kir6.2 のノックアウトマウスでは、心筋細胞の K_{ATP} チャネル機能は全く消失していることを報告している。これらから、マウス心筋細胞膜の K_{ATP} チャネル機能には Kir6.2 というポア成分が必須であり、血管平滑筋細胞の K_{ATP} チャネル機能には Kir6.1 が必須であると結論できるであろう。これを支持する本研究での実験結果としては、TGmt および TGWT 心室筋細胞から記録した単一 K_{ATP} チャネル電流の amplitude は WT 心室筋細胞から記録した単一 K_{ATP} チャネル電流の amplitude とほぼ同じであり、80pS に近いものであって、実験的に確認された Kir6.1 をポア成分とする単一 K_{ATP} チャネル電流の amplitude より大きいものであった。

本研究では、心筋細胞に Kir6.1-S422L を過剰発現させたトランスジェニックマウス (TGmt) を作成し、その電気生理学的特性を野生型 Kir6.1 を過剰発現させたマウス (TGWT) および野生型マウス (WT) と比較検討を行ったが、J 波症候群の発症に Kir6.1 の遺伝子変異 (S422L) が関与するという仮説を支持することはできなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

Sugawara K, Honda K, Reien Y, Yokoi N, Seki C, Takahashi H, Minami K, Mori I, Matsumoto A, Nakaya H, Seino S: A novel diphenylthiosemicarbazide Is a potential insulin secretagogue for anti-diabetic agent. PLoS One (査読有) 11, 2016, e0164785 (DOI:10.1371/journal.pone.0164785)
Takahashi T, Nagai T, Kanda M, Liu ML, Kondo N, Naito AT, Ogura T, Nakaya H, Lee JK, Komuro I,

Kobayashi Y: Regeneration of the cardiac conduction system by adipose tissue-derived stem cells. Circ J (査読有) 79, 2015, 2703-2712 (DOI:10.1253/circj.CJ-15-0400)

Miura K, Nakaya H, Kobayashi Y: Experimental assessment of effects of antiproliferative drugs of drug-eluting stents on endothelial cells. Cardiovasc Revasc Med (査読有) 16, 2015, 344-347 (DOI: 10.1016/j.carrev.2015.07.002)

Kurokawa J, Sasano T, Kodama M, Li M, Ebana Y, Harada N, Honda S, Nakaya H, Furukawa T: Aromatase knockout mice reveal an impact of estrogen on drug-induced alteration of murine electrocardiography parameters. J Toxicol Sci (査読有) 40, 2015, 339-348 (DOI: 10.2131/jts.40.339)
中谷晴昭: ER・ICU で知りたい薬の選択と投与のタイミング; 不整脈治療薬の作用機序 (基礎編) レジデント (医学出版) (査読無) 8, 2015, 30-34

Kojima A, Matsumoto A, Nishida H, Reien Y, Iwata K, Shitayama T, Yaben C, Nakaya H: A protective role of Nox1/NADPH oxidase in a mouse model with hypoxia-induced bradycardia. J Pharmacol Sci (査読有) 127, 2015, 370-376 (DOI: 10.1016/j.jphs.2015.02.007)

Suzuki K, Matsumoto A, Nishida H, Reien Y, Maruyama H, Nakaya H: Termination of aconitine-induced atrial fibrillation by KACH-channel blocker tertiapine: underlying electrophysiological mechanism. J Pharmacol Sci (査読有) 125, 2014, 406-414 (DOI:10.1254/jphs.14023FP)

Yamamoto W, Hashimoto N, Matsuura T, Ogino Y, Kobayashi T, Yamanaka Y, Ishiwata N, Yamashita Y, Tanimoto K, Miyoshi S, Fukuda K, Nakaya H, Ogawa S: Effects of selective KACH channel blocker NTC-801 on atrial fibrillation in a canine model of atrial tachypacing: comparison with class Ic and III drugs. J Cardiovasc Pharmacol (査読有) 63, 2014, 421-427. (DOI: 10.1097/FJC.0000000000000065)
Nakaya H: Role of K_{ATP} channels in cardiac arrhythmias. J Cardiovasc Pharmacol Ther (査読有) 19, 2014, 237-243. (DOI: 10.1177/1074248413515078)

[学会発表] (計7件)

渡部恭大、三木隆司、清野進、安西尚彦、松本明郎、中谷晴昭: Electrophysiological changes in the

transgenic mouse heart of Kir6.1-S422L. 第 90 回日本薬理学会年会、2017.3.15-17 長崎ブリックホール (長崎県長崎市)
渡部恭大、三木隆司、清野進、安西尚彦、松本明郎、中谷晴昭: Can overexpression of a gain-of-function mutation in Kir6.1 mimic electrophysiological changes simulating J wave syndrome in mice? 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)
渡部恭大、三木隆司、清野進、安西尚彦、松本明郎、中谷晴昭: Can overexpression of a gain-of-function mutation in Kir6.1 mimic electrophysiological changes simulating J wave syndrome in mice? 第 11 回トランスポーター研究会年会 2016.7.2-3 京都大学宇治キャンパスきはだホール (京都府京都市)
松本明郎、清水健、霊園良恵、立花知子、渡部恭大、野田公俊、中谷晴昭: NO によるマウス腸内細菌叢の安定化機構 第 89 回日本薬理学会年会 2016.3.9-11 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
松本明郎、霊園良恵、立花知子、清水健、渡部恭大、野田公俊、中谷晴昭: マウス腸管内における NO 産生の可視化による殺菌機構の解析 第 133 回日本薬理学会関東部会 2015.10.10 柏の葉カンファレンスセンター (千葉県柏市)
渡部恭大、霊園良恵、立花知子、清水健、中谷晴昭、松本明郎: マウス腸管における NO 依存性殺菌機構の解析 第 132 回日本薬理学会関東部会 2015.7.4 明海大学浦安キャンパス (千葉県浦安市)
渡部恭大、松本明郎、三木隆司、中谷晴昭: ECG analysis of J-wave in mice: Evaluation of role of KATP channels in J wave syndrome. 第 88 回日本薬理学会年会 2015.3.18-20 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

〔図書〕(計 2 件)

中谷晴昭: 心房特異的抗不整脈薬への期待 23 - 25 p 奥山裕司編集 難治性不整脈診療: エキスパートのアプローチ (総ページ 332) 中外医学社 2016
中谷晴昭: 抗不整脈薬: メカニズム 639 - 642 p 香坂俊編集 循環器急性期診療: Critical Care Cardiology (総ページ 864) メディカル・サイエンス・インターナショナル 2015

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中谷 晴昭 (Nakaya Haruaki)
千葉大学・理事
研究者番号: 60113594

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

渡部 恭大 (Watanabe Yasuhiro)
千葉大学・医学薬学府・博士課程院生
松本 明郎 (Matsumoto Akio)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号: 60437308