

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461742

研究課題名(和文) 遺伝情報を背景にした統合失調症の脳組織病理学検討

研究課題名(英文) Neuropathology of Schizophrenia focused on genetic background

研究代表者

入谷 修司 (Shuji, Iritani)

名古屋大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：60191904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、統合失調症などの精神疾患の神経病理学的な背景を明確化することである。この研究の特徴は、遺伝情報を基盤にした動物モデル、ヒト死後脳を対象としたことである。動物モデルとして、DISC1ノックアウトマウス、ABCA13遺伝子欠失ニホンザル、ヒト死後脳として、GLO1フレームシフト死後脳、22番遺伝子欠失脳、MBD5遺伝子欠失脳を用いた。それぞれのモデル動物、ヒト死後脳において、神経線維伸長や細胞構築像の変異、カテコラミン神経系などの神経の遊走の異常などが観察された。これらは、遺伝子の異常が、実際の脳組織上での表現系を示していると考えられ、この疾患の病態の一部を表していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to disclose the neuropathological background of psychiatric illness including schizophrenia. It was especially focused the brains, which were well known the genetic background including the genetic modified model mouse (DISC1 KO mouse), Japanese monkey with lacking ABCA13 gene (autism model mouse) and postmortem human brains (GLO1 frame shift, 22q11 deletion syndrome, MBD5 deletion syndrome). Brains were investigated by neuropathological approach including classical staining such as H.E. stain and Nissle stain and GABAergic or Catecholaminergic neuronal network using immunohistochemical techniques. As the results, some cytoarchitectural abnormality or impairment of neuronal networks, deficiency of migration of neurons were observed in each individual. Those phenomena seemed to indicate one of the pathogenesis of psychiatric illness and the interaction of each genetic action and pathological phenotype.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 リスク遺伝子 死後脳 神経病理

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の有病率は全人口の約 1%と推定され、頻度が高く、大きな社会的損失をもたらす疾患のひとつである。統合失調症の疾患概念を提唱したクレペリンは、100 年以上前に本疾患の脳神経細胞に何らかの不可逆的な変化が起きている事を提唱し、アルツハイマーから神経病理学の先駆者たちも本疾患患者の死後脳の顕微鏡的病理解察を精力的におこなった。しかしながら組織病理学的なアプローチでは何ら疾病特異的な所見は見いだすことができないでいた。依然、統合失調症の病因・病態は不明であり、根本的な予防・治療法は見いだされていない。本疾患の病因・病態を理解するために神経発達障害仮説が提唱されている。本仮説は、元来の疾患脆弱性遺伝子が存在し、脳の発生から成熟に至るまでにさまざまな修飾を経る間、感染などのインパクトが脳に影響を与え(First hit)、その後、思春期成年前期のストレスイベント (Second hit) によって症状が顕在化するという、この疾患の多因子性を説明する仮説である。これらは、従来のドーパミン仮説やグルタメート仮説に反するものではなく、むしろ包含するものであり、これまでの病因・病態解明研究から、本仮説を支持する証左が蓄積されている。分子生物学的アプローチによって、統合失調症のリスク遺伝子が数多く見いだされ、その多くが神経の発達や遊走の機能に関わっていることや、一方で、MRI をはじめとする脳画像研究の進歩により、本疾患で脳の前頭葉・側頭葉などのいくつかの特定脳部位の体積減少が見いだされている (Shenton et al. 2001)。これらのゲノム研究成果と神経画像研究成果を結びつける死後脳の組織上の神経病理学的な観察はより直接的に病因・病態解明に貢献すると考えられる。単に死後脳の神経病理学的な観察ではなく、分子生物学的あるいは神経画像学的な研究成果を反映させた脳組織観察をすべき状況になっている。すなわち、遺伝子レベルの疾患脆弱性が、脳神経系の形態学的な変化をどのように起こしているかが明らかになれば、神経画像研究とゲノム研究が結びつけることができ、病因・病態理解が大きく進歩する。Weinberger ら (2005) は “genetic cytoarchitecture” の検討は、統合失調症のさらなる病因・病態理解をもたらすことを指摘している。本研究は、統合失調症の病因・病態解明において、分子生物学的な研究進歩と、神経画像研究進歩を、脳組織上での病理的な変化として架橋しうるものであり、病因病態をさらに明確にすることができる。また従来研究にはない独創的な研究であり、組織病理は病態解明に不可欠である。

## 2. 研究の目的

今研究の目的は、脳組織病理学的アプローチによって、統合失調症の病態・病因を解明することである。すなわち、(1) 分子生物学的な背景の明確な疾患死後脳において、モデル動物などで観察される所見を手掛かりに、

神経病理学的に検証すること、さらに (2) 脳のマクロ所見からの検討で脳の萎縮所見のある疾患死後脳において、顕微鏡的観察をおこない、神経画像上で観察される萎縮の様態についてミクロな観点からの組織学的検証をおこなうことである。

## 3. 研究の方法

研究方法は、疾患モデル動物 (DISC1 ノックアウトマウス、ABCA13 欠失ニホンザル)、カルボニルストレス性統合失調症 (GL01 シフト) 死後脳、22 番染色体欠失統合失調症死後脳、MBD5 染色体欠失死後脳を対象に、それらの神経ネットワークの変異について観察し、この病因病態を神経病理学的に光学顕微鏡下にて検討した。古典的 H.E. 染色、ニッスル染色の他、カテコラミン神経系の指標の Tyrosine Hydroxylase (TH) 免疫染色、GABA 神経系の指標の Parvalbumin (PV) 免疫染色、Calbindin (CB) 免疫染色、神経ペプチドのうち高次機能と関係がある NPY 免疫染色、また、カルボニルストレス性統合失調症脳に対しては、終末糖化産物・Advanced Glycation End Products (AGEs) に対する免疫染色もおこない、そのストレス性の代謝物に関しても観察した。また、22 番欠失統合失調症に関しては、近年着目されているミエリン関連タンパクの免疫染色を行い、ミエリンの形成状況を観察した。脳は、モデル動物にあつては Zamboni 固定液で還流固定を行い、一方ヒト死後脳にあつては、死後脳を取り出し、4%グルタルアルデヒドで浸漬固定した。固定後 30%シュクロース緩衝液に保存し、凍結クリオスタットを用いて、30 μm の厚さの脳組織薄切切片を作成した。その切片を、浮遊反応法で ABC 法による免疫染色を施し、顕微鏡下で観察し正常コントロールとの比較において病因にアプローチした。

## 4. 研究成果

今回の研究期間を通じての研究成果を整理して、1) DISC1 ノックアウト統合失調症モデル動物(マウス)の脳の神経病理学的成果、2) ABCA13 欠失ニホンザル (自閉症のモデル動物が想定されている) の死後脳の神経病理学的成果、3) 統合失調症死後脳(カルボニルストレス性統合失調症、22q11.21 欠失の統合失調症、MBD5 欠失の統合失調症) の順で、齧歯類(マウス)、霊長類(ニホンザル)、ヒトの順に成果を呈示する。

### (1) DISC1 ノックアウトモデル動物

#### ① カテコラミン神経系について

DISC1 ノックアウトモデルマウスにおいて、抗 TH 抗体を用いて、カテコラミン神経ネットワークの様相を神経病理学的に検討した。下記 **図 1A** の関心領域である前頭前野の関心領域の眼窩面皮質において、**図 1B** にある陽性線維写真 a を画像ソフトによって a' のように陽性線維を抽出し、その線維の長さを計測した。**図 1C** のように、顕微鏡観察では定性的には判別できないが、その線維の長さを計測し、

ノックアウトマウスのそれと、コントロールのそれを比較すると図2の左グラフの様に有意にモデル動物において線維の長さが短かった。それには性差はなく、図1D、図2の右グラフのように線維起始核の細胞数には変化がなかった。すなわち、DISC1ノックアウトマウスでは、カテコラミン神経系は、起始核細胞数は変化がないが、陽性線維の発達が阻害されていることが示された。

図1. DISC1ノックアウトマウス前頭葉皮質のTH陽性神経ネットワークの観察・解析

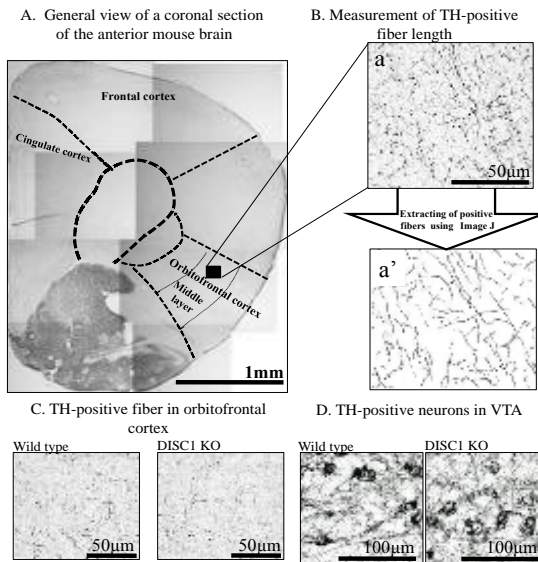
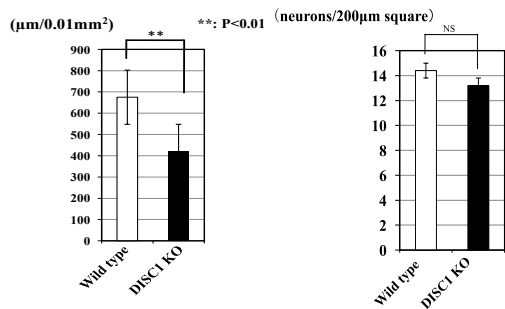


図2. DISC1ノックアウトマウス前頭葉皮質における陽性線維の長さ(左)、および起始核細胞数の検討(右)



② GABA神経系について

同様に関心領域の前頭前野3部位 (ACC, m-PFC, OFC) の各部位について、GABA神経系の指標であるPV, CB陽性細胞の皮質に於ける分布を2~3層と5~6層に分けて検討した(図3:Aは関心観察領域を示している。BおよびCの顕微鏡写真からデジタル化し関心要素のみを抽出しB', C'を作成した)。その結果、殆どの領域において分布陽性細胞が有意に減少していた(図4)。そして、この減少は、H.E.染色標本における観察より全体の皮質の細胞の減少を伴っておらず、この細胞の特異的な減少ないしは、GABA神経系の指標のタンパクの減少(すなわち神経細胞の機能の減退)が示唆された。また、陽性細胞の大きさを検討し

た結果、コントロールとその陽性細胞の大きさには相違がなかったことから、細胞の形態学的な大きさ(細胞の成熟)には影響を与えていないことがわかった。結果として、DISC1の機能として、GABA神経系には選択的な機能低下をきたしていることが示唆された。

図3. DISC1ノックアウトマウス前頭葉皮質におけるGABA神経系の分布の検討

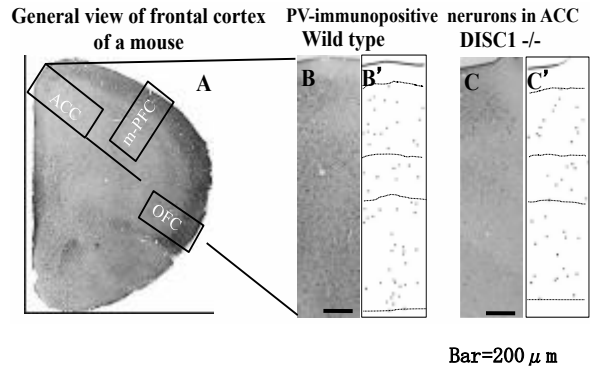
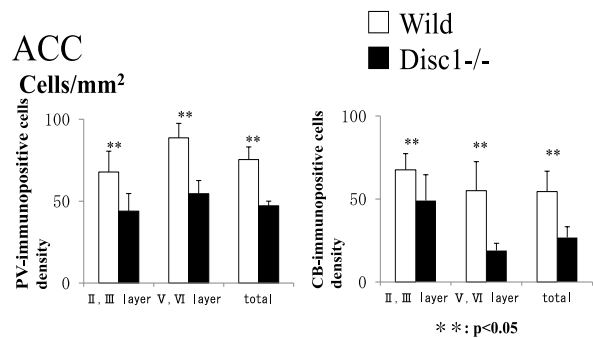


図4. ACC領域皮質における陽性細胞の分布(発現の数)の違い



③ NPY神経系について

GABA神経系の解析方法と同様に、疾患関心領域の3部位 (ACC, m-PFC, OFC) 位について、同様にNPY陽性細胞および陽性線維の分布について検討した。その結果、皮質の上層においてNPYの陽性細胞の減少がみられた。これは、NPY陽性細胞に関しては、発生段階においての遊走障害、すなわち皮質下から皮質上層への移動に支障をきたしていることが示唆された。このことは、NPYの高次精神神経機能を司っているという従来の研究と考えあわせれば、DISC1ノックアウトマウスはNPYの神経機能の障害をきたしていることが示唆された。

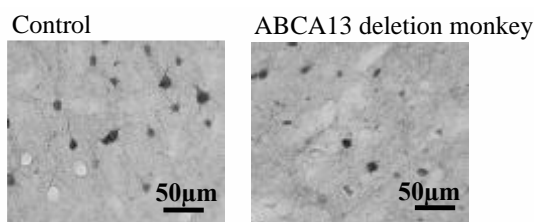
(2) ABCA13欠失ニホンザル(自閉症モデル)

① 細胞構築について

このモデル動物において、H.E.染色、KB染色をおこない細胞構築を検討した、その結果、皮質での細胞層構築が障害されていた。通常であれば皮質では6層構造を示すが、このモデル動物においては、野生種との比較において、層構造を判別するのは難しく、また、各細胞の大きさが小さいのが観察された。一方、このサルモデル動物にも、マウスモデル動物と同様に、TH, PV, CBに対する免疫染色を施行した。また、自閉症モデルとして、すでにセ

ロトニン2C レセプターの異常がすでに報告されているため、5HT2Cに対する抗体によりその組織上の発現を検討した。その結果、コントロールと比較し、Catecholamine 神経系、GABAergic 神経系、NPY 神経系の各ネットワークの形成発達が阻害されていた、すなわち、TH 陽性線維にあつては、組織上での発現が DISC1 欠失のモデルマウスと同様に減少し、線維の短小傾向が観察された。CB、PV 陽性細胞にあつては、皮質の陽性細胞の減少が観察された(図5)。NPY 組織染色にあつては、陽性線維上の念珠状(synapse-like)顆粒の減少傾向が観察され、また、統合失調症で報告されているような、陽性線維の thread 様の変化が多く観察された。セロトニン2C レセプターの組織上の発現に関しては、皮質の細胞の膜上の発現が減少しているのが観察された。このことは、ABCA13 欠失モデル動物(ニホンザル)においては、細胞構築の乱れとともに、各神経系の発達障害が観察され、それらの現象は、DISC1 ノックアウトマウスでの GABAergic 神経系の障害と傾向が相同していた。

図5. 前頭葉皮質第5層における、Parvalbumin 免疫陽性細胞

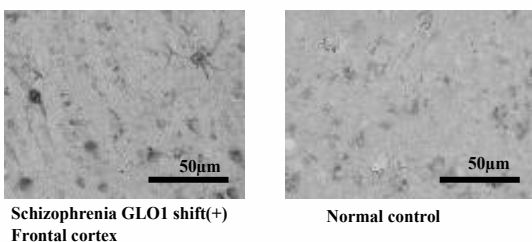


### (3) ヒト死後脳の検討

#### ① カルボニルストレス性統合失調症死後脳

GLO1 フレームシフトを伴った統合失調症死後脳の検討では、皮質の細胞、海馬 CA2 錐体細胞における AGE s が、フレームシフトのない統合失調症死後脳との比較において、細胞内に蓄積しているのが観察された(図6)。このことは、ストレス最終産物が代謝できずに細胞機能を障害していると考えられ、これが細胞機能に影響を与えていることが推量され、精神機能の障害の一要素を示していると考えられた。実際の死後脳で代謝産物の蓄積様態が確認されたことは意義がある。

図6. カルボニルストレス統合失調症死後脳の神経細胞に AGE s 陽性産物の蓄積



#### ② 22q11.21 欠失の統合失調症死後脳

H. E. 染色標本、ニッスル染色標本の、古典的な神経病理観察から、軽度のアミロイド沈着、およびタウの沈着を認めた。しかし、神経細胞の脱落や細胞構築像には変異は認めなかった。一方で、ラクナ梗塞がみられ、脳血管性脆弱性をみとめた。この欠失症候群においては、種々の心血管性の異常が合併することが知られており、そのことと梗塞巣との関連が示唆された。TH 免疫染色標本において、正常対象と比較し、陽性線維の細線化および線維上の synapse-like 念珠状の顆粒陽性物の減少が観察された。また、NPY 免疫染色標本において、従前から統合失調症死後脳で報告されている線維の断片化、thread 様変化が観察された。これらが、欠失による直接的表現型かどうかは、更なる比較検証が必要かと考えられたが、いずれにしろネットワークの障害があることが示唆された。

#### ③ MBD5 欠失の統合失調症死後脳

H. E. 染色標本、ニッスル染色標本の、古典的な神経病理観察から、有意な所見は観察されなかった。一方、TH 免疫染色において、陽性線維の狭細化傾向が見られたが、おそらくは死戦期の状況が脳組織に影響し、脳組織の免疫染色性が乏しくなったと考えられ、今後の染色法の改善の課題が残された。

#### ④ 統合失調症死後脳のエリンの検討

近年の神経画像研究や分子生物学的研究で、統合失調症の病態に軸索の障害が示唆される報告が多くなっている。そこで、実際の疾患死後脳におけるエリンの発現について、Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) の発現を観察した。ゲノム変異のない統合失調症において、正常対照脳と比較し MOG の上側頭回、海馬 CA3 における発現の減少が観察され、それは疾患の長期罹患と関連することを確認した。

この所見は従前の画像研究、すなわち、罹病後も脳内の変化が進行しているという報告と関連し、この現象は統合失調症の病因・病態を示唆していると考えられた。

### 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 Sekiguchi H, Iritani S, Fujita K, Bright light therapy for sleep disturbance in dementia is most effective for mild to moderate Alzheimer's type dementia: a case series, *Psychogeriatrics*, 査読有、in press, 2017  
doi: 10.1111/psyg.12233.
- ② Morosawa S, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Torii Y, Habuchi C, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki N, Neuropeptide Y neuronal network dysfunction in the frontal lobe of a genetic mouse model of

schizophrenia, *Neuropeptides*, 査読有、in press, 2017

doi: 10.1111/psyg.12233.

③Sekiguchi H, Moriwaki M, Iritani S, Habuchi C, Torii Y, Umeda K, Fujishiro H, Yoshida M, Fujita K, An autopsy case of dementia with Lewy bodies clinically diagnosed to have a behavioral variant of frontotemporal dementia, *Clin Neuropathol.*, 査読有、36 巻、2017, pp23-30. doi:10.5414/NP300869

④Fujishiro H, Kawakami I, Oshima K, Niizato K, Iritani S, Delirium prior to dementia as a clinical phenotype of Lewy body disease: an autopsied case report, *Int Psychogeriatr.*, 査読有、79 巻、2017, pp687-689. doi: 10.1017/S1041610216001265.

⑤Fujishiro H, Okuda M, Iwamoto K, Miyata S, Otake H, Noda A, Iritani S, Ozaki N, REM sleep without atonia in middle-aged and older psychiatric patients and Lewy body disease: a case series, *Int J Geriatr Psychiatry*, 査読有、32 巻、2017, pp397-406. doi: 10.1002/gps.4477.

⑥Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, et al. (49 名中 24 番目)、High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan, *Mol Psychiatry*, 査読有、22 巻、2017, pp430-440. doi: 10.1038/mp.2016.88.

⑦Munehika T, Fujishiro H, Okuda M, Iwamoto K, Torii Y, Iritani S, Ozaki N, Rapid eye movement sleep without atonia may help diagnose Lewy body disease in middle-aged and older patients with somatic symptom disorder. *Psychogeriatrics*, 査読有、17 巻、2017, pp61-69. doi: 10.1111/psyg.12181.

⑧Umeda K, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Torii Y, Habuchi C, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki N, Immunohistochemical evaluation of the GABAergic neuronal system in the prefrontal cortex of a DISC1 knockout mouse model of schizophrenia. *Synapse*, 査読有、70 巻、2016, pp508-518. doi: 10.1002/syn.21924.

⑨Torii Y, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Habuchi C, Umeda K, Matsunaga S, Mimuro M, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K, An autopsy case of cortical superficial siderosis with persistent

abnormal behavior, 査読有、36 巻、2016, pp544-550.

doi: 10.1111/neup.12301.

⑩Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki N, Catecholaminergic neuronal network dysfunction in the frontal lobe of a genetic mouse model of schizophrenia, *Acta Neuropsychiatri.*, 査読有、28 巻、2016, pp117-123.

doi: 10.1017/neu.2015.51.

⑪Fujishiro H, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Matsunaga S, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K, Hypochondriasis as an early manifestation of dementia with Lewy bodies: an autopsied case report, *Psychogeriatrics*, 査読有、16 巻 2016, pp139-144.

doi:10.1111/psyg.12128

⑫入谷修司、精神医学における神経病理学的重要性・再認識、老年精神医学雑誌、査読無、27 巻、2016, pp11-17.

⑬Sakai M, Watanabe Y, Someya T, Iritani S, et al. (24 名中 16 番目)、Assessment of copy number variations in the brain genome of schizophrenia patients, *Mol Cytogenet.*, 査読有、8 巻、2015, p46.

doi:10.1186/s13039-015-0144-5

⑭Fujishiro H, Iritani S, Hattori M, Sekiguchi H, Matsunaga S, Habuchi C, Torii Y, Umeda K, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K, Autopsy-confirmed hippocampal-sparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation, *Psychogeriatrics*, 査読有、15 巻、2015, pp198-203.

doi:10.1111/psyg.12105

⑮羽瀧知可子、入谷修司、諸変性疾患 認知症症状を主とする疾患 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、日本臨床、査読無、別冊神経症候群 II、2014, P57-59.

⑯入谷修司、21 世紀のブレインバンク：その運用と研究応用、日本生物学的精神医学会誌、査読無、25 巻、2014, pp139-142.

〔学会発表〕 (計 10 件)

①岡田一平、藤城弘樹、奥田将人、横井珠希、小出みあ、木村宏之、岩本邦弘、鳥居洋太、入谷修司、尾崎紀夫、身体症状とレビー小体病 REM sleep without atonia の定量評価について、第35回日本認知症学会、2016年12月1日-3日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)

②平野光彬、三輪綾子、鳥居洋太、関口裕孝、羽瀧知可子、藤城弘樹、入谷修司、尾崎紀夫、吉田真理、藤田潔、名古屋大学精神科コンソーシアムブレインバンクにおける嗜銀顆粒病の出現頻度と臨床像、第35回日本

認知症学会、2016年12月1日-3日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)

③ 平野光彬、三輪綾子、鳥居洋太、関口裕孝、羽瀧知可子、藤城弘樹、入谷修司、尾崎紀夫、吉田眞理、藤田潔、統合失調症の長期経過中に認知機能低下と激しい易怒性を呈した一剖検例、第31回日本老年精神医学会、2016年6月23日-24日、金沢歌劇座(石川県金沢市)

④ 池田研二、入谷修司、他 なぜ生理的記憶障害と病的記憶障害は連続性があるように見えるのか?、第31回日本老年精神医学会、2016年6月23-24日、金沢歌劇座(石川県金沢市)

⑤ 関口裕孝、降幡国保、入谷修司、藤田潔、フレゴリ症状を呈した認知症症例の神経心理学的考察、第20回日本神経精神医学会、2015年12月11-12日、石川県立音楽堂(石川県金沢市)

⑥ T. Marui, S. Iritani, Y. Torii, S. Morosawa, K. Umeda, H. Sekiguchi, C. Habuchi, H. Fujishiro, K. Oshima, K. Niizato, K. Masaki, J. Kira, N. Ozaki, The neuropathological study of Myeline-Oligodendrocyte in postmortem schizophrenic brain: 5th European Conference on Schizophrenia Research: Seminaris CampusHotel Berlin, Berlin Germany: 24-26 Sep. 2015.

⑦ S. Morosawa, S. Iritani, T. Marui, K. Umeda, H. Sekiguchi, C. Habuchi, Y. Torii, H. Fujishiro, K. Kuroda, K. Kaibuchi, N. Ozaki, Distribution of neuropeptide Y in the frontal cortex of, a model mouse of schizophrenia, DISC1 knockout mouse: 5th European Conference on Schizophrenia Research: Seminaris CampusHotel Berlin, Berlin Germany: 24-26 Sep. 2015.

⑧ S. Iritani, Y. Torii, H. Fujishiro, C. Habuchi, The current situation of illegal drugs, new psychotropics, and their addiction in Japan A report from psychiatric clinical settings: 15th Annual Meeting and Conference of the International Association of Forensic Mental Health Services: Mercure Hotel Manchester United Kingdom: 16-18 June 2015

⑨ 鳥居洋太、入谷修司、藤城弘樹、梅田健太郎、藤田潔、関口裕孝、羽瀧知可子、三室マヤ、辰己新水、岩崎靖、吉田眞理、過活動型せん妄の改善後、異常行動が遷延した脳表へモジデロースの一剖検例、第30回老年精神医学会、2015年6月12日-14日、横浜パシフィコ(神奈川県横浜市)

⑩ 藤城弘樹、入谷修司、関口裕孝、松永慎史、羽瀧知可子、鳥居洋太、梅田健太郎、尾崎紀夫、吉田眞理、藤田潔、身体不定愁訴を認めた78歳男性の1剖検例-レビー小体型認知症の初期症状について-、第33回認知症学会、2014年11月29日-12月1日、横浜パシフィコ(神奈川県横浜市)

[図書] (計1件)

1. 関口裕孝、入谷修司、認知症などの器質性疾患の前触れとしてのうつ病・うつ状態(分担)、医学ジャーナル、pp78-85(総152p)2016年1月刊、東京

[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

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/seisin/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

入谷 修司 (IRITANI Shuji)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号: 60191904

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者

尾崎 紀夫 (OZAKI Norio)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 40281480

藤城 弘樹 (FUJISHIRO Hiroshige)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号: 20536924

### (4) 研究協力者 なし