

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19590984

研究課題名（和文） 重症筋無力症自己抗体のスペクトラムに関する研究

研究課題名（英文） Research of spectrum of autoantibody from myasthenia

研究代表者

吉川 弘明 (YOSHIKAWA HIROAKI)

金沢大学・保健管理センター・教授

研究者番号：10272981

研究成果の概要（和文）：神経筋接合部シナプス後膜上のアセチルコリン受容体等を標的とした臓器特異的自己免疫疾患である重症筋無力症患者からジヒドロピリジン受容体に対する自己抗体を発見し、骨格筋の興奮収縮連関に対する障害がおこっていることを証明した。患者骨格筋では主要組織適合遺伝子複合体の発現が起こり、筋機能の変化が起こっていること、一部の患者では心筋障害を合併することを示した。免疫抑制薬のタクロリムスの有効性の一部には、サイトカイン発現調整作用があることを示した。

研究成果の概要（英文）：Myasthenia gravis (MG) is an organ specific autoimmune disease against acetylcholine receptor on postsynaptic membrane of neuromuscular junction. As a new pathogenic autoantibody, we discovered anti-dihydropyridine antibody in sera from patients of MG. We further found physiological evidence of excitation-contraction (E-C) coupling malfunction in MG patients. We also found the expression of major histocompatibility complex (MHC) class I & II on the surface of skeletal muscle, suggesting the results of functional disturbance of target organ. There were several patients of MG having cardiac muscle damage at the autopsies. Finally, we found that tacrolimus modulate the expression of cytokines.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：神経免疫学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：重症筋無力症、胸腺腫、リアノジン受容体、ジヒドロピリジン受容体、興奮収縮連関、主要組織適合抗原、タクロリムス

1. 研究開始当初の背景

重症筋無力症 (Myasthenia gravis, MG) は、骨格筋シナプス後膜側のニコチン性アセチルコリン受容体を標的とした自己免疫疾患

として、認識されてきた (Lindstrom JM et al. J Exp Med 144: 739-753; 1976)。基本的な考え方は、現在においても変わっていないものの、近年、血清のアセチルコリン受容体

(acetylcholine receptor, AChR) 抗体陰性の MG (sero-negative MG) の中に、muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)抗体を持つ患者が見つかり、MGにおける自己抗体の多様性が再認識される結果となった (Hoch W et al. Nat Med 7: 365-368; 2001)。一方、AChR 抗体陽性 MG 患者の中に、リアノジン受容体 (ryanodine receptor, RyR) 抗体を持つ患者がいることが以前から知られており、胸腺腫合併や疾患重症度と相関を持つ可能性が示されていた (Romi F et al. Arch Neurol 62: 442-446; 2005)。さらに、我々は胸腺腫合併 MG 患者血清中には、interleukin (IL)-12 を構成する p35 と p40 subunit のうち、p40 の homodimer (IL-12 p40) とそれに対する自己抗体が上昇することを発見した (Yoshikawa H et al. J Neuroimmunol 175: 169-175; 2006)。これまで、MG 合併の有無に関係なく、胸腺腫では interferon (IFN)- α 、IL-12 の活性型である IL-12 p70 (p35 と p40 の heterodimer) に対する自己抗体が出現することが知られていたが (Meager A et al. Clin Exp Immunol 132: 128-136; 2003)、胸腺腫合併 MG に特異的なバイオマーカーが見つかったのは、これが初めてである。また、IL-12 p40 homodimer は、IL-12 p70 の antagonist として、IL-12 receptor 上で競合することが知られており、その生理的意義、および抗 IL-12 p40 抗体の病態への関与は、我々の次の関心の 1 つとなっている。

これまでの経験上、胸腺腫合併 MG には難治例が多いことが知られているが、我々は、胸腺腫合併 MG 患者を寛解状態にするには、より大量のステロイド剤の投与が必要であることをレトロスペクティブに示した (Furukawa Y et al. J Neuroimmunol 195: 108-115; 2008)。今後、胸腺腫合併 MG は、血液バイオマーカー (IL-12 p40, IL-12 p40 抗体) を使い、早期に診断をして、胸腺腫摘除術を早期に行うとともに、タクロリムス等の免疫抑制薬の併用を早期から開始することが、スタンダード的治療になると考えている。

我々は、MG における標的抗原 (AChR) のエピトープ解析を行い、その抗原性の特殊性、多様性を示してきた (Takamori M, Yoshikawa H et al. J Neurol Sci 85: 121-129; 1988, Yoshikawa H et al. J Immunol 159: 1393-1403; 1997)。さらに、神経筋接合部におけるシナプス伝達を修飾するカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide, CGRP) の受容体、それを介した作用について、解析を進め、AChR の発現調節に CGRP が重要な役割を持っている事を見いだした (Takamori M, Yoshikawa H. J Neurol Sci

90: 99-109; 1989, Yoshikawa H et al. Biomedical Research 17: 165-169; 1996)。一方、患者体内における AChR 抗体の産生メカニズムを明らかにするために、胸腺、骨髄、末梢血リンパ球における AChR 抗体、IgG の産生能を解析し、末梢血リンパ球が最も分化した抗体産生細胞である事、それぞれの臓器の抗体産生能の総和として、血中の抗体価レベルが決まる事等を見いだして、免疫療法の標的を考える上での重要なデータを出す事が出来た (Yoshikawa H et al. Neurology 49: 562-567; 1997, Yoshikawa H et al. Ann N Y Acad Sci 841: 351-354; 1998, Yoshikawa H et al. Acta Neurol Scand 103: 53-58; 2001)。また、末梢血リンパ球の抗体産生を誘導する因子に注目し、リンパ球培養上清中のサイトカインを測定する事により、IL-5, IL-6 が IgG 産生の重要な因子である事を示した (Yoshikawa H et al. J Clin Neurosci, 11: 610-613, 2004)。さらに、ヒト・リンパ球が抗アセチルコリン受容体抗体、IgG, IgM を免疫学的に隔離された状態でどのように産生されるのかを調べるため、severe combined immunodeficiency (SCID) マウスを使って、その体内で AChR 抗体を作らせる事に成功するとともに、正常人と MG 患者のリンパ球は、抗原に対する反応性が全く異なる事を示し、免疫機構の正常と異常の差異に関して、重要な知見を示す事が出来た (Yoshikawa H et al. Neurology 49: 562-567; 1997, Yoshikawa H. Autoimmunity 2: 217-224; 1998, Yoshikawa H et al. Clin Immunol 104: 128-137; 2002)。

一方、MG の治療に関しては、免疫抑制薬タクロリムス (FK506) が、ラットの実験的 MG モデルにおいて治療効果がある事を示し (Yoshikawa H et al. J Autoimm 10: 11-16; 1997)、また、その作用には骨格筋からのカルシウム放出も関与している事を示した (Edahiro S, Yoshikawa H et al. Biomedical Research 25: 255-261; 2004)。さらに臨床例でもタクロリムス治療により、早期から筋無力症状が改善する事を報告した (Yoshikawa H et al. Clin Neurosci, 9: 627-628, 2002)。これらの知見を受けて、タクロリムスは、メーカーとの共同作業として前期第 II 相臨床試験を行い、2000 年 9 月に「全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」という、適応拡大を取得する事が出来た。その後、2002 年より、すべての MG 患者に対してタクロリムスが使えるよう、プラセボ比較二重盲検試験を計画し、2006 年 4 月よりエントリーが開始された。

さらに、我々は、MG と他の自己免疫疾患の合併、自己免疫性神経障害のスペクトラム

に注目している。その1つは、MGの治療後に発症する多発性硬化症の例である (Furukawa Y, Yoshikawa H et al. *Eur J Neurol* 13: 655-658; 2006)。これに関しては、諸外国からも報告があり、症例の検討について、米国の施設と共同作業を開始した。また、米国の Mayo Clinic との共同研究で、Glutamic acid decarboxylase に対する免疫性神経疾患のスペクトラムに関して症例の解析を行い、報告をした (Pittrock SJ, Yoshikawa H et al. *Mayo Clin Proc* 81:1207-1214; 2006)。

以上の背景を踏まえ、我々は、MGの病態そのものをさらに解析していきたいと考え、本研究を立案した。MGは、臓器特異的自己免疫疾患のプロトタイプで、その理解は、ヒトの免疫機構の解明に大きく役立つ事が予想される。その結果は、MGに特異的な、より有効で副作用の少ない治療方法の開発に結びつくと予想される。

2. 研究の目的

我々はMGの胸腺腫合併例に注目している。先に述べた、IL-12 p40 ならびに IL-12 p40 抗体に注目して、なぜ、それらが作られるようになるのか、どこで作られているのか等、病因に関わる影響を調べるとともに、その結果を診断と治療に結びつける可能性を調べていくことが、本研究の目的である。4年間の研究期間に、少なくとも、胸腺腫合併MGに関連した、これまで知られていない新たなバイオマーカーを見つける事は現在の研究の進捗状況から可能であると考えている。本研究は、胸腺腫合併MGの特異的な病態に注目したものであり、その研究の一部は、既に学会発表 (The 8th International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, Japan, 2006)、論文発表 (Yoshikawa H et al. *J Neuroimmunol* 175: 169-175; 2006) を行っている。我々は、この領域の研究をさらに進めて、新しい診断用バイオマーカーを発見するとともに、その中から、特異的な治療に結びつく新しい知見を見だし、難病であるMGの患者の予後を改善して、社会に貢献出来る仕事をしていきたいと考えている。

3. 研究の方法

(1) MGおよび関連疾患の血清中のバイオマーカーの検索を次のように、進めていく。抗原として、ラット、ラビットなどの骨格筋、中枢神経系組織をショ糖密度勾配法等により分画するとともに、C2C12, L6などの骨格筋系の培養細胞、PC12, NSC34などの神経系細胞から抗原(タンパク)を分離して、ウェスタンブロット、Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)等の方法により、金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神

経内科)に保存されている患者血清のスクリーニングを進める。

(2) 胸腺および胸腺腫組織における、IL-12 p40 および関連分子の局在を、免疫染色により進めていく(金沢大学学際科学実験センター設置の蛍光顕微鏡 BZ-8000 [Keyence 社製]、および金沢大学医学系研究科教育研究支援センター設置の共焦点レーザー顕微鏡 LSM-5 PASCAL [Carl-Zeiss 社製]を使用)。病理組織は、金沢大学附属病院・神経内科において診断され、金沢大学附属病院・心肺総合外科で胸腺摘除術を受けた患者のものを使用する。

(3) 胸腺および胸腺腫組織における IL-12 p40 および関連分子の mRNA を、金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)設置の、Applied Biosystems 7300 リアルタイム PCR システムと、Applied Biosystems TaqMan® Gene Expression Assays により、定量的に評価する。

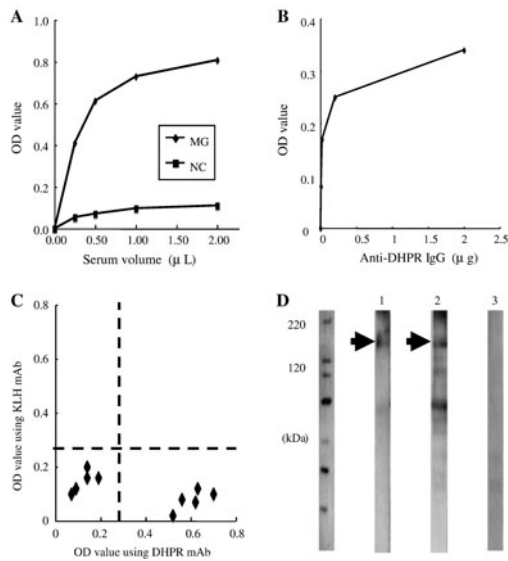
(4) MG 患者血清中の IgG が培養骨格筋細胞 (C2C12)、培養神経細胞 (NSC34) の細胞内カルシウム動態に及ぼす影響を、金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)設置の Fluoroskan Ascent FL により、評価する。方法については、すでに論文発表しておりデータの信頼性は高いものと考えられる

(Edahiro S, Yoshikawa H et al. *Biomedical Research* 25: 255-261; 2004)

(5) 本方法で、新しいバイオマーカーの同定が難しいと判断する期限は、研究開始後1年とする。研究方法の変更が必要と判断した場合は、現在、別に研究を進めている、マイクロアレイ・システム (Agilent Technology のカスタムアレイを使用、スキャナは金沢大学学際科学実験センターに設置の Agilent Microarray Scanner) を使った遺伝子発現の解析、ならび二次元電気泳動と質量分析を組み合わせたプロテオミクス解析に移行する。両方法とも、当研究室で数年来、基礎実験を進めてきたもので、特にマイクロアレイ解析に関しては、再現性のあるデータが得られる事が確認済みである。

4. 研究成果

(1) 興奮収縮連関 (E-C coupling) に関連した自己抗体を MG 患者から検出するために、我々はリアノジン受容体 (RyR) とともにジヒドロピリジン受容体 (DHPR) に対する自己抗体検出系をサンドウィッチ ELISA 法により確立した。その結果、胸腺腫合併 MG 患者の 37% (30 例中 11 例) から DHPR 抗体を検出することが出来た。この抗体は、AChR 抗体、RyR 抗体とは相関がなく、胸腺腫非合併 MG からは検出されなかった。本抗体は、胸腺腫合併 MG のバイオマーカーとして、有用である事が分かった。

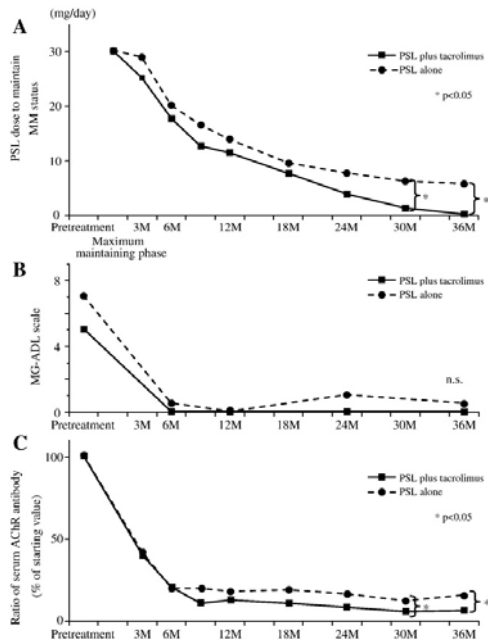


一方、電気生理学的手法を用いて、MG患者におけるE-C coupling timeを調べたところ、MG患者においては、E-C coupling timeが延長しており、MGにおいてはAChRのみでなく、E-C couplingが障害されている事がわかった。さらに、臨床症状がMGとして矛盾の無い患者の中には、RyR抗体が陽性で、AChR抗体が陰性の患者がおり、E-C couplingの障害だけでもMGが発症しうる事が明らかになった。

- (2) MG患者における心筋障害、骨格筋障害の合併について検討した。多施設間の症例924例の中から、3例の心筋炎合併例、6例の筋炎合併例が見つかった。心筋炎合併例は、MG発症後、心不全、不整脈等の症状を呈した。さらに、一部の患者においては、心筋繊維化による機能障害を来し、心室性頻拍を合併する事も明らかになった。MGにおける心筋や骨格筋の障害も視野に入れて、患者の診療にあたる必要性が示された。
- (3) 炎症性筋疾患（筋炎）においては、MHC class Iとclass IIの発現が病理学的に見られる事が知られていたが、MGにおけるこれらの分子の発現を検討した。その結果、胸腺腫合併例の全て、胸腺腫非合併例の40%にMHC class Iの発現が見られた。さらに、胸腺腫合併例の60%にはMHC class IIの発現も見られた。以上より、AChR抗体、RyR抗体、DHPR抗体等による免疫学的修飾により、骨格筋そのもののタンパク発現の変化が起こる事が明らかになった。この事実は、(2)で述べた心筋炎、筋炎合併MGが一部に存在する事とも関連する事が予想され、MG

の病態の新規知見として、大きな成果と考えられる。

- (4) MGの新規治療薬として認可されたタクロリムスの有効性と安全性に関しての後ろ向き試験を実施した。合計86例の患者について、検討した。その結果、タクロリムスには投与ステロイド量を減量する効果があることが明らかに示された。



有害事象としての副作用に関しては、問題となるものは無かった。患者の末梢血単核球(PBMC)を培養し、サイトカイン産生パターンを調べたところ、タクロリムス併用群ではIL-12, IL-17, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , MIP-1 β の産生低下が見られたが、IL-10の産生が上昇している事が明らかになった。タクロリムスの作用にはIL-10産生を介した免疫調整作用があることが示唆された。

以上より、MGにおける自己抗体の多様性とそれに関連した臨床症状の関連を示す事が出来た。さらに治療薬(タクロリムス)の作用機序に関する新規知見を発見する事が出来た。

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15件)

1. Nakata M, Kuwabara S, Kawaguchi N, Takahashi H, Misawa S, Kanai K, Tamura N, Sawai S, Motomura M, Shiraishi H,

- Takamori M, Maruta T, Yoshikawa H, Hattori T. (論文名) Is excitation-contraction coupling impaired in myasthenia gravis? Clin Neurophysiol. 2007 118(5):1144-8. 査読有
2. Takamori M, Motomura M, Fukudome T, Yoshikawa H. (論文名) Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. Eur J Neurol. 2007 14(11):1230-5. 査読有
 3. Shibata-Hamaguchi A, Samuraki M, Furui E, Iwasa K, Yoshikawa H, Hayashi S, Yamada M. Long-term effect of intravenous immunoglobulin on anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis. Acta Neurol Scand. 2007; 116(6):406-8. 査読有
 4. Furukawa Y, Yoshikawa H, Iwasa K, Yamada M. (論文名) Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis. J Neuroimmunol. 2008; 195(1-2):108-15. 査読有
 5. Maruta T, Yoshikawa H, Fukasawa S, Umeshita S, Inaoka Y, Eda Hiro S, Kado H, Motozaki Y, Iwasa K, Yamada M. (論文名) Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis. J Neuroimmunol, 2009; 208(1-2):125-9. 査読有
 6. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N. (論文名) Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. Arch Neurol 2009; 66(11):1334-8. 査読有
 7. Iwasa K, Kato-Motozaki Y, Furukawa Y, Maruta T, Ishida C, Yoshikawa H, Yamada M. Up-regulation of MHC class I and class II in the skeletal muscles of myasthenia gravis. J Neuroimmunol. 2010; 225(1-2):171-4. 査読有
 8. Nozaki I, Arai M, Takahashi K, Hamaguchi T, Yoshikawa H, Muroishi T, Noguchi-Shinohara M, Ito H, Itokawa M, Akiyama H, Kawata A, Yamada M. Familial ALS with G298S mutation in TARDBP: a comparison of CSF tau protein levels with those in sporadic ALS. Intern Med. 2010; 49(12):1209-12. 査読有
 9. Tsuda E, Imai T, Hozuki T, Yamauchi R, Saitoh M, Hisahara S, Yoshikawa H, Motomura M, Shimohama S. Correlation of bite force with excitation-

contraction coupling time of the masseter in myasthenia gravis. Clin Neurophysiol. 2010; 121(7):1051-8. 査読有

10. Imai T, Tsuda E, Toyoshima T, Yoshikawa H, Motomura M, Shimohama S. Anti-ryanodine receptor-positive acetylcholine receptor-negative myasthenia gravis: evidence of impaired excitation-contraction coupling. Muscle Nerve 2011; 43(2):294-5. 査読有
11. Sakamoto A, Yamamoto M, Takahashi M, Ajiki K, Ota S, Murakami A, Mutou M, Imai K, Maruta T, Yoshikawa H, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. A case of myasthenia gravis with cardiac fibrosis and easily provoked sustained ventricular tachycardia. Journal of Cardiology Cases. 2010 2(1), Pages e41-e44 査読有

[学会発表] (計 14 件)

1. 丸田高広、吉川弘明、深澤秀一、稲岡義浩、梅下 翔、古川 裕、本崎裕子、枝廣茂樹、岩佐和夫、山田正仁：重症筋無力症における新規バイオマーカー：抗骨格筋ジヒドロピリジン受容体抗体の検出、第 19 回日本神経免疫学会、金沢、2007. 4. 12-13
2. 吉川弘明、足立由美、本崎裕子、古川 裕、枝廣茂樹、丸田高広、岩佐和夫、山田正仁、村井弘之：重症筋無力症の疫学調査-治療の現状を中心に- 第 48 回日本神経学会総会、三重、2007. 5. 16-18
3. 丸田高広、吉川弘明、岩佐和夫、山田正仁 他：重症筋無力症重症筋無力症の抗リアノジン受容体抗体における IgG subclass 解析、第 48 回日本神経学会総会、三重、2007. 5. 16-18
4. 丸田高広、吉川弘明、梅下 翔、高瀬文超、吉川弘毅、角 弘諭、枝廣茂樹、本崎裕子、岩佐和夫、山田正仁：重症筋無力症における抗骨格筋抗体の作用機序：抗 DHPR 抗体、抗 RyR 抗体を中心に、第 20 回日本神経免疫学会、新潟、2008. 4. 17-18
5. 丸田高広、吉川弘明、高瀬文超、中村紗季、吉川弘毅、琢磨寛孝、角弘諭、枝廣茂樹、岩佐和夫、山田正仁：筋無力症における抗 Synaptophysin 抗体の検出。第 21 回日本神経免疫学会学術集会、大阪、2009. 03. 12-13
6. 吉川弘明：重症筋無力症の治療戦略と将来展望 ディベートセッション「免疫抑制剤投与開始の見極め」 必要に応じて免疫抑制剤を早期導入すべき 第 5 1

回日本神経学会総会 イブニングセミナー 3 / 第9回重症筋無力症治療フォーラム、東京、2010. 5. 20

- 丸田高広、吉川弘明、吉川弘毅、高瀬文超、琢磨寛孝、中村紗季、佐藤亜有子、横山茂、岩佐和夫、山田正仁：アグリン多様性が及ぼすアセチルコリン受容体群落形成の変化-MGの新規治療法開発に関わる基礎研究-。第22回日本神経免疫学会、東京、2010. 3. 17-19
- Maruta T, Yoshikawa H. Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010. 8. 22-27
- Negami M, Maruta M, Kado H, Yoshikawa H. Sympathetic Skin Response and AA-interval spectral analysis to screen Lewy body disease. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010. 10. 28-11. 1

〔図書〕(計5件)

- 吉川弘明 全身型重症筋無力症に術前ステロイド治療を行うポイントは。岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋(編) **EBM 神経疾患の治療 2007-2008** 中外医学社、pp441-444, 2007
- 吉川弘明 重症筋無力症。金澤一郎、河原仁志(編) 誰にでもわかる神経筋疾患 119 番 日本プランニングセンター、pp194-204, 2007
- 吉川弘明、山田正仁 重症筋無力症。奈良信雄(編) 疾患からまとめた病態生理 FIRST AID メディカル・サイエンス・インターナショナル、pp530-532, 2007
- 吉川弘明：全身型重症筋無力症に術前ステロイド治療は必要か 岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋(編) **EBM 神経疾患の治療 2009-2010** 中外医学社。Pp567-571, 2009

〔産業財産権〕

○出願状況(計13件)

名称：胸腺腫合併重症筋無力症の診断方法
発明者：吉川弘明、岩佐和夫、山田正仁
権利者：金沢大学
種類：特許公開
番号：特開 2008-03942 号
公開年月日：2008. 2. 21
国内外の別：国内

名称：ジヒドロピリジン受容体抗体レベルに基づく胸腺腫合併重症筋無力症の診断方法
発明者：丸田高広、吉川弘明

権利者：金沢大学
種類：特許公開
番号：特許公開 2009-092561
公開年月日：2009. 04. 30
国内外の別：国内

名称：肺癌、肺癌合併 LEMS 及び LEMS の検査方法
発明者：吉川弘明、丸田高広、角弘諭
権利者：金沢大学
種類：特許公開
番号：特許公開 2010-190893
出願年月日：2010. 9. 2
国内外の別：国内

名称：アセチルコリン受容体クラスター形成阻害剤
発明者：吉川弘明、丸田高広、角弘諭、根上昌子
権利者：金沢大学
種類：特許出願
番号：特許出願 2010-036740
出願年月日：2010. 2. 23
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://hsc.adm.kanazawa-u.ac.jp/an/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 弘明 (YOAHIKAWA HIROAKI)
金沢大学・保健管理センター・教授
研究者番号：10272981

(2) 連携研究者

岩佐 和夫 (IWASA KAZUO)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号：10345613
(H19：研究分担者)

横山 茂 (YOKOYAMA SHIGERU)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号：00210633

渡辺 秀人 (WATANABE HIDETO)
愛知医科大学・分子医科学研究所・教授
研究者番号：90240514

(3) 研究協力者

丸田 高広 (MARUTA TAKAHIRO)
金沢大学・保健管理センター・協力研究員

枝廣 茂樹 (EDAHIRO SHIGEKI)
金沢大学・保健管理センター・協力研究員