

平成 21 年 6 月 8 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18790496
 研究課題名（和文）SCN5A 遺伝子異常陰性のブルガダ症候群における遺伝子異常の同定と機能解析
 研究課題名（英文）Genetic Backgrounds and Functional Analysis in SCN5A Mutation-Negative Brugada Syndrome
 研究代表者
 伊藤 英樹 (ITO HIDEKI)
 滋賀医科大学・医学部・助教
 研究者番号：30402738

研究成果の概要：

ブルガダ症候群における SCN5A 遺伝子変異陰性症例の遺伝子解析の結果、2 例の発端者に KCNH2 遺伝子変異を見出した。これらの変異は機能亢進型 (gain of function) の機能異常を有した。SCN5A 遺伝子陽性例と臨床像を比較検討すると、KCNH2 変異陽性例では QTc 間隔が短縮しており、臨床像が軽症であった。ブルガダ症候群は責任遺伝子によって臨床像が異なることが示唆され、遺伝子—表現型 (genotype-phenotype) の検討がさらに必要であると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,200,000	0	1,200,000
2007年度	1,100,000	0	1,100,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	300,000	3,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：ブルガダ症候群、遺伝子、突然死、不整脈、SCN5A

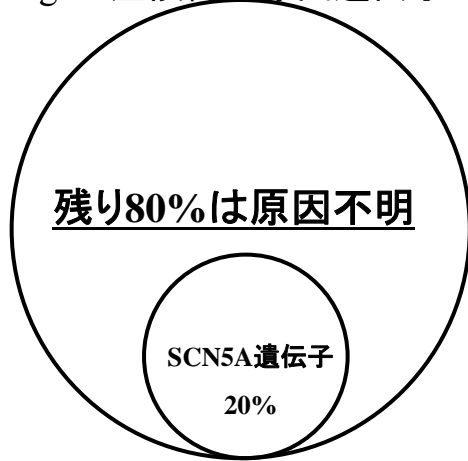
1. 研究開始当初の背景

Brugada 症候群は 1992 年にスペインの Brugada 兄弟らが発見したことからその名がついている不整脈疾患で、器質的な心疾患がないにもかかわらず迷走神経興奮と関連して心室細動など致死性不整脈を認める症候群である。安静時心電図において特徴的な心電図波形(V1 から V2 もしくは V3 誘導の ST 上昇)を認める。(1)東南アジアや日本に比較的多いこと、(2)男性症例が多いこと、(3)不整脈発作は夜間に多いこと(4)Na channel blocker の投与により心電図変化が顕在化することなどが挙げられ、特に日本では働き盛

りの男性の突然死の名称として知られる“ポックリ病”の一因として注目されている。これらの症例のうち家族内突然死の多い家系で 1998 年に心筋 Na チャネルの α サブユニットをコードする SCN5A に遺伝子異常が発見された。機能解析の結果、SCN5A 遺伝子変異により Na 電流量が減少することが本症候群の病態であると理解されている。現在までに数多くの SCN5A 遺伝子変異が報告されてきたにもかかわらず、SCN5A に遺伝子異常が見出される症例は本症候群の 20%前後と低く、他の原因遺伝子が存在することが予想されている。我々も 51 症例の Brugada 症候群

のうち 10 例 (20%) に SCN5A 遺伝子変異を見出しているが、41 症例では濃厚な家族歴をもつにもかかわらず遺伝子変異を同定することが出来ていない。

Brugada症候群の原因遺伝子



2. 研究の目的

Brugada 症候群の新たな遺伝子異常について検索を進めるとともに、発見した新規遺伝子異常に関しては発現実験においてその機能異常を解析し、臨床像との関連を突き止めることを目的とする。

3. 研究の方法

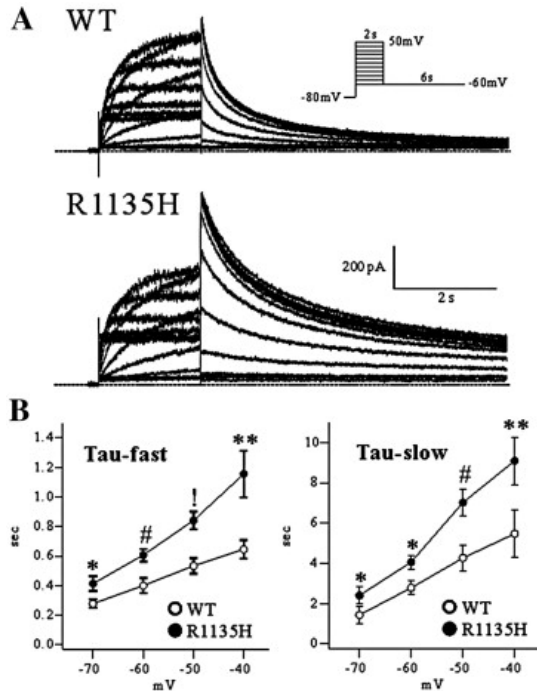
- 患者から遺伝子検索に関する同意を得た後、末梢血を採取し白血球から DNA を抽出する。DNA を PCR にて増幅させた後に DHPLC と呼ばれる WAVE システムにて遺伝子異常のスクリーニングを行う。異常を認めた症例に対しダイレクトシーケンシング法を用いて、遺伝子変異を同定する。患者の家族が納得し可能であれば、患者の家族の遺伝子解析も行う。家族調査をすることで、より変異チャンネルが引き起こす臨床病型を明らかにしうる。
- 遺伝性不整脈疾患患者に見出された遺伝子異常をもとに、野生株である pRc/CMV-KCNH2(哺乳類細胞発現用)を使用し、遺伝子工学機材を用いて変異株を作製する。
- 変異株を DH5 α 大腸菌に transformation させ、LB 培地を利用し大量培養する。pRc/CMV はアンピシリン耐性ベクターであり、アンピシリンを使用し変異株を効率的に得ることが可能である。大腸菌を増幅させた後に DNA 抽出キットにて DNA を取り出す。
- 作製された変異株は塩基配列を確認後、電気生理学実験に使用される。リポフェクタミン法を用いて、変異ベクターを哺乳類動物細胞に transfection させる。感染細胞は

GFP にて検出し、パッチクランプ法にて細胞膜電流を測定する。野生株との電流の違いを検討し、臨床病態へ還元する。

4. 研究成果

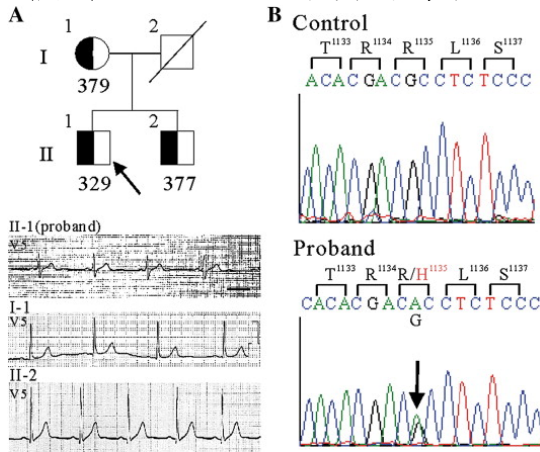
我々は SCN5A 遺伝子異常を認めない Brugada 症候群の 2 家系に K チャンネルの一種である IKr をコードする KCNH2 に新規の遺伝子変異を見出した。哺乳類細胞を用いた機能解析において、このうち C 末端に位置する R1135H ミスセンス変異チャンネルは IKr 電流の脱活性化が障害される機能亢進型の異常 (gain of function) であった (図 1)。

(図 1) R1135H 変異の脱活性化の障害



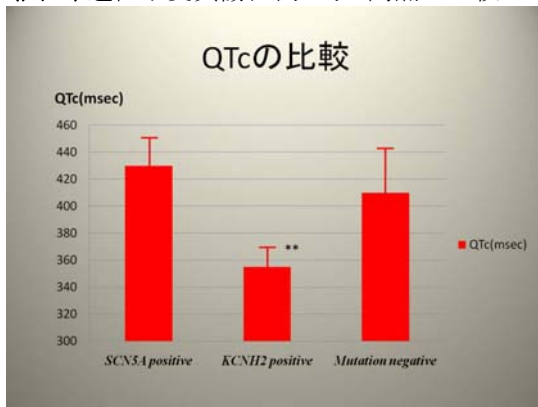
この Brugada 症候群の家系は QT 間隔の短縮を伴っていることが特徴で (図 2), IKr 電流の gain of function は QT 間隔の短縮の原因となり、この研究結果は第 57 回米国心臓病会議 (ACC、ニューオリンズ) で発表し、International Journal of Cardiology に報告した (印刷中)。Wilders ら (1) は我々が見出した変異の機能解析から心筋活動電位をシミュレーションした結果、これらのブルガダ心電図症例に見いだされる KCNH2 遺伝子変異は QT 間隔の短縮だけではなく、ブルガダ心電図そのものの原因となっていることを報告しており、遅延性整流性カリウムチャンネルの遺伝子異常が QT 間隔の短縮を伴うブルガダ心電図に関与していることが考えられた。(1) Wilders R, Verkerk AO. Role of the R1135H KCNH2 mutation in Brugada syndrome. International Journal of Cardiology 2009, in press.

(図2) R1135H/KCNH2変異症例家系



もうひとつの変異もKCNH2の変異で、今までに報告のないN末端領域に位置するR164C/KCNH2変異は変異である。哺乳類培養細胞を用いた検討では野生型のチャンネルの約1.4倍の電流量であり、いわゆるgain of function型の変異であった。さらにブルガダ心電図症例をSCN5A遺伝子陽性群、KCNH2遺伝子変異陽性群、変異を認めない群の3群に分類すると、KCNH2遺伝子変異陽性群では有意に他の2群よりQTc間隔は短縮していた(KCNH2変異群、SCN5A変異群、その他； 355 ± 15 、 421 ± 37 、 411 ± 36 ms, $p < 0.008$) (図3)。

(図3) 遺伝子変異陽性例のQTc間隔の比較



またKCNH2遺伝子変異陽性例はすべて無症状であり、ブルガダ心電図をしめす症例において、臨床症状の重症度においてその責任遺伝子は異なることが示唆された(図4)。

(図4) 変異陽性例の臨床像の比較

Brugada症候群・Brugada型心電図症例における各mutationでの比較

	SCN5A positive (n=17)	KCNH2 positive (n=4)	Mutation negative (n=46)	p-value
Male gender, %	82.4	75.0	82.6	0.94
Proband, %	76.5	50.0	89.1	0.13
Age at baseline ECG, y	37 ± 24	46 ± 16	48 ± 16	0.14
VF/VT, %	35.3	0.0	23.9	0.20
Syncope, %	52.9	0.0	47.8	0.07
SSS, %	23.5	0.0	2.2	0.02*
EPS positive, %	41.2	25.0	37.0	0.83
Family history, %	58.8	75.0	39.1	0.18
ECG measurements				
PR, msec	174 ± 38	166 ± 11	176 ± 33	0.84
QRS, msec	114 ± 15	91 ± 13	111 ± 24	0.18
QTc, msec	426 ± 27	355 ± 15	410 ± 35	0.001**
HR, bpm	77 ± 21	63 ± 11	67 ± 12	0.06

ブルガダ症候群の原因遺伝子である心筋NaチャンネルαサブユニットをコードするSCN5Aの遺伝子検索も引き続き継続しているが、その結果、78例の発端者のうち9例(11.5%)に遺伝子変異を認めた(第72回日本循環器学会学術集会総会シンポジウム)。E1784K変異はSCN5Aの遺伝子変異では”common”な変異であるが、多施設共同研究による37例の変異症例の解析結果から、本変異はブルガダ症候群、QT延長症候群、洞不全症候群等の異なる臨床像を引き起こすオーバーラップ症候群の原因遺伝子であることを突き止めた(第72回日本循環器学会学術集会総会プレナリーセッション)。強制発現実験による機能解析結果から、本変異は機能亢進型と機能喪失型の相反する機能異常持つ変異であるだけではなく、抗不整脈薬の薬剤感受性が野生型と異なっていた。2007年11月のCirculation誌に新たなブルガダ症候群の責任遺伝子としてGPD1(Lglycerol-3 phosphate dehydrogenase-1 like)遺伝子の変異が報告されたが(Circulation 2007; 116: 2253-9, 2260-8)、我々の症例においては本変異は認めなかった。

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21件)

1. Itoh H, et al. (7人中1番目) Aorto-pulmonary artery dissection. J Am Coll Cardiol, 2009, in press. (査読有)
2. Itoh H, et al. (12人中1番目) A Novel KCNH2 Mutation as a Modifier for Short QT Interval. Int J Cardiol 2009, in press. (査読有)
3. Kawamura M, Itoh H, et al. (10人中7番目) Dynamic change in ST segment and spontaneous occurrence of ventricular fibrillation in Brugada syndrome with a novel nonsense mutation in the SCN5A gene during long-term follow-up. Circ J 2009; 73:

- 584-8. (査読有)
4. Sakaguchi T, Itoh H. et al. (15 人中 2 番目) Hydroxyzine, a first generation H1- receptor antagonist, inhibits human ether-a-go-go-related gene (HERG) current and causes syncope in a patient with the HERG mutation. *J Pharmacol Sci* 2008; 108: 462-71. (査読有)
 5. Makiyama T, Itoh H. et al. (13 人中 10 番目) A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 118: 2219-2229. (査読有)
 6. Makita N, Itoh H. et al. (19 人中 11 番目) Single common mutation in the cardiac sodium channel gene SCN5A with diverse clinical phenotypes. *J Clin Invest* 2008; 118: 2219-29. (査読有)
 7. Sakaguchi T, Itoh H. et al. (14 人中 3 番目) Age-related triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 794-799. (査読有)
 8. Nagaoka I, Itoh H. et al. (16 人中 3 番目) Mutation site dependent variability of cardiac events in Japanese LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Circ J* 2008; 72: 694-499. (査読有)
 9. 芦原貴司, 伊藤英樹, 他. (14 人中 6 番目) 肺静脈隔離術後患者の心房細動再発の検出における携帯型心電計の有用性. *心電図* 28(1); 77, 2008. (査読無)
 10. 伊藤 誠, 伊藤英樹, 他. (11 人中 6 番目) 家庭用心電計による不整脈の検出—非電送携帯型心電計による検討—. *心電図* 28(1); 21-22, 2008. (査読無)
 11. 伊藤英樹, 他. (5 人中 1 番目) QT 延長症候群の遺伝子変異. *Heart View* 2008; 12: 1106-1110. (査読無)
 12. 芦原貴司, 伊藤英樹, 他. (12 人中 5 番目) 心房筋リモデリングを考慮したヒト心房細動 in silico モデルにおけるアミオダロンの短期作用と長期作用. *Progress in Medicine* 2008; 28: 562-567. (査読無)
 13. 伊藤英樹, 他. (10 人中 1 番目) QT 延長症候群の遺伝的背景～先天性と後天性の比較検討. *Bulletin Osaka Heart Club* 31; 2008: 21-22. (査読無)
 14. Horie M, Itoh H. Long and short QT syndromes. *Circ J* 2007; 71: A50-A53. (査読有)
 15. 芦原貴司, 伊藤英樹, 他. (8 人中 5 番目) 肺静脈隔離術後における心房細動再発と自覚症状: 携帯型心電計による検討. (*心電図*) 27; 2007: 307-316. (査読無)
 16. 道智賢市, 伊藤英樹, 他. (12 人中 6 番目) 「心筋リアノジン受容体の遺伝子変異(I4587V)を有したカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の一成人例」(*心電図*) 27; 2007: 246-252. (査読有)
 17. 伊藤英樹, 他. (11 人中 1 番目). 「チャンネル病の修飾因子: 総論」(*心臓*) 2007; 39: 576-579. (査読無)
 18. 牧山武, 赤尾昌治, 伊藤英樹, 堀江稔. 「Brugada 症候群と遺伝子病」(*Heart view* : 11; 2007: 150-157. (査読無)
 19. Ohno S, Itoh H. et al. (10 人中 6 番目) N- and C-terminal KCNE1 mutations cause distinct phenotypes of long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 332-40. (査読有)
 20. Itoh H. Horie M, Ito M, Imoto K. Arrhythmogenesis for the short QT syndrome associated with the Combined HERG Channel Gating Defects: a simulation study. *Circ J* 2006; 70: 502-508. (査読有)
 21. Kaku B, Itoh H. et al. (9 人中 7 番目) Usefulness of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a patient with Takayasu's arteritis associated with antiphospholipid syndrome. *Int Heart J* 2006; 47: 311-7. (査読有)
- [学会発表] (計 87 件、43 件抜粋)
1. Nishio Y, Itoh H. et al : (9 人中 2 番目) A novel genetic marker for potential risk of QT prolongation and cardiac sudden death - KCNE1-D85N polymorphism. 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会.(2009.3.20-22,大阪).
 2. Makiyama T, Itoh H. et al. (13 人中 9 番目) SCN5A and lamin A/C gene mutations are highly prevalent in patients with familial bradyarrhythmic disorders. 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会.(2009.3.20-22,大阪).
 3. Itoh H. et al. (11 人中 1 番目) Severer phenotypes of long QT syndrome are associated with compound mutations: A multicenter study. 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会.(2009.3.20-22,大阪).
 4. Itoh H. et al. (13 人中 1 番目) Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis of drug-induced long QT syndrome. 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会.(2009.3.20-22,大阪).
 5. Ito M, Itoh H. et al. (8 人中 6 番目) Event ECG recording is useful tool for atrial fibrillation (AF) recurrence after pulmonary vein isolation (PVI). 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会.(2009.3.20-22,大阪).
 6. 伊藤英樹, 他. (9 人中 1 番目). 軟球が左胸部を直撃後、埋め込み型除細動器が頻回誤作動した一例. 第 106 回日本循環器学会近畿地方会. (2008.11.29 兵庫).

7. 牧山 武, 伊藤英樹, 他. (9人中7番目) Brugada 症候群、Brugada 様心電図患者における SCN5A 遺伝子解析. 第25回 日本心電学会学術集会. (2008.11.1-2 新潟).
8. 芦原貴司, 伊藤英樹, 他. (10人中6番目) SCN5A の gain-of-function による家族性心房細動の発症メカニズム: コンピュータシミュレーションによる検討. 第25回 日本心電学会学術集会. (2008.11.1-2 新潟).
9. 芦原貴司, 伊藤英樹, 他. (10人中6番目) SCN5A の gain-of-function による家族性心房細動の発症メカニズムに関する数値解析的研究. 第24回心電情報処理ワークショップ (2008.10.18 神奈川).
10. 宮本証, 伊藤英樹, 他. (12人中2番目) 家族性ペースメーカー植え込み症例の遺伝子解析. 第6回滋賀呼吸循環器フォーラム. (2008.07.12 滋賀).
11. 川村美朋子, 伊藤英樹, 他. (10人中5番目) SCN5A の遺伝子異常(R179X)を有した下壁誘導 ST 上昇型 Brugada 症候群の1例. 第23回 日本不整脈学会学術大会. (2008.5.31-6.2 神奈川).
12. 岡 優子, 伊藤英樹, 他. (9人中2番目) 房室ブロックによる後天性 QT 延長症候群の遺伝学的背景とその臨床像. 第23回 日本不整脈学会学術大会. (2008.5.31-6.2 神奈川).
13. 伊藤英樹, 他. (13人中1番目) .薬剤誘発性 QT 延長症例の原因薬剤と遺伝子異常同定率. 第23回 日本不整脈学会学術大会. (2008.5.31-6.2 神奈川).
14. 伊藤英樹, 他. (10人中1番目). 本邦における QT 延長症候群の遺伝的背景: 先天性と後天性における相違. 第105回 日本内科学会. (2008.4.11-13 東京).
15. Nishio Y, Itoh H, et al. (10人中5番目) A Common KCNE1 Polymorphism, D85N, is a Genetic Modifier of Long QT Syndrome. 第72回 日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).
16. Makiyama T, Itoh H, et al. (9人中7番目) Cardiac sodium channel gene mutations are prevalent in Japanese patients with familial sick sinus syndrome. 第72回 日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).
17. Makiyama T, Itoh H, et al. (13人中10番目) A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. 第72回 日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).
18. Makiyama T, Itoh H, et al. (10人中8番目) Brugada Syndrome and Diverse Phenotypes of Cardiac Sodium Channelopathies. 第72回 日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).
19. Makita N, Itoh H, et al. (6人中4番目) Overlap Between LQT3 and Brugada Syndrome: Clinical Features in a Common Mutation and Underlying Biophysical Mechanisms. 第72回 日本循環器学会・学術集会. (2008.3.28-30 福岡).
20. 伊藤英樹, 他. (4人中1番目) 全国登録データを生かすには?. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」班会議. (2008.1.29 大阪).
21. Itoh H, et al. (13人中1番目) Variable genetic backgrounds between congenital and acquired long-QT syndromes. The 71st Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. (2007.3.15-17, Kobe, Japan).
22. Nagaoka I, Itoh H, et al. (11人中2番目) Mutation analysis for the human cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). The 71st Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. (2007.3.15-17, Kobe, Japan)
23. Oka Y, Itoh H, et al. (10人中3番目) Clinical characteristics for Japanese patients with genotyped long-QT syndrome(Poster). The 71st Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. (2007.3.15-17, Kobe, Japan).
24. Itoh H, et al. (11人中1番目) A novel KCNH2 mutation associated with the short QT interval of Brugada syndrome. Impaired deactivation for the IKr channel(Poster). 56th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC). (2007.3.24-27, New Orleans, U.S.A.).
25. Itoh H, et al. (10人中1番目) Variable genetic backgrounds between congenital and acquired long-QT syndromes. 56th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC). (2007.3.24-27, New Orleans, U.S.A.).
26. Makita N, Itoh H, et al. (12人中6番目) Overlap Between LQT3 and Brugada Syndrome: Clinical Features in a Common Mutation and Underlying Biophysical Mechanisms. The American Heart Association Scientific Sessions 2007. (2007.11.5, U.S.A.).
27. Sakaguchi T, Itoh H, et al. (13人中3

- 番目) Age-Related Triggers for Life-Threatening Arrhythmia in the Genotyped Long QT Syndrome. The American Heart Association Scientific Sessions 2007. (2007.11.6, U.S.A).
28. 坂口知子, 伊藤英樹, 他 (17人中2番目). 遺伝子変異を認めた薬剤性 QT 延長症候群の一症例—KCNH2 遺伝子変異 (A614V)と第一世代抗ヒスタミン薬ヒドロキシジン (アタラックス P) —. 第18回滋賀不整脈研究会. (2007.2.3 大津).
29. 伊藤英樹, 他 (6人中1番目). 心外膜側からパーフェクトマップが得られたにもかかわらず、心内膜側からの通電にて焼灼しえた左室流出路起源心室頻拍の一例. 第18回滋賀不整脈研究会. (2007.2.3 大津).
30. 伊藤英樹. 遺伝性不整脈疾患の分子病態. 第4回 CEM フォーラム. (2007.3.24 京都).
31. 伊藤英樹. 不整脈の基礎と臨床～遺伝子からカテーテル治療まで～. レクチャーミーティング. (2007.6.26 滋賀).
32. 伊藤英樹, 他 (10人中1番目). QT 延長症候群の遺伝的背景～先天性と後天性の比較検討. 第27回近畿循環器疾患治療研究会. (2007.8.25 大阪).
33. 蒔田直昌, 伊藤英樹, 他. 心筋 Na チャネルの遺伝子異常と薬剤誘発性不整脈. (8人中6番目) 第24回日本心電学会学術集会. (2007.10.5-6 愛知).
34. 牧山 武, 伊藤英樹, 他. (9人中7番目) 家族性洞不全症候群の1家系に認めた心臓 Na チャネル (SCN5A) 遺伝子異常の電気生理学的機能解析. 第24回日本心電学会学術集会. (2007.10.5-6 愛知).
35. 長岡伊織, 伊藤英樹, 他. (10人中2番目) 先天性2型 QT 延長症候群の不整脈発症リスク評価: 遺伝子検索から臨床へ. 第12回 京滋不整脈研究会. (2007.10.13 京都).
36. 伊藤英樹. 遺伝性不整脈について. 滋賀医科大学メディカルグランドラウンド. (2007.12.12 滋賀).
37. Horie M, Itoh H, et al. (14人中2番目) Long QT syndrome: an ion channelopathy in cardiovascular medicine. The 11th La Jolla-Capri-Yamaguchi -Seoul Research Conference. (2006.10.06-08 Yamaguchi).
38. 伊藤英樹, 他 (7人中1番目). 心筋 Na チャネルの抗不整脈薬結合関連部位に遺伝子変異を認めた Brugada 症候群における薬剤負荷試験と抗不整脈薬治療. 第3回不整脈薬物治療フォーラム (2006.04.22 東京).
39. 坂口知子, 伊藤英樹, 他. (17人中2番目) KCNH2 遺伝子変異(S641F)を認めた QT 延長症候群の臨床および電気生理学的特徴. 第21回日本不整脈学会学術大会 (JHRS)/第23回日本心電学会学術集会 (JSE) (2006.07.07-09 東京).
40. 長岡伊織, 伊藤英樹, 他. (14人中2番目) 先天性QT延長症候群1型および2型における心イベント発症リスクの評価—不整脈関連遺伝子検索から臨床への feedback. 第4回滋賀呼吸循環器フォーラム. (2006.07.22 大津).
41. 伊藤英樹, 他 (11人中1番目). RAA 型と心筋イオンチャネル. 第4回滋賀心血管とリスクファクター研究会. (2006.10.21 大津).
42. 伊藤英樹, 他. (12人中1番目) QT 短縮を認めた Brugada 症候群における新たな KCNH2 遺伝子変異. 循環病研究委託事業 16 公-3 班会議「無症候性 Brugada 症候群の予後に関する研究 (多施設共同継続研究)」 (2006.12.09 大阪).
43. 道智賢市, 伊藤英樹, 他. (13人中8番目) 心筋リアノジン受容体(hRYR2)の遺伝子変異を有したカテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) の2症例. 第102回日本循環器学会近畿地方会. (2006.12.09 大津).
- 〔図書〕 (計2件)
- ① 伊藤英樹, 他. 医学書院. QT 間隔の診かた・考え方. 2007, 260 頁、査読無
- ② 伊藤英樹, 他. 中外医学社. Annual Review 2007. 2007, 312 頁、査読無
- 〔その他〕
- ホームページ:
http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/shiga_image/top.html
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 伊藤 英樹 (ITO HIDEKI)
 滋賀医科大学・医学部・助教
 研究者番号: 30402738
- (2) 研究分担者
 なし
- (3) 連携研究者
 なし