

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09693

研究課題名(和文) ワクチン導入によるロタウイルス分子疫学的変化～G8遺伝子型の流行を通じて～

研究課題名(英文) Change of molecular epidemiology of rotavirus after rotavirus vaccine introduction in Japan: through the G8 outbreak

研究代表者

津川 毅 (TSUGAWA, Takeshi)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：00631863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ロタウイルスは小児の急性胃腸炎の原因ウイルスで、ワクチンの導入による野生株の変化のモニタリングが重要である。2014年に北海道において先進国で初となるG8株の流行(7-55%)を認めた。遺伝子解析により起源は東南アジアであり、通常株との病原性の違いは認めなかった。2015-2017年のG8株は道内13都市のうち2都市で合計12株(3%)が検出された。また、2016年には日本で優位に検出された事のないウマ様G3株が苫小牧で65.6%(21/32)検出された。2017年には静岡や東京でも局所的なG8株流行の報告があり、今後もロタ流行株のサーベイランスを継続していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Rotaviruses are the leading cause of acute gastroenteritis in children. It is important to monitor the change of wild type strains after introduction of live attenuated rotavirus vaccine. In 2014, local outbreak of G8 strain (7 to 55%) was unexpectedly occurred in Hokkaido. No significant differences in the clinical characteristics were found between G8 and non-G8 rotavirus infections. According to full genome analysis, these strains were originated from Southeast Asia. Twelve G8 strains (3%, 12/422) were intermittently detected in 2 of 13 cities in Hokkaido between 2015 and 2017. In 2016, local outbreak of equine-like G3 strain (65.6%, 21/32) was firstly occurred in Tomakomai. In 2017, local outbreak of G8 strain was reported from Shizuoka and Tokyo. After rotavirus vaccine introduction in Japan, rare rotavirus strains, such as G8 and equine-like G3, were sporadically detected in Hokkaido. So, it is important to continue rotavirus surveillance at the city level.

研究分野：胃腸炎ウイルス(ロタウイルス、ノロウイルス)

キーワード：ロタウイルス ロタウイルスワクチン ロタウイルス胃腸炎 G8

1. 研究開始当初の背景

(1) ロタウイルス胃腸炎とワクチン

ロタウイルスは小児の急性胃腸炎の代表的なウイルスであり、発展途上国を中心に年間約 20 万人の死亡があると推定されている。わが国では 3~5 月にかけて流行し、5 歳までにほぼすべての子どもが感染する。1~2 日の潜伏期の後、下痢、嘔吐、発熱、腹痛などの症状が数日間続き、1 週間程度で自然軽快する事が多いが、乳幼児では約 40 人に 1 人の割合で重症化する。5 歳未満の急性胃腸炎による入院の 40~50%程度がロタウイルスであり、重症度は他のウイルス性胃腸炎よりも高いとされている (津川毅. 小児看護 36:412-418, 2013)。重症胃腸炎による入院や死亡を予防する目的で開発が進められてきたロタウイルスワクチンの無作為化臨床試験・症例対照研究における有効性は、先進国では約 90%、中進国では約 70%、発展途上国では約 50%であり、わが国でも同等の有効性が期待されている。都道府県別ワクチン接種率 (平成 25 年 4 月) は平均 45%に達しており、ワクチンの有効性・副反応や野生株の遺伝子的変化への影響などのモニタリングが必要とされている。(厚生労働省; ロタウイルスワクチン作業班中間報告書, 2013.)

(2) ロタウイルス遺伝子と分類

ロタウイルスはレオウイルス科に属する、11 分節型の二本鎖 RNA ウイルスで、ヒト以外の哺乳類や鳥類に広く感染する。また、ロタウイルスは A~H 群に分けられ、ヒトに感染するのは A~C 群であるが大部分は A 群であり、通常ロタウイルスとは A 群ロタウイルスを指す。A 群ロタウイルスの分類は、外殻蛋白の中和抗原である VP7 (G 遺伝子型) と VP4 (P 遺伝子型) の組合せにより規定される。ヒトおよび動物ロタウイルスの G 遺伝子型は 27 種類、P 遺伝子型は 35 種類報告されているが、ヒトでは G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8] の 5 種類の組み合わせが大部分を占め、わが国では 95%以上をこの 5 種類で占めている (Santos N. Rev Med Virol 15: 29-56, 2005.)。しかし、分節型遺伝子を持つロタウイルスは重複感染により遺伝子再集合体 (リアソータント) が生じる事もあるため、VP7 と VP4 遺伝子型の決定のみでは、ワクチンの普及に伴う野生株の正確な遺伝学的背景を把握する事が出来ない問題が生じ、2008 年にロタウイルス分類ワーキンググループ (RCWG) が全 11 遺伝子分節の遺伝子型分類法を提唱し、ヒトロタウイルスは上記 G1P[8]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8] の属する Wa 様 (G1/3/4-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1)、G2P[4] の属する DS-1 様 (G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2) の 2 群 (genogroup) で大部分を占め、AU-1 様 (G3-P[9]-I3-R3-C3-M3-A3-N3-T3-E3-H3) が 3 番目の群として稀に存在する事が明らか

となった (Matthijssens J. J Virol 153:1621-1629, 2008.)。わが国では 2011 年にロタウイルスワクチンが認可されたが、2012 年以降、国内の複数の地域から、これまでに報告された事のない genogroup 間 (Wa 様と DS-1 様) の遺伝子再集合体 (リアソータント : G1-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2) の報告が相次ぎ、ワクチンによる野生株の遺伝子型の変化の可能性も示唆されているため、今後もモニタリングが必要とされている (病原体微生物検出情報 35, 63-69, 2014.)

(3) G8 遺伝子型ロタウイルスの局所的流行
2014 年 2 月に北海道苫小牧市においてロタウイルスワクチン接種直後にロタウイルス胃腸炎に罹患し入院した患者便のロタウイルス遺伝子の塩基配列解析により、アフリカの一部の国では主流株となる事もあるが、欧米など先進国では散发例のみで、国内でも 1 例の報告にとどまる G8 遺伝子型が検出された。その後の調査で苫小牧市のロタウイルス胃腸炎患者 (入院・外来) 94 例の糞便検体より、G8 遺伝子型が 40 検体 (42.6%) 検出され局所的流行が確認された。現在までに 2014 年の道内における G8 遺伝子型ロタウイルスは札幌市の検体から 2/33 (6.1%)、浦河町から 11/20 (55.0%)、室蘭市から 3/18 (16.7%) 検出されている (図 1)。



図 1 検体採取した都市の位置関係

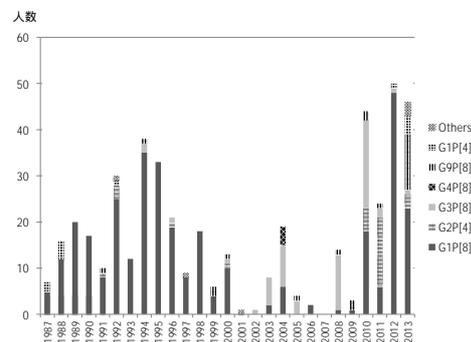


図 2 札幌市でのロタウイルス GP 遺伝子型の変遷

2. 研究の目的

今回の我々の研究目的は以下の3点である。1) 今回の北海道苫小牧市での G8 遺伝子型ロタウイルス胃腸炎の臨床情報と全 11 分節の塩基配列を解析し、疫学的な特徴を明らかにする事、2) 道内の他の地域を含めて過去・2014 年以降におけるロタウイルス胃腸炎の臨床症状・便検体やロタウイルスワクチン接種率について解析する事により、G8 遺伝子型ロタウイルスの安定性などについて検討する事、3) 今後のロタウイルス野生株の遺伝子型の変化やワクチン株の混入などについて臨床情報ともあわせて継続的にモニタリングする事を目的とする。これまでの研究との大きな違いはロタウイルス全 11 分節の塩基配列の解析だけに留まらず、ロタウイルスワクチン歴を含めた個別の臨床情報を同時に詳細に検討できる特色がある。また、最終的に今回の結果は、日本における今後のロタウイルスワクチンの基礎的・臨床的戦略に重要な役割を果たすと考えられる。

3. 研究の方法

当院を含む道内 17 関連病院・5 関連クリニックで発症したロタウイルス胃腸炎患者（入院・外来）の保護者から同意の上で採取された糞便検体と臨床情報を用いて以下の検討を行う。糞便検体よりロタウイルス迅速診断キットにてスクリーニング検査を施行する。次に核酸を抽出し、RT-PCR 法を用いてロタウイルス遺伝子を増幅する。陽性検体については、ダイレクトシークエンス法により GP 遺伝子型（必要に応じて全 11 分節）の塩基配列を決定し検討する。また臨床情報として患者情報、臨床症状、ワクチン歴などの収集を行い、更に北海道におけるロタウイルスワクチン販売量から本研究期間におけるロタウイルスワクチン接種率を推定し、ロタウイルス胃腸炎の疫学的変化、ロタウイルスの遺伝子型変化について詳細に検討する。

関連病院（17 施設）：札幌医科大学、岩見沢市立総合病院、浦河赤十字病院、NTT 東日本札幌病院、小樽協会病院、国立病院機構北海道医療センター、札幌北辰病院、札幌東豊病院、市立釧路総合病院、市立函館病院、砂川市立病院、製鉄記念室蘭病院、滝川市立病院、道立江差病院、苫小牧市立病院、八雲総合病院、留萌市立病院

関連クリニック（5 施設）：なかた小児科、元町こどもクリニック、にひら小児科医院、明日風こどもクリニック、とまこまいこどもクリニック

4. 研究成果

2014 年北海道で稀な G8 遺伝子型ロタウイルスの流行の解析により、G8P[8]は苫小牧市で 50.0%(42/84)、浦河町で 55.0%(11/20)、室蘭市で 17.6%(3/17)、札幌市で 6.9%(2/29)

と検出率に大きな地域差を認め、全 11 遺伝子型は G8-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2 で株間の相同性は 99.6%以上と高く保存されていた。

今回の G8P[8]株（To14-0）は全 11 遺伝子分節を通じて、ベトナム（RVN1149）やタイ（NP-130、KKL-17）より 2014 年に分離された株と 99%以上の非常に高い塩基相同性を示した。また、これらの株の 7 遺伝子分節（VP2-4, VP6, NSP1, NSP3, NSP5）は、2012 年以降に日本やアジアで報告が相次いでいる遺伝子再集合体（DS-1-like G1P[8]）と相同性が高く、他の 4 分節（VP1, VP7, NSP2, NSP4）は日本国内の分離株とは異なり、アジアのウシなど偶蹄類の株との相同性が高かったため、今回の流行株は日本国外で複数回の遺伝子組換えが起こり、最近日本に持ち込まれたと考えられた（表 1）。

	VP7	VP4	VP6	VP1	VP2	VP3	NSP1	NSP2	NSP3	NSP4	NSP5
Human/To14-0	G8	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G8P[8] in this study)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Human/NM/RVN1149/2014/G8P[8]	G8	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G8P[8] in Vietnam)	99.4	99.8	99.8	99.6	99.6	99.8	100	99.9	99.5	99.9	99.5
Human/THANP-130/2014/G8P[8]	G8	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G8P[8] in Thailand)	99.7	99.9	99.9	99.9	99.8	99.9	99.9	99.7	99.8	99.7	99.5
Human/THA/KKL-17/2013/G8P[8]	G8	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G8P[8] in Thailand)	99.5	99.8	91.5	99.9	99.9	99.9	99.9	99.8	99.9	99.7	99.2
Human/THALS-04/2013/G2P[8]	G2	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(DS-1-like G2P[8] in Thailand)	-	99.8	99.5	86.0	99.8	97.4	99.9	99.8	98.6	95.5	99.7
Human/THA/SKT-109/2013/G1P[8]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(DS-1-like G1P[8] in Thailand)	-	99.7	98.7	86.1	99.9	99.8	99.8	88.8	99.8	94.5	99.2
Human/To14-41	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(DS-1-like G1P[8] in this study)	-	98.8	98.3	86.3	99.4	99.4	99.5	85.5	99.6	93.5	98.6
Human/JPN/NT004/2012/G1P[8]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(DS-1-like G1P[8] in Japan)	-	99.0	98.4	86.3	99.7	99.5	99.5	85.6	99.6	94.5	99.2
Human/THANP-M51/2013/G2P[4]	G2	P[4]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G2P[4] in Thailand)	-	-	99.5	86.0	99.1	97.5	99.0	85.4	98.7	95.5	99.7
Human/KOR/CAU15-11/2015/G2P[4]	G2	P[4]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G2P[4] in South Korea)	-	-	99.5	85.9	99.2	97.4	94.0	84.8	98.1	95.3	98.6
Human/MU14-14	G2	P[4]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G2P[4] in this study)	-	-	97.0	85.3	96.9	86.4	95.8	85.5	96.7	95.6	98.3
Human/ITA/PRA57/2009/G10P[14]	G10	P[14]	I2	R2	C2	M2	A11	N2	T6	E2	H3
-	-	-	93.0	98.1	82.3	86.6	-	86.4	-	94.3	-
Caprine/BGL/GO34/1999/G6P[1]	G6	P[1]	I2	R2	C2	M2	A11	N2	T6	E2	H3
-	-	-	94.9	86.3	83.4	86.8	-	86.6	-	96.0	-
Human/COD/IDRC88/2003/G8P[8]	G8	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G8P[8] in Africa)	86.0	98.3	96.3	85.6	97.4	97.0	96.4	85.8	97.1	90.1	97.4
Human/MWI/QEC287/2006/G8P[8]	G8	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G8P[8] in Africa)	85.5	98.3	96.3	85.6	97.8	96.0	96.5	86.9	96.6	89.2	97.6
Human/MWI/QEC289/2006/G8P[8]	G8	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
(G8P[8] in Africa)	85.5	97.5	96.3	85.5	97.8	95.9	96.5	86.9	96.6	89.2	97.6

表 1 ロタウイルス全 11 分節の遺伝子型と今回の流行株（To14-0）に対する塩基相同性

また、G8P[8]と非 G8P[8]の臨床像の比較において、年齢・性別・ワクチン接種率・下痢や嘔吐の頻度・入院率などに有意差を認めず、病原性が増したために G8 遺伝子型が流行したとは考えにくかった（表 2）。

Patient characteristic	Patients infected with rotavirus		p value*
	G8P[8], n = 42	Non-G8P[8], n = 42	
Sex, no.			1.0
M	24	24	
F	18	18	
Median age, y	1.8	2.0	0.50
Vaccinated, no (%)	2 (4.8)	1 (2.4)	0.56
Clinical symptoms, mean ± SD			
Duration of fever, d	1.3 ± 1.2	1.7 ± 1.4	0.13
Duration of diarrhea, d	2.4 ± 1.6	2.5 ± 3.2	0.51
Diarrhea episode in 24 h, maximum no.	3.6 ± 3.2	4.3 ± 4.2	0.69
Duration of vomiting, d	1.4 ± 1.2	1.8 ± 2.9	0.79
Vomiting episodes in 24 h, maximum no.	3.6 ± 3.8	3.7 ± 3.5	0.98
Admitted to hospital, no (%)	18 (42.9%)	16 (38.1%)	0.66

*Categorical data were analyzed by using χ^2 tests; continuous data were analyzed by using Student's *t*-tests or Mann-Whitney *U* tests.

表2 G8P[8]と非G8P[8]の臨床像の比較

G8 遺伝子型ロタウイルスの流行を認めた2014年以降の2015～2017年の3年間でロタウイルス遺伝子型(外来・入院)の解析を行った。G8 遺伝子株の検出率は2015年が2.8%(6/212)、2016年が1.6%(3/193)、2017年は一部の札幌の外来検体のみではあるが陽性率は17.6%(3/17)であった。G8 遺伝子株が検出された都市は、札幌市と滝川市でそれぞれ6株であり、2014年にG8が流行した苫小牧市や浦河町など他の11都市では検出されなかった。

2014年G8 遺伝子株(To14-0)と2015年以降のG8 遺伝子型12株とのVP7の塩基相同性は98.9%以上と高度に保存されていた。また2015年以降のG8 遺伝子型10株(入院)と2014年G8 遺伝子株(To14-0)との全11分節の塩基相同性は一部の例外はあるが、99.5%以上と高度に保存されており、北海道内で2014年以降も同一起源のG8株の断続的検出が明らかとなった。

2016年は全道的にG9株が優位に検出されたが、苫小牧市でのみ日本で優位に検出された事のないウマ様G3株が65.6%(21/32)検出され、流行株の地域差を認めた。

2017年には静岡県の小児科クリニックや、東京都足立区の小児科入院施設において、G8株の流行を認めるなど国内の他の地域への広がりもみせている(Hoque-2018-Vaccine, 宮下-2017-日小感)。また、病原微生物検出情報(IASR)においても、G8株は2007/08～2012/13までは検出されなかったが、2013/14は2株、2014/15は1株、2015/16は9株、2017/18は33株と検出数の増加を認めている。今後も北海道内におけるロタウイルス胃腸炎のGP 遺伝子型(必要に応じて全11遺伝子分節)サーベイランスを継続し、ワクチン導入が流行遺伝子型の変化に与える影響について都市レベルでの検討を行っていく。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

中田修二、津川毅、大野真由美、辰巳正純、小児科外来におけるロタウイルスワクチンの臨床効果、日本小児科学会雑誌、査読有、121巻、2017、pp.1675-1684

Kondo K, Tsugawa T, Ono M, Ohara T, Fujibayashi S, Tahara Y, Kubo N, Nakata S, Higashidate Y, Fujii Y, Katayama K, Yoto Y, Tsutsumi H. Clinical and molecular

characteristics of human rotavirus G8P[8] outbreak strain, Japan, 2014. Emerging Infectious Diseases. 査読有、23巻、2017、pp. 968-972. DOI: 10.3201/eid2306.160038

Tsugawa T, Tsutsumi H. Genomic changes detected after serial passages in cell culture of virulent human G1P[8] rotaviruses. Infection, Genetics and Evolution. 査読有、45巻、2016、pp.6-10. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.08.015

[学会発表](計20件)

津川毅、ロタウイルス胃腸炎とワクチン～当科の最新疫学からみた今後の課題～、函館小児科医学会学術講演会、2018年1月25日、ホテルリソル函館(北海道・函館市)

Ono M, Tsugawa T, Yoto Y, Tsutsumi H. Molecular characterization of rotavirus A isolated from children in 2 cities in Hokkaido, 2010-2016. 第65回日本ウイルス学会、2017年10月24日～26日、大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

津川毅、本庄紗帆、赤根祐介、大野真由美、要藤裕孝、堤裕幸、ロタウイルス胃腸炎入院患者数の経年的・地域的な変動～北海道の小児科入院施設におけるロタウイルスワクチン導入前後の検討～、第49回日本小児感染症学会、2017年10月21日～22日、ANAクラウンプラザホテル金沢(石川県・金沢市)

津川毅、ロタウイルスワクチン～最近の動向～、奈良県小児科医学会学術講演会、2017年9月16日、ホテルリガーレ春日野(奈良県・奈良市)

津川毅、ウイルス性下痢症について、第10回北海道感染対策セミナー、2017年8月19日、道新ホール(北海道・札幌市)

津川毅、ロタウイルスの疫学とワクチンインパクト、JVwebinar、2017年7月14日、Webセミナー

津川毅、大野真由美、堤裕幸、2014、2015年における佐賀・福岡でのロタウイルス GP 遺伝子型の検討、第58回日本臨床ウイルス学会、2017年5月27日～2017年5月28日、長崎大学 良順会館(長崎県・長崎市)

大野真由美、津川毅、近藤謙次、中田修二、辰巳正純、堤裕幸、札幌、苫小牧の外来小児科診療所でのロタウイルス GP 遺伝子型の経年的変動と臨床像について、第58回日本臨床ウイルス学会、2017年5月27日～28日、長崎大学 良順会館(長崎県・長崎市)

Tsugawa T. Recent trend of molecular epidemiology of rotavirus in the vaccine era, globally and locally. 第64回日本ウイルス学会、2016年10月23日～25日、札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）

Ono M, Akane Y, Tsugawa T, Hara M, Araki K, Tsutsumi H. Characterization of human G3P[9] rotavirus strain isolated from a child with diarrhea in Japan, 2015. 第64回日本ウイルス学会、2016年10月23日～25日、札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）

津川毅、ウイルス性下痢症-最近の話題-、第43回日本小児栄養消化器肝臓学会、2016年9月17日～18日、つくば国際会議場（茨城県・つくば市）

津川毅、ロタウイルス胃腸炎とワクチン、旭川小児科医会学術講演会、2016年6月29日、旭川グランドホテル（北海道・旭川市）

Kondo K, Ono M, Tsugawa T, Yoto Y, Tsutsumi H, Fujii Y, Katayama K. Molecular characterization of G8P[8] rotavirus strains in Hokkaido in 2014. 第63回日本ウイルス学会、2015年11月22日～24日、福岡国際会議場（福岡県・福岡市）

中田修二、辰巳正純、津川毅、ロタウイルス胃腸炎の外来受診例におけるワクチン導入前後5年間のG/P血清型の推移、第19回日本ワクチン学会、2015年11月14日～15日、名鉄犬山ホテル（愛知県・犬山市）

中田修二、津川毅、辰巳正純、小児科外来における2005～2015年度のロタウイルス胃腸炎の発生動向：ワクチンは外来受診にも影響するのか、第47回日本小児感染症学会、2015年10月31日～11月1日、ザ・セレクトン福島（福島県・福島市）

大野真由美、近藤謙次、津川毅、堤裕幸、竹林晃、木原美奈子、田原泰夫、ロタウイルスワクチン接種直後に発症したロタウイルス胃腸炎入院例に対する考察、第47回日本小児感染症学会、2015年10月31日～11月1日、ザ・セレクトン福島（福島県・福島市）

津川毅、ロタウイルスワクチン、新しいワクチン戦略（シンポジウム）、第64回日本感染症学会東日本地方会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会、2015年10月21日～23日、ロイトン札幌（北海道・札幌市）

津川毅、ロタウイルスワクチン～これまでとこれから～、新潟ワクチンカンファレンス、2015年8月26日、ANAクラウンプラザホテル新潟（新潟県・新潟市）

近藤謙次、津川毅、堤裕幸、中田修二、平川賢史、北海道胆振・日高地方において流行したロタウイルス G8P[8]の臨床的特徴の検討、第56回日本臨床ウイルス学会、2015年6月13日～14日、岡山大学 Junko Fukutake Hall（岡山県・岡山市）

津川毅、ロタウイルスワクチン、新規ワクチン導入の効果と今後の課題（シンポジウム）、第118回日本小児科学会、2015年4月17日～19日、大阪国際会議場（大阪府・大阪市）

〔図書〕（計4件）

津川毅、東京医学社、ロタウイルス、小児感染症マニュアル、2017、382-388

津川毅、日本医事新報社、ロタウイルスワクチン（Q84, Q85）、まるわかりワクチンQ&A（第2版）、2017、312-316

津川毅、中外医学社、ロタウイルスワクチン、よくわかる予防接種のキホン、2015、233-246

津川毅、日本医事新報社、ロタウイルスワクチン（Q84, Q85）、まるわかりワクチンQ&A、2015、287-291

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津川 毅 (TSUGAWA Takeshi)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：00631863

(2) 研究分担者

近藤 謙次 (KONDO Kenji)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：60718138

(3) 研究分担者

大野 真由美 (ONO Mayumi)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：80749309

(4) 研究分担者

赤根 祐介 (AKANE Yusuke)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：20759112