

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08422

研究課題名(和文)パターン認識受容体ペントラキシン3を分子標的とする川崎病新規治療法の開発

研究課題名(英文) A novel therapy by targeting a key molecules pentraxin 3 involved in Kawasaki Disease

研究代表者

鬼頭 敏幸 (KITOH, TOSHIYUKI)

愛知学院大学・薬学部・教授

研究者番号：50243027

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)：川崎病患者の重症度、ガンマグロブリン療法(IVIG)への反応性、冠動脈後遺症の予測因子確立のため候補物質について比較検討した。PTX3のみ急性期冠動脈病変、IVIG療法不応性、冠動脈後遺症と統計学的有意差があり相関関係が見られた。冠動脈後遺症のPTX3の特異度98.21、感度100の時のカットオフ値は68.85 ng/mlであり、その尤度比は56であった。既存のsLOX-1、MMP-9、Presepsin、NT-proBNPと冠動脈病変との相関関係が見られなかった。ず自然免疫系の過剰な活性化によってもたらされるPTX3の値のみが冠動脈病変と相関関係が見られ診断マーカーとして最も有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

川崎病初期のペントラキシン3 (PTX3) が25.6 ng/ml以上では、IVIG不応例となり、86.05 ng/ml以上では冠動脈瘤形成が必発であり、これ未満の症例では冠動脈瘤の発生がないことを明らかにした。PTX3が急性期冠動脈病変の程度も予測し、川崎病の重症度の層別化に有効であることが確認された。病初期のPTX3の高値は、10日以前の急性期病変の程度にも関連していた。これらの結果を元に、川崎病の発症病態として自然免疫系 PAMPsによる自然免疫の異常な活性化が大きな役割として 関与していると考えられた。川崎病でのNETs成分とPTX3の結合体の特定が、病因解明につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Biomarker candidates were validated to establish a marker to discriminate the severity of Kawasaki disease (KD). The concentration of pentraxin 3, Presepsin, NT-proBNP, sLOX-1, MMP-9 was measured. The power of predictivity was compared by IVIG unresponsiveness or coronary artery sequelae. Plasma PTX3 level was significantly higher in IVIG non-responders than in IVIG responders ( $46 \pm 7.5$  vs.  $17 \pm 1.5$  ng/ml,  $p < 0.001$ ). The higher PTX3 levels he exhibited means an increased presence of coronary artery lesion (CAL) formation compared to cases without CAL ( $85 \pm 8.4$  vs.  $22 \pm 2.2$  ng/ml,  $p < 0.0001$ ). When the cutoff value was set at 68.85 ng/ml of PTX3, specificity 98.21, sensitivity 100, and its likelihood ratio was 56 in coronary artery sequelae. This study clearly showed that serum levels of PTX3, activation marker of the innate immune system. The plasma PTX3 levels could be a useful biomarker in the clinical management of KD, especially for predicting responsiveness to IVIG and CAL formation.

研究分野：自然免疫

キーワード：川崎病 ガンマグロブリン抵抗性 Toxic shock 川崎病 pentraxin 3 冠動脈病変 バイオマーカー  
パターン認識受容体 ショットガンプロテオミクス

## 1. 研究開始当初の背景

川崎病は全身の血管炎疾患で、発熱、結膜炎、不定形発疹、粘膜病変、四肢の硬性浮腫、頸部リンパ節腫脹を伴う全身性の血管炎疾患である。年間 1.2 万名の新患があり、年々増加傾向にある。本来 self-limited で 2~3 週間で収束する疾患であるが、全身の炎症が収束しないと、血管炎のため中型血管である冠動脈の瘤形成などの後遺障害を残すことがある。冠動脈瘤合併例は時として心筋梗塞を起こし死亡しうる重篤な疾患である。

静脈内免疫グロブリン (IVIG) 投与による早期治療が、冠状動脈血管炎の発生および重症度を減少させ、80-90%の患者の臨床症状の迅速な改善と冠状動脈疾患のリスクを減らす。IVIG の最初の用量に应答しない (IVIG 不応性) 患者は、2 回目の用量を受けるが、患者の 5% は再度の治療に不応で冠動脈瘤を残すことがある。早期診断と重症度判定により IVIG 以外のさらなる免疫抑制剤の併用などの的確な治療法の選択が不可欠である。

川崎病の原因は不明である。全身性炎症、血管炎の主体は自然免疫応答であることが知られているが詳細は不明である。自然免疫系の細胞は微生物を構造パターン認識受容体 (pattern recognition receptors : PRRs) で感知する。自然免疫系においては、PRRs により、抗原特異的な認識ではない、病原体に特異的な分子パターンの認識を行っている。好中球、マクロファージなどの担当細胞は微生物を PRRs で感知する。液性のパターン認識受容体 PRRs は、分子構造がそれぞれ異なっているにもかかわらず、基本的な機能である補体活性化、凝集、中和、貪食作用を共通して有しており、この共通機能から抗体の機能的な祖先であるといわれている。自然免疫受容体 PRRs は、それぞれ病原体に特異的な分子パターンの認識をするもので、免疫グロブリンのような抗原特異的な認識をするものではない。

PRRs の 1 つである pentraxin 3 (PTX3) は

1. 自然免疫反応における血中パターン認識受容体であり、CRP、SAP などと同様な急性期反応タンパク質である。

2. CRP が肝臓から分泌される全身性の炎症反応物質であるのに対し、PTX3 は、好中球、単球、樹状細胞、肺上皮細胞、血管内皮細胞等から分泌される局所反応物質である。

3. 細菌・真菌・ウイルスと結合し、中和・抗菌作用、オプソニン作用による抗原提示作用など、生体防御の最前線に関与する。

4. 細胞外マトリックス、血管増生など創傷治癒過程に関与する。

その他、妊娠維持などの多数の機能を有している。

PTX3 は自然免疫反応における血中パターン認識受容体であり急性期反応タンパク質であり、敗血症マーカーとして研究されている。敗血症では血中 PTX3 濃度は健常者の 100 倍以上の高値を示し予後との相関が報告されている。川崎病においても PTX3 が川崎病の未知の病原体に特異的な分子パターンの認識し、川崎病の病勢に応じて発現が著増し、重症度を反映する可能性が考えられる。PTX3 が川崎病患者の重症度、ガンマグロブリン療法 (IVIG) への反応性、冠動脈後遺症の予測因子のためのバイオマーカーになりうるかどうかを、他の因子と比較検討することとした。

## 2. 研究の目的

川崎病患者において、血管炎マーカーである血漿 pentraxin 3 (PTX3)、soluble Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1)、Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) あるいは、血清サイトカイン interleukin -6 (IL-6)、interleukin (IL-18)、その他 N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)、敗血症マーカーの Presepsin (soluble CD14-subtype : sCD24-ST) を川崎病の診断時、IVIG 前、IVIG 後、退院前後で prospective に測定する。これらのうち、どの物質が、最も川崎病における重症度、IVIG 反応性、冠動脈病変 (Coronary artery lesion : CAL) の発症の有無を予測しうるかを比較検討する。結果、バイオマーカーとして最も有益である物質を同定し、さらに、大規模なコホートで有効性を検討する足掛かりとする。

## 3. 研究の方法

施設臨床試験の倫理委員会への提出、承認後、愛知医科大学病院小児科を受診し informed consent を得た完全型川崎病 KD 患者の血漿、血清を用いて、IVIG 投与前の血漿 Pentraxin 3 (PTX3)、Presepsin (sCD24-ST)、NT-proBNP、sLOX-1、血清 MMP-9、IL-6、IL-18 の検査値を測定する。これらの測定値と急性期冠動脈病変、冠動脈後遺症との相関関係について検討する。また、IVIG 療法への不応性、治療抵抗性との相関関係の有無を検討する。それぞれの印しの測定値と川崎病の重症度と相関する解熱・炎症の鎮静化に要した IVIG 投与回数との相関について検討する。相関性の比較検討によりバイオマーカーとして最も有益である物質を同定する。

## 4. 研究成果

登録された 97 例のうち解析した完全型川崎病 KD75 例は、月齢 3 から 114 カ月；中央値 27 カ月、男児 39 例、女児 26 例。3 例に冠動脈の後遺病変が認められた。不全型川崎病 1 例に Kawasaki Disease Shock Syndrome KDSS が見られた。

初期 20 例の検討で sLOX-1、MMP-9、sLOX-1、MMP-9、IL-6、IL-18 については、発症、治療後、回復期の比較で統計学的に有意差が認められなかった。それ以降からは測定はしなかった。

Pentraxin 3 (PTX3)、敗血症マーカーとして知られている Presepsin (sCD24-ST)、川崎病の予後マーカーとして報告されている NT-proBNP の 3 因子で検討した。

以下の通り、PTX3 のみが冠動脈病変との相関関係が見られ、診断マーカーとして最も有用であることが判明した。

- 1) 急性期/後遺冠動脈病変の ROC 曲線における 3 者の AUC はそれぞれ 0.6868/1、0.54/0.67、主に Pentraxin 3 (PTX3)、Presepsin (sCD24-ST)、NT-proBNP で検討を行った。
- 2) PTX3 の急性期病変での特異度 63.0、感度 72.7、カットオフ値を 19.1 とすると尤度比は 1.97。冠動脈後遺症の特異度 98.2、感度 100 であった。カットオフ値 68.9 で尤度比は 56 であった。
- 3) 独立 t 検定における急性期冠動脈病変の PTX3、Presepsin、NT-proBNP の p 値は 0.0062、0.9126、0.9176 であり、冠動脈後遺症の 3 者の p 値は 0.0001 以下、0.3442、0.4388 であった。PTX3 のみ冠動脈病変急性期障害、冠動脈後遺症と統計学的有意差があり相関関係が見られた。
- 4) IVIg 回数に関して PTX3、Presepsin、NT-proBNP の r 値は 0.5398、0.01893、0.05664。PTX3 のみ統計学的相関があった。
- 5) KD 症例の発症時 PTX3 値は  $24.6 \pm 5.7$  であり、有熱非 KD 対照  $11.76 \pm 2.2$  に比較しても有意に増加していた。
- 6) 不全型 TSKD 症例の PTX3 値は 101 と極めて高値であった。

PTX3 高値のみ冠動脈病変、IVIg 療法不応性、疾患を鎮静化するために投与された IVIg 量との間に相関関係が見られ、病勢、治療反応性、後遺障害の有無の診断マーカーとして最も有用であった。

自然免疫系で構造パターン認識受容体 (pattern recognition receptors: PRRs) である PTX3 のみが冠動脈病変との相関関係が見られ、診断マーカーとして最も有用であることが判明した。川崎病では innate immunity の関連があり血中好中球が著増する。innate immunity における好中球は好中球細胞外トラップ neutrophil extracellular traps (NETs) を介して細胞障害を与える。

以前、抗 PTX3 抗体を利用し PTX3 高値の敗血症患者において抗体磁気ビーズによる高感度複合体プロテオミクス解析を実施した。アズロシジン (Azurocidin, AZU1) とミエロペルオキシダーゼ (Myeloperoxidase, MPO) との結合が見いだされた。PTX3 と MPO の直接結合が確認され、さらに興味深いこととして PTX3 は MPO の酵素活性を元進することを見出している。これは PTX3 による MPO との協調的な殺菌メカニズムである可能性が示唆される。

PTX3 の本来の役割からして PTX3 が川崎病の原因病原体を認識している可能性もある。抗 PTX3 抗体を利用し PTX3 高値の川崎病患者において抗体磁気ビーズによる高感度複合体プロテオミクス解析を実施した。凝固第 V 因子、Multimerin-1、Clusterin、collectin-11、Dermcidin、Thrombospondin-1、Thrombospondin-4 等の抗炎症性、生体防御、抗菌に参与するタンパクが同定された (未発表データ)。一方で、上記の因子と PTX3 との結合が炎症反応におけるネガティブフィードバック機構として作用する可能性がある。

川崎病において PTX3 の細胞障害作用も考えられるが、PTX3 の血管炎進展の抑制効果が存在するのではないかと考えられる。好中球自身は PTX3 を分泌し、PTX3 と P-セレクチンとの結合が炎症反応部位への好中球の浸潤を抑制することが知られている。このことから、本機構は炎症反応におけるネガティブフィードバック機構であるといえる。

一方、好中球細胞外トラップ neutrophil extracellular traps (NETs) 構成タンパク質であり、敗血症で見られた PTX3 複合体プロテオミクスでも同定された細胞外ヒストンについても、敗血症における新たな宿主保護機能として報告された。同様の機序で、PTX3 が川崎病における新たな宿主保護機能として役割を果たしているかもしれない。

今回の検討で、川崎病での PTX3 の役割として、今後、炎症の発生、進展、抑制モデルをあてはめ検討していく材料となりうることを証明した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 1件）

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Kitoh T, Ohara T, Muto T, Okumura A, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H, Baba R, Daigo K, Hamakubo T.   | 4. 巻<br>178            |
| 2. 論文標題<br>PENTRAXIN 3 IS THE BEST BIOMARKER OF KAWASAKI DISEASE; PREDICTOR OF IVIG NON-RESPONDER AND CORONARY ARTERY LESION AND SEQUELLAE.   | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pediatrics  | 6. 最初と最後の頁<br>178-178  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-              |
| 1. 著者名<br>Muto Taichiro, Masuda Yu, Numoto Shingo, Kodama Shunsuke, Yamakawa Kiyoshi, Takasu Michihiko, Hayakawa Tomohito, Miyata Kenji, Miyamoto Ryosuke, Akaihata Mitsuko, Iwayama Hideyuki, Kitagawa Yoshiro, Kurahashi Hirokazu, Shimomura Yasuto, Horii Toshinori, Okuda Masumi, Agata Hiroatsu, Okumura Akihisa | 4. 巻<br>6              |
| 2. 論文標題<br>White Blood Cell and Neutrophil Counts and Response to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease  | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Global Pediatric Health   | 6. 最初と最後の頁<br>19884826 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1177/2333794X19884826  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-              |
| 1. 著者名<br>Daigo Kenji, Hamakubo Takao   | 4. 巻<br>2132           |
| 2. 論文標題<br>Expression and Purification of Full-Length and Domain-Fragment Recombinant Pentraxin 3 (PTX3) Proteins from Mammalian and Bacterial Cells  | 5. 発行年<br>2020年        |
| 3. 雑誌名<br>Methods Mol Biol  | 6. 最初と最後の頁<br>65 ~ 74  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/978-1-0716-0430-4_7   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-              |
| 1. 著者名<br>Koizumi Yusuke, Shimizu Kaoru, Shigeta Masayo, Okuno Takafumi, Minamiguchi Hitoshi, Kito Katsuyuki, Hodohara Keiko, Yamagishi Yuka, Andoh Akira, Fujiyama Yoshihide, Mikamo Hiroshige   | 4. 巻<br>17             |
| 2. 論文標題<br>Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients  | 5. 発行年<br>2017年        |
| 3. 雑誌名<br>BMC Infectious Diseases   | 6. 最初と最後の頁<br>27-27    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12879-016-2116-8   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-              |

|  |                          |
|--|--------------------------|
| 1. 著者名<br>Minoia Francesca, Bovis Francesca, Kitoh Toshiyuki, Cron Randy Q., Cuttica Ruben, Minoia Francesca, Mulaosmanovic Velma, Nichols Kim E., Imashuku Shinsaku,  | 4. 巻<br>189              |
| 2. 論文標題<br>Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome | 5. 発行年<br>2017年          |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Pediatrics  | 6. 最初と最後の頁<br>72 ~ 78.e3 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jpeds.2017.06.005  | 査読の有無<br>有               |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>鬼頭敏幸                            | 4. 巻<br>74            |
| 2. 論文標題<br>冠動脈病変マーカー (PTX3, s LOX-1, MMP) | 5. 発行年<br>2016年       |
| 3. 雑誌名<br>日本臨牀増刊号                         | 6. 最初と最後の頁<br>513-517 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし            | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難    | 国際共著<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ravelli A, Minoia F, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner H, Martini A, Ruperto N, Cron RQ                   | 4. 巻<br>75            |
| 2. 論文標題<br>Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. | 5. 発行年<br>2016年       |
| 3. 雑誌名<br>Ann Rheum Dis.   | 6. 最初と最後の頁<br>781-789 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1136/annrheumdis-2015-208982  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する          |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ravelli A, Minoia F, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell D, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner H, Martini A, Ruperto N, Cron RQ. | 4. 巻<br>2             |
| 2. 論文標題<br>Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.   | 5. 発行年<br>2016年       |
| 3. 雑誌名<br>RMD Open.  | 6. 最初と最後の頁<br>e000161 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1136/rmdopen-2015-000161  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>該当する          |

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 5件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大原毅士, 鬼頭敏幸, 武藤太一郎, 奥村彰久, 小泉祐介, 山岸由佳, 三鴨廣繁, 馬場礼三, 太期健二, 浜窪隆雄 |
| 2. 発表標題<br>川崎病の検査値としてのPTX3、Presepsin、NT-proBNPの有用性について                 |
| 3. 学会等名<br>日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2018                          |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Toshiyuki Kitoh, Reizo Baba, Yoshiro Kitagawa, Taichiro Muto, Akihisa Okumura, Noriaki Kume, Takao Hamakubo                           |
| 2. 発表標題<br>Increased levels of plasma pentraxin 3 predict IVIG resistance and coronary artery lesion formation in patients with Kawasaki disease |
| 3. 学会等名<br>EAP 2017 Congress and Master Course (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Toshiyuki Kitoh, Yoshiro Kitagawa, Reizo Baba, Atsushi Kaneko, Tomohito Hayakawa, Taichiro Muto, Akihisa Okumura, Kenta Murotani, Noriaki Kume and Takao Hamakubo |
| 2. 発表標題<br>Increased levels of plasma pentraxin 3 predict IVIG resistance and coronary artery lesion formation in patients with Kawasaki disease                             |
| 3. 学会等名<br>the 18th International Vasculitis and ANCA Workshop (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Sergio Davi, Francesca Minoia, AnnaCarin Horne, Toshiyuki Kitoh, Raju Khubchandani, Norman T Ilowite, Jan-Inge Henter, Alexei A Grom, Fabrizio De Benedett, Alberto Martini, Nicolino Ruperto, Randy Q Cron, Angelo Ravelli |
| 2. 発表標題<br>CHANGE IN EXPERT CONSENSUS BASED ON AVAILABILITY OF ADDITIONAL LABORATORY DATA OVER THE COURSE OF MAS:  |
| 3. 学会等名<br>23rd European Paediatric Rheumatology Congress (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2016年  |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

|  |   |                                      |
|--|---|--------------------------------------|
| 産業財産権の名称<br>アスパラギン合成酵素に特異的に認識するモノクローナル抗体 | 発明者<br>浜窪隆雄, 望月康弘,<br>岩成宏子, 新井 修,<br>鬼頭敏幸, 鶴澤正仁 | 権利者<br>東京大学, 特殊<br>免疫研究所, 愛<br>知医科大学 |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、第6194528号              | 出願年<br>2016年                                    | 国内・外国の別<br>外国                        |

|                                |   |   |
|--------------------------------|---|---|
| 産業財産権の名称<br>全身性炎症反応症候群の治療又は予防剤 | 発明者<br>浜窪隆雄, 津本浩平,<br>太期健司, 井上健司,<br>山口尚敬, 水内素晶 | 権利者<br>東京大学, 順天<br>堂, ベルセウス<br>プロテオミクス, |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、第6236633号    | 出願年<br>2016年                                    | 国内・外国の別<br>国内                           |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

|   |
|---|
| <p>Web 研究室紹介</p> <p>愛知学院大学薬学部 疾患病態学講座<br/> <a href="http://www.phar.agu.ac.jp/lab/pediatrics/index.html">http://www.phar.agu.ac.jp/lab/pediatrics/index.html</a></p> <p>日本医科大学先端医学研究所タンパク質間相互作用学講座<br/> <a href="https://www.nms.ac.jp/ig/bumon/protein.html">https://www.nms.ac.jp/ig/bumon/protein.html</a></p> |
|---|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)              | 備考 |
|-------|---|------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 北川 好郎<br><br>(Kitagawa Yoshiro)<br><br>(00440719) | 愛知医科大学・医学部・助教<br><br><br>(33920)   |    |
| 研究分担者 | 三鴨 廣繁<br><br>(Mikamo Hiroshige)<br><br>(00262775) | 愛知医科大学・医学部・教授<br><br><br>(33920)   |    |
| 研究分担者 | 馬場 礼三<br><br>(Baba Reizo)<br><br>(90287029)       | 中部大学・生命健康科学部・教授<br><br><br>(33910) |    |

## 6. 研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>(研究者番号)                                   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                    | 備考 |
|-------------------|---|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 武藤 太一郎<br><br>(Muto Taichiro)<br><br>(80613695) | 愛知医科大学・医学部・講師<br><br><br><br>(33920)     |    |
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 太期 健二<br><br>(Daigo Kenji)<br><br>(20466866)    | 日本医科大学・先端医学研究所・助教<br><br><br><br>(32666) |    |