

令和 2 年 7 月 13 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09454

研究課題名(和文) 心筋由来血清マイクロRNAと心エコー血行動態指標の併用による心不全発症リスク管理

研究課題名(英文) Risk stratification in heart failure patients using serum microRNA and echocardiography

研究代表者

加藤 倫子 (Kato, Tomoko S.)

順天堂大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：30450886

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)：全世界的に心不全患者は増加しており、心血管病患者に対し無症候生の段階で将来の心不全発症を予測するリスク層別化手法の確立が期待されている。

申請者らは、心臓手術時に摘出した心筋組織を用い mRNA 発現と末梢血バイオマーカー解析を行った。潜在性心不全患者の検出には心エコーによるストレイン解析を用い、左室駆出率が正常であっても心予備能の低下が疑われる患者に注目し、繊維化や Ca<sup>2+</sup> 蛋白と関連する3種の候補 miRNA の変動を確認することに成功した。また生体弁置換患者においては病理学的な炎症の存在と異種移植片拒絶の結果である可能性を見いだすことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者において miRNA が病勢を反映する有用なバイオマーカーとして注目されているが、心機能が正常な患者において心筋予備能と照らした研究は未だない。また、心筋組織の病理解析や蛋白発現と比較した報告はない。我々は、はじめて 潜在性心予備能低下患者において、心筋線維化や Ca 調節蛋白に關与する可能性のある miRNA の変動を確認することに成功した。副次的な検討として、生体弁手術後の患者の心筋炎症が免疫反応であることも見いだした。我々の研究は、心不全の病因解明や、新たな薬物治療ターゲットの同定を可能とする成果と考える。

研究成果の概要(英文)：The number of patients with heart failure has been increasing worldwide. Establishment of a risk stratification model to predict heart failure development for asymptomatic patients with cardiovascular diseases is highly expected. We analyzed mRNA expression of myocardium and serum biomarker in patients undergoing cardiac surgery. Echocardiography-derived strain analysis was used to detect asymptomatic patients with impaired myocardial functional reserve. We successfully detected 3 types of microRNA associated with fibrosis and Ca<sup>2+</sup> handling protein. Besides, using the myocardium obtained from patients undergoing bioprosthetic valve replacement, we found the a residual immunogeneity revealed by a-Gal positivity in the valves which may cause pathological inflammation and the result of xenograft rejection. Our findings may be useful to elucidate the mechanism of heart failure development in asymptomatic patients and the role of miRNAs as heart failure biomarkers.

研究分野：医歯薬学

キーワード：循環器内科学 心不全 バイオマーカー 画像診断 マイクロRNA 心筋病理 リスク層別化

## 1. 研究開始当初の背景

心不全の有病率は世界的に増加している。本邦では心不全による死亡は年間 7 万例(2011)を記録し、その患者数は高齢化や生活習慣病など心疾患リスク罹患患者数の動向からも、2030 年には 130 万人を超えると推計されている(国立社会保障・人口問題研究所 2006)。

しかし、心疾患を有す全ての患者が心機能低下を来し致死的な心不全に至る訳ではなく、外来通院可能なレベルの患者で、非侵襲的に早期に血行動態の異常を評価することができるツール『心不全発症リスク』層別化が、予防医学や医療経済的な観点からも重要と考えられる。

我々は、血清バイオマーカー診断と画像診断による心臓予備能の評価を組み合わせた『心不全発症リスク層別化モデル』の作成を試みることにし、本課題を遂行した。

まず、既存の血清学的な心不全のモニタリングツールとしては、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP: brain natriuretic peptide)などのバイオマーカーの測定が広く行われている。しかし、BNP 値は測定時の時点での心不全の重症度を反映するが、不顕性・潜在性・無症候性であり心機能が保たれている状態の患者では上昇を認めない。申請者らは、一般的生化学検査項目に含まれる血清アルブミン値や線維化・炎症を反映する ST2, Galectin-3 と心不全患者の病勢を報告したが、いずれも採血時点での病勢の反映に留まる(Circ Heart Fail. 2013; 6:785-91. J Heart Lung Transplant. 2012; 31:37-45, Circ Heart Fail. 2011;4:546-53.)。

そこで、我々は、microRNA(miRNA)に注目した。miRNA は遺伝子発現を調節する重要な因子で、標的とする mRNA に部分相補的に結合し蛋白合成を抑制し細胞恒常性を維持する重要な役目を果たす。心筋特異的な miR-208a/b、miR-499 はミオシン遺伝子のイントロンに存在し心不全や心肥大に関与する遺伝子発現を制御する(J Clin Invest 2007, Science 2007)。内皮細胞に多く発現する miR-126 は心不全患者で上昇し(Circ J 2011)、miR-423-5p/miR-22らの BNP 上昇と相関するとされる(Eur J Heart Fail.2012)。また心不全患者での miRNA を含む細胞外非コード RNA が診断有用性の報告もある(Circ J 2011)。しかし、これら miRNA についても、全て心不全に陥った患者においての報告であり、心機能が保たれている患者での予後予測についての研究は未だない。更には、疾患特異的に上昇している miRNA がどの遺伝子や mRNA を制御しているのかはまだ不明な点もある。かつて申請者らは、拡張型心筋症および肥大型心筋症、高血圧性肥大型心における心筋細胞内  $Ca^{2+}$ 調整関連タンパクの mRNA 発現異常が心筋収縮・弛緩予備能と病勢の進行についての研究を遂行し、心臓移植後拒絶反応において心筋細胞内  $Ca^{2+}$ 調整関連タンパクの異常が予測因子となることを報告した(International Heart Journal 2010)。この観点から、 $Ca^{2+}$ 調整関連タンパクの組織発現と miRNA との関連を検討することとした。

また、画像診断、非侵襲的な血行動態評価ツールとして、心臓超音波検査は繰り返し施行でき結果もすぐに入手が可能なため汎用されており、近年ではストレーン解析による定量評価は過去に蓄積された既存のデータにおいても算出できるようになった。心エコーによる血行動態パラメーターの非侵襲的な評価は、無症候生的心疾患患者における心予備能の評価に有用である可能性を検討した。これらの組み合わせにより、心不全発症予測モデルの構築が期待出来る。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、心臓手術時に採取した心筋組織(左心耳や心室中隔組織)・心筋生検で得られた組織と保存血清を活用し、以下(1)～(3)のとおり遂行することである。

(1)心不全の病態を反映する血清バイオマーカーを探索する。特に心筋障害の指標として有力なバイオマーカー候補である miRNA の同定と、標的遺伝子の探索を行う。心臓外科手術を行った患者を対象とする研究であるため、うち生体弁置換術を行った患者から採取した組織については炎症細胞の有無、免疫反応についての探索も併せて行う。

(2)右心カテテル検査により求められた血行動態指標と心エコー指標を対比し、心エコー指標がいかに心筋予備能を反映するか、将来の心不全発症リスクを予測しうるかを検討する。

(3)バイオマーカーと心エコー画像診断を組み合わせ、心不全発症リスク層別化モデルを作成する。

## 3. 研究の方法

申請者ら施設および協力施設で採取した心筋組織約 800 例のうち、臨床情報および画像情報との比較が可能な 425 例を対象に遺伝子発現や病理像の定量化を開始した。しかしながら、左心耳検体での解析結果が不安定であり、心筋組織が過小であるためと考え、左室心筋の採取の行われた症例を対象に解析を進めた。

病理組織の定量解析は、image-analysis software (WinROOF®)を使用した。

血清検査においては、ST-2、Galectin-3、MMP などの細胞外基質、Osteopontin の測定を行った。検体採取時から 72 時間以内に心臓カテテル検査を施行し、左室拡張末期圧(EDP)、肺動脈楔入圧、平均肺動脈圧、右房圧との比較が可能であった症例は 21 例であった。

心エコーによる定量的心機能評価には、検体採取時から 14 日以内に取得しデータを DICOM 画像として使用しトムテック汎用画像解析システム (TomTec Imaging Systems 社) にて解析を行った。不顕性・潜在性・無症候性心不全の指標としては Global longitudinal strain (GLS) 値を用いた。左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) が正常範囲内 (>55%) かつ GLS > -12% (絶対値 < 12%) の群を Group S (subclinical heart failure)、LVEF < 45% の群を Group HF とした。左室駆出率 > 55% かつ GLS < -15% で、心エコーにて局所壁運動異常なしとされた群を Group C (コントロール群) とした。

冷凍保存した心筋細胞標本を用い、1 アドレナリン受容体、2 アドレナリン受容体、SERCA2a, phospholamban, ryanodine 受容体 mRNA 発現量を RT-PCR 法にて測定した。また、同じ心筋生検標本を用い、心筋線維化および炎症との関連が同定され miRNA (miRNA-1, miRNA-21, miRNA-23a, miRNA-125a, miRNA-133b, miRNA-135b, miRNA-208, miRNA-210, miRNA-514, miRNA-548b, miRNA-562, miRNA-624) を定量的 RT-PCR 法により評価した。

生体弁を用いた心臓外科手術を行った患者に対しては、免疫組織染色を行うためブタ心臓弁、ブタ生体弁、ウシ生体弁 (処理済) の組織を切除し、通常 HE 染色、マッソントリクローム染色に加え、-Gal 抗体による免疫組織染色を行った。併せて、線維化マーカー (MMP2, MMP9, TIMP2)、炎症性マーカー (CD3, CD4, CD20, CD68) による免疫組織染色を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 潜在性・無症候性の心機能低下に関与する miRNA の探索:

保存検体は劣化により解析不能であったデータが多く、また左心耳においては心筋成分が少なく十分な解析が困難な検体が多かったことから、心室心筋組織を採取した患者を中心に臨床情報及び病理適量解析と末梢血バイオマーカー解析の比較は Group S, Group HF, Group C 各 15 例にて行った。

各グループ間で、血清 BNP は Group HF で最も高く、Group S においてもコントロール群と比し上昇を認めた。MMP-9 も同様に Group HF で最も高く、Group S においてもコントロール群と比し上昇を認めた。一方、Osteopontin 値は Group H と Group S での差は認めなかった。

心筋標本の病理解析の結果、線維化および Ca<sup>2+</sup>調節タンパク mRNA の発現量に両グループ間で有意差 (P < 0.05) を認めた。また、各群で有意な差を認める 3 種類の miRNA を同定した。特に miRNA24-2 は、心筋圧負荷との関連が指摘されている。今回の申請者らは初めて miRNA24-2 心筋組織における線維化 (% fibrosis area) ならびに Ca<sup>2+</sup>調節蛋白の発現低下との関連、miRNA24-2 レベルが心エコーにおける GLS と相関することについて見いだした。

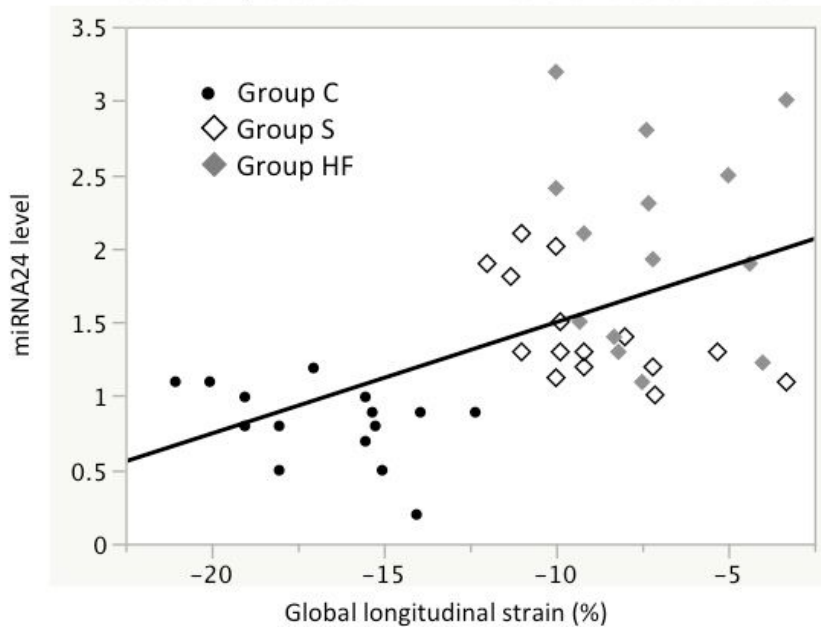
Table 1. Clinical characteristics, echocardiographic parameters, and related biomarkers

	Group S	Group HF	Group C
Age (years)	61.5 ± 10.4	66.6 ± 10.9	65.2 ± 9.9
Male (%)	73.3	66.6	66.6
Echocardiography			
LVEF (%)	58.2 ± 11.9*	38.2 ± 11.9**	66.9 ± 12.6
GLS (%)	-9.9 ± 2.3*	-7.0 ± 2.3**	-16.6 ± 2.5
E/E'	13.2 ± 3.3*	16.4 ± 3.2**	9.4 ± 3.9
Serum biomarker			
BNP (pg/mL)	92.6 ± 48.2*	191.4 ± 95.7**	32.2 ± 23.4
MMP9 (ng/mL)	230 ± 321*	390 ± 212**	61.2 ± 32.9
Osteopontin (ng/mL)	210 ± 183 (n=9)	224 ± 190 (n=4)	78.0 ± 22.3 (n=5)
miRNA125a	0.82 ± 0.24*	0.62 ± 0.74**	1.12 ± 0.43
miRNA24-2	1.44 ± 0.35*	2.04 ± 0.66**	0.83 ± 0.27
miRNA423-5p	1.52 ± 0.24* (n=9)	2.90 ± 0.33 (n=7) **	1.0 ± 0.51 (n=6)
Myocardial expression and histology			
MMP9 / GAPDH	0.67 ± 0.21*	0.89 ± 0.21**	0.42 ± 0.21
SERCA2/GAPDH	0.58 ± 0.24*	0.35 ± 0.29**	0.72 ± 0.21
% area of fibrosis (%)	12 ± 7	19 ± 11**	9 ± 3

\* p < 0.05 vs. Group HF    \*\* p < 0.05 vs. Group C



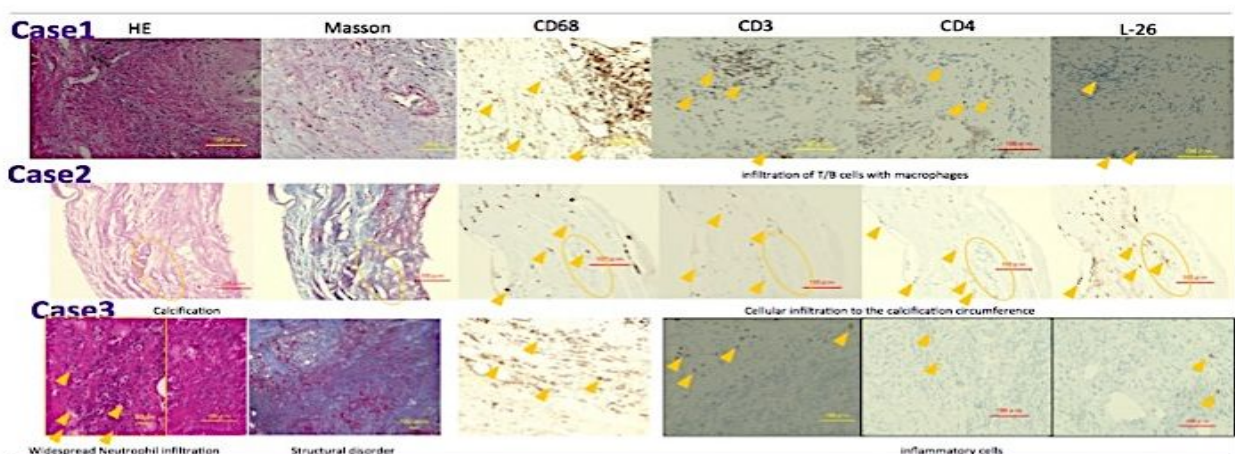
Relationship between miRNA24 level and echo-derived



(2) 生体弁置換後の組織炎症反応と心機能に関する病理学的検討：

対象患者が心臓手術後であることから、生体弁置換術後の患者を対象に組織染色において異種免疫反応を含めた炎症所見の検討を行った。これは、弁置換手術が必要な症例ではバイオプロテーゼ心臓弁（BHV）が高齢の患者や抗凝固療法の不適格な患者に広く使用されているが、BHV を使用した弁置換後の術後非常に早い段階で予期しない弁の機能不全を発症する可能性があるためである。これは、仮説として、BHV はブタまたはウシの心臓の組織で作られているため、異種免疫反応が関連している可能性を考えたからである。なお、同種移植（ホモグラフト）患者ではそのような反応は見られないとされる。我々は、炎症細胞と  $\alpha$ -Gal（ガラクトース-1,3-ガラクターゼ）の免疫組織学的分析（i）製造業者から提供された未使用のブタおよびウシ BHV（グルタルアルデヒド固定）（各  $n = 1$ ）（ii）2 回目の弁置換手術時に取得された変性 BHV（ $n = 5$ ）と弁周囲心筋組織、（iii）変性同種移植片 2 回目の弁膜手術時（ $n = 2$ ）の弁周囲組織。未処理のブタ心臓弁組織を  $\alpha$ -Gal の陽性対照として使用し検討した。グルタルアルデヒド固定による異種抗原性の排除にもかかわらず、未使用の固定 BHV は依然として GAL 抗原に陽性を示し、弁機能障害のために取り出された使用済みの BHV 周囲心筋組織では、CD68 陽性マクロファージや CD3 陽性 T 細胞などの炎症性細胞が認められた。また、同種移植片患者では石灰化のみを示し炎症細胞やリンパ球は認められなかった。本病理学的検討から、BHV は、異種免疫性がないと考えられてきたが、未使用の弁にも見られる  $\alpha$ -Gal 陽性により生体弁置換術後にはヒト免疫の異種免疫反応を引き起こす可能性が示唆された。対象患者にて測定した血清 miRNA ならびに血清バイオマーカーは、いずれの患者も心機能が LVEF > 60% と保たれていたことから上昇や低下は明らかに出来なかった。

inflammatory marker of the myocardium in patients undergoing valvular surgery



Case1: Bioprosthetic valve with early degeneration → Immune mediated cell proliferation  
 Case2: Homograft valve deteriorated over years → Degeneration and inflammatory response  
 Case3: Native valve with infectious endocarditis → State of inflammation

心不全患者において miRNA が病勢を反映する有用なバイオマーカーとして注目されているが、心筋組織病理解析結果と照らした報告はいまだ少ない。我々は本課題により、はじめて心機能が正常範囲内の無症候性・潜在性心予備能低下患者において、心筋線維化やCa調節蛋白に關与する可能性のある miRNA の変動を確認することに成功した。また、副次的な検討として、生体弁を用いた心臓手術後の患者における心機能低下や弁の劣化が異種移植片拒絶の結果である可能性を見いだすことに成功した。

今後、当該 miRNA が標的とする mRNA をさらに探索し、標的 mRNA との關連ならびに血清および画像診断を組み合わせたリスク層別化モデルの作成を行う予定である。心不全の病因解明や、新たな薬物治療ターゲットの同定を可能とする成果と考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kato Tomoko S, Ikeda Naoko, Maurer Mathew S., Ando Yukio, Tanno Kaoru	4. 巻 83
2. 論文標題 Transthyretin Stabilizer Is Associated With Expanding Apical Sparing Area and Improving Global Cardiac Function in a Patient With Wild-Type Cardiac Amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 690 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0612	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Sawada Naoko, Daimon Masao, Kawata Takayuki, Nakao Tomoko, Kimura Koichi, Nakanishi Koki, Kurano Makoto, Hirokawa Megumi, Xu Boqing, Yamanaka Yuko, Kato Tomoko S., Watanabe Masafumi, Yatomi Yutaka, Komuro Issei	4. 巻 9
2. 論文標題 The Significance of the Effect of Visceral Adiposity on Left Ventricular Diastolic Function in the General Population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37137-x	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Kato Tomoko S., Daimon Masao, Satoh Toru	4. 巻 21
2. 論文標題 Use of Cardiac Imaging to Evaluate Cardiac Function and Pulmonary Hemodynamics in Patients with Heart Failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Cardiology Reports	6. 最初と最後の頁 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11886-019-1138-4	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Kawata T, Daimon M, Kimura K, Nakao T, Lee SL, Hirokawa M, Kato TS, Watanabe M, Yatomi Y, Komuro I	4. 巻 70
2. 論文標題 Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 316-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.02.007	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Schulze-Spate U, Mizani I, Salaverry KR, Chang J, Wu C, Jones M, Kennel PJ, Brunjes DL, Choo TH, Kato TS, Mancini D, Grbic J, Schulze PC.	4. 巻 4
2. 論文標題 Periodontitis and bone metabolism in patients with advanced heart failure and after heart transplantation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 169-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12126.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Kawata T, Daimon M, Lee SL, Kimura K, Sawada N, Chiang SJ, Mahara K, Okubo T, Nakao T, Hirokawa M, Xu B, Kato TS, Watanabe M, Yatomi Y, Komuro I.	4. 巻 81
2. 論文標題 Reconsideration of Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure in an East Asian Population - Comparative Simultaneous Ultrasound-Catheterization Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 346-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-16-0916	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Endo D, Kato TS, Iwamura T, Oishi A, Yokoyama Y, Kuwaki K, Inaba H, Amano A.	4. 巻 32
2. 論文標題 The impact of surgical left atrial appendage amputation/ligation on stroke prevention in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 726-734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-016-0915-x.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Shibata K, Kato TS
2. 発表標題 Multiple Micro-Neo-Vessels Detected by Optical Coherence Tomography Can Predict Progression of Cardiac Allograft Vasculopathy in a 15-Year Post Transplant Recipient
3. 学会等名 International Society for Heart and Lung Transplantation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田 尚子, 加藤 倫子, 古屋 貴宏, 佐藤 千聡, 若林 公平, 丹野 郁
2. 発表標題 タフアミジス投与および心房細動治療により、相対的心尖部壁運動温存領域の拡大を認めた心アミロイドーシスの一例
3. 学会等名 第66回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田 尚子, 加藤 倫子, 古屋 貴宏, 佐藤 千聡, 若林 公平, 丹野 郁
2. 発表標題 大動脈弁置換術後の呼吸苦原因精査に運動負荷エコー検査が有用であったSLEの1例 膠原病合併運動誘発性肺高血圧症の検討
3. 学会等名 第66回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田 尚子, 加藤 倫子, 丹野 郁
2. 発表標題 後期・超高齢者の心房細動治療 - 80歳以上の高齢者に対する心房細動治療が左室拡張機能改善に与える影響
3. 学会等名 第66回 日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石渡 惇平, 川田 貴之, 大門 雅夫, 木村 公一, 中尾 倫子, 廣川 愛美, 澤田 直子, 徐 博卿, 桐山 皓行, Munkhtuul Purevsuren, 網谷 英介, 波多野 将, 加藤 倫子, 渡辺 昌文, 小室 一成
2. 発表標題 非虚血性拡張型心筋症の左室の逆リモデリングと関連する臨床的因子
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年



1 . 発表者名 Kato TS
2 . 発表標題 Heart Failure and Transplant Medicine, Discussant
3 . 学会等名 ISHLT 39th Annual Meeting and Scientific Sessions ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kato TS
2 . 発表標題 Basic Science and Translational Research, Poster Discussant
3 . 学会等名 ISHLT 38th Annual Meeting and Scientific Sessions ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kato TS
2 . 発表標題 The role of echocardiography in the management of patients undergoing ventricular assist device implantation and/or transplantation.
3 . 学会等名 International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions 2016, . 21st World Congress on Heart Disease ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Kattel K, Kato TS, Ichihara R, Miyazaki S, Kasai T, Diada H.
2 . 発表標題 Left ventricular and atrial strain can predict development of arrhythmias in patients with Non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy.
3 . 学会等名 88th Science Sessions, American Heart Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

1. 発表者名 Kuroda K, Kato TS, Kuwaki K, Uto K, Yoshizawa S, Moriyama R, Inaba H, Yamamoto T, Dohi S, Shimada A, Nishikawa T, Amano A
2. 発表標題 Early degeneration of bioprosthetic valve can reflect immune-mediated Inflammatory reaction? - Investigation from pathological point of view-
3. 学会等名 心筋生検研究会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	黒田 揮志夫 (Kuroda Kishio)  (10772808)	順天堂大学・医学部・助手  (32620)	
研究分担者	吉澤 佐恵子 (Yoshizawa Saeko)  (40581707)	東京女子医科大学・医学部・助教  (32653)	
研究分担者	天野 篤 (Atsushi Amano)  (70338440)	順天堂大学・医学部・教授  (32620)	
研究分担者	宇都 健太 (Uto Kenta)  (80318071)	東京女子医科大学・医学部・助教  (32653)	
連携研究者	横田 充弘 (Yokota Mitsuhiro)  (50201851)	愛知学院大学・歯学部ゲノム情報応用診断学・客員教授  (33902)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	市原 佐保子  (Ichihara Sahoko)  (20378326)	自治医科大学・環境予防医学・教授    (32202)	