

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08971

研究課題名(和文)心肝連関因子としての鉄代謝異常関連分子の意義解明とその測定 of 臨床検査医学的応用

研究課題名(英文)Elucidation of the significance of iron metabolism disorder-related molecules as cardioliver-related factors and clinical application of its measurement

研究代表者

藤井 聡 (Fujii, Satoshi)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：90291228

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心血管イベントのない対象で血中高感度心筋トロポニンI (hs-cTnI)を測定し、メタボリックシンドローム(MetS)との関連性を検討した。MetSはhs-cTnIが高値で、腹囲、血圧、脂質、糖代謝いずれかの異常を呈する対象はhs-cTnI濃度が高い。長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA)は細胞外小胞(EV)に内包され血中を循環する。EV内RNA変化はliquid biopsyとして期待される。血清EV中lncRNA HULCの体液診断における有用性を報告した。非トランスフェリン結合鉄NTBIの鉄体内動態指標としての有用性には限界があり不安定性血清鉄(LPI)測定法を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

hs-cTnI測定は心血管イベントの既往、心電図でST-T異常、頻発性不整脈のないMetSにおいて潜在的心筋障害を検出し、健康維持を図るためのツールとして有用な可能性がある。EVに内包されるlncRNAの診断マーカーとしての機能を明らかにした。EV内lncRNA発現の変化は体液診断のツールとして期待される。強毒性NTBIであるLPI量は肝臓や心臓の鉄過剰の指標となりえる。また、過剰鉄を体外へ排出する薬剤である鉄キレート剤の評価に有用と期待される。自動計測装置を用いて大量検体を迅速に測定する方法は臨床検査の発展に役立つことが期待され、強毒性NTBIのLPIの効率的測定法の発展が望まれる。

研究成果の概要(英文)：In subjects without overt cardiovascular event history high-sensitive cardiac troponin I (hs-cTnI) was measured. Metabolic syndrome (MetS) subjects exhibited higher values compared with non-MetS subjects. Hs-cTnI may detect silent myocardial injury in high-risk asymptomatic subjects. Long non-coding RNA (lncRNA) is encapsulated in extracellular vesicles (EV) and circulates in blood. Serum EV encapsulated lncRNA HULC was high in patients with certain tumors and may serve for liquid biopsy. Highly-toxic non-transferin-bound iron (NTBI) is called labile plasma iron (LPI). LPI has redox activity and produces reactive oxygen species contributing to liver and heart injury. The role of NTBI as a biomarker of iron metabolism proved limited. Method to evaluate serum LPI was developed. LPI may indicate iron overload in liver and heart. Automated measuring system may be useful in hospital medical laboratory setting.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：臨床検査医学 NAFLD 動脈硬化症 鉄代謝 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

- (1) 肝疾患と心血管疾患を鉄代謝の観点から「心肝連関」として有機的にとらえる
非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) の罹患率は成人の 29.7% と高く、その約 3 割は肝硬変や肝細胞癌へ進展する。NAFLD が存在すると心血管イベント発症率は 4 倍に上昇する。NAFLD の進展に關与する酸化ストレスは、動脈硬化も進行させる。鉄過剰症は原病の状態と独立し、それだけで臓器障害から予後悪化をきたし、死因の大部分は肝臓と心臓の障害である。我々は NAFLD と動脈硬化性疾患の危険因子が鉄代謝異常という共通するプラットフォームを持つことに着目した。肝疾患と心血管疾患を鉄代謝の観点から「心肝連関」として有機的にとらえ、心肝連関の進展を担う鉄代謝異常関連分子を、生化学自動分析装置でリアルタイムに評価する迅速検査法を用いて解析し、臨床検査医学に応用した報告はない。
- (2) 鉄代謝異常は NAFLD および動脈硬化性心血管疾患に共通する病態である
非アルコール性脂肪性肝疾患の発症と進展に酸化ストレスが關与する。過剰な鉄はフリー鉄となり活性酸素種産生を亢進させることで肝障害や肝線維化を惹起する。動脈硬化巣にも過剰な鉄の沈着が磁気共鳴画像で認められることが報告されている。鉄による酸化ストレスは LDL コレステロールの酸化や炎症反応を介して動脈硬化の進展を促進する。肝臓で鉄代謝を制御するマイクロ RNA (miR)-122 は冠動脈硬化症患者の循環血液中でも増加していることも、両疾患の病態の強い関連を示す。
- (3) 社会実装可能な新しい鉄の体内動態の迅速評価指標の開発
血清フェリチン、血清鉄、%トランスフェリン飽和度などが評価指標として従来測定されてきた。頻回に測定できない項目もあり迅速に情報を得られない限界がある。我々は新しい鉄代謝指標の探索を行い、生化学自動分析装置と自動血球分析装置を用いて、鉄代謝をリアルタイムに近時的に評価する迅速検査法を探索し、非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin-bound iron, NTBI) の有用性を確立してきている。NTBI はトランスフェリンに結合していない鉄の総称で血清中フリー鉄を表すと考えられる。NTBI は非ヘム鉄のうち血清中に存在する鉄の一種で鉄過剰症ではレドックス活性を持ち活性酸素種 ROS を産生する毒性の強い NTBI が出現する。NTBI は、NAFLD で血液中に増加し過剰な鉄の運び屋 (心臓・血管・肝臓の鉄過剰を介在するもの) として機能している可能性がある。

2. 研究の目的

動脈硬化疾患予防の観点から肝脂肪と動脈硬化性疾患との関連を明らかにすることの意義は大きい。肥満、インスリン抵抗性を背景とした非アルコール性脂肪性肝疾患は本邦健康診断受診者に高率にみられ、心血管イベントにより生命予後は低下する。肝疾患では過剰鉄はフリー鉄として酸化ストレスを増加する。一方、動脈硬化巣には鉄が過剰に存在する。本研究は代謝異常を背景とした肝疾患と心血管疾患は鉄代謝異常を共通基盤に持つことに着目した。脂肪肝・肝線維化の程度、酸化ストレスと動脈硬化症の重症度との関係を時空間的に解析する。脂肪肝の合併が動脈硬化病変を進展させる病態を、我々が開発した迅速臨床検査法を用いて、鉄代謝の視点から解明する。

心血管疾患と肝疾患を「心肝連関」として有機的にリンクさせ迅速に解析する方法を確立し、臨床検査に新たなパラダイムを切り拓き、得られた成果の社会実装と社会還元の可能性を探索する。

3. 研究の方法

- (1) 健康診断を受診し、過去に心血管イベントの既往、心電図で ST-T 異常、頻発性不整脈のない 1,242 名で、血中高感度心筋トロポニン I (high sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI)、心不全の指標として用いられる脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, BNP) を測定し、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome, MetS) およびその構成因子との関連性を検討した。
- (2) 長鎖ノンコーディング RNA (long non-coding RNA, lncRNA) の機能は徐々に明らかとなりつつある。lncRNA はあらゆる細胞から分泌される小胞体である細胞外小胞 extracellular vesicle (EV) に内包され血液など体液中を循環する。EV 内 RNA 発現変化は体液診断のツールとして期待される。血清 EV 中 lncRNA の一つである HULC の体液診断 liquid biopsy における有用性を検討した。膵癌患者、浸潤が起これにくく予後良好であることが多い分枝型 intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN 膵管内乳頭粘液性腫瘍) 患者、健常者各 15 例より血清 EV を採取し、EV 中 lncRNA の発現を digital PCR を用いて解析した。
- (3) 貯血式自己血輸血患者 122 名を対象に貯血後のヘモグロビン (Hb) 低下量と NTBI との関係性を解析した。
- (4) 長期の輸血や鉄代謝異常では鉄過剰症が起こる。過剰な鉄は肝臓に蓄積して臓器障害を引き起こす。非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) は非ヘム鉄のうち血清中に存在する鉄の一種で鉄過剰症ではレドックス活性を持ち活性酸素種 ROS を産生する毒性の強い NTBI が出現する。(1) の群 1247 名を対象に NTBI と心血管系危険因子との関係性を検討した。

4. 研究成果

- (1) MetS (143 名) は非 MetS に比し有意に hs-cTnI 濃度が高値であった。BNP は両群間で差を認めなかった。腹囲、血圧、脂質、糖代謝いずれかの異常を呈する対象はそれぞれ異常を呈さない対象に比して有意に hs-cTnI 濃度が高かった。腹囲と他の 1 構成因子のみの異常を呈する非 MetS の hs-cTnI 濃度は、MetS よりも低くその他の非 MetS より高値であった。腹囲、血圧、脂質、血糖、あるいは BNP を追加してもこの有意な関連性は保たれた。

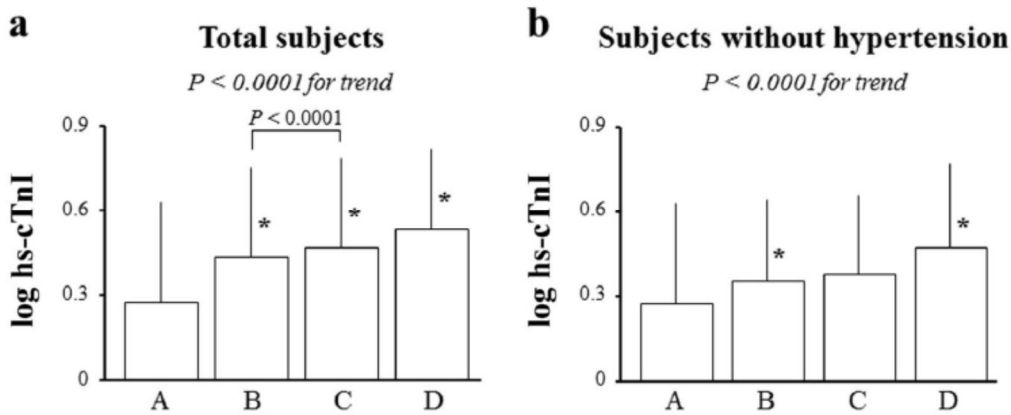


図 MetS 構成因子と hs-cTnI との関係。A 群 MetS 構成因子のない健常群; B 群 腹囲を除く MetS 構成因子1つ以上をもつ群; C 群 腹囲を含む MetS 構成因子1つ以上をもつ群; D 群 MetS 群。パネル a (左)全対象での解析; パネル b (右)高血圧を呈さない群での解析

(2) 血清 EV における HULC の発現は健常者、IPMN 患者に比べ膵癌患者で優位に上昇していた ($p=0.01, 0.01$)。非膵癌と膵癌における AUC は HULC (0.873)、CA19-9 (0.911)、CEA (0.532)であったが、HULC と CA19-9 の AUC に有意差は認めず、HULC は CA19-9 と遜色ないマーカーとなり得る可能性が考えられた。HULC は in vitro の実験系で epithelial-mesenchymal transition (上皮間葉移行 EMT) 促進を介し、膵癌細胞の浸潤、遊走能を増強させる。血清 EV 中 HULC は、膵癌診断における新規マーカーとして、特に IPMN 由来浸潤癌や併存癌の拾い上げに寄与する liquid biopsy として期待される。

(3) NTBI は自己血貯血前後の Hb 変化量 (g/dl) (貯血前 Hb (g/dl)-次回来院時 Hb (g/dl))、Hb 回復量 (g/dl) (次回来院時 Hb (g/dl)-予測貯血後 Hb (g/dl))、Hb 回復率 (g/dl/日) (Hb 回復量 (g/dl)/貯血後日数) と相関はみられなかった ($R^2 0.0008, r 0.028; R^2 0.000008, r 0.003; R^2 0.0002, r 0.014$)。赤血球数、ヘマトクリット Ht と Hb 回復率との間に弱い相関が認められた。赤血球産生の指標である網赤血球 (Ret) と Hb 変化量には負の相関、Ret と Hb 回復量、Hb 回復率に正の相関が認められた。網赤血球 Hb 等量 (Ret-HE)には相関は見られなかった。Hb 変化量がマイナスとなる Hb 低下群 ($n=101$)とプラスとなる Hb 維持群 ($n=21$)の比較では赤血球、Hb、Ht、Fe で有意差がみられたが、NTBI に有意差はみられなかった ($r 0.668, p>0.05$)。Hb 回復量がマイナスとなる Hb 非回復群 ($n=96$)とプラスとなる Hb 回復群 ($n=26$)の比較では Ret で有意差がみられたが、NTBI に有意差はみられなかった ($r 0.543, p>0.05$)。

(4) NTBI レベルは中央値 $0.20 \mu\text{mol/L}$ で頻度が最も高く正規分布に近い分布を示し、男性の平均値 $0.198 \mu\text{mol/L}$ 、女性の平均値 $0.185 \mu\text{mol/L}$ と男性の方が若干高い値を示した。NTBI レベルと各種指標との相関関係を検討したところ、年齢、収縮期血圧、トランスアミナーゼ (AST)、空腹時血糖、UIBC と有意な負の相関を、性別 (男性)、ヘモグロビン濃度、LDL コレステロール、血清鉄と有意な正の相関を示した。このうち NTBI と強い相関を示した指標は年齢であった ($r=-0.263, P<0.0001$)。NTBI レベルと酸化ストレスとの関連を評価するため、derivatives reactive oxygen metabolites (d-ROM)を用いて血液中の酸化ストレスレベルを評価し

た。血清中の d-ROM 平均値は 355 Carr. unit で NTBI と有意な負の相関を示した ($r=-0.161, P<0.0001$)。年齢、性別、体格指数で補正した重回帰分析を実施したところ、NTBI レベルと d-ROM レベルの有意な関連性は保たれていた。NTBI は交絡因子で補正した BNP と有意な関連性を示した。明らかな心疾患や高度貧血のない一般住民において血清中の NTBI レベルは酸化ストレス指標である d-ROM と有意な負の関連を示した。また心負荷指標である BNP と有意な負の関連を示した。健常人における低レベルの NTBI は必ずしも酸化ストレス増加を来さず、生体にとって何らかの生理的な意義を有する可能性が示唆された。強毒性 NTBI は不安定性血清鉄 (labile plasma iron, LPI) と呼ばれる。従来の LPI 測定法は複雑で臨床検査室に導入するには問題があった。分担研究者らが開発、報告した Trinder 反応を用いて LPI を測定する新しい方法はヒト血清 LPI を測定可能で血清セルロプラスミンの酸化能を評価できる。血清蛋白や金属イオンの影響を受けない。NTBI 高値の検体は必ずしも LPI 高値ではない。NTBI の毒性評価には LPI 測定が望ましいことが考えられる。(1) の群を対象として NTBI レベルは心血管系危険因子と正および負の関連がみられたことより鉄による酸化ストレスのさらに詳細な評価には心血管系危険因子と LPI 測定結果との比較が必要と考えられる。LPI 量は肝臓や心臓の鉄過剰の指標となりえることが期待される。また、過剰鉄を体外へ排出する薬剤である鉄キレート剤の評価にも有用と期待される。自動計測装置を用いて大量検体を迅速に測定する方法は臨床検査の発展に役立つ。

引用文献

Tomonori Sugiura, Yasuaki Dohi, Hiroyuki Takase, Sumiyo Yamashita, Tetsuya Mizoguchi, Satoshi Fujii, Nobuyuki Ohte. Close association between circulating high-sensitivity cardiac troponin I and metabolic syndrome in the general population. Hypertension Research. Hypertens Res. 2019; 42: 1768-1775

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 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sugiura Tomonori, Dohi Yasuaki, Takase Hiroyuki, Fujii Satoshi, Ohte Nobuyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Findings relevant to the QRS wave in the resting electrocardiogram are associated with circulating concentrations of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Hypertension	6. 最初と最後の頁 614 ~ 620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jash.2018.05.003	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 高橋順也、新聞紀康、黒瀬 瞳、友田 豊、藤井 聡	4. 巻 43(3)
2. 論文標題 免疫生化学ハイブリッド型自動分析装置cobas8000 < c702 > < e602 > の基礎的検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JJCLA 日本臨床検査自動化学会誌	6. 最初と最後の頁 260-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sugiura Tomonori, Dohi Yasuaki, Takase Hiroyuki, Yamashita Sumiyo, Fujii Satoshi, Ohte Nobuyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Oxidative Stress is Closely Associated with Increased Arterial Stiffness, Especially in Aged Male Smokers without Previous Cardiovascular Events: A Cross-Sectional Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1186 ~ 1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.39289	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 Sugiura Tomonori, Dohi Yasuaki, Takase Hiroyuki, Ito Atsushi, Fujii Satoshi, Ohte Nobuyuki	4. 巻 269
2. 論文標題 Differential effects of brachial and central blood pressures on circulating levels of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 185 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.015	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 Toki Yasumichi, Ikuta Katsuya, Kawahara Yoshie, Niizeki Noriyasu, Kon Masayuki, Enomoto Motoki, Tada Yuko, Hatayama Mayumi, Yamamoto Masayo, Ito Satoshi, Shindo Motohiro, Kikuchi Yoko, Inoue Mitsutaka, Sato Kazuya, Fujiya Mikihiro, Okumura Toshikatsu	4. 巻 106
2. 論文標題 Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 116 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2212-6	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 Sugiura Tomonori, Dohi Yasuaki, Takase Hiroyuki, Yamashita Sumiyo, Mizoguchi Tatsuya, Fujii Satoshi, Ohte Nobuyuki	4. 巻 42
2. 論文標題 Close association between circulating high-sensitivity cardiac troponin I and metabolic syndrome in the general population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1768 ~ 1775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0283-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 -

1. 著者名 Kawahara Y, Ohtsuka K, Tanaka K, Yamanaka M, Fujii S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Dynamic Coagulability during Cardiovascular Surgery and its Correlations with Bleeding Volume.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Res Pract Thromb Hemost	6. 最初と最後の頁 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takahashi Kenji, Ota Yu, Kogure Takayuki, Suzuki Yuko, Iwamoto Hidetaka, Yamakita Keisuke, Kitano Yohei, Fujii Satoshi, Haneda Masakazu, Patel Tushar, Ota Tsuguhito	4. 巻 111
2. 論文標題 Circulating extracellular vesicle encapsulated HULC is a potential biomarker for human pancreatic cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 98 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14232	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 Mizoguchi Tatsuya, Sugiura Tomonori, Dohi Yasuaki, Takase Hiroyuki, Fujii Satoshi, Seo Yoshihiro, Ohte Nobuyuki	4. 巻 99
2. 論文標題 Indices of left ventricular voltage on electrocardiogram are closely associated with serum cardiac troponin I levels in normotensive Japanese individuals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e19992 ~ e19992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000001992	査読の有無 無
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 Ito K, Ito E, Saito K, Tomoda Y, Akasaka K, Fujii S.	4. 巻 68
2. 論文標題 Measurements of brachial artery cross-sectional vascular area and volume elastic modulus using automated oscillometric measurements: reproducibility between examiners and intra-rater reliability.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Byori	6. 最初と最後の頁 383 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tomonori Sugiura, Yasuaki Dohi, Satoshi Fujii, Nobuyuki Ohte.
2. 発表標題 Circulating microRNA-4688 Reflects Oxidative Stress and may Serve as a Novel Biomarker of Functional and Atherosclerotic Coronary Artery Disease.
3. 学会等名 The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Ito, Noriyasu Niizeki, Yutaka Tomoda, Kazumi Akasaka, Satoshi Fujii
2. 発表標題 Plasma fibroblast growth factor 23 level is associated with plasma levels of high-sensitivity cardiac troponin I, T and echocardiographic left ventricular hypertrophy.
3. 学会等名 The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sri Suryo Adiyanti, Isao Kawabata, Katsuya Ikuta, Takashi Okuyama, Noriyasu Niizeki, Hiroyuki Takahashi, Yoshie Kawahara, Atsushi Ito, Yumi Watanabe, Satoshi Fujii
2. 発表標題 Alterations of plasma miRNA 122 and its correlation with other hematologic variables in patients undergoing repeated phlebotomy.
3. 学会等名 The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 聡
2. 発表標題 外科手術における凝固・線溶系の変動および血液喪失の新規マーカーの探索
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Fujii
2. 発表標題 Laboratory tests for transfusion on massive bleeding
3. 学会等名 ISTH Workshop on Thrombosis and Hemostasis (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Fujii, Sri Suryo Adiyanti, Katsuya Ikuta, Takashi Okuyama, Noriyasu Niizeki, Hiroyuki Takahashi, Yoshie Kawahara, Yumi Watanabe, Atsushi Ito, Yutaka Tomoda, Isao Kawabata, Kazumi Akasaka
2. 発表標題 Levels of circulating miRNA 122 and their correlation with hematologic variables.
3. 学会等名 The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine; WASPaLM 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 赤坂和美、河端奈穂子、長谷部直幸、藤井 聡
2. 発表標題 心肝連関におけるNAFLD fibrosis scoreについて
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2019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	赤坂 和美 (Akasaka Kazumi) (80344555)	旭川医科大学・医学部・講師 (10107)	
研究分担者	生田 克哉 (Ikuta Katsuya) (00396376)	旭川医科大学・医学部・講師 (10107)	
研究分担者	土岐 康通 (Toki Yasumichi) (90596280)	旭川医科大学・大学病院・医員 (10107)	