

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03054

研究課題名(和文) 地域住民コホートにおけるゲノム情報及び細胞外小胞を用いた個別化予防法の開発

研究課題名(英文) Development of personalized preventive method using genomic information and extracellular vesicles in general population cohort

研究代表者

牟礼 佳苗 (Mure, Kanae)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90268491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：地域住民コホートにおいて、個人の遺伝子やタンパク質などの情報を基に最適な予防法を提示して介入する「個別化予防・先制医療」の実現を最終目的として行った。新型コロナウイルス感染症拡大に伴い追跡調査ができず、海外生産の試薬が入手できない等の困難があり、計画通りに研究を遂行することはできなかった。しかし、2022年度において追跡調査が実施でき、また試薬も入手することができるようになり、研究が進み始めた。酸化ストレスマーカーと動脈硬化との関連が明らかになりつつあり、また動脈硬化に抑制的に作用するとされる栄養素が、遺伝子型により異なることが明らかになりつつあり、今後の研究発展につながる成果が出つつある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

地域住民コホートにおいて、個人の遺伝子やタンパク質などの情報を基に最適な予防法を提示して介入する「個別化予防・先制医療」の実現のため、種々の遺伝子型(体質)の動脈硬化や栄養素の動脈硬化抑制効果へ影響、また動脈硬化の初期段階を予測できるマーカー開発を最終目的として行った。飲酒などの生活習慣が動脈硬化に与える影響や、動脈硬化に対して抑制的に作用する不飽和脂肪酸などの栄養素の効果も、特定の遺伝子の型(体質)で異なることが明らかとなった。また、酸化ストレスや内皮機能障害マーカーと関連する新たなマーカーの存在の可能性も示唆される成果を得た。

研究成果の概要(英文)：This study was aimed to adapt the "personalized prevention and preemptive medicine" to the general population to prevent the development of lifestyle-related diseases. Due to difficulties such as conducting the follow-up cohort study and unavailability of reagents produced overseas because of the COVID19 pandemic, the research could not be carried out as planned. However, in year 2022, we were able to conduct the follow-up survey and obtain the reagents smoothly, and the research has begun to progress. We have found that the effects of nutrients that are believed to have a preventive effect on atherosclerosis differ according to genotype, and results that will lead to the development of future research are being produced.

研究分野：予防医学

キーワード：個別化予防 動脈硬化 遺伝子型

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

増加が懸念される要介護の原因となる脳血管疾患、心疾患、糖尿病、さらに認知症の発症リスクである動脈硬化の予防のためには、発症に至る初期の段階で把握することが重要である。近年、個人の遺伝子やタンパク質などの情報を基に、将来発症する可能性の高い病気を発症前に予測し、介入することで予防する「個別化予防・先制医療」が提唱されているが、遺伝子型などのゲノム情報に基づいて発症リスクを予知するほか、疾患の早期予知を可能とする血液や尿を用いたバイオマーカーにより、進行状態を予測し、発症前にその個人に合った介入を行う概念である。

個別化予防・先制医療実現のためには、発症前の初期段階の変化を反映する予知マーカーの開発が重要である。疾患に関連する既存のマーカーを個々に測定することは意義深い、煩雑かつコストもかかり、必ずしも住民健診のような集団には適していない。我々は、複数の標的遺伝子の発現を制御するマイクロ RNA (miRNA) が、細胞外小胞内に内包され、体内を循環して情報伝達の役割を担っていることに着目した。細胞外小胞は、母体である細胞の性質を反映していることから、診断マーカーや遺伝子治療のツールとして国内外で活発に研究されているが、分泌経路の違いや特性についてはまだ不明な点も多く、一層の知見の蓄積が必要である。一方、miRNA については、がんや循環器疾患、メタボリックシンドロームや糖尿病、心筋梗塞との関連など、疾患との関連についての報告がある一方で、動脈硬化や糖尿病の進行の程度を反映する miRNA も報告されつつあり、有力な予知マーカーとなり得ると考えられている。

予防医学の実践においては、リスクの提示に合わせて、予防法の提示が重要である。我々は食品による予防法開発に取り組んでおり、栄養素により遺伝子発現が影響されるニュートリジェノミクス、および、栄養素の効果が遺伝子多型により影響されるニュートリジェネティクスの概念を地域住民コホートに応用することで、個人に合った予防法が提示できると考える。さらに、発症リスクとなる遺伝子型、および、栄養素の効果が影響を与える遺伝子型を明らかにし、住民健診などに活用できるようにすることで、個別化予防・先制医療の実現に貢献できると考えるに至った。

2. 研究の目的

地域住民コホートにおいて、個人の遺伝子やタンパク質などの情報を基に最適な予防法を提示して介入する「個別化予防・先制医療」の実現を最終目的とする。近年急速な増加が社会問題となっている要介護の原因である脳血管疾患や認知症、心疾患、糖尿病について、共通発症基盤である酸化ストレス・血管内皮機能障害・インスリン抵抗性に関する鋭敏な予知マーカーを開発し、また遺伝子と食品(栄養素)との相互関連に着目し、遺伝子型により栄養素の効果が影響を受けるニュートリジェネティクス、栄養素により遺伝子発現が影響を受けるニュートリジェノミクスの概念を応用して予知マーカーとの関連を評価し、得られた結果を総合的に解析し、個人に合った効果的な予防法を提示することで、個別化予防・先制医療の実現を目的として行った。

3. 研究の方法

地域住民コホートにおいて、2017 年までに行われた動脈硬化検診を受診し、同意を得た約 4,167 人(男性 1,872 人 65.4 ± 11.8 歳、女性 2,295 人 65.4 ± 11.3 歳)を対象者とし、以下に挙げる各指標について解析した。

(1) 血液・尿指標

血中脂質である high density lipoprotein-コレステロール(HDL-C)、low density lipoprotein-コレステロール(LDL-C)、総コレステロール、中性脂肪、糖代謝関連指標である空腹時血糖(FPG)、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、インスリン抵抗指数(HOMA-R)、さらに炎症マーカーである高感度 C-reactive protein (CRP)、尿中アルブミンクレアチニン比(UACR)、尿酸などを測定

(2) 動脈硬化関連指標

収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、脈圧(SBP - DBP)、さらに非侵襲性動脈硬化指標である脈波伝播速度(brachial pulse wave velocity, baPWV)、足関節上腕血圧比(ankle brachial index, ABI)、頸動脈内膜中膜複合体厚(carotid intima-media thickness, cIMT)をそれぞれ専用の機器を使用して測定

(3) バイオマーカー

酸化ストレスマーカーである 8-iso-prostaglandin F_{2α} (8-PGF_{2α}) および内皮機能マーカーである soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1)などを、ELISA Kit を使用して測定

(4) 遺伝子型解析

DNA Extract All Reagents Kit (Thermo Fisher Scientific 社、東京)を用いて DNA を抽出し、TaqMan Assay によりリアルタイム PCR を用いて、酸化ストレス及び内皮機能に関連する

ことが報告されているアルコール脱水素酵素 *ADH1B* (alcohol dehydrogenase 1B, rs1229984)、アルデヒド脱水素酵素 *ALDH2* (aldehyde dehydrogenase 2, rs671)、血管内皮型一酸化窒素合成酵素 *NOS3* (nitric oxide synthase 3, rs2070744, rs1799983)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 *PPARG* (peroxisome proliferator activated receptor gamma, rs1801282)、パラオキソナーゼ *PON1* (paraoxonase 1, rs662)、酸化 LDL 受容体 *OLR1* (oxidized low density lipoprotein receptor 1, rs1050283, rs1050286)、フォークヘッド型転写因子 *FOXO3* (Forkhead Box O3, rs2802292) などの遺伝子多型を測定

(5) 細胞外小胞内包 miRNA

血液および尿から細胞外小胞を Total Exosome Isolation 試薬 (Thermo 社) により単離し、内包 miRNA を mirVana PARIS Kit (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて抽出し、アポトーシスに関連する miR-21、miR-22、miR-34a、miR-155、内皮機能に関連する miR-126、miR-133a、miR-221、miR-222、miR-let7g 等をリアルタイム PCR により定量測定

(6) 質問紙調査項目

喫煙や飲酒などの生活習慣のほか、食品摂取頻度調査：簡易型自記式食事歴法質問票 (Brief-type self-administered Diet History Questionnaire: BDHQ) を実施し、食品摂取量 (50 種類) および栄養素 (30 種類) についてのデータを得た他、疫学研究で加齢に伴う疾患に対して抑制的に作用することが報告されており、細胞・動物レベルで酸化ストレス・内皮機能障害に対するニュートリジェノミクス研究の報告がある多価不飽和脂肪酸 (魚等)、一価不飽和脂肪酸 (オリーブオイル・ナッツ等)、ポリフェノール (ブドウ等)、カロテノイド (トマト等) の他、コーヒー、ヨーグルト等について重点的に解析するが、他の食品 (栄養素) についても質問紙を用いてデータを収集した。

4. 研究成果

(1) 遺伝子型と動脈硬化指標との関連

ADH1B、*ALDH2*、*NOS3*、*PPARG*、*PON1*、*OLR1* の各遺伝子型が影響を与えていることが明らかとなった。また、*ADH1B* 遺伝子多型は baPWV に、*ALDH2* 遺伝子多型は SBP、DBP、baPWV、cIMT、HDL-C、TG に影響していることが明らかになった。*PON1* 遺伝子多型は、SBP、DBP、TG、LDL-C、FPG、尿酸、HbA1c、hsCRP に影響を与えていた。さらに *OLR1* 遺伝子型は、HDL-C、FPG、HOMAR、hsCRP、UACR、尿酸と関連を示した。

(2) 栄養素と酸化ストレスマーカーおよび内皮機能マーカーとの関連

一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、n-3 系不飽和脂肪酸、n-6 系不飽和脂肪酸の摂取量が酸化ストレスマーカーである 8-PGF_{2α} へ及ぼす影響を調べたところ、n-3 系不飽和脂肪酸の摂取量が尿中 8-PGF_{2α} と関連を示した。また内皮機能マーカーである sLOX-1 との関連について調べたところ、多価不飽和脂肪酸および n-6 系脂肪酸が、sLOX-1 と関連していた。

(3) ニュートリジェノミクス

各栄養素の動脈硬化指標との関連への各遺伝子型の影響について解析したところ、*PON1* 遺伝子型が、一価不飽和脂肪酸と HDL-C、LDL-C、総コレステロール、中性脂肪、baPWV、cIMT との関連に影響を及ぼし、また多価不飽和脂肪酸と HDL-C、LDL-C、総コレステロール、DBP、baPWV、cIMT との関連に影響を及ぼしていた。

飲酒と血圧との関連における *ADH1B* および *ALDH2* 遺伝子型の組み合わせについて解析したところ、*ALDH2* 遺伝子型が SBP および DBP と関連を示した。*ADH1B* および *ALDH2* の遺伝子型の組み合わせでは、*ALDH2* がヘテロ型で *ADH1B* が野生型を有する群が、SBP および DBP に影響を及ぼしていた。また、*ALDH2* が野生型で *ADH1B* が変異型を有する群と、*ALDH2* がヘテロ型で *ADH1B* が変異型を有する群では、診察室で測定した血圧が家庭で測定した血圧より高くなる「白衣高血圧」、診察室では正常なのに診察室外では高血圧を示す「仮面高血圧」、診察室血圧及び家庭血圧ともに高値を示す「持続性高血圧」の割合が異なることも明らかになった。

(4) 細胞外小胞内包 miRNA については、血液中と尿中に分けて関連を調べた。尿中細胞外小胞含有 miRNA については、miR-126 が総コレステロールおよび LDL-C と正の関連を示し、miR-221 が総コレステロールおよび LDL-C と負の関連を示した。また、血液中細胞外小胞含有 miRNA については、miR-21 が総コレステロールおよび LDL-C と正の関連を示し、miR-126 が HDL-C と負の関連を示し、miR-155 が総コレステロールと正の関連を示すことが明らかになった。

対象者 4,167 人について、14 種類の遺伝子型の測定を終え、酸化ストレスや内皮機能に関するマーカー、細胞外小胞内包 miRNA の情報を総合的に解析することで、動脈硬化に抑制的に作用するとされる栄養素が、遺伝子型により異なることが明らかになりつつあり、また細胞外小胞内包 miRNA が初期の動脈硬化を予知できる可能性につながる成果が出つつある。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uraoka Mirai, Shimizu Makiko, Kuwajima Yoshiaki, Mizugaki Ami, Yokoyama Haruka, Mure Kanae, Yamazaki Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Different Effects of Polymorphic Flavin-Containing Monooxygenase 3 and Cytochrome P450 2A6 Activities on an Index of Arteriosclerosis as a Lifestyle-Related Disease in a General Population in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Drug Metabolism	6. 最初と最後の頁 1161 ~ 1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1389200221666201009140802	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 Ishikawa H, Mutoh M, Sato Y, Doyama H, Tajika M, Tanaka S, Horimatsu T, Takeuchi Y, Kashida H, Tashiro J, Ezoe Y, Nakajima T, Ikematsu H, Hori S, Suzuki S, Otani T, Takayama T, Ohda Y, Mure K, Wakabayashi K, Sakai T	4. 巻 -
2. 論文標題 Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine, or both in patients with familial adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV): a multicentre, double-blind, randomised, two-by-two factorial design trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Lancet Gastroenterology & Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-1253(21)00018-2	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 大西 修平, 宮井 信行, 内海 みよ子, 牟礼 佳苗, 竹下 達也, 志波 充, 有田 幹雄	4. 巻 74
2. 論文標題 肝疾患の治療歴のない高齢層の一般住民における肝の線維化と骨格筋量の減少との関連	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1265/jjh.18031	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 堅木 亜起子, 宮井 信行	4. 巻 73
2. 論文標題 グループホームに入居する軽・中等度の認知症高齢者における睡眠の改善に対する昼寝と軽運動による介入プログラムの効果	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 365-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1265/jjh.73.365	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 Sasaki T, Fukai J, Kodama Y, Hirose T, Okita Y, Moriuchi S, Nonaka M, Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Tomogane Y, Kinoshita M, Nishida N, Izumoto S, Nakajima Y, Arita H, Ishibashi K, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Mano M, Fujita K, Uematsu Y, Nakao N, Mori K, Kanemura Y.	4. 巻 140
2. 論文標題 Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 329-339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-018-2957-7	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 Kurisu S, Sasaki H, Kishimoto S, Hirayasu M, Ogawa K, Matsuno S, Furuta H, Arita M, Naka K, Nanjo K, Akamizu T	4. 巻 0
2. 論文標題 Clinical polyneuropathy does not increase by pre diabetes or metabolic syndrome in Japanese general population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 1-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13058	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 Shiotani A, Ishikawa H, Mutoh M, Takeshita T, Nakamura T, Morimoto K, Sakai T, Wakabayashi K, Matsuura N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of Diarrhea after Drinking on Colorectal Tumor Risk: A Case Control Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Pac J Cancer Prev.	6. 最初と最後の頁 795-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31557/APJCP.2019.20.3.795	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17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 牟礼佳苗、J-CAPP Study IIグループ
2. 発表標題 遺伝子型が決定する生活習慣と発がん抑制作用薬の効果
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹山洋子, 下川敏雄, 西岡美子, 牟礼佳苗
2. 発表標題 因果媒介分析を用いたコーヒーと血圧関連指標におけるnutrigenetics研究
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西岡美子, 下川敏雄, 笹山洋子, 牟礼佳苗
2. 発表標題 因果媒介分析を用いた紅茶と脂質関連指標におけるnutrigenetics研究
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tateishi K, Mure K, Hayakawa H, Miyai N, Utsumi M, Uematsu Y, Takeshita T, Shiba M, Arita M
2. 発表標題 ASSOCIATION OF NOVEL RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASE WITH BAPIV IN A LARGE COHORT OF ADULTS
3. 学会等名 28th European meeting on Hypertension and Cardiovascular protection (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukui A, Mure K, Shimabukuro M, Miyai N, Utsumi M, Uematsu Y, Takeshita T, Shiba M, Arita M
2. 発表標題 LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL LEVEL, PULSE PRESSURE AND URIC ACID ASSOCIATED WITH CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN JAPANESE GENERAL POPULATION
3. 学会等名 28th European meeting on Hypertension and Cardiovascular protection (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上杉弥優, 牟礼佳苗, 服部園美, 宮井信行, 内海みよ子, 上松右二, 志波充, 有田幹雄, 竹下達也
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸による尿酸の抑制はNOS3(rs1799983)およびLRP2(rs2544390)多型に依存する
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海老泰文, 牟礼佳苗, 中喬弘, 上杉弥優, 服部園美, 宮井信行, 内海みよ子, 上松右二, 志波充, 有田幹雄, 竹下達也
2. 発表標題 酸化LDL受容体遺伝子OLR1多型が血圧・糖代謝・血中脂質・炎症指標に与える影響は服薬状況により異なる
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中喬弘, 牟礼佳苗, 海老泰文, 上杉弥優, 服部園美, 宮井信行, 内海みよ子, 上松右二, 志波充, 有田幹雄, 竹下達也
2. 発表標題 抗酸化酵素PON1遺伝子型が血圧・糖代謝・血中脂質・炎症指標に与える影響は服薬状況により異なる
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水万紀子, 浦岡未来, 桑島愛生, 野口みく, 横山悠香, 牟礼佳苗, 山崎浩史
2. 発表標題 日常生活下の動脈硬化症に対するチトクロムP450 2A6遺伝子型診断活用の可能性
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植田京子, 櫻葉歩, 大植知穂, 小林啓晋, 牟礼佳苗, 竹下達也, 宮井信行, 内海みよ子, 有田幹雄
2. 発表標題 高血圧チーム医療：農村地域における高血圧の予防と対策（保健師の立場から）
3. 学会等名 第7回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮井信行, 塩崎万起, 長友奈央, 寒川友起子, 島袋美絵, 牟礼佳苗, 竹下達也, 内海みよ子, 宮下和久, 有田幹雄
2. 発表標題 中年期の正常域血圧者における喫煙が運動負荷に伴う中心動脈圧波形の変化に及ぼす影響
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日置雄一郎, 水越正人, 宮井信行, 竹下達也, 有田幹雄
2. 発表標題 年齢別にみた緑茶摂取量と動脈スティフネスの関連
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阪口将登, 岡俊文, 宮井信行, 小林啓晋, 有田幹雄
2. 発表標題 高齢高血圧患者における就寝前と起床後の血圧差が認知機能の低下と関連する
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡俊文, 阪口将登, 小林啓晋, 有田幹雄
2. 発表標題 昼間と夜間の血圧変動が認知機能の低下の要因となりえるか
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早川博子, 宮井信行, 寒川友起子, 有馬美保, 阿部香織, 戸村多郎, 内海みよ子, 宮下和久, 有田幹雄
2. 発表標題 中学生におけるスポット尿によるNa/K 比と血圧との関連: わかやまヘルスプロモーション研究
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寒川友起子, 宮井信行, 川井美緒, 内海みよ子, 宮下和久, 武田眞太郎, 有田幹雄
2. 発表標題 学齢期小児の心血管リスク評価における上腕 - 足首間脈波伝播速度のノモグラムの有用性の検討
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋爪俊和, 有田幹雄
2. 発表標題 心臓足首血管指数 (CAVI) を応用した高血圧患者の心血管事故評価
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018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	下川 敏雄 (Shimokawa Toshio) (00402090)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	
研究分担者	服部 園美 (Hattori Sonomi) (00438285)	和歌山県立医科大学・保健看護学部・教授 (24701)	
研究分担者	宮井 信行 (Miyai Nobuyuki) (40295811)	和歌山県立医科大学・保健看護学部・教授 (24701)	
研究分担者	上松 右二 (Umematsu Yuji) (90223502)	和歌山県立医科大学・保健看護学部・教授 (24701)	
研究分担者	竹下 達也 (Takesita Tatsuya) (20150310)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	内海 みよ子 (Utsumi Miyoko) (00232877)	和歌山県立医科大学・保健看護学部・教授 (24701)	
研究分担者	志波 充 (Siba Mitsuru) (50178894)	和歌山県立医科大学・保健看護学部・名誉教授 (24701)	
研究分担者	有田 幹雄 (Arita Mikio) (40168018)	和歌山県立医科大学・保健看護学部・名誉教授 (24701)	
研究分担者	島袋 美絵 (Shimabukuro Mie) (70776939)	和歌山県立医科大学・医学部・学内助教 (24701)	削除：2019年2月6日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関