

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16172

研究課題名(和文)次世代シーケンスによる小児急性脳症の血液及び髄液エクソソームマイクロRNA解析

研究課題名(英文)MicroRNA expression profiling of serum/csf derived exosomes in acute encephalopathy children by next-generation sequencing.

研究代表者

鳥居 ゆか(Torii, Yuka)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：00770281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)における脳脊髄液および血清エクソソーム中マイクロRNAの発現解析について次世代シーケンスで検討した。AESD群5例および熱性けいれん症例群5例の脳脊髄液および血清からエクソソームを抽出しエクソソーム中のsmall RNAを次世代シーケンサーにて判読、データベースへ照合した。脳脊髄液からのべ176種類のマイクロRNAが症例あたり平均4,029リード検出され、miR381-3pの発現が脳症群で有意に上昇していた。血清からのべ663種類のマイクロRNAが症例あたり平均599,470リード検出されたが、2群間で発現に有意差のあるマイクロRNAはなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児の急性脳症の中でも頻度が多く神経学的予後の悪いAESDを早期に診断できるバイオマーカーの探索を目的としてエクソソームに着目したマイクロRNAの次世代シーケンサーを用いたnon-targetな解析を行った。髄液や血清からエクソソームを抽出しマイクロRNAを同定することができた。しかし、血清では発現が有意に変化していたマイクロRNAはみられず、髄液で有意に発現していたmiR-381-3pはリアルタイムPCRで用いた検証では結果の乖離がみられた。本研究では目的とするバイオマーカーとなるマイクロRNAの同定には至らなかったものの、手法としてはその他の疾患に応用ができると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) is one of severe complications of infection such as influenza, human herpesvirus 6 (HHV-6), rotavirus in immunocompetent children. To assess the possibility of biomarkers for AESD, we profiled the exosomal microRNA expression of cerebrospinal fluid (CSF) and sera of patients with AESD using next generation sequencing. CSF and serum samples were collected from five AESD patients and five febrile seizure patients (as control). Exosomes were isolated from 1 ml of CSF or 0.3 ml of sera respectively. Exosomal small RNAs were sequenced using a Miseq instrument. For CSF analysis, a total of 176 microRNAs were identified from patients and controls. Comparative analysis showed that miR-381-3p was significantly increased in AESD patients. For Serum analysis, more microRNAs were identified (663 microRNAs) than CSF, although there was no difference in micro RNA expression between the groups.

研究分野：感染症

キーワード：急性脳症 AESD エクソソーム マイクロRNA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 小児の急性脳炎脳症は、ウイルス等の感染を契機に発症する中枢神経障害である。発熱や感冒症状の出現後、急激に痙攣や意識障害を引き起こし、中には重篤な後遺症を残し、致命的な経過に至る症例も見られる。原因となる病原体はインフルエンザとヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) が最も頻度が高いが、感染した患者の一部のみが脳炎脳症を発症することから、宿主の免疫応答が発症のトリガーとなっていると考えられる。急性脳症の症候性の分類ではけいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) が全体の 3 分 1 を占める。AESD は痙攣で発症後、その後数時間から数日を経て再度痙攣してから診断に至るため、最初の痙攣時に単純性の熱性けいれんなのか AESD なのか診断できないため脳症の治療を開始するまでに数日要することがある。したがって脳症の中でも頻度が多く、神経学的予後の悪い AESD を早期診断できるバイオマーカーが望ましい。

(2) エクソソームは細胞から分泌される直径 100nm 程度の小胞体で、中にマイクロ RNA 等を含んでおり、細胞間相互作用を担うと考えられる。髄液のエクソソーム中には脳組織由来のエクソソームが分泌されており、中枢神経の炎症や傷害を反映しうると考えられる。また、エクソソームは脳血流関門を通過して血清からも検出されることが知られている。

2. 研究の目的

小児急性脳症患者の血漿及び髄液からエクソソームを分離し、エクソソーム中のマイクロ RNA を抽出する。さらに抽出したマイクロ RNA を次世代シーケンスで網羅的解析し、急性脳症発症や重症化と関連するバイオマーカー候補のマイクロ RNA を探索する。さらにターゲットとなる mRNA を予測して病態との関連を考察する。

3. 研究の方法

HHV-6 感染が証明された脳症 (AESD) 症例 5 例と対照症例 5 例を対象とした。単純性熱性けいれんで速やかに回復した症例を対照症例とした。保存血清および髄液からエクソソームを分離後、small RNA を抽出した。抽出した small RNA は次世代シーケンサーで判読できるようにアダプター、インデックスを付加した (ライブラリ作成)。得られたシーケンスデータは CLC workbench を用いてクオリティトリミング、アダプタートリミングを行い、得られた配列を small RNA のデータベースへ照合した。症例毎に同定した各マイクロ RNA を、トータルの annotate されたマイクロ RNA から標準化して (RPAM: reads per annotated reads per million)、症例グループ間で比較解析を行った。統計解析は edgeR を用いて行った。

4. 研究成果

(1) 血清・髄液からのエクソソーム分離

髄液 1000 μ l および血清 300 μ l から miRCURY Exosome Serum/Plasma Kit を用いてエクソソームを分離した。ウェスタンブロットでエクソソームの分画を確認できた (図 1)。

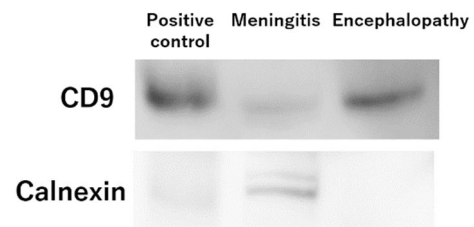


図1. 髄液由来のエクソソーム
脳症症例の髄液より CD9 陽性、Calnexin 陰性の
エクソソームが確認できる。

(2) small RNA 抽出及びライブラリ作成

分離したエクソソームから miRCURY RNA Isolation Kit-Cell and Plant および QIAGEN miRNeasy Micro Kit を用いて small RNA の抽出をし、さらに NEBNext small RNA Library Set for Illumina を用いてライブラリを作成した。インプットの RNA が少なかったことから、プロトコルを改変し、十分なライブラリができていることを bioanalyzer で確認した。

(3) シーケンスデータ解析

作成したライブラリを次世代シーケンサー-Miseq にて判読した。髄液エクソソームからは各症例平均 3,694,331 リードが得られ、うち 31,428 リードの small RNA が同定された (表 1)。血清エ

	Encephalopathy						Control						Average
	EN2	EN3	EN4	EN5	EN6	FS2	FS3	FS4	FS5	FS6			
total reads	2,917,311	4,602,309	4,164,103	2,256,752	5,971,845	4,312,753	4,243,836	1,923,168	3,322,614	3,228,623	3,694,331		
total small RNA annotated reads	33,628	65,737	37,878	32,550	61,965	22,006	18,854	17,406	13,215	11,042	31,428		
small RNA (%)	1.15	1.43	0.91	1.44	1.04	0.51	0.44	0.91	0.40	0.34	1		
total miRbase annotated reads	5,024	3,056	1,995	15,104	1,969	2,738	2,240	3,330	2,327	2,502	4,029		
miRNA (%)	0.17	0.07	0.05	0.67	0.03	0.06	0.05	0.17	0.07	0.08	0.11		
miRNA per small RNA (%)	14.90	4.60	5.30	46.40	3.20	12.40	11.90	19.10	17.60	22.70	16		

表1. 髄液エクソソーム中の small RNA およびマイクロ RNA リード数

クソソームでは平均 3,309,024 リードが得られ、うち 1,127,482 リードの small RNA が同定された (表 2)。

	Encephalopathy										Control					Average
	EN2	EN3	EN7	EN8	EN9	FS0	FS2	FS3	FS4	FS5	FS3	FS4	FS5			
total reads	1,832,958	1,673,462	3,571,815	2,652,380	14,172,505	2,338,844	1,651,029	3,081,877	1,355,575	1,569,791	3,390,024					
total small RNA annotated reads	362,440	252,786	304,996	373,336	6,815,883	1,606,384	406,178	257,555	526,168	369,094	1,127,482					
small RNA (%)	19.77	15.11	8.54	14.08	48.09	68.68	24.60	8.36	38.82	23.51	27					
total miRbase annotated reads	49,503	154,947	85,173	158,551	4,675,951	341,119	158,224	61,539	139,653	170,044	599,470					
miRNA (%)	2.70	9.26	2.38	5.98	32.99	14.58	9.58	2.00	10.30	10.83	10					
miRNA per small RNA (%)	13.70	61.30	27.90	42.50	68.60	21.20	39.00	23.90	26.50	46.10	37					

表2. 血清エクソソーム中のsmall RNAおよびマイクロRNAリード数

(4) マイクロRNAの発現解析

シーケンスデータをマイクロRNAのデータベースであるmiRBaseへ照合し、成熟RNAによるグループ分けを行った。髄液ではのべ176種類の、血清では663種類のマイクロRNAが同定された。各マイクロRNAをトータルのannotateされたマイクロRNAから標準化して(RPAM: reads per annotated reads per million)、症例グループ間で比較解析を行った(表3,4)。髄液では多重検定で有意差はなかった(q value=0.184)が、mir381-3pが脳症群でのみ検出された。血清では発現に有意差のあるマイクロRNAはなかった。

miRNA (RPAM)	Encephalopathy										Control					p.value	q.value	ranking
	EN2	EN3	EN4	EN5	EN6	FS2	FS3	FS4	FS5	FS6								
mir-381Mature 3'	1393.3121	981.67539	1002.5063	662.07627	6094.4642	0	0	0	0	0	0.001	0.184	1					
mir-155Mature 5'	0	3272.2513	8020.0501	66.207627	0	0	0	0	0	0	0.012	0.999	2					
mir-206Mature 3'	199.04459	654.45026	0	0	6094.4642	0	0	0	0	0	0.032	0.999	3					
mir-192Mature 5'	199.04459	981.67539	0	132.41525	3555.1041	0	0	0	0	0	0.041	0.999	4					
mir-708Mature 3'	0	0	0	0	0	0	2232.1429	0	0	1598.721	0.196	0.999	5					
mir-140Mature 3'	0	0	3007.5188	529.66102	0	0	0	0	0	0	0.208	0.999	6					
mir-28Mature 3'	0	3272.2513	0	662.07627	0	0	0	0	0	0	0.208	0.999	7					
mir-34bMature 3'	199.04459	654.45026	0	397.24576	0	0	0	0	0	0	0.214	0.999	8					
mir-129-1	796.17834	327.22513	0	331.03814	0	0	0	0	0	0	0.217	0.999	9					
mir-129-2Mature 5'																		
mir-320d-1	398.08917	2945.0262	0	0	0	0	0	0	0	0	0.245	0.999	10					
mir-320d-2Mature 3'																		

表3. 髄液エクソソームマイクロRNA比較解析 (p値を昇順にトップ10位を示す)

miRNA (RPAM)	Encephalopathy										Control					p.value	q.value	ranking
	EN2	EN3	EN7	EN8	EN9	FS0	FS2	FS3	FS4	FS5								
mir-483Mature 5'	2612	329	16194	164	582	121	163	616	309	515	0.012	1.000	1					
mir-206Mature 3'	228	0	0	0	34	2049	4018	116	140	158	0.031	1.000	2					
mir-664aMature 3'	0	0	0	0	0	343	33	0	0	0	0.032	1.000	3					
mir-499aMature 5'	0	44	25	407	20	6	0	0	0	0	0.044	1.000	4					
mir-140Mature 3'	104	95	309	321	691	1011	2009	383	1089	1690	0.048	1.000	5					
mir-129-1	912	0	3286	426	1155	12	0	200	0	0	0.053	1.000	6					
mir-532Mature 5'	166	161	420	0	863	3412	2659	732	816	539	0.055	1.000	7					
mir-125aMature 3'	0	0	334	138	4	3	0	0	0	0	0.056	1.000	8					
mir-3158-1	0	0	0	472	0	0	0	0	0	0	0.059	1.000	9					
mir-3158-2Mature 3'	0	0	0	0	0	343	0	0	0	0	0.074	1.000	10					
mir-7702Mature 5'	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								

表4. 血清エクソソームマイクロRNA比較解析 (p値を昇順にトップ10位を示す)

(5) リアルタイムPCRによるマイクロRNA発現の検証

髄液エクソソームで発現に有意差あったmiR381-3pについてTaqman microRNA assayを用いて検証した。髄液ですべての症例で比較的発現の多くみとめたmiR-204を対照として、リアルタイムPCRを行った。Ct値はmiR-381-3pよりmiR-204の方が高いいずれも2群間で差がみられなかった(図2.)

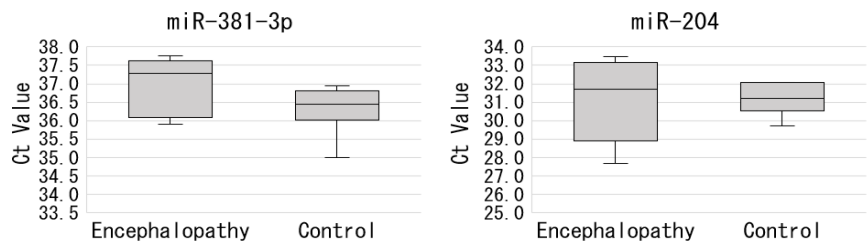


図2. リアルタイムPCRによる発現解析

<引用文献>

Hoshino A, Saitoh M, Oka A et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. Brain Dev 34(5), 2012, 337-343.
Yagi Y, Ohkubo T, Kawaji H, Machida A et al. Next-generation sequencing-based small RNA profiling of cerebrospinal fluid exosomes. Neurosci Lett 636, 2017, 48-57.

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 4件）

1. 著者名 Torii, Yuka; Yoshida, Shigeru; Yanase, Yoichiro; Mitsui, Takashi; Horiba, Kazuhiro; Okumura, Toshihiko; Takeuchi, Suguru; Suzuki, Takako; Kawada, Jun-ichi; Kotani, Tomomi; Yamashita, Mamoru; Ito, Yoshinori	4. 巻 19
2. 論文標題 Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	6. 最初と最後の頁 205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/S12884-019-2360-1	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 Takeuchi, Suguru; Kawada, Jun-ichi; Horiba, Kazuhiro; Okuno, Yusuke; Okumura, Toshihiko; Suzuki, Takako; Torii, Yuka; Kawabe, Shinji; Wada, Sho; Ikeyama, Takanari; Ito, Yoshinori	4. 巻 9
2. 論文標題 Metagenomic analysis using next-generation sequencing of pathogens in bronchoalveolar lavage fluid from pediatric patients with respiratory failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12909
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/S41598-019-49372-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 Jun-ichi Kawada, Yasuko Kamiya, Akihisa Sawada, Keiji Iwatsuki, Koji Izutsu, Yuka Torii, Hiroshi Kimura, Yoshinori Ito	4. 巻 220
2. 論文標題 Viral DNA Loads in Various Blood Components of Patients With Epstein-Barr Virus/Positive T-Cell/Natural Killer Cell Lymphoproliferative Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 1307-1311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/INFDIS/JIZ315	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 Suzuki, Takako; Kawada, Jun-ichi; Nishikawa, Eri; Torii, Yuka; Horiba, Kazuhiro; Takeuchi, Suguru; Okumura, Toshihiko; Muramatsu, Hideki; Takahashi, Yoshiyuki; Ito, Yoshinori	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between graft source and response to live-attenuated vaccination in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-center retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	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） 10.1038/S41409-020-0867-8	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 Kawada, J. Ando, S. Torii, Y. Watanabe, T. Sato, Y. Ito, Y. Kimura, H.	4. 巻 7(4)
2. 論文標題 Antitumor effects of duvelisib on Epstein-Barr virus-associated lymphoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer medicine	6. 最初と最後の頁 1275-1284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1311	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 Lee-Yoshimoto, M. Goishi, K. Torii, Y. Ito, Y. Ono, H. Mori, T. Kashiwa, N. Hosokawa, S. Shichino, H.	4. 巻 71(4)
2. 論文標題 Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese journal of infectious diseases	6. 最初と最後の頁 309-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2017.577	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 Takeuchi, S. Kawada, J. Okuno, Y. Horiba, K. Suzuki, T. Torii, Y. Yasuda, K. Numaguchi, A. Kato, T. Takahashi, Y. Ito, Y.	4. 巻 90(12)
2. 論文標題 Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of medical virology	6. 最初と最後の頁 1814-1821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25263	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16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 武内俊、川田潤一、堀場千尋、奥村俊彦、鈴木高子、鳥居ゆか、河邊慎司、伊藤嘉規
2. 発表標題 小児重症呼吸器感染症患者の気管支肺胞洗浄液からの次世代シーケンスを用いた病原体検出の有用性
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀場千尋、鳥居ゆか、鈴木高子、武内俊、奥村俊彦、川田潤一、伊藤嘉規
2. 発表標題 次世代シーケンス解析による発熱性好中球減少症の網羅的病原微生物検出
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内俊、川田潤一、奥村俊彦、堀場千尋、鈴木高子、鳥居ゆか、安田和志、沼口敦、加藤太一、伊藤嘉規
2. 発表標題 次世代シーケンスを用いた急性心筋炎患者の血清検体からの網羅的病原体検出
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suguru Takeuchi, Jun-ichi Kawada, Kazuhiro Horiba, Yusuke Okuno, Toshihiko Okumura, Takako Suzuki, Yuka Torii, Shinji Kawabe, Sho Wada, Takanari Ikeyama, and Yoshinori Ito
2. 発表標題 The Utility of Next-Generation Sequencing for Detection of Candidate Pathogens in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Pediatric Patients with Respiratory Failure.
3. 学会等名 IDWeek2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Horiba, Yuka Torii, Yuichiro Hara, Mayuko Shimada, Takako Suzuki, Suguru Takeuchi, Toshihiko Okumura, Hideki Muramatsu, Yoshiyuki Takahashi, Tomoo Ogi, Yoshinori Ito
2. 発表標題 Comprehensive Pathogen Detection for Pediatric Febrile Neutropenia by Metagenomic Next-Generation Sequencing.
3. 学会等名 IDWeek2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun-ichi Kawada, Yasuko Kamiya, Akihisa Sawada, Keiji Iwatsuki, Koji Izustu, Yuka Torii, Hiroshi Kimura, and Yoshinori Ito
2. 発表標題 Viral DNA loads in various blood components of patients with EBV-positive T/NK cell lymphoproliferative diseases.
3. 学会等名 IDWeek2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川田潤一、神谷泰子、鳥居ゆか、奥村俊彦、武内俊、鈴木高子、木村博、伊藤嘉規
2. 発表標題 慢性活動性EBウイルス感染症における血液分画中のウイルスDNA量の診断的意義
3. 学会等名 第33回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥居ゆか、吉田茂、柳瀬陽一郎、三井崇、堀場千尋、奥村俊彦、武内俊、鈴木高子、川田潤一、小谷友美、山下守、伊藤嘉規
2. 発表標題 妊婦における抗サイトメガロウイルス抗体スクリーニングの有用性
3. 学会等名 第51回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀場千尋、鳥居ゆか、原雄一郎、嶋田繭子、鈴木高子、武内俊、奥村俊彦、川田潤一、村松秀城、高橋義行、荻朋男、伊藤嘉規
2. 発表標題 小児発熱性好中球減少症における次世代シーケンス病原微生物診断
3. 学会等名 第51回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内俊、川田潤一、堀場千尋、奥野友介、鈴木高子、鳥居ゆか、河邊慎司、和田翔、池山貴也、伊藤嘉規
2. 発表標題 次世代シーケンス法による小児呼吸不全患者の気管支肺胞洗浄液からの病原微生物の網羅的検出
3. 学会等名 第51回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内俊、川田潤一、堀場千尋、鈴木高子、鳥居ゆか、梅津守一郎、十河剛、乾あやの、伊藤嘉規
2. 発表標題 小児急性肝不全・重症肝炎の網羅的病原ウイルス検出における次世代シーケンサーの応用
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤嘉規、鳥居ゆか、森岡一朗、古谷野伸、吉川哲史、森内浩幸、藤井知行、岡明、木村宏
2. 発表標題 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症中央診断の運用実績
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥居ゆか、川田潤一、奥村俊彦、武内俊、堀場千尋、鈴木高子、伊藤嘉規
2. 発表標題 次世代シーケンスによる小児HHV-6脳症の髄液エクソソームマイクロRNA解析
3. 学会等名 第32回ヘルペスウイルス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Torii Y, Kawada J, Okumura T, Takeuchi S, Horiba K, Suzuki T, Ito Y
2. 発表標題 MicroRNA profiling of cerebrospinal fluid exosomes in HHV-6 encephalitis/ encephalopathy children by next-generation sequencing
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Horiba K, Kawada J, Okuno Y, Tetsuka N, Suzuki T, Okumura T, Takeuchi S, Torii Y, Yagi T, Takahashi Y, Ito Y
2. 発表標題 Identification of pathogens using next-generation sequencing in immunocompromised children with bloodstream infections
3. 学会等名 第50回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi S, Kawada J, Okuno Y, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Yasuda K, Numaguchi A, Kato T, Takahashi Y, Ito Y
2. 発表標題 Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing
3. 学会等名 第50 回日本小児感染症学会総会・学術集会
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
---------	---------------------------	-----------------------	----