

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08295

研究課題名(和文) 心筋緻密化障害の病態解明：転写因子TBX5下流経路の重要性に着目して

研究課題名(英文) Pathophysiology of left ventricular noncompaction: focus on the importance of the downstream pathway of the transcription factor TBX5

研究代表者

廣野 恵一 (Hirono, Keiichi)

富山大学・学術研究部医学系・講師

研究者番号：80456384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を形態的特徴とする心筋症であり、病態の多くが不明である。非T-boxドメイン領域のTBX5 遺伝子変異により心筋の発生段階における分化・成熟過程に関連する遺伝子発現プロファイルが次々と変化し、関連するタンパク質の増加・減少の結果、心筋緻密化障害が起こるという仮説を検証した。本研究によりTBX5のT-boxドメインおよび非T-boxドメインを介した経路の解明と双方の相互関係について解明できた。つまり、TBX5遺伝子の心筋の発生段階における分化・成熟過程に関連する新たな役割を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TBX5遺伝子の心筋の発生段階における分化・成熟過程に関連する新たな役割を明らかにすることができた。また、遺伝子変異に起因する疾患発症機序の解明に向けた分子遺伝学的アプローチの手法が確立できた。

研究成果の概要(英文)：Left ventricular noncompaction is a cardiomyopathy characterized morphologically by excessive reticular column formation and deep gaps in the ventricular wall, much of the pathogenesis of which is unknown. We tested the hypothesis that TBX5 gene mutations in the non-T-box domain region cause cardiac densification defects as a result of sequential changes in gene expression profiles associated with differentiation and maturation processes during myocardial development, with associated protein increases and decreases. This study allowed us to elucidate the pathways through the T-box and non-T-box domains of TBX5 and the interrelationship between the two. In short, we were able to identify a new role for the TBX5 gene in relation to differentiation and maturation processes during myocardial development.

研究分野：小児循環器

キーワード：心筋症

1. 研究開始当初の背景

心筋緻密化障害は、1990年に初めて報告された、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を形態的特徴とする心筋症であり、未だに臨床遺伝学的背景、疫学的背景および病態の多くが不明である。臨床像は、無症状の症例から高度の心機能障害を有し心臓移植の対象になっているものまで、多岐にわたっている。臨床における診断や治療を行う上で、更なる知見の集積と病態の理解は非常に重要である。

心筋緻密化障害の原因は、**心筋細胞の発生段階における分化・成熟過程の障害が本態**と考えられている。すなわち、胎生初期の心室壁の発達の過程において、肉柱化もしくは緻密化の障害が原因と仮定される。しかしながら、心筋緻密化障害の病理病態は多くが不明である。

TBX5 遺伝子は生物種間で広く保存された構造と機能を有する DNA 結合型転写調節因子であり、心臓の発生と心筋細胞の成熟化に正の転写調節因子として働くことが知られている。*TBX5* は心筋細胞内で *NKX2-5* と複合体を形成し、*BRG1* や *GATA4* 等との縦列転写因子結合モチーフを通して、*NPPA* や *GJA5* 遺伝子の転写活性を高め、心筋細胞の分化に関与する。これらの作用には *TBX5* 内の T-box ドメインである 56~236 塩基が関与する(下図)。*TBX5* 遺伝子変異は Holt-Oram 症候群患者の 70%以上に見出され、上肢の奇形と心血管異常を特徴とする。その 70%はナンセンス変異やフレームシフト変異等によるハプロ不全が原因とされ、マウスにより本経路の低下が証明されている。*Tbx5* ホモ欠損マウスは極度の心臓低形成を伴い、9 日胚で致死となる。*Tbx5* は 8 日胚に心臓原基において発現が顕著となり、9 日胚では *Tbx5* の発現は左室に拡がる。このように**心室壁の発達と肉柱化もしくは緻密化において *TBX5* は重要な役割を果たしていることが示唆されるが、直接的な関与は明らかとなっていない**。一方、近年の研究では、*TBX5* は心臓の発生において非心臓遺伝子と呼ばれる不適切な遺伝子の発現を抑制するために転写抑制因子として働くことが報告されている。*TBX5* の非 T-box ドメイン領域である 255~264 塩基の α ヘルックスドメインを介してヌクレオソームリモデリング脱アセチル化酵素(NuRD)複合体と協調して、胚発生において非心臓遺伝子発現を抑制する(*TBX5*-NuRD 関連ドメイン) (下図)。この *TBX5*-NuRD 関連は、心筋細胞の分化の際に *TBX5* の T-box ドメインと関連する *BRG1*、*NKX2-5*、*GATA4* 等との直接の相関は明らかではないが、双方の経路は異なることが考えられる。*TBX5* 遺伝子変異のミスセンス変異が見出された患者は上肢の奇形と心血管異常を軽症から重症まで様々な表現型を示し、*TBX5* の非 T-box ドメイン領域も多く含まれている。そのため、**非 T-box ドメイン領域を介しての経路の解明が待たれている**。

我々の先行研究において、心筋緻密化障害患者において *TBX5* 遺伝子のミスセンス変異である p.Arg264Lys 変異が 192 人中孤発例の 4 名 (2.0%)に見出された。これは日本人データベース(HGVD)での健常人のアレル頻度(0.75%)より高い。また、コンピューター解析では、本変異は障害性が高いことが示唆されている。さらには、p.Arg264Lys 変異は非 T-box ドメイン領域で、*TBX5*-NuRD 関連ドメインに位置する。これらの臨床的知見から、***TBX5* 遺伝子の一塩基変異は非 T-box ドメイン領域を介して心筋細胞の発生段階における分化・成熟過程の障害を引き起こし、心筋緻密化障害の発症に関与するのではないかと考えるに到った**。

2. 研究の目的

今回の我々の目的は、***TBX5* 遺伝子の一塩基変異が機能異常を引き起こし心筋緻密化障害に到る経路を解明すること**である。つまり、非 T-box ドメイン領域の *TBX5* 遺伝子変異により心筋の発生段階における分化・成熟過程に関連する遺伝子発現プロファイルが次々と変化し、関連するタンパク質の増加・減少する結果、心筋緻密化障害が起こるといふ仮説を検証する。この研究で、心筋緻密化障害のゲノム機能解析システムを構築し、病理病態の理解をさらに深め、診断および治療と臨床研究へと繋がる新しい研究基盤の創出に挑む。

3. 研究の方法

TBX5 遺伝子の一塩基変異による機能障害を検証するために、①*TBX5* のレポーターアッセイと、②患者由来 iPS 細胞の遺伝子発現解析により *TBX5* の下流経路の障害を検証する。③ *TBX5* 遺伝子の一塩基変異を導入した遺伝子変異導入マウスを作製し、④病理・生理学的機能解析研究を行い、表現型を明らかにする。⑤遺伝子変異導入マウスから心筋細胞の発現プロファイル解析を行い、肉柱形成とそれに続く心筋緻密化過程の関係について洞察を得る。

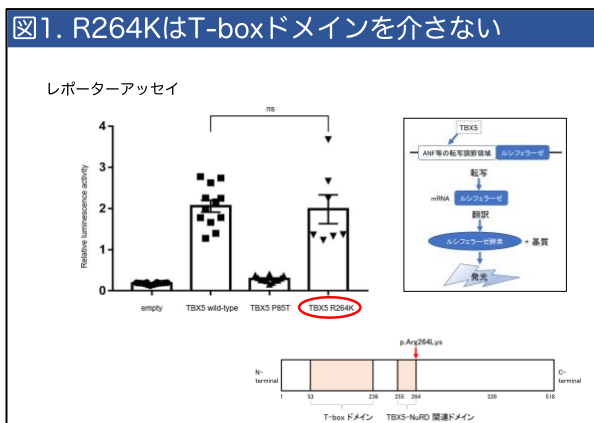
① 培養細胞を用いた *TBX5* のレポーターアッセイ(西田・畑が担当): *TBX5* 遺伝子の一塩基変異が T-box ドメイン領域もしくは非 T-box ドメイン領域を介したいずれの経路の障害を引き起こすか検証する。HEK293 細胞を播種後 2 日に Lipofectamine 2000(Thermo Fisher Scientific)トラン

スフェクション液にてトランスフェクションを行う。pGL4.75 を内在性の対照ベクターとして用いる。トランスフェクションでは wild-type *TBX5*-pcDNA3.1 もしくは mutant *TBX5*-pcDNA3.1 を用い、ANF-luc と pGL4.75 をそれぞれ組み合わせで行う。細胞は、トランスフェクション後 48 時間後に回収し、ルシフェラーゼ活性を Dual-Glo luciferase assay system (Promega) で測定し ANF のプロモーター活性を算出する。

- ② 遺伝子変異患者由来 iPS 細胞を用いた心筋細胞の発現プロファイル解析: *TBX5* 遺伝子変異が見いだされた患者 iPS 細胞から心筋細胞を作製し、遺伝子発現プロファイルから発症に至る *TBX5* の経路を予測する。心筋細胞から total RNA を抽出し、Illumina 社製次世代シーケンサー HiSeq2500 で RNA-seq を行う。データは、pair-end reads で 100 bp 長で取得し、fastq フォーマットに変換後、ゲノムデータベースにマッピングとアラインメントを行った後にアノテーションを行い、デジタル化した発現データベースを構築する。発現プロファイルは、Biomedical Genomic Workbench ソフトウェアで行い、パスウェイ解析は Ingenuity ソフトウェアを用いる。
- ③ 遺伝子変異導入マウスの作製: 心筋緻密化障害患者において発見された *TBX5* 遺伝子座の点変異をマウス *Tbx5* 遺伝子の相同領域に導入するため、ゲノム編集用の Cas9 RNA、sgRNA、変異導入オリゴ DNA を、マウス受精卵に注入する。受精卵を 1 日培養したのち、生存している受精卵を、偽妊娠仮親♀マウスに卵管内移植する。得られた産仔マウスの *Tbx5* 遺伝子のゲノム配列解析を行い、目的の点変異導入マウスファウンダーを得る。さらに、交配により変異導入マウス系統の確立と繁殖を行う。
- ④ 遺伝子変異導入マウスによる病理・生理学的機能解析研究: 得られたマウス系統の胚性致死または周産期致死の有無と心筋緻密化障害の有無を検討し、マウスによる遺伝子型・表現型相関を明らかにする。出生したマウスは、病理組織学的検討、心電学的検討、心臓超音波解析を行い、心筋緻密化障害の有無を確認し、不整脈の有無、形態的異常の有無、心室の生理機能を検証する。同変異を有する心筋緻密化障害の患者の臨床情報との整合性を確認する。
- ⑤ 遺伝子変異導入マウスにおける心筋細胞の発現プロファイル解析: 心筋緻密化障害の病理病態において、肉柱形成とそれに続く心筋緻密化過程の関係について洞察を得るため、遺伝子変異導入マウスで肉柱形成時期の心筋と心内膜の発現プロファイルを取得する。肉柱形成時期の胚本体の凍結切片から心室肉柱部心筋部分、心室緻密部心筋部分、心内膜部分を切り取り組織断片を回収する。この組織片から cDNA を合成し、HiSeq2500 で野生型と変異胚の遺伝子発現プロファイルを取得し、比較解析する。
遺伝子発現プロファイルから発症に至る経路を予測する。心筋細胞から total RNA を抽出し、Illumina 社 HiSeq2500 で RNA-seq を行う。その後、発現プロファイルとパスウェイ解析を行う。

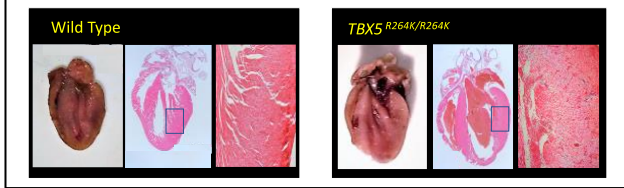
4. 研究成果

- ① 培養細胞を用いた *TBX5* のレポーターアッセイ: *TBX5* 遺伝子の一塩基変異が T-box ドメイン領域もしくは非 T-box ドメイン領域を介したいずれの経路の障害を引き起こすか検証した。その結果、nonsense variant である *TBX5*^{Arg279Ter/+} と DNA binding domain にある *TBX5*^{Pro85Thr/+} では有意に発現が低下していた(図 1)。



②遺伝子変異導入マウスの作製:心筋緻密化障害患者において発見された *TBX5* 遺伝子座の点変異をマウス *Tbx5* 遺伝子の相同領域に導入した。ゲノム編集技術により heterozygote および homozygote を得ることができ、胎生致死に至ることはなかった。(図 2)

図2. R264Kは心臓の拡張をきたす



③遺伝子変異導入マウスによる病理・生理学的機能解析研究:得られたマウス系統の胚性致死または周産期致死の有無と心筋緻密化障害の有無を検討した。

その結果、*TBX5*^{R264K/R264K} においては野生株と比較して心臓超音波検査では、心機能の低下と左室拡張径の拡大がみられ、心臓/体重比も増大し、拡張型心筋症に類似していた(図 3,4)。

図3. 心臓超音波による心機能解析

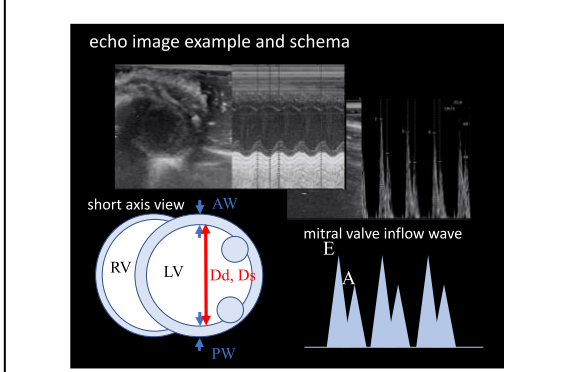
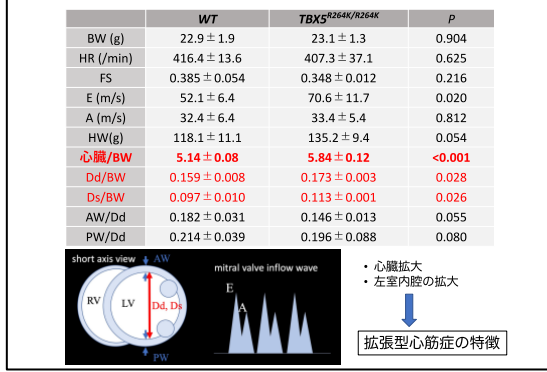


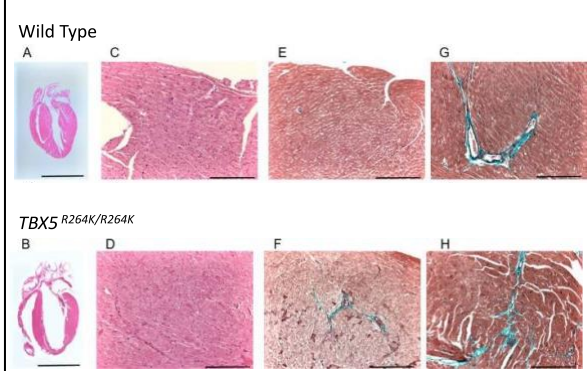
図4. R264Kは拡張型心筋症の特徴を有する



Tbx5^{R264K/+} と野生株の心電図と不整脈の比較では、*Tbx5*^{R264K/+} において心電図変化や不整脈の増加は認められなかった。

組織染色では、若年 *TBX5*^{R264K/R264K} は野生株と比較して血管周囲のわずかな線維化のみが認められたが、成年 *TBX5*^{R264K/R264K} になると心内膜～心筋内の軽度の線維化の増加が観察された。心奇形は認めなかった(図 5)。

図5. R264Kは線維化を促進させる



④遺伝子変異導入マウスにおける心筋細胞の発現プロファイル解析:心筋緻密化障害の病理病態において、肉柱形成とそれに続く心筋緻密化過程の関係について洞察を得るため、遺伝子変異導入マウスで肉柱形成時期の心筋と心内膜の発現プロファイルを取得した。

その結果、マイクロアレイでは *TBX5*^{R264K/R264K} において 36 個の有意な遺伝子変化が認められた(22 遺伝子は亢進、14 遺伝子は低下)。上昇した遺伝子には *ACTA1*、*MYOT*、*ANKRD1*、*ANKRD23* が含まれていた。また、実際に *ACTA1* がコードする skeletal muscle α -actin の発現も

上昇していた(図 6)。

リアルタイム RT-PCR による *Acta1* の発現量は、*Tbx5*5264K/R264K マウスでは野生型マウスの約 2 倍であり、ウェスタンブロット解析では ACTA1 タンパク質の発現量が有意に高かった(図 7)。

図6. R264Kは*Acta1*の発現を亢進させる

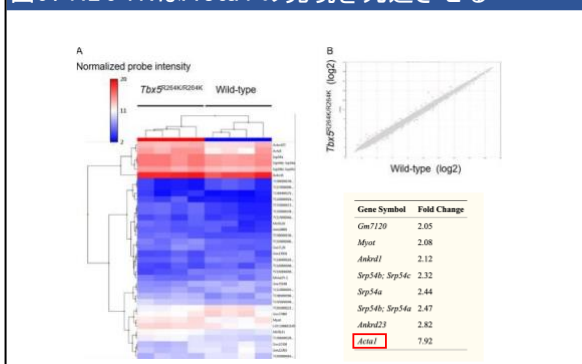
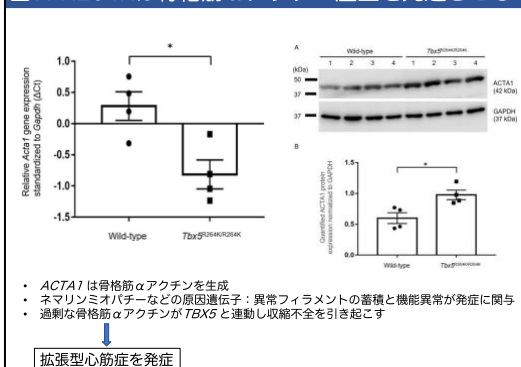


図7. R264Kは骨格筋αアクチン産生を亢進させる



TBX5は心臓発生に重要な転写因子であること

示されている。また、TBX5の機能解析は盛んに行われてきたが、なぜ、心筋症を生じてしまうのか病態解明には至っていない。しかし、本研究において、今回、ヒトと種の保存されたマウスにおいて、同じSNPをknock inすることで同様に拡張型心筋症を呈し、TBX5と心筋症との関連性を明白にした。

TBX5は心筋細胞内でNKX2-5と複合体を形成し、BRG1やGATA4等との縦列転写因子結合モチーフを通して、*NPPA*や*GJA5* 遺伝子の転写活性を高め、心筋細胞の分化に関与する。これらの作用にはTBX5内のT-boxドメインである56～236塩基が関与する。一方、TBX5の非T-boxドメイン領域である255～264塩基のαヘリックスドメインを介してヌクレオソームリモデリング脱アセチル化酵素(NuRD)複合体と協調して、胚発生において非心臓遺伝子発現を抑制する(TBX5-NuRD関連ドメイン)。このTBX5-NuRD関連は、心筋細胞の分化の際にTBX5のT-boxドメインと関連するBRG1、NKX2-5、GATA4等との直接の相関は明らかではないが、双方の経路は異なることが考えられる。本研究では、ヒトの心筋緻密化障害や拡張型心筋症から検出されたTBX5のR264K変異が、非T-boxドメインを介した経路で拡張型心筋症を発症することを示した。

*ACTA1*は骨格筋αアクチンを生成する。*ACTA1*は心臓発生の段階でTBX5により発現調節を受けているが、本来、心筋よりも骨格筋に多く発現し、ネマリンミオパチーなどの原因遺伝子として知られ、その変異による異常フィラメントの蓄積と機能異常が発症に関与している。過剰に発現したskeletal muscle α-actinはTBX5と連動し、収縮不全を引き起こし拡張型心筋症となった可能性が考えられる。

本研究において、心筋症領域において、TBX5のT-boxドメインおよび非T-boxドメインを介した経路の解明と双方の相互関係について解明できた。つまり、TBX5遺伝子の心筋の発生段階における分化・成熟過程に関連する新たな役割を明らかにすることができた。また、遺伝子変異に起因する疾患発症機序の解明に向けた分子遺伝学的アプローチの手法が確立できた。今後、遺伝性心疾患がこの再現動物モデル法を用いて明らかにされることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 39件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nii M, Inuzuka R, Inai K, Shimada E, Shinohara T, Kogiso T, Ono H, Ootsuki S, Kurita Y, Takeda A, Hirono K, Takei K, Yasukochi S, Yoshikawa T, Furutani Y, Shinozaki T, Matsuyama Y, Senzaki H, Tokushige K, Nakanishi T.	4. 巻 144
2. 論文標題 Incidence and Expected Probability of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma After Fontan Operation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 2043-2045
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056870.	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 Gowda ST, Latson L, Sivakumar K, Hiremath G, Crystal M, Law M, Shahanavaz S, Asnes J, Veeram Reddy S, Kobayashi D, Alwi M, Ichida F, Hirono K, Tahara M, Takeda A, Minami T, Kutty S, Nugent AW, Forbes T, Prieto LR, Qureshi AM.	4. 巻 14
2. 論文標題 Anatomical Classification and Posttreatment Remodeling Characteristics to Guide Management and Follow-Up of Neonates and Infants With Coronary Artery Fistula: A Multicenter Study From the Coronary Artery Fistula Registry.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ Cardiovasc Interv.	6. 最初と最後の頁 :e009750.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009750.	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 Inai K, Inuzuka R, Ono H, Nii M, Ohtsuki S, Kurita Y, Takeda A, Hirono K, Takei K, Yasukouchi S, Yoshikawa T, Furutani Y, Shimada E, Shinohara T, Shinozaki T, Matsuyama Y, Senzaki H, Nakanishi T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Predictors of long-term mortality among perioperative survivors of Fontan operation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Heart J	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） 10.1093/eurheartj/ehab826.	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 Aoki M, Ikeno Y, Ibuki K, Ozawa S, Hirono K, Yoshimura N.	4. 巻 -
2. 論文標題 The mid-term outcome of interventricular septal hematoma after ventricular septal defect closure. Aoki M, Ikeno Y, Ibuki K, Ozawa S, Hirono K, Yoshimura N.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Cardiovasc Thorac Ann.	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) 10.1177/02184923211066653.	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 Mori H, Yoshikawa T, Kimura H, Ono H, Kato H, Ono Y, Nii M, Shindo T, Inuzuka R, Horigome H, Miura M, Hirono K, Kobayashi T, Kogaki S, Furutani Y, Nakanishi T	4. 巻 -
2. 論文標題 Outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Japanese children: a retrospective cohort study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	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) 10.1007/s00380-021-01989-7.	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 Oka H, Nakau K, Imanishi R, Furukawa T, Tanabe Y, Hirono K, Hata Y, Nishida N, Azuma H.	4. 巻 -
2. 論文標題 A Case Report of a Rare Heterozygous Variant in the Desmin Gene Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy and Complete Atrioventricular Block.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CJC Open.	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/j.cjco.2021.05.003. eCollection 2021 Sep.	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 Yoshinaga M, Horigome H, Yasuda K, Kogaki S, Tateno S, Ohta K, Hirono K, Hosokawa S, Takechi F, Ishikawa Y, Hata T, Ichida F, Ohno S, Makita N, Horie M, Takahashi H, Nagashima M.	4. 巻 86
2. 論文標題 Electrocardiographic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Pre- and Post-Diagnostic Phases in Children and Adolescents.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 118-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0376.	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 Hirono K, Takarada S, Okabe M, Miyao N, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Origasa H, Ichida F, Imanaka-Yoshida K.	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinical significance of chronic myocarditis: systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 300-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01914-y.	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 Ozawa SW, Takarada S, Okabe M, Miyao N, Nakaoka H, Ibuki K, Ichida F, Hirono K; Fetal CM Study Collaborators.	4. 巻 86
2. 論文標題 Clinical Characteristics and Prognosis of Fetal Left Ventricular Noncompaction in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 98-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1148.	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 ato R, Taneichi H, Takarada S, Okabe M, Miyao N, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Adachi Y, Yoshimura N, Saito K, Ichida F, Hirono K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Reversible left ventricular noncompaction caused by hypertensive hydrocephalus: a pediatric case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pediatr.	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/s12887-021-02680-6.	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 Tamamitsu AM, Nakagama Y, Domoto Y, Yoshida K, Ogawa S, Hirono K, Shindo T, Ogawa Y, Nakano K, Asakai H, Hirata Y, Matsui H, Inuzuka R	4. 巻 62
2. 論文標題 Poor Myocardial Compaction in a Patient with Recessive MYL2 Myopathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Heart J.	6. 最初と最後の頁 445-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-639.	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 Ichimata S, Hata Y, Hirono K, Yamaguchi Y, Nishida N.	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinicopathological features of clinically undiagnosed sporadic transthyretin cardiac amyloidosis: a forensic autopsy-based series.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 125-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2021.1882979.	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 Hirono K, Hata Y, Ozawa SW, Toda T, Momoi N, Fukuda Y, Inuzuka R, Nagamine H, Sakaguchi H, Kurosaki K, Okabe M, Takarada S, Miyao N, Nakaoka H, Ibuki K, Origasa H, Bowles NE, Nishida N, Ichida F; for LVNC study collaborators.	4. 巻 328
2. 論文標題 A burden of sarcomere gene variants in fetal-onset patients with left ventricular noncompaction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 122-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.12.013.	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 Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, Furuno K, Hirono K, Takatsuki S, Suzuki H, Onouchi Y, Kobayashi T, Tanabe K, Hamase K, Miyamoto T, Aoyagi R, Arita M, Yamamura K, Tanaka T, Nishio H, Takada H, Ohga S, Hara T.	4. 巻 117
2. 論文標題 Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res	6. 最初と最後の頁 96-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvz305.	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 T, Mishima H, Barc J, Takahashi MP, Hirono K, Terada S, Kowase S, Sato T, Mukai Y, Yui Y, Ohkubo K, Kimoto H, Watanabe H, Hata Y, Aiba T, Ohno S, Chishaki A, Shimizu W, Horie M, Ichida F, Nogami A, Yoshiura KI, Schott JJ, Makita N.	4. 巻 13
2. 論文標題 Cardiac Emerinopathy: A Nonsyndromic Nuclear Envelopathy With Increased Risk of Thromboembolic Stroke Due to Progressive Atrial Standstill and Left Ventricular Noncompaction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ Arrhythm Electrophysiol	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) 10.1161/CIRCEP.120.008712	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 Kanai T, Takeshita S, Kawamura Y, Kinoshita K, Nakatani K, Iwashima S, Takizawa Y, Hirono K, Mori K, Yoshida Y, Nonoyama S.	4. 巻 35
2. 論文標題 The combination of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease: a multicenter study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 1463-1472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01622-z	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 Miyao N, Hata Y, Izumi H, Nagaoka R, Oku Y, Takasaki I, Ishikawa T, Takarada S, Okabe M, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Yoshida T, Hasegawa H, Makita N, Nishida N, Mori H, Ichida F, Hirono K.	4. 巻 15
2. 論文標題 TBX5 R264K acts as a modifier to develop dilated cardiomyopathy in mice independently of T-box pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	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) 10.1371/journal.pone.0227393	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 Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan.	4. 巻 35
2. 論文標題 A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 985-995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01571-7	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 Yoshida T, Hiraiwa A, Ibuki K, Makimoto M, Inomata S, Tamura K, Kawasaki Y, Ozawa S, Hirono K, Ichida F.	4. 巻 62
2. 論文標題 Neurodevelopmental outcomes at 3 years for infants with congenital heart disease and very-low birthweight.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 797-803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14160	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 Hiraiwa A, Ibuki K, Tanaka T, Hirono K, Miya K, Yoshimura N, Ichida F.	4. 巻 32
2. 論文標題 Toddler Neurodevelopmental Outcomes Are Associated With School-Age IQ in Children With Single Ventricle Physiology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Semin Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 302-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.semtcvs.2019.10.017	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 Takeuchi M, Kobayashi T, Biss T, Kamali F, Vear SI, Ho RH, Bajolle F, Lorient MA, Shaw K, Carleton BC, Hamberg AK, Wadelius M, Hirono K, Taguchi M, Wakamiya T, Yanagimachi M, Hirai K, Itoh K, Ito S.	4. 巻 20
2. 論文標題 CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms and pediatric warfarin maintenance dose: a systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacogenomics J	6. 最初と最後の頁 306-319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41397-019-0117-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 該当する

1. 著者名 Hirono Keiichi, Hata Yukiko, Ozawa Sayaka, Watanabe, Toda Takako, Momoi Nobuo, Fukuda Yutaka, Inuzuka Ryo, Nagamine Hiroki, Sakaguchi Heima, Kurosaki Kenichi, Okabe Mako, Takarada Shinya, Miyao Nariaki, Nakaoka Hideyuki, Ibuki Keiji, Origasa Hideki, Bowles Neil E., Nishida Naoki, Ichida Fukiko	4. 巻 328
2. 論文標題 A burden of sarcomere gene variants in fetal-onset patients with left ventricular noncompaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 122 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.12.013	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 Oya Yukino, Watahiki Daisuke, Matsunaga Mitsuki, Hirono Keiichi, Ichida Fukiko, Aoki Masaya, Yoshimura Naoki, Taguchi Masato	4. 巻 43
2. 論文標題 The Pharmacokinetics of Sildenafil May Be Affected by Intestinal Absorption Rate in Children Admitted to the Intensive Care Unit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1917 ~ 1923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00614	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 Hirono Keiichi, Hata Yukiko, Miyao Nariaki, Okabe Mako, Takarada Shinya, Nakaoka Hideyuki, Ibuki Keijiro, Ozawa Sayaka, Origasa Hideki, Nishida Naoki, Ichida Fukiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Increased Burden of Ion Channel Gene Variants Is Related to Distinct Phenotypes in Pediatric Patients With Left Ventricular Noncompaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	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) 10.1161/CIRCGEN.119.002940	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 Hirono Keiichi, Hata Yukiko, Miyao Nariaki, Okabe Mako, Takarada Shinya, Nakaoka Hideyuki, Ibuki Keijiro, Ozawa Sayaka, Yoshimura Naoki, Nishida Naoki, Ichida Fukiko, LVNC study collaborators	4. 巻 9
2. 論文標題 Left Ventricular Noncompaction and Congenital Heart Disease Increases the Risk of Congestive Heart Failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 785 ~ 785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9030785	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 Hiraiwa Akiko, Kawasaki Yukako, Ibuki Keijiro, Hirono Keiichi, Matsui Mie, Yoshimura Naoki, Origasa Hideki, Oishi Kenichi, Ichida Fukiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Brain Development of Children With Single Ventricle Physiology or Transposition of the Great Arteries: A Longitudinal Observation Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 936 ~ 944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.semctvs.2019.06.013	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 Hirono K, Hata Y, Miyao N, Okabe M, Takarada S, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Yoshimura N, Nishida N, Ichida F, Lvnc Study Collaborators.	4. 巻 9
2. 論文標題 Left Ventricular Noncompaction and Congenital Heart Disease Increases the Risk of Congestive Heart Failure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med.	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) 10.3390/jcm9030785.	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 Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan.	4. 巻 -
2. 論文標題 A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Vessels	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) 10.1007/s00380-020-01571-7	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 Yoshida Taketoshi, Hiraiwa Akiko, Ibuki Keijiro, Makimoto Masami, Inomata Satomi, Tamura Kentaro, Kawasaki Yukako, Ozawa Sayaka, Hirono Keiichi, Ichida Fukiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Neurodevelopmental outcomes at three years for infants with CHD and VLBW	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	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) 10.1111/ped.14160	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 Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, Furuno K, Hirono K, Takatsuki S, Suzuki H, Onouchi Y, Kobayashi T, Tanabe K, Hamase K, Miyamoto T, Aoyagi R, Arita M, Yamamura K, Tanaka T, Nishio H, Takada H, Ohga S, Hara T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	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) 10.1093/cvr/cvz305	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 Hiraiwa A, Ibuki K, Tanaka T, Hirono K, Miya K, Yoshimura N, Ichida F.	4. 巻 -
2. 論文標題 Toddler Neurodevelopmental Outcomes Are Associated with School-Age IQ in Children With Single Ventricle Physiology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Semin Thorac Cardiovasc Surg	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) 10.1053/j.semtcvs.2019.10.017.	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 Takeuchi M, Kobayashi T, Hirono K, Taguchi M, Ito S.	4. 巻 20
2. 論文標題 CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms and pediatric warfarin maintenance dose: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Pharmacogenomics Journal	6. 最初と最後の頁 306 ~ 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41397-019-0117-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 Hiraiwa A, Kawasaki Y, Ibuki K, Hirono K, Matsui M, Yoshimura N, Origasa H, Oishi K, Ichida F.	4. 巻 -
2. 論文標題 Brain Development of Children with Single Ventricle Physiology or Transposition of the Great Arteries: A Longitudinal Observation Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Semin Thorac Cardiovasc Surg	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) 10.1053/j.semtcvs.2019.06.013	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 Hata Yukiko, Hirono Keiichi, Yamaguchi Yoshiaki, Ichida Fukiko, Oku Yuko, Nishida Naoki	4. 巻 32
2. 論文標題 Minimal inflammatory foci of unknown etiology may be a tentative sign of early stage inherited cardiomyopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1281 ~ 1290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-019-0274-0	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 Hata Yukiko, Ichimata Shojiro, Yamaguchi Yoshiaki, Hirono Keiichi, Oku Yuko, Ichida Fukiko, Nishida Naoki	4. 巻 8
2. 論文標題 Clinicopathological and Genetic Profiles of Cases with Myocytes Disarray? Investigation for Establishing the Autopsy Diagnostic Criteria for Hypertrophic Cardiomyopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 463 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8040463	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 Hirono Keiichi, Saito Kazuyoshi, Munkhsaikhan Undral, Xu Fuyi, Wang Ce, Lu Lu, Ichida Fukiko, Towbin Jeffrey A., Purevjav Enkhsaikhan	4. 巻 83
2. 論文標題 Familial Left Ventricular Non-Compaction Is Associated With a Rare p.V407I Variant in Bone Morphogenetic Protein 10	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1737 ~ 1746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0116	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 Miyao Nariaki, Hirono Keiichi, Hata Yukiko, Yoshimura Naoki, Ichida Fukiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Novel compound heterozygous TBX5 variants may induce hypoplastic left heart syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 607 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13854	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 Hamada Hiromichi, Hirono Keiich, Hata A; KAICA trial Investigators.	4. 巻 393
2. 論文標題 Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet	6. 最初と最後の頁 1128 ~ 1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(18)32003-8	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 Amaroli Giulia, Verweyen Emely, Pretzer Carolin, Kessel Katharina, Hirono Keiichi, Ichida Fukiko, Okabe Mako, Cabral David A., Foell Dirk, Brown Kelly L., Kessel Christoph	4. 巻 71
2. 論文標題 Monocyte Derived Interleukin 1 As the Driver of S100A12 Induced Sterile Inflammatory Activation of Human Coronary Artery Endothelial Cells: Implications for the Pathogenesis of Kawasaki Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 792 ~ 804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.40784	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9件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 廣野 恵一、伊吹圭二郎、小澤綾佳、芳村直樹、市田路子、平井忠和
2. 発表標題 孤立性右室低形成にて右心不全を呈した1例
3. 学会等名 第22回成人先天性心疾患学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣野恵一
2. 発表標題 パネルディスカッション 学校心臓検診を活かす：小児突然死予防に果たす役割 「心筋症」
3. 学会等名 第84回日本循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣野恵一、宗内淳、竇田真也、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳
2. 発表標題 孤立性右室低形成の臨床像
3. 学会等名 第29回日本小児心筋疾患学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 パネルディスカッション 慢性心筋炎を考え直す 「小児循環器領域における慢性心筋炎」
2. 発表標題 廣野恵一
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣野恵一、宗内淳、寶田真也、岡部真子、宮尾成明1、小栗真人、仲岡英幸、伊吹圭二郎、小澤綾佳、芳村直樹、市田蒔子
2. 発表標題 孤立性右室低形成の臨床像について：2症例と文献的レビューからの考察
3. 学会等名 第56回日本小児循環期学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirono K, Hata Y, Takarada S, Okabe M, Miyao N, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Nishida N, Ichida F.
2. 発表標題 A distinct phenotype of fetal patients with left ventricular noncompaction in a large cohort in Japan.
3. 学会等名 ESC congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣野恵一
2. 発表標題 シンポジウム：心筋症症例からみた学校心臓検診と心臓突然死
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣野恵一
2. 発表標題 シンポジウム：遺伝子検査で心筋症がどこまでわかるか？有用性と課題について.
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣野 恵一
2. 発表標題 小児の心筋症診療－遺伝子検査の光と影－.
3. 学会等名 第37回中国四国地区小児循環器談話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 廣野 恵一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 小児科診療	5. 総ページ数 5
3. 書名 【症候・疾患からみる小児の検査】疾患からみる臨床検査の進めかた 心筋炎が疑われるとき	

1. 著者名 廣野 恵一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 小児科診療	5. 総ページ数 6
3. 書名 【研修医必携!心電図判読のコツ】先天性心疾患、肺高血圧、心筋症 心筋症	

〔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	森 寿 (Mori Hisashi) (00239617)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	

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	長谷川 英之 (Hasegawa Hideyuki) (00344698)	富山大学・学術研究部工学系・教授 (13201)	
研究分担者	高崎 一郎 (Takasaki Ichiro) (00397176)	富山大学・学術研究部工学系・准教授 (13201)	
研究分担者	西田 尚樹 (Nishida Naoki) (10315088)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	伊吹 圭二郎 (Ibuki Keijiro) (20566096)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	
研究分担者	市田 露子 (Ichida Fukiko) (30223100)	富山大学・事務局・学長補佐 (13201)	
研究分担者	畑 由紀子 (Hata Yukiko) (30311674)	富山大学・学術研究部医学系・准教授 (13201)	
研究分担者	小澤 綾佳 (Ozawa Sayaka) (40596540)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	
研究分担者	長岡 亮 (Nagaoka Ryo) (60781648)	富山大学・学術研究部工学系・准教授 (13201)	

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
---------	---------