

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16652

研究課題名（和文）カルバペネム耐性新菌種 *P. asiensis* 及び近縁菌種の系統分類と分子疫学解析研究課題名（英文）Classification and molecular epidemiological analysis of carbapenem resistant strains including *P. asiensis* and its related species.

研究代表者

遠矢 真理 (Tohya, Mari)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：20804694

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）：日本およびミャンマーの医療施設で分離されたカルバペネム耐性臨床分離株から *P. putida* グループに属する新菌種、*P. asiatica* (*P. asiensis* から改訂) と *P. juntendi*、さらに *P. oleovorans* グループに属する新菌種 *P. yangonensis* を見出し報告するとともに、これら3菌種の薬剤耐性機構さらに分子疫学解析の結果も報告した。

上記研究に加えて、日本の医療施設で *P. putida* もしくは *P. fluorescens* として分離同定された42菌株の全ゲノム情報をもとにした菌種同定を行い、そこから9つの新菌種を見出して報告を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者は *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) 以外の *Pseudomonas* 属菌は臨床検査室では誤同定されやすいことを明らかにした。全ゲノムデータをもとに、カルバペネム耐性株から3菌種、日本の医療施設から分離された菌株から9菌種の新たな *Pseudomonas* 属菌を提唱した。また臨床分離株はほとんどが誤同定されていた結果から、過去の分離株についても見直す必要性を提唱している。さらに *Pseudomonas* 属の既存の同定システムの改良やデータベースの更新が必要なものも示唆している。

研究成果の概要（英文）：Carbapenem-resistant isolates obtained from clinical samples in Japan and Myanmar were identified as *P. asiatica* (revised from *P. asiensis*) and *P. juntendi*, which are novel species belonging to the *P. putida* group, and *P. yangonensis*, which is a novel species belonging to the *P. oleovorans* group. The drug-resistance associated genes encoding carbapenemases were detected from whole genome sequencing data of these novel species strains. The phylogenetic analysis also conducted and reported with the above results.

Forty-two clinical isolates, identified as *P. putida* or *P. fluorescens* in clinical laboratories, were re-identified using whole genome sequencing data of them. Nine novel species were proposed from the 42 isolates data.

研究分野：細菌学

キーワード：Pseudomonas 新菌種 全ゲノム解析 薬剤耐性

1. 研究開始当初の背景

Pseudomonas 属は系統分類学的に 13 のグループに分類される。これらのグループには *Pseudomonas aeruginosa* グループや *P. putida* グループなどがある。*P. putida* グループはヒトを含む動物から分離される菌種と主に植物や環境から分離される菌種が含まれている。次世代シーケンス技術の発展により、菌株の全ゲノム情報を容易に決定できるようになってきた。この情報を元に average nucleotide identity (ANI) や digital DNA-DNA hybridization (dDDH) などの *in silico* 解析ツールが開発され 2018 年だけでも 13 種類の *Pseudomonas* 属の新菌種が提唱されている。

医学細菌学分野の視点では薬剤耐性が大きな問題となっている。特にカルバペネム系抗菌薬は、*Pseudomonas* 属菌感染症では特效薬と考えられているため、*Pseudomonas* 属菌株のカルバペネム系抗菌薬に対する感受性を確認することは非常に重要である。2000 年以降、カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* が新興し瞬く間に地球規模で拡大しており報告されているが、それと同様に *P. putida* グループに属する菌種では、カルバペネム耐性 *P. putida* や *P. monteilii* の臨床分離例が報告されるようになってきた。また *P. putida* グループは 20 種類の菌種が知られている。この内 6 菌種はヒト臨床検体から分離されているが、その多くは *P. putida* として同定されている。これらの臨床分離株の中にはカルバペネム耐性菌も報告され、正確な菌種同定が必要となってきている。研究代表者は、日本およびミャンマーの医療施設で得られたカルバペネム耐性 *Pseudomonas* 属臨床分離株を解析している。その結果、3 株の多剤耐性菌 (日本 1 施設 2 株、ミャンマー 1 施設 1 株) が *P. putida* グループの新菌種であることを発見し、*P. asiatica* (*P. asiensis* を改訂) と命名した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新菌種 *P. asiatica* の分子疫学および細菌学的特性を明らかにすることである。この菌種は、カルバペネム耐性臨床分離株から発見された。そこで本研究では、*P. asiatica* が日本とミャンマーの医療施設でどの程度伝播しているのか、これらの菌株のカルバペネム耐性遺伝子の種類とその周辺構造を明らかにする。さらに *P. asiatica* に近縁のカルバペネム耐性臨床分離株を系統分類学的に解析し、この中に新菌種が含まれているかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ショートリードシーケンスによる全ゲノム解析

次世代シーケンサ MiSeq (Illumina 社) を用いて、供試菌株の全ゲノム情報を取得する。Housekeeping 遺伝子の配列情報および全ゲノム配列の average nucleotide identity (ANI) および digital DNA-DNA hybridization (dDDH) による *in silico* 解析で菌種同定を行う。この成績から既存の方法で *P. putida* と同定された菌株に *P. asiatica* が含まれているのか、さらに新菌種が含まれているかを明らかにする。

(2) 薬剤感受性試験

収集した全ての菌株の薬剤感受性を 2 倍段階希釈法によって決定する。薬剤は、セフェム、カルバペネム、アミノグリコシド、ニューキノロン系の抗菌薬およびコリスチンを使用する。試験方法およびブレイクポイントは CLSI に準拠する。

(3) ロングリードシーケンスによるカルバペネム耐性菌の全ゲノム解析

(2) の薬剤感受性試験でカルバペネム耐性を示した菌株は、ロングリード情報を排出する次世代シーケンサ MinION (Oxford Nanopore 社) を用いて、全ゲノム情報を取得する。得られたロングリードをアセンブリし、(1) の過程で取得した高品質のショートリードで補正し、質の高いコンティグを作成する。このコンティグ情報を用い、インターネット上の NCBI、CARD および ResFinder の検索データベースを基に薬剤耐性遺伝子検索を行う。特にカルバペネム耐性遺伝子については、その種類と配列の相同性を確認する。

さらにその周辺構造を明らかにする。この操作により、カルバペネム耐性遺伝子が染色体上か、プラスミド上にあるのかを明らかにする。

(4) *P. asiatica* および新菌種の MALDI-TOFMS 解析

P. asiatica 特異的タンパク質の発現パターン情報を得ることを目標とする。もし新菌種が分離同定された場合は、同様な情報を得る。*P. asiatica* および新菌種と判定された菌株を、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析 (MALDI-TOFMS) 方法で解析し、菌株特異的タンパク質の発現パターンを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 保存菌株の菌種再同定

日本及びミャンマーの病院で患者検体から分離され、細菌同定検査機器 (Viteck2 または MALDI Biotyper) で *P. putida* と同定された計 21 菌株が研究代表者の所属研究室で保存されていたので、まずはこれらの菌株の全ゲノム情報は MiSeq を用いて決定し、ANI 及び dDDH 解析を実施した。

21 株の保存菌株の全ゲノム情報を type strain (基準株) と比較し、ANI 値: >95% または dDDH 値: >70% を示す type strain の菌種をその臨床分離株の菌種とした。この結果、21 菌株のうち、*P. putida* と同定された菌株は 0 株 (0%)、他の既存菌種と同定された菌株は 7 株 (33%)、いずれの既存菌種にも同定されなかった菌株は 14 株 (67%) であった。既存菌種の 7 株は、*P. mosselii*: 3 株、*P. fulva*、*P. monteilii*、*P. mendocina*、*Stenotrophomonas maltophilia*: 各 1 株であった。このうち、*P. fulva*、*P. monteilii* 及び *P. mosselii* は *P. putida* グループに属する菌種だが、*P. mendocina* は *P. putida* グループとは異なる *P. oleovorans* グループに属する菌種であり、*S. maltophilia* は *Pseudomonas* とは異なる菌種である。既存菌種に分類できなかった 14 株同士で ANI 及び dDDH 解析を行った結果、日本由来 3 株のうち 2 株は研究代表者が提唱した新菌種の *P. asiatica*、残り 1 株は異なる新菌種 *P. juntendi* であった。ミャンマー由来 11 株のうち、8 株は *P. asiatica*、1 株は *P. juntendi* であった。残りの 2 株は上記のいずれとも異なる菌種で *P. yangonensis* と命名し、新菌種として提唱した。

(2) カルバペネム耐性 *P. asiatica* 臨床分離株の分子疫学解析

上記の菌種再同定の結果から、ミャンマー 3 病院の入院患者尿検体から *P. asiatica* 8 株が分離 (A 病院: 4 株、B 病院: 1 株、C 病院: 3 株) された。薬剤感受性は上述の 2 倍段階希釈法によって調べた。またカルバペネマーゼ産生は CIMTrisII キット、NDM 型カルバペネマーゼ産生はイムクロマトキットを用いて調べた。全 8 株はアミノグリコシド、カルバペネム、フルオロキノロンの全てに耐性、コリスチン感受性の多剤耐性菌で、カルバペネマーゼを産生していた。主な薬剤耐性遺伝子は、2 種類のメタロ β ラクターマーゼ遺伝子 (*bla_{NDM-1}*、*bla_{VIM-2}*)、6 種類の ESBL 遺伝子、アミノグリコシド高度耐性を付与する 16S rRNA メチラーゼ遺伝子 *rmtC* が検出された。アミノグリコシド修飾酵素遺伝子は合計 16 種類が検出され、それぞれ 1-7 種類保有していた。キノロン耐性関与する *gyrA* と *parC* 変異は全 8 株で検出された。MinION と MiSeq から得たゲノム情報を合わせたハイブリッドアセンブルを行ったところ、5 種類のメタロ β ラクターマーゼ遺伝子の周辺遺伝子構造パターンを検出した。そのうち 1 種類は 3 病院から分離された 4 株で検出されたことから、この周辺遺伝子構造を保有したカルバペネム耐性 *P. asiatica* がミャンマーで伝播・拡大していることが明らかとなった。全ての株でメタロ β ラクターマーゼ遺伝子が染色体に挿入されていた (図 1)。挿入箇所は 3 箇所に分かれていた。この結果から *P. asiatica* は外来遺伝子をプラスミドではなく、染色体に取り込むことにより進化していることが強く示唆された。全ゲノム情報から得られた一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) データを基に系統樹解析を行った結果、病院ごとにクレードが分かれ、C 病院で分離された菌株は日本で分離された *P. asiatica* と近縁であった (図 2)。地理的に離れている A と C 病院での菌株、及び日本の株 (RYU5) と近縁な株が分離されたことから、多剤耐性 *P. asiatica* がグローバルにアジアの医療施設で伝播・拡大していると考えられる。

(3) *P. asiatica* および新菌種の MALDI-TOFMS 解析
P. putida グループの菌種の質量分析から、*P. putida* グループの菌種間で共通性の高いまたは低いリボソームタンパク質が存在することが明らかになってきた (図 3)。本成績は、MALDI-TOFMS 解析を基にする細菌同定システムのデータベース改訂の一助ともなる。

(4) 収集した菌株の菌種再同定

日本の医療施設で分離され、自動菌種同定装置 Microscan Walkaway で *P. putida* もしくは *P. fluorescens* として同定された 42 菌株を収集し供試した。これらの菌株の全ゲノム情報は MiSeq を用いて決定し、ANI 及び dDDH 解析を実施した。この 42 株の全ゲノム情報を type strain と比較したところ、42 菌株のうち 30 菌株 (71.4%) は既存菌種であったが、残りの 12 菌株 (18.6%) は既存菌種には同定されなかった。既存菌種に分類された 30 株の内訳は、5 株: *P. carnis*、4 株: *P. juntendi*、3 株: *P. tohonis*、各 2 株: *P. fluva*、*P. glycinae*、*P. mosselii*、*P. otitidis*、*P. protegens*、*P. qingdaonensis*、*P. rhodesiae*、各 1 株: *P. asiatica*、*P. atacamensis*、*P. lactis*、*P. putida* であった。既存菌種に分類できなかった 12 菌株を ANI 及び dDDH 解析を行ったところ、9 つの菌種に分かれていることがわかった。この 9 菌種を *P. sputi*、*P. pseudonitroreducens*、*P. parasichuanensis*、*P. paraglycinae*、*P. ceruminis*、*P. parakoreensis*、*P. pharyngis*、*P. urethralis*、及び *P. faucium* と命名し、新菌種の提唱を行った。全ゲノム情報を基にした菌種同定から、*P. putida* や *P. fluorescens* として同定されている臨床分離株には未分類の菌種やその他の菌種が多く含まれていることが明らか

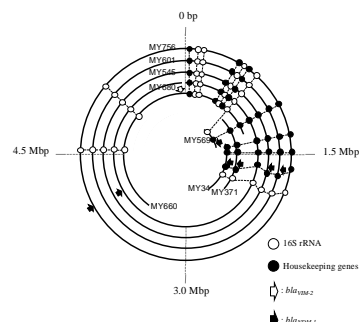


図 1. カルバペネム耐性 *P. asiatica* 染色体上で検出されたメタロ β ラクターマーゼ遺伝子の挿入位置

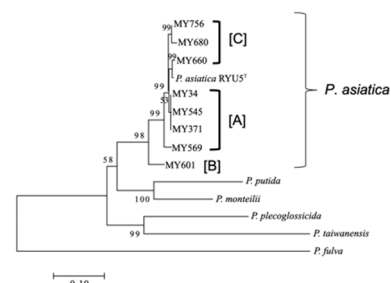


図 2. *P. asiatica* の系統樹

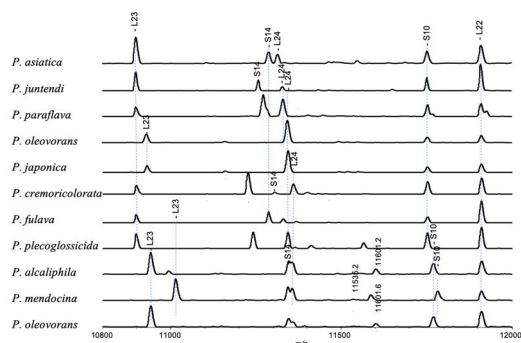


図 3. MALDI マススペクトラム

になった。この成績は既存の臨床分離株の同定システムは *Pseudomonas* 属菌の分類においては不十分であり、同定システムに改良やデータベースの更新が必要であることを示唆している。

(5) 収集した菌株の薬剤感受性

薬剤感受性試験は上述の2倍段階希釈法で行い、最小発育阻止濃度を決定した。その結果、アズトレオナム以外には今回供試した42株は感受性を示した。一方で既存菌種である *P. protegens*、*P. carnis* 及び *P. lactis* と同定された菌種はコリスチンに耐性を示した。さらに type strain ついてもコリスチンの MIC を測定したところ、臨床分離株と同様に耐性が認められた。今回試験した *P. protegens* や *P. carnis* は臨床分離株だけではなく、type strain もコリスチン耐性であった。この成績は、*Pseudomonas* 属の中にはコリスチンに対して生来耐性である菌種が存在していることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tohya Mari, Teramoto Kanae, Watanabe Shin, Hishinuma Tomomi, Shimojima Masahito, Ogawa Miho, Tada Tatsuya, Tabe Yoko, Kirikae Teruo	4. 巻 10
2. 論文標題 Whole-genome sequencing-based re-identification of <i>Pseudomonas putida/fluorescens</i> clinical isolates identified by biochemical bacterial identification systems	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	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） 10.1128/spectrum.02491-21	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 Tohya Mari, Hishinuma Tomomi, Watanabe Shin, Shimojima Masahito, Ogawa Miho, Tada Tatsuya, Kirikae Teruo	4. 巻 71
2. 論文標題 Three novel species of the <i>Bacillus cereus</i> group isolated from clinical samples in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	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） 10.1099/ijsem.0.004993	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 Tohya Mari, Watanabe Shin, Tada Tatsuya, Tin Htay Htay, Kirikae Teruo	4. 巻 70
2. 論文標題 Genome analysis-based reclassification of <i>Pseudomonas fuscovaginae</i> and <i>Pseudomonas shirazica</i> as later heterotypic synonyms of <i>Pseudomonas asplenii</i> and <i>Pseudomonas asiatica</i> , respectively	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	6. 最初と最後の頁 3547 ~ 3552
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1099/ijsem.0.004199	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 Tohya Mari, Watanabe Shin, Teramoto Kanae, Tada Tatsuya, Kuwahara-Arai Kyoko, Mya San, Zin Khwar Nyo, Kirikae Teruo, Tin Htay Htay	4. 巻 70
2. 論文標題 <i>Pseudomonas yangonensis</i> sp. nov., isolated from wound samples of patients in a hospital in Myanmar	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	6. 最初と最後の頁 3597 ~ 3605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1099/ijsem.0.004181	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 Morimoto Yuh, Tohya Mari, Aibibula Zulipiya, Baba Tadashi, Daida Hiroyuki, Kirikae Teruo	4. 巻 70
2. 論文標題 Re-identification of strains deposited as <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i> and <i>Pseudomonas putida</i> in GenBank based on whole genome sequences	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	6. 最初と最後の頁 5958 ~ 5963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/ijsem.0.004468	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 Tohya Mari, Uechi Kohei, Tada Tatsuya, Hishinuma Tomomi, Kinjo Takeshi, Ohshiro Takeya, Maeda Shiro, Kirikae Teruo, Fujita Jiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Emergence of clinical isolates of <i>Pseudomonas asiatica</i> and <i>Pseudomonas monteilii</i> from Japan harbouring an acquired gene encoding a carbapenemase VIM-2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Microbiology	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) 10.1099/jmm.0.001258	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 Tohya Mari, Watanabe Shin, Teramoto Kanae, Shimojima Masahiro, Tada Tatsuya, Kuwahara-Arai Kyoko, War May Wint, Mya San, Tin Htay Htay, Kirikae Teruo	4. 巻 69
2. 論文標題 <i>Pseudomonas juntendi</i> sp. nov., isolated from patients in Japan and Myanmar	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	6. 最初と最後の頁 3377 ~ 3384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/ijsem.0.003623	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 Tohya Mari, Tada Tatsuya, Watanabe Shin, Kuwahara-Arai Kyoko, Zin Khwar Nyo, Zaw Ni Ni, Aung May Yee, Mya San, Zan Khin Nyein, Kirikae Teruo, Tin Htay Htay	4. 巻 63
2. 論文標題 Emergence of Carbapenem-Resistant <i>Pseudomonas asiatica</i> Producing NDM-1 and VIM-2 Metallo- Lactamases in Myanmar	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00475-19	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 Tohya Mari, Watanabe Shin, Teramoto Kanae, Uechi Kohei, Kuwahara-Arai Kyoko, Kinjo Takeshi, Maeda Shiro, Nakasone Isamu, Saw Ni Ni, Mya San, Zan Khin Nyein, Tin Htay Htay, Fujita Jiro, Kirikai Teruo	4. 巻 69
2. 論文標題 Pseudomonas asiatica sp. nov., isolated from hospitalized patients in Japan and Myanmar	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	6. 最初と最後の頁 1361 ~ 1368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/ijsem.0.003316.	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 Oshiro Satoshi, Tada Tatsuya, Watanabe Shin, Tohya Mari, Hishinuma Tomomi, Uchida Hiroki, Kuwahara-Arai Kyoko, Mya San, Zan Khin Nyein, Kirikae Teruo, Tin Htay Htay	4. 巻 5
2. 論文標題 Emergence and Spread of Carbapenem-Resistant and Aminoglycoside-Panresistant Enterobacter cloacae Complex Isolates Coproducing NDM-Type Metallo-β-Lactamase and 16S rRNA Methylase in Myanmar	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00054-20	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 該当する

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 遠矢 真理、寺本 華奈江、多田 達哉、菱沼 知美、霜島 正浩、小川 美保、切替 照雄
2. 発表標題 医療施設で分離された非緑膿菌Pseudomonas属菌株の菌種再同定と薬剤感受性の解析
3. 学会等名 緑膿菌感染症研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 遠矢 真理、多田 達哉、霜島 正浩、寺本華奈江、小川美保、上地幸平、前田 士郎、San Mya, Htay Htay Tin, 藤田 次郎、切替 照雄
2. 発表標題 医療施設で分離されたカルバペネム耐性Pseudomonas putidaグループ菌株の分類と分子疫学解析
3. 学会等名 第49回薬剤耐性菌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠矢 真理
2. 発表標題 ミャンマー・日本の医療施設で分離されたP. putidaグループ新菌種の系統分類と分子疫学解析（受賞講演）
3. 学会等名 第55回緑膿菌感染症研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠矢 真理, 多田 達哉, 霜島 正浩, 上地 幸平, 桑原 京子, 前田 士郎, San Mya, Htay Htay Tin, 藤田 次郎, 切替 照雄
2. 発表標題 ミャンマー・日本の医療施設で分離されたP. putidaグループ新菌種の系統分類と分子疫学解析
3. 学会等名 緑膿菌研究会
4. 発表年 2020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
研究協力者	切替 照雄 (Kirikae Teruo) (50192563)	順天堂大学・医学部・特任教授 (32620)	
研究協力者	寺本 華奈江 (Teramoto Kanae)		
研究協力者	多田 達哉 (Tada Tatsuya) (00624644)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

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
研究協力者	菱沼 知美 (Hishinuma Tomomi) (90468570)	順天堂大学・医学部・助手 (32620)	
研究協力者	渡邊 心 (Watanabe Shin) (80220888)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究協力者	大城 聡 (Oshiro Satoshi) (80766379)	順天堂大学・医学部・特任助教 (32620)	

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			
ミャンマー	National Health Laboratory			