

機関番号：87301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20590800

研究課題名 (和文) 原発性胆汁性肝硬変の新しい病型分類と長期予後診断法の確立

研究課題名 (英文) New clinical classification and the criteria for predicting long-term outcome in primary biliary cirrhosis

研究代表者

中村 稔 (NAKAMURA MINORU)

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・客員研究員

研究者番号：40217906

研究成果の概要 (和文)： 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の新しい病型分類と長期予後診断法の確立のために、全国の PBC 症例を対象として、血清自己抗体の測定、HLA-DRB1 typing、免疫関連分子や胆汁酸代謝に関連した遺伝子多型の解析を行った。PBC 発症の危険因子として HLA-DRB1*0803、CTLA4 SNPs、門脈圧亢進症進行の危険因子として抗 gp210 抗体、抗セントロメア抗体、CTLA4 SNPs、HLA-DRB1*1502 と*0901、肝不全進行のバイオマーカーとして抗 gp210 抗体、MDR3 や integrin \cdot V の SNPs などが同定された。これらの中で特に抗 gp210 抗体の肝不全進行への相対危険度は 30 倍と高く、抗 gp210 抗体をバイオマーカーとして用いた PBC の治療が可能となった。また、遺伝子レベルからも、PBC を抗 gp210 抗体陽性型の進行と抗セントロメア抗体陽性型の進行に分類することの妥当性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

In order to establish a clinical classification and a criteria for predicting long-term outcome in primary biliary cirrhosis (PBC), we studied the autoantibodies (anti-gp210, anti-centromere), HLA-DRB1 and SNPs of various molecules concerning immune-regulation and bile acid metabolism. HLA-DRB1*0803 and CTLA4 SNPs confer susceptibility to PBC development. Positive anti-gp210 and anti-centromere antibodies as well as HLA-DRB1*1502 and *0901 are risk factors for the progression to liver cirrhosis or portal hypertension, while positive anti-gp210 antibodies as well as SNPs of MDR3 and integrin \cdot V are associated with progression to hepatic failure. Since positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for jaundice-type progression (OR>30), the treatment for PBC became possible with monitoring anti-gp210 antibodies as a serological biomarker. Furthermore, our proposal of PBC progression, anti-gp210 type progression and anti-centromere type progression, was supported by the level of genetic polymorphisms.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：原発性胆汁性肝硬変、予後予測、SNPs、遺伝子多型、HLA

1. 研究開始当初の背景

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は、慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) を病理学的特徴とし、中年女性に好発する原因不明の肝疾患である。進行すると肝不全、黄疸を合併し、肝移植以外に救命方法がなく難病に指定されている。一方、長期間経過してもほとんど進行を認めない無症候性 PBC 患者も多数存在する。

我々は、PBC に出現する抗核抗体の臨床的意義を明らかにするために 2004 年度から国立病院機構肝ネット多施設共同研究を開始し、①抗 gp210 抗体は PBC に極めて疾患特異性が高い自己抗体であること (陽性率 20-30%)、②抗 gp210 抗体の持続陽性患者は、抗 gp210 抗体が陰性あるいは治療により陰性化した症例に比べて予後不良であること、③抗 gp210 抗体が肝不全型進行の強い危険因子であるのに対して、抗セントロメア抗体は門脈圧亢進症型進行の危険因子であることなどを報告してきた。

2. 研究の目的

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の新しい病型分類と長期予後診断法の確立のために、①活動性の評価や予後予測に有用なバイオマーカー (予後予測抗体、遺伝子多型など) の同定、②これらのバイオマーカーに基づく PBC の新しい病型分類の確立、③臨床応用可能な長期予後診断法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

国立病院機構肝ネット共同研究班参加施設 (cohort 1)、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・難治性の肝胆道疾患に関する調査研究 gp210 working group 参加施設 (cohort 2) の PBC 症例を対象として、PBC 患者検体 (血清、末梢血 DNA、凍結肝生検組織) を収集し、血清自己抗体の測定、HLA-DRB1 typing、遺伝子多型の解析、肝生検組織の中沼分類に基づく再評価、治療反応性の検討を行った。

(1) 抗 gp210 抗体、抗セントロメア抗体の意義と我々が提唱している PBC の新しい病型分類の妥当性を検証するために、cohort 1 の前向き研究の継続とともに、cohort 2 による後ろ向きおよび前向き研究の開始。

(2) PBC の病因への関与が疑われる候補遺伝子 (HLA、各種サイトカイン、接着分子、補助刺激分子、胆汁酸排泄ポンプ、薬物代謝酵素など) の遺伝子多型 (SNPs) の決定と PBC の発症や進行、自己抗体産生との関連解析。

(3) 肝生検病理組織の活動性、治療反応性と PBC 予後との関連解析。

(4) 抗 gp210 抗体、抗セントロメア抗体が

共に陰性で急速に肝硬変、肝不全に進行する症例 (肝不全進行症例の約 1-2 割) の、血清および遺伝子バイオマーカーの同定。

(5) 上記研究の成果から、自己抗体、HLA、遺伝子多型に基づいた新しい病型分類と臨床応用可能な長期予後診断法の確立。

4. 研究成果

Cohort 1 および cohort 2 の解析から、①抗 gp210 抗体が黄疸・肝不全進行の強い危険因子であり、抗セントロメア抗体が門脈圧亢進症進行の有意な危険因子であること、②抗 gp210 抗体陽性症例の病理学的特徴は、胆管消失や肝炎の所見が高度であること、③抗 gp210 抗体陽性症例は陰性症例に比べて UDCA に対する治療反応性が不良であること、④抗 gp210 抗体、治療反応性、病理学的活動性はお互いに密接に関連して PBC の予後を規定していることが明らかとなった。また、⑥MDR3 (multidrug resistance protein 3) や integrin α V の SNPs と PBC の黄疸進行との間に有意な関連があること、⑦CTLA4 の SNPs が PBC 発症、進行、抗 gp210 抗体産生と有意に関係していること、⑧SLC4A2 の SNPs と抗セントロメア抗体産生との間に有意な関連があることも明らかとなった。さらには、⑨HLA-DRB1*0803 は PBC 発症の危険因子であること、⑩HLA-DRB1*0405 と*0803 は順に抗 gp210 抗体産生、抗セントロメア抗体産生の危険因子であり、HLA-DRB1*1502 と*0901 は門脈圧亢進症進行の危険因子であることなどが明らかとなった。

これらのバイオマーカーの中で、抗 gp210 抗体の肝不全進行への相対危険度は 30 倍と高く、抗 gp210 抗体をバイオマーカーとして用いた PBC の治療が可能となった。また、遺伝子レベルからも、PBC を抗 gp210 抗体陽性型の進行と抗セントロメア抗体陽性型の進行に分類することの妥当性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 20 件)

1, Aiba Y, Nakamura M, Joshita S, Inamime T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Migita K, Yatsuhashi H, Nakamuta M, Fukushima N, Saito A, Kouno H, Ota H, Muro T, Hayashi S, Watanabe Y, Nakamura Y, Komeda T, Shimada M, Tsukamoto K, Tanaka E, Ishibashi H, and the PBC Study Group in NHOSLJ. The genetic polymorphisms of CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary

cirrhosis in Japanese patients. J Gastroenterol 2011 May 19. Epub ahead of print 査読有

2, Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Ambrosini YM, Gershwin ME, Nakamura M. Risk factors and prediction of long-term outcome in primary biliary cirrhosis. Intern Med 2011; 50:1-10. 査読有

3, Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamura M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsuhashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Evaluation of risk factors for the development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. J Gastroenterol 2011 Jan; 46 Suppl 1:56-62. 査読有

4, Inamine T, Nakamura M, Kawauchi A, Shirakawa Y, Hashiguchi H, Aiba Y, Taketomi A, Shirabe K, Nakamura M, Hayashi S, Saoshiro T, Komori A, Yatsuhashi H, Kondo S, Omagari K, Maehara Y, Ishibashi H, Tsukamoto K and the PBC Study Group in NHOSLJ. A polymorphism in the integrin α V subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. J Gastroenterol 2011; 46:676-686 査読有

5, 小森敦正, 中村 稔, 石橋大海. 自己免疫性胆管疾患の病態形成への自然免疫の関与. 肝胆膵 62:639-643, 2011

6, 中村 稔, 相葉佳洋, 小森敦正, 下田慎治, 石橋大海. PBC の予後予測: 自己抗体を基盤に. 肝胆膵 62:707-714, 2011

7, 石橋大海, 下田慎治, 小森敦正, 中村 稔. PBC の病態の多様性と治療ガイドライン. 肝胆膵 62:715-722, 2011

8, 中村 稔, 石橋大海, 安波道郎. PBC に関する HLA 個体差. 肝胆膵 62:945-952, 2011

9, Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M, Ishibashi H, Ota M, and Shinshu PBC Study Group. Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphism with primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2010; 54:537-541. 査読有

10, Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Nakamura M. Serum Baff and APRIL levels in patients with PBC. Clin Immunol 2010; 134:217-225. 査読有

11, Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Horie H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Ito M, Shimoda S, Ishibashi H and PBC

Study Group in NHOSLJ. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): the HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. Hepatol Res 2010;40:494-504 査読有

12, Haruta I, Kikuchi K, Hashimoto E, Nakamura M, Miyakawa H et al. Long term bacterial exposure can trigger nonsuppurative destructive cholangitis associated with multifocal epithelial inflammation. Lab Invest 2010;90:577-588 査読有

13, 石橋大海, 小森敦正, 中村 稔, 下田慎治. 原発性胆汁性肝硬変ガイドラインの作成. 肝胆膵 Vol. 60, No9:257-264, 2010.

14, 塚元和弘, 大曲勝久, 中村 稔. 胆汁酸の排泄に関するABCトランスポーター多型と原発性胆汁性肝硬変の重症化との関連. 臨床薬理の進歩 2010; 73-86.

15, Ishibashi H, Nakamura M, Komori A, Migita K, Shimoda S. Liver architecture, cell function, and disease. Semin immunopathol 2009; 31:399-409

16, Nakamura M, Funami K, Komori A, Yokoyama T, Aiba Y, Araki A, Takii Y, Ito M, Matsuyama M, Koyabu M, Migita K, Taniguchi K, Fujioka H, Yatsuhashi H, Matsumoto M, Ishibashi H, Seya T. Increased expression of toll-like-receptor 3 in intrahepatic biliary epithelial cells at sites of ductular reaction in diseased livers. Hepatol Int 2008; 2:222-230 査読有

17, Ohishi Y, Nakamura M, Iio N, Higa S, Inayoshi M, Aiba Y, Komori A, Omagari K, Ishibashi H, Tsukamoto K. Single-nucleotide polymorphism analysis of the multidrug resistance protein 3 gene for the detection of clinical progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 2008; 48:853-62. 査読有

18, Shimoda S, Harada K, Niuro H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Nakamura M, Komori A, Migita K, Nakanuma Y, Ishibashi H, Selmi C, Gershwin ME. Biliary epithelial cells and primary biliary cirrhosis: the role of liver-infiltrating mononuclear cells. Hepatology 2008; 47:958-65. 査読有

19, Shimoda S, Miyakawa H, Nakamura M, Ishibashi H, Kikuchi K, Kita H, Niuro H, Arinobu Y, Ono N, MacKay IR, Gershwin ME, Akashi K. CD4 T-cell autoreactivity to the

mitochondrial autoantigen PDC-E2 in AMA-negative primary biliary cirrhosis. J Autoimmun 2008; 31:110-115 査読有
20, 中村 稔, 下田慎治, 小森敦正, 石橋大海. <クリニカル・トピックス>原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210 抗体の臨床的意義, BIO Clinica 23(12): 1136-1143, 2008.

〔学会発表〕 (計 19 件)

1, 下田慎治, 中村 稔, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) における免疫異常の基礎とそれに基づく予後予測について. 第 14 回日本肝臓学会大会. 横浜, 2010. 10. 13-14. 肝臓 51 巻 2010, suppl. (2), A435.
2, 中村 稔, 伊東正博, 山本和秀, 銭谷幹男, 大平弘正, 橋本悦子, 金子周一, 上野義之, 菊池健太郎, 恩地森一, 下田慎治, 小森敦正, 滝川 一, 大西三朗, 坪内博仁, 中沼安二, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210 抗体測定の意味の検証. 第 46 回日本肝臓学会総会. 山形, 2010. 5. 27-28. 肝臓 51 巻 2010, suppl. (1), A62.
3, 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海, 齋藤晃, 中牟田誠, 矢倉道泰, 高野弘嗣, 林 茂樹, 小松達司, 渡部幸夫, 小林正和, 杉 和洋, 太田 肇, 島田昌明, 米田俊貴, 古賀満明, 山下晴弘, 竹崎英一, 佐藤丈頭, 高橋正彦, 酒井浩徳, 山本哲夫, 正木尚彦, 中村 稔. 原発性胆汁性肝硬変との関連が報告されている遺伝子多型の日本人での replication study. 第 46 回日本肝臓学会総会. 山形, 2010. 5. 27-28. 肝臓 51 巻 2010, suppl. (1), A342
4, 小森敦正, 相葉佳洋, 中村 稔, 藤原紳祐, 藤岡ひかる, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海. ヒト肝内胆管細胞における Signal transducer and activator of transcription 3/5 の役割. 第 46 回日本肝臓学会総会. 山形, 2010. 5. 27-28. 肝臓 51 巻 2010, suppl. (1), A264
5, Nakamura M, Ito M, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Komori A, Takikawa H, Onishi S, Tsubouchi H, Ishibashi H, Nakanuma Y. Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. EASL The International Liver Congress 2010, April 14-18, 2010, Vienna. A1109.
6, Komori A, Aiba Y, Nakamura M, Fujiwara S, Migita K, Fujioka H, Yatsuhashi H, Ishibashi H. Signal Transducer and activator of transcription and 5:

Distinct regulators in growth and differentiation of human cholangiocyte in vitro. EASL The International Liver Congress 2010, April 14-18, 2010, Vienna. A952

7, 中村 稔, 塚元和弘, 安波道郎, 近藤久義, 相葉佳洋, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 竿代丈夫, 林 茂樹, 中牟田誠, 本田浩一, 杉 和洋, 島田昌明, 小林正和, 渡部幸夫, 森本日出雄, 矢倉道泰, 正木尚彦, 高野弘嗣, 竹崎英一, 小松達司, 山下晴弘, 加藤道夫, 古賀満明, 長岡進矢, 矢野公士, 阿比留正剛, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変の予後診断法の確立のための遺伝子解析. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 2009. 6. 4-5. 肝臓 50 巻 2009, suppl. (1), A162, 0-78.
8, 小森敦正, 中村 稔, 本吉康英, 橋元悟斐, 成寛, 立山雅邦, 長岡進矢, 柳 謙二, 田浦直太, 阿比留正剛, 矢野公士, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海. 当科における PBC-AIH overlap 症候の特徴と予後. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 2009. 6. 4-5. 肝臓 50 巻 2009, suppl. (1), A391, P-291.
9, 右田清志, 中村 稔, 阿比留正剛, 小森敦正, 矢野公士, 八橋 弘, 石橋大海. PBC 患者における血清 BAFF の測定. 第 45 回日本肝臓学会総会. 神戸, 2009. 6. 4-5. 肝臓 50 巻 2009, suppl. (1), A392, P-293.
10, 中村 稔, 安波道郎, 近藤久義, 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 八橋 弘, 右田 清志, 石橋大海. HLA-DRB1 遺伝子多型が抗核抗体による原発性胆汁性肝硬変の予後予測に及ぼす影響の検討. 第 46 回日本消化器免疫学会総会. 松山, 2009. 7. 23-4.
11, 相葉佳洋, 中村 稔, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 塚本和弘, 石橋大海. 日本人原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者の CTLA-4 一塩基多型 (SNP) の解析. 第 46 回日本消化器免疫学会総会. 松山, 2009. 7. 23-4.
12, 下田慎治, 中村 稔, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変における慢性非化膿性破壊性胆管炎の場で特異的発現を示すケモカイン、特に CX3CL1 の産生機序と自然免疫の関与. 第 17 回浜名湖シンポジウム, 2009. 12. 22-3, 浜松
13, Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Nakamura M, Hayashi S, Saito A, Honda K, Shimada M, Watanabe Y, Yagura M, Kohno H, Sugi K, Ota H, Komatsu T, Mannami T, Koga M, Satoh T, Takesaki E, Yamamoto T, Oohara Y, Masaki N and Ishibashi H. Analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC) - HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of anti-nuclear

antibodies for the disease-progression in PBC. Hepatology, Volume 50, Number 4 (Suppl), October 2009, 1004A, 1521. Boston 2009. 11. 3

14, Nakamura M, Ito M, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsushashi H and Ishibashi H. Hepatic expression of peroxisome proliferators activated receptors A (PPARA) in primary biliary cirrhosis. Joint EASL-AASLD Monothematic Conference. Nuclear Receptors and Liver Disease. Abstract page 87. Vienna 2009. 2. 28

15, Nakamura M, Ohishi Y, Iio N, Aiba Y, Komori A et al: Identification of serological and genetic biomarkers for predicting the prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC). -A homozygous "Hap2/Hap2" diplotype in multidrug resistance protein 3 (MDR3) gene confers a strong susceptibility to jaundice-type progression of PBC- The 59th Annual Meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, 2008. 10. 31-11. 4.

16, Komori A, Uemura T, Fujiwara S, Aiba Y, Nakamura M et al: OSTEOPONTIN, A PUTATIVE MARKER FOR DUCTULAR REACTION, IS INDUCED BY JAK/STAT3 ACTIVATION IN HUMAN BILIARY EPITHELIAL CELLS. The 43rd Annual Meeting of the European Association For the Study of the Liver. Milan, Italy, 2008.

17, Shimoda S, Miakawa H, Nakamura M, Ishibashi H, Kikuchi K et al: Redefining AMA negative primary biliary cirrhosis: CD4 T cell autoreactivity to the dominant mitochondrial autoantigen PDC-E2. The 59th Annual meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, 2008. 10. 31-11. 4.

18, 中村 稔, 大石裕樹, 相葉佳洋, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 竿代丈夫, 中牟田誠, 本田浩一, 島田昌明, 小林正和, 渡部幸夫, 林 茂樹, 古賀満明, 森本日出雄, 正木尚彦, 近藤久義, 大曲勝久, 安波道郎, 塚元和弘, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変の予後予測診断法の確立. 第44回日本肝臓学会総会. 松山, 2008. 6. 5-6. 肝臓 49 巻 2008, suppl. (1), A184, 0-115.

19, 小森敦正, 植村 隆, 藤原紳祐, 相葉佳洋, 中村 稔, 矢野公士, 藤岡ひかる, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海; 培養ヒト肝内胆管上皮細胞の急性相反応からみた遺伝子発現の可能性. 一般演題, セッション 60: 胆管・胆汁うっ滞 2, 第44回日本肝臓学会総会. 愛媛, 2008. 6. 5-6. 肝臓 49 Suppl. (1) : A235,

2008. 04. 30

〔図書〕 (計 5 件)

1, 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイド、厚生労働省 “難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究” 班編、坪内博仁、中沼安二、石橋大海、上野義之、上本伸二、江川裕人、向坂彰太郎、國土典宏、下田慎治、滝川 一、中牟田誠、西原利治、廣原淳子、前原喜彦、松崎靖司、宮川 浩、調 憲、田中 篤、中村 稔. 文光堂、2010. 10. 10 発行

2, 中村 稔、安波道郎、近藤久義、相葉佳洋、小森敦正、長岡進矢、阿比留正剛、八橋 弘、右田清志、石橋大海. HLADRB1 遺伝子多型が降格抗体による原発性胆汁性肝硬変の予後予測に及ぼす影響の検討. 消化器と免疫 N046, 2009, p108-112, マイライフ社、2010. 3. 31 発行

3, 相葉佳洋、小森敦正、右田清志、八橋 弘、塚元和弘、石橋大海、中村 稔. 日本人原発性胆汁性肝硬変患者 (PBC) の CTLA4 一塩基多型 (SNP) の解析. 消化器と免疫 N046, 2009, p105-107, マイライフ社、2010. 3. 31 発行

4, 石橋大海, 中村 稔, 下田慎治. 原発性胆汁性肝硬変の病因と予後, 第4章: 非ウイルス性肝障害, 肝疾患 Review 2008-2009, 日本メディカルセンター. 75-81, 2008. 6. 10

5, 石橋大海, 下田慎治, 中村 稔. 免疫学的機序-原発性胆汁性肝硬変の病態と免疫機序, PBC, PSC と肝移植<第4回伊豆肝臓カンファレンス記録>, 市田隆文編, アークメディア, 東京, 55-64, 2008. 6. 19

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 稔 (NAKAMURA MINORU)
独立行政法人国立病院機構長崎医療セン
ター・臨床研究センター・客員研究員
研究者番号：40217906

(2) 研究分担者

小森 敦正 (KOMORI ATUMASA)
独立行政法人国立病院機構長崎医療セン
ター・臨床研究センター・室長
研究者番号：50234901

石橋 大海 (ISHIBASHI HIROMI)
独立行政法人国立病院機構長崎医療セン
ター・臨床研究センター・センター長
研究者番号：80127969