

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08189

研究課題名(和文)川崎病原因究明への新たなアプローチ - レンサ球菌間の遺伝子水平伝播から迫る -

研究課題名(英文)A new approach to the etiology

研究代表者

鈴木 啓之 (Suzuki, Hiroyuki)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：80196865

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)：病原性が想定されないレンサ球菌に、本来Streptococcus pyogenes(GAS)が保有するスーパー抗原(SAg)遺伝子の水平伝播の可能性を想定し、その細菌種と保有するSAgの川崎病発症への関与を検討した。KD患児51例の咽頭ぬぐい液を培養し、GASのSAgのSPE-G遺伝子断片の有無をPCRで検討した。51例中8例(15.7%)に陽性反応を得、得られた細菌からSRE-G陽性の単クローン菌を分離し、そのDNAから次世代シーケンサーを用いて菌種同定した。Streptococcus X, Streptococcus Y, Staphylococcus Xの3菌種が最終候補となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

川崎病の原因は今なお不明であり、根本的な治療法はまだ存在せず、また、発症予防もできない状況である。本研究の成果は、川崎病発症のトリガーがStreptococcus pyogenes(GAS)由来のスーパー抗原(SAg)が関与する可能性を示し、本来そのSAgを保持するGASから遺伝子水平伝播によって他のレンサ球菌がSAg遺伝子を保有するに至って、川崎病発症に関与する可能性をも示唆している。この細菌種とSAgが、川崎病発症に関与することが証明されれば、治療の対象が明確となり、また、SAgに対するワクチン開発によって川崎病発症予防が可能となり、多くの小児にとって福音となり、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We speculated the possibility that streptococci not expected to be pathogenic might possess superantigen (SAg) genes which are originally harbored in Streptococcus pyogenes (GAS). Thereby, we investigated the relationship between the development of Kawasaki disease (KD) and SAGs of those streptococci. Pharyngeal swabs of 51 patients with KD were cultured in Brain-Heart infusion, and we examined DNA fragments of streptococcal pyrogenic exotoxin-G (SPE-G) in cultured bacteria using PCR. We found positive reactions in 8 of 51 KD patients (15.7%). Then, we isolated a monoclonal bacterium from bacteria with positive reaction using blood agar. In addition, we identified the species of those bacteria using Next-generation sequencer. The result showed that three bacteria such as Streptococcus X, Streptococcus Y, Staphylococcus X were identified as final candidates.

研究分野：川崎病 小児循環器

キーワード：川崎病 スーパー抗原 遺伝子 水平伝播

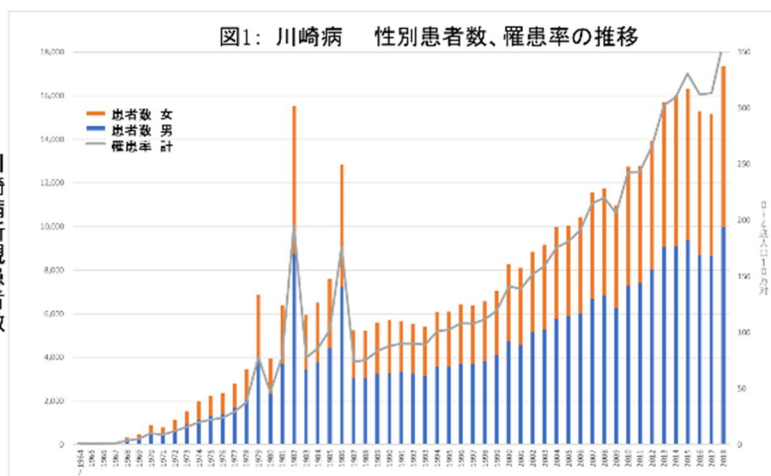
1. 研究開始当初の背景

1970年から50年以上継続されてきた川崎病全国調査結果から、年々発症数は増加しており(図1)、さらに川崎病発症には地域・時間集積性を認め、その病因に感染性因子の関与が強く疑われているが、川崎病患児から病原性を有する一定の感染性因子を分離できず、今なお原因不明である。

少子化が進む中、増加し続ける川崎病(KD)は、冠動脈後遺症(CAL)

発症の比率こそ、2.6%と以前よりは低下しているものの、絶対数としては今なお年間400名前後の子どもが心後遺症を背負わされており、小児科医にとって、より良い治療法を開発して後遺症の確率をさらに下げる努力をする一方、川崎病の病因を解明して喫緊の課題である。一方、川崎病の病因論に関する国内・国外の研究動向は、大きく3つに分類される。1つは、ウイルスや細菌そのものが原因とする conventional antigen 説、2つ目は、主に細菌などが産生するスーパー抗原(SAg)説である。前者の代表的論文は、Rowley AHらの new RNA ウイルス説(J Infect Dis, 203(7):1021-1030, 2011)であり、後者は申請者らが報告した論文である(J Pediatr 2009; 155: 266-270)。さらに、3つ目は、川崎病患児血清から特異物質(細菌由来)の microbe-associated molecular patterns (MAMPs)を見出し、これらの特異物質が、川崎病の発症に関与するとの自然免疫説が報告されている(PLoS One, 2014;20;9(11):e113054)。しかし、いずれの説もまだ川崎病の病因として確定するに至っていない。一方、川崎病と遺伝子からのアプローチで、OnouchiらはITPKCやCASP3遺伝子の一塩基多型(SNP)が、川崎病罹患感受性、IVIG反応性、冠動脈病変発症など重症度と関与すると報告した(Nat Genet.2008; 40(1):35-42., Hum Mol Genet. 2010; 19(14):2898-906., Pharmacogenomics J. 2013; 13(1):52-9.)。両遺伝子にSNPを生じてITPKC、CASP3の活性低下を生じた場合、T細胞を含む免疫担当細胞のCa²⁺/NFAT経路の活性化亢進が持続し易い状況となる。これらの事実は、T細胞など免疫担当細胞をCa²⁺/NFAT経路を介して活性化させるSAgが、川崎病発症に深く関与するとの仮説に矛盾はなく、むしろ傍証に成り得ると考えている。申請者らは、川崎病主要6症状がレンサ球菌である *Streptococcus pyogenes* (GAS) 感染と極めて類似点が多く、川崎病の病態が高サイトカイン血症による強い炎症反応であることから、病因としてGASのスーパー抗原(SAg)と川崎病発症との関連を追及してきた。この目的のために、まず行ったのは、川崎病急性期患児(入院時)の便を採取し、その便中に存在する全DNAを抽出し、その中にGASのSAg遺伝子断片(SPE-A, SPE-C, SPE-G, SPE-J)の有無を検討した。この結果、川崎病患児群の便中から、非発熱の健常児群(p<0.001)より、さらに他の感染症による発熱児群(p=0.005)よりも有意に多くのSAg遺伝子断片が検出された(図2: J Pediatr 2009;155:266-270)。

この事実は、川崎病患児の口腔・咽頭から肛門に至る消化管内にこれらのSAgを保有する細菌が存在することを強く示唆するが、患児の口腔・咽頭・便からGASがほとんど分離されないことは周知の事実である。一方、近年、バクテリオファージが細菌種間の horizontal gene transfer (水平伝播)に重要なベクターであると指摘されている(Canchaya C et al. Curr Opin Microbiol. 6(4):417-424, 2003)。さらに、GASのSAg遺伝子がレンサ球菌間でgene transferを生じるとの報告がある



SAg geneの検出率
— KD群(n=60)とnon-KD群(n=62)の比較 —

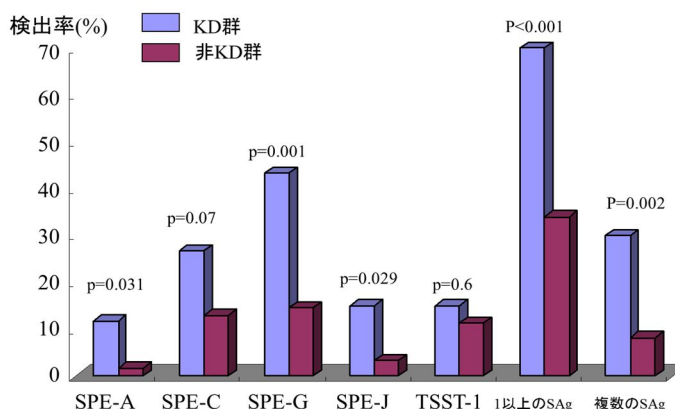
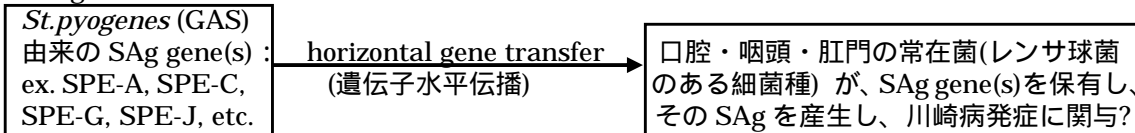


図2 J Pediatr 2009; 155:266-270

(Vojtek I et al, J InfectDis. 197(2): 225-234, 2008)。そこで、以下のような仮説を想定した。

< SAg 遺伝子のレンサ球菌間の水平伝播に関する仮説 >



SPE-A: streptococcal pyrogenic exotoxin A, SPE-C: streptococcal pyrogenic exotoxin C
SPE-G: streptococcal pyrogenic exotoxin G, SPE-J: streptococcal pyrogenic exotoxin J

2. 研究の目的

川崎病の原因は不明であり、血管炎の発症、進展機序も不明である。最近の国内外からの川崎病原因論についての報告では、SAg が重要とする論文も多いが、その大部分が、TCR のレパートリーの分析結果や SAg に対する抗体反応からの推測であり、SAg そのものや SAg 抗原産生菌を患児から分離した報告は皆無である。本研究は、申請者らが新たに見出した川崎病患児の便中から検出される SAg 遺伝子が、口腔から肛門まで存在するいかなる(常在)菌に由来するかを検討するものであり、極めて独創的な研究である。川崎病の発症には、上記の様に疫学的データから感染性因子が強く関与することが示唆されているが、その感染性因子の門戸は、川崎病主要症状の一つに頸部リンパ節腫大があることから、口腔・咽頭が最も可能性があり、今まで口腔内や咽頭の常在菌として注目もされてこなかったレンサ球菌に GAS 由来の SAg 遺伝子が gene transfer (溶原化) され、そのレンサ球菌の SAg が川崎病発症に関与している可能性を想定した。異なる細菌種に transfer された SAg 遺伝子の発現機構も変化する可能性があり、これまで考えられてきた GAS 由来の SAg とは病原性に変化を来す可能性も考えられる。本研究では上記のような仮説に基づいて、本来は GAS が保有する SAg 遺伝子を gene transfer によって獲得した他のレンサ球菌が川崎病発症患児の口腔・咽頭内に存在することを証明し、その細菌種を同定し、さらにこれらの細菌種が如何なる場合にその SAg を産生するのか、また、小児期におけるその細菌種の保有状況などから川崎病発症に如何に関与するかを解明することが目的である。その上で、川崎病発症の予防策開発にまで繋げることも目的としている。

3. 研究の方法

本研究では、川崎病において、(1) 川崎病急性期(入院時)患児の口腔・咽頭・肛門ぬぐい液を採取し、(2) 液体培地 (Brain-Heart infusion) で増菌培養する。(3) この液体培地で増菌した細菌群、および同時に増殖した phage DNA を抽出し、SAg 遺伝子の存在の有無を PCR で検討し、(4) SAg 遺伝子の存在が確認された場合、その遺伝子を保有する細菌種を同定する。GAS 以外の正常菌叢とされているレンサ菌の中に、GAS 由来の SAg 遺伝子を保有する菌を検討し、その細菌種を同定し、川崎病発症に果す役割を明らかにする。

概略：川崎病急性期 (入院時) に患児から口腔・咽頭・(直腸) ぬぐい液を採取し、液体培地 (Brain-Heart infusion) で 12 時間培養増菌させ、この増菌液中の全細菌から total DNA を抽出する。その DNA を用いて目的とする SAg 遺伝子断片の有無を PCR で検討する。SAg 遺伝子断片が検出された場合、この陽性培養液から寒天培地 (各種のレンサ球菌の選択培地を含む) を用いて、コロニーを作成し、各コロニーの SAg 遺伝子保有の有無を検討し、その SAg 遺伝子断片陽性のコロニー について、単クローンになっているかを再度寒天培地に培養し確認作業をする。この手順を反復して行い (小さなコロニーが密着して単クローン化されていない可能性を考えて、この手順は反復して行う)、SAg 遺伝子断片を保有する細菌が、単クローンになっていることを確認した。単クローンになったことが確認できた細菌について次世代シーケンサーを用いて菌種を同定した。以下に、具体的に記載する。

対象患児：川崎病診断基準を満たして入院した患児 (年間 15-20 例)。同時期、同年齢のコントロールとして、ワクチン接種時の健康小児や急性熱性疾患児 (各 5-10 例)。臨床データ収集：発症時年齢、性、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) 反応性、冠動脈病変の有無などを収集する。検体収集：対象となる小児の口腔・咽頭・肛門ぬぐい液を採取する。得られた口腔・咽頭ぬぐい液を液体培地 (Brain-Heart infusion, Trypticase- Soy Broth etc) で嫌気・好気培養で増菌を行う。上記で得られた口腔・咽頭培養液から、DNA Mini Kit (QIAGEN)を用いて全 DNA を抽出し、PCR 使用時まで -20°C で保存する。また、この時得られた増菌培養液は -80 に凍結保存する。得られた細菌由来の DNA を用いて以下の SAg 遺伝子について検討する。検討する SAg は、申請者らがすでに便中の SAg 遺伝子で検討した GAS 由来の SPE-A, SPE-C, SPE-G, SPE-J である。陽性コントロールは、SPE-A, G, J は理化研の JCM No.5674 (*St.pyogenes*)、SPE-C は ATCC No.700294 (*St.pyogenes*) から DNA を採取して用いる。検体由来の増菌培養液から SAg 遺伝子が増幅された場合、増菌された液体培地中のその SAg 遺伝子をもつ細菌の存在が予測される。これを分離同定するために、-80 に保存しておいた増菌培養液を、各種寒天培地 (選択培地も含む) に菌を散布し培養する。得られたコロニーの 1 つ 1 つの DNA を簡易法で抽出し、増菌培養液から抽出された DNA で陽性となった SAg 遺伝子(SPE-G)の有無を PCR で確認し、SAg 遺伝子断片を保有する細菌について単クローン化して行く。この過程で単クローン化できた陽性の細

菌の菌種同定は、16S rRNA 遺伝子のシーケンス解析、または次世代シーケンサーを用いて行った。

4. 研究成果

初年度は新規川崎病 32 例から咽頭ぬぐい液等の検体を採取し、増菌培養後に 4 例から PCR による分析で、SPE-G 遺伝子断片を検出された。2 年目は同様に 12 例中 4 例に PCR 反応陽性を認めたが、最終年度は 7 例全例陰性であった。3 年間で合計 51 例の川崎病症例の増菌培養から 8 例(15.7%)に SPE-G 遺伝子断片陽性反応を得た(表)。これら 8 例の入院時の検査室での通常の咽頭培養から GAS は検出されなかったことは確認できており、本来 GAS に存在する SPE-G 遺伝子断片が、GAS 以外のレンサ球菌に由来している可能性が高いと推定できる。研究 2 年目、3 年目において上記 PCR で SPE-G 遺伝子断片陽性であった 8 例中 3 例の増菌培養液中の細菌を、血液寒天培地に播き、SPE-G 陽性菌の単クローン分離を行い、その単クローン菌の DNA を用いて、次世代シーケンサーで菌種同定作業を実施した。その結果、*Streptococcus X*, *Streptococcus Y*, *Staphylococcus X* の 3 菌種が候補となった。しかし、再現性について不十分な点が残っており、最終年度の検討でも菌種を最終的に同定するに至っていない。一方、GAS から他のレンサ球菌に SAg 遺伝子が gene transfer している可能性についての我々の仮説が正しいことが示唆されている。さらに、SPE-G については、GAS 以外の複数の細菌種が保有する可能性もある。8 例中残り 5 例の細菌についても更なる検討を予定している。

表：解析された川崎病症例数とSPE-G遺伝子断片陽性症例数

	2020年度	2021年度	2022年度
解析された川崎病症例数 (口腔・咽頭ぬぐい液)	32	12	7
SPE-G遺伝子断片陽性例数	4	4	0

SPE-G: SPE-G: streptococcal pyrogenic exotoxin G

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tsuchihashi T, Kakimoto N, Takeuchi T, Suenaga T, Suzuki T, Shibuta S, Ino Y, Kubo T, Akasaka T, Suzuki H.	4. 巻 21(1):278.
2. 論文標題 Intimal thickening and disruption of the media occur in the arterial walls of coronary arteries not associated with coronary arterial aneurysms in patients with Kawasaki disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cardiovasc Disord.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12872-021-02090-7.	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 Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, Tsuda E, Nakajima H, Matsuura H, Ikeda K, Nishigaki K, Suzuki H, Takahashi K, Suda K, Kamiyama H, Onouchi Y, Kobayashi T, Yokoi H, Sakamoto K, Ochi M, Kitamura S, Hamaoka K, Senzaki H, Kimura T; Japanese Circulation Society Joint Working Group.	4. 巻 84
2. 論文標題 JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1348-1407
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-19-1094	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 Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, Kamada M, Shiono J, Suda K, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakamura Y, Nomura Y, Hamada H, Fukazawa R, Furuno K, Matsuura H, Matsubara T, Miura M, Takahashi K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 1135-1138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.14326	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 Johnson TA, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, et.al .	4. 巻 26
2. 論文標題 Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s10038-020-00864-z	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

1. 著者名 Suzuki T, Kakimoto N, Tsuchihashi T, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Kitano N, Suzuki H.	4. 巻 「 - 」
2. 論文標題 Z-score is a possible predictor of the risk of coronary artery lesion development in patients with Kawasaki disease in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Pediatr.	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/s00431-021-04006-1	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 Takekoshi N, Kitano N, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Suzuki T, Kada TT, Shibuta S, Tachibana S, Murayama Y, Yamaga H, Suzuki H.	4. 巻 1;5(6)
2. 論文標題 Analysis of Age, Sex, Lack of Response to Intravenous Immunoglobulin, and Development of Coronary Artery Abnormalities in Children With Kawasaki Disease in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Netw Open	6. 最初と最後の頁 e2216642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen	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 Tsuchihashi T, Kakimoto N, Kitano N, Suenaga T, Ikeda K, Izui M, Kobayashi N, Yoshimura K, Nakamura Y, Suzuki H; steering committee of the Society of Kinki Area Kawasaki Disease Research.	4. 巻 64(1)
2. 論文標題 Status of treatment and outcome in Kawasaki disease in the Kinki area of Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 e15391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15391	査読の有無 無
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13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 1. 鈴木 崇之、土橋 智弥、垣本 信幸、末永 智浩、武内 崇、渋谷 昌一、北野 尚美、鈴木 啓之：
2. 発表標題 川崎病急性期の冠動脈Z-scoreによる冠動脈病変発症予測の試み
3. 学会等名 第124回 日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1 . 発表者名 Suenaga T, Murayama Y, Tsuchihashi T, Suzuki T, Kakimoto N, Takeuchi T, Suzuki H.
2 . 発表標題 A case of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with venous dysfunction-like symptoms.
3 . 学会等名 13th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2021年 ~ 2022年

1 . 発表者名 Takayuki Suzuki, Nobuyuki Kakimoto, Tomoya Tsuchihashi, Tomohiro Suenaga, Takashi Takeuchi, Shoichi Shibuta, Naomi Kitano, Hiroyuki Suzuki.
2 . 発表標題 Z-score is a possible predictor of the risk of coronary artery lesion development in patients with Kawasaki disease in Japan.
3 . 学会等名 3th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2021年 ~ 2022年

1 . 発表者名 Naomi Kitano, Nobuhito Takekoshi, Takashi Takeuchi, Nobuyuki Kakimoto, Takayuki Suzuki, Tomoya Tsuchihashi, Shinya Tachibana, Shoichi Shibuta, Hiroyuki Suzuki, Tomohiro Suenaga, Wakayama Kawasaki disease Study (WKDS) group.uki,
2 . 発表標題 Discrepancy in risk factors between second-line treatment and developing coronary artery abnormalities among patients with Kawasaki disease in Japan.
3 . 学会等名 13th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2021年 ~ 2022年

1 . 発表者名 Tomoya Tsuchihashi, Nobuyuki Kakimoto, Takashi Takeuchi, Tomohiro Suenaga, Takayuki Suzuki, Hiroyuki Suzuki.
2 . 発表標題 Intimal thickening and disruption of the media occur in the arterial walls of CA not associated with CAL in patients with KD.
3 . 学会等名 13th International Kawasaki Disease Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 鈴木啓之
2. 発表標題 川崎病の新しい治療選択(シクロスポリン)の課題と今後の展望
3. 学会等名 第16回日本小児科医会 生涯研修セミナー in 和歌山 (Web開催) (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 鈴木啓之
2. 発表標題 難治性川崎病症例にシクロスポリンAを導入した契機とその後の展開
3. 学会等名 第40回日本川崎病学会 (Web開催) (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 竹腰 信人、北野 尚美、武内 崇、末永 智浩、垣本 信幸、鈴木 崇之、土橋 智弥、渋谷 昌一、立花 伸也、鈴木 啓之
2. 発表標題 和歌山県内における川崎病のIVIG治療抵抗性と冠動脈病変に関する検討
3. 学会等名 第40回日本川崎病学会 (Web開催)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 末永智浩、土橋智哉、鈴木崇之、垣本信幸、武内崇、鈴木啓之、渋谷昌一、村山友梨、竹腰信人、立花伸也
2. 発表標題 川崎病亜急性期におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (MMP-3) と関節炎の関連について
3. 学会等名 第40回日本川崎病学会 (Web開催)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 竹腰 信人, 北野 尚美, 武内 崇, 末永 智浩 垣本 信幸, 鈴木 崇之, 土橋 智弥, 澁田 昌一, 立花 伸也, 鈴木 啓之, 和歌山川崎病研究会
2. 発表標題 川崎病罹患者の性別と年齢を考慮した治療反応性の検討
3. 学会等名 第56回小児循環器学会総会・学術集会 京都(Web)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 鈴木啓之
2. 発表標題 川崎病半世紀の歩み - 新たな診断・治療法を中心に -
3. 学会等名 第34回近畿小児科学会 アフタヌーンセミナー (Web開催) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村山友梨 土橋智弥 鈴木崇之 垣本信幸 末永智浩 澁田昌一 武内崇 鈴木啓之
2. 発表標題 川崎病診断基準改訂の診断への影響についての検討
3. 学会等名 第45回近畿川崎病研究会 (Web)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土橋智弥、池田和幸、泉井雅史、小林奈歩、吉村健、北野尚美、鈴木啓之、中村好一 関係各病院担当医師
2. 発表標題 川崎病急性期治療成績に関する後ろ向き観察研究
3. 学会等名 第45回近畿川崎病研究会
4. 発表年 2021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	武内 崇 (Takauchi Takashi) (10246522)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究分担者	土橋 智弥 (Tuchihashi Tomoya) (20828488)	和歌山県立医科大学・医学部・学内助教 (24701)	
研究分担者	鈴木 崇之 (Suzuki Takayuki) (40816691)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	
研究分担者	末永 智浩 (Suenaga Tomohiro) (70433365)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究分担者	垣本 信幸 (Kakimoto Nobuyuki) (90614412)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	

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