

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23780202

研究課題名(和文) プラスミドが介する養殖環境からヒトへの多剤耐性伝達リスク

研究課題名(英文) Risk of multi-drug resistance transfer via plasmids from aquaculture environment to human

研究代表者

野中 里佐 (Nonaka, Lisa)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：70363265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：養殖場由来多剤耐性プラスミドpAQU1と類似した150-350 kbの多剤耐性伝達性プラスミドが同養殖場由来菌83株中4株から見つかった。これらのプラスミド間では、合計約100 kbの領域が保存されており、本領域を有するプラスミドをpAQU groupとすることを提唱した。pAQU groupプラスミドは養殖環境における薬剤耐性遺伝子の拡散に重要な役割を果たしていると考えられた。またpAQU1上に見いだされたmef(C)およびmph(G)を海洋細菌由来初の新規マクロライド耐性遺伝子として報告した。これらは養殖環境由来の22株のエリスロマイシン耐性菌のプラスミド上にコードされていた。

研究成果の概要(英文)：It was found 4 strains isolated from aquaculture environment possessed transferable multiple drug resistance plasmid which were similar to autonomously transferable plasmid, pAQU1, carried by a strain of *Photobacterium damsela* subsp. *damsela* 04Ya311. They ranged 150-350 kb and shared a ~100-kbp highly conserved region, suggesting that these plasmids constituted "pAQU group". The results of the present study indicate that the pAQU group plasmids may play an important role in dissemination of ARGs in the marine environment. Additionally, mef(C) and mph(G) which had similarity to efflux pump and phosphotransferase, respectively were found to be novel macrolide resistance genes. These genes were encoded head-on-tail on pAQU1 and it was conserved on plasmids ranging 240-350 kb of the 22 erythromycin-resistant strains belonging to *Vibrio* and *Photobacterium*. This is a first report of macrolide-resistance genes originating from a marine environment.

研究分野：環境微生物学

キーワード：pAQU group 薬剤耐性 多剤耐性 プラスミド 遺伝子伝達 マクロライド mef(C)-mph(G) 養殖場

1. 研究開始当初の背景

沿岸養殖場の底泥・海中には多剤耐性菌が存在し、抗菌薬の投与によって現場の耐性菌率が増減していることが明らかになっている。また同環境中から分離された複数の細菌種に属する耐性菌から同一の耐性遺伝子が検出され、これらの中には大腸菌へ伝達されるものがあることが明らかになっている。細菌間の遺伝子伝達を担うものの一つに伝達性プラスミドがある。養殖場由来多剤耐性菌が保有していた伝達性プラスミド pAQU1 についてはその全塩基配列が決定され、本プラスミドが新しいグループのプラスミドであることが明らかになっている。しかし、養殖環境細菌における本プラスミドの分布は不明であり、環境中における耐性遺伝子の拡散への関与も明らかになっていない。

2. 研究の目的

(1) 養殖場多剤耐性菌における pAQU グループ伝達性プラスミドの分布

pAQU グループに属する伝達性プラスミドが養殖環境中の多剤耐性菌に分布していることを明らかにする。また pAQU1 および近縁の伝達性因子の簡易スクリーニング法を確立することおよび多剤耐性プラスミドの形成メカニズムを明らかにすることを目的とする。

(2) 多剤耐性プラスミド上に見出された新規マクロライド耐性遺伝子 *mef(C)-mph(G)*

pAQU1 上に見出された二つの候補遺伝子が大腸菌に導入し、マクロライドに対する感受性試験を行い、これらの遺伝子が新規マクロライド耐性遺伝子であることを明らかにする。またこれらの新規マクロライド耐性遺伝子が養殖環境中のエリスロマイシン耐性菌のプラスミド上にコードされていることを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 伝達性プラスミドのうち MOB_H グループに属する pAQU1 とその近縁プラスミド IncA/C および近縁伝達因子 SXT/R391 のリラクゼース遺伝子 (*tral*) を同時検出可能な degenerate プライマーを設計した。本プライマーを用いて養殖場から分離したテトラサイクリン耐性菌を対象に PCR によるスクリーニングを行った。得られた 5 株を用いて、大腸菌をレシピエントとした接合伝達実験を行い、これらが伝達性プラスミドの有無を確認するとともにこれらのプラスミド間で保存されていた約 100kb の領域および薬剤耐性遺伝子の検出を PCR 法を用いて行った。伝達性プラスミドを保有していた株のうち *Vibrio splendidus* 04Ya090 のもつプラスミドの全塩基配列決定を行い pAQU2 と名付け、すでに配列決定・登録がなされている pAQU1 との比較を行った。

(2) 04Ya311 株の全 DNA を鋳型として PCR を行い、*mef(C)*、*mph(G)* および *mef(C)-mph(G)* をプラスミド pQE70 にクローニング後、大腸菌 JM109 へ導入し、微量液体希釈法を用いて複数のマクロライド系抗菌薬に対する感受性試験を行った。さらに養殖場底泥海水から得られたエリスロマイシン耐性菌を対象に本遺伝子の検出を試みるとともにパルスフィールドゲル電気泳動およびサザンハイブリダイゼーションを用いて *mef(C)-mph(G)* をコードしているプラスミドのサイズを明らかにした。

4. 研究成果

(1) 設計した pAQU1、IncA/C、SXT/R391 同時検出用プライマーを用いて養殖場底泥・海水由来のテトラサイクリン耐性菌 83 株を対象にスクリーニングを行った結果、5 株の陽性株が得られた。このうち 4 株が pAQU1 のリラクゼース遺伝子を有しており (Table 3)、いずれも伝達性プラスミドを有することが明らかになった (Figure 1, Table 4)。また 4 株中 1 株は SXT/R391 に属する integrative conjugative element (ICE) と同源性を有するリラクゼース遺伝子を有していた。

Table 3 | Strains harboring *traI* gene belonging to the MOB_{H2} clade in the MOB_H family on the basis of a PCR screening.

Strain ID	Species	Origin	Isolation date	TC resistance	<i>traI</i> (M)	<i>traI</i> *	References
04Ya001	<i>Vibrio splendidus</i>	Sediment	Apr 26/2004	Yes	+	+	Nonaka et al., 2007; Neela et al., 2009
04Ya007	<i>Shewanella fidelis</i>	Sediment	Apr 26/2004	Yes	+	+	This study
04Ya016	<i>Vibrio splendidus</i>	Sediment	Apr 26/2004	Yes	+	+	Nonaka et al., 2007; Neela et al., 2009
04Ya090	<i>Vibrio splendidus</i>	Sediment	May 21/2004	Yes	+	+	Nonaka et al., 2007; Neela et al., 2009
04Ya108	<i>Vibrio parvulus</i>	Sediment	May 21/2004	Yes	+	-	Nonaka et al., 2007; Neela et al., 2009
04Ya265	<i>Photobacterium aptosicum</i>	Sediment	Sep 24/2004	Yes	+	+	This study
04Ya311	<i>Photobacterium damselae</i> subsp. <i>damselae</i>	Seawater	Sep 24/2004	Yes	+	+	Nonaka et al., 2007, 2012; Neela et al., 2009
W3110	<i>E. coli</i>	Laboratory strain	-	No	-	-	Paigen, 1966
W3110Rif	<i>E. coli</i>	Laboratory strain	-	No	-	-	Nonaka et al., 2012

*Using degenerate primers MOB_{H1}_traI062-1F and MOB_{H1}_traI062-2R in Table 1

次に上述の 5 株が実際に伝達性因子をもつことを大腸菌をレシピエントとした伝達実験により確認した (Table 4)。また 5 つの伝達因子のうち 4 つは遺伝子を受け取った大腸菌 (接合体) から次のレシピエントへと二次伝達した (Table 4)。

Table 4 | Transfer frequencies of tetracycline resistance by filter mating methods.

	Strain	Transfer frequencies
Donors	04Ya001	(1.64 ± 0.56) × 10 ⁻⁵
	04Ya007	(1.37 ± 0.18) × 10 ⁻⁴
	04Ya016	(1.90 ± 0.73) × 10 ⁻⁵
	04Ya090	(7.71 ± 3.84) × 10 ⁻⁵
	04Ya108	(1.78 ± 0.16) × 10 ⁻⁷
	04Ya265	(1.08 ± 0.18) × 10 ⁻⁴
	04Ya311	(4.11 ± 0.84) × 10 ⁻⁴
Recipient	<i>E. coli</i> W3110	
Donors	TJ001W1	(3.90 ± 1.21) × 10 ⁻⁵
	TJ007W1	(1.01 ± 0.08) × 10 ⁻³
	TJ016W1	<(2.12 ± 0.48) × 10 ⁻¹⁰
	TJ090W1	(1.00 ± 0.32) × 10 ⁻⁴
	TJ108W1	<(4.88 ± 0.28) × 10 ⁻¹⁰
	TJ265W1	(1.08 ± 1.03) × 10 ⁻⁴
	TJ311W2	(6.60 ± 3.01) × 10 ⁻⁵
Recipient	<i>E. coli</i> W3110Rif ^r	

得られた接合体を解析した結果、pAQU1と共通したリラクゼースを有する4株は150-350 Kbpの伝達性プラスミドを有することが明らかになった(Figure 1, A)。またICEのリラクゼースを保有する株ではドナーの染色体上から大腸菌の染色体へのDNA伝達がみられた(Figure 1, B)。

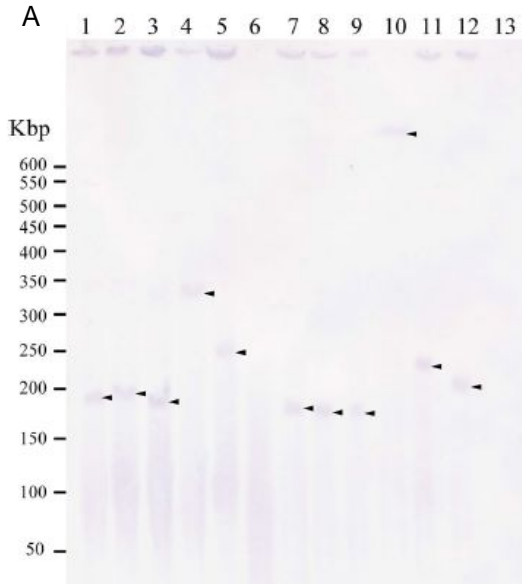
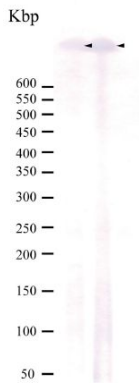


FIGURE 1 | Detection of plasmids in the donors and transconjugants using Southern hybridization following to pulsed field gel electrophoresis with the *tet(M)* probe (A), *traI*-pAQU1 probe (B), and *rep*-pAQU1 probe (C). Lanes M, DNA size standard (*lambda* ladder); 1, 04Ys001; 2, 04Ys016; 3, 04Ys090; 4, 04Ys108; 5, 04Ys265; 6, 04Ys311; 7, T2001W1; 8, T2016W1; 9, T2090W1; 10, T2108W1; 11, T2265W1; 12, T2311W2 and T3, W3110. Approximately, 20 ng of DNA was loaded in each lane. Arrows indicate the positions of the bands.

B

M 1 2 3



さらにこれら4つの伝達性プラスミドおよびICEは二つ以上の薬剤耐性遺伝子を有することが明らかになった(Table 5)。

Table 5 | Detection of *traI* and other antimicrobial resistance genes in donors and transconjugants by PCR.

Strain	Relaxase*		Antimicrobial resistance genes						
	<i>traI</i> (pAQU1)	<i>traI</i> (ICEVchMex)	<i>tet(B)</i>	<i>tet(M)</i>	<i>b-lacase-γ-like</i>	<i>mph(A)-like</i>	<i>mef(A)-like</i>	<i>su2</i>	<i>floR</i>
04Ys001	+	-	+	+	-	-	-	-	-
T2001	+	-	+	+	-	-	-	-	ND
04Ys007	-	+	+	+	+	+	+	+	-
T2007	-	-	-	-	-	-	-	-	ND
04Ys016	+	-	+	+	-	-	-	-	-
T2016	+	-	+	+	-	-	-	-	ND
04Ys090	+	-	+	+	-	-	-	-	-
T2090	+	-	+	+	-	-	-	-	ND
04Ys108	-	-	+	+	+	+	+	+	-
T2108	-	-	+	+	+	+	+	+	ND
04Ys265	+	-	+	+	+	+	+	+	-
T265	+	-	+	+	+	+	+	+	ND
04Ys311	+	-	+	+	+	+	+	+	+
T311	+	-	+	+	+	+	+	+	+
W3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*By the identification of the nucleotide sequence of amplicons obtained by PCR using MOB11_za002-1F and MOB11_za002-2R.

またこれらのプラスミド間では、合計約100kbの領域が保存されていた (Table 6)。本領域にはプラスミドの複製、分配および接合伝達に必要な遺伝子群が含まれており、これらのプラスミドの骨格となる配列であると考えられたため、この保存領域をもつプラスミドを pAQU group とすることを提唱した。

以上の結果から、pAQU グループのプラスミドは養殖環境における薬剤耐性遺伝子の拡散に重要な役割を果たしていると考えられた。

Table 6 | Detection of the conserved region (pAQU backbone) and *tra* genes specific for pAQU1 and ICEVchMex in donors and transconjugants by PCR.

Strain	Region number												Representative genes required for conjugative transfer									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	pAQU1			ICEVchMex						
													<i>rep</i>	<i>traA2</i>	<i>traB</i>	<i>traC</i>	<i>traF</i>	<i>traN</i>	<i>traL</i>	<i>int</i>	<i>traM</i>	<i>traF</i>
04Ys001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	ND	
T2001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	ND
04Ys007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
04Ys016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
04Ys090	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T2090	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
04Ys108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04Ys265	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T265	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
04Ys311	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T311	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
W3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Amplicon sizes were smaller than expected sizes.

さらに、pAQU group に属するプラスミドのうち 04Ys090 が保有するプラスミド pAQU2 と pAQU1 の全塩基配列比較を行った結果、多くの耐性遺伝子が挿入されている領域が存在することが明らかになった (Figure 3)。本領域の耐性遺伝子周辺には多くのトランスポーズも見出され、多剤耐性プラスミドの形成にはトランスポゾンが関与していることが示唆された。

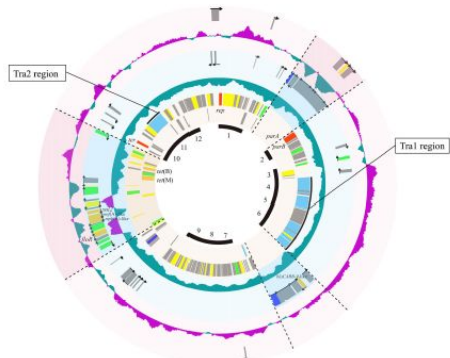


FIGURE 3 | Circular representation of pAQU1 backbone and specific genes for pAQU2 and pAQU1, respectively. Circles from inside to outside: 1, Putative pAQU backbone regions, 2 and 3, shared CDSs between pAQU1 and pAQU2; 5 and 6, CDSs specific for pAQU1; and 8 and 9, CDSs specific for pAQU2. Each of CDSs inside and outside of the circle coded counter-clockwise and clockwise, respectively. The 4th and 7th circle indicates GC content of pAQU1 and pAQU2 where purple shows upper GC value above the center line and green shows lower GC value below the center line. Putative functions of the products of the CDSs are indicated in color: red, replication, partition and termination; light blue, conjugative transfer; blue, integration; green, transposition; orange, antibiotic resistance; yellow, other functions and gray, unknown function.

(2) *mph(G)*を導入した大腸菌では、エリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシンに対する MIC 値の上昇がみられ、*mef(C)-mph(G)*と連続した形で導入するとさらにこれらの抗菌薬に対する MIC 値が上昇することが明らかになった。一方、*mef(C)*単独の導入では、いずれの抗菌薬にも耐性を示さなかった (Table 1)。既知遺伝子との相性を鑑みると *mef(C)*と *mph(G)*はそれぞれマクロライド排出ポンプとマクロライドリン酸化酵素であり、リン酸化による不活化と排出ポンプ機能がともに発現することによって高度耐性を担っていることが示唆された。

Table 1 MICs of *Escherichia coli* JM109 with or without cloned *mef(C)*, *mph(G)* or *mef(C)-mph(G)*

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g ml}^{-1}$)			Without
	<i>mef(C)</i>	<i>mph(G)</i>	<i>mef(C)-mph(G)</i>	
Erythromycin	32	256	>512	64
Clarithromycin	32	128	>512	32
Azithromycin	2	8	128	2
Spiramycin	128	128	512	128
Kitasamycin	128	128	128	128
Clindamycin	16	32	64	32
Lincomycin	512	>512	512	>512

また *mef(C)-mph(G)*は養殖底泥・海水から分離された 23 株のエリスロマイシン耐性菌中 22 株から検出され、本遺伝子セットは養殖場におけるエリスロマイシン耐性菌出現に寄与していることが示唆された (Table 2)。

Table 2 Detection of *mef(C)*, *mph(G)* and *mef(C)-mph(G)* among erythromycin (ERY)-resistant strains of *Vibrio* and *Photobacterium* species from an aquaculture site

Group*	Strain ID	Closest species†	Sampling site‡	Origin‡	Isolation date in 2004‡	MIC ($\mu\text{g ml}^{-1}$) against ERY§	Detection by PCR		
							<i>mef(C)</i>	<i>mph(G)</i>	<i>mef(C)-mph(G)</i>
A	04Y033	<i>V. alfacensis</i>	2	Sediment	Apr 26	48	+	+	+
	04Y045	<i>V. ponticus</i>	3	Sediment	Apr 26	32	+	+	+
	04Y100	<i>V. ponticus</i>	1	Sediment	May 21	>256	-	-	-
	04Y101	<i>V. alfacensis</i>	1	Sediment	May 21	32	+	+	+
	04Y155	<i>V. alfacensis</i>	3	Sediment	May 21	64	+	+	+
	04Y186	<i>V. ichthyocyteri</i>	1	Sediment	June 24	96	+	+	+
	04Y208	<i>V. alfacensis</i>	3	Sediment	June 24	64	+	+	+
	04Y228	<i>V. alfacensis</i>	1	Sediment	Sep 24	>256	+	+	+
	04Y234	<i>V. alfacensis</i>	1	Sediment	Sep 24	48	+	+	+
	04Y244	<i>V. alfacensis</i>	2	Sediment	Sep 24	48	+	+	+
	04Y246	<i>V. alfacensis</i>	2	Sediment	Sep 24	>256	+	+	+
	04Y248	<i>V. alfacensis</i>	2	Sediment	Sep 24	>256	+	+	+
	04Y249	<i>V. alfacensis</i>	2	Sediment	Sep 24	64	+	+	+
	04Y255	<i>V. ponticus</i>	2	Sediment	Sep 24	>256	+	+	+
	04Y261	<i>V. alfacensis</i>	3	Sediment	Sep 24	96	+	+	+
	04Y266	<i>V. alfacensis</i>	4	Sediment	Sep 24	96	+	+	+
	04Y267	<i>V. alfacensis</i>	4	Sediment	Sep 24	48	+	+	+
	04Y268	<i>V. alfacensis</i>	4	Sediment	Sep 24	64	+	+	+
	04Y269	<i>V. alfacensis</i>	4	Sediment	Sep 24	48	+	+	+
	04Y304	<i>P. damselae</i> subsp. <i>damselae</i>	3	Seawater	Sep 24	>256	+	+	+
04Y305	<i>P. damselae</i> subsp. <i>damselae</i>	3	Seawater	Sep 24	>256	+	+	+	
04Y312	<i>P. damselae</i> subsp. <i>damselae</i>	4	Seawater	Sep 24	>256	+	+	+	
04Y313	<i>P. damselae</i> subsp. <i>damselae</i>	4	Seawater	Sep 24	>256	+	+	+	
B	04Y121	<i>V. splendidus</i>	2	Sediment	May 21	3	-	-	-
	04Y247	<i>Photobacterium aphoticum</i>	2	Sediment	Sep 24	4	-	-	-
	04Y258	<i>V. alfacensis</i>	3	Sediment	Sep 24	3	-	-	-
	04Y297	<i>P. damselae</i> subsp. <i>damselae</i>	2	Seawater	Sep 24	24	-	-	-
C	04Y311	<i>P. damselae</i> subsp. <i>damselae</i> ¶	4	Seawater	Sep 24	>256	+	+	+

*A, ERY-resistant strains with a MIC >32 $\mu\text{g ml}^{-1}$; B, ERY-sensitive strains; C, origin of *mef(C)* and *mph(G)*.

†Phylogenetic positions were determined by reference to the full-sequences of the 16S rRNA gene.

‡Refer to Nonaka et al. (2007).

§MIC values determined using an E-test in Neela et al. (2007).

¶04Y311 was identified in Nonaka et al. (2012).

さらにこれらは 250-350 kb のプラスミド上にコードされていることが明らかになり、これらのプラスミドが細菌間で伝達されることにより、*mef(C)-mph(G)*が養殖環境中の複数の細菌種に伝播している可能性が示唆された (Figure 1)。

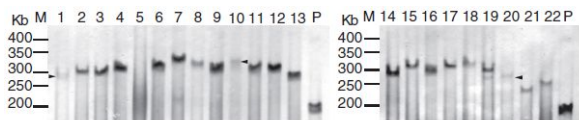


Figure 1 Detection of plasmids in the erythromycin-resistant strains isolated from sediment and seawater from an aquaculture site using pulsed-field gel electrophoresis and Southern hybridization with an *mph(G)* probe. Lane: M, DNA size standard (lambda ladder); 1, 04Y033; 2, 04Y045; 3, 04Y101; 4, 04Y155; 5, 04Y186; 6, 04Y208; 7, 04Y228; 8, 04Y234; 9, 04Y244; 10, 04Y246; 11, 04Y248; 12, 04Y249; 13, 04Y255; 14, 04Y261; 15, 04Y266; 16, 04Y267; 17, 04Y268; 18, 04Y269; 19, 04Y304; 20, 04Y305; 21, 04Y312; 22, 04Y313; and P, positive control (T311W2; *Escherichia coli* transformed with pAQU1). Approximately, 20 ng DNA was applied to each lane. Arrows indicate the positions of the bands.

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 2 件)

1. Nonaka, L., Maruyama F., Suzuki,

S., and Masuda, M. Novel macrolide-resistance genes, *mef(C)* and *mph(G)*, carried by plasmids from *Vibrio* and *Photobacterium* isolated from sediment and seawater of a coastal aquaculture site. **Appl. Microbiol.** (in press).査読有 .

2. Nonaka, L., Maruyama F., Onishi,

Y., Kobayashi, T., Ogura, Y., Hayashi, T., Suzuki, S., and Masuda, M. Various pAQU plasmids possibly contribute to disseminate tetracycline resistance gene *tet(M)* among marine bacterial community. **Front. Microbiol.** 5, 152, 1-12.

2014. doi:

10.3389/fmicb.2014.00152

査読

有 .

〔学会発表〕(計5件)

1. 野中里佐: 養殖場由来 *Vibrio* sp. が保有する伝達性多剤耐性プラスミドの受容菌染色体への組み込み機構、環境微生物系学会合同大会 2014、2014年10月23日、アクトシティ浜松(静岡県・浜松市)
2. 野中里佐、養殖環境における抗菌薬耐性菌、第41回防菌防黴学会、2014年9月24日、品川区立総合区民会館 招待講演。(東京都・品川区)
3. 野中里佐: *Photobacterium damsela* subsp. *damsela* が保有する多剤耐性プラスミド由来、新規マクロライド耐性遺伝子 *mef(C)*、*mph(G)*、第88回日本感染症学会学術講演会、第62回日本化学療法学会総会 合同学会、2014年6月19日、ヒルトン福岡シーホーク(福岡県・福岡市)
4. Nonaka L.: Novel macrolide resistance operon, *mef(C)*-*mph(G)* carried by plasmids isolated from *Vibrio* and *Photobacterium* species from an aquaculture site、第26回日本微生物生態学会、2013年11月23日、鹿児島大学(鹿児島県、鹿児島市)
5. 野中 里佐: 養殖環境に分布する多剤耐性伝達性プラスミドの比較解析、第27回日本微生物学会、2011年10月8日、京都大学(京都府・京都大学)

〔図書〕(計0件)

〔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:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野中 里佐 (NONAKA, Lisa)
獨協医科大学・医学部・助教
研究者番号: 70363265

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

丸山 史人 (MARUYAMA, Fumito)
京都大学・医学部・准教授
研究者番号: 30423122