

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592702

研究課題名(和文)先天性消化管閉塞性疾患における好酸球性炎症の検討

研究課題名(英文)Eosinophilic inflammation associated with congenital gastrointestinal obstructive anomalies

研究代表者

山田 佳之(YAMADA, Yoshiyuki)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号：80309252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒルシュスプリング病、先天性食道閉鎖・狭窄における好酸球性消化管疾患(組織好酸球浸潤)について検討し、好酸球性消化管疾患合併例(組織好酸球増多症例)の存在を確認し、その病理像、臨床像、治療との関連を検討し報告した。またこれらの症例の検討をもとに好酸球性消化管疾患の病態解明、病勢評価のための手法や新規の食事療法の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to determine the relationship between eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) and congenital gastrointestinal (GI) obstructive anomalies such as Hirschsprung disease and congenital esophageal atresia and stenosis. Some patients with congenital GI obstructive anomalies had eosinophil-dominant infiltration in the GI tract. We analyzed these patients' clinical findings and laboratory data and reported their characteristics. In addition, this study contributed to the development of methods to evaluate the inflammation and pathogenesis of EGID. In addition, a novel dietary treatment of eosinophilic gastroenteritis, the multiple-food elimination diet, was shown to be effective in these patients.

研究分野：小児科学、アレルギー免疫学

キーワード：先天性消化器疾病学 好酸球

1. 研究開始当初の背景

近年、好酸球性消化管疾患(Eosinophilic gastrointestinal disorders, EGID)の増加がいわれており、本邦においてもEGID関連疾患と考えられる新生児・乳児消化管アレルギーが増加している。それに伴い、EGIDの研究がすすめられている。また一方で食道以外の消化管は生理的に好酸球が存在する数少ない臓器であることが知られており、EGIDの病態解明とともに生理的好酸球の役割も検討されてきた。加えて先天性食道狭窄、食道閉鎖(術後)に関連した食道好酸球増多の報告があり、我々も本邦小児の好酸球性食道炎の全国調査にて同様の症例を確認していた。また下部消化管関連ではヒルシスブルング病の一部の症例において筋層間神経叢と粘膜に好酸球浸潤が観察されている。しかしながら消化管組織好酸球性炎症の評価はあまり容易ではない。そこで組織好酸球数に加え関連分子の発現を確認することにより好酸球性炎症の評価が出来るのではないかと考えていた。まずは後方視的にこれまでのヒルシスブルング病(H氏病)および類縁疾患(H類縁)先天性食道閉鎖・狭窄(CEA/CES)(術後を含む)小腸閉鎖の病理組織での組織好酸球浸潤(病理)と好酸球関連分子の発現を免疫染色による検討を予定した。また上記に加え、新規患者ではマイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅的解析を考えていた。H氏病腸炎や食道狭窄部位での炎症機序での好酸球性炎症の関与を確認出来るのではないかと考えていた。本研究により先天性の消化管狭窄性、閉塞性疾患での好酸球および好酸球関連分子の役割を解明でき、またEGID全般の病態解明、またそれに伴う好酸球標的治療への発展にもつながると考えていた。

2. 研究の目的

近年、研究が飛躍的に進んだ好酸球性消化管疾患での知見を利用し、好酸球性炎症との関連が報告されている食道狭窄、食道閉鎖(術後)ヒルシスブルング病などの先天性消化管狭窄性・閉塞性疾患において、好酸球およびその関連分子を調べることで、より詳細な検討が可能となり、好酸球性炎症との関連の解明を可能にし、好酸球を標的とした先天性消化管狭窄性・閉塞性疾患の新規治療法の開発、EGID全般の病態解明につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) H氏病とH類縁に関する好酸球浸潤に関する病理所見の検討
群馬県立小児医療センターでの2005年から2012年までのH氏病とH類縁に関する病理所見を好酸球浸潤に関して後方視的に検討した。

組織好酸球数のカウントは臨床検査技師が病理医の指導のもと、組織好酸球数測定を習得し、3名以上の検査技師で同一の検体を独立的に測定した。好酸球数はH氏病およびH類縁と疑いに終わった検体、腸炎を併発した症例で比較した。

(2) CEA/CESでの食道好酸球増多(EE)に関する検討

2005年以降の群馬県立小児医療センターのCEA/CES症例において好酸球浸潤がみられた症例に関して後方視的に臨床経過、検査値、治療について検討した。また好酸球浸潤を認めなかった症例との比較も行った。

(3) 免疫染色

免疫組織化学的にeotaxin-3と肥満細胞トリプターゼ(MCT)、好酸球顆粒蛋白MBPの染色について検討した。

(4) 病勢指標の検討

制御性T細胞(Treg)、Tヘルパー17細胞(Th17)がTh1/Th2代用指標に影響すると考え、これらの影響の少ないTh1およびTh2の指標になりうる分子を探すため、CD4陽性リンパ球でのケモカイン受容体等の発現、細胞内サイトカインの発現、またTreg、Th17でのこれらの発現をフローサイトメーターで検討した。さらに各表面分子が共発現しているかどうかについて検討した(群馬大学 村上博和博士との共同研究)。

(5) マイクロアレイによるmRNA発現に関する網羅的解析

マイクロアレイによる検討としては、CEA/CES、H類縁、疾患コントロールとなると考えられるEGID患者(疑いを含む)の消化管の生検組織を数例採取した。

(6) 小児EGIDでの多種抗原除去療法

(MFED)の検討

MFEDは食事療法として6種抗原(卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類)とこれまでに症状を誘発した食品群の除去を行い、症状改善後に一群ずつゆっくりと再導入する治療であり、H類縁を基礎疾患とする好酸球性胃腸炎(EGE)患者、基礎疾患のないEGE患者に施行し、治療の前後で病理組織、検査値、臨床症状を比較検討した。

(7) プロトンポンプ阻害薬(PPI)の作用についての検討

CEA/CESに関連した食道好酸球増多患者、および好酸球性胃腸炎の治療中にEEを認めた症例について、PPI投与前後での検査値およ

び組織好酸球を中心とした病理所見に関して検討した。

(8) 好酸球による粘膜上皮細胞傷害作用検討のための in vitro モデルの樹立

好酸球と上皮細胞株を共培養し、好酸球による上皮細胞傷害性を in vitro にて検討した (Legrand F, et al. 2008 の方法を改変)。これまで検討してきたモデルの変法として温度制御で細胞を剥がすことの出来る UpCell 上で PKH26 にて染色した上皮細胞株を培養し、その後 CD16 ネガティブセレクション法によって分離したヒト好酸球と共培養した。培養後、温度制御で細胞を回収し、Annexin-V を用いて染色し、フローサイトメトリーにて好酸球・上皮細胞株混合細胞と上皮細胞株単独との PKH26 陽性/Annexin-V 陽性細胞の比率を比較することにより細胞傷害性を測定した。

4 . 研究成果

(1) H 氏病と H 類縁に関する好酸球浸潤に関する病理所見の検討

H 氏病 61 検体、疑い 32 検体、H 類縁 8 検体、疑い 1 検体が存在し、病理のコメントで好酸球浸潤が確認されていたのは H 氏病 5 例、類縁疾患 1 例 (1 枚のスライドガラス上に同一患者の複数の組織があり検体数は数百) であった。本研究ではコメントのない検体も含め組織好酸球数のカウントを行った。解析が終了した範囲で H 氏病と疑いに終わった検体で組織好酸球数を比較した。各群内のばらつきも大きく、現時点では有意ではないが中央値の比較では H 氏病群で好酸球数が多い傾向にあった。

(2) CEA/CES での EE に関する検討

2005 年以降で 53 例 (71 件) の食道生検が行われ、8 例 (9 件) に CEA/CES 関連 EE を認めていた。そのうち 2012 年までの症例についてまとめ論文報告を行った。これらの症例ではアレルギー疾患をもつ児が多く、アレルギーの存在、胃食道逆流の合併などにより好酸球増多を来している可能性が考えられた。また PPI が本疾患群での EE に奏効していたとも考えられた。

(3) 免疫染色

以前からの検討に加え、米国メイヨークリニック Hirohito Kita 博士の教室での組織好酸球の免疫染色の方法を入手し方法を整備し、既存の検体で検討した。

(4) 病勢指標の検討

健常ボランティアの末梢血で基礎検討を行い、いくつかのケモカインレセプターは Treg、Th17 に高率に発現しており Th1/Th2 代用指標

に影響すると考えられた。また既報にある Th2/Th17 の両方の性質を持つ細胞が CRTH2 陽性細胞の中に存在することが判明した。さらに Th2 関連ケモカインレセプター陽性細胞での CRTH2 発現あるいは IL-4/IL-13 産生細胞比率は予想より低値であった。

(5) マイクロアレイによる mRNA 発現に関する網羅的解析

難治性疾患研究班の EGID のオンライン登録サイトに登録し、同施設で現在解析中である。

(6) 小児 EGID での多種抗原除去療法 (MFED) の検討

最初に MFED を施行した症例については経過をまとめて論文報告を行った。報告した方法で H 類縁合併例をふくめ、EGE と診断された 4 例において、5 回行った MFED について解析した。MFED 治療前にプレドニゾロン (PSL) を使用していた 1 例以外で検討した。MFED 治療前は Hb、Alb の低下している症例があり、また IgG は全例で低値を示していた。MFED 後は全例で症状の改善があり、腹部超音波、内視鏡あるいは組織好酸球数の改善が確認でき、また全例で末梢血好酸球数の減少、Alb、Hb、IgG の増加を認めた。また PSL 投与中症例では、MFED 治療により寛解を維持し、PSL を漸減中止できた。

(7) PPI の作用についての検討

上述の 8 例中 3 例の CEA 関連 EE 患者において PPI 投与の前後で病理所見が確認でき、投与前の食道好酸球数は 2 例で 100/HPF 以上であった。PPI 投与後は 3 例全例で数個/HPF 以下となった。1 例はステロイドの併用があった。また 2010 年以降では 8 例 (11 件) の CEA/CES 関連症例で食道生検が行われ、5 例に EE が確認され、EE を認めなかった症例では生検前に PPI やステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬が使用されていた。さらに好酸球性胃腸炎の経過観察中に EE を認めた症例が存在した。本例では PPI の投与により EE、さらには十二指腸の好酸球浸潤も著明な改善を認め経管栄養を中止できた。本症例については論文として報告した。

(8) 好酸球による粘膜上皮細胞傷害作用検討のための in vitro モデルの樹立

以前の検討では接着細胞はトリプシンを用いて剥がしフローサイトメトリーで検討していたため、表面分子の発現にトリプシンが影響していたが、UpCell を用いることで表面分子の発現もある程度維持した状態で検討が可能になり本モデルにも応用し、接着細胞での好酸球による細胞傷害作用の検討が改善された。

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 4 件)

- 1 Yamada Y, Toki F, Yamamoto H, Nishi A, and Kato M. Proton pump inhibitor treatment decreased duodenal and esophageal eosinophilia in a case of eosinophilic gastroenteritis. Allergol Int, 査読有, 2015, in press
- 2 Moriyama K, Watanabe M, Yamada Y, Shiihara T. Protein-losing enteropathy as a rare complication of the ketogenic diet. Pediatric Neurology, 査読有, 52(5), 2015, 1-3
DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.009
- 3 Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Age at Onset of Asthma and Allergen Sensitization Early in Life. Allergol Int, 査読有, 63(Suppl 1), 2014, 23-28
DOI: 10.2332/allergolint.13-0A-0631
- 4 Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic Gastroenteritis Treated with a Multiple-Food Elimination Diet. Allergology International, 査読有, 63(Suppl 1), 2014, 53-56
DOI: 10.2332/allergolint.13-LE-0633
- 5 田中伸久、市川萌美、長井綾子、中村雄策、山田佳之。生化学的検査項目別に年齢区分を考慮した小児臨床参考範囲の設定。小児科臨床(0021-518X), 査読有, 67 巻 8 号, 2014, 1407-1411
URL: http://shoni-iji.com/papers/view/6128/%E7%AC%AC67%E5%B7%BB-%E7%AC%AC8%E5%8F%B7_2014%E5%B9%B48%E6%9C%88_%E3%80%80%E6%99%AE%E9%80%9A%E5%8F%B7_%E4%B8%BB%E9%A1%8C_%E3%80%80%E3%80%80%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87%E3%80%80%E5%AE%9A%E4%BE%A1%EF%BC%9A%EF%BC%88%E6%9C%AC%E4%BD%93_600%E5%86%86%EF%BC%8B%E7%A8%8E%EF%BC%89
- 6 山田佳之。好酸球性胃腸炎 食道炎を含めて。「小児疾患診療のための病態生理 1」東京医学社 小児内科, 査読無, Vol 46 増刊号, 2014, 567-571
URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/f/b/show/b01/736/zc01/4.html>
- 7 山田佳之。年齢による影響の大きい小児の検査 ALP, AFP, 免疫グロブリンを中心に。日本臨床検査医学会 臨床病理, 査読無, 第 62 巻 第 8 号, 2014, 795-801
URL: http://www.jslm.org/books/journal/62_08.pdf

- 8 山田佳之。最近注目されている消化器疾患・検査 好酸球性食道炎 小児の消化器疾患 症候から最新の治療まで。小児科診療 診断と治療社, 査読無, 第 76 巻 2 号, 2013, 297-301
URL: <http://www.shindan.co.jp/books/index.php?menu=01&cd=4130200&kbn=2>
- 9 山田佳之、中山佳子。小児における好酸球性消化管疾患の診断。胃と腸 医学書院, 査読無, 第 48 巻 第 13 号, 2013, 1904-1910
URL: http://itc.igaku-shoin.co.jp/?page_id=1095
- 10 Yamada Y, Nishi A, Kato M, Toki F, Yamamoto H, Suzuki N, Hirato J, Hayashi Y. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. Int Arch Allergy Immunol, 査読有, 161 suppl 2, 2013, 159-163
DOI: 10.1159/000350400
- 11 Ishioka T, Yamada Y, Kimura H, Yoshizumi M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Maruyama K, Hayashi Y, Kato M. Elevated MIP-1 and IL-17 production in experimental asthma model infected with respiratory syncytial virus. Int Arch Allergy Immunol, 査読有, 161 suppl 2, 2013, 129-137
DOI: 10.1159/000350427
- 12 Yamada Y, Kato M, Toki F, Watanabe M, Nishi A, Matushita I, Hirato J, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorder in an infant with feeding dysfunction. Int Arch Allergy Immunol, 査読有, 158 Suppl 1, 2012, 83-86
DOI: 10.1159/000337797
- 13 山田佳之。好酸球性胃腸炎・腸炎・食道炎。東京医学社 In: 小児内科・外科編集委員会 ed 小児疾患の診断治療基準, 査読無, Vol. 44 増刊号 (ed 第 4 版) 174, 2012, 390-391
URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/f/b/show/b01/519/zc01/4.html>
- 14 山田佳之。好酸球顆粒蛋白は何をしているか。分子消化器病 (1348-995X), 査読無, 9 巻 3 号, 2012, 201-206
URL: http://www.sentan.com/cgi-bin/db_n.cgi?mode=view_backno&no=895

[学会発表](計 3 2 件)

- 1 Yamada Y. Esophageal eosinophilia associated with congenital esophageal atresia and/or stenosis repair and esophageal stenosis and its

- responsiveness to proton-pump inhibitor. AAAAI 2015 Annual Meeting, 2015.2.21, Houston (USA)
- 2 山田佳之．小児の好酸球性消化管疾患について（招待講演）．第45回日本小児消化管機能研究会，2015.2.14，大宮ソニックシティ国際会議場（埼玉県さいたま市）
 - 3 山田佳之．先天性食道閉鎖・狭窄に関連した食道好酸球増多の検討．第45回日本小児消化管機能研究会，2015.2.14，大宮ソニックシティ国際会議場（埼玉県さいたま市）
 - 4 渡部 悟．末梢血 Th17 細胞でのケモカイン受容体発現の検討 Th1/Th2 マーカーとの関連．第61回日本臨床医学会学術集会，2014.11.24，福岡国際会議場（福岡県福岡市）
 - 5 山田佳之．多種食物抗原除去後の再導入中に原因食物が同定できた好酸球性胃腸炎症例．第51回日本小児アレルギー学会，2014.11.9，四日市市文化会館（三重県四日市市）
 - 6 加藤政彦．小児気管支喘息発作時におけるウイルス検索とサイトカイン/ケモカイン産生 年齢別の検討．第51回日本小児アレルギー学会，2014.11.8，四日市市文化会館（三重県四日市市）
 - 7 正田哲雄．新生児・乳児期の好酸球性胃腸炎のサイトカイン・ケモカイン発現 profile から見た病態解析（ミニシンポジウム）．第51回日本小児アレルギー学会，2014.11.8，四日市市文化会館（三重県四日市市）
 - 8 山田佳之．先天性食道閉鎖・狭窄に関連した食道好酸球増多とプロトンポンプ阻害薬についての検討．第41回日本小児栄養消化器肝臓学会，2014.10.12，東京ステーションコンファレンス（東京都千代田区）
 - 9 山田佳之．消化管好酸球増多症例でのプロトンポンプ阻害薬の効果．アレルギー・好酸球研究会 2014，2014.10.4，学術総合センター（東京都千代田区）
 - 10 山田佳之．好酸球性消化管疾患症例での治療に伴う組織好酸球数の推移．第26回日本アレルギー学会春季臨床大会，2014.5.11，国立京都国際会館（京都府京都市）
 - 11 加藤 政彦．RS ウイルス感染喘息マウスにおける好酸球性炎症の検討．第26回日本アレルギー学会春季臨床大会，2014.5.9，国立京都国際会館（京都府京都市）
 - 12 野村伊知郎．新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター3における、血清 IL33、TSLP の上昇．第26回日本アレルギー学会春季臨床大会，2014.5.9，国立京都国際会館（京都府京都市）
 - 13 山田佳之．先天性食道閉鎖術後食道好酸球増多に対するプロトンポンプ阻害薬の効果．第117回日本小児科学会学術集会，2014.4.13，名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）
 - 14 Watanabe S. Chemokine receptors on regulatory T cell surface, surrogate markers for intracellular Th1 and Th2 cytokines. 2014 AAAAI Annual Meeting, 2014.3.4, San Diego (USA).
 - 15 Nomura I. Interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin are preferentially elevated in the sera of infants with eosinophilic gastroenteritis. 2014 AAAAI Annual Meeting, 2014.3.4, San Diego (USA)
 - 16 山田佳之．プロトンポンプ阻害薬により改善を認めた食道好酸球増多症例の検討．第63回日本アレルギー学会秋季学術大会，2013.11.30，ホテルニューオータニ（東京都千代田区）
 - 17 Yamada Y. A survey of pediatric patients with esophageal eosinophilia in Japan. 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN) and 第40回日本小児栄養消化器肝臓学会，2013.11.1，学術総合センター（東京都千代田区）
 - 18 山田佳之．経過中にプロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多を認めた好酸球性消化管疾患の1例．第50回日本小児アレルギー学会，2013.10.20，パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
 - 19 山田佳之．好酸球性消化管疾患について（招待講演）．第16回埼玉小児アレルギー研究会，2013.10.3，パレスホテル大宮（埼玉県さいたま市）
 - 20 山田佳之．好酸球性消化器疾患の現状と病態について（招待講演）．第10回山形小児アレルギー研究会，2013.7.19，ホテルキャスル（山形県山形市）
 - 21 山田佳之．多種主要食物抗原除去療法にて寛解した好酸球性胃腸炎．アレルギー・好酸球研究会 2013，2013.6.15，東京慈恵会医科大学（東京都港区）
 - 22 山田佳之．好酸球胃腸炎に対する多種主要食物抗原除去療法．第25回日本アレルギー学会春季臨床大会，2013.5.11，パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
 - 23 山田佳之．主要食物抗原除去が奏功した好酸球胃腸炎．第116回日本小児科学会学術集会，2013.4.20，広島国際会議場（広島県広島市）
 - 24 山田佳之．好酸球の様々な疾患での役割（招待講演）．第17回出雲分子消化器病研究会，2013.2.1，島根大学医学部（島根県出雲市）
 - 25 加藤政彦．好酸球性顆粒蛋白によるウイルス感染気道上皮細胞傷害とそのメカ

ニズム. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012.11.29, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)

- 26 山田佳之. 食道の好酸球性炎症を認めた先天性食道閉鎖症 (術後)・狭窄症. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012.11.29, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
- 27 山田佳之. 好酸球性消化管疾患「わかりにくい免疫疾患をわかりやすく」. 第 49 回日本小児アレルギー学会, 2012.9.16, 大阪
- 28 山田佳之. 先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2012.7.15, 大阪スカイビル (大阪府大阪市)
- 29 石岡大成. R S ウイルス感染喘息マウスにおける好酸球性炎症の検討. アレルギー・好酸球研究会 2012, 2012.6.23, 大手町サンケイプラザ (東京都中央区)
- 30 山田佳之. 先天性食道閉鎖症・狭窄症における食道好酸球性炎症. アレルギー・好酸球研究会 2012, 2012.6.23, 大手町サンケイプラザ (東京都中央区)
- 31 山田佳之. 本邦での小児の好酸球性食道炎に関する後方視的調査. 第 49 回日本小児外科学会学術集会, 2012.5.14, パンフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- 32 山田佳之. 本邦での小児好酸球性食道炎、食道好酸球浸潤に関する実態調査. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 2012.4.20, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

[図書] (計 6 件)

- 1 Yamada Y, Cancelas J. A, Rothenberg M. E. Springer Methods in Molecular Biology - eosinophils, Murine Models of Eosinophilic Leukemia: A Model of FIP1L1-PDGFR Initiated Chronic Eosinophilic Leukemia/Systemic Mastocytosis. 2014, 1178: 12(309-20)
- 2 山田佳之. 医学書院 今日の治療指針, 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎. 2014, 2
- 3 山田佳之. 診断と治療社「小児栄養消化器肝臓病学」日本小児栄養消化器肝臓学会 編集, 好酸球性食道炎. 2014, 3
- 4 山田佳之. 診断と治療社「アレルギー相談対応ブック」. 小林陽之助 監, 消化管アレルギーとはどんなアレルギーなのでしょう? - 0・1・2・3 歳児の食物. 2013, 4
- 5 Yamada Y, Cancelas JA, Rothenberg ME. Elsevier In “Eosinophils in Health and Disease” Ed. by Lee JJ, Rosenberg HF. Mouse model of chronic eosinophilic leukemia. 2012, 6(562-567)
- 6 山田佳之. 診断と治療社 小林陽之助 監、兵庫食物アレルギー研究会 編, 「保護者

と学校の先生に伝えたい食物アレルギーの基礎知識 改訂第 2 版」. 消化管アレルギーとは. 2012, 3

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 佳之 (YAMADA, Yoshiyuki)
群馬県環境衛生研究所・研究企画係・
研究員
研究者番号: 80309252

(2) 研究分担者

池田 均 (IKEDA, Hitoshi)
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10326928

田口 智章 (TAGUCHI, Tomoaki)
九州大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・
教授
研究者番号: 20197247

林 泰秀 (HAYASHI, Yasuhide)
群馬県環境衛生研究所・研究企画係・
研究員
研究者番号: 30238133

加藤 政彦 (KATO, Masahiko)
東海大学・医学部・准教授
研究者番号: 30292593

平戸 純子 (HIRATO, Junko)
群馬大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 60208832

黒岩 実 (KUROIWA, Minoru)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号: 90234583

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

松本 健治 (MATSUMOTO, Kenji)

西 明 (NISHI, Akira)

鈴木 則夫 (SUZUKI, Norio)