

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2013～2016

課題番号：25291107

研究課題名（和文）無症候期から発症までを連結させた動脈硬化のリスクと病態生理に関するコホート研究

研究課題名（英文）The longitudinal cohort study project related to atherosclerosis that connect the asymptomatic period and onset and

研究代表者

前田 隆浩（MAEDA, Takahiro）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・教授

研究者番号：40284674

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,600,000円

研究成果の概要（和文）：地域住民3,944人の研究協力を得た。動脈硬化に関連する遺伝子（rs3782886、rs4618210、rs3803915）の多型解析を行い、不利な遺伝子アリルの保有数をもとにスコア化を試みた。そして、一般住民集団におけるCIMTやCAVIとの関連についてスコア別解析を行ったが、有意な関連は認めなかった。しかしながら、冠動脈疾患リスクとして報告されているrs3782886が身長や脂質異常と有意に関連することを証明した。さらに、遺伝子多型を含めたベースラインデータが明確な住民コホートを構築し、長崎県五島市の入院機能を有する主な医療機関と覚書を締結した上で、追跡調査を継続する研究体制を整備した。

研究成果の概要（英文）： We conducted a cross-sectional study of community-dwelling elderly Japanese subjects in Goto city who had undergone a national health check-up. We analyzed gene polymorphisms (rs3782886, rs4618210, rs3803915) that were reported to be associated with atherosclerosis, and categorized them into six groups based on the number of disadvantageous gene alleles present. No significant association between total number of disadvantageous gene alleles and clinical indicators of atherosclerosis (mean carotid intima-media thickness; CIMT and cardio ankle vascular index; CAVI) was found. However, a significant association was noted between single nucleotide polymorphism (SNP) rs3782886, which was reported to be associated with metabolic syndrome, and short stature and dyslipidemia. Furthermore, we were able to maintain cohort study resources, including genetic polymorphisms and the follow-up survey system, after signing a memorandum with the primary medical institutes in Goto city.

研究分野：生物学

キーワード：動脈硬化 遺伝子多型 コホート研究 頸動脈内膜中膜複合体 心臓足首血管指数

1. 研究開始当初の背景

診断法や治療法が発達し危険因子の解明が進んできたとはいえ、心血管疾患は先進国における主要な死亡原因であり、そのほとんどでアテローム性動脈硬化が原因であることが判明している。アテローム性動脈硬化の病態や進行には様々な遺伝因子や環境因子が複雑に関与しており (Lusis AJ et al. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2004)、動脈硬化の複雑な病態生理を反映して、脂質代謝、血管内皮機能、酸化ストレス、炎症、血管再生、血栓形成、細胞周期調節、血管前駆細胞の調節など多岐にわたる遺伝子の関与が想定されている (Roy H et al. Hum Genet, 2009)。

遺伝子多型と動脈硬化との関連について研究した報告は多く、単独遺伝子では関連が弱いことから複数の遺伝子多型を解析し遺伝リスクの定量化を目指す試みが始まっている (Trichopoulou A et al. Arch Intern Med, 2008)。一方、genome-wide association study 等による大規模研究によって膨大な遺伝子の解析が進み、近年では動脈硬化に関連する候補遺伝子が絞り込まれる傾向にある (Lanktree et al. Stroke, 2009) (Lusis AJ Trends in Genetics, 2012)。

しかしながら、こうした遺伝子研究の多くは動脈硬化性疾患を発症した患者を対象とした研究であり、一般住民を対象として、動脈硬化の指標である心臓足首血管指数 (Cardio-Ankle Vascular Index; CAVI) や頸動脈内中膜複合体厚 (Carotid Intima-Media Thickness; CIMT) に影響を及ぼす遺伝因子について解明した研究は少ない。動脈硬化性疾患の発症予防につなげるためには、発症前における一般住民のリスクレベルを評価する必要がある。そのためには、ベースラインデータが明確な住民コホートを設定し、定期的な追跡調査を行って CAVI と CIMT のデータを蓄積しつつ、動脈硬化性疾患発症を確実に追跡把握することのできるコホート研究が必要である。

2. 研究の目的

本申請課題では、健診と診療の両フィールドにおいて、遺伝因子 (関連遺伝子群の多型解析) と環境因子 (生活習慣とサイトカインなどの関連因子) の両面からアプローチし、動脈硬化のリスク因子について解析を行う。また、発症前の病態から発症にいたるまでを連結させたコホート研究体制を構築し、動脈硬化のリスク因子と生理的多型性など多様な生理応答について解明する。

3. 研究の方法

長崎県五島市が実施する特定健診・高齢者健診と連携して動脈硬化検診を実施し、健診受診者を対象として、生活習慣 (運動、喫煙、アルコール摂取など) に関する聞き取り調査、CIMT、CAVI、動脈硬化関連因子 (サイトカイン類など) の測定、関連遺伝子群の多型解析を行い、データベースを構築する。さらに、健診受診者で住民コホートを構築し、定期的

な追跡調査を行って CAVI と CIMT のデータを蓄積するとともに、動脈硬化性疾患の発症について追跡調査を行う。そして、動脈硬化のリスクに関する中間解析を行うとともに、平成 28 年度にこれまでの調査結果を統合させて、動脈硬化と遺伝因子、環境因子との関連について、遺伝子多型をもとにしたスコア別解析、疾患の有無別解析などを行い、総合的に分析する。

4. 研究成果

主に長崎県五島市で実施された特定健診と高齢者健診の受診者を対象として、本研究課題 (無症候期から発症までを連結させた動脈硬化のリスクと病態生理に関するコホート研究) を実施した (研究許可番号: 14051404-8「地域における生活習慣が影響を与えると考えられる疾患の追跡研究」)。文書により同意が得られた研究協力者 (図 1) のうち 2014 年度以降を対象に解析を行った。

図 1	男女	男性	女性
2013 年度	328	135	193
2014 年度	1,598	554	1,044
2015 年度	655	250	405
2016 年度	1,363	581	782
合計	3,944	1,520	2,424

2014 年度から 2016 年度の 3 年間で、3,616 人 (男性 1,385 人 (38.3%)、女性 2,231 人 (61.7%)) の研究協力者を得た。平均頸動脈内中膜複合体厚 (mean CIMT) が 1.1mm 以上の住民が 37 人 (1.02%)、プラークが認められた住民が 492 人 (13.61%)、平均心臓足首血管指数 (mean CAVI) が 9.0 以上の住民が 673 人 (24.15%)、足関節上腕血圧比 (ankle brachial index; ABI) が 0.9 未満の住民が 30 人 (1.30%) であった。

日本人は欧米人と比較し脳卒中罹患率が高いが (Kubo M et al. Circulation, 2008)、肥満は少ない。従ってメタボリックシンドロームに代表される既知の循環器病危険因子では日本人における脳卒中リスクを十分に説明することができない。

一方、低身長は脳卒中の危険因子であることが報告されている (Hozawa A et al. Stroke, 2007)。そこで、日本人は低身長であるが肥満が少ないことに着目し、低身長の脳卒中リスクは痩せている者に限定することを報告し (J Stroke Cerebrovasc Dis 23, 2014)、低身長では頸動脈・動脈硬化罹患者が多いものの、その傾向は太っている者に多い事を報告した (J Physiol Anthropol 32, 2013)。これらの研究結果からは、低身長の脳卒中リスクは既知の動脈硬化のリスクでは説明ができず、低身長では太っていると脳卒中リスクが低くなり、動脈硬化のリスクを下げている可能性が示唆された。しかしながら、その

メカニズムは不明であり、血管リモデリングシステムを再構築することが必要であると考えられた。

動脈硬化は血管リモデリングの亢進によって形成されるが、血管リモデリングと骨髄活性とは密接に関連していることが知られている (Zhang ZG et al. *Circ Res*, 2002)。そこで、骨髄活性を反映する指標としてヘモグロビンに着目し、ヘモグロビンと高血圧 (*Intern Med* 53, 2014)、動脈硬化 (*Geriatr Gerontol Int* 14, 2014)、及び糖尿病 (*Intern Med* 53, 2014) との関連を解析した結果、全てに正の関連を認めた。さらに、血管修復に関連する肝細胞増殖因子とも正の関連を認めたことから (*Acta Med Nagasaki* 60, 2016)

(*J Physiol Anthropol* 35, 2016)、ヘモグロビンは血管修復能を示唆しうることを明らかにした。次に、貧血 (骨髄機能低下) と脳卒中リスク因子に関する検討を行い (*J Physiol Anthropol* 33, 2014) (*Acta Med Nagasaki* 58, 2014)、骨髄機能低下によって血管修復が不十分となり、脆弱血管の増加、虚血組織への血流代償不足を来すことで、動脈硬化はなくても脳卒中リスクになりうるということが想定された (*J Physiol Anthropol* 35, 2016)。すなわち、低身長であることは骨髄の絶対量が少ないことを意味しており、このため骨髄予備能は相対的に低く、血管修復能の低下から脳卒中リスクへとつながることが予想される。貧血は低身長に多いことから (*Aging Male* 18, 2015)、低身長における脳卒中リスクには骨髄機能低下が影響している可能性があり、実際に高齢者において身長が造血能を反映していることを確認した (*Aging* 8, 2016)。

血管リモデリングのプロセスにおいて、血管修復には造血幹細胞であるCD34陽性細胞が重要な役割をはたしていることが知られている。脳梗塞罹患者を対象とした研究では、末梢血CD34陽性細胞数が少ないと動脈硬化とは関連を認めないものの、逆に梗塞巣の数は多いことが報告されている (Taguchi A et al. *Circulation*, 2004)。一方、高血圧は血管内皮障害を引き起こし、その結果、血管内皮の修復機転が惹起される。このため、高血圧存在下においては血管修復が活発化していると考えられる。日本人の脳卒中発症には高血圧が大きく寄与していることが知られているが、高血圧の強力な血管内皮障害によってCD34陽性細胞の血管内皮修復効果がマスクされている可能性が考えられ (*Atherosclerosis* 243, 2015)、高血圧の存在は血管修復能 (骨髄予備能) 不足の影響を顕在化していることが考えられた。すなわち、血管損傷の修復にはCD34陽性細胞が大きな役割を果たしているが、高血圧によって過度に血管損傷が生じる場合には、CD34陽性細胞による修復が間に合わなくなり、CD34陽性細胞数が停滞気味となって、見かけ上は血管修復が十分に行われていないように見えるこ

とになる。また、高齢者においては、骨髄予備能の考察から、身長が血管修復能力の規定因子の一つであることが確認された (*Geriatr Gerontol Int* Aug26, 2016)。さらに、末梢血CD34陽性細胞数はBMIと正の関連を有することを証明し (*Atherosclerosis* 259, 2017)、この血管リモデリングに関する一連の解析によって、日本人における脳卒中発症メカニズムには、血管修復能の不足が関与しており、そのリスク因子として、低身長、低BMI、及び高血圧が存在すると考えられた。

さらに、血小板がCD34陽性細胞と共に血管修復に寄与することに着目し、血小板が血管リモデリングに及ぼす影響について解析した。その結果、血小板数が高値であることは、高血圧がない場合は血管内皮修復に寄与するものの、高血圧がある場合は動脈硬化形成に寄与し (*Oncotarget* 7, 2016)、血小板数が多く末梢血CD34陽性細胞が少ない場合は、高血圧と動脈硬化の間に存在する悪循環 (高血圧は動脈硬化のリスク因子として働き、動脈硬化も高血圧のリスク因子として働く) の活動性指標となり得ることを証明した (*Atherosclerosis* 259, 2017)。また、低身長では血小板数が有意に多いこと、そして、高血圧存在下ではCD34陽性細胞は身長と正の関連を有することを報告した (*Aging (Albany NY)* 8, 2016)。

身長には遺伝的要因が大きく影響しているが、低身長で太っている者に動脈硬化が多い理由に関しては未だ説明されていない。低身長が冠動脈疾患のリスク因子であるものの、その背景には脂質異常が存在しているとされてきた。しかしその一方で、脂質異常の冠動脈疾患に対する影響は弱い (*N Engl J Med* 372, 2015) という報告がある。我々は、身長は遺伝的影響を含めて、成長期までに決定される因子であり、BMIは成人期以後においても影響を受ける因子であると考えた。そして、BMIが低い者での検討は遺伝的要素が強く影響しており、BMIが高い者での検討は遺伝的要素に加え、成人になってからの要素が強く関与していると考えた。この考えに基づいた解析の結果、脂質異常リスクは低身長で太っていない者にのみに認められること (*J Physiol Anthropol* 35, 2016)、低身長は頸動脈・動脈硬化のリスク因子であること (*J Physiol Anthropol* 32, 2013)、そして、低身長に慢性炎症が多い可能性を報告し (*Environ Health Prev Med* 21, 2016)、慢性炎症の不利益には高血圧や糖尿病が関与することを報告した (*Environ Health Prev Med* 21, 2016)。

こうした遺伝的背景と動脈硬化との関連を研究するため、本研究課題においては、動脈硬化に関連する遺伝子 (rs3782886、rs4618210、rs3803915) の多型解析を行い、不利な遺伝子アリルの保有数を基準としてスコア化 (図 2) し、一般住民集団におけるCIMT や CAVI との関連について解析した。そ

の結果、図3 (mean CIMT) と図4 (mean CAVI) の通り有意な関連は認めなかった。

図2

rs3782886	Score	rs3803915	Score
A/A	0	C/C	0
A/G	1	C/A	1
G/G	2	A/A	2

  

rs4618210	Score
G/G	0
G/A	1
A/A	2

図3 (男性)

rs3782886 Score	N	mean CIMT	
		平均(mm)	標準偏差
0	274	0.71	0.14
1	159	0.74	0.16
2	18	0.72	0.14
合計	451	P=0.1026	

  

rs3803915 Score	N	mean CIMT	
		平均(mm)	標準偏差
0	284	0.73	0.15
1	149	0.73	0.14
2	18	0.65	0.09
合計	451	P=0.1343	

  

rs4618210 Score	N	mean CIMT	
		平均(mm)	標準偏差
0	173	0.71	0.14
1	210	0.73	0.15
2	68	0.75	0.17
合計	451	P=0.1026	

  

Total Score	N	mean CIMT	
		平均(mm)	標準偏差
0	61	0.70	0.14
1	161	0.71	0.14
2	144	0.75	0.16
3	67	0.73	0.16
4	15	0.72	0.13
5	2	0.74	0.11
6	1	0.64	-
合計	451	P=0.3491	

(女性)

rs3782886 Score	N	mean CIMT	
		平均(mm)	標準偏差
0	487	0.67	0.13
1	251	0.67	0.14
2	39	0.68	0.12
合計	777	P=0.2444	

  

rs3803915 Score	N	mean CIMT	
		平均(mm)	標準偏差
0	510	0.66	0.13
1	236	0.67	0.13
2	31	0.70	0.16
合計	777	P=0.2494	

  

rs4618210 Score	N	mean CIMT	
		平均(mm)	標準偏差
0	262	0.66	0.12
1	369	0.68	0.14
2	146	0.66	0.13
合計	777	P=0.2444	

  

Total Score	N	mean CIMT	
		平均(mm)	標準偏差
0	103	0.66	0.12
1	253	0.67	0.14
2	260	0.67	0.13
3	129	0.68	0.14
4	32	0.67	0.14
合計	777	P=0.7706	

図4

(男性)

Total Score	N	mean CAVI	
		平均	標準偏差
0	51	8.64	1.22
1	121	8.58	1.34
2	113	8.68	1.41
3	51	8.76	1.39
4	11	8.35	1.18
5	1	7.07	-
6	1	8.66	-
合計	349	P=0.9024	

(女性)

Total Score	N	mean CAVI	
		平均	標準偏差
0	80	8.08	1.28
1	190	8.12	1.06
2	194	8.07	1.17
3	87	7.99	1.16
4	22	8.06	1.26
合計	573	P=0.1392	

本研究で解析した遺伝子多型とCIMT、CAVIとの間に有意な関連は認めなかったものの、アジア特異的炎症関連遺伝子で冠動脈疾患リスクとして報告されているrs3782886 (Net Genet 2009) が低身長と有意に関与していること、さらには脂質異常にも関連を認めるが、その関連はBMIが低い者でのみ認められることを明らかにした。これらの研究は、低身長の持つ脂質異常や動脈硬化に関連した慢性炎症に、遺伝子多型の影響が存在することを示唆する。

本研究によって、遺伝子多型を含めたベースラインデータが明確な住民コホートを構築することができたため、長崎県五島市の入院機能を有する主な医療機関と覚書を締結した上で、追跡調査を継続する研究体制を整備した。追跡調査によって、環境要因(生活習慣を含む)と遺伝要因の両面から動脈硬化性疾患の発症に関与するリスク因子の解析に取り組む予定である。

(引用文献)

- ① Lusi AJ, Mar R, Prjukanta P. Genetics of atherosclerosis. Annu Rev Genomics Hum Genet 2, 2004, 189-218
- ② Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Molecular genetics of atherosclerosis. Hum Genet 125, 2009, 467-491
- ③ Trichopoulos A et al. Genetic predisposition, nongenetic risk factors, and coronary infarct. Arch Intern Med 168, 2008, 891-896
- ④ Lamtree MB et al. Multi-ethnic genetic association study of carotid intima-media thickness using a targeted cardiovascular SNP microarray. Stroke 40, 2009, 3173-3179
- ⑤ Lusi AJ Genetics of atherosclerosis. Trends Genet 28, 2012, 267-275
- ⑥ Kubo M et al. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. Circulation 118, 2008, 2672-2678
- ⑦ Hozawa A et al. Relation of adult height with stroke mortality in Japan: NIPPON DATA80. Stroke 38, 2007, 22-26
- ⑧ Zhang ZG et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. Circ Res 90, 2002, 284-288
- ⑨ Taguchi A et al. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. Circulation 109. 2004, 2972-2975
- ⑩ Nelson CP et al. Genetically determined height and coronary artery disease. N Engl J Med 372, 2015, 1608-1618

## 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 35 件)

- ① Shimizu Y, Maeda T et al. Platelets and circulating CD34-positive cells as an indicator of the activity of the vicious cycle between hypertension and endothelial dysfunction in elderly Japanese men. Atherosclerosis, 査読あり、259 巻、2017、26-31  
DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.016.
- ② Shimizu Y, Maeda T et al. Platelets as an indicator of vascular repair in elderly Japanese men. Oncotarget, 査読あり、7 巻、2016、44919-44926  
DOI: 10.18632/oncotarget.10229.

- ③ Shimizu Y, Maeda T et al. Short stature is an inflammatory disadvantage among middle-aged Japanese men. *Environ Health Prev Med*, 査読あり、21 巻、2016、361-367  
DOI: 10.1007/s12199-016-0538-y.
- ④ Shimizu Y, Yamasaki H, Takamura N, Maeda T et al. Association between circulating CD34-positive cells and serum alkaline phosphatase in relation to body mass index for elderly Japanese men. *J Physiol Anthropol*, 査読あり、35 巻、2016、1-8  
DOI: 10.1186/s40101-016-0084-8.
- ⑤ Shimizu Y, Yamasaki H, Takamura N, Aoyagi K, Maeda T et al. Subclinical carotid atherosclerosis and hyperuricemia in relation to renal impairment in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands Study. *Atherosclerosis*, 査読あり、233 巻、2014、525-529  
DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.033.
- ⑥ Hayashida H, Takamura N, Maeda T et al. Association of periodontitis with carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness in community-dwelling people in Japan: The Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis*, 査読あり、229 巻、2013、186-191  
DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.002.
- ⑦ Shimizu Y, Takamura N, Aoyagi K, Kusano Y, Maeda T et al. Association between alkaline phosphatase and hypertension in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands study. *J Physiol Anthropol*, 査読あり、32 巻、2013、1-8  
DOI: 10.1186/1880-6805-32-10.

[学会発表] (計 25 件)

- ① 小屋松淳、青柳潔、前田隆浩 他、「TG-HDL 比で分類した糖尿病と血清  $\gamma$ -GTP 値との関係～The Nagasaki Study～」、第 75 回日本公衆衛生学会、2016 年 10 月 28 日、グランフロント大阪北館、カンファレンスルームタワーC8 回 C05 (大阪府大阪市)
- ② 清水悠路、青柳潔、前田隆浩 他、「高齢男性における造血能を考慮した末梢血 CD34 陽性細胞と中性脂肪の関係」、第 75 回日本公衆衛生学会、2016 年 10 月 26 日、グランフロント大阪北館、カンファレンスルームタワーC8 回 C03 (大阪府大阪市)
- ③ H Yamanashi, T Maeda et al. “Circulating CD34 positive cells are associated with handgrip strength in Japanese elderly men.”、第 7 回日本プ

ライマリ・ケア連合学会、2016 年 6 月 11 日、浅草ビューホテル 3 階祥雲 I (東京都台東区)

- ④ 清水悠路、青柳潔、前田隆浩 他、「高齢男性における血管リモデリングマーカーとしての白血球と高血圧 Impact of white blood cell count and hypertension as a maker of vascular remodeling among elderly men.」、第 73 回日本生理人類学会、2016 年 6 月 5 日、大阪市立大学学術情報総合センター10 階 (大阪府大阪市)
- ⑤ 永吉真子、青柳潔、前田隆浩 他、「HbA1c 低値と頸動脈硬化との関連」、第 74 回日本公衆衛生学会、2015 年 11 月 6 日、長崎新聞文化ホール 2 階翔鶴の間 (長崎県長崎市)
- ⑥ 清水悠路、青柳潔、前田隆浩 他、「脳卒中リスクとしての低身長」、第 74 回日本公衆衛生学会、2015 年 11 月 5 日、長崎新聞文化ホール 2 階翔鶴の間 (長崎県長崎市)
- ⑦ 清水悠路、青柳潔、前田隆浩 他、「腎機能低下に関連した頸動脈硬化と高尿酸血症の関係 Carotid Atherosclerosis and Hyperuricemia in Relation to Renal Impairment」、第 72 回日本生理人類学会、2015 年 5 月 31 日、北海道大学医学部学生会館「フラテ」(北海道札幌市)
- ⑧ 小屋松淳、青柳潔、前田隆浩 他、「アルカリフォスファターゼと末梢血 CD34 陽性細胞との関係-The Nagasaki Island Study-」、第 73 回日本公衆衛生学会、2014 年 11 月 7 日、栃木県総合文化センター特別会議室 (栃木県宇都宮市)
- ⑨ 清水悠路、青柳潔、前田隆浩 他、「TG-HDL 比で分類した糖尿病と慢性腎臓病 (CKD) との関係」、第 71 回日本生理人類学会、2014 年 11 月 2 日、神戸大学六甲台キャンパス百年記念館 2 階六甲ホール (兵庫県神戸市)
- ⑩ 清水悠路、山崎浩則、高村昇、青柳潔、前田隆浩 他、「離島住民を対象とした TG-HDL 比で分類した糖尿病と肥満度 (BMI) との関係」、第 68 回日本生理人類学会、2013 年 6 月 8 日、金沢大学医学部十全講堂 1 階大ホール (石川県金沢市)

[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：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/cm/>

<http://ritouken.net/ritouken/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前田 隆浩 (MAEDA, Takahiro)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (医学系)・  
教授  
研究者番号：40284674

### (2) 研究分担者

青柳 潔 (AOYAGI, Kiyoshi)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (医学系)・  
教授  
研究者番号：80295071

高村 昇 (TAKAMURA, Noboru)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授  
研究者番号：30295068

山崎 浩則 (YAMASAKI, Hironori)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (医学系)・  
客員研究員  
研究者番号：40346953

草野 洋介 (KUSANO, Yousuke)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (医学系)・  
客員研究員  
研究者番号：80295071

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし