

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460778

研究課題名(和文) 都市部住民における自己抗体の発現と生活習慣病との関係性の解明

研究課題名(英文) Investigation of the relationship between the expression of the auto antibodies and the life-style related diseases in urban population

研究代表者

杉山 大典 (SUGIYAMA, Daisuke)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：90457052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：心血管疾患予防の観点から、先行研究から血清ハイリスクマーカーと考えられる自己抗体の一般住民における生活習慣病の新規発症との関連について評価すべく、健常な神戸市一般住民を対象にリウマトイド因子・抗核抗体・抗CCP抗体と投薬加療が必要な高血圧・糖尿病・脂質異常症の新規発症との関連を検討した。約2年間という短期間のフォローアップ期間では、リウマトイド因子・抗核抗体・抗CCP抗体の陽性と生活習慣病の新規発症には有意な関連が見られなかったが、今後長期間のフォローアップを続けて関連を評価すると共に、生活習慣病の発現をターゲットとした適切なカットオフ値を検討する必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To examine the relationship between the positive expression of the auto antibodies and the new onset of the life-style related diseases in general population for the protection of cardiovascular diseases, we evaluated the association of rheumatoid factor (RF), anti-nuclear antibody (ANA) and anti-CCP antibody (CCP) and the new onset of hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus in healthy people of Kobe city. During two years follow-up periods, no significant relation between the positive expression of RF, ANA and CCP and the life-style related diseases. Further study with longer follow-up period should be needed to evaluate these relationships and explore the optimal cut-off point of auto antibodies for detection of the life-style related diseases.

研究分野：疫学

キーワード：コホート研究 生活習慣病 自己抗体

## 1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞、脳卒中に代表される心血管疾患はわが国においても主要死因の上位を占めており、それらの疾患の予防は国民生活の質の向上や医療経済的側面から考えても非常に重要である。心血管疾患のリスクファクターとしては、これまで様々な研究から高血圧・脂質異常症・糖尿病などの病態、及び喫煙・飲酒に代表される生活習慣の関与が明らかとなってきた。また、近年では炎症反応が動脈硬化を促進し、心血管疾患の発症に繋がる事が明らかになってきており、炎症反応と先に挙げたリスクファクターの関係を示す研究も数多く発表されている。

一方、関節リウマチに代表される自己免疫疾患の病態は炎症が主体であり、自己免疫疾患に罹患している患者は心血管疾患を発症するリスクが一般集団より高いとされている。例えば、関節リウマチを有する患者の心血管疾患発症のリスクは、2型糖尿病を有する場合と同等であるという海外からの報告(van Halm VP, et al. Ann Rheum Dis 2009)がある。また、関節リウマチの中でもリウマトイド因子陽性の場合、陰性と比べて心血管疾患発症のリスクが高いとされる。関節リウマチはTNF- $\alpha$ やIL-6などの各種炎症性サイトカインの血中濃度が健常人より高く、リウマトイド因子はこれら炎症性サイトカインを惹起させる事によって炎症反応を促進させる方向に働いていると考えられている。自己免疫疾患ではリウマトイド因子や抗核抗体などの自己抗体が陽性となる場合が多く、これらの疾患の診断・活動性の把握に有用であるものの、リウマトイド因子や抗核抗体といった自己抗体は健常者でも陽性となる場合がある。加えて、自己抗体の陽性率は加齢とともに上昇することも知られているが、一般市民集団における陽性率やその要因・意義に関する知見は少ない。自己抗体の発現には少なくとも加齢・性差・喫煙の影響があることが知られているが、喫煙以外の生活習慣との関連については不明な点が多い。また、一部の健康診断において、ルーチンでリウマトイド因子や抗核抗体を測定しているが、自己免疫疾患の有無という観点では「偽陽性」が多く、意味付けが難しいために受診者・医療機関双方に混乱を来している場合もある。一方、自己免疫疾患の有無に関わらず、自己抗体陽性の場合には心血管疾患のリスクが上昇するという報告(Tomasson G, et al. Ann Rheum Dis 2010)もあり、自己抗体が何らかの形で心血管疾患の発症に関与していることが示唆される。しかしながら、特に一般住民集団を対象とした場合、本邦から同様の報告はなされていない。

## 2. 研究の目的

本課題では、高血圧・脂質異常症・糖尿病の治療歴及び心血管疾患の既往がない都市部住民集団の男女1,134名を対象とした前向

きコホート研究(「日常的な健康度を指標とした都市コホート研究:神戸トライアル」(チームリーダー岡村智教(慶應義塾大学/財団法人先端医療振興財団)(平成22年度「地域産学官連携科学技術振興事業補助金(文部科学省)地域イノベーションクラスタープログラム」および平成23年度「地域イノベーション戦略支援プログラム」)において、ベースライン調査時に既に測定されたリウマトイド因子・抗核抗体に加えて、保管されている凍結保存検体を用いて抗CCP抗体を測定する。そして生活習慣や高感度CRPなど他の検査値、既に測定済みの血圧脈波 Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI、血管の弾性から動脈硬化を推計する指標)との関係を検討し、さらに追跡調査により抗体価の推移とこれらの指標の変化との関連を縦断的に明らかにする。研究代表者は、このコホート研究について、初期からメンバーとして参画している。平成24年10月から神戸トライアルのベースライン検査受診者を対象とした追跡調査が開始されており、平成28年3月末時点でも継続中である。追跡調査では、全対象者から血液検体の凍結保存や他の研究への利用に関する同意と、平成24年度以降の追跡調査への参加同意を取得している。

併せて関連研究として、LDLコレステロールの中でも血管内皮の障害に深くかかわる事が知られているLox-1系変性LDL指標と血圧脈波CAVIとの関連について評価等を行うこととした。

心血管疾患予防の観点から、血清ハイリスクマーカーと考えられる自己抗体の発現が健常人においてどのような検査値異常や治療が必要な生活習慣病と関連があるかを明らかにすることにより、ハイリスク集団の同定が可能となり、ルーチンで人間ドック等の検査指標として組み込まれているリウマトイド因子や抗核抗体を利用した効率的な予防戦略の構築が可能と考えられ、動脈硬化性疾患の病態解明の一助となることも期待される。研究代表者らは、既に神戸トライアルのベースライン調査の解析に着手しており、抗核抗体高抗体価の場合、心血管疾患の発症予測因子とされるシスタチンCが有意に上昇する事を明らかとしている(平成24年度日本臨床検査医学会総会発表)。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象集団

本研究全体の対象者は、研究代表者が参画している先端医療振興財団が行っている神戸市一般住民を対象とした「神戸トライアル」の都市部住民コホート研究参加者1134人である。平成22、23年度に市広報など公募情報提供および地域自治会の協力により研究参加者を募った。コホート研究のベースライン調査は既に終了し、平成28年3月末時点も追跡調査が継続中である。これらベースライン参加者の中で平成24年度・25年度

に行った追跡調査に参加かつ解析に必要なデータに欠損がなかった 1014 名（男性 307 名・女性 707 名）が解析対象者となった。

本研究の対象者は、1) 40 歳以上 75 歳未満、2) がん・循環器疾患の既往歴がない、3) 高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療を受けていないこと、4) 長期追跡への同意、を研究参加条件としている。

全ての対象者からは、ベースライン時の凍結検体の保存と研究利用、平成 24 年以降の神戸トライアル追跡調査について、同意を取得しており、追跡調査の際に採取する検体についても凍結保存の同意取得を行った。

#### (2)横断的検討

一般市民集団における自己抗体陽性率

リウマトイド因子・抗核抗体・抗 CCP 抗体について、一般住民における自己抗体陽性率について明らかとする。ただし、抗 CCP 抗体については残余血清量の関係から平成 24 年度・25 年度追跡調査を受けた 1014 名分の保存血清を測定対象とした。リウマトイド因子については 16IU/mL 以上、抗核抗体については 40 倍以上、抗 CCP 抗体については 4.5 U/mL 以上を陽性者とした。なお、抗核抗体については 40 倍以上を陽性とした場合に先行研究等から加齢による偽陽性の可能性が高くなることから、80 倍以上・160 倍以上の陽性率も併せて検討した。

抗 CCP 抗体と投薬加療が必要な生活習慣病新規発症の関連

平成 24 年・25 年追跡調査時点にて投薬が必要な高血圧・脂質異常症・糖尿病の新規発症と抗 CCP 抗体陽性者（4.5 U/mL 以上）との関連を評価した。

#### (3)縦断的検討

平成 24 年・25 年追跡調査時点にて投薬が必要な高血圧・脂質異常症・糖尿病の新規発症と平成 22 年・23 年ベースライン調査におけるリウマトイド因子陽性者（16IU/mL 以上）及び抗核抗体陽性者との関連を評価した。なお、抗核抗体については 40 倍以上を陽性とした場合に先行研究等から加齢による偽陽性の可能性が高くなることから、陽性者を 80 倍以上・160 倍以上とした場合も併せて検討した。

#### (4)関連研究

Lox-1 系変性 LDL 指標と血圧脈波 CAVI との関連

Lox-1 系変性 LDL 指標の代表的指標である sLox-1 及び LAB と血圧脈波との関連について、自己抗体との関連の深い炎症反応のマーカーの一つである高感度 CRP の影響を加味して評価を行った。なお、この関連研究のみ解析対象者はベースライン調査参加者の中で血圧脈波 CAVI を測定し、必要なデータに欠損等のない 515 名である。

アレルギー指標 TARC の一般集団における陽性率

自己抗体と関連の深いアレルギーの新しい血清マーカーである Th2 ケモカイン TARC

の一般集団における陽性率について、平成 24 年度・25 年度追跡調査時の保存血清 1014 名分を対象として評価した。TARC のカットオフ値は成人におけるカットオフ値 450pg/mL とした。また、同じく平成 24 年度・25 年度追跡調査時の問診における鼻炎・喘息症状との関連も併せて評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1)横断的検討

一般市民集団における自己抗体陽性率

リウマトイド因子の陽性率は男性 6.5%、女性 7.2% となり、男女に大きな違いは見られなかった。また、年代別に陽性率を見たところ、男性では 40-49 歳 2.4%・50-59 歳 6.2%・60-69 歳 8.9%・70 - 74 歳 3.6%、女性では 40-49 歳 5.1%・50-59 歳 8.2%・60-69 歳 7.2%・70 - 74 歳 8.5% と年代により陽性率が多少異なるものの全体として有意な差はみられず、また年代が上昇するにつれて陽性率が上昇する有意な傾向も見られなかった。

一方、抗核抗体は 40 倍以上をカットオフ値とした場合の陽性率は男性 38%、女性 49% であり、年代別に陽性率を見たところ、男性では 40-49 歳 17%・50-59 歳 31%・60-69 歳 42%・70 - 74 歳 55%、女性では 40-49 歳 41%・50-59 歳 47%・60-69 歳 51%・70 - 74 歳 75% と男性よりも女性が高く、また年代が上昇するにつれて陽性率が上昇する傾向が見られた。同様の傾向はカットオフ値を 80 倍以上、160 倍以上とした場合も同様であった。

抗 CCP 抗体については、全体の陽性者数は 9 名（0.8%）で、うち 2 名が男性、7 名が女性であった。年齢別にみると、40-49 歳 2 名・50-59 歳 2 名・60-69 歳 2 名・70 - 74 歳 3 名であり、特に年齢に偏りは見られなかった。

特に抗 CCP 抗体については、一般集団の陽性率に関するわが国のデータはほぼ皆無であり、貴重なデータと言える。

抗 CCP 抗体と投薬加療が必要な生活習慣病新規発症の関連

解析対象者の中から、投薬が必要となった生活習慣病の発症者はそれぞれ高血圧 45 名・脂質異常症 45 名・糖尿病 6 名であった。抗 CCP 抗体陽性者 9 名と上記の疾患の新規発症には有意な関連が見られなかった。また、抗 CCP 抗体のカットオフ値はあくまで関節リウマチ発症に対する閾値である事、男性の 97%、女性の 95% は試薬の測定限界未満（0.6U/mL 未満）であったことから、測定限界を超えた場合を『陽性』として同様の解析を行ったが、やはり生活習慣病の新規発症との有意な関連は見られなかった。

前述の通り、4.5U/mL というカットオフ値はあくまで関節リウマチの診断を目的とした値である事、またベースライン調査から約 2 年後の追跡調査のデータであるため、生活習慣病の新規発症者数は十分とは言えず、今後研究対象者のフォローをさらに続けていき、生活習慣病新規発症に対する抗 CCP 抗体

の適切なカットオフ値を探索していく必要があると考える。

#### (2)縦断的検討

約2年間の生活習慣病新規発症者数は(1)と同様である。

リウマトイド因子16IU/mL以上及び抗核抗体40倍以上・80倍以上・160倍以上の対象者について、男女別に生活習慣病新規発症との関連を検討したが、いずれの場合も有意な関連は見られなかった。抗CCP抗体同様にリウマトイド因子・抗核抗体のカットオフ値は生活習慣病新規発症をターゲットとしておらず、今後は新規発症数の把握を続けながら、適切なカットオフ値を検証する必要がある。また、今後は生活習慣病新規発症だけでなく、その前段階と言える内臓脂肪の蓄積との評価も必要と考えられ、平成26年・27年度追跡調査から測定を開始した内臓脂肪計による内臓脂肪面積との関連も併せて評価していく予定にしている。なお、内臓脂肪測定については、内臓脂肪計を用いた測定の妥当性・再現性の評価を本研究に併せて行った。

#### (3)関連研究

Lox-1系変性LDL指標と血圧脈波CAVIとの関連

ベースライン調査のデータから、特に男性においてはLABが高いほど血圧脈波CAVI値が高く、血管の硬くなっている事を示す結果となった。この関連は血清LDLコレステロールや高感度CRPで調整しても結果は大きく変わらず、LABは早期の動脈硬化の進展を予測するマーカーとして有用である可能性が示唆された。今後は、Lox-1系変性LDL指標と生活習慣病新規発症の関連や、自己抗体陽性者との関連について、引き続き検討を続けていく予定である。

アレルギー指標TARCの一般集団における陽性率

TARCの陽性率は男性26%、女性14%となり、男性の方が女性に比べて2倍近い陽性率となった。また、年代別に陽性率を見たところ、男性では40-49歳29%・50-59歳26%・60-69歳26%・70-74歳27%、女性では40-49歳18%・50-59歳11%・60-69歳10%・70-74歳25%と、男性は年代によらずほぼ一定の陽性率である一方、女性では陽性率に年代による違いが見られた。また、問診における鼻炎・喘息症状とTARC陽性との関連も併せて評価を行ったが、両者の間に有意な関連は見られなかった。TARCは元々アトピー性皮膚炎に特化したマーカーとして知られており、アトピー性皮膚炎以外のアレルギー性疾患及びその症状に対する知見は少なく、貴重なデータと考えられる。また、平成26年・27年度の追跡調査では皮膚症状に対する問診を行っており、TARC値との関連を評価する予定である。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

1. Tatsumi Y, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Nishida Y, Hirata T, Kadota A, Nishimura K, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Underweight Young Women Without Later Weight Gain Are at High Risk for Osteopenia After Midlife: The KOBE Study. J Epidemiol. 2016 Apr 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27108753. (査読有)
2. Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, Kurihara A, Kubota Y, Higashiyama A, Hirata T, Nishida Y, Kawasaki M, Takebayashi T, Okamura T. Relationship between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in the General Population. J Atheroscler Thromb. 2016 Apr 1;23(4):477-90. PMID: 26961218. (査読有)
3. Kubota Y, Higashiyama A, Imano H, Sugiyama D, Kawamura K, Kadota A, Nishimura K, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Serum Polyunsaturated Fatty Acid Composition and Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Healthy Japanese Residents: The KOBE Study. J Nutr Health Aging. 2015 Aug;19(7):719-28. PMID: 26193854. (査読有)
4. Sugiyama D, Higashiyama A, Wakabayashi I, Kubota Y, Adachi Y, Hayashibe A, Kawamura K, Kuwabara K, Nishimura K, Kadota A, Nishida Y, Hirata T, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Sawamura T, Okamura T. The Relationship between Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Ligands Containing Apolipoprotein B and the Cardio-Ankle Vascular Index in Healthy Community Inhabitants: The KOBE Study. J Atheroscler Thromb. 2015;22(5):499-508. PMID: 25374294. (査読有)
5. Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Nishida Y, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. HOMA-IR Values are Associated With Glycemic Control in Japanese Subjects Without Diabetes or Obesity: The KOBE Study. J Epidemiol. 2015;25(6):407-14. Epub 2015 May 23. PubMed PMID: 26005064. (査読有)
6. 林 伸英, 熊谷 俊一, 大沼 健一郎, 生戸 健一, 杉山 大典, 三枝 淳, 河野 誠司. 9種類の第2世代および第3世代抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗CCP抗体)試薬の比較検討. 日本臨床免疫学会会誌 36

巻 2 号 Page104-114(2013.04). PMID: 23629430. (査読有)

7. Okamura T, Sugiyama D, Tanaka T, Dohi S. Worksite wellness for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Japan: the current delivery system and future directions. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Mar-Apr;56(5):515-21. Epub 2013 Oct 11. Review. PubMed PMID: 24607016. (査読有)

[学会発表](計 13 件)

1. 岡村智教, 原田成, 西田陽子, 栗原綾子, 久保田芳美, 東山綾, 杉山大典, 平田匠, 桑原和代, 武林亨. 第 74 回日本公衆衛生学会総会. 2015 年 11 月 4 日~6 日. 長崎新聞文化ホール(長崎県長崎市)
2. 桑原和代, 杉山大典, 平田匠, 東山綾, 久保田芳美, 西田陽子, 中畑典子, 嶽崎俊郎, 若林一郎, 岡村智教. 2 地域の閉経前後女性における CAVI の規定要因 神戸研究・J-MICC Study 鹿児島サイト. 第 74 回日本公衆衛生学会総会. 2015 年 11 月 4 日~6 日. 長崎新聞文化ホール(長崎県長崎市)
3. 辰巳友佳子, 東山綾, 久保田芳美, 杉山大典, 西田陽子, 平田匠, 門田文, 西村邦宏, 今野弘規, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. 女性における 20 歳時及び 40-75 歳時の Body Mass Index と骨密度の関連 神戸トライアル. 第 74 回日本公衆衛生学会総会. 2015 年 11 月 4 日~6 日. 長崎新聞文化ホール(長崎県長崎市)
4. 平田匠, 東山綾, 久保田芳美, 杉山大典, 西田陽子, 西川智文, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. Flushers の有無により飲酒量と  $\gamma$ -GTP 値の関連は異なる 神戸研究. 第 50 回日本アルコール・薬物医学会. 2015 年 10 月 11 日~13 日. 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
5. 桑原和代, 杉山大典, 平田匠, 久保田芳美, 西田陽子, 東山綾, 中畑典子, 新村英士, 嶽崎俊郎, 若林一郎, 岡村智教. 都市部と離島における cardio-ankle vascular index(CAVI) 値および動脈硬化性疾患の危険因子の比較検討. 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術総会. 2015 年 7 月 9 日~10 日. 仙台国際センター(宮城県仙台市)
6. 平田匠, 東山綾, 久保田芳美, 西村邦宏, 杉山大典, 門田文, 西田陽子, 今野弘規, 西川智文, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. 高分子量アディポネクチンと骨密度の関連は BMI により交絡する 神戸研究. 第 33 回日本肥満治療学会学術集会. 2015 年 6 月 26 日~27 日. 幕張国際研修センター(千葉県千葉市)
7. 平田匠, 東山綾, 久保田芳美, 杉山大

典, 門田文, 西田陽子, 今野弘規, 桑原和代, 西川智文, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. 肥満および非肥満高 BMI の都市部住民は 2 年後の高血圧の新規発症リスクが高い 神戸研究. 第 51 回日本循環器病予防学会学術集会. 2015 年 6 月 26 日~27 日. 中之島センター(大阪府大阪市)

8. 平田匠, 東山綾, 久保田芳美, 西村邦宏, 杉山大典, 門田文, 西田陽子, 今野弘規, 西川智文, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. 第 4 回臨床高血圧フォーラム. 2015 年 5 月 23 日~24 日. アクロス福岡(福岡県福岡市)
9. 平田匠, 東山綾, 久保田芳美, 西村邦宏, 杉山大典, 門田文, 西田陽子, 今野弘規, 西川智文, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. メタボリックシンドローム・糖尿病ともに有しない日本人においても HOMA-IR 値は血糖管理指標と関連する 神戸研究. 第 58 回糖尿病学会. 2015 年 5 月 21 日~24 日. 東京第一ホテル下関(山口県下関市)
10. Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Nishida Y, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. HOMA -IR values are associated with glycemic control in Japanese without diabetes or obesity: the KOBE Study. 第 25 回日本疫学会学術総会. 2015 年 1 月 23 日~25 日. ウィンクあいち(愛知県名古屋市)
11. Kubota Y, Higashiyama A, Nishimura K, Sugiyama D, Imano H, Kadota A, Nishikawa T, Hirata T, Nishida Y, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. LOX-1 ligand containing ApoB (LAB), waist circumference and body mass index in healthy Japanese: the KOBE study. 第 25 回日本疫学会学術総会. 2015 年 1 月 23 日~25 日. ウィンクあいち(愛知県名古屋市)
12. 久保田芳美, 東山綾, 西村邦宏, 杉山大典, 今野弘規, 門田文, 西川智文, 平田匠, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. 都市健康住民における塩分摂取量と塩分知覚低下および血圧との関連 神戸トライアル. 第 73 回日本公衆衛生学会. 2014 年 11 月 5 日~11 月 7 日. 栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮

- 市)
13. 久保田芳美, 東山綾, 西村邦宏, 杉山大典, 今野弘規, 門田文, 西川智文, 平田匠, 宮松直美, 宮本恵宏, 岡村智教. 都市部住民における血清ビタミン E と LOX-1 系変性 LDL 指標: 神戸トライアル. 第 24 回日本疫学会学術総会. 2014 年 1 月 24 日. 日立システムズホール (宮城県仙台市)

〔図書〕(計 1 件)

1. 岡山明編著 (杉山大典 分担執筆). 一般社団法人日本家族計画協会. 健康教育マニュアル. 2014 年. 143-149 ページ(担当分)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

神戸トライアルホームページ  
<http://www.ibri-kobe.org/kobetrial/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山 大典 (SUGIYAMA, Daisuke)  
慶應義塾大学・医学部・講師  
研究者番号: 90457052

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

岡村 智教 (OKAMURA, Tomonori)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号: 00324567

東山 綾 (HIGASHIYAMA, Aya)  
兵庫医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 20533003