

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H03700

研究課題名(和文) ベーチェット病のゲノムワイド亜型解析によるエビデンス創出とレジストリー構築

研究課題名(英文) Generation of evidence through registry construction by genome-wide subtype analysis of Behcet's disease

研究代表者

桐野 洋平 (KIRINO, Yohei)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：50468154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本ベーチェット病レジストリー研究では、ベーチェット病の疾患活動性指標であるBDCAFと炎症性主要臓器イベント(BDにおける眼、中枢神経、腸、血管系の炎症と定義)の発生率との関連を前向きに3年間検討した。結果、全体的な疾患活動性が残存している患者で有意に炎症性主要臓器イベントの発生が高かった。また、血清IL-6が高値であると炎症性主要臓器イベントの発生が高かった。この成果より標的とした治療戦略と血清IL-6のモニタリングが、BDにおける炎症性主要臓器イベントの発症予防に役立つ可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果から、ベーチェット病において全体的な疾患活動性指標BDCAFを低くすることを標的とした治療戦略と、血清IL-6のモニタリングが、BDにおける炎症性主要臓器イベントの予防に役立つ可能性が世界で始めて証明された。この研究成果を受けて、ベーチェット病全国レジストリー研究へと研究を飛躍させることができた。また、本研究成果を検証しつつ、将来的なベーチェット病診療ガイドラインの改訂を目指す方向性を確立する動機付けとなった。

研究成果の概要(英文)：Treat-to-target strategies have not been developed for Behcet's disease (BD), which may be disadvantageous to patients. In addition, little is known about the relationship between disease activity and the incidence of inflammatory major organ events in BD. In this Behcet's disease registry study, we prospectively examined the association between BDCAF, a measure of disease activity in Behcet's disease, and the incidence of inflammatory major organ events (defined as inflammation of the eye, central nervous system, bowel, and vascular system in BD) for 3 years. Results showed that the incidence of inflammatory major organ events was significantly higher in patients with residual overall disease activity. In addition, higher serum IL-6 levels were associated with higher incidence of inflammatory major organ events. These results suggest that targeted treatment strategies and monitoring of serum IL-6 may be useful in preventing the development of inflammatory major organ events in BD.

研究分野：リウマチ膠原病内科学

キーワード：ベーチェット病

1. 研究開始当初の背景

ベーチェット病 (BD) は、再発性の口腔および性器潰瘍、皮膚病変、関節の関与など、多様な臨床症状を特徴とする重篤な自己炎症性疾患である。BD の多くの症状の中でも、眼、消化器系、血管、中枢神経系を侵す病変は、失明、臓器損傷、さらには重篤な場合には死亡に至る可能性があるため、最も重要なものとされる。これらの症状を有する患者は、予後が悪いことが 2018 年の欧州リウマチ学会 (EULAR) の勧告によって示されている。主要臓器関与の重症度または発症の予測因子として、遺伝的素因、男性、喫煙、血清 C 反応性タンパク質の上昇、脊髄液中の IL-6 の上昇、糞便中のカルプロテクチンの上昇、静脈超音波検査における大腿静脈の厚さの増加、蛍光眼底造影における漏出などが挙げられている。しかし、炎症性の主要臓器イベントの発生を正確に予測する確立された方法は現時点では存在しない。治療目標の設定は BD 管理の大きな障害となっている。関節リウマチ (RA) や全身性エリテマトーデス (SLE) などの他の自己免疫疾患では、疾患活動性指標を用いた目標達成型治療 (T2T) 戦略が提案されており、これらの戦略を用いた治療目標の達成が良好な結果をもたらしたと報告されている。このような例は、T2T 実施のための疾患活動指数が基本的要件であることを示している。BD のリウマチ学における成果評価作業部会も、疾患活動性を必須評価の中心的なドメインと特定している。

BD の疾患活動性を評価するための標準化された基準は確立されていないが、いくつかの疾患活動指数が開発されており、その中で最も一般的に使用されているのがベーチェット病活動性評価表 (BDCAF) である。BDCAF は、主要臓器関与に対して低いスコアを割り当てるという限界や、各症状を定量的に評価するのが難しいという問題があるにもかかわらず、簡便な評価方法であり、日常臨床において容易に適用できる。したがって、BDCAF は特に臨床研究においてエンドポイントとして使用されており、T2T のための疾患活動指数の有力な候補である。

2018 年の EULAR 勧告では、BD 治療の望ましい結果は臓器損傷の予防とされている。欧州の専門家および患者代表者によって開発された BD の臓器損傷指数 (BODI) は、病活動性との混同因子として損傷を識別するため、不適切である可能性があることが示されている。一方、同研究では臓器損傷の増加が BD 症状の再発率上昇と関連していることも明らかにされている。つまり、炎症性の主要臓器イベントも BD の重要な結果と見なすことができ、BDCAF で評価可能な予測結果として適している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、BDCAF と炎症性主要臓器イベントの発生率との関係を調査することを目的とした。BDCAF は、日本人患者を含むアプレミラストの RELIEF 試験において副次的結果としての使用が規制当局に承認されているが、BD の現状を理解するための BDCAF 調査から本研究を開始した。これまで日本人患者を対象とした横断的研究は行われていない。次に、炎症性主要臓器イベントの発生率と BDCAF との関係を検討した。さらに、潜在的な将来の治療ターゲットについて洞察を得るために、サイトカインデータを用いた非教師的クラスタリングによる分子解析を行った。

3. 研究の方法

本研究は、日本多施設ベーチェット病登録データを用いた前向き分析であった。本登録には、新たに発症した患者と継続的な治療を受けている患者の両方が含まれており、患者の登録は日常の外来診療において順次行われた。本登録は、年齢、性別、BD 症状、治療、BDCAF スコア、フェイススケールなどの事前に定められた観察項目を含むように設計されており、情報バイアスを制御するために共通の質問票が使用された。これらの変数は、約 1 年ごとにモニタリングされた。追跡調査の時点で、前回の調査から現在の調査までの間に発生した臓器関与の再発や新たな発症、およびこれらの事象に対する医療提供について調査し、記録した。調査項目の詳細は補足表 1 に記載されている。患者データは、横浜市立大学、新潟大学、北海道大学、北里大学の 4 大学の病院から収集された。DNA サンプルは登録時に収集され、さらに血清サンプルは登録時および毎年 BDCAF と同時に保管した。横浜市立大学 (YCU) の倫理委員会によって承認された (A141127010、A170928021)。研究プロトコルは参加機関すべてで承認された。すべてのサンプルは、ヘルシンキ宣言に従い、書面によるインフォームド・コンセントを得た後に収集された。研究プロトコルは UMIN 試験登録 (UMIN000048089) に登録された。

BDCAF 2006 を疾患活動指数として使用した (15)。頭痛、口腔潰瘍 (OU)、性器潰瘍、紅斑、皮膚膿疱、関節痛、関節炎、悪心/腹痛、血便、新たな活動性眼症状、新たな中枢神経系の活動性関与、新たな主要血管の活動性関与などの BD による症状の存在が評価された。各症状は評価前の 28 日間に存在し、かつ医師が BD に関連すると判断した場合に 1 点のスコアが割り当てられた。BDCAF スコアは 0 から 12 までであり、高スコアが高疾患活動を示すものと定義されている。さらに、医師および患者の両方から別々に収集された 7 点のフェイススケール (高値は悪い状態

を示す)も疾患状態をさらに定量化するために収集された。第二の追跡スコアは、初回調査から7か月以上経過した後のBDCAFスコアに基づいていた。

主要評価項目は各BDCAF調査から52週間以内に発生する炎症性主要臓器イベントと設定した。炎症性主要臓器イベントは、消化器系、中枢神経系、血管系、眼における炎症であり、これらの治療にコルヒチン、経口コルチコステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、局所ステロイド療法、内視鏡的または外科的介入が必要とされた。各BDCAF調査から炎症性主要臓器イベントの発生までの週数が記録された。

全ゲノム SNP ジェノタイピングは、Illumina の標準プロトコルに従い、Infinium ImmunoArray-24 v2 BeadChip Kit を用いて解析した。SNP データのインピュテーションは、1000 Genomes Phase 3 v5 リファレンスパネル (<http://www.1000genomes.org>) を用いて Michigan Imputation Server (<https://imputationserver.sph.umich.edu>) を利用して行われた。ジェノタイピングされたおよびインピュテーションされた SNP データは、以前に記載された品質管理を経ている。これらの SNP データから、日本人集団において BD 感受性多型座位であることが証明された座位のみを抽出した。BDCAF スコア評価時に、BD 患者の血清サイトカイン (IL-1b、IFN-a2、IFN-g、TNF-a、MCP-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、IL-18、IL-23、および IL-33) レベルは、LEGENDplex™ Human Inflammation Panel 1 (13-プレックス、BioLegend) を用いて測定された。対照として、横浜市立大学(YCU)病院バイオバンクから収集された年齢および性別を一致させた 111 例の健康人血清サンプルが使用された。

4. 研究成果

解析には、YCU からの 189 名および他施設からの 71 名の連続患者が含まれた。フォローアップ率は、第 2 回 BDCAF 調査では 85.2%、YCU の第 3 回調査では 70.3%、他施設の第 2 回調査では 77.5%であった。初回 BDCAF 調査から第 2 回 BDCAF 調査までの中央値期間は 14 ヶ月 [四分位範囲 (IQR) 9-16] であった。登録時において、2 つのコホート間で年齢、性別、病歴期間に有意差は認められなかった。登録時の BDCAF スコアの中央値は、YCU および他施設の患者ともに 2 [IQR, 1-3] および 2 [IQR, 1-4] であり、これらの患者が一般的に BDCAF に記載されている少なくとも 2 つの BD 症状を有していることを示している。第 1 回調査における患者のフェイススケールスコアの中央値は、YCU の患者で 4 [IQR, 2-5]、他施設の患者で 4 [IQR, 3-5] であり、多くの患者に疾患活動残存がしていることが示唆された。全サンプルにおいて最も多い症状は OU であった。頭痛、悪心、下痢の成分の有病率は YCU と他施設間で異なっていた。ほとんどの患者は、日本で BD の治療に承認された薬剤 (コルヒチン、コルチコステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤) を使用していた。BDCAF スコアは経過観察期間とともに有意に減少したが、両コホートとも第 2 回調査で BDCAF スコアが 0 に達した患者は限られていた。第 3 回調査までの解析を完了した 133 人の患者の BDCAF スコアのオールビジュアルプロットは、62.9%が第 3 回調査でも BDCAF スコアが 1 以上であることを示していた。各患者訪問時の BDCAF の詳細なフォローアップは、1 年間のスコアの平均範囲が安定しており、スコアの平均変動は 0.12 [SD, 0.81] であった。これらの結果は、既存の医療療法が利用可能であるにもかかわらず、BD の日本人患者の大多数において疾患活動が持続していた。

BDCAF 0 および BDCAF 1 以上のグループ間で臨床特徴を比較したところ、BDCAF 0 グループでは、男性の有病率が高く (70.4%対 38.7%、 $p=6.338 \times 10^{-5}$)、TNF 阻害剤使用率が高かった (50.0%対 29.4%、 $p=0.007$)。これは、男性がより重症の疾患形態を有することが知られており、BDCAF 0 グループには発症時に重症であったが TNF 阻害剤の適切な使用により現在 BDCAF 0 に至っている患者が多く含まれている可能性があるためである。これらの変数の潜在的な交絡効果に対処するために、層別解析を実施したが、各サブグループ内でも BDCAF 0 と BDCAF 1 以上のグループ間に有意差は持続していた。

最後に、各種サイトカインと予後との関連を調べたところ、血清 IL-6 レベル上昇、継続する疾患活動、および TNF 阻害剤の不使用という条件を満たす群が最も臓器障害のイベントが多かった。これらのデータは、炎症性主要臓器イベントのリスクがある患者が、TNF 阻害剤による治療にもかかわらず自己炎症経路の上方制御を示す可能性があり、血清 IL-6 レベルが将来の予後不良病変発症予測のバイオマーカーとなる可能性があることを示唆していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hirahara Lisa, Takase-Minegishi Kaoru, Kirino Yohei, Iizuka-Iribe Yuki, Soejima Yutaro, Yoshimi Ryusuke, Nakajima Hideaki	4. 巻 13
2. 論文標題 The Roles of Monocytes and Macrophages in Behcet's Disease With Focus on M1 and M2 Polarization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 852297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.852297	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 -
1. 著者名 Nagafuchi Hiroko, Kikuchi Hiroto, Ishibashi Hiroyuki, Maeda Hideaki, Ogino Hitoshi, Kirino Yohei, Sawada Tetsuji, Saito Kazuyoshi, Kuwana Masataka, Hirohata Shunsei, Ishigatsubo Yoshiaki, Niimi Masanori, Okita Yutaka, Miyata Tetsuro, Shigematsu Hiroshi, Takeno Mitsuhiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Recommendations for the management of the vascular involvement in Behcet's disease by the Japanese National Research Committee for Behcet's disease-secondary publication	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/road002	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 -
1. 著者名 Matsumoto H, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Yokose K, Fujita Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Watanabe H, Migita K.	4. 巻 238
2. 論文標題 Behcet's disease with a somatic UBA1 variant: Expanding spectrum of autoinflammatory phenotypes of VEXAS syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108996-108996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2022.108996	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 -
1. 著者名 Iizuka Yuki, Takase-Minegishi Kaoru, Hirahara Lisa, Kirino Yohei, Soejima Yutaro, Namkoong H O, Horita Nobuyuki, Yoshimi Ryusuke, Takeuchi Masaki, Takeno Mitsuhiro, Mizuki Nobuhisa, Nakajima Hideaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in patients with Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	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) 10.1093/mr/roab098	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 Hirahara Lisa, Kirino Yohei, Soejima Yutaro, Takeno Mitsuhiro, Takase-Minegishi Kaoru, Yoshimi Ryusuke, Takeuchi Masaki, Mizuki Nobuhisa, Nakajima Hideaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behcet ' s disease: A prospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 856-861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1830504	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 Soejima Yutaro, Kirino Yohei, Takeno Mitsuhiro, Kurosawa Michiko, Takeuchi Masaki, Yoshimi Ryusuke, Sugiyama Yumiko, Ohno Shigeru, Asami Yukiko, Sekiguchi Akiko, Igarashi Toshihisa, Nagaoka Shohei, Ishigatsubo Yoshiaki, Nakajima Hideaki, Mizuki Nobuhisa	4. 巻 23
2. 論文標題 Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behcet ' s disease in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	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) 10.1186/s13075-020-02406-6	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 Tsuchida Naomi, Kirino Yohei, Soejima Yutaro, Onodera Masafumi, Arai Katsuhiko, Tamura Eiichiro, Ishikawa Takashi, Kawai Toshinao, Uchiyama Toru, Nomura Shigeru, Kobayashi Daisuke, Taguri Masataka, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Nakajima Hideaki, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 21
2. 論文標題 Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behcet ' s disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-1928-5	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 Kirino Yohei, Nakajima Hideaki	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical and Genetic Aspects of Behcet ' s Disease in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1199-1207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2035-18	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 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 桐野洋平
2. 発表標題 難病レジストリ研究の進捗状況 ベーチェット病
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平原、桐野ら
2. 発表標題 ベーチェット病疾患レジストリから判明した疾患活動性の現状
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桐野ら
2. 発表標題 レジストリ研究から明らかとなったベーチェット病患者の病状認識と医師評価間の乖離
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桐野洋平
2. 発表標題 ベーチェット病レジストリ研究
3. 学会等名 第121回日本皮膚科学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yohei Kirino
2. 発表標題 Difficult-to-treat intestinal Behcet's disease
3. 学会等名 International Conference on Behcet's disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桐野洋平
2. 発表標題 難病レジストリ研究の進捗状況
3. 学会等名 第66回 日本リウマチ学会総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中山裕太、桐野洋平
2. 発表標題 ベーチェット病の難治性口腔潰瘍に対するアプレミラストの実臨床における1年間の治療成績
3. 学会等名 第66回 日本リウマチ学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平原理紗、桐野洋平ら
2. 発表標題 機械学習を用いたBehcet病患者の免疫学的サブセットの検討
3. 学会等名 第66回 日本リウマチ学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島裕太郎、桐野洋平
2. 発表標題 ベーチェット病患者のreal-worldにおける新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性
3. 学会等名 第66回 日本リウマチ学会総会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桐野洋平
2. 発表標題 A case of covid-19 Behcet's disease in Japan
3. 学会等名 International Society for Behet's Disease Webinar（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桐野洋平
2. 発表標題 Molecular Genetics of Behcet ' s disease and Real-world data of apremilast
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会第45回年次学術大会・総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桐野洋平
2. 発表標題 リウマチ性疾患の最適化医療の開発
3. 学会等名 第48回 日本臨床免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桐野洋平
2. 発表標題 ベーチェット病の 難治性病態と治療
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平原理紗、桐野洋平
2. 発表標題 ベーチェット病患者における疾患活動性残存と医師の過小評価の現状
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kirino Y
2. 発表標題 Nation-wide Behcet ' s disease registry to identify a population of patients associated with poor prognosis. 20th
3. 学会等名 Annual Meeting of the Korean Society for Behcet ' s Disease, Seoul, Korea（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桐野洋平
2. 発表標題 ベーチェット病のunmet needsと治療.
3. 学会等名 日本臨床リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 桐野洋平	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 180
3. 書名 現場がエキスパートに聞きたいパーチェット病	

1. 著者名 桐野洋平	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 1
3. 書名 私の治療 第4版 パーチェット病	

1. 著者名 副島裕太郎、桐野洋平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 -
3. 書名 リウマチ科	

1. 著者名 桐野洋平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 -
3. 書名 医学のあゆみ	

1. 著者名 副島裕太郎, 桐野洋平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 -
3. 書名 日本臨牀	

〔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	小林 大介 (Kobayashi Daisuke) (00363507)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	渥美 達也 (Atsumi Tatsuya) (20301905)	北海道大学・大学病院・教授 (10101)	
研究分担者	吉藤 元 (Yoshifuji Hajime) (20422975)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	國崎 玲子 (Kunisaki Reiko) (20457849)	横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授 (22701)	
研究分担者	中島 秀明 (Nakajima Hideaki) (30217723)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	田中 良哉 (Tanaka Yoshiya) (30248562)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	
研究分担者	岳野 光洋 (Takeno Mitsuhiro) (50236494)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	
研究分担者	土橋 浩章 (Dobashi Hiroaki) (50380176)	香川大学・医学部・准教授 (16201)	
研究分担者	目黒 明 (Meguro Akira) (60508802)	横浜市立大学・医学研究科・特任教授 (22701)	
研究分担者	寺尾 知可史 (Terao Chikashi) (60610459)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	
研究分担者	黒沢 美智子 (Kurosawa Michiko) (70245702)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	東野 俊洋 (Tono Toshihiro) (70458818)	北里大学・医学部・講師 (32607)	
研究分担者	吉見 竜介 (Yoshimi Ryusuke) (70585265)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	藤枝 雄一郎 (Fujieda Yuichiro) (70790872)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	菊地 弘敏 (Kikuchi Hirotoshi) (80338681)	帝京大学・医学部・准教授 (32643)	
研究分担者	竹内 正樹 (Takeuchi Masaki) (80794081)	横浜市立大学・医学研究科・特任准教授 (22701)	
研究分担者	廣畑 俊成 (Hirohata Shunsei) (90189895)	帝京大学・医学部・客員教授 (32643)	
研究分担者	川上 純 (Kawakami Atsushi) (90325639)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	
研究分担者	水木 信久 (Mizuki Nobuhisa) (90336579)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	
研究分担者	古賀 智裕 (Koba Tomohiro) (90537284)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教 (17301)	
研究分担者	宮川 一平 (Miyagawa Ippei) (10525463)	産業医科大学・大学病院・助教 (37116)	

6. 研究組織（つづき）

	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	大村 浩一郎 (Omura Koichiro) (40432372)	京都大学・医学研究科・特命准教授 (14301)	

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