

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究（B） 一般

研究期間：2009～2011

課題番号：21390315

研究課題名（和文） 小児のウイルス性胃腸炎の基礎・臨床研究とリスク評価

研究課題名（英文） Basic and clinical research of viral gastroenteritis
in children and its risk evaluation

研究代表者

牛島 廣治 (USHIJIMA HIROSHI)

日本大学・医学部・客員教授

研究者番号：10091068

研究成果の概要（和文）：

ノロウイルス、サポウイルスの新しいウイルス様粒子を作製した。新しいまたは改良した遺伝子診断、免疫学的診断（イムノクロマト法）を開発した。ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、アストロウイルスに続きアイチウイルス、パレコウイルス、ボカウイルス、サフォールドウイルスなどのウイルスの分子疫学を行い新しい知見を得た。マウスノロウイルスを代替えとして消毒薬、加熱、母乳の抗ウイルス効果を見た。ノロウイルスの細胞培養系の確立を試みたが成功しなかった。ノロウイルスとサポウイルスの組織血液型抗原（HBGA）との結合性を唾液、腸管組織で調べた。ノロウイルスの結合はあるもサポウイルスは見出せなかった。

研究成果の概要（英文）：

We have produced new virus-like particles (VLPs) of norovirus and sapovirus in order to update the consequences of viral genetic variability. The immunochromatography (IC) diagnosis test kits have been developed/improved by these new VLPs. In addition to the molecular epidemiological study of rotavirus, norovirus, sapovirus, adenovirus and astrovirus that we have done, the novel diarrheal viruses such as Aichi virus, parechovirus, bocavirus and Saffold virus have also been found in diarrheal stool samples. Murine norovirus was used as a novel surrogate to evaluate disinfectants, heating, and antiviral activity for human norovirus. We challenged multiple-cell cultivation assays for norovirus but did not succeed at this moment. We also examined the binding activities of norovirus and sapovirus to histo-blood group antigens of saliva and intestinal cells. It was interesting to find that norovirus, but not sapovirus, showed high binding activity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	9,900,000	2,970,000	12,870,000
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：小児感染症学、ウイルス学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：ウイルス、胃腸炎、小児、分子疫学、リスク評価

1. 研究開始当初の背景

わが国ではウイルス性下痢症による小児の死亡は少ないものの世界では毎年ロタウイルスで60万人、ノロウイルスで20万人の子どもたちが死亡している(推計)。どの国のどの子どもも感染する。近年、診断法の進歩により不顕性感染および集団感染の実態があきらかになってきた。

しかし、迅速診断法の開発はまだ十分でない。ウイルス性下痢症のワクチンに関しては海外でのロタウイルスワクチンの市販を除けばまだなかったが、昨年末から日本でも始まった。治療は対症療法に留まっている。ワクチンや治療薬の開発には分子疫学的手法を用いたウイルスの変異、臨床像などの研究の積み重ねが必要である。

2. 研究の目的

(1) これまでのロタウイルス、ノロウイルスのイムノクロマト(IC)法による迅速診断法の開発に続いて、アストロウイルス、サポウイルスの迅速診断法を完成させる。

(2) 25年以上続けてきたわが国の小児におけるウイルス性下痢症の分子疫学を継続し、特にウイルスの変異について解析する。主要な下痢症ウイルス(ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、アストロウイルス、腸管アデノウイルス)以外のコブウイルス、パレコウイルス、ボカウイルスなどの従来診断がつかなかった新しいウイルスについても解析する。(3) 診断法が確立されてきたことを基にして、改めてウイルス別の患者年齢、疾患の重症度、不顕性・顕性感染、合併症、ウイルスの排泄期間等の臨床症状を明らかにする。(4) ノロウイルスのウイルス様中空粒子(VLP)を用い患児の組織血液型抗原(HBGA)の糖鎖との結合性を調べるだけでなく、ノロウイルスの抗原結合部位の遺伝子配列や立体構造、ヒトのHBGA部位の遺伝子、アミノ酸あるいは立体構造を調べる。

(5) ヒトノロウイルスに最も近縁であるマウスノロウイルスを用いて、抗ノロウイルス治療薬のスクリーニングおよび消毒薬の効果を調べる。(6) 以上の結果から総合的にウイルス性下痢症のリスク評価ならびに予防対策を提示する。

3. 研究の方法

(1) ①すでにノロウイルスで作製したウイルス中空粒子(VLP)の方法に準じて、遺伝子解析を終えたサポウイルスのcDNAからVLPを作製し、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の作製、イムノクロマト(IC)キットの作製を行う。②既に有するアストロウイルス血清型1のポリクローナル抗体を用いてICキットを作製する。③既に作製し

ているノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、マウス血清に対する抗体を同一のメンブレン上で4つのラインとしてICキットを作製する。④臨床検体を用いてこれらのICキットの有用性を調べる。(2) 10種の下痢症ウイルスのそれぞれのPCR産物の分子量から個別を認識できるようにプライマーを設定し、実際の検体で行う。従来からのA,B,Cセットでの成績と感度・精度を比較する。(3) わが国の5~7か所の小児科クリニックでウイルス性と思われる下痢症糞便を年間通じて採取してもらう。従来からの遺伝子診断法をもちいてウイルスのスクリーニングをする。陽性の検体に対して遺伝子型鑑別のnested PCRあるいは遺伝子解析を用いて遺伝子型を決定する。稀な検体に対しては全塩基配列、培養、VLPの作製などを行う。リコンビナント、リアソータントウイルスを見出す。(4) 培養マウスノロウイルスを用いて加熱の効果、母乳や消毒薬の感染阻止効果をCH50で調べる。(5) ノロウイルスのリガンドと細胞のレセプター(HBGA)との結合の強さを酵素抗体法により、唾液・腸管組織で調べる。サポウイルスについても検討する(6) ヒトのみならずブタ等の家畜の下痢症ウイルスを解析し、ヒトのウイルスとの同異を調べる。(7) 種々の培養細胞を用いてヒトノロウイルスの培養を試みる。(8) 分子疫学の成績をもとに集団疫学的な流行を解析する。

4. 研究成果

(1) 10種の下痢症関連ウイルスを同時に1つのチューブのRT-PCRで検出する方法を開発した。従来の3セットのmultiplex RT-PCRと比較して、同等あるいはそれ以上の感度でウイルスを見出すことができた。(2) 既に作ったロタウイルス、アデノウイルス、ノロウイルスの抗体を用い、3つのウイルスを1つのキットで調べるTriple Test Kitを作製した。既にRT-PCR法でウイルスを検出している糞便を用いて検査を行ったところ一致した結果を得た。(3) ヒトサポウイルスGI, GIVの株に対してVLPを作製出来た。GIIに対しては他の研究者からVLPを入手した。マウスでモノクローナル抗体を得たが、現時点では全てのヒトサポウイルスを検出しようとするモノクローナル抗体は得られなかった。したがってGI, II, IV全てに反応するICは得られなかった。アストロウイルスに対しても1型と反応する抗体でICが作製された。これらは臨床検体でRT-PCRの結果とよく一致した。(4) ノロウイルスICキットの新生児の糞便に対する偽陽性反応は、キットの緩衝液を工夫する事により解決がなされた。流行しているノロウイルスGII/4 2006a, 2008aに

対する VLP も作製した。これらで作成した抗体は臨床の下痢便中のウイルスと良く反応した。(5) 下痢症ウイルスの中でロタウイルスの頻度よりノロウイルスの頻度が多くなった。ロタウイルスはこの 3 年間 GIP[8] が減少し、G3P[8]が増加した。2002-2005 に続き同様の現象である。2009-2011 の G3 の塩基配列は 2002-2005 と類似していた。ノロウイルスは依然 GII/4 の中の 2006b が主であるが 2008a, 2009a も存在した。2010a と考える variant も見られた。サポウイルス、アストロウイルスの頻度は数%であるがサポウイルスは 2007-2008 では GIV が多いが 2008-2011 は GI/1 が主体であった。その後も GI が主である。アストロウイルスの殆どが 1 型である。この数年、検出頻度が低いのが主にピコルナウイルス科で疫学の進展が見られ、アイチウイルス、ヒトパレコウイルス、コサウイルスが調べられた。またヒトボカウイルスの疫学もなされた。(6) マウスノロウイルスを代替えとしてノロウイルスの加熱不活化、母乳中のノロウイルスの熱不活化、アルコール濃度による消毒の効果などを調べた。(7) 種々のノロウイルスの VLP を用いて、HBGA との結合性を調べた。GII/4 は全ての HBGA の唾液と反応した。また消化管組織の細胞表面の HBGA と VLP が反応するのを確認した。サポウイルスの場合、結合反応はなかった。(8) わが国のブタにおいて糞便の中から E 型肝炎ウイルスを検出した。またブタのコブウイルスも見出し、食品の安全の面から検討が必要である。(9) 過去の下痢症ウイルスの成績から、ロタウイルスの流行のピークが春にずれているが、ノロウイルスは依然として 11 月から 1 月中心のピークであった。サポウイルスは頻度が低いのが冬を中心に流行が見られた。(10) ノロウイルスの細胞培養を Caco 2 細胞、Myelomonocyte を用いて行った。5 代の継代培養を行った。抗体をもちいて細胞を染色し、1, 2 代まで抗原が僅かに染められたが、その後は消失した。ウイルス遺伝子も同様の傾向があった。(11) その他に、ノロウイルス GII/6 の流行、組換えアデノウイルスの発見等がある。以上のなかで (7, 10) を除く 9 項目は既に論文として報告している。また昨年度の成果は論文作成中である。

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 56 件)

1. Matsushima Y, Shimizu H, Kano A, Nakajima E, Ishimaru Y, Dey SK, Watanabe Y, Adachi F, Suzuki K, Mitani K, Fujimoto T, Phan TG, Ushijima H.

Novel human adenovirus strains, Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2012 in press. DOI: 10.3201/eid1805.111584 査読有

2. Khamrin P, Thongprachum A, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Detection of human bocavirus 1 and 2 from children with acute gastroenteritis in Japan. *J Med Virol.*, 2012, in press. doi: 10.1002/jmv.23274. 査読有
3. Khamrin P, Malasao R, Chaimongkol N, Ukarapol N, Kongsricharoern T, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H. Maneekarn N. Circulating of human bocavirus 1, 2, 3, and 4 in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. *Infection, Genetics and Evolution*, 12: 565-569. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.01.025> 査読有
4. Khamrin P, Chaimongkol N, Malasao R, Suantai B, Saikhruang W, Kongsricharoern T, Ukarapol N, Okitsu S, Shimizu H, Hayakawa S, Ushijima H. Maneekarn N. Detection and molecular characterization of cosavirus in adults with diarrhea, Thailand. *Virus Genes*, 2012 Apr; 44(2):244-246. DOI 10.1007/s11262-011-0700-y 査読有
5. Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Hidaka S, Kongkaew S, Kongkaew A, Maneekarn N, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H. Sequence analysis of porcine kobuvirus VP1 region detected in pigs in Japan and Thailand. *Virus Genes*, 2012 Apr; 44(2): 253-257. DOI 10.1007/s11262-011-0692-7 査読有
6. Dey SK, Phathamavong O, Nguyen TD, Thongprachum A, Chanit W, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Seasonal pattern and genotype distribution of sapovirus infection in Japan, 2003 - 2009. *Epidemiol Infect* 2012 Jan; 140(1): 74-77. Epub 2011 Mar 4. doi:10.1017/S0950268811000240 査読有
7. Matsushima Y, Shimizu H, Phan TG, Ushijima H. Genomic characterization of a novel human adenovirus type 31 recombinant in the hexon gene. *J Gen Virol.* 2011. Dec; 92, 12: 2770-2775. Epub 2011 Aug 31. DOI 10.1099/vir.0.034744-0 査読有
8. Khamrin P, Chaimongkol N, Nantachit N, Okitsu S, Ushijima H. Maneekarn N. Saffold cardioviruses in children with diarrhea, Thailand. *Emerg Infect Dis*

- 17:1150-1152, 2011. DOI: 10.3201/eid1706.101983 査読有
9. Chan-it W, Thongprachum A, Dey SK, Phan TG, Khamrin P, Okitsu S, Nishimura S, Kobayashi M, Kikuta H, Baba T, Yamamoto A, Sugita K, Hashira S, Tajima T, Ishida S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection and genetic characterization of rotavirus infections in non-hospitalized children with acute gastroenteritis in Japan, 2007-2009. *Infect Genet Evol*, 11(2011):415-422. Dec 9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2010.11.018> 査読有
 10. Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Maneekarn N, Mizuguchi M, Ushijima H. Predominance of Porcine Rotavirus P[23] Genotype in Piglets with Diarrhea in Northern Thailand. *J Clinical Microbiol*, 49(1):442-445, 2011. doi:10.1128/JCM.02263-10 査読有
 11. Pham NTK, Takanashi S, Tran DN, Quang DT, Abeysekera C, Abeygunawardene A, Khamrin P, Okitsu S, Shimizu H, Mizuguchi M, Ushijima H. Human parechovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in Sri Lanka. *J Clin Microbiol*. 2010 Nov 3, 49(1):364-366, 2011. DOI 10.1002/jmv.21740 査読有
 12. Pham NT, Chan-it W, Khamrin P, Nishimura S, Kikuta H, Sugita K, Baba T, Yamamoto A, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection of human parechovirus in stool samples collected from children with acute gastroenteritis in Japan during 2007-2008. *J Med Virol*. 2011; 83(2): 331-336. 査読有
 13. Khamrin P, Maneekarn N, Hidaka S, Kishikawa S, Ushijima H, Okitsu S, Ushijima H. Molecular Characterization of Kobuviruses in Stool Samples collected from Healthy pigs in Japan. *Infect Gen Evol*, 10:950-954. 2010. doi:10.1016/j.meegid.2010.06.001 査読有
 14. Dey SK, Phathmmvang O, Okitsu S, Mizuguchi M, Ohta Y, Ushijima H. Seasonal pattern and genotype distribution of norovirus infection in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Mar 23; 29(5): e32-e34. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181d742bf 査読有
 15. Khamrin P, Maneekarn N, Malasao R, Nguyen TA, Ishida S, Okitsu S, Ushijima H. Genotypic linkage of VP4, VP6, VP7, NSP4, NSP5 genes of rotaviruses circulating among children with acute gastroenteritis in Thailand. *Infect Genet Evol* 2010 10:467-472. doi:10.1016/j.meegid.2010.03.002 査読有
 16. Trinh QD, Pham NTK, Nguyen TA, Phan TG, Yan H, Hoang LP, Khamrin P, Maneekarn N, Li Y, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Sequence analysis of the VP7 gene of human rotaviruses G2 and G4 isolated in Japan, China, and Vietnam during 2001-2003. *J Med Virol*, 2010 May; 82(5): 878-85. DOI 10.1002/jmv.21630 査読有
 17. Dey SK, Ushijima H, Phathamavong O, Chanit W, Okitsu S, Mizuguchi M, Ota Y. Seasonal trend and serotype distribution of rotavirus infection in Japan, 1981-2008. *Pediatr Infect Dis J*, 2010 Feb; 29(2): 166-167. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181b79460 査読有
 18. Pham NTK, Trinh QD, Takanashi S, Abeysekera C, Abeygunawardene A, Shimizu H, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Novel human parechovirus from Sri Lanka. *Emerg Infect Dis*, 2010; 16(1):130-132. DOI: 10.3201/eid1601.091105 査読有
 19. Pham NTK, Trinh QD, Khamrin P, Maneekarn N, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Diversity of human parechoviruses isolated in stool samples collected from Thai children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(1): 115-119. doi:10.1128/JCM.01015-09 査読有
 20. Khamrin P, Maneekarn N, Kongkaew A, Kongkaew S, Okitsu S, Ushijima H. Porcine kobuvirus in piglets, Thailand. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(12): 2075-2076. DOI: 10.3201/eid1512.090724 査読有
 21. Khamrin P, Thongprachum A, Chaimongkol N, Chusri P, Okitsu S, Ushijima H, Maneekarn N. Evolutionary consequences of G9 rotaviruses circulating in Thailand. *Infect Genet Evol* 2009 Dec; 9(6): 1394-1399. doi:10.1016/j.meegid.2009.08.006 査読有
 22. Dey SK, Thongprachum A, Ohta Y, Phan TG, Nishimura S, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Molecular and epidemiological trend of rotavirus infection among infants and children in

Japan. Infect Genet Evol. 2009: 9; 956-961.

doi:10.1016/j.meegid.2009.06.017 査読有

23. Dey SK, Thongprachum A, Islam AR, Phan GT, Rahman M, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Molecular analysis of G3 rotavirus among infants and children in Dhaka City, Bangladesh after 1993. Infect Genet Evol. 2009: 9; 983-986. doi:10.1016/j.meegid.2009.06.016 査読有

〔学会発表〕 (計 62 件)

1. Thongprachum A, et al., Molecular epidemiology of diarrheal viruses circulating in Pediatric patients in Japan, 2009-2010, 第42回日本小児感染症学会総会・学術集会, 2011年10月30日, 岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)
2. Okitsu S, et al., Molecular characterization of VP1 region of porcine kobuvirus, XV International Congress of Virology, 2011年9月15日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)
3. Khamrin P, et al., Saffold cardioviruses in pediatric patients with diarrhea, Thailand, XV International Congress of Virology, 2011年9月15日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)
4. Ushijima H, et al., RT-multiplex PCR for detection of diarrheal viruses, XV International Congress of Virology, 2011年9月15日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)
5. Thongprachum A, et al., Genetic characterization of group A rotavirus circulating among children with acute gastroenteritis in Japan in 2009-2010. 第52回日本臨床ウイルス学会, 2011年6月11日, 三重県総合文化センター(三重県津市)
6. Pham NTK, et al., Detection and molecular characterization of human parechovirus from stool samples collected from children with acute gastroenteritis in Japan during 2007-2008. 第7回日本小児消化管感染症研究会学術集会, 平成23年2月12日, ブリーゼプラザ, (大阪府)
7. 牛島廣治, 他ウイルス性下痢症診断へのイムノクロマトキットの応用, 第42回日本小児感染症学会総会・学術集会, 平成22年11月27日, 仙台国際センター(宮城県)
8. Chan-it W, et al., Emergence of a new norovirus GII.6 variant among infants and children with acute gastroenteritis in Shizuoka, Japan during 2008-2009. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 平成22年11月9日, あわぎんホール(徳島県)
9. Ushijima K, et al., Evaluation of immunochromatography test kit for rapid detection of diarrheal viruses. Forth International Conference on Calicivirus, 平成22年10月18日, サンタ・クルーズ(チリ)
10. Ushijima H, et al., Immunochromatography test for rapid detection of diarrheal viruses. The 8th China-Japan International Conference of Virology. 平成22年4月6日, ハルビン市(中国)
11. Khamrin P, et al., Molecular epidemiology of human and animal kobuviruses, 第51回日本臨床ウイルス学会学術集会, 平成22年6月19日, サポート高松シンボルタワー(愛媛県)
12. Pham Ngan, et al., Molecular epidemiology of human parechovirus and other minor viruses in Asia. 第113回日本小児科学会学術集会, 平成22年4月23日, いわて県民情報交流センター(岩手県)
13. 牛島廣治, ノロウイルス感染症の現状と対策, 第84回日本感染症学会総会, 平成22年4月6日, 国立京都国際会館(京都府)
14. Dey S, et al., Seasonal trend and serotype distribution of rotavirus infection in Japan in last 25 years, 第41回日本小児感染症学会総会・学術集会, 2009年11月14-15日, 福井市(福井県)
15. Chanit W, et al., Intergenogroup recombinant (GII/GIV) sapovirus in Japan, 2007-2008, 第57回日本ウイルス学会, 2009年10月25-27日, 都市センターホテル(東京都)
16. Thongprachum A, et al., Evaluation of immunochromatography assay for rapid detection of norovirus antigen in stool samples collected in Thailand, 2005-2007. 第57回日本ウイルス学会, 2009年10月25-27日, 都市センターホテル(東京都)
17. Dey S, et al., Novel recombinant sapovirus in Bangladesh, 第57回日本ウイルス学会, 2009年10月25-27日, 都市センターホテル(東京都)
18. Pham K, et al., Detection of human

- parechovirus in stool samples collected from children with acute gastroenteritis in Japan during 2007-2008、第 57 回日本ウイルス学会、2009 年 10 月 25-27 日、都市センターホテル(東京都)
19. カムリン・パタラ、et al., Exceptionally high prevalence of porcine kobuviruses in piglets with diarrhea、第 57 回日本ウイルス学会、2009 年 10 月 25-27 日、都市センターホテル(東京都)
 20. Ushijima H, et al., Molecular epidemiology of rotavirus in Asia、10th International Symposium on Double-stranded RNA Viruses、2009 年 6 月 21-25 日、Hamilton Island, Australia
 21. 高梨さやか、他., スリランカにおける小児ノロウイルス胃腸炎の分子疫学的検討、第 50 回日本臨床ウイルス学会、2009 年 6 月 13 日、高知市文化プラザかるぽーと(高知県)
 22. Khamrin P, et al., New norovirus immunochromatography for detection of GI and GII separately、第 50 回日本臨床ウイルス学会、2009 年 6 月 13 日、高知市文化プラザかるぽーと(高知県)

[図書] (計 5 件)

1. 岡部信彦他 診断と治療社、小児感染症学 改訂第 2 版 2011、631(58-62)
2. 田代真人、牛島廣治編、羊土社、ウイルス感染症の検査・診断スタンダード、2011、446
3. 牛島廣治他編、医薬ジャーナル社、ロタウイルス胃腸炎の予防と治療の新しい展開、2011、135(91-103)
4. Dey SK, et al., Nova Science Publishers, Inc, NY, USA, Diarrhea: Causes, Types and Treatments, 2010, 232(71-96)
5. Ushijima H, et al., CRC Press-Taylor and Francis Group, Molecular Detection of Foodborne Pathogens, 2009, 879 (63-89)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：血液型関連物質を用いたノロウイルスの感染防御又は除去

発明者：矢澤 伸、小湊慶彦、牛島廣治

権利者：国立大学法人群馬大学

種類：PCT/JP2009

番号：0 6 3 2 7 3

出願年月日：平成 2 1 年 7 月 2 4 日

国内外の別：国際

[その他]
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牛島 廣治 (USHIJIMA HIROSHI)

日本大学・医学部・客員教授

研究者番号：1 0 0 9 1 0 6 8 :

(2) 連携研究者

沖津 祥子 (OKITSU SHOKO)

東京大学・医学系研究科・客員研究員

研究者番号：1 0 0 8 2 2 1 5

西尾 治 (NISHIO OSAMU)

愛知医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：4 0 2 7 0 6 3 1