

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591012

研究課題名(和文)自己免疫性膵炎関連遺伝子の全ゲノム関連解析

研究課題名(英文)Genome wide association study for associated gens of autoimmune pancreatitis

研究代表者

川 茂幸(KAWA, Shigeyuki)

信州大学・総合健康安全センター・教授

研究者番号：10177628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)発症に関連する感受性遺伝子の検索を、全ゲノム関連解析(genome-wide association study: GWAS)により行った。AIPとコントロールとの関連解析で有意差を示すSNPより13種類の候補遺伝子を確認し、fine mappingを行ったところCLNK、PAX5遺伝子と疾患との相関を確認した。さらに、疾患活動性が高い涙腺・唾液腺病変合併に関連する候補遺伝子を10種類認め、KLF遺伝子と有意な相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：Autoimmune pancreatitis is a specific type of pancreatitis characterized by high serum IgG4 concentration and abundant IgG4 bearing plasma cell infiltration, and complicated with variety of other organ involvements. We performed genome-wide association study (GWAS) to elucidate the genes that associated with the pathogenesis of AIP. We confirmed SNPs that showed significant differences between AIP and control, and these SNPs revealed 13 candidate genes. Among these, we identified that CLNK and PAX5 genes showed significant association with AIP by fine mapping. Functions of CLNK and PAX5 genes may associated with immunological responses. In addition, we revealed 10 candidate genes that were associated with complication of lacrimal and salivary gland lesions, that represent active state of AIP. Among these, KLF gene showed significant association with this complication.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：自己免疫性膵炎 IgG4 涙腺唾液腺病変 全ゲノム関連解析 GWAS

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性膵炎は病態に自己免疫学的機序が考えられる特殊な膵炎で、血清 IgG4 上昇と病変局所に IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴的に認める。最近では IgG4 関連全身性疾患が想定され、自己免疫性膵炎はその膵病変と位置づけられている。発症機序、原因遺伝子について従来、様々な方法で検討されているが、明らかにされていない。

2. 研究の目的

自己免疫性膵炎は、複数の遺伝子座に支配された感受性遺伝子(量的形質遺伝子)と環境要因が関与した多因子性疾患と考えられる。本研究は、SNP を利用した網羅的ゲノムワイド関連解析(GWAS)を行い、1型自己免疫膵炎発症に関わる疾患感受性遺伝子の検索、および自己免疫性膵炎における膵腺・唾液腺合併症誘発に関わる遺伝子の解析を行う。

3. 研究の方法

1型自己免疫性膵炎患者の DNA 試料と健常人の DNA 試料について、Affymetrix 社の GeneChip Human Mapping 500K Array Set (500,568 SNPs)を用いた GWAS(genome wide association study)を行った。アリル頻度で有意差を示した SNPs が位置する遺伝子を受感性候補遺伝子とし、その遺伝子内に新たに設けた SNPs について TaqMan probe によるアリルタイピングを行い、² 相関解析 (replication test) を行った。1型自己免疫性膵炎について Human Mapping 500K Array Set を用いた GWAS 解析結果から、膵腺・唾液腺病変合併症群と非合併症群間におけるアリル頻度差が有意な SNPs を選出した。有意差を示した SNPs が位置する遺伝子を膵腺・唾液腺病変合併に関わる候補遺伝子とした。この遺伝子の中に新たに設定した SNPs について TaqMan probe によるアリルタイピングを行い、両群におけるアリル頻度の有意差を調べた。

4. 研究成果

GWAS による 1型自己免疫膵炎疾患感受性遺伝子の検索

AIP 患者 115 名と健常人 315 名について GWAS を行い、両群におけるアリル頻度差が $p < 0.0001$ を示した SNP と関連する感受性遺伝子を表 1 に示す。13 種類の遺伝子が疾患感受性候補遺伝子として見出された。

表1 GWAS解析で得られた代表的なAIP感受性SNPsと候補遺伝子

dbSNP	Chr.	Position	Gene	Alleles	Risk Allele	MAF		P	OR(95%CI)
						Cases (N=115)	Controls (N=315)		
rs1408548	1	156,362,353	KIRREL	[C/T]	T	0.125	0.295	7.68E-07	0.34(0.22-0.53)
rs4565074	4	10,885,982	CLNK	[A/C]	C	0.226	0.119	8.99E-05	2.16(1.46-3.23)
rs925805	6	5,987,127	F13A1	[C/T]	T	0.278	0.428	6.44E-05	0.51(0.37-0.71)
rs9275572	6	32,786,977	HLA-DQB1	[A/G]	A	0.518	0.342	4.45E-06	2.07(1.51-2.83)
rs9462104	6	35,782,823	FKBP5	[C/T]	C	0.361	0.229	9.78E-05	1.91(1.37-2.64)
rs2201301	6	92,851,559	ERHA7	[A/G]	A	0.148	0.038	2.80E-08	4.44(2.52-7.80)
rs17859325	9	36,987,896	PAX5	[C/G]	G	0.321	0.201	3.93E-05	1.87(1.32-2.66)
rs2048777	12	129,505,861	RMBP2	[C/T]	T	0.461	0.308	3.62E-05	1.92(1.41-2.62)
rs9575316	13	82,970,117	SLITRK1	[A/G]	A	0.187	0.087	4.68E-05	2.40(1.56-3.70)
rs2125152	16	19,982,084	GPR139	[C/G]	G	0.389	0.236	1.14E-05	2.07(1.49-2.87)
rs9303403	17	54,574,082	FAM33A	[C/T]	C	0.460	0.310	5.71E-05	1.90(1.39-2.60)
rs12611038	19	7,677,742	FCER2	[A/G]	A	0.225	0.116	8.50E-05	2.20(1.48-3.29)
rs12972995	19	35,433,463	ZNF536	[C/G]	C	0.477	0.321	4.72E-05	1.92(1.40-2.64)
rs2425210	20	34,326,497	C20orf4	[A/G]	G	0.182	0.076	1.09E-05	2.71(1.71-4.28)

疾患感受性遺伝子について TaqMan Probe を用いた確認試験

表 1 に示した候補遺伝子について、有意差を示した SNP の内、機能的に興味を持たれた 3 種類の遺伝子 (CLNK, PAK5, FCER2) について、その遺伝子内に新たに設けた SNP を用いて再現試験を行った (図 1、図 2、図 3)。

CLNK(cytokine-dependent hematopoietic cell linker) 遺伝子は、機能として、T 細胞および B 細胞抗原レセプターの下流における免疫シグナルを調節し、特に IgE レセプターを介した MAST 細胞の脱顆粒反応や、サイトカイン刺激に伴うシグナル伝達に関与していると報告されている。PAX5(paired box gene 5) 遺伝子は、CD19 遺伝子のプロモーターや B 細胞に特異的な tyrosine kinase 遺伝子 BLK、Ig クラススイッチに関わる配列を含んだ調節領域に結合する BSAP (B-cell-specific activator protein) をコードしている。また、FCER2(Fc fragment of IgE, low affinity II, receptor for CD23) 遺伝子は、低親和性 IgE 受容体として、主に成熟 B 細胞、単球、濾胞樹状細胞に発現し、B 細胞の活性化と IgE の下方制御に関与しており、細胞接着、抗原提示、B・T 細胞の増殖と分化、アポトーシスからの救済、細胞毒性物質の放出、IgE 産生の調節に関わっている。

図1 CLNK 遺伝子内SNPの確認試験

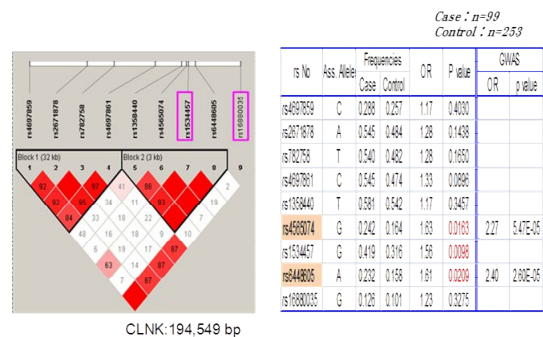


図2 PAK5遺伝子内SNPの確認試験

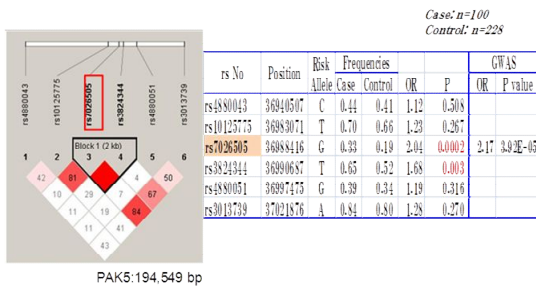
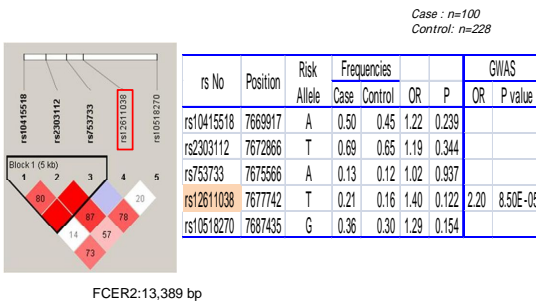


図3 FCER2遺伝子内SNPの確認試験



型自己免疫膵炎で、涙腺・唾液腺病変合併患者50人、非合併患者53人のGeneChip Human Mapping 500k Array Setを用いたGWAS解析
両群においてアリル頻度差が $p < 0.0001$ を示し、合併症発症に関わる候補遺伝子は、10種類認められた(表2)。

表2 涙腺・唾液腺合併症に相関を示した代表的なSNPsと候補遺伝子

	Chrom. location	P	OR	Candidate Gene
rs2284932	2q33.3	<0.000003	4.35	KLF7
rs2407212	5q23.2	<0.00009	6.20	SNCAIP
rs4735508	8q22.1	<0.0001	8.42	MATN2
rs514644	11p14.1	<0.00005	3.06	MPPED2
rs12636874	3q12.2	<0.00002	3.61	ABI3BP
rs4379306	6q25.3	<0.0000009	0.21	LOC101928923
rs524762	6q13	<0.00002	0.31	COL12A1
rs1536067	9p22.2	<0.00003	0.24	SH3GL2
rs4878053	9q21.33	<0.00001	0.29	FLJ45537
rs7170215	15q25.3	<0.00008	0.27	NTRK3

疾患感受性遺伝子について TaqMan Probeを用いた確認試験

表2で示した候補遺伝子のなかで、KLF(Kruppel-like factor 7; 2q33.3)、LOC101928923 (uncharacterized LOC1928923; 6q25.3)とMPPED2 (Metallophosphor esterase domain-containing protein 2; 11p14.1)の3遺伝子についてそれぞれGWAS解析で用いられなかった新たなSNPsを追加して再現試験を行った。
GWASにおいて $P < 0.0001$ 以下で有意な相関を示したSNPから、KLF7遺伝子、LOC101928923遺伝子とMPPED2遺伝子が、涙腺・唾液腺合併症発症に関連性を示す候補遺伝子として示唆された。今後症例を増

やした解析および絞り込まれたこれらの遺伝子が、病態時における組織内の発現状況を含めた機能解析が必要である(図4, 5, 6)。

図4 KLF7遺伝子内SNPの確認試験

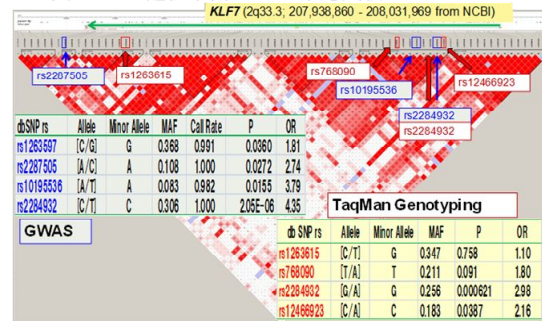


図5 LOC101928923遺伝子内SNPの確認試験

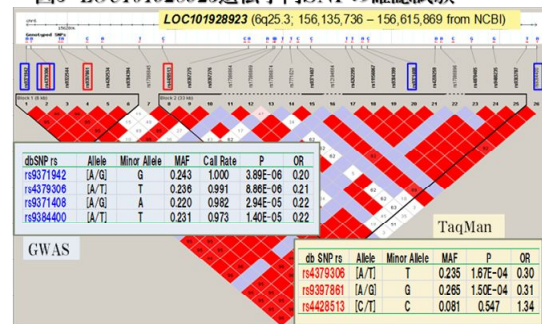
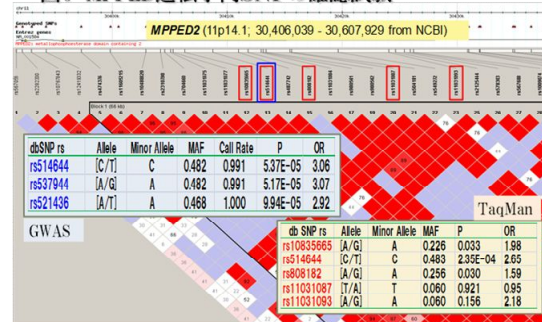


図6 MPPED2遺伝子内SNPの確認試験



5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 28件)

1. Watanabe T, Maruyama M, Hasebe O, Kawa S (8名中8番目). Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. Pancreas 2014;43:255-260 (査読有り)
2. Watanabe T, Ota M (10名中9番目), Kawa S (10名中10番目). Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. Int Med ;52: 895-899,2013. (査読有り)
3. Watanabe T, Kawa S (17名中17番目).

- Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:325-30. (査読有り)
4. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S (16 名中 3 番目), Establishment of a Serum IgG4 Cut-off Value for the Differential Diagnosis of IgG4-related Sclerosing Cholangitis- A Japanese Cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28:1247-51. (査読有り)
 5. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Kawa S (11 名中 11 番目) . Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. *Int J Rheumatol.* Volume 2013 (2013), Article ID 272595, 8 pages. doi: 10.1155/2013/272595. (査読有り)
 6. Uehara T, Kawa S (10 名中 6 番目) . IgG4-related disease-like fibrosis as an indicator of IgG4-related lymphadenopathy. *Ann Diagn Pathol.* 17 : 416-20 , 2013 (査読有り)
 7. Maruyama M, Watanabe T, Kawa S (8 名中 8 番目) . International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and its Japanese Amendment Have Improved Diagnostic Ability over Existing Criteria, *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:456965. doi: 10.1155/2013/456965. Epub 2013 Nov 21. (査読有り)
 8. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Kawa S (11 名中 11 番目) . Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol.* 2012;47:553-60 (査読有り)
 9. Sugiyama Y, Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S. Characteristic magnetic resonance features of focal autoimmune pancreatitis useful for differentiation from pancreatic cancer. *Jpn J Radiol.* 2012;30:296-309 (査読有り)
 10. Umehara H, Okazaki K, Kawa S (26 名中 10 番目) Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012;22:21-30. (査読有り)
 11. Kawa S (8 名中 1 番目) . The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *International Journal of Rheumatology.* 2012 198314. doi: 10.1155/2012/198314. 2012 (査読有り)
 12. Ohara H, Okazaki K, Kawa S (20 名中 5 番目) . Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:536-42. (査読有り)
 13. Stone JH, Deshpande VC. Kawa S (39 名中 20 番目) . IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun 26. doi: 10.1002/art.34593. (査読有り)
 14. Deshpande V, Zen Y, Kawa S (42 名中 25 番目) , Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012 May 18. doi: 10.1038/modpathol.2012.72. (査読有り)
 15. Uehara T, Kawa S (8 名中 4 番目) . A Case of Mikulicz's Disease Complicated by Malignant Lymphoma: A Postmortem Histopathological Finding. *Intern Med.* 2012;51:419-23. (査読有り)
 16. Hart PA, Kamisawa T, Kawa S (21 名中 11 番目) , Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre international analysis. *Gut.* 2012; 62:1771-6 (査読有り)
 17. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 2011;46 Suppl 1:48-55. (査読有り)
 18. Kawa S, Sugai S. History of Autoimmune Pancreatitis and Mikulicz's Disease. *Current Immunology Reviews* 2011;7:137-143(査読有り)
 19. Kawa S, Fujinaga Y, Ota M, Hamano H, Bahram S. Autoimmune Pancreatitis and Diagnostic Criteria. *Current Immunology Reviews* 2011 ;7:144-161 (査読有り)
 20. Fujinaga Y, Kawa S (9 名中 4 番目) . Radiologic findings of IgG4-Related Disease. *Current Immunology Reviews*

- 2011;7:186-203 (査読有り)
21. Watanabe T, Fujinaga Y, Kawa S (7名中8番目), Kadoya M. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2011 ;29:194-201. (査読有り)
 22. Tsushima K, Kawa S (9名中3番目). Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine.* 2011;90:194-200. (査読有り)
 23. Umehara H, Okazaki K, Kawa S (22名中13番目); A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2011 Sep 1. (査読有り)
 24. Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers.* 2011;31:223-9. (査読有り)
 25. Yamamoto H, Hamano H, Kawa S (15名中14番目), Kubo K. IgG4-Related Pleural Disease Diagnosed by a Re-Evaluation of Chronic Bilateral Pleuritis in a Patient Who Experienced Occasional Acute Left Bacterial Pleuritis. *Intern Med* 50: 893-897, 2011 (査読有り)
 26. Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2011 Dec 7;6:82. (査読有り)
 27. Shimosegawa T, Chari ST, Kamisawa T, Kawa S (14名中5番目). International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011 Apr;40:352-358. (査読有り)
- [学会発表](計 29件)
1. Ota M, Kawa S. Risk HLA allele for predisposition to type I autoimmune pancreatitis. International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. 2014.2.16. Honolulu
 2. Maruyama M, Kawa S. Long Term Outcomes of Type I Autoimmune Pancreatitis: Development to Pancreatic Stone Formation and Chronic Pancreatitis. International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. 2014.2.16. Honolulu
 3. Watanabe T, Kawa S. Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis. International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. 2014.2.16. Honolulu
 4. Oguchi T, Kawa S, Ota M. Association studies to identify susceptible genes for lachrymal/salivary gland lesions in type I autoimmune pancreatitis. International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. 2014.2.16. Honolulu
 5. Kanai K, Ota M, Kawa S. Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. 2014.2.16. Honolulu
 6. 丸山真弘, 川茂幸. 自己免疫性膵炎国際コンセンサス診断基準と本邦診断基準 2011の検証. 第55回日本消化器病学会大会、東京 2013年10月9日
 7. 小口貴也, 川茂幸. 自己免疫性膵炎における涙腺・唾液腺病変合併症例の臨床的特徴. 第55回日本消化器病学会大会、東京 2013年10月9日～12日
 8. 金井圭太, 川茂幸. 膵腫瘍マーカーはIgG4の自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別能を補完できるか? 第55回日本消化器病学会大会、東京 2013年10月9日～12日
 9. 丸山真弘, 川茂幸. 「自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改定診断基準 2011の検証」シンポジウム 3、第44回日本膵臓学会大会、(仙台) 2013.7.26
 10. 渡邊貴之, 川茂幸. 自己免疫性膵炎診断基準 2011とIgG4関連硬化性胆管炎診断基準 2011におけるoverlap例ならびに両診断基準の診断特異性の検討. 第99回日本消化器病学会総会、(パネルディスカッション)鹿児島、2013.3.21
 11. Ito T, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Has Close Association With Allergen Specific IgE Antibodies. APDW2012 2012. Dec 8th Bangkok
 12. Maruyama M, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Pancreatitis APDW2012 2012. Dec 8th Bangkok
 13. Watanabe T, Kawa S. Clinical characteristics of IgG4 related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) without pancreatic lesion APDW2012 2012. Dec 5th Bangkok
 14. 丸山真弘, 川茂幸. 「自己免疫性膵炎は慢性膵炎に移行しうるか」シンポジウム 8、第43回日本膵臓学会大会、(山形) 2012.6.29
 15. 伊藤哲也, 川茂幸. 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景」シンポジウム 6 ゲノムワイド検索を消化器疾患、第98回日本消

- 化器病学会総会、(東京) 2012.4.20
16. Kawa S Symposium 3: Approach for Pathogenesis Humoral Immunity. 1) IgG4. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
 17. Ito T, Kawa S. Frequency and Prevention of Autoimmune Pancreatitis Relapse in a Japanese Population. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
 18. Watanabe T, Kawa S. The Mechanism of Lower Bile Duct Stricture seen in IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
 19. Maruyama M, Kawa S. Clinical Characteristics of Cases with Autoimmune Pancreatitis Showing Steroid Non-responsive Ductal Narrowing. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
 20. Ota M: Searching for genetic risk factors in autoimmune pancreatitis. Symposium 3: Approach for pathogenesis, Genetic Analysis, Pancreas Research Forum (IPRF) 2011, November 26, Osaka.
 21. Kawa S. The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. The First International Conference On IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Boston, Massachusetts, USA. 2011. October 6th
 22. 村木崇、川 茂幸、「IgG4 関連硬化性胆管炎診断における IgG4 値の多施設検討」公聴会 IgG4 関連胆管炎の診断基準、第 46 回日本胆道学会学術集会、(宮崎)2011. 9.17
 23. 渡邊貴之、川 茂幸 「IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下症の検討」-シンポジウム、第 53 回日本消化器病学会大会、(福岡) 2011.9.17
 24. Ito T, Kawa S. Clinical Features of IgG4 Negative Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
 25. Watanabe T, Kawa S. Thyroiditis: an IgG4-related disease. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
 26. Maruyama M, Kawa S. Mechanism of Pancreatic Stone Formation in Patients with Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
 27. Kawa S. How frequently does AIP relapse and how can it be prevented? Japanese experience. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 2nd.
 28. 太田正穂：自己免疫性膵炎感受性遺伝子の解析、シンポジウム「MHC を見据えた臨床医学」、第 20 回日本組織適合性学会大会、2011 年 8 月 28 日～30 日、静岡
 29. 伊藤哲也、川茂幸、「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的解析」-パネルディスカッション 1、第 42 回日本膵臓学会大会、(弘前) 2011. 7.30
 30. Kawa S. IgG4-related disease: a new disease group explaining Morbus Ormond, pancreatitis and SSA- or SSB-negative sialoadenitis.- Clinical Science Session, Too much immunoglobulin-diseases relevant for the rheumatologists. EULAR2011 2011. May 25th. London
 31. 伊藤哲也、川茂幸、自己免疫性膵炎患者における抗 *H. pylori* IgG 値と IgG4 値の検討、第 97 回消化器病学会総会、(東京) 2011.5.15
- 〔図書〕(計 4 件)
1. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: Rose N, MacKay I eds, The autoimmune diseases. 5th ed. pp935- 949, Academic Press, St Louis, 2013.
 2. Kawa S, Kawano M. An overview. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, IgG4-related Disease, pp3-7, Springer Japan, Tokyo, 2013.
 3. Kawa S, et al. History: pancreas. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, IgG4-related Disease, pp13-17, Springer Japan, Tokyo, 2013.
 4. Kawano M, Yamada K, Kawa S. Pharmacotherapy of IgG4-related disease. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, IgG4-related Disease, pp45-50, Springer Japan, Tokyo, 2013.
6. 研究組織
- (1)研究代表者
川 茂幸 (KAWA, Shigeyuki)
信州大学・総合健康安全センター・教授
研究者番号：10177628
- (2)研究分担者
太田 正穂 (OTA, Masao)
信州大学・医学部・准教授
研究者番号：50115333