

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461517

研究課題名(和文)リアルタイムPCR法を用いた肺炎迅速鑑別・薬剤耐性診断系の構築と地域医療への応用

研究課題名(英文) Development of rapid diagnostic system for causative organisms of pneumonia and drug resistance using real-time PCR and its application to primary care settings

研究代表者

久保 亨 (KUBO, Toru)

長崎大学・熱帯医学研究所・客員研究員

研究者番号：50444873

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：肺炎は現在本邦での死因の第3位であり増加傾向にある。肺炎の治療において起因病原体の迅速な確定診断と薬剤耐性の有無の検索は非常に重要である。我々は、簡便で迅速な遺伝子増幅検査法であるリアルタイムPCR法を用いた結核およびその他の肺炎の簡易迅速確定診断・薬剤耐性判定システムの構築を行い、実臨床における有用性を示し、その地域医療への応用を行っている。この系を用いれば、より迅速に低コストで肺炎の鑑別診断と薬剤耐性の有無の推定が可能となり、地域の高齢化・医療過疎化の中でのより効率的な結核・呼吸器疾患コントロール対策モデル作りに繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Pneumonia is the No. 3 cause of death in Japan now. The number of patients of pneumonia is still increasing. Rapid detection of causative organism and drug resistance is important in pneumonia therapy. We have developed easy, rapid diagnostic system of pneumonia using real-time PCR system, which can be utilized in primary care clinics. This low-cost, rapid definitive diagnostic system may contribute to establish more effective control model of pneumonia including TB in our aging society even in rural settings.

研究分野：感染症学

キーワード：感染症診断学 肺炎 リアルタイムPCR

1. 研究開始当初の背景

肺炎は現在本邦での死因の第3位であり、増加傾向にある。肺炎の診断には細菌塗沫染色、培養、迅速簡易キット、抗体測定、尿中抗原測定などが日常臨床で行われているが、原因微生物の同定に苦慮することが多い。

2009年の春先から世界中で流行の始まったインフルエンザパンデミック時には、小児肺炎患者で発症後に急速に症状が悪化する例も少なからず見られた。また近年麻疹、風疹、百日咳など日常診療では必ずしもルーチンに検査されない感染症の小児ならびに成人例が増加している。近年中東地域でMERS感染症の発生が報告されたように、全く新しい病原体による肺炎がある日突然発生する可能性もある。このように肺炎発症初期段階での迅速な起因病原体の鑑別診断の重要性が増している。

また近年ペニシリン耐性肺炎球菌、マクロライド耐性マイコプラズマ、タミフル耐性インフルエンザウイルスなど薬剤耐性の病原体による呼吸器感染症の蔓延が治療上の大きな問題となっている。不適切な薬剤使用による耐性菌の蔓延や、薬剤コストの増大は医療の脅威となっている。

結核感染症も依然我が国における公衆衛生上の大きな問題である。長崎県の結核の人口10万人に対する年換算罹患率は、平成25年9月時点で大阪府に次いで全国で2番目に高く、その背景に地域の高齢化、過疎化、医療資源の枯渇化があり、高齢化に伴う過去の結核感染の再発例の増加と、早期発見の遅れによる結核の集団発生などがある。過去に治療歴のある高齢患者の場合、結核菌が治療薬に耐性となっている可能性があり、薬剤耐性の有無を治療早期に知ることが重要となるが、現行の菌培養による方法では数週間を要するのが現状である。

2. 研究の目的

肺炎の診療において起因病原体と薬剤感受性の迅速な同定は、その治療方針の決定と予後を左右する極めて重要な要素である。これらの情報が治療開始時に簡便・迅速に得られれば、適正な感染対策や治療薬の選択による1)治療効果の向上、2)耐性菌の蔓延の防止、3)医療コストの削減、が期待できると考えられる。

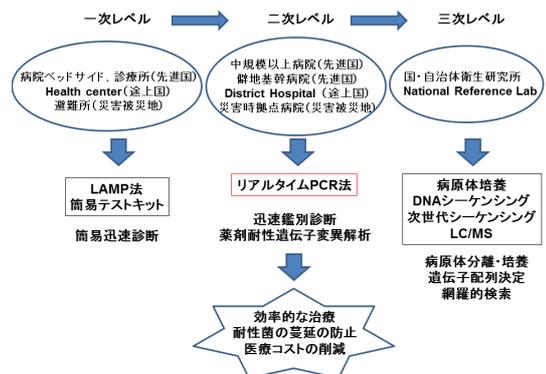
我々は以前簡便で迅速な遺伝子増幅検査法であるLAMP法による小児ウイルス性肺炎の簡易迅速診断の系を作成してきたが、今回それらに加えて、リアルタイムPCR法を用いた結核およびその他の肺炎の簡易迅速確定診断・薬剤耐性判定システムの構築とその地域医療への応用を目指した。

近年リアルタイムPCR機器は低価格化・小型化が進んでより身近な検査機器となりつつある。また、サイクリングプローブ法やHigh Resolution Melt (HRM)解析法などリアルタイムPCR法を用いて病原体遺伝子の

薬剤耐性変異を迅速に検出する技術も進んできており、これらの方法を用いれば、肺炎の迅速確定診断と薬剤耐性の有無の推定を臨床検体採取後約3時間程度で行うことができると考えられる。

今回作成を目指した診断系を用いれば、菌培養などに比べより迅速に低コストで肺炎の鑑別診断と薬剤耐性の有無の推定が可能となり医療現場の受ける恩恵は大きい。迅速、低コストで比較的簡便な本診断系は、今後肺炎・結核診療の現場に於いて検査法の主流となって行く可能性もある。また、この検査系は特殊な大型機器や高度な技術を必要としないため過疎地域でも中核病院(二次レベル)であれば十分導入可能と考えられ、本研究から得られる結果を解析することで、地域の高齢化・医療過疎化の中での一次レベルの地域医療機関と三次レベルの医療・研究機関と連携を取ったより効率的な結核・呼吸器疾患コントロール対策モデルの提言を行っていけると考えられ、医療分野における人的資源の乏しい過疎地域や開発途上国、また災害被災地においても使用できるようなシステムの構築に繋がると期待される。

また、本研究は地方において、大学などの研究機関と第一線の臨床病院が連携することによって、新しい科学的成果をより速く、より広く、より直接的に国民の健康・利益のために提供できるモデルともなると考える。



3. 研究の方法

1) 患者と臨床検体

本研究期間全体を通して長崎県内における肺炎・呼吸器疾患症例のサーベイランスを継続して行い、地域医療に貢献しながら目的とする肺炎診断系の完成を目指した。

諫早日赤病院は、長崎県中部諫早市にある結核病床20床を持つ140床の内科系病院で、LAMP法とリアルタイムPCR法を用いた分子診断法を結核や肺炎の日常診療に用いており、比較的結核患者数の多い長崎県中部・県南部で結核と呼吸器感染症の地域医療の中心的役割を担っている。

臨床検体は、研究協力者の諫早日赤病院福島喜代康博士と共同で、諫早日赤病院および

長崎県央部周辺の医療機関より主に成人症例の診断未確定の肺炎・呼吸器感染症例よりインフォームド Consent のもと検体（鼻咽頭ぬぐい液、喀痰、気管支洗浄液等）の提供を受けた。小児検体に関しては研究分担者である長崎大学小児科森内浩幸教授と共同で長崎県内、主に諫早市の小児科クリニックよりインフォームド Consent のもと鼻咽頭ぬぐい液の提供をうけた。これらの検体から核酸を抽出してリアルタイム PCR 法による解析に用いた。また、培養により検体からの起病病原体の分離を行った。

また、本研究期間中に検体から同定・分離されるウイルス・細菌に対しては更なる微生物学的解析を行うべく、ウイルスが検出された検体の一部は研究分担者の国立病院機構仙台医療センターの西村秀一ウイルスセンター長にウイルスの分離を依頼した。

2) マルチプレックス・リアルタイム PCR 法を用いた肺炎の迅速確定診断系の確立

本サーベイランスのために、肺炎の原因となるウイルスや細菌を検出するため 10 セットの quadruplex TaqMan リアルタイム PCR からなるマルチプレックス・リアルタイム PCR の系を作成した。この系は 24 種類のウイルス（パラインフルエンザウイルス（1 型 - 4 型）、RS ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス（OC43、229E、HKU1、NL63、MERS）、インフルエンザウイルス（A 型、B 型、C 型）、エンテロウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、Bocavirus、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトパルボウイルス B19）と 12 種類の細菌（肺炎球菌、肺炎桿菌、レンサ球菌、インフルエンザ桿菌、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジア、結核菌、百日咳菌、黄色ブドウ球菌、MRSA、大腸菌、緑膿菌）に加え、細菌の薬剤耐性遺伝子（MRSA の *mecA* 遺伝子）を検出可能である。

マルチプレックス・リアルタイム PCR セット

セット名	微生物名	セット名	微生物名
セット 1	パラインフルエンザウイルス 1	セット 6	コロナウイルス HKU1
	パラインフルエンザウイルス 2		レジオネラ
	パラインフルエンザウイルス 3		マイコプラズマ
	パラインフルエンザウイルス 4		クラミジア (クラミジア)
セット 2	RS ウイルス	セット 7	ブドウ球菌
	メタニューモウイルス		百日咳菌
	ライノウイルス		<i>mecA</i> (MRSA)
セット 3	アデノウイルス	セット 8	結核菌
	エンテロウイルス		大腸菌
	コロナウイルス 229E		クレブシエラ
	コロナウイルス OC43		緑膿菌
セット 4	コロナウイルス NL63	セット 9	細菌 16S rRNA
	インフルエンザ B		ムンブス
	インフルエンザ C		麻疹ウイルス
	インフルエンザ A		パルボウイルス B19
セット 5	RNaseP (コントロール)	セット 10	風疹ウイルス
	インフルエンザ桿菌		ボカウイルス
	肺炎球菌		EB ウイルス
	MERS		サイトメガロウイルス
	レンサ球菌		

上記マルチプレックス・リアルタイム PCR 法をキアゲン社 Rotor-Gene Q 機を用いて行い、病原体が同定されれば、得られた結果を速やかに医療機関にフィードバックし、治療方針決定に寄与した。

3) サイクリングプローブ法を用いた肺炎原因病原体の薬剤耐性遺伝子変異の迅速スクリーニング検査

サイクリングプローブ法 (Cycleave 法) は、RNA と DNA からなるキメラプローブと RNaseH を組み合わせてリアルタイム PCR 法を行うことで、遺伝子の特定配列の 1 塩基の違いも認識できる非常に特異性の高い検出方法であり、インフルエンザウイルスの薬剤耐性変異の検出にも応用されている。この技術は徐々に広まりつつあるが、現時点ではまだ感染症診療の現場で一般的に利用されるには至っていない。

主に小児の肺炎の原因となる肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) に関しては、近年マクロライド系抗生物質に対する耐性の増加が治療の問題となっている。肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性はリボソーム RNA 遺伝子の 1 塩基が変異することによるが、マイコプラズマの培養の難しさもあり、現在臨床の現場でマイコプラズマの耐性情報を治療開始時に得ることは困難である。

我々は肺炎マイコプラズマの rRNA 遺伝子の 2063 番目の A が G もしくは T に変異したマクロライド耐性株を検出できるマルチプレックス・サイクリングプローブ法を開発し、肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性点突然変異を迅速に診断する系の作成を行い実臨床の場での応用を目指した。

4) 長崎県の地域医療の現場における結核の薬剤耐性遺伝子検査体制の確立

nested PCR 法とダイレクトシーケンシング法による結核の薬剤耐性遺伝子変異解析

結核性肺炎に関しては、主要抗結核薬 6 種類 (RFP, INH, SM, EMB, FLQ, PZA) の耐性に関わる計 11 の遺伝子領域 (*rpoB*, *embB*, *rpsL*, *rrs*, *ahpC*, *katG*, *inhA*, *kasA*, *gyrA*, *gyrB*, *pncA*) の薬剤耐性変異を含む領域を増幅する nested PCR 法のプライマーをデザインした。臨床検体 (喀痰、BAL など) や培養菌体から抽出した核酸を上記 nested PCR 法で増幅し、増幅産物の DNA 配列をダイレクトシーケンシング法で決定し、得られた配列と結核菌の薬剤耐性遺伝子変異のデータベースと照合することで結核菌の薬剤耐性の有無を予測した。得られた結果は迅速に依頼を受けた医療機関にフィードバックした。

High Resolution Melt (HRM) 解析法を用いた結核の薬剤耐性遺伝子変異解析

HRM 解析法は、温度上昇に伴い二本鎖 DNA が一本鎖 DNA に解離 (融解) する特性を利用し、温度を徐々に上昇させて PCR

産物を解離させ、そのパターンを解析することでわずか1塩基ペアの違いまで識別する方法であり、現在市販されているリアルタイムPCR機の多くで使用可能な低コストの解析法である。新規の変異および複雑な配列変異を簡単かつ効率的に検出可能であり、結核菌の薬剤耐性変異などのスクリーニングへの応用が試みられている。

今回我々は臨床の第一線病院でも使用可能な、結核菌の薬剤耐性遺伝子変異検出のためのHRM解析システムの構築を目指した。対象遺伝子として *rpoB*, *katG*, *inhA*, *gyrA* を選び、上記で配列情報の得られた結核菌遺伝子を用い、キアゲン社のRotor-Gene QリアルタイムPCR機でリアルタイムPCRとHRM解析を行った。結核菌量の多い検体や培養菌体由来のDNAはそのまま、結核菌量の少ない検体から直接抽出したDNAは上記のnested PCRの1st PCRの反応産物をテンプレートとして用いた。

4. 研究成果

(1) マルチプレックス・リアルタイムPCR法を用いた肺炎原因病原体の地域医療におけるサーベイランス体制の確立

平成25年4月から平成27年3月までの本研究期間中に、諫早日赤病院および長崎県内の協力医療機関から成人・小児呼吸器感染症患者からの計2174検体(成人1413、小児761)の提供を受け、マルチプレックス・リアルタイムPCR検査を諫早日赤病院において行った。

このうち乳幼児の671検体中636検体(94.8%)でいずれかのウイルス・細菌が検出された。原因ウイルスとしてはライノウイルスが最も多く、次いでRSウイルス、コロナウイルスが多く見られた。細菌ではヘモフィルス感染が最も多かった。また、検査した乳幼児検体の半数以上では複数の病原体による混合感染が認められた。

平成24年9月以降中東地域を中心に流行の見られていたMERS(中東呼吸器症候群)の平成27年5月以降の韓国における流行を受け、韓国に最も近い日本の自治体である長崎県においてMER輸入例の有無を検査した。平成27年6月以降の呼吸器症状を示す乳幼児111検体にはMERS遺伝子は認められなかった。

また、本サーベイランスによってウイルス感染に起因すると思われる一次性、二次性の成人ウイルス肺炎症例も多数同定され、現在不明の点が多い成人ウイルス性肺炎の病態解明につながると期待される。

(2) サイクリングプローブ法を用いたマイコプラズマの薬剤耐性迅速診断系の確立

2015年1月4日から2016年4月20日まで

にマルチプレックス・リアルタイムPCR検査を行った1062件のうち成人・小児合わせて53人の患者から得られた60検体でマイコプラズマ核酸を検出した。

マイコプラズマ陽性検体を当院で開発したマクロライド耐性変異検出用Cycleave法で検査したところ、うち22例(41.5%)がマクロライド耐性株の感染で、耐性変異はすべてA2063Gであった。患者のうち36名が諫早市周辺在住で、17名は五島在住であった。マクロライド耐性株の割合が、諫早周辺では19.4%であったが、五島では88.2%であった。

また、検査したマイコプラズマ患者のうち33名(62.3%)でマイコプラズマ以外の細菌・ウイルスとの混合感染が認められた。

マルチプレックス・リアルタイムPCR法とCycleave法を用いることにより、検体到着後3時間程度でマイコプラズマの診断とマクロライド耐性の有無の判定が可能であった。マイコプラズマに対する遺伝子検査は迅速診断、薬剤耐性の速やかな検出のために極めて有用であった。

また、マルチプレックス・リアルタイムPCR検査でマイコプラズマ感染者にみられた混合感染の存在は、臨床症状からのマイコプラズマの薬剤耐性の判断に影響を与える可能性があると考えられた。現在これらの結果を解析し、マクロライド耐性マイコプラズマの臨床的意義を調査中である。

(3) 長崎県の地域医療の現場における結核の薬剤耐性遺伝子検査体制の確立

nested PCR法とダイレクトシーケンシング法による結核の薬剤耐性遺伝子変異解析

平成28年3月末までに、124名の結核LAMP法陽性者からの98臨床検体と19の培養菌株から抽出したDNAを用いて判定を行った。

LAMP法陽性結核患者の79%で臨床検体から直接薬剤耐性遺伝子変異の情報を得ることができ、94.8%の例で培養による結果と一致した。

本法を用いれば、従来2-3ヶ月かかっていた結核菌の薬剤耐性の判定が、早ければ検体到着の翌日には可能であり、結核の日常診療に応用できる非常に有望な方法と考えられた。

得られた結果は迅速に依頼を受けた医療機関に返送するとともにデータベース化を行うシステムを確立した。

このダイレクトシーケンシング法では、nested PCR法を用いることにより、結核菌量のかなり少ない臨床検体からでも直接シーケンシングが行えるようになったため、診断から数日以内での薬剤耐性の判定が可能となった。現在さらに感度を高めるべく系の至適化を行っている。

今回薬剤耐性の遺伝子変異情報からの予測が培養結果と高い一致率を見た理由の一つは、長崎県内で分離される株のほとんどに薬剤耐性を持たないためであった。今後よりこの技術を正確なものとするため薬剤耐性結核の検体の数を増やす必要があり、国内外の薬剤耐性結核の蔓延地と共同研究を行っていきたくと考えている。

平成28年3月末までの計124名の結核LAMP法陽性患者からの98臨床検体(79.0%)、培養菌19株の薬剤耐性関連遺伝子配列の解析結果

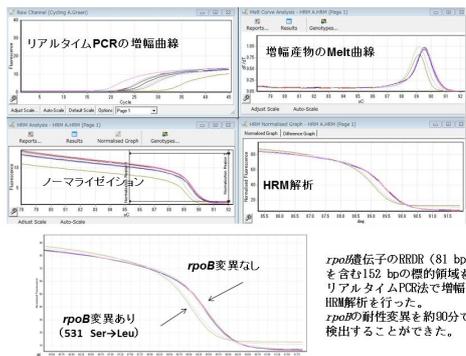
抗結核薬	耐性関連遺伝子	シーケンス用PCR産物 (bp)	耐性変異を持つ株数
リファンピシン(RIF)	<i>rpoB</i>	634	7
エタンブートール(EB)	<i>embB</i>	754	1
ストレプトマイシン(SM)	<i>rpsL</i>	401	1
	<i>rrs</i>	730	1
	<i>ahpC</i>	611	0
	<i>katG</i>	624	4
イソニアジド(INH)	<i>inhA</i>	291	2
	<i>kasA</i>	712	1
フルオロキノロン(FLQ)	<i>gyrA</i>	301	0
	<i>gyrB</i>	474	1
ピラジナミド(PZA)	<i>pncA</i>	651	1

6例以外培養による耐性検査と結果がすべて一致した(PZA除く)。
 (2例: *rpoB*にL51P変異あるも耐性なし。2例: RIF耐性も*rpoB*に変異認めず。
 2例: INH耐性も関連4遺伝子に変異認めず)

High Resolution Melt (HRM) 解析法を用いた結核の薬剤耐性遺伝子変異解析

下図に *rpoB* 遺伝子の解析結果を示す。リファンピシン耐性のほとんどを規定しているとされる RRDR (81 bp) 内の遺伝子変異の存在を反応開始後 2 時間以内に確認することができた。*katG*、*inhA* 遺伝子変異についても同様に確認することができ(結果示さず)、結核菌の薬剤耐性 HRM 解析システムを構築することができた。現在対象遺伝子を増やし系の更なる充実を図っている。

rpoB 遺伝子変異のHRM解析

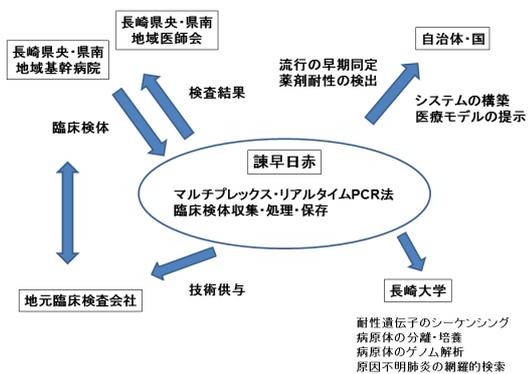


しかし、シーケンシング法と異なり HRM 解析法では 1) 遺伝子配列の決定は困難であり、2) 1 反応で 1 か所の点突然変異しか検出できず、また 3) 検体中の結核菌量が少なの場合、すなわちリアルタイム PCR 法で十分な増幅が見られない場合には解析結果が不正確となった。このため現時点ではあくまで補助的な薬剤耐性の予測手段という側面が強いが、多剤耐性結核の蔓延地、特にアフリカなどの途上国において治療方針の迅速な決定のためのスクリーニング目的には適してい

ると考えられる。今後は日本国内の結核蔓延地ならびに途上国との研究協力も進めたいと考えている。

(4) 地域医療における肺炎迅速診断のモデルの作成

今回我々は肺炎の総合的な迅速診断の系を作成し、実臨床における有用性も示すことができた。今回作成したリアルタイム PCR 法を用いた肺炎迅速診断系を用いれば、より迅速に低コストで肺炎の鑑別診断と薬剤耐性の有無の推定が可能となり医療現場の受ける恩恵は大きい。迅速、低コストで比較的簡便な本診断系は、今後肺炎・結核診療の現場に於いて検査法の主流となって行く可能性もある。しかしそのためには今後より広く、かつ Sustainable に運用して行けるシステムモデルを考える必要がある。我々は本研究のサーベイランスを行いながら周辺医療機関や地元の検査センターの協力も得て、下図に示す地域医療における肺炎検査システムの構築を行っている。



今後はこのシステムをさらに充実させ、日本全国の医療機関への紹介を行っていきながら、さらに詳しい肺炎の病態解明に努めていきたいと考えている。

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 2 件)
 Fukushima K, Kubo T, Ehara N, Nakano R, Matsutake T, Ishimatu Y, Tanaka Y, Akamatsu S, Izumikawa K, Kohno S. A novel method for rapid detection of Streptococcus pneumoniae antigens in blood. J Infect Chemother. 2016. 22:143-148. 10.1016/j.jiac.2015.12.004 (査読有)
 Enan, K. A., Nabeshima, T., Kubo, T., Buerano, C. C., El Hussein, A. R., Elkhidir, I. M., Khalil, E. A., Morita, K., Survey of causative agents for acute

respiratory infections among patients in Khartoum-State, Sudan, 2010-2011. Virology Journal. 2013. 10. 312-321. 10.1186/1743-422X-10-312 (査読有)

〔学会発表〕(計 7 件)

久保亨、松竹豊司、江原尚美、中野令伊司、金子裕子、小野靖彦、井上幸子、河野茂、福島喜代康、遺伝子検査法による薬剤耐性マイコプラズマの検出に関する研究、日本マイコプラズマ学会第43回学術集会、2016年6月24日、長崎県医師会館(長崎)

久保亨、松竹豊司、江原尚美、森田公一、河野茂、福島喜代康、長崎県央部で分離された薬剤耐性結核菌のリアルタイムPCR法を用いた分子疫学解析、第89回日本感染症学会総会学術集会、2015年4月17日、国立京都国際会館(京都)

久保亨、松竹豊司、江原尚美、中野令伊司、金子裕子、森田公一、河野茂、福島喜代康、遺伝子シーケンシングを用いた薬剤耐性結核の迅速判定法の日常臨床への応用に関する研究、第90回日本結核病学総会、2015年3月27日、長崎ブリックホール(長崎)

久保亨、松竹豊司、江原尚美、中野令伊司、金子裕子、森田公一、河野茂、福島喜代康、リアルタイムPCR法を用いた結核菌のVNTR解析の日常臨床への応用に関する研究、第90回日本結核病学総会、2015年3月27日、長崎ブリックホール(長崎)

久保亨、松竹豊司、江原尚美、森田公一、河野茂、福島喜代康、分子生物学的手法を用いたインフルエンザの院内感染制御に関する研究、第88回日本感染症学会学術講演会、2014年6月19日、ヒルトン福岡シーホーク(福岡)

久保亨、松竹豊司、江原尚美、森田公一、河野茂、福島喜代康、遺伝子シーケンシング法を用いた結核菌の薬剤耐性の迅速判定の日常診療への応用に関する研究、第88回日本感染症学会学術講演会、2014年6月19日、ヒルトン福岡シーホーク(福岡)

久保亨、松竹豊司、江原尚美、森田公一、河野茂、福島喜代康、リアルタイムPCR法を用いた結核の分子診断法の日常診療への応用に関する研究、第87回日本感染症学会総会学術集会、2013年6月5日、パシフィコ横浜(神奈川)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 亨 (KUBO, Toru)
長崎大学・熱帯医学研究所・客員研究員
研究者番号：50444873

(2) 研究分担者

森内 浩幸 (MORIUCHI, Hiroyuki)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授
研究者番号：90315234

西村 秀一 (NISHIMURA, Hidekazu)
独立行政法人国立病院機構仙台医療センター臨床研究部・臨床研究部ウイルスセンター・臨床研究部ウイルスセンター長
研究者番号：50172698

(3) 連携研究者

森田 公一 (MORITA, Kouichi)
長崎大学・熱帯医学研究所・教授
研究者番号：40182240