

令和元年5月26日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09118

研究課題名(和文) エクソームシーケンスを用いた新規高比重リポ蛋白代謝制御因子の発見とその機能解析

研究課題名(英文) Discovery and mechanistic analysis of a novel molecule associated with high-density lipoprotein metabolism using whole exome sequencing

研究代表者

川尻 剛照 (Kawashiri, Masaaki)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：90345637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：著明な低HDLコレステロール血症2例(2mg/dL、6mg/dL)および高HDLコレステロール血症1例(170mg/dL)の原因遺伝子を全エクソームシーケンス法で解析した。前者はいずれもABCA1遺伝子異常のコンパウンドヘテロ接合体(c.6230C>A/c.6137G>A、c.2842G>A/c.1130C>T)であった。後者の原因遺伝子として分子Xが候補と考えられた。同遺伝子をHEK293細胞に導入し、コレステロール引き抜き能を検討したがコントロールと有意差を認めなかった。本例の高HDLコレステロール血症はコレステロール引き抜き能亢進が原因ではない可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HDLコレステロールは俗に善玉コレステロールと呼ばれ、動脈硬化抑制的と考えられている。著明な低HDLコレステロール血症と高HDLコレステロール血症の原因遺伝子を、全エクソームシーケンス法という新しい手法を用いて検討した。前者は既報のABCA1遺伝子異常であることが比較的短期間で判明し、特に潜性遺伝性疾患の遺伝子解析に有益な手法と考えられる。高HDLコレステロール血症の原因遺伝子は新規の分子であることが想定された。そのメカニズムは、コレステロール引き抜き能亢進によらない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The causal genes of 2 cases with extreme hypo-HDL-cholesterolemia (2mg/dL, 6mg/dL) and single case with extreme hyper-HDL-cholesterolemia (170mg/dL) were analyzed by whole exome sequencing. The causes of both of hypo-HDL-cholesterolemia were compound heterozygosity of ABCA1 gene (c.6230C>A/c.6137G>A and c.2842G>A/c.1130C>T). The potential causal gene of the extreme hyper-HDL-cholesterolemia supposed to be "molecule X". The gene was introduced into HEK293 cells. The cholesterol efflux capacity of "molecule X" was not different from that of controls, which suggested the hyper-HDL-cholesterolemia of this index case was not due to increased cholesterol efflux capacity.

研究分野：循環器内科

キーワード：高比重リポ蛋白 動脈硬化 全エクソームシーケンス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人死因の第2位と第4位は心疾患と脳血管疾患であり、その合計は第1位の悪性新生物に匹敵する。粥状動脈硬化症は心筋梗塞や脳梗塞の基礎病態であり、人口の高齢化に伴い今後とも増加の一途と考えられる。人類が今世紀前半に克服すべき疾患である。

粥状動脈硬化は脂質異常症、糖尿病、高血圧や喫煙など古典的危険因子の集積により発症することが知られている。中でもコレステロールは病変に直接蓄積しており、単なる危険因子のひとつではなく原因物質と考えられ、したがって、コレステロール代謝への介入はその予防に合目的である。脂質代謝改善薬の多くは遺伝性脂質代謝異常症のメカニズム解明を端緒として開発された。

HDLはコレステロール逆転送や抗酸化・抗炎症・抗血栓作用を有する抗動脈硬化性リポ蛋白である。われわれは、CETP欠損症のみで説明不可能な著明な高HDLコレステロール血症(170mg/dL)家系を経験し、全エクソームシーケンス解析を用い細胞膜トランスポーターの一種に「新規候補分子X」を同定した。また、原因分子を同定できない著明な低HDLコレステロール血症2例(2mg/dL、6mg/dL)を経験した。これらのメカニズムを解明することにより、HDL代謝へ介入することによる抗動脈硬化薬開発の端緒となる可能性がある。

2. 研究の目的

全エクソームシーケンス法を用い、著明な低HDLコレステロール血症患者の遺伝子解析を行う。著明な高HDLコレステロール血症の原因候補「分子X」と著明な低HDLコレステロール血症で同定される分子につき、コレステロール引き抜き能を検討すること。

3. 研究の方法

[低HDLコレステロール血症の遺伝子解析]

著明な低HDLコレステロール血症患者2例と家系内正常者2例、および非血縁正常者4例を対象とする。HaloPlex™ターゲットエンリッチメントシステムを用い網羅的遺伝子解析を行う。

[分子XのHDLコレステロール引き抜き能の検討]

Lipofectamine2000を用い「分子X」cDNAをHEK293細胞へ導入する。遺伝子発現を確認の後、細胞を2μCi/mLの[3H]コレステロールで24時間ラベルする。0.1%BSAを含む培養液で平衡状態とし、アポA-Iを添加し24時間後の培養液、細胞抽出液の放射活性を比較する。

4. 研究成果

[低HDLコレステロール血症の遺伝子解析]

低HDLコレステロール血症の症例1(28歳、女性、HDLコレステロール2mg/dL)にABCA1遺伝子のコンパウンドヘテロ変異(c.6230C>A/c.6137G>A)が見出された。症例2(35歳、女性、HDLコレステロール値6mg/dL)にも同様にABCA1遺伝子コンパウンドヘテロ接合体(c.2842G>A/c.1130C>T)が見出された。極端な臨床像を呈する特に潜性遺伝性疾患の遺伝子診断に、全エクソームシーケンス法は有益であることが示された。

[分子Xのコレステロール引き抜き能に関する検討]

実験条件を変更した複数回の検討にも関わらず、「分子X」遺伝子導入細胞のコレステロール引き抜き能はコントロールと比較し有意差を認めなかった。著明な高HDLコレステロール血症が「分子X」のコレステロール引き抜き能亢進によらない可能性が示された。本研究はin vitroの検討であり、生体内の状況を必ずしも反映していない可能性がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計112件)

1. Okada H, Tada H (13人中 番目), Kawashiri M (同 番目), et al. Function and immunogenicity of gene-corrected iPSC-derived hepatocyte-like cells in restoring low density lipoprotein uptake in homozygous familial hypercholesterolemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):4695. 査読有 doi: 10.1038/s41598-019-41056-w.
2. Tada H (13人中 番目), Nohara A (同 番目), Kawashiri M (同 番目), et al. Clinical whole exome sequencing in severe hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta.* 2019;488:31-39. 査読有 doi: 10.1016/j.cca.2018.10.041.
3. Nomura A, Tada H (7人中 番目), Nomura A (同 番目), Kawashiri M (同 番目), et al. Impact of genetic testing on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia (GenTLe-FH): a randomised waiting list controlled open-label study protocol. *BMJ Open.* 2018;8(12):e023636. 査読有 doi: 10.1136/bmjopen-2018-023636.
4. Tada H (3人中 番目), Nohara A (同 番目), Kawashiri M (同 番目) Serum Triglycerides and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from clinical and genetic studies. *Nutrients.* 2018;10(11). pii: E1789. 査読有 doi: 10.3390/nu10111789.
5. Tada H (7人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery

- disease. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1436-1444. 査読有 doi: 10.1016/j.jacl.2018.08.006.
6. Tada H(7 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), et al. Serum triglycerides predict first cardiovascular events in diabetic patients with hypercholesterolemia and retinopathy. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(17):1852-1860. 査読有 doi: 10.1177/2047487318796989.
 7. Kawashiri M(4 人中 番目), Tada H(同 番目), et al. Mendelian randomization: Its impact on cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2018;72(4):307-313. 査読有 doi: 10.1016/j.jjcc.2018.04.007.
 8. Tada H(8 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), Nohara A(同 番目), et al. Remnant-like particles and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta*. 2018;482:120-123. 査読有 doi: 10.1016/j.cca.2018.04.007.
 9. Kawashiri M(3 人中 番目), Tada H(同 番目), et al. Unsolved antiatherogenic mechanism of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Circ J*. 2018;82(2):332-333. 査読有 doi: 10.1253/circj.CJ-17-1252.
 10. Okada H, Tada H(10 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), Nohara A(同 番目), et al. Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(7):634-642. 査読有 doi: 10.5551/jat.42705.
 11. Tada H(6 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), Nohara A(同 番目), et al. Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):397-402.e2. 査読有 doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.002.
 12. Tada H(10 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), Nohara A(同 番目), et al. Assessments of carotid artery plaque burden in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2017;120(11):1955-1960. 査読有 doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.012.
 13. Kawashiri M(12 人中 番目), Nohara A(同 番目), Tada H(同 番目), et al. Impact of evolocumab treatment on low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemic patients withdrawing from regular apheresis. *Atherosclerosis*. 2017;265:225-230. 査読有 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.011.
 14. Nomura A, Tada H(65 人中^④番目), Kawashiri M(同^④番目), et al. Protein-truncating variants at the cholesteryl ester transfer protein gene and risk for coronary heart disease. *Circ Res*. 2017;121(1):81-88. 査読有 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311145.
 15. Farnier M, Kawashiri M(6 人中 番目), et al. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia diagnosis and treatment. *Atheroscler Suppl*. 2017;26:25-35. 査読有 doi: 10.1016/S1567-5688(17)30022-3.
 16. Tada H(6 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), Nohara A(同 番目), et al. Impact of clinical signs and genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia on the prevalence of coronary artery disease in patients with severe hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2017;38(20):1573-1579. 査読有 doi: 10.1093/eurheartj/ehx004.
 17. Tada H(3 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), et al. Comprehensive genotyping in dyslipidemia: mendelian dyslipidemias caused by rare variants and Mendelian randomization studies using common variants. *J Hum Genet*. 2017;62(4):453-458. 査読有 doi: 10.1038/jhg.2016.159.
 18. Kawashiri M(21 人中 番目), Tada H(同 番目), et al. Impact of combined lipid lowering and blood pressure control on coronary plaque: myocardial ischemia treated by percutaneous coronary intervention and plaque regression by lipid lowering and blood pressure controlling assessed by intravascular ultrasonography (MILLION) study. *Heart Vessels*. 2017;32(5):539-548. 査読有 doi: 10.1007/s00380-016-0910-2.
 19. Tada H(8 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of patients with extremely low high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1311-1317. 査読有 doi: 10.1016/j.jacl.2016.08.005.
 20. Kawashiri M(3 人中 番目), Tada H(同 番目), et al. Significance of genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(5):554-6. 査読有 doi: 10.5551/jat.ED038.
 21. Tada H(10 人中 番目), Kawashiri M(同 番目), Nohara A(同 番目), et al. A de novo mutation of the LDL receptor gene as the cause of familial hypercholesterolemia identified using whole exome sequencing. *Clin Chim Acta*.

- 2016;453:194-6. 査読有 doi: 10.1016/j.cca.2015.12.028.
22. Tada H (10 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Gain-of-function mutations. *Circ J*. 2016;80(2):512-8. 査読有 doi: 10.1253/circj.CJ-15-0999.
 23. Tada H (5 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), et al. Common and rare variant association study for plasma lipids and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(3):241-56. 査読有 doi: 10.5551/jat.31393.
 24. Hopkins PN, Kawashiri M (42 人中 番目), Nohara A (同 番目), Tada H (同 番目), et al. Characterization of autosomal dominant hypercholesterolemia caused by PCSK9 gain of function mutations and its specific treatment with alirocumab, a PCSK9 monoclonal antibody. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):823-31. 査読有 doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001129.
 25. Tada H (15 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Clinical characteristics of Japanese patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2015;9(4):519-24. 査読有 doi: 10.1016/j.jacl.2015.05.004.
 26. Tada H (14 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目) et al. Whole exome sequencing combined with integrated variant annotation prediction identifies asymptomatic Tangier disease with compound heterozygous mutations in ABCA1 gene. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):324-9. 査読有 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.
 27. Kawashiri M (19 人中 番目), Tada H (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Extreme contrast of postprandial remnant-like particles formed in abetalipoproteinemia and homozygous familial hypobetalipoproteinemia. *JIMD Rep*. 2015;22:85-94. 査読有 doi: 10.1007/8904_2015_415.
 28. Kawashiri M (9 人中 番目), et al. Impact of enhanced production of endogenous heme oxygenase-1 by pitavastatin on survival and functional activities of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015 Jun;65(6):601-6. 査読有 doi:10.1097/FJC.000000000000231.
 29. Stitzel NO, Tada H (40 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Exome sequencing in suspected monogenic dyslipidemias. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(2):343-50. 査読有 doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.000776.

[学会発表](計 257 件)

1. Kawashiri M. Familial hypercholesterolemia. 23rd Annual Scientific Meeting of the Internal Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. May. 26-27, 2018, Kyoto, (Japan)
2. Tada H (6 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Post-prandial remnant lipoprotein metabolism in sitosterolemia. European Society of Cardiology congress 2018, Aug. 25-29, 2018, Munich (Germany)
3. Tada H (6 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Remnant-like particles and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. European Society of Cardiology congress 2018, Aug. 25-29, 2018. Munich (Germany)
4. Tada H (6 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Beneficial effect of ezetimibe-atorvastatin combination therapy in patients with a mutation in ABCG5 or ABCG8 gene. The 91st American Heart Association 2018 Scientific Sessions Nov.10-12, 2018, Chicago (USA)
5. Tada H (6 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Post-prandial remnant lipoprotein metabolism in sitosterolemia. The 91st American Heart Association 2018 Scientific Sessions Nov.10-12, 2018. Chicago (USA)
6. 川尻剛照 PCSK9 を標的にした新たな冠動脈疾患治療薬の誕生：疫学研究からの新薬開発 日本慢性疾患重症化予防学会 第 4 回年次学術集会 Feb.17-18, 2018(西宮)
7. 川尻剛照 重症家族性高コレステロール血症の治療選択における Lp(a)の意義 第 50 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 Jul.12-13, 2018 (大阪)
8. Kawashiri M (7 人中 番目), Nohara A (同 番目), Tada H (同 番目), et al. Impact of evolocumab, a PCSK9 inhibitor, withdrawing from regular LDL apheresis therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. European Society of Cardiology 2017 Aug.26-30,2017. Barcelona (Spain)
9. Nohara A (10 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Tada H (同 番目), et al. Common functional variant LIPA T16P affects HDL composition among patients

- with heterozygous familial hypercholesterolemia. 85th European Atherosclerosis Society Congress Apr.23-26,2017. Prague (Czech Republic)
10. Nohara A (10 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Tada H (同 番目), et al. Elevated apolipoprotein C3 correlate with malignant HDL-lipid composition associated with coronary artery disease, but higher apoC3/C2 ratio correlate better lipid profiles. European Society of Cardiology 2017 Aug.26-30,2017. Barcelona (Spain)
 11. Tada H (4 人中 番目), Kawashiri M (4 人中 番目), et al. Associations between questionnaires relating to lifestyle habits and atherosclerotic cardiovascular disease in Japanese specific health checkups. European Society of Cardiology 2017 Aug.26-30,2017. Barcelona (Spain)
 12. Tada H (6 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Assessments of carotid plaque burden in patients with familial hypercholesterolemia. European Society of Cardiology 2017 Aug.26-30,2017. Barcelona (Spain)
 13. Tada H (10 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Comprehensive genotyping and phenotyping in patients with severe hypercholesterolemia. European Society of Cardiology 2017 Aug.26-30,2017. Barcelona (Spain)
 14. Tada H (10 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol and coronary artery disease. American Heart Association Scientific Sessions 2017, Nov.11-15,2017. Anaheim (USA)
 15. 川尻剛照 家族性高コレステロール血症の心血管合併症と新しい治療 日本総合健診医学会第 45 回大会 Jan.27,2017 (舞浜)
 16. Kawashiri M, et al. Impact of evolocumab, a PCSK9 inhibitor, withdrawing from regular LDL-apheresis therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. 第 81 回日本循環器学会総会学術集会 Mar.17-19,2017 (金沢)
 17. Kawashiri M. Genetic background & pathophysiology of familial hypercholesterolemia. 第 81 回日本循環器学会総会学術集会 Mar.17-19,2017 (金沢)
 18. Kawashiri M. Pathophysiological condition needed strict lipid control. 第 81 回日本循環器学会総会学術集会 Mar.17-19,2017 (金沢)
 19. 川尻剛照 冠動脈、脳血管疾患予防におけるコレステロール低下療法の意義 第 4 回日本心血管脳卒中学会学術集会 Jun.2,2017 (福岡)
 20. 川尻剛照 (5 人中 番目), 多田隼人 (同 番目), 野原淳 (同 番目) ほか 家族性高コレステロール血症の診断 第 49 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 Jul,6-7,2017 (広島)
 21. 川尻剛照 PCSK9 阻害剤による超積極的 LDL コレステロール低下療法の意義 第 49 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 Jul,6-7,2017 (広島)
 22. Kawashiri M. Who has extreme high cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia? 10th Asian-Pacific Society of Atherosclerosis & Vascular Diseases Jul.14-16,2016, Tokyo (Japan)
 23. Nohara A (12 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Tada H (同 番目), et al. Clinical characteristics of double heterozygotes with PCSK9 gain-of-function mutations and LDLR mutations. American Heart Association Scientific Sessions 2016,Nov. 12-16,2016. New Orleans (USA)
 24. Nohara A (10 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Tada H (同 番目), et al. Sortilin levels correlated with renal function and reduced by strong statins with increased PCSK9 in primary dyslipidemia. American Heart Association Scientific Sessions 2016,Nov.12-16,2016. New Orleans (USA)
 25. Nohara A (10 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Tada H (同 番目), et al. Clinical characteristics of common PCSK9 gain-of-function E32K variant with higher TG elevation, and double heterozygotes with common PCSK9 variants and LDLR mutations. 84th European Atherosclerosis Society Congress 2016,May.29-Jun.1,2016. Innsbruck (Austria)
 26. Tada H (8 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Whole exome sequencing in primary severe hypertriglyceridemia. The 65th ACC Annual Scientific Meeting. Apr. 2-4. 2016. Chicago (USA)
 27. Tada H (7 人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia with PCSK9 gain-of-function mutations. The 65th ACC Annual Scientific Meeting. Apr. 2-4. 2016. Chicago

(USA)

28. Tada H (6人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Clinical impact of heterozygous carrier of ABCG5 gene on asymptomatic normolipidemic patients: Evidence from familial gene analysis. European Society of Cardiology Congress 2016 Aug.27-31,2016. Rome (Italy)
29. Tada H (6人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Whole exome sequencing in primary severe hypertriglyceridemia. European Society of Cardiology Congress 2016 Aug.27-31,2016. Rome (Italy)
30. Tada H (6人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of patients with extremely low high-density lipoprotein cholesterol. European Society of Cardiology Congress 2016 Aug.27-31,2016. Rome (Italy)
31. Tada H (6人中 番目), Kawashiri M (同 番目), Nohara A (同 番目), et al. Whole exome sequencing in subjects with Mendelian form of primary severe hypertriglyceridemia. The 89th American Heart Association 2016 Scientific Sessions Nov.12-16,2016. New Orleans (USA)
32. Kawashiri M (2人中 番目), et al. Myocardial ischemia treated with PCI and plaque regression by lipid lowering & blood pressure controlling assessed by intravascular ultrasonography. The Society for Cardiovascular Angiography and Intervention 2015, May. 6-9,2015. San Diego (USA)
33. Kawashiri M. Vascular complications in Japanese FH patients. The Satellite Symposium of the ISA 2015 in Tokyo, May.21,2015. Tokyo (Japan)

〔図書〕(計 11 件)

1. 川尻剛照ほか 脂質異常症の治療薬 循環器内科専門医「虚血性心疾患」 300-305 中山書店 東京 2018
2. 川尻剛照ほか 安定狭心症 循環器疾患最新の治療 2018-2019 83-86 南江堂 東京 2018

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 該当なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：野原 淳

ローマ字氏名：Nohara Atsushi

所属研究機関名：金沢大学

部局名：保健管理センター

職名：助教

研究者番号(8桁)：50313648

研究分担者氏名：多田 隼人

ローマ字氏名：Tada Hayato

所属研究機関名：金沢大学

部局名：附属病院

職名：助教

研究者番号(8桁)：90623653

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。