

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10116

研究課題名(和文)皮膚マイクロバイオームの変動とアトピー性皮膚炎との関連性の解明

研究課題名(英文)Relationship between the variation of skin microbiome and atopic dermatitis

研究代表者

藤枝 幹也 (FUJIEDA, Mikiya)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：60209020

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)：ポリオーマウイルスは、皮膚ウイルス叢を構成するウイルスである。アトピー性皮膚炎患児皮膚におけるメルケル細胞ポリオーマウイルス、ヒトポリオーマウイルス6型およびヒトポリオーマウイルス6型のウイルス量を解析した。皮膚スワブを採取し、健常児皮膚を対照にアトピー性皮膚炎患児皮膚におけるウイルスコピー数を測定した。

健常児皮膚のウイルス量に比べて、アトピー性皮膚炎患児皮膚の皮疹部と非皮疹部ともにこれらポリオーマウイルスの量に有意差は認められなかった。この結果は、成人発症アトピー性皮膚炎における解析結果とは異なるものであり、成人と小児のアトピー性皮膚炎の間ではポリオーマウイルス量に差異があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人体のさまざまな部位にはマイクロバイオーム(微生物叢)があり、疾患との関わりが注目されている。微生物叢は皮膚にも存在するが、皮膚マイクロバイオームの変化がどのような疾患に、どのように関与しているのかはいまだ不明な点が多い。これまでの研究では細菌叢に主眼が置かれることが多く、ウイルス叢と皮膚疾患の関係については明らかにされていなかった。

本研究により、成人と小児のアトピー性皮膚炎の間では皮膚常在ウイルスの量的バランスに差異があることが初めて示され、不足している本邦の皮膚マイクロバイオームデータの充足に貢献できたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Human skin microbiome has been suggested to have an association with various skin diseases. However, most studies have focused on bacterial communities and little is known about possible association between resident skin viruses and cutaneous disorders such as atopic dermatitis (AD). We investigated the infection levels of skin polyomaviruses including Merkel cell polyomavirus (MCPyV), human polyomavirus 6 (HPyV6) and HPyV7, using skin swabs collected from lesional and nonlesional skins of children with AD, and from healthy control children.

This age-matched case-control study provides the first analyses of the loads of polyomaviruses in association with AD in children. There were no significant differences in viral loads of these polyomaviruses. By contrast, in the skins of patients with AD in adults, the HPyV6 load was significantly higher and the MCPyV load was significantly lower. These results suggest that status of polyomaviruses differs between ADs in children and adults.

研究分野：小児科学、ウイルス学

キーワード：アトピー性皮膚炎 ウイルス 微生物

1. 研究開始当初の背景

人体には多くの微生物が感染・共生しており、様々な部位で微生物叢(マイクロバイーム)を形成している。近年ではメタゲノム解析やメタボローム解析の進展により様々な疾患と微生物叢との相関が見出され、その変動が健康に深く関与していることが明らかとなってきた。

腸内細菌叢は、そのバランスが免疫系・代謝系・神経系の破綻と密接に関係しているとして注目を集めており、細菌叢に注目した新たな治療法の開発が進められている。また、アトピー性皮膚炎患者では、炎症部において黄色ブドウ球菌が増加しているとの報告があり、病態との関係が注目されている。しかしながら、これまでの研究では細菌叢に主眼が置かれることが多く、ウイルス叢については不明な点が多い。ウイルスも微生物叢を構成する種であり、常に外部環境にさらされる皮膚では、腸内よりも相対的に多量なウイルスが存在することが報告されている。このことから、皮膚においてウイルス叢は様々な重要な役割を果たしていると考えられ、その構成変動は皮膚疾患と関与している可能性があると考えられ、指摘されていた。

ポリオーマウイルス属は、皮膚に生息する主なウイルスの一つであり、その名のとおり、時に宿主にがんを惹き起こす腫瘍原性が特徴として知られる。特に2008年に発見されたメルケル細胞ポリオーマウイルス(MCPyV)は、その「変異型」が皮膚癌の一種であるメルケル細胞癌を惹起する「腫瘍ウイルス」である。その一方で、「野生型」は健常者の皮膚にも常在している。同属のヒトポリオーマウイルス6型(HPyV6)、ヒトポリオーマウイルス7型(HPyV7)は、皮膚掻痒性角化症との関連が示唆されている。同時に、HPyV6は皮膚上皮細胞の増殖に関与することも報告され、ポリオーマウイルスは炎症と腫瘍の両面から注目を集めている。

2. 研究の目的

以上の背景から、皮膚ウイルス叢を構成するポリオーマウイルス群の変動とアトピー性皮膚炎との関連性を探究することを目的にした。

本研究では小児期発症のアトピー性皮膚炎において、皮疹部と非皮疹部の双方でのウイルス感染頻度やウイルス量に差があるのかを詳細に解析する。小児期発症のアトピー性皮膚炎と成人発症のアトピー性皮膚炎との間で、これらの解析結果に差異があるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

14症例のアトピー性皮膚炎患児(年齢1歳~10歳、中央値4.5歳、平均年齢4.2歳、計14症例)の皮膚を解析した。皮疹部(患部)と非皮疹部(正常部)から皮膚スワブを採取し、そこに含まれるウイルス量を測定する。年齢をマッチさせた対照健常児(年齢1歳~11歳、中央値4歳、平均年齢4.3歳、計19症例)からも同様にサンプルを採取する。PBSに浸した清潔綿棒で対象部位の皮膚を擦過し、皮膚スワブを採取する(右図)。皮膚スワブよりDNAを抽出し、我々が独自に構築した定量的リアルタイムPCR法でMCPyV、HPyV6、HPyV7量(コピー/ng DNA)を調べた。

加えて、成人アトピー性皮膚炎患者21症例(年齢16歳~57歳、中央値35歳)の皮疹部と非皮疹部におけるこれらポリオーマウイルスの量も調べた。

4. 研究成果

健常児皮膚(対照群)と比較して、小児期発症のアトピー性皮膚炎における各種ポリオーマウイルス量は以下のとおりである。いずれのウイルスにおいても有意差は認められなかった。

(1) MCPyV :

対照群 対 皮疹部 : $P = 0.204$; 対照群 対 非皮疹部 : $P = 0.261$;
皮疹部 対 非皮疹部 : $P = 0.813$

(2) HPyV6 :

対照群 対 皮疹部 : $P = 1$; 対照群 対 非皮疹部 : $P = 0.335$;
皮疹部 対 非皮疹部 : $P = 0.529$

(3) HPyV7 :

対照群 対 皮疹部 : $P = 0.93$; 対照群 対 非皮疹部 : $P = 0.874$;
皮疹部 対 非皮疹部 : $P = 0.432$

一方で、成人アトピー性皮膚炎では、HPyV7量はいずれの場合も差が認められなかったが、HPyV6量は健常者と比べて患者の皮疹部・非病変部で有意に多く(図2)、MCPyV量は有意に少ないことが示された(Journal of Infectious Diseases 219: 1564-1573, 2019)。ウイルス量の変動は皮疹部だけではなく、病変の認められない皮膚でも観察されたことから、これら患者では全身レベルでの皮膚ウイルス感染の変化が示唆された。

以上の結果は、小児期発症のアトピー性皮膚炎と成人発症のアトピー性皮膚炎との間では、皮膚ウイルスである MCPyV、HPyV6、HPyV7 の感染実態に差異があることが判明した。成人アトピー性皮膚炎でのこれらウイルス変動が疾患の原因なのか炎症の結果なのかは明らかにできなかったが、皮膚ウイルスの観点から、小児期発症のアトピー性皮膚炎と成人発症のアトピー性皮膚炎は異なる疾患概念であることが示唆された。

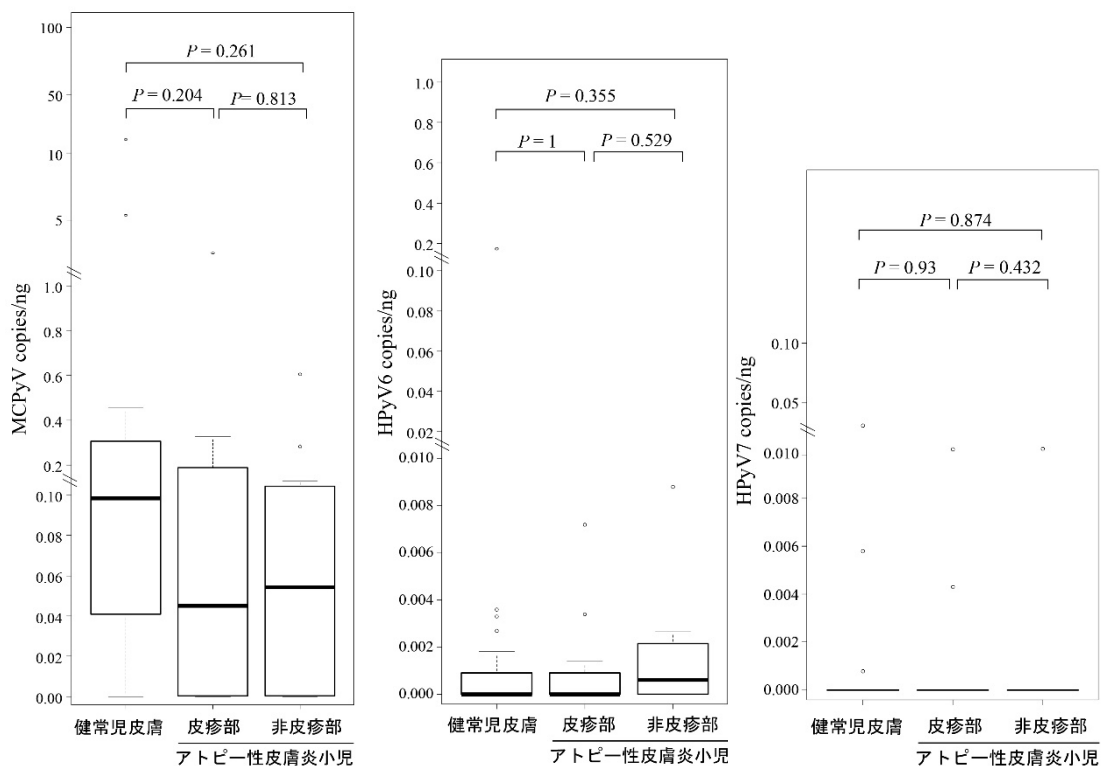


図 1 小児期発症アトピー性皮膚炎患児皮膚でのヒトポリオーマウイルスの感染量
MCPyV、HPyV6、HPyV7 量は、健康児皮膚とアトピー性皮膚炎患児皮膚との間で有意な差は認められなかった。

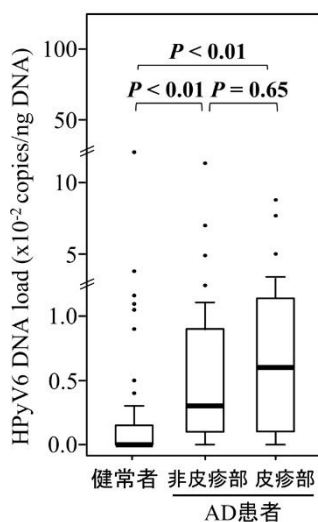


図 2 成人アトピー性皮膚炎患者皮膚における HPyV6 量の比較解析

健康者皮膚と比べて、成人アトピー性皮膚炎 (AD) 患者皮膚では皮疹部、非皮疹部ともに HPyV6 量は有意に増加していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tamaki W, Tsuda E, Hashimoto S, Toyomasa T, Fujieda M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Magnetocardiographic recognition of abnormal depolarization and repolarization in patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 1571-1579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-019-01409-x	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 Mitsuda N, Eitoku M, Maeda N, Fujieda M, Suganuma N.	4. 巻 29
2. 論文標題 Severity of Nausea and Vomiting in Singleton and Twin Pregnancies in Relation to Fetal Sex: The Japan Environment and Children's Study (JECS).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Epidemiol	6. 最初と最後の頁 340-346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20180059.	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 Shibata Y, Serada S, Fujimoto M, Oishi T, Ohko K, Fujieda M, Naka T, Sano S.	4. 巻 181
2. 論文標題 Myosin heavy chain, a novel allergen for fish allergy in patients with atopic dermatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 1322-1324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18226	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 Mitsuda N, Hosokawa T, Eitoku M, Fujieda M, Suganuma N; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group.	4. 巻 41
2. 論文標題 Breastfeeding and risk of febrile seizures in infants: The Japan Environment and Children's Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 839-847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.07.001	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 Baba N, Wang F, Iizuka M, Shen Y, Yamashita T, Takaishi K, Tsuru E, Matsushima S, Miyamura M, Fujieda M, Tsuda M, Sagara Y, Maeda N.	4. 巻 14
2. 論文標題 Induction of regional chemokine expression in response to human umbilical cord blood cell infusion in the neonatal mouse ischemia-reperfusion brain injury model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0221111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221111	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 Muchanga SMJ, Eitoku M, Mbelambela EP, Ninomiya H, Iiyama T, Komori K, Yasumitsu-Lovell K, Mitsuda N, Tozin RR, Maeda N, Fujieda M, Suganuma N; Japan Environment and Children's Study Group.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Association between nausea and vomiting of pregnancy and postpartum depression: the Japan Environment and Children's Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Psychosom Obstet Gynaecol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/0167482X.2020.1734792	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 Hashida Y, Higuchi T, Nakajima K, Ujihara T, Murakami I, Fujieda M, Sano S, Daibata M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Human Polyomavirus 6 with the Asian-Japanese Genotype in Cases of Kimura Disease and Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.12.027	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 Kubota Wataru, Honda Masataka, Okada Hirokazu, Hattori Motoshi, Iwano Masayuki, Akioka Yuko, Ashida Akira, Kawasaki Yukihiko, Kiyomoto Hideyasu, Sako Mayumi, Terada Yoshio, Hirano Daishi, Fujieda Mikiya, et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 743 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1589-8	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 Mitsuda Naomi, Eitoku Masamitsu, Yamasaki Keiko, Sakaguchi Masahiko, Yasumitsu-Lovell Kahoko, Maeda Nagamasa, Fujieda Mikiya, Suganuma Narufumi, Japan Environment & Children's Study (JECS) Group	4. 巻 18
2. 論文標題 Nausea and vomiting during pregnancy associated with lower incidence of preterm births: the Japan Environment and Children's Study (JECS)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	6. 最初と最後の頁 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-018-1911-1	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 Suga Shigeru, Ishiwada Naruhiko, Sasaki Yuko, Akeda Hideki, Nishi Junichiro, Okada Kenji, Fujieda Mikiya, Oda Megumi, Asada Kazutoyo, Nakano Takashi, Saitoh Akihiko, Hosoya Mitsuaki, Togashi Takehiro, Matsuoka Mayumi, Kimura Kouji, Shibayama Keigo	4. 巻 36
2. 論文標題 A nationwide population-based surveillance of invasive Haemophilus influenzae diseases in children after the introduction of the Haemophilus influenzae type b vaccine in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 5678 ~ 5684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2018.08.029	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 Takahashi Ippei, Ishihara Masayuki, Oishi Taku, Yamamoto Masaki, Narita Mitsuo, Fujieda Mikiya	4. 巻 25
2. 論文標題 Common carotid arteritis and polymyalgia with Mycoplasma pneumoniae infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 281 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.09.001	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 Kikuchi Hiroaki, Higuchi Tomonori, Hashida Yumiko, Taniguchi Ayuko, Kamioka Mikio, Taguchi Takahiro, Yokoyama Akihito, Murakami Ichiro, Fujieda Mikiya, Daibata Masanori	4. 巻 9
2. 論文標題 Generation and characteristics of a novel “double-hit” high grade B-cell lymphoma cell line DH-My6 with <i>MYC</i>/<i>IGH</i> and <i>BCL6</i>/<i>IGH</i> gene arrangements and potential molecular targeted therapies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 33482 ~ 33499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26060	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 Fujieda Mikiya, Tsuruga Kazushi, Sato Tetsuya, Kikuchi Hiroaki, Tamaki Wataru, Ishihara Masayuki, Yamamoto Masaki, Oishi Taku, Tanaka Hiroshi, Daibata Masanori	4. 巻 27
2. 論文標題 Monitoring of Epstein-Barr virus load and killer T cells in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate or tocilizumab	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 66 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2016.1177247	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 Nagai Takuhito, Uemura Osamu, Kaneda Hisashi, Ushijima Katsumi, Ohta Kazuhide, Gotoh Yoshimitsu, Satomura Kenichi, Shimizu Masaki, Fujieda Mikiya, Morooka Masashi, Yamada Takuji, Yamada Masayoshi, Wada Naohiro, Hashimoto Yukiya	4. 巻 21
2. 論文標題 The true distribution volume and bioavailability of mizoribine in children with chronic kidney disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 884 ~ 888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-016-1353-x	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 Motomura Kenichiro, Okada Naoko, Morita Hideaki, Hara Mariko, Tamari Masato, Orimo Keisuke, Matsuda Go, Imadome Ken-ichi, Matsuda Akio, Nagamatsu Takeshi, Fujieda Mikiya, Sago Haruhiko, Saito Hirohisa, Matsumoto Kenji	4. 巻 12
2. 論文標題 A Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) inhibitor, Y-27632, enhances adhesion, viability and differentiation of human term placenta-derived trophoblasts in vitro	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0177994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177994	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 Muchanga Sifa Marie Joelle, Yasumitsu-Lovell Kahoko, Eitoku Masamitsu, Mbelambela Etongola Papy, Ninomiya Hitoshi, Komori Kaori, Tozin Rahma, Maeda Nagamasa, Fujieda Mikiya, Suganuma Narufumi	4. 巻 217
2. 論文標題 Preconception gynecological risk factors of postpartum depression among Japanese women: The Japan Environment and Children's Study (JECS)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 34 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2017.03.049	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 Motomura Kenichiro, Ganchimeg Togoobaatar, Nagata Chie, Ota Erika, Vogel Joshua P., Betran Ana Pilar, Torloni Maria Regina, Jayaratne Kapila, Jwa Seung Chik, Mittal Suneeta, Dy Recidoro Zenaida, Matsumoto Kenji, Fujieda Mikiya, Nafiou Idi, Yunis Khalid, Qureshi Zahida, Souza Joao Paulo, Mori Rintaro	4. 巻 7
2. 論文標題 Incidence and outcomes of uterine rupture among women with prior caesarean section: WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 44093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep44093	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 Terauchi Yoshihiko, Sano Kaori, Ainai Akira, Saito Shinji, Taga Yuki, Ogawa-Goto Kiyoko, Tamura Shin-ichi, Odagiri Takato, Tashiro Masato, Fujieda Mikiya, Suzuki Tadaki, Hasegawa Hideki	4. 巻 14
2. 論文標題 IgA polymerization contributes to efficient virus neutralization on human upper respiratory mucosa after intranasal inactivated influenza vaccine administration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Vaccines & Immunotherapeutics	6. 最初と最後の頁 1351-1361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21645515.2018.1438791	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6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 野村真也, 齊藤志穂, 寺内芳彦, 菊地広朗, 石原正行, 佐々木剛, 久川浩章, 長尾明日香, 伊藤広明, 青井二郎, 弘瀬かほり, 小森正博, 小林泰輔, 兵藤政光, 藤枝 幹也
2. 発表標題 RSウイルス入院患者における中耳炎合併症例の検討
3. 学会等名 第51回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉城渉, 山本雅樹, 藤枝幹也
2. 発表標題 川崎病罹患時に発症したウイルス感染症の検討. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑名駿介, 玉城渉, 濱田朋弥, 濱本諒, 北村祐介, 石原正行, 久川浩章, 山口結花, 前田明彦, 藤枝幹也
2. 発表標題 大きな孤立性の肝膿瘍を呈した猫ひっかき病の1例
3. 学会等名 第51回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡文弥, 萩野紘平, 濱本 諒, 菊地広朗, 玉城 渉, 石原正行, 山本雅樹, 大石 拓, 堂野純孝, 久川浩章, 藤枝幹也.
2. 発表標題 療育上問題のあったアトピー性皮膚炎の1 歳男児2 症例の比較検討.
3. 学会等名 第30回四国小児アレルギー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤枝幹也
2. 発表標題 小児腎移植とEBウイルス(EBV) EBV動態と移植後リンパ増殖症(PTLD)を中心に .
3. 学会等名 第40回日本小児腎不全学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagao Y, Ishihara M, Fujieda M.
2. 発表標題 Acetaminophen induced acute tubulointerstitial nephritis in a 12-year-old boy.
3. 学会等名 The 15th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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	橋田 裕美子 (HASHIDA Yumiko) (00767999)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教 (16401)	
研究 分担者	大畑 雅典 (DAIBATA Masanori) (50263976)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授 (16401)	