

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10768

研究課題名(和文) 免疫応答解析に基づく急性大動脈解離後の大動脈破裂の発症機序の解明

研究課題名(英文) Investigation on the mechanisms of ruptured acute aortic dissection based on immune response analyses

研究代表者

田中 正史 (TANAKA, Masashi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：80382927

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)：大動脈解離発症後の大動脈破裂の誘因となりうる炎症反応に関する研究を行った。急性A型大動脈解離466例を対象とした研究では、解離が遠位側に進展するほど白血球数は増加し、腸骨動脈進展と白血球数 $>11,000/\mu\text{L}$ の関連性を確かめた($p=0.006$)。大動脈破裂例($n=3$)と非破裂例($n=5$)の大動脈内中膜の網羅的遺伝子発現解析では、好中球浸潤に関連するGSTT1・MMP10を含む534遺伝子(1.3%)が破裂群で発現増強し、gene ontology解析でもleukocyte migrationやinnate immune responseなどの疾患経路が破裂群で発現増強していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性大動脈解離は、成人突然死の代表的疾患であり、急性期に出現する大動脈破裂が予後に大きな影響を及ぼす。ヒト症例を対象とした急性の炎症反応や大動脈破裂に関する研究は少なく、炎症反応の指標である末梢血白血球数増多に関しても背景因子の報告がなかった。

今回実施した研究により、解剖学的には大動脈解離の遠位側への進展が末梢血白血球増多と関連することが明らかになった。また、急性A型大動脈解離症例の大動脈組織を使用した網羅的遺伝子発現解析研究では、急性期炎症反応経路の発現増強が確認された。今後本研究を更に推進し、大動脈破裂の早期診断や早期治療実施につながるバイオマーカー開発を目指す。

研究成果の概要(英文)：In 466 patients with acute type A aortic dissection (ATAAD) treated surgically within 48 hours of symptom onset, patients' white blood cell (WBC) count differed significantly in relation to the extent of dissection. With $11,000/\mu\text{L}$ used as the cut-off value for WBC count elevation, multivariable analysis showed current smoking ($p<0.001$, OR:2.79), dissection extending to the iliac artery ($p=0.006$, OR:1.79), and age ($p=0.007$, OR:0.98) to be factors related to the elevated WBC count.

Total RNA was isolated from the intima-media layer of dissected ascending aorta obtained intraoperatively from ATAAD patients with unruptured aneurysm ($n=5$) and with ruptured aneurysm ($n=3$). Gene expression profiling was performed with mRNA microarrays. Microarray analysis revealed that 816 genes (2.0% of 42,545 probes) were differentially expressed in the rupture group. The top 14 related pathways included inflammatory response, leukocyte migration, leukocyte chemotaxis, and innate immune response.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：急性大動脈解離 大動脈破裂 好中球

1. 研究開始当初の背景

急性大動脈解離は重篤な循環器緊急疾患であり、突然死の原因疾患としては、急性大動脈解離・大動脈瘤破裂は、心筋梗塞に次いで多い。本疾患の治療成績は、術前状態に大きく影響を受け、急性 A 型大動脈解離の場合、死亡原因の 70%以上が大動脈破裂に基づく心タンポナーデと報告されている。急性 A 型大動脈解離の手術成績は近年向上し、不可逆的な臓器障害や循環不全が進行する前に手術治療を実施できれば、救命できる可能性は高い。このため、治療成績の更なる向上のためには、大動脈破裂の機序の解明が重要である。

近年のマウスモデル研究から、好中球を中心とする炎症反応が、大動脈壁内の組織破壊をもたらし、破裂が誘発される可能性が示された (*Circulation* 2012;126:3070)。また、疾患発症早期の末梢血好中球 / リンパ球比率が、急性期死亡率に相関するとも報告されている (*Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:965)。当研究グループで 2000 年以降、緊急手術を施行した DeBakey I 型急性 A 型大動脈解離 471 症例の検討でも、血性心嚢水貯留症例は、漿液性心嚢水を認めた症例に比べ、入院時末梢白血球数は有意に増加していた (図 1)。

これらの報告は、大動脈解離発症後の大動脈破裂と大動脈壁組織の炎症反応の関連性を示唆する。しかしながら、大動脈解離に伴う炎症反応の臨床像や予後に及ぼす影響は十分に解明されていない。特に急性 A 型大動脈解離は循環不全や臓器灌流障害など多彩な臨床像を呈し、手術前に全身の急性期炎症反応を呈することが知られているが、これまで炎症反応の指標である末梢白血球数増多に関して原因調査を行った報告はなかった。

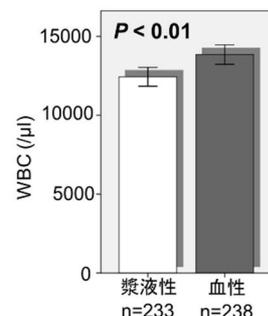


図 1: 急性 A 型大動脈解離症入院時血液データ。血性心嚢水群は白血球増多を呈する。

2. 研究の目的

大動脈解離における大動脈破裂の機序の解明を目指す本研究では、破裂の誘因となりうる大動脈解離の急性期炎症反応に焦点を当てた研究を行なった。即ち、急性 A 型大動脈解離手術症例を対象として、末梢白血球増多が発生する機序を解明するとともに、大動脈破裂と非破裂症例における大動脈壁の炎症関連分子の発現の相違を、DNA マイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析で評価した。

3. 研究の方法

以下の研究は、日本大学 (RK-19096-1) / 自治医科大学 (承認番号: 17-78・S19-043) の研究倫理委員会の承認の元、施行した。

(1) 日本大学医学部附属板橋病院 (研究期間: 2014 年 ~ 2018 年) もしくは自治医科大学附属さいたま医療センター (研究期間: 2008 年 ~ 2018 年) において、急性 A 型大動脈解離の診断で疾患発症後 48 時間以内に緊急手術を施行した 466 症例を対象とした。尚、発症 48 時間以降に手術を施行した 34 症例は研究対象から除外した。

まず、研究対象である 466 症例の入院時末梢白血球数と 偽腔状態 (偽腔開存・部分血栓閉塞・完全血栓閉塞) 及び 解離遠位側進展範囲の関連性を、Kruskal-Wallis test を用いて解析した。尚、偽腔の状態に関しては、静脈相の造影 CT データで判断した。次に、過去文献報告 (*Medicine (Baltimore)*, 2015;94:e1761) に基づき白血球数 $>11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ を末梢白血球増多と定義し、白血球数 $>11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ に関連する因子を、合計 29 因子による多変量解析法で抽出した。尚、検討因子としては、患者基本因子 (年齢 / 特徴 / マルファン症候群 / 肥満 / 喫煙歴)・併存疾患 (高血圧 / 糖尿病 / COPD など)・臨床状態 (ショック・臓器灌流障害・大動脈閉鎖不全症など)・解剖学因子 (大動脈解離遠位側進展範囲 / 偽腔の状態など) を用いた。また、年齢と末梢白血球との相関関係を Spearman の順位相関分析で解析した。

(2) 2016年4月~2019年3月の期間で、自治医科大学附属さいたま医療センターで緊急手術を施行した急性A型大動脈解離症例のうち、年齢・性別・遺伝的背景をmatchさせた大動脈非破裂

群（漿液性心嚢水群、n=5）と大動脈破裂群（心タンポナーデ群、n=3）の合計8症例を対象とした。手術中に摘出した上行大動脈から内膜中膜層を分離した後に、液体窒素で凍結させた。その後、凍結した内膜中膜組織からtotal RNAを抽出し、Agilent BioanalyserでRNAのquality checkを行い、RIN値7以上の検体を遺伝子解析研究に使用した。遺伝子発現解析に関しては、Agilent社のマイクロアレイシステム（SurePrint G3 Human GE 8 x 60K, Human miRNA microarray 8 x15K）を使用して実施し、signal intensity>2.0 foldに加えMann-Whitney U test (with Benjamin-Hochberg false discovery rate correction) でp<0.05を満たす場合に発現変動ありと定義した。DNAマイクロアレイの測定結果はGene Spring 12.5 (Agilent Technologies) を使用してバイオマティクス解析を行い、大動脈破裂群と非破裂群間で発現変動を認めた疾患pathwayを解析した。

4. 研究成果

(1) 近年の早期画像診断や治療技術の向上、周術期管理の発展により、急性A型大動脈解離の治療成績は改善傾向であるが、臓器灌流障害や大動脈破裂・心タンポナーデを呈する症例の治療成績は不良であり、今後の治療課題として残されている。今回、大動脈破裂の誘因となる急性期の全身性の炎症反応に関して、末梢血の白血球数に着目した研究を行った。

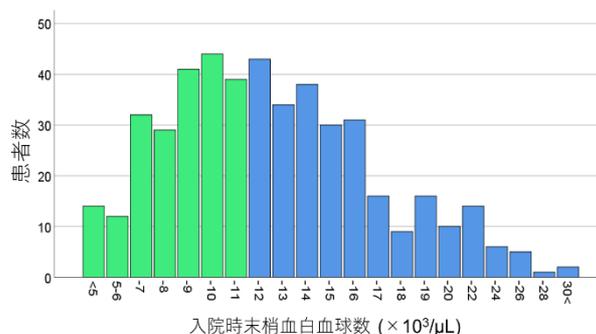


図2：急性A型解離症入院時末梢血白血球数

急性A型大動脈解離466症例の来院時の末梢血白血球数は、平均： $11.4 \pm 4.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 及び中央値： $11.4 (8.7, 14.9) \times 10^3/\mu\text{L}$ であり、54.7% (255/466) の症例で白血球数増多 ($>11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$) を認めた (図2)。末梢血白血球数と大動脈解離症例の解剖学的形態との関連性を解析したところ、末梢血白血球数の中央値は、偽腔血栓閉塞型 (n=112)： $10.6 (8.1, 13.4) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、偽腔部分血栓閉塞型 (n=102)： $12.4 (8.8, 15.2) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、偽腔開存型 (n=252)： $11.5 (9.1, 15.0) \times 10^3/\mu\text{L}$ であり、研究群間に有意差を認めた (図3A, $p=0.038$)。また、大動脈解離の末梢側遠位進展範囲別での解析では、上行大動脈に局限 (II型解離)： $10.4 (8.1, 13.9) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、弓部大動脈～下行大動脈： $10.5 (8.2, 13.3) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、腹部大動脈： $11.1 (8.2, 13.7) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、腸骨動脈まで進展： $13.3 (9.8, 15.9) \times 10^3/\mu\text{L}$ との結果となり、有意な群間差を認め、大動脈解離が遠位側に進展するほど末梢血白血球数は増加する傾向が確認された (図3B, $p<0.001$)。

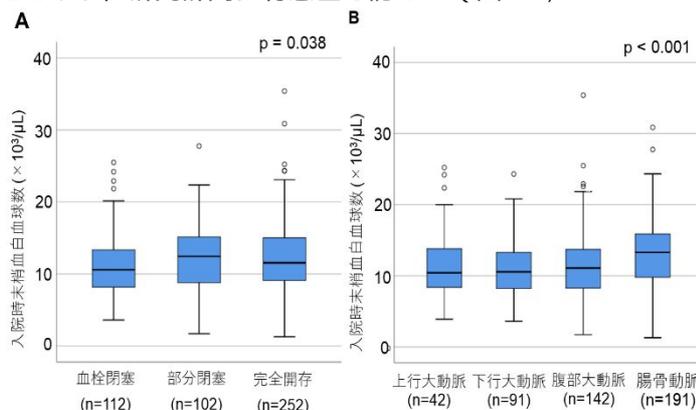


図3：大動脈解離の形態分類別に解析した入院時末梢血白血球数

末梢血白血球数 $>11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ に関連する因子を、合計29因子によりロジスティック回帰分析で解析したところ、喫煙 ($p<0.001$, OR:2.79, 95% CI:1.77-4.39) 腸骨動脈への大動脈解離の進展 ($p=0.006$, OR:1.79, 95% CI:3.60-26.73) 年齢 ($p=0.007$, OR:0.98, 95% CI:0.96-0.99) 冠動脈虚血 ($p=0.027$, OR:0.45, 95% CI:0.22-0.92) の4因子が、疾患発症急性期の末梢血白血球数増多の危険

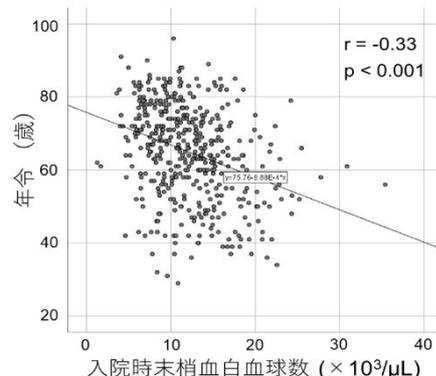


図4：年齢と入院時末梢血白血球数の関連性

因子として同定された。年齢に関しては、高齢である程、末梢白血球数は増加しづらい傾向が認められ、相関分析でも相関係数 $r = -0.33$, $p < 0.001$ で有意な相関関係が確認された (図 4)

(2) 破裂性急性A型大動脈解離症例の大動脈組織における炎症関連物質の発現を解析するため、大動脈非破裂群 (漿液性心嚢水群、 $n=5$) と大動脈破裂群 (心タンポナーデ群、 $n=3$) の合計8症例を対象として、DNAマイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析を行った。8症例の患者データを表 1 に示す。今回の検討では、遺伝性結合織疾患症例や臓器灌流障害合併例は解析対象から除外した。

42,545遺伝子中、破裂群で発現増強を認めたのは534遺伝子 (1.3%) であり、破裂群で発現低下を認めたのは282遺伝子 (0.7%) であった。非破裂群及び破裂群のmRNA heatmap を図 5 に、gene ontology 解析結果を表 2 に示す。gene ontology解析で発現変動が高度であったtop 14 疾患pathwayのうち、inflammatory response、leukocyte migration、leukocyte chemotaxis、innate immune responseなどは急性炎症反応経路に参与する経路であり、いずれも破裂群で発現増強を認めた。inflammatory response pathway は、SELP (FC:4.48)・CCL20 (FC:4.42)・GAL (FC:4.32)・CXCR2 (FC:3.01)・MMP25 (FC:2.14)・IL10 (FC:2.07) などの発現増強を認め、leukocyte chemotaxis pathwayに関しては、EDN (FC:5.01)・SELP (FC:4.47)・TNFRSF1 (FC:3.39)・CXCR1 (FC:3.36)・CSF3R (FC:2.95) などの発現増強を認めた。この他、好中球浸潤に関する遺伝子群として、GSTT1 (FC:15.77)・MAB21L2 (FC:12.52)・TURBBP5 (FC:8.64)・MMP10 (FC:6.61) などの発現増強が破裂群で確認された。

これらの解析結果は、解離した大動脈組織への好中球を中心とする急性期炎症細胞浸潤が、大動脈破裂につながる組織破壊に重要な役割を果たす可能性を示す。本研究により、大動脈組織における急性期の炎症反応抑制が組織破壊の進行を遅延させ、大動脈解離発症後の大動脈破裂死亡の抑制につながる可能性が示唆された。治療成績向上につながる創薬および新規バイオマーカー開発を目標として、今後も本研究を継続して実施する予定である。

	非破裂群 (n = 5)	破裂群 (n = 3)	p
年齢 (歳)	53.8 ± 7.4	58.7 ± 11.1	0.37
性別 男性	5 (100%)	1 (33%)	0.11
Marfan症候群	0 (0%)	0 (0%)	1.0
喫煙歴	3 (60%)	1 (33%)	1.0
高血圧	4 (80%)	3 (100%)	1.0
脂質代謝異常症	0 (0%)	1 (33%)	0.38
糖尿病	0 (0%)	0 (0%)	1.0
DeBakey type I	5 (100%)	2 (67%)	0.38
DeBakey type II	0 (0%)	1 (33%)	0.38
臓器灌流障害	0 (0%)	0 (0%)	1.0
高度大動脈閉鎖不全症	0 (0%)	0 (0%)	1.0

表 1 : 大動脈破裂群と非破裂群の患者データ

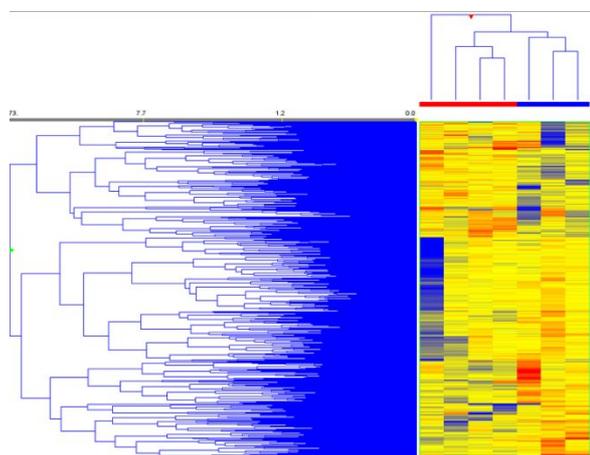


図 5 : 非破裂群 vs. 破裂群の内膜中膜組織に関する mRNA microarray heatmap

The top 14 related pathways identified by gene ontology analysis

Pathway	Regulation	P
response to bacterium	Up	3.10E-10
regulation of secretion	Up	1.80E-09
inflammatory response	Up	2.10E-09
leukocyte migration	Up	2.10E-08
carbohydrate binding	Up	4.10E-08
defense response to bacterium	Up	4.30E-07
negative regulation of transport	Up	4.50E-07
positive regulation of secretion	Up	5.30E-07
negative regulation of secretion	Up	6.70E-07
leukocyte chemotaxis	Up	9.10E-07
innate immune response	Up	1.30E-06
coagulation	Up	1.50E-06
blood coagulation	Up	1.50E-06
hemostasis	Up	1.70E-06

表 2 : Pathway 解析結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Hata M, Akiyama K, Wakui S, Ishii Y, Arimoto M, Suzuki S, Tanaka M	4. 巻 78
2. 論文標題 Is Aortic Enlargement a Risk Factor for Type A Acute Aortic Dissection?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日大医学雑誌	6. 最初と最後の頁 309-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4264/numa.78.5_309	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 Hata M, Wakui S, Ishii Y, Arimoto M, Tanaka M	4. 巻 78
2. 論文標題 Emergency Limited Distal Arch Open Stenting for Ruptured Thoracic Aortic Aneurysm in an Octogenarian	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日大医学雑誌	6. 最初と最後の頁 373-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4264/numa.78.6_373	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 Suzuki K, Sezai A, Tanaka M	4. 巻 35
2. 論文標題 Unsuccessful surgical treatment of thoracic aortic thrombosis in a patient with essential thrombocythemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 236-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jocs.14286	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 Suzuki K, Kimura N, Mieno M, Hori D, Sezai A, Yamaguchi A, Tanaka M	4. 巻 15
2. 論文標題 Factors related to white blood cell elevation in acute type A aortic dissection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0228954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228954	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 Osaka S, Tanaka M	4. 巻 24
2. 論文標題 Strategy for Porcelain Ascending Aorta in Cardiac Surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 57-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5761/atcs.ra.17-00181	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 Suzuki K, Kimura N, Sezai A, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Tanaka M	4. 巻 21
2. 論文標題 Successful Surgical Treatment of Giant Coronary Artery Aneurysm and Concomitant Coronary Artery Fistula to the Pulmonary Artery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Heart Surgery Forum	6. 最初と最後の頁 E247-E249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1532/hsf.2021	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 Suzuki K, Sezai A, Unosawa S, Tanaka M	4. 巻 33
2. 論文標題 Frozen elephant trunk technique for Kommerell's diverticulum with right-sided aortic arch and aberrant left subclavian artery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 21-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jocs.13516	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 Suzuki K, Sezai A, Unosawa S, Tanaka M, Hao H	4. 巻 36
2. 論文標題 Aortic valve replacement for aortic regurgitation associated with osteogenesis imperfecta	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Pathology	6. 最初と最後の頁 11-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carpath.2018.05.004	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 Kogo H, Sezai A, Osaka S, Shiono M, Tanaka M	4. 巻 25
2. 論文標題 Does Epicardial Adipose Tissue Influence Postoperative Atrial Fibrillation?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 149-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5761/atcs.oa.18-00212	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 Suzuki K, Sezai A, Unosawa S, Tanaka M	4. 巻 34
2. 論文標題 Iliomesenteric bypass and thrombectomy for Stanford type B aortic dissection with thrombus of the superior mesenteric artery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 219-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jocs.14013	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 Itagaki R, Kimura N, Mieno M, Hori D, Itoh S, Akiyoshi K, Yuri K, Tanno K, Kawahito K, Yamaguchi A	4. 巻 7
2. 論文標題 Characteristics and Treatment Outcomes of Acute Type A Aortic Dissection With Elevated D Dimer Concentration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e009144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.009144	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 Kimura N, Futamura K, Arakawa M, Okada N, Emrich F, Okamura H, Sato T, Shudo Y, Koyano TK, Yamaguchi A, Adachi H, Matsuda A, Kawahito K, Matsumoto K, Fischbein MP	4. 巻 52
2. 論文標題 Gene expression profiling of acute type A aortic dissection combined with in vitro assessment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Cardiothoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 810-817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezx095	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 該当する

1. 著者名 Hata M, Orime Y, Wakui S, Umeda T, Akiyama K, Tanaka M	4. 巻 66
2. 論文標題 Efficacy of modified less invasive quick replacement using mild hypothermic arrest and partial retrograde cerebral perfusion for type A acute aortic dissection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 33-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-017-0844-3	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 Hayashi Y, Taoka M, Osaka S, Unosawa S, Tanaka M	4. 巻 15
2. 論文標題 Iatrogenic acute aortic dissection caused by intervention for spontaneous coronary artery dissection: a surgical case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiothoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13019-020-01333-6	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 -

[学会発表] 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 藤森智成、木村直行、堀大治郎、野村陽平、草刈翔、板垣翔、白石学、山口敦司
2. 発表標題 急性A型大動脈解離に合併する凝固障害：関連因子と治療経過に及ぼす影響に関する検討
3. 学会等名 第48回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木馨斗、木村直行、堀大治郎、由利康一、田中正史、山口敦司
2. 発表標題 白血球非上昇型急性A型大動脈解離の臨床像と治療成績に関する検討
3. 学会等名 第47回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2019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	木村 直行 (KIMURA Naoyuki) (20382898)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	田岡 誠 (TAOKA Makoto) (20814213)	日本大学・医学部・助教 (32665)	追加：2019年7月24日
研究分担者	大幸 俊司 (OSAKA Shunji) (20748149)	日本大学・医学部・助教 (32665)	
研究分担者	板垣 翔 (ITAGAKI Ryo) (40639035)	自治医科大学・医学部・講師 (32202)	追加：2020年9月4日
研究分担者	宇野澤 聡 (UNOSAWA Satoshi) (60451324)	日本大学・医学部・助教 (32665)	追加：2018年5月10日 削除：2019年9月30日

	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
研究協力者	中江 進 (NAKAE Susumu)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	松本 健治 (MATSUMOTO Kenji)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関