

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11075

研究課題名(和文) 実験的肺高血圧に対するTRPVチャネルを標的とした解析と治療

研究課題名(英文) Analysis of TRPV channel in experimental pulmonary hypertension and treatment

研究代表者

丸山 一男 (Maruyama, Kazuo)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20181828

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)：最近、TRPチャネルというCaを細胞内に入れる受容体が肺にも存在することが発見された。

本研究では、慢性低酸素暴露肺高血圧ラットでは、肺組織のTRPV4mRNA発現が亢進していた。閉塞性肺血管病変をもたらす、Sugen肺高血圧ラットの摘出肺動脈およびBMP2Rノックアウトラット+モノクロタリン+投与の摘出肺動脈では、TRPV4刺激薬により、肺動脈血管の収縮が亢進していることを見出した。これらの結果は、モノクロタリン肺高血圧モデルでは認められなかった。この収縮亢進に見合うTRPV4mRNAの増加は肺組織全体では、検出できなかった。今後は、肺血管平滑筋や内皮細胞での発現を検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動脈肺高血圧症に治療薬は、肺高血圧患者の生存期間を延長し、生活質の向上をもたらすが、肺動脈血管の組織的变化が正常化するだけでなく、治癒を目指した治療がさらに求められている。現在、臨床使用されている治療薬は、エンドセリン受容体拮抗薬、一酸化窒素-cyclic-GMP系を活性化する薬剤、プロスタサイクリン系の3種がある。肺高血圧でTRPV4チャネルが亢進しているとしたら、同チャネルを抑制することは、新たな治療薬の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Isolated pulmonary arterial vascular contraction was accentuated by TRPV4 channel stimulator in experimental pulmonary hypertension in rat, where the PH was induced by Sugene-chronic hypoxia model and BMP2R knockout rat model injected with monocrotaline (60mg). In lungs from monocrotaline-induced pulmonary hypertension, BMP2R knockout rat and Sugene-hypoxia-induced pulmonary hypertension, no significant changes in lung TRPV4 mRNA levels were detected compared to control rats of each model. In chronic hypoxia model, 14 days after the hypoxia exposure showed significant increase in TRPV4 mRNA levels compared to the levels of 2 days hypoxic exposure. Since whole lung mRNA could not differentiate the sources such as endothelial cells, smooth muscle cell and/or other cells, further studies will be necessary to focus solely on pulmonary smooth muscle cells and endothelial cells.

研究分野：集中治療学 救急医学 ペインクリニック 麻酔学

キーワード：肺高血圧 TRPV 一酸化窒素

1. 研究開始当初の背景

TRPV チャンネルは、もともと神経線維の末端で起動電位を発生させるチャンネルとして、麻酔科領域では、注目されてきた。神経末端や脊髄後角には、TRPV チャンネルが存在し、痛みの伝達に参与している可能性が指摘されている。TRPV チャンネルの活性化は、細胞内に Ca イオンを流入させる。Ca イオンの上昇は、細胞内の一酸化窒素合成酵素 (NOS) を活性化させ、NO 産生から、NO 依存性の酵素活性 (グアニレートシクラーゼなど) を介して生理的作用をもたらす。最近、肺循環においても、TRPV チャンネルの存在が発見された。TRPV チャンネルは、いくつかのサブファミリーを持つことも指摘されているが、肺血管内皮細胞や肺血管平滑筋に存在するようである。これまでの報告で、培養細胞を用いた研究では、血管内皮細胞では TRPV 1 の活性化により NO 産生が高まると報告されている。

肺高血圧では、肺血管壁での NO 産生が低下し、NO - cGMP 系の賦活薬は、肺高血圧の発症を抑制し、cGMP の分解を抑える PDE-5 阻害薬は肺高血圧の治療薬として臨床使用されるようになった。肺動脈性肺高血圧患者の 10 年生存率は以前に比し改善しているが、治癒には至らないため、さらなる薬剤の開発が求められている。そこで、NO - cGMP 系を効率よく賦活する薬剤があれば、治療効果のさらなる改善が期待できるかもしれない。

2. 研究の目的

TRPV チャンネルの活性化は、細胞内に Ca イオンを流入させる。Ca イオンの上昇は、細胞内の一酸化窒素合成酵素 (NOS) を活性化させ、NO 産生から、NO 依存性の酵素活性 (グアニレートシクラーゼなど) を介して生理的作用をもたらす。NO - cGMP 系の賦活は、慢性および急性の肺高血圧の治療に使用されている。最近、肺循環においても、TRPV チャンネルの存在が発見された。急性肺障害においては、TRPV 4 阻害薬がその発症を抑える可能性がある。そこで、肺高血圧における TRPV 4 の発現や TRPV 4 刺激による肺血管反応性を調べた。

3. 研究の方法

慢性低酸素暴露肺高血圧モデル、MCT 肺高血圧モデル、Sugen 肺高血圧モデル、BMPR - 2 ノックアウトモデル、MCT 肺高血圧ラットを用いた人工呼吸誘発肺障害モデルを用いて、TRPV 4 mRNA の発現と TRPV 4 刺激薬による血管反応性について調べた。

動物モデル

Sugen 肺高血圧ラット

SD ラットに血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体阻害薬 Sugen5416 (20mg / kg) を皮下注射後に 3 週間の慢性低酸素暴露 (1/2 気圧 10% 酸素) を行い、低酸素暴露終了後に 1 気圧の空気下に戻し、さらに 10 週間飼育 (Sugen 投与後 13 週間経過) したラットは、閉塞性肺血管病変を持つ肺高血圧を発症するので、Sugen 肺高血圧ラットモデルとして使用

されている。我々はすでに、同モデルについて報告している (Shinohara T, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 308:L523-538, 2015; Otsuki S, et al. Plos One. 10(2) e0118655 doi:10.1371/journal. Phone. 0118655, 2015)

慢性低酸素暴露肺高血圧ラット

Male sprague dawley rat 7週齢を慢性低酸素暴露チャンバー(1/2気圧 10%)で飼育し、1、2、3、5、7、14日間の低酸素暴露終了後に肺組織を摘出し、TRPV4 mRNA の RTPCR を行った。

モノクロタリン(MCT)肺高血圧ラット

Male Sprague-Dawley rat 7週齢にモノクロタリン60mg/kgを皮下注射し、3、7、16、21日後に肺組織を摘出し、RTPCRにてTRPV4 mRNAを測定した。

BMP2R ノックアウトラット

BMP2R 遺伝子変異が肺動脈性肺高血圧症で多発し、家族性肺高血圧の25%でBMP2R 遺伝子変異が認められることから、BMP2R 遺伝子変異が肺高血圧に関与する可能性が示唆されている。BMP2R の遺伝子変異を持つマウスでは、軽度な肺高血圧が発症する。マウスでは、肺動脈圧の測定が困難であるが、ラットにおいては可能であるので、BMP2R ノックアウトラットでの研究が求められる。BMP2R ノックアウトラットが肺高血圧を発症しやすいかについては、現在、検討中である。従って、BMP2R ノックアウトラットが実験的肺高血圧の実験モデルとして確立されているわけではない。一方、BMP2R 遺伝子とTRPV4の関係については、全く不明であるため、TRPV4 ノックアウトラットの摘出肺組織でのTRPV4 mRNAの発現解析を行った。BMP2R(+/-)変異ラットは、CRISPER-Cas9を用いたsingle nucleotide insertionによるframe shiftを起こし、BMP2R たんぱく翻訳のpremature terminationを起こした。このラットの摘出肺に対して、TRPV4 mRNA解析を行った。さらにBMP2R ノックアウトラットにモノクロタリンを投与し、摘出肺動脈のTRPV4刺激による収縮を測定した。同モデルについて我々は、すでに報告している (Kabwe JC, Sawada H, Mitani Y, Oshita H, Zhang E, Maruyama J, Hirayama M, Maruyama K. Role of BMP2R Mutation in Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension: Analysis Using Rats with a Crispr/Cas9-induced Truncating BMP2R mutation. Abstract presented in Japanese Circulation Society. 2019. 3. 31. Yokohama Japan)

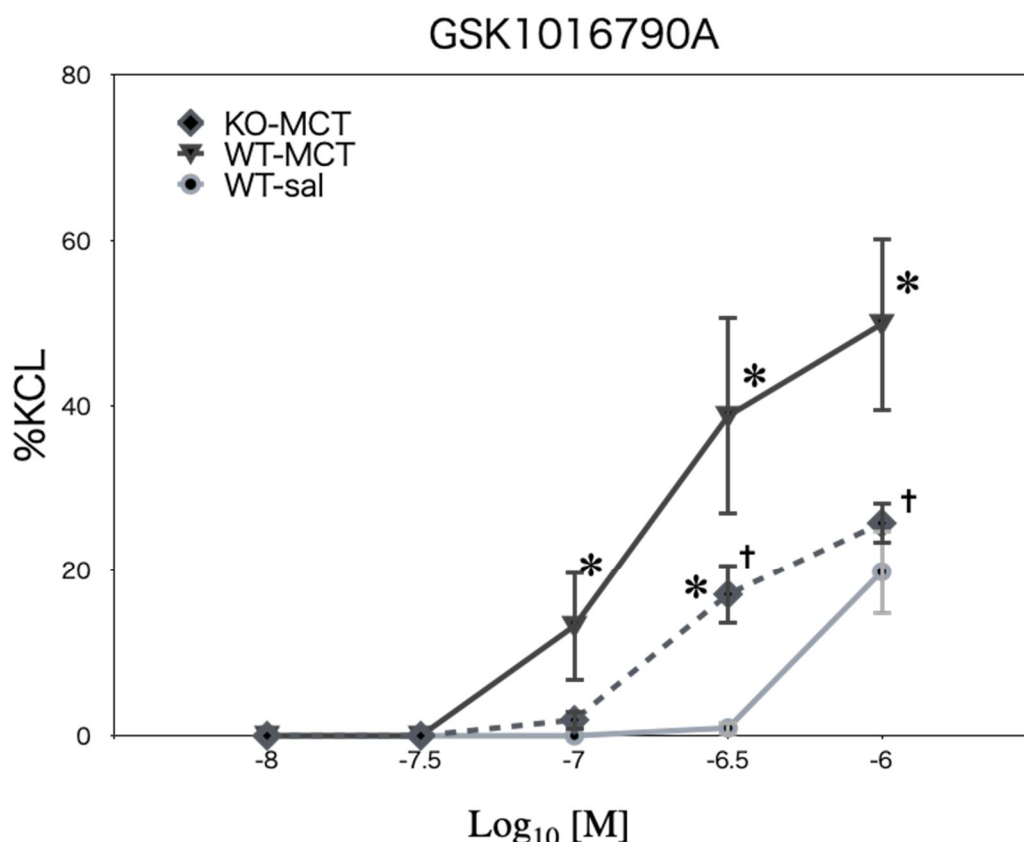
4. 研究成果

本研究の主たる結果: 1.ラットに血管内皮増殖因子(VEGF)受容体阻害薬SU5416(20mg/kg)を投与下に慢性低酸素暴露を行って作成したSugen肺高血圧ラットの摘出肺動脈では、TRPV4刺激薬による収縮が、正常ラットに比し、亢進していた。2. BMP2R ノックアウトラットの摘出肺動脈血管では、正常に比べ、TRPV4刺激薬による収縮が増強し、BMP2R ノックアウトラットにMCTを投与したラットでは、摘出肺動脈血管の収縮がさらに亢進していた(図1) 3.慢性低酸素暴露肺高血圧ラットモデル(1/2気

圧14日間暴露)の摘出肺組織では、低酸素暴露開始から7日までは、TRPV4 mRNAの発現亢進を認めなかったが、14日後には、発現亢進が認められた(図2)。4.モノクロタリン(MCT)(60mg/kg一回投与)によるMCT肺高血圧ラットの摘出肺組織のTRPV4 mRNAでは、投与前、投与後、3、7、16、21日後で、有意差を認めなかった(図3)5. BMPR-2のノックアウトラット(BMPR-2 KO)の摘出肺組織のTRPV4 mRNAは、正常ラットと差を認めなかった。6. BMPR-2 KOラットとMCTを投与した正常ラットでは、投与21日後の肺動脈圧に差を認めず、摘出肺組織のTRPV4 mRNAレベルに差を認めなかった(図4)。7. MCT肺高血圧モデルにおいて、高1回換気量による人工呼吸は、急性肺障害を起こすが、摘出肺組織のTRPV4 mRNAレベルは低1回換気量群と差を認めなかった。

結果として、Sugen肺高血圧モデル、BMP2R ノックアウトラット、BMP2R ノックアウトのモノクロタリン投与では、TRPV4 刺激により摘出肺動脈の収縮が亢進している事実を発見した。

図1 BMP2R ノックアウトラット BMP2R ノックアウト+モノクロタリン投与ラットにおける摘出肺動脈のTRPV4 刺激薬(GSK101679A)による収縮



70 mKCL 収縮を100%として、TRPV4 刺激薬 GSK1016790 による収縮を計測した。

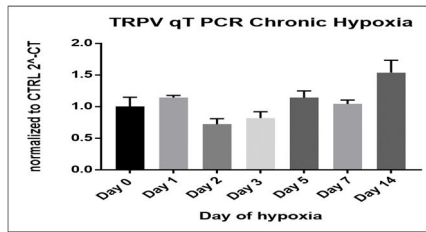
KO-MCT: BMP2R ノックアウトラットにモノクロタリン 60mg を皮下注後3週経過

WT-MCT: 正常ラットにモノクロタリン 60mg 皮下注後3週経過

WT-sal: 正常ラット

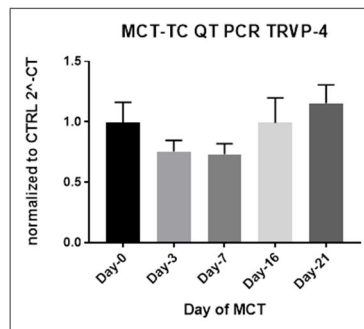
BMP2R ノックアウトラットの摘出肺動脈では、TRPV4 刺激薬による収縮が亢進していた。

図2 低酸素暴露開始後の経時的 肺 TRPV4 mRNA の変化



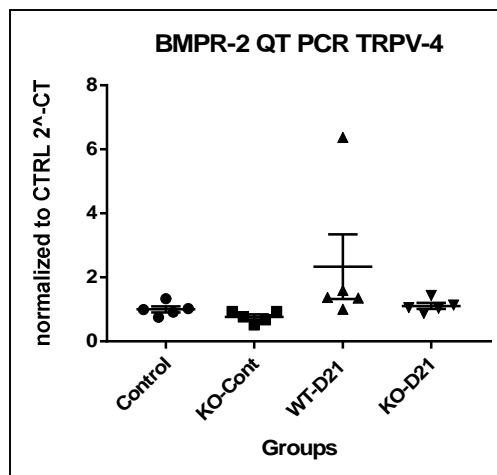
慢性低酸素暴露肺高血圧ラットの摘出肺組織の TRPV4mRNA は Day2 vs. Day14; Day7 vs Day 14 で有意差を認めた。

図3 モノクロタリン肺高血圧ラットの摘出肺におけるmRNA の経時的変化



モノクロタリン投与の摘出肺 TRPV4 mRNA は、モノクロタリン投与後日数で、有意な群間差を認めなかった。

図4 BMP2R ノックアウトラットの肺組織 TRPV4mRNA



Wild type と BMP2R ノックアウトラットにおいて、摘出肺組織 TRPV4 mRNA に差を認めなかった。さらに、モノクロタリン投与 21 日目の摘出肺 TRPV4 mRNA レベルは、Wild type と BMP2R ノックアウトで有意差を認めなかった。図 1 で示したように、TRPV4 刺激により摘出肺動脈血管の収縮亢進が BMP2R ノックアウトラットで認められたが、図 4 で肺組織の TRPV4mRNA レベルは上昇していなかった。この mRNA は肺組織全体での結果であるので、肺を構成する全ての細胞の総和であり、個々の細胞についての増減は不明である。次段階として、肺血管内皮細胞、肺血管平滑筋のそれぞれについての TRPV4 発現を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Iwashita Y, Maruyama K. et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 Possibility of venoarterial extracorporeal membranous oxygenator being a bridging therapy for hemodynamic deterioration of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy prior to initiating chemotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e12619
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000012169	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 5.Morikawa M, Mitani Y, Holmborn K, Kato T, Koinuma D, Maruyama J, Vasilaki E, Sawada H, Kobayashi M, Ozawa T, Morishita T, Bessho Y, Maeda S, Ledin J, Aburatani H, Kageyama R, Maruyama K, Heldin C-H, and Miyazono K.	4. 巻 12
2. 論文標題 The ALK-1/SMAD/ATOH8 axis protects against hypoxia and development of pulmonary arterial hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 :eaay4430.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1126/scisignal.aay4430	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 Mizuno S, Takeuchi S, Kishiwada M, Mizutani N, Matsuda M, Sekoguchi N, Iizawa Y, Azumi Y, Kuriyama N, Usui M, Sakurai H, Maruyama K, Okuda M, Okada M, Isaji S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Incidence and Risk Factors of Postoperative Delirium Following Pancreatic Surgery: Does the Administration of TJ-54 Reduce the Incidence of Delirium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dig Surg. .	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000456627.	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 Yamada Y, Nakamura T, Yamada M, Maruyama J, Maruyama K, Azuma E.	4. 巻 51
2. 論文標題 Use of Augmented Reality to Assist Teaching for Future Perfusionists in Extracorporeal Technology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Extra Corpor Technol.	6. 最初と最後の頁 244-247
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/ject-1900025	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 Iwashita Y, Ito A, Sasaki K, Suzuki K, Fujioka M, Maruyama K, Imai H.	4. 巻 99
2. 論文標題 Cardiopulmonary resuscitation of a cardiac arrest patient with left ventricular assist device in an out-of-hospital setting: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore).	6. 最初と最後の頁 e18658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018658	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 Enokiya T, Zhang E, Ikemura K, Muraki Y, Iwashita Y, Iwamoto T, Imai H, Maruyama K, Okuda M.	4. 巻 109
2. 論文標題 Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Pharm Sci.	6. 最初と最後の頁 217-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016	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 丸山一男	4. 巻 31
2. 論文標題 成人の一酸化窒素吸入療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 566-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 丸山一男	4. 巻 31
2. 論文標題 新生児/小児の一酸化窒素吸入療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 569-573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 丸山一男、横地 歩、坂本 正、牛田健太	4. 巻 2
2. 論文標題 痛みとは 概論	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nursing Care	6. 最初と最後の頁 195-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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19件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Jane C Kabwe, Kazuo Maruyama et al.
2. 発表標題 Role of reduced BMPR2 in monocrotaline-induced pulmonary hypertension: Analysis using rats with a CRISPR/Cas9-induced truncating BMPR2 mutation
3. 学会等名 日本循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山淳子、丸山一男、他
2. 発表標題 血管閉塞性病変を有する重症肺高血圧動物モデルにおける肺血管機能変化
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山一男
2. 発表標題 痛みのリレーとバトンタッチ
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩下義明、丸山一男、他
2. 発表標題 敗血症性人工呼吸関連肺障害に対するリソビ`ナトDホ`モ`リソ投与の効果
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sawada H, Ohashi H, Ohtsuki S, Yodoya N, Hayakawa H, Konuma T, Imanaka-Yoshida K, Shimpo H, Maruyama K, Hirayama M and Mitani Y.
2. 発表標題 Lung Biopsy Findings in Children with Severe Pulmonary Hypertension Which is Associated with but Unexplained by Coexisting Congenital Systemic to Pulmonary Shunt: Implications into the Role of Acute Vasodilator Testing in Operability.
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2017. 5.22 Washington DC, USA
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihide Mitani, Hirofumi Sawada, Tsutomu Shinohara, Shoichiro Ohtsuki, Noriko Yodoya, Hiroyuki Ohashi, Taichi Kato, Erquan Zhang, Yuhei Nishimura, Toshio Tanaka, Kazuo Maruyama, and Masahiro Hirayama
2. 発表標題 Differentially Expressed Genes in Early and Late Treatment for Occlusive Pulmonary Vasculopathy in Sugen/hypoxia Models: Molecular Basis for Early Treatment
3. 学会等名 American Heart Association 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sawada H, Ohashi H, Ohtsuki S, Yodoya N, Hayakawa H, Konuma T, Shimpo H, Maruyama K, Komada Y, Mitani Y and Hirayama M
2. 発表標題 Detection of murmurless atrial septal defect in students by mandatory school electrocardiography screening in Japan.
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2018. 5.22 San Diego, USA
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hironori Oshita, Hirofumi Sawada, Yoshihide Mitani, Jane Kabwe, Noriko Yodoya, Naoki Tsuboya, Kazunobu Ohya, Hiroyuki Ohashi, Kazuo Maruyama, Masahiro Hirayama.
2. 発表標題 Perinatal Hypoxia Aggravates Occlusive Pulmonary Vasculopathy in the Adolescent Rats: Establishment of a Fatal Sugen/hypoxia Model and Its Molecular Basis
3. 学会等名 American Heart Association 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kitamura S, Sawada H, Mitani Y, Ohashi H, Yodoya N, Ooya K, Matsushita K, Koike Y, Otake K, Inoue M, Uchida K, Maruyama K and Hirayama M.
2. 発表標題 Inhaled Iloprost Added-On to Nitric Oxide Rescues a Neonate with Severe Congenital Diaphragmatic Hernia without Using Extracorporeal Membrane Oxygenation.
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference, Dallas, USA
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩下義明、張じ泉、今井寛、丸山一男
2. 発表標題 敗血症性人工呼吸関連肺障害に対するリコンビナントトロンボモジュリン投与の効果
3. 学会等名 第47回 日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山一男
2. 発表標題 痛みのメモリー：術後急性痛と慢性化のしくみ
3. 学会等名 第61回関西胸部外科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山一男
2. 発表標題 ICUにおけるNO吸入の基礎と臨床
3. 学会等名 第44回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸山一男
2. 発表標題 急性期医療と漢方 痛みに関連してー
3. 学会等名 第44回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩下義明、行光昌宏、丸山一男、他
2. 発表標題 循環不全を伴うARDS患者に対するVV ECMOの使用経験
3. 学会等名 第44回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横地 歩、丸山淳子、丸山一男、他
2. 発表標題 セレキシバグ投与で惹起される頭痛に塩酸ロメリジンの投与を試みた一例 特発性肺動脈性肺高血圧
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大下裕法 Kawbe Jane, 澤田博文、三谷義英, 他
2. 発表標題 BMP2R欠損のSugen/Hypoxiaラット肺高血圧への影響 ゲノム編集技術のSuHxラットモデルへの応用(第1報)
3. 学会等名 日本小児循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤田博文、三谷義英、Kawbe Jane, 西村有平、丸山一男、他
2. 発表標題 小児肺循環器疾患の基礎研究から臨床への応用 新規PAH治療戦略開発に向けたトランスクリプトーム解析の利用
3. 学会等名 日本小循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大下裕法、澤田博文、三谷義英、Jane Kawbe, 丸山一男、他
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症の周産期発生 新しく確立された致死性Sugen/Hypoxiaモデルラットから
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山一男
2. 発表標題 虚血の痛みとオピオイドによる鎮痛
3. 学会等名 日本血栓止血学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 丸山一男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 261
3. 書名 酸塩基平衡の考えかた 故きを温ねてstewart	

1. 著者名 Maruyama K, Maruyama J, Sawada H.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 InTech	5. 総ページ数 -
3. 書名 Endogenous and Inhaled Nitric Oxide for the Treatment of Pulmonary Hypertension.	

1. 著者名 丸山一男	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 271
3. 書名 人工呼吸の考えかた（第9刷、2018年9月15日発行）	

1. 著者名 丸山一男	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 352
3. 書名 痛みの考えかた（第5刷 2018年9月15日発行）	

1. 著者名 丸山一男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 191
3. 書名 周術期輸液の考えかた (第14刷 2018年9月30日発行)	

〔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	澤田 博文 (Sawada Hirofumi) (30362354)	三重大学・医学系研究科・講師 (14101)	
研究分担者	張 尔泉 (Zhang Erquan) (30456727)	三重大学・医学系研究科・助教 (14101)	
研究分担者	丸山 淳子 (maruyama Junko) (50263017)	鈴鹿医療科学大学・医用工学部・教授 (34104)	
研究分担者	三谷 義英 (Mitani Yoshihide) (60273380)	三重大学・医学部附属病院・准教授 (14101)	