

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15768

研究課題名(和文) 質量分析による血清ビタミンD代謝の包括的評価

研究課題名(英文) Comprehensive assessment of serum vitamin D metabolism by LC/MS/MS

研究代表者

石毛 崇之 (Ishige, Takayuki)

千葉大学・医学部附属病院・臨床検査技師

研究者番号：30757315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ビタミンDは骨代謝や免疫調節に関連した様々な作用を持つ。ビタミンD代謝の理解の為に、その代謝物の精確な定量方法が必要である。血液中には、ビタミンDおよびその代謝物はGC遺伝子によってコードされるビタミンD結合蛋白質に結合している。本研究では、LC/MS/MSを用いたビタミンD代謝物の精確な定量法を構築した。さらに、ミスマッチ識別能の向上の為に、架橋化核酸を導入したハイブリダイゼーションプローブを用いたGC遺伝子型決定法も構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健常者におけるビタミンD代謝物の血清濃度とGC遺伝子多型の詳細な関連が明らかになり、各種疾患とビタミンDの関連を理解するのに有用になることと思われる。LC/MS/MSを用いた高感度かつ高精度な分析法の構築により、ビタミンD代謝動態がより精確に把握できるようになる。臨床検査としても利用することが可能と思われ、LC/MS/MSを用いることで測定費用を低く抑えることができ、放射性廃棄物の問題も軽減できる。

研究成果の概要(英文)：Vitamin D has various roles related to bone metabolism and immune regulation. To elucidation of vitamin D metabolism, the accurate quantification method of its metabolites is required. In the circulating blood, vitamin D and its metabolites bind to vitamin D-binding protein (DBP), encoded by GC gene. In this study, we developed accurate quantification methods of vitamin D metabolites using LC/MS/MS. We also developed a high-throughput GC genotyping method using melting analysis with locked nucleic acid-incorporating dual hybridization probe for improving mismatch discrimination.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ビタミンD代謝物 質量分析 遺伝子多型 融解曲線分析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 数あるビタミン D 代謝物の中で重要なものは、25(OH)D (貯蔵体)、1,25(OH)₂D (活性体)、24,25(OH)₂D (不活性体) の 3 つである。これまで、これら代謝物の血中濃度分析には抗体を用いた免疫学的測定法(主に radioimmunoassay; RIA)が用いられてきた。この方法の問題点として、①交差反応による測定対象以外のビタミン D 代謝物の測り込みがある、②放射性廃棄物が出る、③ランニングコストが高い、④検体量を多く必要とする、ということが挙げられる。近年ではこれらの問題を解決すべく、感度・特異度に優れた LC/MS/MS を用いた分析が盛んに行われている。しかしながら、ビタミン D はその構造上イオン化し難く、特に血中濃度の低い 1,25(OH)₂D は定量に十分な感度が出ず、LC/MS/MS の中でも最も分析が難しいもののひとつと言われている。また、分析技術の進歩と共に近年では新たなビタミン D 代謝物が発見されており、例えば 25(OH)D の 3 位水酸基の光学異性体である 3-epi-25(OH)D が報告された。これは 25(OH)D と異なり生物活性が無いいため、測り分けが必要であるが、免疫学的測定法では弁別できない可能性がある。

(2) ビタミン D の代謝や生物学的な活性には、ビタミン D の代謝に関与する各種水酸化酵素 (CYP2R1, CYP27B1, CYP24)、ビタミン D 結合蛋白質 (VDBP) およびビタミン D 受容体 (VDR) に存在する遺伝子多型が重要であることが言われている。血清 25(OH)D および遺伝子多型には人種差があり、各種疾患とビタミン D の関連を論ずる上で、日本人 (黄色人種) のデータは必須である。以上より、ビタミン D 代謝および生物学的活性の包括的な理解の為には、ビタミン D 代謝物の精密定量法とビタミン D 代謝関連遺伝子の遺伝子多型解析が必要不可欠である。

2. 研究の目的

(1) LC/MS/MS によるビタミン D 代謝物分析法の構築: ビタミン D は骨代謝や免疫調節に関連した様々な作用を持ち、その不足は乳幼児の骨疾患だけでなく、成人の免疫性疾患、悪性腫瘍などのリスクとも関連するため、代謝物を含めた正確な定量が必要である。ビタミン D 代謝物は分子構造によってその生物学的活性が大きく異なり、代謝動態の正確な評価には精密定量法の構築が不可欠である。本研究ではビタミン D 代謝物の正確な定量の為に、LC/MS/MS を用いた高精度ビタミン D 代謝物分析法を構築することを目的とする。

(2) ビタミン D 代謝関連遺伝子の多型解析法の構築: ビタミン D の代謝や生物学的活性にはビタミン D 結合蛋白質、ビタミン D 受容体、各種水酸化酵素などの遺伝子多型も密接に関与している為、これらビタミン D 代謝関連遺伝子の遺伝子多型解析法を構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) LC/MS/MS によるビタミン D 代謝物分析法の構築: 検体の前処理として、LC/MS/MS を用いた血中薬物濃度分析や微量ペプチド分析で使用報告のある supported liquid extraction (SLE) および immunoextraction を用いる。血清 25(OH)D₃、-D₂、3-epi-25(OH)D₃、24,25(OH)₂D₃ 分析の前処理法には簡便かつ効率的な方法 (所要時間、約 30 分) として SLE を選択し、その抽出条件の最適化を行う。一方、1,25(OH)₂D の血清濃度は 25(OH)D のおよそ 1000 分の 1 であり、分析にはさらに高い感度が要求されるため、抗体を用いた immunoextraction (抗体反応、1 時間) により 1,25(OH)₂D を特異的に抽出する。Immunoextraction では 1,25(OH)₂D 以外の代謝物が交差反応する可能性があるが、LC/MS/MS の選択性によりそれぞれを弁別することができるので交差反応性は問題にならない。LC/MS/MS におけるイオン化効率を上昇させるため、4-(4-dimethylaminophenyl)-1,2,4-triazoline-3,5-dione (DAPTAD) を使用して誘導体化を行う。LC の移動相にはアセトニトリル/0.1% 蟻酸と水/0.1% 蟻酸を使用し、カラムには C18 coreshell column を用いる。MS/MS のイオン化法には ESI positive ion モードを用いる。定量分析には選択反応モニタリング (SRM) モードを使用する。

(2) ビタミン D 代謝関連遺伝子の多型解析法の構築: 遺伝子多型によって血清ビタミン D 代謝物の値がどのような影響を受けるのかを解析するため、CYP2R1, CYP27B1, CYP24, GC, VDR の遺伝子多型解析を行う。分析する多型の選択基準として、1) アミノ酸の変化を伴う、2) Hapmap データベースでの日本人の minor allele frequency が 10% 以上、のものに絞って解析する。解析方法としては、融解曲線分析による多型解析法を構築する。

4. 研究成果

(1) LC/MS/MS によるビタミン D 代謝物分析法の構築: 血清・血漿中の 1,25(OH)₂D を定量するため、LC/MS/MS による分析法の構築およびバリデーションを行なった。検体前処理法に immunoextraction を用いることで、濃度の非常に低い 1,25(OH)₂D を効果的に濃縮することができた。構築した方法について、採血管の違い、溶血・乳び・リウマチ因子、保存温度といった解析に影響を与える要因について検証を行ない、いずれも 1,25(OH)₂D 分析には影響を与えないということを確認した(図 1)。また、1,25(OH)₂D は従来法である RIA では LC/MS/MS に比べ

て高値傾向を示し、抗体のみによる検出では交差反応によりその他のビタミン D 代謝物を測り混んでいる可能性が示唆された。これらの結果について、英文誌（査読あり）に発表した（*Clin Chim Acta.* 2017; 473: 173-179）。

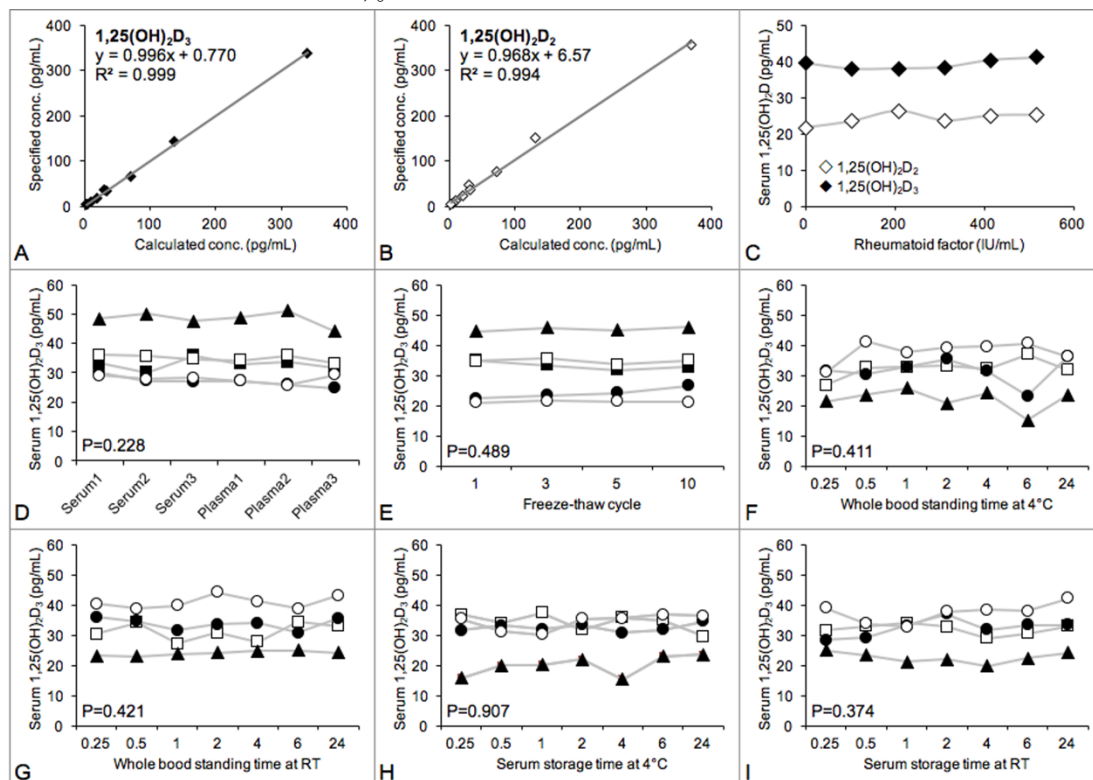


図 1. 1,25(OH)₂D 分析に影響を与え得る要因の解析

(2) ビタミン D 代謝関連遺伝子の多型解析法の構築：ビタミン D 代謝関連遺伝子の多型についてデータベースを用いて検索を行い、ビタミン D 結合蛋白質(*GC*遺伝子)の遺伝子多型解析法の構築を行った。*GC*遺伝子には近接した 2 つの一塩基多型 (rs7041 および rs4588) の組み合わせにより 3 つの遺伝子型 (*GC**1F, *GC**1S, *GC**2) が存在する。それらを同時にタイピングする為、融解曲線分析を用いた *high-throughput genotyping* の構築を目指した。通常の DNA を用いたプローブを設計したが、*GC**1S と *GC**2 の分離が悪かった為、分離能を改善することを検討した。架橋化核酸 (LNA) は Perfect match と mismatch の T_m 値の差を上昇させ結果的にミスマッチ分離能を改善することが知られている。今回我々もプローブ中に LNA を導入することで、*GC**1S と *GC**2 の分離を改善することに成功した(図 2)。これらの結果について、英文誌 (査読あり) に発表した(*Clin Chim Acta.* 2018; 487: 126-132)。

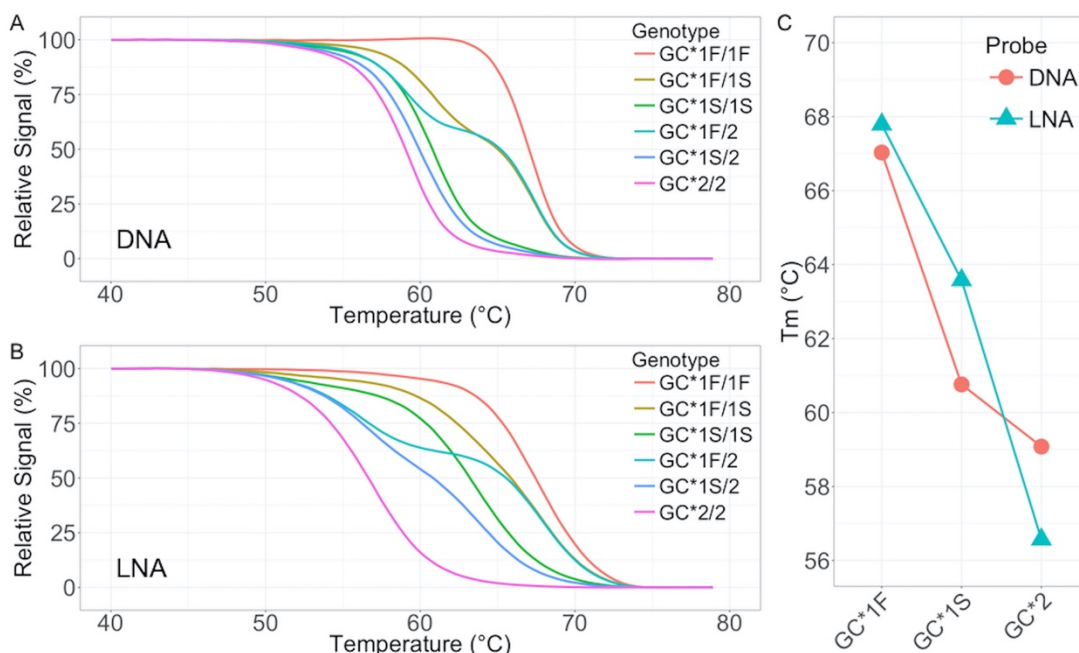


図 2. *GC* 遺伝子多型解析。DNA (A) および LNA (B) プローブによる融解曲線分析の比較。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Inage Terunaga, Nakajima Takahiro, Itoga Sakae, Ishige Takayuki, Fujiwara Taiki, Sakairi Yuichi, Wada Hironobu, Suzuki Hidemi, Iwata Takekazu, Chiyo Masako, Yoshida Shigetoshi, Matsushita Kazuyuki, Yasufuku Kazuhiro, Yoshino Ichiro	4. 巻 96
2. 論文標題 Molecular Nodal Staging Using miRNA Expression in Lung Cancer Patients by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiration	6. 最初と最後の頁 267 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489178	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 MAEDA Hiroto, HAYASHI Kaori, ISHIGE Takayuki, SUNAGAWA Tomohiro, TANIGAWA Shigeko, MISHINA Mika, WATANABE Toshifumi, SOGAWA Kazuyuki	4. 巻 80
2. 論文標題 Use of the MALDI BioTyper system and rapid BACpro with MALDI-TOF MS for rapid identification of microorganisms causing bacterial urinary tract infection in feline urine samples	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1490 ~ 1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0145	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 Sugiyama Atsuhiko, Sekiguchi Yukari, Beppu Minako, Ishige Takayuki, Matsushita Kazuyuki, Kuwabara Satoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Diagnostic Challenges Posed by Preceding Peripheral Neuropathy in Very Late-onset Spinocerebellar Ataxia Type 3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 119 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1382-18	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 Ishige Takayuki, Satoh Mamoru, Itoga Sakae, Nishimura Motoi, Matsushita Kazuyuki, Nomura Fumio	4. 巻 487
2. 論文標題 High-throughput genotyping of GC (vitamin D-binding protein) by melting analysis with locked nucleic acid-incorporating dual hybridization probe for improving mismatch discrimination	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 126 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2018.09.034	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 Yoshimura Yusuke, Hibi Ryuichiro, Nakata Akiho, Togashi Moeka, Ogawa Shoujiro, Ishige Takayuki, Satoh Mamoru, Nomura Fumio, Higashi Tatsuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of conjugation positions of urinary glucuronidated vitamin D metabolites by LC/ESI MS/MS after conversion to MS/MS fragmentable derivatives 3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 e4538 ~ e4538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.4538	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 Ishige Takayuki, Satoh Mamoru, Ogawa Shoujiro, Nishimura Motoi, Matsushita Kazuyuki, Higashi Tatsuya, Nomura Fumio	4. 巻 473
2. 論文標題 Improved sensitivity of serum/plasma 1,25-dihydroxyvitamin D quantification by DAPTAD derivatization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 173 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2017.08.033	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 SOGAWA KAZUYUKI, WATANABE MASAHARU, ISHIGE TAKAYUKI, SEGAWA SYUNSUKE, MIYABE AKIKO, MURATA SYOTA, SAITO TOMOKO, SANDA AKIHIRO, FURUHATA KATSUNORI, NOMURA FUMIO	4. 巻 22
2. 論文標題 Rapid Discrimination between Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Using MALDI-TOF Mass Spectrometry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biocontrol Science	6. 最初と最後の頁 163 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4265/bio.22.163	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 Ishige Takayuki, Itoga Sakae, Utsuno Emi, Nishimura Motoi, Yoshikawa Masaharu, Kato Naoya, Matsushita Kazuyuki, Yokosuka Osamu, Nomura Fumio	4. 巻 55
2. 論文標題 Variant in C-terminal region of intestinal alkaline phosphatase associated with benign familial hyperphosphatasaemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 701 ~ 704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2017-104964	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 Tsuchida Sachio, Satoh Mamoru, Umemura Hiroshi, Sogawa Kazuyuki, Takiwaki Masaki, Ishige Takayuki, Miyabayashi Yui, Iwasawa Yuuya, Kobayashi Sohei, Beppu Minako, Nishimura Motoi, Kodera Yoshio, Matsushita Kazuyuki, Nomura Fumio	4. 巻 12
2. 論文標題 Assessment by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry of the Effects of Preanalytical Variables on Serum Peptide Profiles Following Long-Term Sample Storage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PROTEOMICS - Clinical Applications	6. 最初と最後の頁 1700047 ~ 1700047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prca.201700047	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 Ihara Hiroshi, Kiuchi Sachiko, Ishige Takayuki, Nishimura Motoi, Matsushita Kazuyuki, Satoh Mamoru, Nomura Fumio, Yamashita Mine, Kitajima Isao, Tsugawa Naoko, Okano Toshio, Hirota Kouichi, Miura Masakazu, Totani Masayuki, Hashizume Naotaka	4. 巻 55
2. 論文標題 Surveillance evaluation of the standardization of assay values for serum total 25-hydroxyvitamin D concentration in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 647 ~ 656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0004563218765570	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 Sugiyama Atsuhiko, Sekiguchi Yukari, Beppu Minako, Ishige Takayuki, Matsushita Kazuyuki, Kuwabara Satoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Diagnostic Challenges Posed by Preceding Peripheral Neuropathy in Very Late-onset Spinocerebellar Ataxia Type 3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 119 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1382-18	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 Yoshimura Yusuke, Hibi Ryuichiro, Nakata Akiho, Togashi Moeka, Ogawa Shoujiro, Ishige Takayuki, Satoh Mamoru, Nomura Fumio, Higashi Tatsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Identification of conjugation positions of urinary glucuronidated vitamin D metabolites by LC/ESI?MS/MS after conversion to MS/MS fragmentable derivatives 3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 e4538 ~ e4538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.4538	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 Kobayashi Sohei, Hiwasa Takaki, Ishige Takayuki, Rahmutulla Bahityar, Kano Masayuki, Hoshino Tyuji, Minamoto Toshinari, Shimada Hideaki, Nomura Fumio, Matsubara Hisahiro, Matsushita Kazuyuki	4. 巻 110
2. 論文標題 Anti FIR exon2, a splicing variant form of PUF60, autoantibody is detected in the sera of esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2004 ~ 2013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14024	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 Ishige Takayuki, Itoga Sakae, Kawasaki Kenji, Utsuno Emi, Beppu Minako, Sawai Setsu, Nishimura Motoi, Ichikawa Tomohiko, Nomura Fumio, Matsushita Kazuyuki	4. 巻 495
2. 論文標題 Evaluation of analytical factors associated with targeted MEFV gene sequencing using long-range PCR/massively parallel sequencing of whole blood DNA for molecular diagnosis of Familial Mediterranean fever	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 562 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2019.06.001	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 Ishige Takayuki, Itoga Sakae, Kawasaki Kenji, Sawai Setsu, Nishimura Motoi, Nomura Fumio, Matsushita Kazuyuki	4. 巻 587
2. 論文標題 Multiplex PCR and multicolor probes melting for the simultaneous detection of five UGT1A1 variants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 113448 ~ 113448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2019.113448	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 Yao Yue, Nishimura Motoi, Murayama Kei, Kuranobu Naomi, Tojo Satomi, Beppu Minako, Ishige Takayuki, Itoga Sakae, Tsuchida Sachio, Mori Masato, Takayanagi Masaki, Yokoyama Masataka, Yamagata Kazuyuki, Kishita Yoshihito, Okazaki Yasushi, Nomura Fumio, Matsushita Kazuyuki, Tanaka Tomoaki	4. 巻 9
2. 論文標題 A simple method for sequencing the whole human mitochondrial genome directly from samples and its application to genetic testing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53449-y	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10件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石毛崇之、糸賀栄、北村浩一、松下一之
2. 発表標題 14 kb long-range PCR産物の精製における3種類の精製法の比較
3. 学会等名 第67回医学検査学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石毛崇之
2. 発表標題 遺伝子関連検査領域における電気泳動分析を用いた病態解析
3. 学会等名 第26回日本臨床化学会 関東支部総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石毛崇之、佐藤守、小川祥二郎、西村基、松下一之、東達也、野村文夫
2. 発表標題 LC/MS/MSによる血清/血漿 ¹ ,25-ジヒドロキシビタミンD定量および分析前変動要因の評価
3. 学会等名 第43回日本医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石毛崇之、糸賀栄、松下一之
2. 発表標題 架橋化核酸を用いた高感度サンガー法によるRAS遺伝子変異解析
3. 学会等名 第66回日本医学検査学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石毛崇之
2. 発表標題 遺伝学的検査の実例
3. 学会等名 第66回日本医学検査学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤守，石毛崇之，小川祥二郎，戸村円，山出史也，西村基，松下一之，下条直樹，東達也，野村文夫
2. 発表標題 基準値設定へ向けたビタミンD代謝物測定
3. 学会等名 第42回日本医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石毛崇之
2. 発表標題 高度な遺伝子分析科学技術を用いた遺伝性疾患の病態解析
3. 学会等名 第68回日本医学検査学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石毛崇之、佐藤守、小川祥二郎、西村基、川崎健治、松下一之、東達也、野村文夫
2. 発表標題 質量分析による主要なビタミンD代謝物の一斉定量への挑戦
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石毛崇之、糸賀栄、北村浩一、西村基、川崎健治、野村文夫、松下一之
2. 発表標題 Long range-PCR/大量並列シーケンス解析による MEFV遺伝子解析におけるライブラリー構築方法の検討
3. 学会等名 第51回日本臨床検査自動化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石毛崇之
2. 発表標題 ビタミンD代謝動態評価に必要な解析技術の構築
3. 学会等名 第36回日本臨床化学会関東支部例会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 日本臨床衛生検査技師会	4. 発行年 2017年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 304
3. 書名 臨床化学検査技術教本	

1. 著者名 野村文夫、羽田明、長田久夫	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 308
3. 書名 ここが知りたい 遺伝子診療 はてな？BOOK	

1. 著者名 Gregory Makowski	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 246
3. 書名 Advances in Clinical Chemistry, Volume 83	

〔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
研究協力者	佐藤 守 (Sato Mamoru)		
研究協力者	小川 祥二郎 (Ogawa Shoujiro)		
研究協力者	西村 基 (Nishimura Motoi)		
研究協力者	東 達也 (Higashi Tatsuya)		
研究協力者	野村 文夫 (Nomura Fumio)		