

令和 5 年 9 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04078

研究課題名（和文）原因不明突然死予防への挑戦ートランスオミクス解析による死亡分子機構の解明

研究課題名（英文）Challenge for prevention of sudden unexplained death : Elucidation of molecular mechanisms of death by transomics analysis

研究代表者

松本 博志（MATSUMOTO, HIROSHI）

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60263092

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,200,000円

研究成果の概要（和文）：原因不明の突然死等に関して、ゲノム解析等オミクス解析を行って死亡機序の一端を明らかにする研究であった。突然死群と心肥大群、その他の死因群と比較すると、突然死群と心肥大群においていわゆる心疾患に関連したゲノム変異数に有意差はなかったが、X遺伝子変異について明らかな違いが認められた。突然死群の病態に右心機能不全や自律神経不全を疑わせる所見が認められたことかことから自律神経関連遺伝子変異数を調べたところ、突然死群の変異数が明らかに多く、自律神経系がその病態に大きく関与していることが明らかになった。突然死の分子機構の一端が明確化されたことで治療への応用が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

突然死は毎年7万～12万人に見積もられているものの、現在の健康診断や医療では発症予測や予防が難しい。今回この研究において、40歳以上の突然死群においては通常よりも剖検心重量が有意に軽いこと、一方で、心肥大群と比較したところ心疾患関連遺伝子群の変異数に有意差が無い一方で、自律神経関連遺伝子群の変異数が有意に多く特に副交感神経関連遺伝子群の変異が多いことが明らかになった。このことは心肥大を伴わない突然の心停止者に対して副交感神経活性化の治療が蘇生につながる臨床的応用の可能性があり、少なくとも2～3万人の命を救うことができ、学術的意義のみならず労働人口の減少を食い止める意味でも社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：This was a study to elucidate some of the mechanisms of sudden death of unknown cause by omics analysis such as genomic analysis. Comparing sudden death, cardiac hypertrophy, and other causes of death, there was no significant difference in the number of genomic variants related to so-called cardiac disease between the sudden death group and the cardiac hypertrophy group, but there was a clear difference in the X gene mutation. The number of mutations in the autonomic nervous system-related genes was also examined, and the number of mutations in the sudden death group was clearly higher, indicating that the autonomic nervous system is greatly involved in the pathogenesis of sudden death, and revealing a part of the molecular mechanism of sudden death and suggesting its therapeutic application. The results of this study suggest that the molecular mechanism of sudden death and its therapeutic application may be important in the treatment of sudden death.

研究分野：法医学、死因究明学、突然死ゲノム学、アルコール医学

キーワード：突然死 全エクソーム解析 メタボロミクス解析 自律神経関連遺伝子 心疾患関連遺伝子 副交感神経 心肥大

1. 研究開始当初の背景

突然死は、循環器学会のガイドライン¹⁾によると、年間7~10万人と推定され、70%が機能性のものであることが指摘されている。突然死は医療機関外で発生する場合が多く心肺停止例で搬送されても蘇生せず、救急医から警察への異状死体の届出がなされ、結果として非犯罪死体として取り扱われる。非犯罪死体については東京23区、大阪市、神戸市の監察医制度地域において死因究明がなされている。その一つである大阪府監察医事務所のデータでは発生から1時間以内で突然死としても非犯罪死体の内4割認められ、かつ救急隊が現場に到着しているにも関わらず蘇生しなかったことが明らかになっており、大阪市内の全死亡の6~7%を占めている(右図)。

これらの突然死については現在の医療体制では予防できず、死亡例を詳細に解析し死亡機序を明らかにして予防に役立てることは僅かの課題である。しかしながら、これらの内7割近い事例は、**negative autopsy** (表1)と称される法医学、病理学の解剖と病理組織検査では明らかにならない事例であるため、従来の方法ではその予防に繋がって来なかった。

近年、次世代シーケンサー(NGS)の進歩と普及により、ヒトゲノム解析が行われて、ゲノム変異が多数あることが知られ、細菌についてもメタゲノム解析にて、その菌種の同定や分布が容易に明らかになるようになってきた。

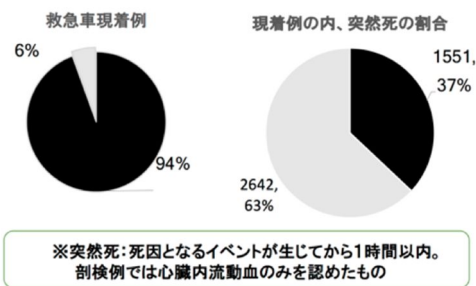


図. 救急車現着と突然死の割合 (大阪監察医事務所取扱例、2015)

Table 1 Postmortem criteria for 'negative autopsy'

| |
|--|
| Criteria for 'negative autopsy' |
| Structurally normal heart |
| No abnormal histopathological findings in the heart |
| No other cause of death identified at postmortem, e.g. pulmonary embolus |
| Normal toxicology screen |
| No pre-death clinical features to suggest other cause of sudden death, e.g. epilepsy |

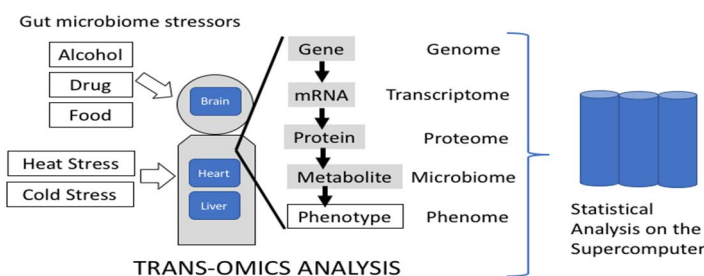
(European Heart Journal, Volume 36, Issue 21, 1 June 2015, Pages 1290-1296 より)

特に、突然死においても遺伝子変異が報告されており、欧州心臓病学会では心臓性突然死の30%が機能性のもので、遺伝子変異検査が必要なこと²⁾、米国心臓病学会でも男性9人に1人が突然死を迎えていること³⁾を報告している。したがって、**突然死例について遺伝的背景を調べることは必須**と考えてよい。しかしながら、全例において特異的な変異

があるという報告はなく、また変異と突然死との関係は明らかではない。一方、私たちはメチル化酵素等の急速なDNAメチレーションが急性心停止を来す可能性を実験的に明らかにしてきている(投稿中)。このような機能的な現象を踏まえると、突然死例においても、その体内動態を有機的に考える必要がある。

近年、疾病発症との関係で腸内細菌叢が注目されているが、NGSを使用したメタゲノム解析で菌種の同定が可能になった。その中で集中治療患者に応用した研究で腸内細菌叢の変化が死亡例に認められたという報告も出てきた。また、腸内細菌ストレスという言葉も2015年に出てきて、腸内細菌叢の変化が疾患発症の一端であることも報告されている⁵⁾。このことは死亡例においても腸内細菌叢のメタゲノム解析が重要であること、腸内細菌ストレスとされている飲酒や薬物、薬剤、食物等の影響も評価できることを意味する。突然死例において、**negative autopsy** 例は、従来の組織学的評価では正常で死に至る所見は認められない。これらについては、死因となった重要組織におけるタンパクや低分子物質の変化が、原因あるいは防御機構として生じている可能性が高い。これらについては、近年進歩してきたプロテオミクス、メタボロミクス解析の技術を適用すれば明らかになる。網羅的に出て来た結果を左図と同様な統計学的な考え方を応用すると、その機序が解明できる可能性が高い。

したがって、突然死例において、**negative autopsy** 例であっても、下記の図のように、**トランスオミクス解析**を行うことで、膨大な体内情報が得られ、それを解析することで死亡機序に迫れると考えた。



2. 研究の目的

上記で述べたように、本研究の目的は、突然死例、特に解剖・組織検査の結果、正常である **negative autopsy** 例を中心に、ゲノム背景を明らかにした後、体内重要臓器を中心にプロテオミクス、メタボロミクス解析、腸内細菌叢についてはメタゲノム解析を行って、体内情報を集積した後、スーパーコンピュータに

よる統計学的解析で機序解明を目指すことである。

欧米における突然死例のゲノム解析結果の報告は各国で2百例に留まっている。本研究の独自性は4百例を対象にすること、体内組織からのプロテオミクス、メタボロミクス解析を行うこと、さらに腸内細菌叢のメタゲノム解析を行ってその結果を統合解析行うことの独自性と創造性は高い。つまり、体内組織における解析は世界的にまだ行われていない。

私たち研究グループの様々な背景（法医学、病理学、遺伝統計学、循環器内科学、プロテオミクス、メタボロミクス、細菌メタゲノム、分析化学、毒性学、生物統計学）を持つ人材、その研究実績、所有する既存機器を有機的に活用できることは、他の研究環境にないもので、解析結果の期待は大きいものと推察した。

【ここまでの参考文献（番号は文中のもの）】

- 1) 合同研究班．心臓突然死の予知と予防法のガイドライン(2010年改訂版)．日本循環器学会．2010．<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010aizawa.h.pdf>
- 2) Priori et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015; 36: 1290-1296.
- 3) Bogle et al. Lifetime Risk for Sudden Cardiac Death in the Community. J Am Heart Assoc. 2016;5:e002398.
- 4) Ojima et al. Metagenomic Analysis Reveals Dynamic Changes of Whole Gut Microbiota in the Acute Phase of Intensive Care Unit Patients. Dig Dis Sci. 2016; 61: 1628-1634.
- 5) Lewis et al. Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn's Disease. Cell Host & Microbe 2015; 18: 489-500.

3. 研究の方法

対象：大阪大学倫理委員会（令和2年9月30日承認、承認番号906号）で承認された倫理的配慮がなされた約15百例、内突然死4百例。

方法A-1. ゲノム解析

死体からのDNA抽出については、以前より個人識別に関するノンコーディング領域の繰り返し配列を利用したDNA多型を利用した抽出方法があったが、今回はゲノムの抽出のため、方法論の検討を行った。特に、2019年に大阪大学法医学教室に配備されたイルミナ社のNextSeq550を使用してシーケンスが得られるようになったことより、当初は使用するシーケンス用抽出キットのバリデーションを行い、結果が最も良かったSureselect社のシーケンス用抽出キットにて血液試料から全ゲノムを抽出した。

そのクオリティについて大阪大学医学系研究科の共同利用機器であるアジレント社製のDNAアナライザーによってQCチェックを行った後に、ライブラリーを作製、シーケンスを掛けた。結果についてはFASTQファイルに変換した後、遺伝統計学岡田教授を交えて遺伝統計学的解析を行った。

方法A-2. RNAシーケンス解析 上記と同様に血液試料、心臓試料、脳試料、肝臓試料よりRNAを抽出後、キットにてライブラリーを作製、シーケンスする。結果については上記と同様に解析する。

方法A-3. プロテオミクス解析 心臓試料、脳試料、肝臓試料、その他の組織試料を用いて、研究分担者の東阪らの既報にしたがってタンパク抽出を行った後、共同機器センターに設置のQ-Trap LC/MS/MSにして同定、データベースとの照合を行って抽出されたタンパクを同定する。

方法A-4. メタボロミクス解析 血液試料と尿試料、各種臓器試料を用いて、研究分担者の原田らの既報にしたがって既存機器であるGC-MS/MSとLC-MS/MS LC-MS8060を用いて解析を行った。

方法A-5. メタゲノム解析 剖検時に大腸内容と口腔内容を取扱し、それぞれ100μmのナイロンフィルターで濾過後、メタ16S解析を研究分担者の吉澤らの既報にしたがって微生物学病研究所にてイルミナ社のMiSeqとPacific Bioscience社のPacBio RS IIを用いて全ゲノム解析を行う。結果については微生物病研究所の中村昇太特任准教授とともに解析、評価した。

方法A-6. A-1～A-5まで検出されたデータを統合するとともに、解剖・組織検査所見等を入れて層別化を行って、統合統計解析を行う。さらに腸内細菌ストレスである体内アルコール濃度や薬物濃度等による比較解析も行う。

4. 研究成果

突然死を含めたゲノム解析のパイプライン構築を行い、下図のような形の試料からのDNA抽出からの流れ（パイプライン）を確立した。

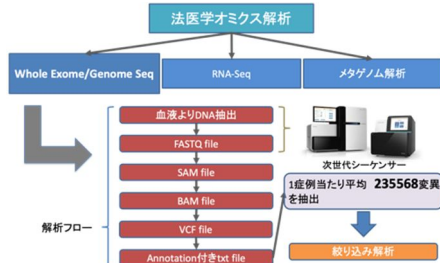


図1 ゲノム解析フロー図

60歳以下の成人の突然死例について解剖データとの統合解析において通常の心肥大例や対照群である心肥大のない他の死因群に比し心疾患関連遺伝子の絞り込み変異数およびtruncated variant数に違いはないものの、国際ゲノム連合の基準で有害変異とされたものについては対照群に比し、有害変異の保有率が有意に高い結果が得られた。(Miyashita et al, 投稿中)

一方、突然死例において、その発生場所が、就寝中、食後、トイレ、運動中等、自律神経系が活性化された環境下が多い。そこで、自律神経関連遺伝子に着目した解析を行ったところ、絞り込み変異数およびtruncated variant数に違いはないものの、有害予測変異保有率に差が認められた(Miyashita et al, 投稿中)。解剖データの解析では、突然死群が他の死因に比し心重量が有意に明らかになった(Miyashita et al, 投稿中)。このことは心肥大傾向にない心臓を持っている人の突然死

スク因子としてもよく、現在の健診では予防できない理由の一つを説明しているかも知れない。臨床上、心不全症状が出ている心筋症に関する解析においては不整脈性心筋症（ACM）においては *TMEM4* 遺伝子変異の存在が明らかになり（文献1）、突然死のリスクファクターになり得る可能性を示した。この遺伝子変異の突然死との関連解析は進行中である。また、14歳で拡張型心筋症を発症した例においても *BAG5* 遺伝子変異の変異と *PKP2* 遺伝子変異の関連が示されており、青少年突然死のリスク因子になり得る可能性が示された（文献2）。これらとの突然死群との関連については投稿準備中の論文が多数あり、結果を含め令和6年3月再提出する最終報告書で示させていただきたい。

メタボロミクス解析はゲノム変異の関連が乏しい際や死亡機序、そして意味のあるバイオマーカの発見に重要な解析方法である。これらについては、死因が明らか場合に適用して解析を行った。その一つに prostanooids がある。これについて突然死例で上昇している可能性が示唆されていたが、その検出方法等の検討がなされておらず、動物モデルを用いて行い、検出できることを明らかにした（文献3）。また、火災死亡において一酸化炭素ヘモグロビンが低値で突然死と思える事例が少なくない。生存時の火災を証明するには火災で発生した物質の取り込みを証明する必要がある。その一つにシアン化合物がありその検出について検討を行って定量方法を確立した（文献4）。また、メタボロミクス解析の結果については、鋭意解析が進んでおり、令和5年6月現在で投稿準備中であるためこの報告書には明記せず、令和6年3月再提出する最終報告書で反映したい。

突然死の中には脳梗塞を来した結果のケースが含まれているが、脳梗塞後の心停止例についてその判断は難しい。動物モデルを用いた検討を行ったところ、ミクログリアの集積と早期に上昇してくる分子として *AQP4* が同定された（文献5）。このことは脳梗塞発症後の死亡について脳梗塞部位が同定できる可能性を示した。さらに、梗塞後の死亡を防ぐ因子として *IL-1RA* を見出し、それが腓腹筋から分泌していることを明らかにした（文献6）。このことは死亡例において体循環系でのサイトカイン上昇はリカバリ機能が働いていること、一方、上昇していない場合は梗塞直後の死亡を示すことが示唆され、死亡機序の一端を明らかにできた。原因不明の突然死の中に寒冷環境下で死亡がある。その所見の一つに胃粘膜の褐色斑があるがその機序は明らかでなく、死戦期にストレスが掛かったと推定可能な急性心筋梗塞、頭蓋内出血等の死亡例でも認められることから、短時間死亡のマーカとしての期待されていた。そこで、その機序の一端を明らかにした。つまりガストリンやペプシンCの分泌刺激がヒスタミン分泌を介して粘膜病変を来すこと H^+ , K^+ -ATPase の活性化をもたらすペプシンCの上昇が胃粘膜の出血に繋がる機序である。このことはガストリンとペプシンCが上昇する病態において認められることになる（文献7）。したがって、ストレス負荷下にあったことを証明できるバイオマーカを見出した。

メタゲノム解析は大阪大学微生物病研究所とパイプラインを作成した。研究の一旦では文献8、文献9のように死後のメタゲノム解析が出来ることを示している。

以上、他の研究結果については令和6年3月末に提出する最終報告書で明記する

まとめ

今まで網羅的解析が行われていなかった原因不明の突然死に関して、ゲノム解析、メタボロミクス解析等を通じて、正確な結果とマーカの同定等を検討してきた。この研究において層別化して予防できる死因が明らかになった。

文献

- 1) Shinomiya H, Kato H, Kuramoto Y, Watanabe N, Tsuruda T, Arimura T, Miyashita Y, Miyasaka Y, Mashimo T, Takuwa A, Motooka D, Okuzaki D, Matsuoka K, Tsukamoto O, Hakui H, Yamada N, Lee JK, Kioka H, Kitakaze M, Takashima S, Sakata Y, Asano Y. Aberrant accumulation of *TMEM43* accompanied by perturbed transmural gene expression in arrhythmogenic cardiomyopathy. *FASEB J*. 2021 Nov;35(11):e21994. doi: 10.1096/fj.202100800R. PMID: 34674311.
- 2) Hakui H, Kioka H, Sera F, Nakamoto K, Ozu K, Kuramoto Y, Miyashita Y, Ohtani T, Hikoso S, Asano Y, Sakata Y. Refractory Ventricular Arrhythmias in a Patient With Dilated Cardiomyopathy Caused by a Nonsense Mutation in *BAG5*. *Circ J*. 2022 Nov 25;86(12):2043. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0329. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36130910.
- 3) Zhang TQ, Kuroda H, Nagano K, Terada S, Gao JQ, Harada K, Hirata K, Tsujino H, Higashisaka K, Matsumoto H, Tsutsumi Y. Development and evaluation of a simultaneous and efficient quantification strategy for final prostanooid metabolites in urine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020 Jun;157:102032. doi: 10.1016/j.plefa.2019.102032. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31734013.
- 4) Yoshida H, Harada K, Sakamoto Y, Yoshimura J, Shimazu T, Matsumoto H. Comparison of Quantitative Values of Headspace Gas Chromatography–Mass Spectrometry and a Formate Quantification Kit in Blood Formate Quantification. *J Anal Toxicol*. 2023 Apr 14;47(4):338-345. doi: 10.1093/jat/bkac107. PMID: 36546725.
- 5) Murata Y, Sugimoto K, Yang C, Harada K, Gono R, Harada T, Miyashita Y, Higashisaka K, Katada R, Tanaka J, Matsumoto H. Activated microglia-derived macrophage-like cells exacerbate brain edema after ischemic stroke correlate with astrocytic expression of aquaporin-4 and interleukin-1 alpha release. *Neurochem Int*. 2020 Nov;140:104848. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104848. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32920036.
- 6) Gono R, Sugimoto K, Yang C, Murata Y, Nomura R, Shirazaki M, Harada K, Harada T, Miyashita Y, Higashisaka K, Katada R, Matsumoto H. Molecular mechanism of cerebral edema improvement via *IL-1RA* released from the stroke-unaffected hindlimb by treadmill exercise after cerebral infarction in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023 May;43(5):812-827. doi: 10.1177/0271678X231151569. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36651110; PMCID: PMC10108195.

- 7) Yang C, Sugimoto K, Murata Y, Hirata Y, Kamakura Y, Koyama Y, Miyashita Y, Nakama K, Higashisaka K, Harada K, Katada R, Matsumoto H. Molecular mechanisms of Wischnewski spot development on gastric mucosa in fatal hypothermia: an experimental study in rats. *Sci Rep.* 2020 Feb 5;10(1):1877. doi: 10.1038/s41598-020-58894-8. PMID: 32024924; PMCID: PMC7002760.
- 8) Yoshizawa H, Motooka D, Katada R, Matsumoto Y, Nakamura S, Morii E, Iida T, Matsumoto H. Whole-Genome Sequence of *Streptococcus tigurinus* Strain osk_001, Isolated from Postmortem Material. *Genome Announc.* 2017 Aug 31;5(35):e00878-17. doi: 10.1128/genomeA.00878-17. PMID: 28860244; PMCID: PMC5578842.
- 9) Yoshizawa H, Motooka D, Matsumoto Y, Katada R, Nakamura S, Morii E, Iida T, Matsumoto H. A case of severe soft tissue infection due to *Streptococcus tigurinus* diagnosed by necropsy in which genomic analysis was useful for clarifying its pathogenicity. *Pathol Int.* 2018 May;68(5):301-306. doi: 10.1111/pin.12656. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29570912.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Zhang TQ, Kuroda H, Nagano K, Terada S, Gao JQ, Harada K, Hirata K, Tsujino H, Higashisaka K, Matsumoto H, Tsutsumi Y | 4. 巻 157 |
| 2. 論文標題 Development and evaluation of a simultaneous and efficient quantification strategy for final prostanoid metabolites in urine. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids | 6. 最初と最後の頁 102032 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202100800R | 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 oshida H, Harada K, Sakamoto Y, Yoshimura J, Shimazu T, Matsumoto H. | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 Comparison of Quantitative Values of Headspace Gas Chromatography--Mass Spectrometry and a Formate Quantification Kit in Blood Formate Quantification. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 J Anal Toxicol. | 6. 最初と最後の頁 338-345 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jat/bkac107. | 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) Murata Y, Sugimoto K, Yang C, Harada K, Gono R, Harada T, Miyashita Y, Higashisaka K, Katada R | 4. 巻 140 |
| 2. 論文標題 Activated microglia-derived macrophage-like cells exacerbate brain edema after ischemic stroke correlate with astrocytic expression of aquaporin-4 and interleukin-1 alpha release. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Neurochem Int | 6. 最初と最後の頁 104848 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2020.104848. | 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 Yang C, Sugimoto K, Murata Y, Hirata Y, Kamakura Y, Koyama Y, Miyashita Y, Nakama K, Higashisaka K, Harada K, Katada R, Matsumoto H. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Matsumoto H. Molecular mechanisms of Wischnewski spot development on gastric mucosa in fatal hypothermia: an experimental study in rats. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep. | 6. 最初と最後の頁 1877 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X231151569 | 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 Shinomiya H, Kato H, Kuramoto Y, Watanabe N, Tsuruda T, Arimura T, Miyashita Y, Miyasaka Y, Mashimo T, Takuwa A, Motooka D, Okuzaki D, Matsuoka K, Tsukamoto O, Hakui H, Yamada N, Lee JK, Kioka H, Kitakaze M, Takashima S, Sakata Y, Asano Y. | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Aberrant accumulation of TMEM43 accompanied by perturbed transmembrane gene expression in arrhythmogenic cardiomyopathy. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 FASEB J | 6. 最初と最後の頁 e21994 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100800R | 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 2) Hakui H, Kioka H, Sera F, Nakamoto K, Ozu K, Kuramoto Y, Miyashita Y, Ohtani T, Hikoso S, Asano Y, Sakata Y. | 4. 巻 86 |
| 2. 論文標題 Refractory Ventricular Arrhythmias in a Patient With Dilated Cardiomyopathy Caused by a Nonsense Mutation in BAG5 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Circ J. | 6. 最初と最後の頁 2043 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0329. | 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 6) Gono R, Sugimoto K, Yang C, Murata Y, Nomura R, Shirazaki M, Harada K, Harada T, Miyashita Y, Higashisaka K, Katada R, Matsumoto H. | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 Molecular mechanism of cerebral edema improvement via IL-1RA released from the stroke- unaffected hindlimb by treadmill exercise after cerebral infarction in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 2023 May;43(5):812-827. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab. | 6. 最初と最後の頁 812-827 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X231151569 | 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 8) Yoshizawa H, Motooka D, Katada R, Matsumoto Y, Nakamura S, Morii E, Iida T, Matsumoto H | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Whole-Genome Sequence of Streptococcus tigurinus Strain osk_001, Isolated from Postmortem Material. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Genome Announc. | 6. 最初と最後の頁 e00878-17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/genomeA.00878-17 | 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 9) Yoshizawa H, Motooka D, Matsumoto Y, Katada R, Nakamura S, Morii E, Iida T, Matsumoto H. | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 A case of severe soft tissue infection due to Streptococcus tigurinus diagnosed by necropsy in which genomic analysis was useful for clarifying its pathogenicity | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Pathol Int | 6. 最初と最後の頁 301-306 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12656 | 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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 一部論文投稿中や準備中が多いため反映されていない。再提出となる令和6年3月末までに最終版を作成して提出する |
|---|

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 | 杉本 香奈 (SUGIMOTO KANA) (00581034) | 大阪大学・医学系研究科・講師 (14401) | |
| 研究分担者 | 東阪 和馬 (HIGASHIZAKA KAZUMA) (20646757) | 大阪大学・高等共創研究院・准教授 (14401) | |
| 研究分担者 | 原田 和生 (HARADA KAZUO) (50397741) | 大阪大学・医学系研究科・特任准教授(常勤) (14401) | |

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 |
|-------|---|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 宮下 洋平 (MIYASHITA YOHEI) (60816312) | 大阪大学・医学系研究科・助教 (14401) | |
| 研究分担者 | 吉澤 秀憲 (YOSHIZAWA HIDENORI) (90739905) | 大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401) | |
| 研究分担者 | 山田 知美 (YAMADA TOMOMI) (60363371) | 大阪大学・医学部附属病院・特任教授（常勤） (14401) | |

| | 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 | 岡田 随象 (OKADA YUKINORI) | 大阪大学・医学系研究科・教授 (14401) | |
| 研究協力者 | 中村 昇太 (NAKAMURA Shota) | 大阪大学・微生物病研究所・特任准教授（常勤） (14401) | |

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 |
|---------|---------|