

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16152

研究課題名（和文）気管支喘息における末梢気道の機能障害を評価するイメージングバイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Establishment of imaging biomarkers to evaluate small airway dysfunction for asthma

研究代表者

大石 景士 (Oishi, Keiji)

山口大学・医学部附属病院・診療助教（4日/週）

研究者番号：60771409

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：喘息患者におけるPRM(parametric response map)によるイメージングバイオマーカーを解析したところ、機能的な末梢気道病変（functional small airway disease: PRM-fSAD）が喘息の重症度に関わらず認められた。PRM-fSAD と臨床パラメーターとの関連性を検討した結果、PRM-fSADは呼吸筋力の影響を受けやすい可能性や、喘息患者の末梢気道閉塞を反映している可能性が示唆された。また、PRM-fSADは一部のType2気道炎症との関連性も見られた。喘息におけるPRM-fSADは末梢気道病変の指標として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で使用した末梢気道機能障害を評価するイメージングバイオマーカーは、気管支喘息やCOPDなどの閉塞性肺疾患の管理向上に寄与する点で学術的意義がある。また、従来検査では抽出できないような発症早期や軽症時にも病変を検出できる可能性があり、様々な呼吸器疾患や他疾患の早期診断・治療につながるという波及効果によって医療費の削減にも貢献できる点に社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：Small airways disease (SAD) may have an important role in asthma. However, imaging biomarkers of the SAD in asthmatics remains to be established. Parametric response mapping (PRM) is a novel radiographic technique, which is a voxel-based imaging technology using inspiratory and expiratory computed tomography (CT) imaging. PRM can quantitatively evaluate the functional SAD (fSAD) in patients with COPD. We evaluated PRMfSAD in asthmatics and examine its correlations with clinical and physiologic variables.

Regardless of the severity of asthma, there are some PRMfSAD lesion. Based on the negative correlation between PRMfSAD and BMI, PRMfSAD and PEF, PRMfSAD may be susceptible to respiratory muscle strength. Based on the positive correlation between PRMfSAD and RV/TLC, PRMfSAD may reflect peripheral airway obstruction. PRM-fSAD was also associated with some Type 2 airway inflammation. Our results suggest that PRM may be useful to evaluate the fSAD in patients with asthma.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：気管支喘息 イメージングバイオマーカー 末梢気道機能障害

1. 研究開始当初の背景

本邦の喘息予防・管理ガイドライン 2015 における喘息治療の目標は、現在の症状や薬の副作用がなく健康人と同様の日常生活を送れること、将来にわたり呼吸機能を維持し増悪や喘息死を回避すること、に集約できる。これまで目標達成に向け吸入ステロイド(ICS)中心の抗炎症治療が重視されたことで、患者 QOL の向上と喘息死の減少に至っている。一方、治療アルゴリズムに則っても喘息患者の約 10%は難治性喘息で、さらにそれらは喘息医療費全体(平成 26 年度: 3507 億円)の 50%を占め社会経済的にも大きな問題となっている。遷延する気道炎症及び気道の構築変化(リモデリング)が不可逆的な気道閉塞をもたらし、喘息を重症・難治化させる主な病態として提唱されている(Bourdin A, JACI 2007)。近年特に末梢気道における炎症やリモデリングが難治化に関連するという報告があり、末梢気道における機能障害の評価方法の確立が望まれている(Jarjour NN, AJRCCM 2012, van der Wiel E, JACI 2013)。これまで末梢気道の機能障害は経気管支生検による病理学的検討や気管支肺胞洗浄により理解が深められてきたが、侵襲が大きく反復検査が困難である点などから経時変化を含めた解析には不適であった。末梢気道の機能障害を非侵襲的かつ簡便に評価する客観的手法は国内外でも未だ確立していない。

近年、喘息と同じ閉塞性肺疾患で末梢気道閉塞をきたす COPD や閉塞性細気管支炎(BO)の末梢気道病変の評価法として parametric response map(以下 PRM:微小な末梢気道閉塞を空間的・定量的に評価できる画像解析法)が有用という報告がある。そこで、吸気・呼気 CT を用いて気腫性変化と末梢気道病変を区別し空間的・定量的な評価が可能な画像解析手法である、PRM によるイメージングバイオマーカーが、喘息の末梢気道機能障害を非侵襲的かつ簡便に評価する方法として有用である、との仮説を立てた。肺全体の末梢気道病変評価、末梢気道炎症との関連性を検討した報告はほとんど存在せず、本研究は、肺全体の微小末梢気道機能障害を空間的・定量的に評価できる PRM を、早期から重症までの多階層・多様な時間軸で解析を行い、喘息の末梢気道機能障害を非侵襲的・簡便に評価するイメージングバイオマーカーとしての PRM の有用性を確立する重要な位置づけとなる。また、本研究の結果、PRM が末梢気道機能障害のイメージングバイオマーカーであることが証明できれば、従来検査では抽出できないような発症早期や軽症時にも病変を検出できる可能性があり、様々な呼吸器疾患や他疾患の早期診断・治療につながるといった波及効果が期待できると考えられ、検討を行うに至った。

2. 研究の目的

本研究は PRM によるイメージングバイオマーカーが喘息の末梢気道機能障害の非侵襲的・簡便な評価法として有用であるとの仮説をたて、喘息患者の PRM を解析し、本評価法の有用性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

20 歳以上の外来通院中の安定期喘息患者を対象として、呼吸機能、呼気 NO、血液検査、吸気・呼気胸部 CT 検査を行った。そして、吸気・呼気 CT については、呼気時画像に吸気時画像の位置合わせを行い、ボクセル毎の呼気時と吸気時の CT 値から解析を行う PRM 解析(呼気時の CT 値(x 軸)と吸気時の CT 値(y 軸)を 2 軸とする 2 次元座標空間において吸気時画像に対して -950HU、呼気時画像に対して -856HU を閾値と定めて、形成される 4 つの象限に対して正常(PRM^{normal})、肺気腫(PRM^{emph})、機能的な微小気道病変(PRM^{ISAD})を定めて画素単位で判定し定量可視化を行った。さらに、PRM^{ISAD} と喘息症状および呼吸機能、気道炎症パラメーターとの関連を解析した。

4. 研究成果

(1)対象症例

32 名(女性 11 例、男性 21 例)の喘息患者を登録した。年齢中央値は 68 歳、BMI 中央値は 23.5、喫煙歴は、なし 13 例、既喫煙 13 例、現喫煙 6 例であった。症状コントロール不良(ACT < 20)患者 7 例、頻回増悪患者(直近 1 年間で 2 回以上の増悪)3 例、重症喘息患者(ERS/ATS ガイドライン定義)12 例であった。末梢血好酸球中央値は 202 cells/ μ L、呼気 NO 濃度の中央値は 22.5 ppb、アトピー陽性患者は 16 例であった。呼吸機能の中央値は、%FVC 96.1%、%FEV1 82.4%、FEV1/FVC 70.6%であった。

(2)PRM 解析結果

PRM のそれぞれのパラメーターの中央値は、PRM^{normal} 68.8%、PRM^{ISAD} 27.1%、PRM^{emph} 4.3%であった(図 1)。

症状コントロール不良、頻回増悪、重症喘息診断基準といった喘息重症度の指標と PRM^{ISAD} との関連性を検討したが、PRM^{ISAD} と有意な相関は認めなかった(図 2)。PRM^{ISAD} と有意な相関がみられた指標は、BMI ($\rho = -0.41$, $P < 0.05$)、%PEF ($\rho = -0.46$, $P < 0.01$)、%RV ($\rho = 0.70$, $P < 0.01$)、%TLC ($\rho = 0.40$, $P < 0.05$)、RV/TLC ($\rho = 0.38$, $P < 0.05$) だった。また、FeNO 低値群(<35ppb)と比較し FeNO 高値群(≥ 35 ppb)では PRM^{ISAD} は高い傾向がみられた(図 3)。本研究の

結果から、PRM^{fSAD} は呼吸筋力の影響を受けやすい可能性が示唆された。また、PRM^{fSAD} は喘息患者の末梢気道閉塞を反映している可能性が示唆されたが、Type2 気道炎症との関連性についてはさらなる検討が必要と考えられた。

図 1. 喘息患者における PRM 解析結果

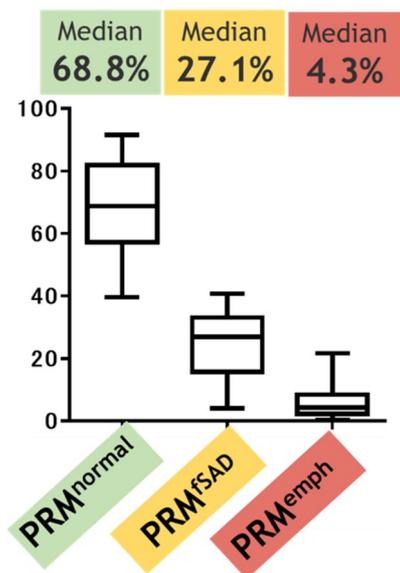


図 2. PRM^{fSAD} と喘息重症度の指標との関連

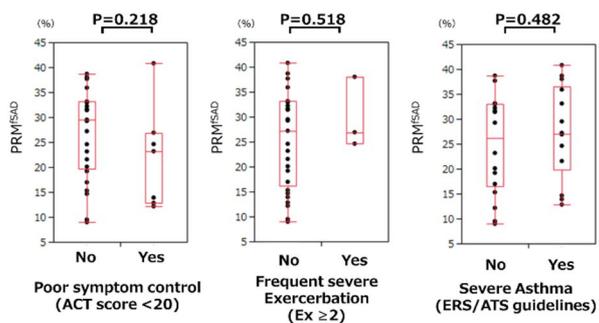
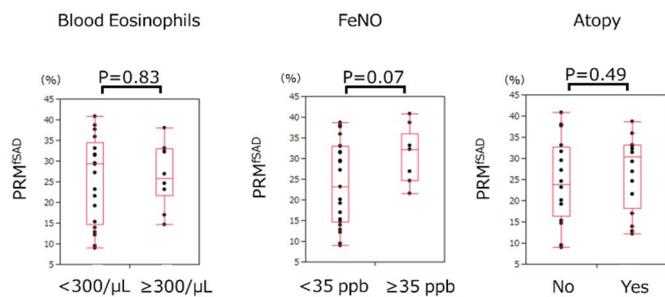


図 3. PRM^{fSAD} と Type2 気道炎症との関連



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Hirano Tsunahiko, Matsunaga Kazuto, Hamada Kazuki, Uehara Sho, Suetake Ryo, Yamaji Yoshikazu, Oishi Keiji, Asami Maki, Edakuni Nobutaka, Ogawa Hiromasa, Ichinose Masakazu	4. 巻 57
2. 論文標題 Combination of assist use of short-acting beta-2 agonists inhalation and guidance based on patient-specific restrictions in daily behavior: Impact on physical activity of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 133 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2018.12.001	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 Matsunaga Kazuto, Oishi Keiji, Miravittles Marc, Anzueto Antonio	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 <p>Time To Revise COPD Treatment Algorithm</p>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6. 最初と最後の頁 2229 ~ 2234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S219051	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 Matsunaga Kazuto, Hamada Kazuki, Oishi Keiji, Yano Masafumi, Yamaji Yoshikazu, Hirano Tsunahiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Factors Associated with Physician-Patient Discordance in the Perception of Asthma Control	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 2634 ~ 2641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2019.04.046	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 Oishi Keiji, Hirano Tsunahiko, Murata Yoriyuki, Hamada Kazuki, Uehara Sho, Suetake Ryo, Yamaji Yoshikazu, Asami-Noyama Maki, Edakuni Nobutaka, Ohata Syuichiro, Utsunomiya Toshiaki, Sakamoto Kenji, Onoda Hideko, Matsumoto Tsuneo, Matsunaga Kazuto, Yano Masafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Medication persistence rates and predictive factors for discontinuation of antifibrotic agents in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a real-world observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Advances in Respiratory Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1753466619872890	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 Hamada Kazuki, Oishi Keiji, Chikumoto Ayumi, Murakawa Keita, Ohteru Yuichi, Matsuda Kazuki, Uehara Sho, Suetake Ryo, Ohata Shuichiro, Murata Yoriyuki, Yamaji Yoshikazu, Asami-Noyama Maki, Ito Kosuke, Edakuni Nobutaka, Hirano Tsunahiko, Matsunaga Kazuto	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of sinus surgery on type 2 airway and systemic inflammation in asthma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Asthma	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02770903.2020.1729380	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 Matsunaga Kazuto, Katoh Norito, Fujieda Shigeharu, Izuhara Kenji, Oishi Keiji	4. 巻 69
2. 論文標題 Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 187~196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.01.002	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 Yamaji Yoshikazu, Oishi Keiji, Hamada Kazuki, Ohteru Yuichi, Chikumoto Ayumi, Murakawa Keita, Matsuda Kazuki, Suetake Ryo, Murata Yoriyuki, Ito Kosuke, Asami-Noyama Maki, Edakuni Nobutaka, Hirano Tsunahiko, Matsunaga Kazuto	4. 巻 14
2. 論文標題 Detection of type2 biomarkers for response in COPD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Breath Research	6. 最初と最後の頁 026007~026007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1752-7163/ab71a4	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 Oishi Keiji, Matsunaga Kazuto	4. 巻 6
2. 論文標題 Three-step algorithm for biological therapy targeted IgE and IL-5 in severe asthma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunity, Inflammation and Disease	6. 最初と最後の頁 374~376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.233	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 Oishi Keiji, Hirano Tsunahiko, Hamada Kazuki, Uehara Sho, Suetake Ryo, Yamaji Yoshikazu, Ito Kosuke, Asami-Noyama Maki, Edakuni Nobutaka, Matsunaga Kazuto	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 Characteristics of 2017 GOLD COPD group A: a multicenter cross-sectional CAP study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6. 最初と最後の頁 3901 ~ 3907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S181938	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 Oishi Keiji, Matsunaga Kazuto, Shirai Toshihiro, Hirai Keita, Gon Yasuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of Type2 Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2670 ~ 2670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9082670	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 Hirano T, Doi K, Matsunaga K, Takahashi S, Donishi T, Suga K, Oishi K, Yasuda K, Mimura Y, Harada M, Suizu S, Murakawa K, Chikumoto A, Ohteru Y, Matsuda K, Uehara S, Hamada K, Ohata S, Murata Y, Yamaji Y, Asami-Noyama M, Edakuni N, Kakugawa T	4. 巻 9
2. 論文標題 A Novel Role of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 in Overlap with Sedentary Lifestyle and Cognitive Risk in COPD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2737 ~ 2737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9092737	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 Matsunaga Kazuto, Harada Misa, Suizu Junki, Oishi Keiji, Asami-Noyama Maki, Hirano Tsunahiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Comorbid Conditions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Potential Therapeutic Targets for Unmet Needs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3078 ~ 3078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9103078	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 Oishi Keiji, Matsunaga Kazuto, Harada Misa, Suizu Junki, Murakawa Keita, Chikumoto Ayumi, Ohteru Yuichi, Matsuda Kazuki, Uehara Sho, Hamada Kazuki, Ohata Shuichiro, Murata Yoriyuki, Yamaji Yoshikazu, Asami-Noyama Maki, Edakuni Nobutaka, Kakugawa Tomoyuki, Hirano Tsunahiko	4. 巻 9
2. 論文標題 A New Dyspnea Evaluation System Focusing on Patients' Perceptions of Dyspnea and Their Living Disabilities: The Linkage between COPD and Frailty	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3580 ~ 3580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9113580	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 Chikumoto Ayumi, Matsunaga Kazuto, Oishi Keiji, Hamada Kazuki, Yamaji Yoshikazu, Hirano Tsunahiko	4. 巻 9
2. 論文標題 What are key symptoms to be captured for preventing a physician's underestimation of asthma control?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 564 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2020.07.053	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 該当する

1. 著者名 Utsunomiya Toshiaki, Mimura-Kimura Yuka, Yamamoto Takeshi, Aoe Keisuke, Oishi Keiji, Kamei Haruhito, Matsunaga Kazuto, Yano Masafumi, Mimura Yusuke	4. 巻 50
2. 論文標題 Cytokine Adsorption to Polymyxin B-Immobilized Fiber: An in vitro Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Purification	6. 最初と最後の頁 230-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000510290	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 該当する

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Keiji Oishi, Tsunahiko Hirano, Kazuki Hamada, Sho Uehara, Ryo Suetake, Yoshikazu Yamaji, Kosuke Ito, Maki Asami-Noyama, Nobutaka Edakuni, Kazuto Matsunaga
2. 発表標題 Characteristics of 2017 GOLD COPD group A: a multicenter cross-sectional CAP study in Japan
3. 学会等名 ATS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiji Oishi, Tsunahiko Hirano, Kazuki Matsuda, Kazuki Hamada, Sho Uehara, Ryo Suetake, Yoshikazu Yamaji, Maki Asami-Noyama, Nobutake Edakuni, Kazuto Matsunaga
2. 発表標題 The prevalence and clinical characteristics of T2-high and T2-low endtype of severe uncontrolled asthma distinguished by combining popular type-2 biomarkers
3. 学会等名 ERS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiji Oishi, Tsunahiko Hirano, Takehiro Shiinoki, Kazuki Hamada, Ayumi Chikumoto, Keita Murakawa, Yuichi Ohteru, Ryo Suetake, Yoriyuki Murata, Yoshikazu Yamaji, Maki Asami-Noyama, Nobutaka Edakuni, Kazuto Matsunaga
2. 発表標題 Imaging biomarkers of the small airways disease in asthmatics
3. 学会等名 APSR Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiji Oishi, Tsunahiko Hirano, Takehiro Shiinoki, Kazuki Hamada, Ayumi Chikumoto, Keita Murakawa, Yuichi Ohteru, Ryo Suetake, Yoriyuki Murata, Yoshikazu Yamaji, Maki Asami-Noyama, Nobutaka Edakuni, Kazuto Matsunaga
2. 発表標題 Functional small airways disease derived from parametric response mapping in asthma
3. 学会等名 APSR Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大石景士, 平野綱彦, 松永和人, 矢野雅文
2. 発表標題 GOLD2017のCOPD重症度判定からみた日本人COPD患者グループAの臨床像
3. 学会等名 第116回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大石景士, 平野綱彦, 松田和樹, 濱田和希, 上原翔, 末竹諒, 山路義和, 浅見麻紀, 枝国信貴, 松永和人
2. 発表標題 タイプ2バイオマーカーを組み合わせると併別したコントロール不良重症喘息の臨床特性
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiji Oishi, Tsunahiko Hirano, Kazuki Matsuda, Kazuki Hamada, Sho Uehara, Ryo Suetake, Yoshikazu Yamaji, Maki Asami-Noyama, Nobutaka Edakuni, Kazuto Matsunaga
2. 発表標題 The prevalence and clinical characteristics of T2-low and T2-high endotype of severe uncontrolled asthma distinguished by combining type-2 biomarkers
3. 学会等名 APSR Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大石景士, 平野綱彦, 水津純輝, 原田美沙, 村川慶多, 大輝祐一, 松田和樹, 上原翔, 濱田和希, 大畑秀一郎, 山路義和, 村田順之, 浅見麻紀, 枝国信貴, 角川智之, 松永和人
2. 発表標題 コントロール不良因子とbiological signatureを組み合わせると併別した重症喘息の臨床特性
3. 学会等名 第1回日本喘息学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大石景士, 平野綱彦, 濱田和希, 椎木健裕, 松田和樹, 末竹諒, 村田順之, 山路義和, 浅見麻紀, 枝国信貴, 松永和人
2. 発表標題 気管支喘息におけるParametric Response Mappingの検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keiji Oishi, Tsunahiko Hirano, Ayumi Chikumoto, Yuichi Ohteru, Keita Murakawa, Kazuki Matsuda, Kazuki Hamada, Ryo Suetake, Yoshikazu Yamaji, Yoriyuki Murata, Maki Asami-Noyama, Nobutaka Edakuni, Kazuto Matsunaga
2. 発表標題 Biomarker-Based Detection of Type-2 Inflammation in COPD Patients.
3. 学会等名 ATS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大石景士、松永和人	4. 発行年 2018年
2. 出版社 新興医学出版社	5. 総ページ数 88
3. 書名 アレルギー診療におけるバイオマーカーの使い方. Modern Physician 38-10 アレルギー診療 総合トレーニング!	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------