

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10603

研究課題名(和文) 蛋白結合型ワクチン導入後に分離された 無莢膜型肺炎球菌の薬剤耐性と分子疫学的特徴

研究課題名(英文) Antimicrobial resistance and molecular epidemiological characterization of nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Japan

研究代表者

川口谷 充代 (Kawaguchiya, Mitsuyo)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：70733062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2011年1月-2019年1月に、北海道内の医療機関で収集された非侵襲性感染症由来肺炎球菌4463株から同定された無莢膜型肺炎球菌71株を対象とした。結果、全株から無莢膜型特異的遺伝子が検出され、94.4%が*pspK*遺伝子を、5.6%が*aliC*と*aliD*遺伝子を保有していた。MLSTに基づく系統解析では、5つのST(ST7502、ST4845、ST16214、ST11379、ST7786)で全菌株の71.8%を占めていることが確認された。薬剤感受性試験の結果、全菌株の67.6%がペニシリンに非感受性を示し、88.7%が3種類以上の異なる系統の薬剤に非感受性を示す多剤耐性であることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児に対する肺炎球菌結合型ワクチンが世界的に普及した現在において、現行のワクチンで予防できない「無莢膜型の増加」が示唆されている。この状況から、本研究では無莢膜型株の分子疫学的特徴およびその薬剤耐性を明らかにすることで、肺炎球菌感染症対策に寄与する知見を得ることを目的とした。分子疫学的・遺伝学的性状の解析は新規ワクチン開発に寄与する可能性を有する研究であり、グローバルな肺炎球菌感染症対策にも貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：Among 4463 non-invasive *S. pneumoniae* isolates collected from outpatients who visited hospitals and clinics throughout Hokkaido between 2011 and 2019, 71 nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* (NESp) isolates were identified. All the NESp isolates were harbored *pspK* (94.4%) or *aliC/aliD* (5.6%). Five dominant sequence types (STs) were ST7502 (23.9%), ST4845 (19.7%), ST16214 (11.3%), ST11379 (9.9%), and ST7786 (7.0%), accounting for 71.8% of all isolates. Among all isolates, 67.6% were not susceptible to penicillin. Overall, multiple drug resistance which represents resistance to three or more different antimicrobial classes was detected in 88.7% of all isolates.

研究分野：衛生学 微生物学

キーワード：Streptococcus 肺炎球菌 蛋白結合型ワクチン 血清型 無莢膜型 分子疫学 薬剤耐性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)は临床上最も重要な病原菌の一つであり、特に小児および高齢者における市中肺炎の第一位の起因菌である。肺炎球菌感染症は本菌が鼻咽頭やヒト上気道粘膜定着(保菌)から始まり、保菌状態が長いと侵襲性肺炎球菌(IPD)へのリスクが高まる。肺炎球菌の莢膜は血清型(莢膜型)を決定する主要な抗原であり、莢膜を有する株は、莢膜ポリサッカライド合成領域 capsular polysaccharide synthesis (CPS) 遺伝子群のタイプにより現在約 100 種に分類される。一方、近年増加傾向の莢膜を有しない株は「無莢膜型株」と呼ばれている。本菌感染症予防には、この莢膜多糖体の抗原を用いたワクチンが実用化されている。わが国では、5 歳未満の小児に対しては 13 種の莢膜型が含まれた 13 価肺炎球菌結合型ワクチン[PCV13 (2010 年 2 月-2013 年 10 月まで PCV7 を使用)]が、65 歳以上の成人に対しては 23 種の莢膜型含有の 23 価莢膜ポリサッカライドワクチン が 2014 年より定期接種として導入されており、ワクチンに含有される血清型を有する肺炎球菌に対してのみ感染防御効果を示す。PCV の世界的普及後、PCVs に含まれない血清型(PCVs 非含有血清型)が増加し蔓延していることが問題となっている。さらに莢膜を持たない「無莢膜型肺炎球菌」(NESp: nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae*) の出現とその増加傾向も報告されている (Valentine, et. al., Vaccine, 2016)。しかしながら無莢膜型株の分子疫学的特徴およびその薬剤耐性については、報告が限られていることから無莢膜型の分離状況・分子疫学的特徴を解析し、その成果を国内外に発信・報告することは、次世代肺炎球菌ワクチンの開発にも重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、わが国で流行している無莢膜型肺炎球菌の薬剤耐性状況、無莢膜型肺炎球菌が保有する遺伝子の分子疫学的性状および分子遺伝学的系統を明らかにすることである。現在 PCVs の普及に伴う「無莢膜型の増加」が示唆されている状況から、本研究では各種薬剤に対する感受性を系統別に評価し、さらに無莢膜型特異的遺伝子の型別、系統分類等の分子疫学的解析を加えて総合的な統計解析を行い、日本における無莢膜型菌株の特徴を明らかにし、今後の肺炎球菌感染症対策に寄与する知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

北海道内各地の医療機関にて分離された肺炎球菌臨床分離約 4000 株(2011-2016 年)のうち PCR 法で CPS 陰性でかつ肺炎球菌特異的な病原因子である細胞毒素 (pneumolysin; *ply*)と自己融解酵素 (autolysin; *lytA*) 陽性を示した、無莢膜型肺炎球菌 57 株(2011-2016 年)と新規(2018 年 7 月から 2019 年 1 月)に収集した肺炎球菌臨床分離株 545 株(小児由来 460 株、成人由来 85 株)を研究対象とした。

(2) 新規に収集した肺炎球菌全 545 株の解析: 無莢膜型の検出及び血清型の決定
肺炎球菌全 545 株に対する血清型の同定は、連続多重 PCR 法 [Pai et al., J Clin Microbiol, 2006; CDC (<http://www.cdc.gov/stemplab/pcr.htm>)]と PCR-RFLP 法 (Kawaguchiya et al. Microb Drug Resist, 2011)を用い、この方法で判別できない血清型(亜型)に対しては新規血清型鑑別法 (Kawaguchiya et al. Journal of Medical Microbiology, 2018)で 同定した。*cps* 遺伝子遺伝子陰性の無莢膜型が 14 株検出され、研究対象の無莢膜型肺炎球菌は保存していた 57 株(2011-2016 年)と合わせて、全 71 株(2011-2019 年)とした。

(3) 10 種の抗菌薬に対する感受性評価 (MIC 測定)

全無莢膜肺炎球菌株(全 71 株)と肺炎球菌(545 株)における 10 種の抗菌薬 [penicillin (PEN), erythromycin (ERY), clindamycin (CLI), cefaclor (CEC), ceftriaxone (CRO), imipenem (IPM), levofloxacin (LVX), vancomycin (VAN), tetracycline (TET) and trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT)] に対する薬剤感受性は、微量液体希釈法に基づく最小発育阻止濃度 (MIC) の測定 (ドライブレート、栄研化学)により判定した。

(4) 無莢膜型肺炎球菌の分子疫学的・遺伝学的解析

全無莢膜型株に対し、PCR 法を用いて無莢膜型特異的遺伝子 (*pspK*, *aliC*, *aliD*) を検出し、加えて多座位配列型別 MLST (multilocus sequence typing) 法で遺伝子型 (ST) を決定した。得られたデータは、MEGAX ソフトウェアを用いて系統解析を行い、その遺伝学的多様性を検討した。

4. 研究成果

(1) 肺炎球菌臨床分離株 545 株(小児由来 460 株、成人由来 85 株)の解析

小児由来株においては、全 460 株中、95%が現行の PCV13 に含まれない血清型をもち、血清型群 15 と 35B、23A で全体の 57.6%を占めていた。ペニシリン非感受性率は 37.7% (2.2%; ペニシリン耐性, 35.2%; ペニシリン中等度耐性)で、その多く (95.9%) が血清型 15A、35B、23A であることがわかった。成人由来株においては、PCV13/PPSV23 に含まれない血清型の割合は 51.8%で、同定された血清型は多い順に、血清型 3 (18.8%)、15A (9.4%)、10A (8.2%)、23A (7.1%) 等であった (図. 1)。本研究から、現行のワクチンである PCV13/PPSV23 のカバー率は PCV13

が 25.9%、PPSV23 が 48.2% であることがわかった。また、全 545 株中、3 種類以上の系統の薬剤に耐性を示す多剤耐性が 69% であったことから、継続的な調査が本菌感染対策上必要であると考えられた。(5 主な発表論文 Kawaguchiya et al., 2020. Journal of Infection and Public Health. にて公表した。)

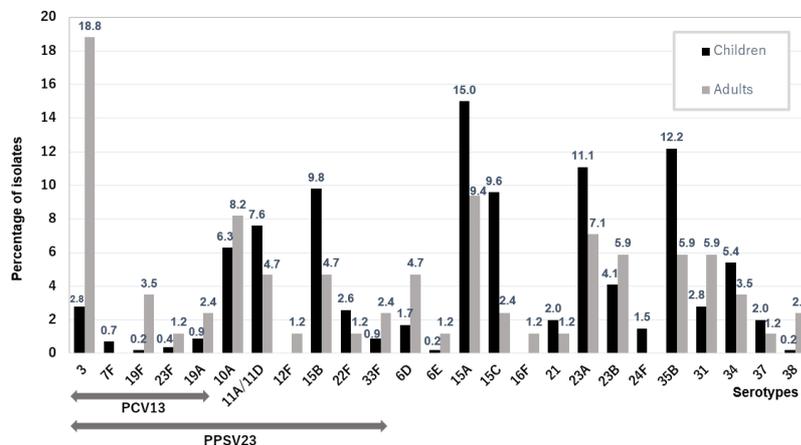


図 1.小児由来・成人由来肺炎球菌臨床分離株の血清型の分布

(2) 無莢膜型株の解析

2011 年-2019 年に収集し解析した非侵襲性肺炎球菌 4463 株のうち 71 株 (1.6%) が無莢膜型肺炎球菌であった。2011 年における無莢膜型肺炎球菌の分離率は 1.3% であり、2013-2014 は 1.6%、2018-2019 年においては 2.5% であったことから、無莢膜型株の経年的増加傾向が確認された。分子疫学的解析の結果、全無莢膜型株は NESp に特異的な遺伝子を保有し、その 94.4% (n=67/71) が NCC1 [肺炎球菌表面タンパク質 K (pneumococcal surface protein K: *pspK*) 遺伝子を保有] に、5.6% (n=4/71) が NCC2 (*aliC*, *aliD* 遺伝子を保有) に分類された。MLST (Multi-Locus Sequence Typing) による分子系統解析では、ST7502 (23.9%)、ST4845 (19.7%)、ST16214 (11.3%)、ST11379 (9.9%)、ST7786 (7.0%) の 5 つの ST で NESp 全体の 71.8% を占めていることが明らかとなり、これらは国内外で報告されている sporadic な NESp 系統 ST1106 または PMEN clone Denmark14-ST230 に関連していることがわかった(表 1)。(5 主な発表論文 Kawaguchiya et al., 2021. International Journal of Infectious Diseases. にて公表した。)

表 1 . 無莢膜型肺炎球菌の ST 型

ST	No. of isolates (%) Total 71 isolates	Allelic Profile	NESp lineages of PMEN clone ^a (MLST allelic profile)
7502	17 (23.9)	8-29-9-15-77-155-26	QLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
4845	14 (19.7)	12-19-2-17-6-22-26	SLV of Denmark ¹⁴ -ST230 (12-19-2-17-6-22-14)
16214 ^b	8 (11.3)	8-9-4-15-17-155-31	DLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
11379	7 (9.9)	12-371-2-17-6-22-26	DLV of Denmark ¹⁴ -ST230 (12-19-2-17-6-22-14)
7786	5 (7.0)	8-29-9-15-77-155-31	TLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
16217 ^b	4 (5.6)	8-29-4-8-17-12-31	SLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
7494	3 (4.2)	8-5-2-15-2-11-505	DLV of USA ^{NT} -ST448 (8-5-2-27-2-11-71)
3288	3 (4.2)	8-29-4-15-172-12-31	SLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
16220 ^b	2 (2.8)	8-29-4-15-387-1-14	TLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
2809	1 (1.4)	1-5-4-1-77-3-14	DLV of CSR ¹⁴ -ST20 (1-5-4-1-5-3-3)
7803	1 (1.4)	8-29-4-1-17-12-31	SLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
8463	1 (1.4)	8-29-4-1-17-500-31	DLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
9043	1 (1.4)	8-29-4-15-387-12-14	DLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
16216 ^b	1 (1.4)	8-19-2-17-77-6-26	QLV of Denmark ¹⁴ -ST230 (12-19-2-17-6-22-14)
16221 ^b	1 (1.4)	12-19-2-17-6-6-26	DLV of Denmark ¹⁴ -ST230 (12-19-2-17-6-22-14)
16222 ^b	1 (1.4)	8-29-9-15-679-155-26	QLV of sporadic NESp lineage ST1106 (8-29-4-15-17-12-31)
16223 ^b	1 (1.4)	12-19-2-17-87-22-26	DLV of Denmark ¹⁴ -ST230 (12-19-2-17-6-22-14)

^aSLV, single-locus variant; DLV, double-locus variant; TLV, triple-locus variant; QLV, quadruple-locus variant.

^bIdentified as a new ST in this study.

薬剤感受性試験では、全 NESp 分離株において、88.7%が多剤耐性(3 種類以上の異なる系統の薬剤に対して非感受性を示す)であることを確認した。本年度の研究において、本邦における NESp クローンの分布状況とこれら NESp が複数の系統の薬剤に非感受性を示す割合が高いことを明らかにした。加えて、β-ラクタム耐性に関与するペニシリン (PEN) 結合蛋白について、PBP1a、PBP2b、PBP2x のトランスペプチダーゼ (TP) ドメインにおけるアミノ酸変異を分子遺伝学的手法で詳細に解析を行った。この解析の結果、PBP1a では 370STMK373 の T371S 変異 (76.0%) と 428SRNVP432 の P432T 変異 (71.8%)、TSQF574-577NTGY へのアミノ酸置換 (76.0%)

が高頻度で見られ、その 80.4-81.5%が PEN 非感受性株であることがわかった。PBP2b では⁴⁴²SSNT⁴⁴⁵の T⁴⁴⁵A 変異 (81.7%) が、PBP2x においては³³⁷STMK³⁴⁰の T³³⁸A 変異 (77.5%) と⁵⁴⁶LKSGT⁵⁵⁰の L⁵⁴⁶V 変異 (91.5%) が多く検出された。一方、³⁹⁴HSSN³⁹⁷において H³⁹⁴L 変異が見られた多く (83.3%) はペニシリン感受性であった。TP ドメインには様々なパターン、多数の変異が存在していることが特に PBP2x において確認され、NESp における PBP 変異には多様性があることが明らかとなった。(5 . 主な発表論文 Kawaguchiya et al., 2022. International Journal of Infectious Diseases.にて公表した。)

結論として、本研究 2011-2019 年における無莢膜型肺炎球菌の分離率から無莢膜型株の経年的増加傾向が確認された。さらにこれまで報告のある莢膜を有する肺炎球菌よりも、無莢膜型肺炎球菌において PBP 変異の多様性が高いことが示唆された。無莢膜型肺炎球菌の疫学的調査は世界的にも極めて少ないため、調査の継続が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Kenji Kudo, Masahiko Ito, Ayako Sumi, Nobumichi Kobayashi	4. 巻 105
2. 論文標題 Clonal lineages and antimicrobial resistance of nonencapsulated Streptococcus pneumoniae in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 695-701
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijid.2021.02.109.	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 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Kenji Kudo, Masahiko Ito, Satoshi Habadera, Nobumichi Kobayashi	4. 巻 120
2. 論文標題 Genetic characterization of penicillin-binding proteins of nonencapsulated Streptococcus pneumoniae in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 174-176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijid.2022.04.033.	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 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Masahiko Ito, Ayana Takahashi, Satoshi Habadera, Nobumichi Kobayashi	4. 巻 13
2. 論文標題 High prevalence of antimicrobial resistance in non-vaccine serotypes of non-invasive/colonization isolates of Streptococcus pneumoniae: A cross-sectional study eight years after the licensure of conjugate vaccine in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Public Health	6. 最初と最後の頁 1094-1100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiph.2020.04.012.	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 小林 延行, 櫻田 穰, 酒井 好幸, 土田 晃輔, 川口谷 充代, 小林 宣道.	4. 巻 31
2. 論文標題 増菌培養により感染経路が推定できた遅発型B群溶血性レンサ球菌髄膜炎の一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床微生物学会雑誌	6. 最初と最後の頁 26-30
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 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 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Kenji Kudo, Masahiko Ito, Ayako Sumi, Nobumichi Kobayashi	4. 巻 105
2. 論文標題 Clonal lineages and antimicrobial resistance of nonencapsulated Streptococcus pneumoniae in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 695-701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2021.02.109.	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 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Satoshi Habadera, Masahiko Ito, Kenji Kudo, Nobumichi Kobayashi	4. 巻 25
2. 論文標題 Association between pneumococcal surface protein A (PspA) family and genetic/antimicrobial resistance traits of non-invasive pneumococcal isolates from adults in northern Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbial Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 744-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mdr.2018.0267.	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 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Masaaki Shinagawa, Satoshi Takahashi, Nobumichi Kobayashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Prevalence of various vaccine candidate proteins in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae: characterization of the novel Pht fusion proteins PhtA/B and PhtA/D	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 E162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens8040162.	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 川口谷充代 小林直道
2. 発表標題 2011～2019年に分離された無莢膜型肺炎球菌の薬剤感受性と分布率に関する疫学調査
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口谷 充代 小林 宣道
2. 発表標題 肺炎球菌結合型ワクチン導入後に分離された無莢膜型肺炎球菌の分子疫学的特徴
3. 学会等名 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Kenji Kudo, Masahiko Ito, Nobumichi Kobayashi
2. 発表標題 Clonal lineages and antimicrobial resistance of nonencapsulated <i>Streptococcus pneumoniae</i> in Hokkaido
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川口谷 充代、小林 宣道
2. 発表標題 肺炎球菌結合型ワクチン導入8年後における小児由来肺炎球菌の血清型とペニシリン結合タンパク質（PBP）遺伝子変異の分布状況
3. 学会等名 第94回 日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川口谷 充代、漆原 範子、メイジソウアウン、高野 暢、伊藤 政彦、幅寺 敏、小林 宣道
2. 発表標題 肺炎球菌結合型ワクチン導入後における小児非侵襲性感染症由来肺炎球菌の血清型分布の経年的変化
3. 学会等名 第31回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川口谷 充代、小林 宣道
2. 発表標題 成人に由来する非侵襲性肺炎球菌の血清型分布の経年的変化 (2011-2019)
3. 学会等名 第79回 日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Masahiko Ito, Kenji Kudo, Nobumichi Kobayashi
2. 発表標題 Genetic diversity of pneumococcal surface protein A (PspA) in non-invasive pneumococcal isolates
3. 学会等名 第92回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口谷充代、小林宣道
2. 発表標題 侵襲性・非侵襲性感染症由来肺炎球菌の薬剤感受性と分子疫学的特徴
3. 学会等名 第68回 日本感染症学会東日本地方会学術集会 第66回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口谷充代、小林宣道
2. 発表標題 侵襲性・非侵襲性肺炎球菌の血清型と薬剤耐性遺伝子に関する研究
3. 学会等名 第78回 日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口谷充代、漆原範子、メイジソウアウン、高野暢、伊藤政彦、幅寺敏、小林宣道
2. 発表標題 肺炎球菌結合型ワクチン導入後における小児非侵襲性感染症由来肺炎球菌の血清型分布の経時的変化
3. 学会等名 第31回 日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuyo Kawaguchiya, Noriko Urushibara, Meiji Soe Aung, Nobumichi Kobayashi
2. 発表標題 Prevalence of vaccine candidate proteins and novel fusion proteins PhtA/B and PhtA/D in pneumococci
3. 学会等名 第93回 日本細菌学会総会
4. 発表年 2020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	小林 宣道 (Kobayashi Nobumichi) (80186759)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	
研究分担者	漆原 範子 (Urushibara Noriko) (80396308)	札幌医科大学・医学部・准教授 (20101)	

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