

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08840

研究課題名(和文) アスペルギルスと非結核性抗酸菌の細胞間コミュニケーションを介した難治化機序の解明

研究課題名(英文) Mechanism of refractoriness via cell-to-cell communication between *Aspergillus* and non-tuberculous *Mycobacterium*

研究代表者

泉川 公一 (Izumikawa, Koichi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：20404212

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)：非結核性抗酸菌とアスペルギルスの細胞間コミュニケーションに着目し *in vitro*、微小環境モデル、マウスモデルを用いて病態と相互の病原性への影響を検討した。1)非結核性抗酸菌の培養上清が、アスペルギルスのバイオフィーム形成能を増強することを証明した。2)ヒト気道三次元微小環境モデルにて、アスペルギルスの孢子が肺胞上皮細胞のアポトーシスと線維芽細胞の増殖を促すことを証明した。3)マウス慢性肺アスペルギルス症モデルにてアスペルギルス菌球に対してマクロファージが泡沫細胞化して応答していることを証明した。

以上から、肺アスペルギルス症の病態解明と、非結核性抗酸菌が増悪因子になりうることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では陳旧性肺結核、気管支拡張症、COPDなどの呼吸器疾患の患者が多く、これらの疾患に糸状真菌であるアスペルギルス、細菌である非結核性抗酸菌や緑膿菌などが、単独、あるいは同時に感染することがあり、共感染した場合は単独感染時よりもさらに難治化する。今回の研究の結果より、肺アスペルギルス症の病態解明、ならびに、肺局所における非結核性抗酸菌の存在が肺アスペルギルス症の増悪因子になりうる事が証明された。今後の治療の開発に寄与すると思われる。

研究成果の概要(英文)：We focused on cell-to-cell communication between non-tuberculous *Mycobacterium* and *Aspergillus* and investigated the pathogenesis and mutual pathogenic effects using *in vitro*, lung microenvironment and mouse models. 1) We demonstrated that culture supernatants of non-tuberculous *Mycobacterium* enhanced the biofilm forming ability of *Aspergillus*. 2) We demonstrated that *Aspergillus* spores promoted apoptosis of alveolar epithelial cells and fibroblast proliferation in a three-dimensional human airway microenvironment model. 3) In a mouse model of chronic pulmonary aspergillosis, macrophages responded to *Aspergillus* mycetoma with foam cell formation.

These results provide insight into the pathogenesis of pulmonary aspergillosis and demonstrate that the existence of non-tuberculous *Mycobacterium* can be an aggravating factor of chronic pulmonary aspergillosis.

研究分野：真菌学

キーワード：アスペルギルス 非結核性抗酸菌 相互作用 細胞間コミュニケーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

陳旧性肺結核や気管支拡張症などを有する患者に、アスペルギルスが腐生して発症する慢性肺アスペルギルス症 (chronic pulmonary aspergillosis: CPA) は、難治性で5年生存率は50%程度の予後不良な疾患である。一方、肺非結核性抗酸菌 (non-tuberculosis mycobacterium: NTM) 症も近年、本邦において増加傾向にあり、長期治療にも関わらず予後不良である (Emerging Infect Dis. 22:1116-7, 2016)。臨床的に同時に感染することが経験されるが、各々の微生物が病態にどのように関係するか不明である。各々に確立された治療法は存在するが、抗微生物薬の相互作用などの制限もあり、共感染でさらに予後が悪化することが知られているが、そのメカニズムは不明であった。

2. 研究の目的

本研究申請時は、肺非結核性抗酸菌症の病態におけるアスペルギルスの間接的、直接的な関与について解明することを目的とした。すなわち、非結核性抗酸菌の増殖・バイオフィーム形成能に対するアスペルギルスの mycotoxin を始めとした二次代謝産物、autoinducer などの直接的な作用、非結核性抗酸菌の病原因子発現やヒト免疫応答 (Th1/Th17 バランス) にあたえる影響と、その細胞間コミュニケーションに関与している因子を同定する。研究は、マクロファージや肺胞上皮細胞を用いた三次元培養による in vitro 実験、マウスを用いた in vivo 実験で行い、最終的に「アスペルギルスの曝露、感染が肺 NTM 症の増悪因子である」ことを証明し、三次元微小環境における細胞間コミュニケーションに関与する因子を解明することにより、将来的にその因子を抑制する新治療戦略の開発につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

申請時は以下の方法を検討していた。

(1) 非結核性抗酸菌の増殖・バイオフィーム形成能に対するアスペルギルスの二次代謝産物、autoinducer の影響

アスペルギルスの病原因子として重要な mycotoxin などの二次代謝産物、autoinducer である oxylipins、linoleic acid、gamma-heptalactone、butyrolactone などを用いる。非結核性抗酸菌の標準株、臨床分離株を浮遊、あるいはバイオフィーム状態で培養する。培養時に上記の物質を添加し、非結核性抗酸菌の増殖・バイオフィーム形成能に与える影響をみる。

(2) 非結核性抗酸菌感染マクロファージの殺菌能に対するアスペルギルスの二次代謝産物、autoinducer の影響

非結核性抗酸菌がマクロファージに感染した際に、reactive oxygen intermediates (ROI)、reactive nitrogen intermediates (RNI)、free fatty acid (FFA)などがその排除に関わるが、これらの産生能に対する、アスペルギルスの二次代謝産物、autoinducer の影響をみる。マウス腹腔マクロファージを採取し非結核性抗酸菌を感染させ、上記の物質を添加し、ROI、RNI、FFA の発現をタンパク、mRNA レベルで評価する。併せて、Th1 と Th17 分化に関与するサイトカイン (IL-6、IL-10、IL-12、IL-23 など)産生プロファイルを調べ、免疫応答の変化をみる。

(3) ヒト気道三次元微小環境モデルを用いた非結核性抗酸菌感染肺胞上皮細胞の免疫応答に対するアスペルギルスの二次代謝産物、autoinducer の影響

II型肺胞上皮細胞株 A549 細胞を用い、よりヒトの生体内に近い三次元微小環境を作成し、非結核性抗酸菌の上皮細胞への感染様式を病理学的に検討し、上皮細胞から誘導される Th1 と Th17 分化に関与するサイトカイン (IL-6、IL-10、IL-12、IL-23 など)を測定する。さらに、非結核性抗

酸菌感染前後にアスペルギルスの二次代謝産物、autoinducer を添加し、サイトカイン産生や病理学的変化を調べ、免疫応答の変化をみる。

(4) 肺非結核性抗酸菌感染マウスモデルにおけるアスペルギルスの二次代謝産物、autoinducer の影響

肺非結核性抗酸菌症マウスモデルに経気道的にアスペルギルスに感染させる。アスペルギルスは標準株と二次代謝産物である mycotoxin 欠損株(lae Δ 株)、autoinducer 欠損株を用いる。アスペルギルス感染後にマウスの生存期間、非結核性抗酸菌生菌数、病理所見、マウス気管支肺胞洗浄液中の細胞数・分画、サイトカインの測定、Th1、Th2、Treg および Th17 細胞の肺内比率をみてアスペルギルスの免疫応答に対する影響を比較する。

4 . 研究成果

本研究開始時は、アスペルギルスの非結核性抗酸菌に対する影響を検討する予定であったが、臨床的にアスペルギルス症の予後に非結核性抗酸菌の影響がより大きいことが判明したため、非結核性抗酸菌のアスペルギルス症に対する影響をみる方法に変更して研究を遂行した。すなわち、非結核性抗酸菌とアスペルギルスの quorum-sensing を主体とした細胞間コミュニケーションに着目し、真菌や非結核性抗酸菌の autoinducer、二次代謝産物が、真菌や非結核性抗酸菌の増殖・バイオフィーム形成能や、免疫担当細胞、ならびに肺胞上皮細胞に与える影響、マウスにおける病原性への影響について検討することとした。いずれもアスペルギルス症と非結核性抗酸菌症の共感染という病態は一致しており、相互の影響をみる研究として矛盾は生じていないと考えた。以下に新たな3つの研究方法と成果を示す。

(1) in vitro における、アスペルギルスの増殖能、バイオフィーム形成能に対する非結核性抗酸菌の代謝産物や菌体外酵素の相互的作用をみることを目的とし、*Mycobacterium avium* をはじめとした *M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. abscessus* の4種類の非結核性抗酸菌の培養上清を抽出し、*Aspergillus fumigatus* の reference 株である af293 株と共培養する実験系を構築し、4種類の非結核性抗酸菌の培養上清を抽出し、アスペルギルスと共培養する実験系を構築した。これら4菌種の培養上清のうち、特定菌種の培養上清が、アスペルギルスのバイオフィーム形成能を増強することを XTT assay にて証明した。

(2) ヒト気道三次元微少環境モデルを用いた肺胞上皮細胞の免疫応答に対するアスペルギルスの二次代謝産物、autoinducer の影響をみる目的として、ヒト気道三次元微少環境モデル構築を試みモデル作成に成功した。アスペルギルスの胞子が肺胞上皮細胞のアポトーシスと線維芽細胞の増殖を促すことを証明した。

(3) アスペルギルスに対するマクロファージの免疫応答と二次代謝産物やトキシンの影響をみるためにマウスを用いた慢性肺アスペルギルス症(アスペルギローマ)モデルを確立した。病理学的にアスペルギルス菌球に対してマクロファージが泡沫細胞化して応答していることを見いだした。

以上より、アスペルギルス、非結核性抗酸菌の単独、あるいは共感染時の病態解明に寄与する新見が見いだされ、アスペルギルスと非結核性抗酸菌との細胞間コミュニケーションにより、少なくとも非結核性抗酸菌が肺アスペルギルス症の増悪因子である可能性を示すことができた。

これらの結果は、日本において、いずれも難治性呼吸器感染症として注目されている非結核性抗酸菌症と肺アスペルギルス症、さらには両者の共感染時の病態解明に寄与するものである。特に、

共感染時の重症化といった臨床的問題について新たな知見をもたらしたと考えられる。

in vitro において、非結核性抗酸菌がアスペルギルスの増殖能に影響を与えることを証明しえたことは本研究の最大のハイライトであり、臨床病態の解明を in vitro で証明しえた研究成果である。一方で、非結核性抗酸菌のこういった物質が増悪因子の本体であるかについては、解明にいたらず、今後の研究が必要である。

また、解明が十分でない慢性肺アスペルギルス症の病態について、ヒト気道三次元微小環境モデルという新しいモデルにおいて、アスペルギルスの孢子が肺胞上皮細胞に与える影響を明らかにした。さらには、新規のマウスを用いた慢性肺アスペルギルス症を作成し、菌球形成にいたるアスペルギルスに対するホストの免疫応答について、マクロファージの泡沫化が重要であることを明らかにしたことは、今後の肺アスペルギルス症の病態解明に大きく寄与することになると考えられる。in vitro で証明した非結核性抗酸菌がアスペルギルス症の増悪因子であることについて、今後、これらのモデルを用いて解明するベースとなる成果が得られた。このことは、共感染時の更なる病態解明に寄与し、将来的に治療法の開発につながる研究成果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Van Braeckel Eva, Page Iain, Izumikawa Koichi, Salzer Helmut J.F. et al.	4. 巻 59
2. 論文標題 Treatment outcome definitions in chronic pulmonary aspergillosis: a CPAnet consensus statement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2102950 ~ 2102950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.02950-2021	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 Takazono Takahiro, Mukae Hiroshi, Izumikawa Koichi, Hasegawa Naoki, Yokoyama Akihito	4. 巻 7
2. 論文標題 COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: a nationwide survey by the Japanese Respiratory Society	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00402-2021	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 Kushima Hisako, Tsunoda Toshiyuki, Matsumoto Taichi, Kinoshita Yoshiaki, Izumikawa Koichi, Shirasawa Senji, Fujita Masaki, Ishii Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of Aspergillus fumigatus Conidia on Apoptosis and Proliferation in an In Vitro Model of the Lung Microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1435 ~ 1435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9071435	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 Ito Yuya, Takazono Takahiro, Koga Satoru, Nakano Yuichiro, Ashizawa Nobuyuki, Hirayama Tatsuro, Tashiro Masato, Saijo Tomomi, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Miyazaki Taiga, Yanagihara Katsunori, Izumikawa Koichi, Mukae Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical and experimental phenotype of azole-resistant Aspergillus fumigatus with a HapE splice site mutation: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-021-06279-1	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 Yoshida Masataka, Tashiro Masato, Nishi Kodai, Mishima Maki, Kawano Kei, Takazono Takahiro, Saijo Tomomi, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Miyazaki Taiga, Kudo Takashi, Yanagihara Katsunori, Mukae Hiroshi, Izumikawa Koichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Detection of invasive pulmonary aspergillosis in mice using lung perfusion single-photon emission computed tomography with [99mTc]MAA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Mycology	6. 最初と最後の頁 965 ~ 972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mmy/myz131	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 Snarr Brendan D., St-Pierre Guillaume, Takazono Takahiro, Sugrue Michele, Baden Lindsey R., Izumikawa Koichi, Mukae Hiroshi, Wingard John R., King Irah L., Divangahi Maziar, Satoh Masahiko S., Yipp Bryan G., Sato Sachiko, Sheppard Donald C.	4. 巻 16
2. 論文標題 Galectin-3 enhances neutrophil motility and extravasation into the airways during Aspergillus fumigatus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 1008741 ~ 008741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1008741	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 Nakano Yuichiro, Tashiro Masato, Urano Ryo, Kikuchi Minori, Ito Naoki, Moriya Eriko, Shirahige Tomoyuki, Mishima Maki, Takazono Takahiro, Miyazaki Taiga, Izumikawa Koichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Characteristics of azole-resistant Aspergillus fumigatus attached to agricultural products imported to Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1021 ~ 1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.05.008	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 Takazono Takahiro, Ito Yuya, Tashiro Masato, Nakano Yuichiro, Hirayama Tatsuro, Hosogaya Naoki, Saijo Tomomi, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Miyazaki Taiga, Yanagihara Katsunori, Kohno Shigeru, Mukae Hiroshi, Izumikawa Koichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Transition of triazole-resistant Aspergillus fumigatus isolates in a Japanese tertiary hospital and subsequent genetic analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 537 ~ 539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.11.027	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 Setoguchi Daichi, Iwanaga Naoki, Ito Yuya, Ashizawa Nobuyuki, Hirayama Tatsuro, Takeda Kazuaki, Ide Shotaro, Takemoto Shinnosuke, Tashiro Masato, Hosogaya Naoki, Takazono Takahiro, Sakamoto Noriho, Obase Yasushi, Izumikawa Koichi, Yanagihara Katsunori, Mukae Hiroshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Pulmonary phaeohyphomycosis due to Exophiala dermatitidis in a patient with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 615 ~ 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2023.03.010	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 Tashiro Masato, Obata Yoko, Takazono Takahiro, Ota Yuki, Wakamura Tomotaro, Shiozawa Yui, Tsuyuki Ai, Miyazaki Taiga, Nishino Tomoya, Izumikawa Koichi	4. 巻 44
2. 論文標題 Association between fluid infusions and the recovery from acute kidney injury in patients administered liposomal amphotericin B: a nationwide observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Renal Failure	6. 最初と最後の頁 282 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/0886022X.2022.2036618	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 Kohno Shigeru, Izumikawa Koichi, Takazono Takahiro, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Efficacy and safety of isavuconazole against deep-seated mycoses: A phase 3, randomized, open-label study in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 163 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.10.010	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 Takazono Takahiro, Hidaka Yusuke, Morimoto Shimpei, Tashiro Masato, Ashizawa Nobuyuki, Hirayama Tatsuro, Takeda Kazuaki, Iwanaga Naoki, Hosogaya Naoki, Yamamoto Kazuko, Fushimi Kiyohide, Yanagihara Katsunori, Mukae Hiroshi, Izumikawa Koichi	4. 巻 65
2. 論文標題 Comparison of liposomal amphotericin B alone and in combination with flucytosine in the treatment of non HIV Cryptococcal meningitis: A nationwide observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mycoses	6. 最初と最後の頁 897 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/myc.13493	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 Ito Yuya, Takazono Takahiro, Obase Yasushi, Fukahori Susumu, Ashizawa Nobuyuki, Hirayama Tatsuro, Tashiro Masato, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Hosogaya Naoki, Fukushima Chizu, Morinaga Yoshitomo, Yanagihara Katsunori, Izumikawa Koichi, Mukae Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Serum Cytokines Usefulness for Understanding the Pathology in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Chronic Pulmonary Aspergillosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Fungi	6. 最初と最後の頁 436 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jof8050436	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 Tashiro Masato, Takazono Takahiro, Ota Yuki, Wakamura Tomotaro, Takahashi Akinori, Sato Kumiko, Miyazaki Taiga, Obata Yoko, Nishino Tomoya, Izumikawa Koichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Efficacy of early administration of liposomal amphotericin B in patients with septic shock: A nationwide observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1471 ~ 1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.06.013	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6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 泉川公一
2. 発表標題 慢性肺アスペルギルス症のよりよい理解のための臨床研究 ~病態、診断、マネジメント~
3. 学会等名 第65回日本医真菌学会総会・学術集会/真菌症フォーラム2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 泉川公一
2. 発表標題 Expertが斬る「泉川公一がアスペルギルスを斬る」
3. 学会等名 第36回日本環境感染学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 泉川公一
2. 発表標題 肉芽腫を形成する呼吸器感染症の臨床
3. 学会等名 第64回日本医真菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 泉川公一
2. 発表標題 エビデンス創出につながる臨床研究、深在性真菌感染症領域における臨床研究の実践と課題
3. 学会等名 第94回日本感染症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 泉川公一
2. 発表標題 呼吸器真菌症の発展と課題
3. 学会等名 第66回 日本医真菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 泉川公一
2. 発表標題 Emerging antifungal resistant fungi Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Chronic Pulmonary Aspergillosis
3. 学会等名 ISHAM 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 田代将人、泉川公一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 5
3. 書名 感染症最新の治療2022-2024	

1. 著者名 田代将人、泉川公一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 呼吸器内科	

〔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	田代 将人 (Tashiro Masato) (20713457)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師 (17301)	
研究分担者	田中 健之 (Tanaka Takeshi) (30432967)	長崎大学・病院(医学系)・講師 (17301)	
研究分担者	高園 貴弘 (Takazono Takahiro) (30716569)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授 (17301)	

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	角田 俊之 (Tsunoda Toshiyuki) (70444817)	福岡大学・医学部・准教授 (37111)	
研究分担者	串間 尚子 (Kushima Naoko) (90642497)	福岡大学・医学部・准教授 (37111)	

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