

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26340053

研究課題名(和文)炎症性及び遺伝毒性を指標とした越境輸送物質を含むPM2.5複合曝露の健康影響評価

研究課題名(英文) Health effects assessment of PM 2.5 compound exposure including cross-border transporters by indicators of inflammation and genotoxicity

研究代表者

石原 陽子 (Ishihara, Yoko)

久留米大学・Kurume・教授

研究者番号：50203021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：越境輸送物質を含むPM2.5の健康影響について新しい視点で検討した。その結果、PM2.5の有機成分に発がん性を検出できなかったが、炎症性遺伝子のメチル化状態の変化を検出した。PM2.5は呼吸器症状や呼吸器疾患患者のQOLに強く影響し、その影響に性、年齢、喫煙、BMI、黄砂を含む気象条件等の要因が関与していた。主に化石燃料由来のPM2.5曝露は、その炎症性作用と物理的特性によって症状増悪を引き起こすと共に、QOLにも影響していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to clarify the health effects of PM2.5 including transboundary air pollutant from a new perspective. Although the genotoxicity was not detected in the PM2.5 extract, alteration of DNA methylation of genes involved in the inflammatory response. Respiratory symptoms and health-related quality of life (HR-QoL) in patients with respiratory disease were affected by PM2.5 as well as other factors including age, sex, smoking, body mass index, and weather condition including Asian sand dust event. The source appointment of PM2.5 revealed that fossil fuel combustion was estimated to attribute the increase in PM2.5 mass during the winter months. PM2.5 exposure was suggested to affect the symptoms and HR-QoL through proinflammatory processes derived from its chemical and physical properties.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：大気中粒子状物質 健康影響評価 炎症 遺伝毒性 越境輸送物質 PM2.5 複合曝露 呼吸器疾患

1. 研究開始当初の背景

世界 21 地域の死亡及び障害調整生命年に関与する 67 リスク因子のクラスター解析から、高血圧症など 5 つの主要リスク因子に室内 PM が含まれることが報告され (Lim S, et al, Lancet, 2012) 加えて国際がん研究機関は PM2.5 を発がんリスク危険度の最高レベルに分類した。1970 年代に疫学研究で示唆された PM2.5 の心血管系への影響は、その後の研究から呼吸器と同様に認知されつつある。開発途上国での急速な経済成長と化石燃料消費による大気汚染は、PM2.5 と関連性が高い疾患の罹患率や死亡率の増加を予測させることから PM 削減に向けた世界的規模での対応が喫緊の課題となっている。しかしながら、室内 PM2.5 の主な発生源は暖房・調理用燃料であるのに対し、屋外の発生源は多様であり、また日内変動、季節変動、地域差も大きい。PM2.5 は PM10 と比較して軽量で単位重量当たりの表面積や個数が大きいという物理的特性に加え、気象や飛来経路で量的質的に大きく変容し、その影響は発生源近位に留まらない。肺深部への有害物質の運搬能も高く、肺クリアランスが遅く、滞留時間が長いことで慢性疾患の増悪や発癌との関連性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究は、大陸からの越境輸送物質を含む PM2.5 複合曝露による健康影響について、特に炎症性・慢性呼吸器疾患と QOL 及び発がんとの関連について検討し、今後の環境施策に反映させることを目的とした。

3. 研究の方法

大気粒子成分と発生源の地域・季節による変化
PM2.5 個人曝露量は調査協力者の居住地に最も近い行政機関の公表値を用いた。ウランバートル(モンゴル)は、一定条件下でフィルタ-に捕集して重量測定後、富士通クオリティラボ・環境センターに成分分析を委託した。Positive matrix Factorization 法 (EPA PMF Version5.0) で発生源推定を行った。

大気粒子成分の季節変動と疾病罹患率・死亡率
インターネット上から罹患率、死亡率関連情報を収集し、項目で健康調査と併せて検討した。健康調査は、基本情報、呼吸器症状、COOP/WONCA chart で構成した自己記入式調査票を用いた。

PM2.5 複合曝露の毒性とその発現機序
PM2.5 複合曝露による健康影響を評価するために、心肺疾患のリスク因子として炎症性指標を、発癌のリスク因子として遺伝毒性を指標とし、PM2.5 捕集粒子を用いて炎症性指標と遺伝毒性指標を定量定性測定した。遺伝毒性試験としては、変異原性試験、形質転換試験、メチル化 DNA マイクロアレイ試験を、非遺伝毒性試験としては、細胞傷害試験、酸

化ストレス試験を行った。

PM2.5 大気粒子・成分で健康影響に関連性が高いリスク因子の検討
健康影響調査データは集約後、GEE(the generalized estimation equation) model を適用して解析し、他の研究結果と合わせて PM2.5 複合曝露に係わるリスク因子を推定した。

4. 研究成果

大気粒子成分と発生源の地域・季節による変化:日本、中国、韓国の PM2.5 質量濃度の推移を図に示した。北京市(中国)では 24 時間平均値の月平均値が環境基準である $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超過している場合が多く、2013 年をピークとして徐々に低下し、2015 年の 7 月では環境基準を下回っているが、日本の環境基準 ($35 \mu\text{g}/\text{m}^3$) と比較すると、高いレベルで推移し、特に冬季に高値を示すことが多かった。これは、中国においては暖房に石炭を用いることが多く、化石燃料燃焼による粒子状物質の排出の寄与が大きいと考えられた。承德市(中国)では、2014 年 2 月に 24 時間平均値の月平均値が環境基準を超過していたが、その他の時期は、日本の基準と比較すると高水準であるものの、概ね中国の環境基準値内であった。冬季の値が高いことは、北京市と同様の理由と考えられたが、承德市は地方都市で人口・産業活動も小規模であり、全体的に PM2.5 も低値を示した。ソウル近郊(韓国)では、韓国の環境基準内 ($50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) で推移し、冬季に高値を示したが、これは国内の大気汚染のみならず、中国からの越境汚染の影響も考えられた。日本は 3 か国の中で最も厳格な環境基準 ($35 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を掲げているが、ここで示すデータでは 24 時間平均値の月間平均が環境基準値を超過していた月なかった。特に西日本地域では、中国、韓国と異なり、5 月に PM2.5 レベルが高い傾向を示した。これは春季に大陸から飛来する黄砂の影響や春季に活発化する紫外線による大気光化学反応で、二次生成粒子が増加した結果と考えられた。日本では暖房や調理に有煙化石燃料器具を使用することはまれであることから、偏西風の影響で 2 月頃にはある程度越境汚染の影響は受けるものの、PM2.5 レベルは低値で推移した。ウランバートル(モンゴル)の PM2.5 は、春季、冬季は夏季の 5 倍以上で WHO 基準値を超え、特に夜間に高い傾向を示した。炭素成分は夜間に、有機・元素状炭素は春季と冬季に高い傾向を示した。イオン成分は Cl^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 、 NH_4^+ は冬>春>夏の順に高く、 Na^+ 、 Ca^{2+} は冬のみ、 NO_3^- は昼間に高い傾向を示した。金属成分では、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Se、Rb、Mo、が冬>春>夏の順に、Na、Al、Si、K、Ca、Ti、Mn、Cs が冬季のみ、As、Sb、Ba が冬季と春季に高く、Cr は春>夏>冬の順であった。PM2.5 成分の発生源推定では Na-rich、土壌、交通関連、化石燃料、工業関連の 5 因子が推定され、その寄与率に

ついて、温暖期は交通関連由来の粒子の寄与が大きく、寒冷期では約7割が石炭を中心とする化石燃料の燃焼産物によるものと推定された。土壌、交通関連、工業関連に由来する粒子の質量濃度は温暖期、寒冷期を通じてあまり変化せず、発生源別で温暖期に比較して寒冷期で最も寄与率が上昇したのは化石燃料由来の成分であった。

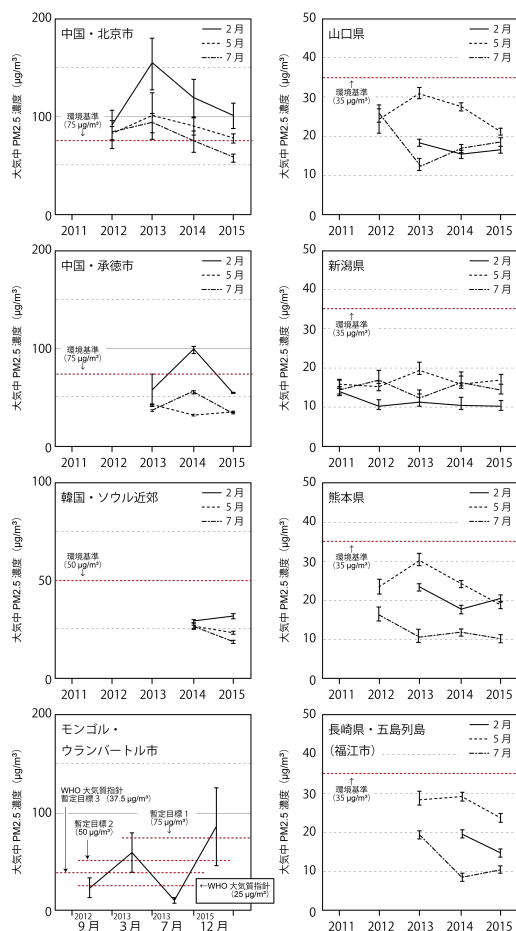


図1. 各地のPM2.5濃度の推移

大気粒子成分の季節変動と疾病罹患率・死亡率

死亡率は、日本が悪性新生物、心疾患、肺炎、脳血管疾患(2016年)、韓国が悪性新生物、心疾患、脳血管疾患、肺炎(2016年)、中国が悪性新生物、脳血管疾患、不慮の事故、心疾患(2014年)、モンゴルが循環器疾患、悪性新生物、消化器系疾患、外傷・毒物等の要因(2012年)の順に高かった。中国の都市部と農村部の死因順位は、都市部で悪性新生物、心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患、農村部で悪性新生物、脳血管疾患、不慮の事故、心疾患(2012年)の順であった。がんの部位別年齢調整死亡率は、韓国と中国が肺がん>肝がん>胃がん(2015年)、日本が肺がん>大腸がん>胃がん(2014年)の順であった。日本のがん罹患数は、大腸がん>胃がん>肺がんの順であった(2014年)。喫煙率(2013年)は、日本22.8%、韓

国27.4%、中国25.9%で、モンゴルは27%(2011年)であった。アンケート調査では、中国(北京市、承德市)、モンゴル(ウランバートル)、韓国(ソウル近郊)は、冬期に化石燃料使用者が多く、都市部ではオンダルやスチームの使用が、農村部やゲル地区では石炭の他に動物糞や木炭などの使用がみられた。寒冷地区では、冬期に大気汚染度が高かった。日本では、有煙の暖房や調理器具を使用する者は皆無であり、空気清浄器の使用が多かったが、中国、韓国、モンゴルでは調査時に空気清浄機有りの者は少なかった。

PM2.5複合曝露の毒性とその発現機序

2015年冬季にウランバートル市でフィルタ捕集したPM2.5粒子をメタノール抽出し、哺乳類細胞株Bhas42で形質転換(発癌プロモーター)活性を検討した。その結果、大気粒子抽出液とコントロールフィルタ抽出液の間で有意な形質転換活性の相違は認めなかった。ヒト肺線維芽細胞WI-38細胞株を用いたWST-1による細胞増殖状態の検討では、サンプルとコントロール間およびサンプル間での有意な変化は見られなかった。細胞増殖活性化の指標となるPCNA発現試験では、PM2.5粒子抽出液のWI-38細胞への添加では検出下限レベルであった。化石燃料由来のPM2.5が高い抽出液を用いた本実験条件下では、遺伝毒性は認めなかった。次に、大気中のPM2.5質量濃度が特に高い日に捕集したサンプル2種及びコントロールフィルタ2種からの抽出液を培地中に添加したWI-38細胞からゲノムDNAを抽出し、DNAメチル化状態の網羅的解析を行い、コントロールフィルタ抽出液を添加した場合の平均と比較して有意に変化した領域の中で、タンパク質をコードしているものについて検討した。その結果、サンプル1では5064領域(1582遺伝子)、サンプル2では865領域(295遺伝子)でコントロールサンプルに対してメチル化領域に変化が見られたが、コントロールを含めてサンプル間の差は大きく、コントロール間でも1564領域(536遺伝子)、サンプル同士の比では14736領域(3166遺伝子)でメチル化状態の変化が見られた。サンプル1, 2に共通して(コントロールの平均に対して)変化し、遺伝子のDescriptionが判明したprotein-coding geneは135種類であった。そのうち、コントロール間でのメチル化状態に差が無く、サンプル1, 2とコントロールの平均の間に差があったものは90種類の遺伝子であった。これら90遺伝子についてはコントロールではメチル化状態は安定しており、PM2.5粒子抽出液サンプルによって変化が起きたものと考えられた(表1)。抽出された遺伝子産物は多岐にわたるが、これらの中で遺伝子産物が肺においても発現していると考えられる遺伝子(Interleukin-1 receptor-associated kinase 1, Interleukin-1 receptor accessory protein, Prostaglandin E receptor 1 (subtype EP1)

等)の中で細胞分化や発生、炎症に係る遺伝子でメチル化状態の変化が見られた。以上の結果から、PM2.5 粒子抽出液は遺伝子の変異等による直接的な遺伝毒性の発現よりも、炎症反応等の2次的な結果としてエピジェネティックな変化や転写誘導により、遺伝子産物の発現に影響することが示唆された。PM2.5 粒子の肺内長期貯留等による物理的刺激がさらにその影響を相加・相乗的に増強している可能性がある。

(表1)PM2.5 粒子抽出液により WI-38 細胞においてメチル化状態が変化した protein-coding 遺伝子数

比較	総数	Control 間に差が無い遺伝子
Sample 1,2 vs. Controls	135	90
Sample 1 vs. Controls	1,447	1,269
Sample 2 vs. Controls	160	37
Sample 1 vs. Sample 2	1,582	1,359

PM2.5 大気粒子・成分で健康影響に関連性が高いリスク因子の検討
日本国内で同一者に年3回(及び黄砂飛来時)アンケート調査を行い、表2に健常者と呼吸器疾患有症者の結果をまとめた。

(表2)日本における呼吸器症状、健康度に対するPM2.5の影響

従属変数	PM2.5濃度が10 µg/m³上昇した場合に悪化するオッズ比(95%信頼区間)	
呼吸器症状	天候による咳嗽の悪化	1.15 (1.01 - 1.31)
	風邪等の罹患がない喀痰	1.17 (1.07 - 1.28)
	早朝の喀痰	1.23 (1.10 - 1.36)
	頻回の喘鳴	1.17 (1.04 - 1.31)
	アレルギー	1.31 (1.17 - 1.44)
感染症	1.14 (0.94 - 1.36)	
健康度	身体活動	1.18 (1.07 - 1.31)
	感情	0.90 (0.76 - 1.07)
	日常活動	0.90 (0.75 - 1.09)
	社会活動	0.90 (0.70 - 1.15)
	健康状態の変化	1.20 (1.03 - 1.38)
	全般的健康感	1.16 (1.02 - 1.32)
	疼痛	0.98 (0.86 - 1.13)
生活の質(QoL)	1.17 (1.04 - 1.34)	

一般化推定方程式(GEE)による大気中PM2.5質量濃度の呼吸器症状、健康度悪化への影響。オッズ比は年齢、性別、ボディマス指数(BMI)、喫煙状況、空気清浄機の有無、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の有無とその重症度、気温、湿度で調整した。

年齢、性、ボディマス指数(BMI)、喫煙状況、空気清浄機の有無、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の有無とその重症度、気温、湿度が調整因子として挙げられ、調整後のPM2.5質量濃度が10 µg/m³上昇した場合に症状悪化のオッズ比は呼吸器症状のうち、感染症を除く5つの症状において有意であった。PM2.5濃度の上昇による健康度の悪化については、身体活動、健康状態の変化、全般的健康観、生活の質(QoL)において有意な影響が認められた。COOP/WONCA chartで測定された項目の中では、精神心理的な健康度よりも、より身体活動に係る健康度でPM2.5濃度の上昇による影響を受けていた。これらの呼吸器症状や健康度に

対するPM2.5濃度上昇の影響は喫煙状況やCOPDの重症度で調整されており、PM2.5曝露のみの影響で症状や健康度が悪化することが示唆された。同様に、ソウル近郊の外来患者を対象として、COPD群と患者対照群での調査結果を表3に示した。日本人と同様な項目が調整因子として抽出された。調整項目の中で従属変数に最も強く影響していたのはCOPDであり、非患者との比較だけではなく、COPDの重症度に伴って有意に悪化する項目が多く見られた。症状では、天候による咳嗽以外の全ての項目で有意に悪化し、健康度では身体活動や全般的健康感、生活の質(QoL)で有意な影響が見られた。PM2.5質量濃度が10 µg/m³上昇した場合の症状悪化のオッズ比は頻回の喘鳴について有意に上昇したが、COOP/WONCA chartによる健康度については有意な影響は見られなかった。大気中PM2.5濃度が環境基準値を超過した日数が増加した場合には、呼吸器症状では有意な影響は見られなかったが、健康度では身体活動において有意な影響が見られた。身体活動はPM2.5に加えてPM10、NO₂濃度が環境基準を超過した場合、さらに黄砂飛来イベントによっても有意な悪化が見られた。

(表3)韓国における呼吸器症状、健康度に対するPM2.5の影響

従属変数	PM2.5濃度が10 µg/m³上昇した場合に悪化するオッズ比	PM2.5濃度が基準値を超過した場合に悪化するオッズ比	
	OR(95%信頼区間)	OR(95%信頼区間)	
呼吸器症状	天候による咳嗽の悪化	0.68 (0.31 - 1.47)	0.59 (0.34 - 1.02)
	風邪等の罹患がない喀痰	0.98 (0.52 - 1.82)	1.05 (0.69 - 1.59)
	早朝の喀痰	1.03 (0.52 - 2.03)	1.00 (0.66 - 1.52)
	頻回の喘鳴	2.26 (1.06 - 4.84)	1.25 (0.77 - 2.04)
	身体活動	1.69 (0.87 - 3.30)	1.68 (1.13 - 2.52)
健康度	感情	2.22 (0.99 - 4.99)	1.31 (0.84 - 2.04)
	社会活動	4.29 (0.69 - 26.46)	1.66 (0.60 - 4.58)
	健康状態の変化	1.06 (0.58 - 1.93)	1.01 (0.68 - 1.49)
	全般的健康感	1.24 (0.69 - 26.46)	1.06 (0.72 - 1.56)
	疼痛	0.92 (0.53 - 1.58)	0.85 (0.59 - 1.22)
	生活の質(QoL)	1.13 (0.67 - 1.91)	1.19 (0.84 - 1.69)

一般化推定方程式(GEE)による大気中PM2.5質量濃度および大気中PM2.5質量濃度環境基準超過日数の呼吸器症状、健康度悪化への影響。オッズ比は年齢、性別、ボディマス指数(BMI)、喫煙状況、空気清浄機の有無、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の有無とその重症度、気温、湿度で調整した。

化石燃料由来PM2.5の有機成分抽出液は、本実験条件下のin vitro実験では発がん性を明確にできなかったが、炎症性遺伝子のメチル化の検討では有意な変化を認めた。この結果は、PM2.5粒子の肺内長期貯留で粒子の物理的特性と有機成分毒性が相加または相乗的に作用することで、呼吸器疾患有症者の症状やQoLが悪化する可能性し、加えて個々の生活習慣や環境要因である喫煙、黄砂を含む気象条件、疾病レベル、BMIなどがさらにPM2.5の健康影響を助長している可能性が示唆された。

<引用文献>

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件)

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y., Omori H., Ichinnorov D., Solongo B., Effects of air pollution and seasons on health-related quality of life of Mongolian adults living in Ulaanbaatar: Cross-sectional studies. *BMC Public Health*. 2017, in Press. 査読有

Ishihara Y., Nakao M., Kim CH., Hyun IG. Effect of Seasonal Alterations of Air Quality Including Asian Sand Dust on Health-related Quality of Life and Respiratory Symptoms in Korea. *FASEB J*. 2017, 31(Suppl. 1), 656.10.

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y., Omori H., Solongo B., Ichinnorov D. Prevalence and risk factors of airflow limitation in a Mongolian population in Ulaanbaatar: Cross-sectional studies. *PLoS One*. 2017, 12(4): e0175557. 査読有

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y., Solongo B., Ichinnorov D. Effects of air pollution and seasonality on the respiratory symptoms and health-related quality of life (HR-QoL) of outpatients with chronic respiratory disease in Ulaanbaatar: pilot study for the comparison of the cold and warm seasons. *SpringerPlus*. 2016, 5(1): 1817. 査読有

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y., Solongo B., Ichinnorov D., Breugelmans R. Validation of the Mongolian version of the SF-36v2 questionnaire for health status assessment of Mongolian adults. *SpringerPlus*. 2016, 5 :607. 査読有

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y., Solongo B., Ichinnorov D. Seasonal alterations of Respiratory Symptoms and the Health Status Among Mongolian Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchial Asthma: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016, 193: A3712.

Ishihara Y., Nakao M., Yamauchi K., Omori H., Ichinnorov D., Solongo B. Effect of Particulate Matter Air Pollution on the Health Status, Respiratory Symptoms, and Lung Function of Mongolian Living in Ger District and Urban Area of Ulaanbaatar. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016, 193: A5415.

Ishihara Y., Nakao M., Takano Y., Kajino H., Ikeda K. The exploration of novel systemic biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease with different levels of the severity. *FASEB J*. 2016, 30(Suppl. 1), 1262.7.

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y. Health Effects of particulate Matter 2.5 (PM2.5) and Ozone (O₃). *Proceedings of*

JSAE (Society of Automobile Engineers of Japan) Symposium. 2015, 32-38.

Nakao M., Ishihara Y. Relationships between BMI and the health status in elderly Mongolian subjects with COPD. *FASEB J*. 2015, 29(Suppl. 1): 589.12.

Ishihara Y., Nakao M., Ono F., Omori H., Solongo B. Effects of coal combustion in healthy adult subjects and patients with airflow limitation in Ulaanbaatar basin, Mongolia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014, 189: A3157.

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y. Health Effects of particulate Matter 2.5 (PM2.5). *Proceedings of JSAE (Society of Automobile Engineers of Japan) Symposium*. 2014, 7-13.

Nakao M., Ishihara Y. Comparison between nutritional status and the health statuses of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease and those of Chinese patients. *FASEB J*. 2014, 28(Suppl. 1): 628.23.

[学会発表](計9件)

Ishihara Y., Nakao M., Kim CH., Hyun IG. Effect of Seasonal Alterations of Air Quality Including Asian Sand Dust on Health-related Quality of Life and Respiratory Symptoms in Korea. *Experimental Biology 2017 Annual Meeting*, Chicago, USA, 2017, April 22 - 26.

Ishihara Y., Nakao M., Yamauchi K., Omori H., Ichinnorov D., Solongo B. Effect of particulate matter air pollution on the health status, respiratory symptoms, and lung function of Mongolian living in ger district and urban area of Ulaanbaatar. *American Thoracic Society 2016 International Conference*, San Francisco, USA, 2016, May 13 - 18.

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y., Ichinnorov D., Solongo B. Seasonal alterations of respiratory symptoms and the health status among Mongolian patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma: The Pilot study. *American Thoracic Society 2016 International Conference*, San Francisco, USA, 2016, May 13 - 18.

Ishihara Y., Nakao M., Takano Y., Kajino H., Ikeda K., The exploration of novel systemic biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease with different levels of the severity. *Experimental Biology 2016 Annual Meeting*, San Diego, USA, 2016, April 2 -6.

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y. Health Effects of particulate Matter 2.5 (PM2.5) and Ozone (O₃). *JSAE (Society of Automobile Engineers of Japan) Symposium*,

Tokyo, Japan, 2015, October 30.

Nakao M., Ishihara Y., Relationships between body mass index (BMI) and the health status in elderly Mongolian subjects with COPD. Experimental Biology 2015 Annual Meeting, Boston, USA, 2015, March 28 - April 1.

Nakao M., Yamauchi K., Ishihara Y., Health Effects of Particulate Matter 2.5 (PM2.5). JSAE (Society of Automobile Engineers of Japan) Symposium, Tokyo, Japan, 2014, May 22.

Ishihara Y., Nakao M., Ono F., Omori H., Solongo B., Effects of Coal Combustion in Healthy Adult Subjects and Patients with Airflow Limitation In Ulaanbaatar Basin, Mongolia. American Thoracic Society 2014 International Conference, San Diego, USA, 2014, May 16 - 21.

Nakao M., Ishihara Y., Relationships between nutritional status and the health status of the patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan and China. Experimental Biology 2014 Annual Meeting, San Diego, USA, 2014, April 26 - 30.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

[URL:http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/pubh](http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/pubh)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原陽子 (ISHIHARA Yoko)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：50203021

(2) 研究分担者

中尾元幸 (NAKAO Motoyuki)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：60610566

山内圭子 (YAMAUCHI Keiko)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：50304514