

令和元年5月29日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05497

研究課題名(和文)敗血症性心機能障害に対する細胞特異的ホーミングペプチドを用いた新規治療の確立

研究課題名(英文) Novel Therapy using CAR Peptide Protects the Septic myocardial Injury

研究代表者

岡田 英志 (Okada, Hideshi)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30402176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症により生じる心筋障害をはじめとする同時多発的な全身の臓器障害は感染を契機としたサイトカインの過剰産生による血管内皮細胞障害が原因と考えられている。この原因が感染により生じる好中球、特に好中球エラストラーゼであることを確認した。好中球の作用を抑え、強い抗炎症作用を持つステロイド治療は有効と考えられる一方で、全身投与により続発性感染症発症率が増加させるためコンセンサスを得られていない。

本研究では環状ペプチド CARSKNKDC が敗血症による血管内皮障害部位に特異的に集積することを明らかにし、ステロイドとの併投与により敗血症性血管内皮障害を起因とする心機能障害を抑制することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常血管の内腔表面には血管内皮細胞があり、血流維持により生命が維持されているのですが、感染症により血管内皮細胞が障害されると血流が障害され、全身の臓器が障害されます。この状態を敗血症といいます。現代医学では同時多発的に生じた全身の臓器障害に対する直接的な治療方法がありません。本研究では敗血症の原因が好中球という本来病原体を攻撃して生命を守る白血球の一つが過剰に反応することで臓器障害をきたしていることを明らかにしました。また、生じた血管内皮障害の部位のみに集まるペプチドを用いて副作用が少なく少量の薬剤で効率よく治療できる方法を検証しました。この治療法は敗血症の新規治療になりえる可能性があります。

研究成果の概要(英文)：Sepsis is associated with vascular endothelial disorders, the formation of blood clots in small blood vessels, multiple organ failure and death. The role of hydrocortisone in the setting of sepsis is controversial. While some researchers have demonstrated improved short term survival with high-dose steroids, others have concluded that high dose steroids may be potentially harmful and associated with higher mortality, secondary infections, renal and hepatic failure. C A tissue-penetrating homing peptide, CARSKNKDC (CAR) has previously demonstrated the unique ability to facilitate transport of co-administered drugs into injured endothelial cells without requiring physical conjugation of the drug to the peptide. Co-administration of hydrocortisone and CAR peptide is a highly effective treatment strategy for endothelial disorder in sepsis.

研究分野：救急集中治療

キーワード：血管内皮障害 敗血症

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

1. 研究開始当初の背景

敗血症における心機能障害は重症敗血症の診断基準にもあげられており、心機能障害は敗血症の予後を左右する因子のひとつである。敗血症患者においては近年推奨されている Early Goal-Directed Therapy での発症 6 時間以内の大量輸液療法は全身性組織低酸素からの一刻も早い回復が予後を改善することを示しており、超急性期の治療では最優先される。一方で、敗血症発症早期より心機能は障害されているため、大量輸液が心筋に対する過負荷となり、潜在的に心機能障害を進行させる危険性がある。現時点では、敗血症早期より機能障害に陥り始める心筋を保護しながら重要臓器の細胞レベルでの酸素供給量を維持する治療法は明確ではなく、対症療法に限られている。

2. 研究の目的

申請者は先行研究で敗血症による血管内皮障害を超微形態により確認し、敗血症による臓器障害の本体は血管内皮障害による微小循環障害をとおした虚血性変化であることを示唆、また、好中球エラストラーゼ阻害薬による腎系球体血管内皮障害の抑制を報告してきた。しかし申請者らは血管内皮細胞表面の変化をとらえたのみで、その表面を覆っている糖タンパク質グリコカリックスの変化については検討を行っていなかった。

健全な血管内皮細胞の表面に存在する内皮グリコカリックスは、血管の恒常性維持に重要な役割を果たしている。このグリコカリックスは敗血症や手術侵襲などで障害されるといわれているが、グリコカリックスは構造が非常に不安定でその 3 次元構造を視覚的にとらえることは困難である。そこで、まず毛細血管内皮構造とその表面に存在する内皮グリコカリックスの構造、さらに実験的に誘発した敗血症性血管内皮傷害の超微形態を検証する。そのうえで好中球のほとんど存在しない顆粒球コロニー刺激因子ノックアウトマウスを用いて敗血症性心機能障害における好中球の関与メカニズムを検討し、さらにペプチドを用いた血管内皮障害部位特異的薬物送達による新規治療を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

敗血症による心機能障害の病態を理解し、根本的治療法を確立するために敗血症モデル動物を E.Coli 由来のリポ多糖 (LPS) 20mg/kg の濃度で腹腔内投与により作成した。

1) 血管内皮グリコカリックスの描出

還流固定時の内皮グリコカリックスに対する Shear Stress を減弱するため、右心耳を切開し圧を開放すること、還流液の速度を 1ml/分と低値にすること、心臓、腎臓、肝臓への還流がしやすいように頸動脈を結紮することを行い、硝酸ランタンによる電子染色により血管内皮グリコカリックスの描出を行った。

2) 好中球コロニー刺激因子ノックアウト (G-CSFKO) マウスを用いた心毛細血管内皮障害に対する好中球の関与メカニズムの解明

敗血症性心機能障害の成因に好中球が関与しているメカニズムについてはいまだ不明である。このメカニズムを解明してどのような治療が最も効率的なのかを確認する。

3) 薬物単独療法による敗血症性心機能障害に対する治療効果の確認

敗血症治療には使用されている薬剤が敗血症性心機能障害にも効果があるのかどうかを確認する。薬剤は NE 阻害薬、トロンボモジュリン製剤、ヒドロコルチゾン、ATIII 製剤を使用する。

4) 血管内皮障害治療に使用する薬剤の選定・治療効果の確認

環状ペプチド CARSKNKDC (以下 CAR) は血管新生中の血管内皮や腫瘍にホーミングする環状ペプチドである。この CAR ペプチドは、敗血症による血管内皮障害部位に特異的に集積し薬剤の選択的送達が可能であることを申請者らは先行研究において確認している。CAR ペプチドには、治療薬剤を Co-injection するだけでエンドサイトーシスにより CAR と同時に薬剤も細胞内に取り込まれるという特徴がある。上記の治療戦略により選択した薬剤が CAR とともに取り込まれるのか？また、細胞内で効果を発現するのかといった確認作業を行う。

4. 研究成果

1) 血管内皮グリコカリックスの描出

臓器によって血管内皮の形態には大きく異なり、連続型、有窓型、洞様型の 3 つに分類される。心臓の毛細血管は連続型に分類される。硝酸ランタンで電子染色を行うとコケ状もしくはブロッコリー状の構造物が描出され、グリコカリックスが血管内皮全体を覆うように存在している (図 1)。一方で毛細血管の形態が異なる腎臓や肝臓ではグリコカリックスの形態が異なることも確認され、同じ連続型毛細血管の形態をとる脳、肺、心臓でもその構造が異なることも確認した (Okada H et al. *Crit Care* 2017, Inagawa R et al. *Chest* 2018, Ando Y et al. *Sci Rep* 2018)。これらの血管に LPS を用いて血管炎を誘発したところ、血管内にフィブリンの蓄積が生じ、血管内皮の浮腫により血管壁に著明な肥厚し、血管内皮グリコカリックスは LPS 投与により血管内皮から剥がれ落ちて内皮表面が露出していることが確認できた (図 2)

2) 好中球コロニー刺激因子ノックアウト (G-CSFKO) マウスを用いた心毛細血管内皮障害に対する好中球の関与メカニズムの解明

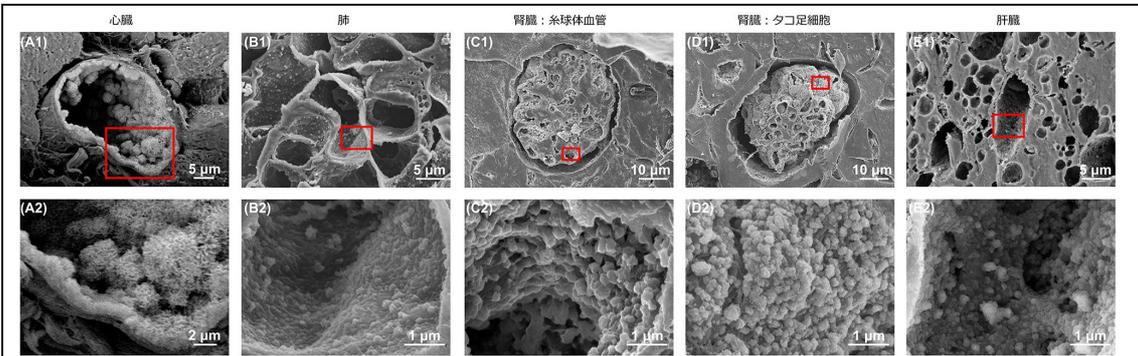


図1：正常血管における血管内皮グリコカリックスの走査型電子顕微鏡像

健常マウスの心臓、肺、腎臓、肝臓の走査型電子顕微鏡像。硝酸ランタンを用いてグリコカリックスの描出を行っている。A1) 心臓毛細血管の血管内皮グリコカリックス描出像。A2) はA1の四角で囲まれた部分を拡大した像。ブロンコリ状の血管内皮グリコカリックスが血管内腔を覆っており、血管内皮細胞の内腔表面を確認することができない。B1, C1, D1, E1) 肺毛細血管、系球体毛細血管、系球体タコ足細胞、肝臓洞様血管内皮グリコカリックス像。B2、C2, D2, E2) はB1, C1, D1, E1の四角で囲まれた部分を拡大した像。

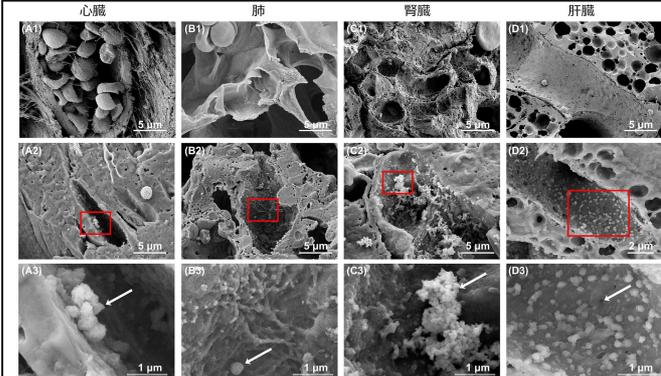


図2：敗血症性血管炎下での血管内皮グリコカリックス傷害形態

A)敗血症性血管炎を起こした心臓連続型毛細血管の超微形態。A1) 電子染色を施行していない連続型毛細血管像。炎症により惹起された浮腫様変化によると考えられる毛細血管壁の肥厚が認められる。A2) 電子染色により内皮グリコカリックスが描出された心臓連続型毛細血管。A3) A2の四角の部分拡大した像。グリコカリックスが血管内皮表面から剥がれ落ちて血管内皮表面が露出し、血管内腔にグリコカリックスの残渣が認められる(A3、矢印)。B-D)敗血症性血管炎を起こした肺連続型毛細血管、腎系球体有窓毛細血管、肝臓洞様型毛細血管の超微形態。B1, C1, D1) 電子染色を施行していない各種毛細血管像。炎症により惹起された浮腫様変化によると考えられる毛細血管壁の肥厚が認められる。B2, C2, D2) 電子染色により内皮グリコカリックスが描出された各種毛細血管。B3, C3, D3) B2, C2, D2の四角の部分拡大した像。グリコカリックスが血管内皮表面から剥がれ落ちて血管内皮表面が露出し、血管内腔にグリコカリックスの残渣がわずかに認められる(矢印)。

9-12週齢オスのG-CSFKO (n=30) にリポ多糖(LPS)を20mg/kg腹腔内注射し敗血症を作製。コントロールとして9-12週齢オスのC57BL6マウス(n=35)を用いた。

LPS投与後48時間の生存率は、G-CSFKO(80%)でコントロール(17%)に比べ有意に改善を認め、トロポニンIはG-CSFKO(0.9±0.2ng/dL)でコントロール(5.3±0.7ng/dL)に比べ、有意に低く心筋障害が抑制されていることが確認できた。電子顕微鏡を用いた超微形態の観察では血管内皮障害はG-CSFKOで抑制されていた。また、健常血管内皮細胞上に血管内皮全体を覆うように存在する血管内皮グリコカリックスはLPS投与マウスにおいて剥離していることが確認され、この変化はG-CSFKOマウスにおいて抑制されていたことが確認された(図3:論文投稿中)。以上の結果から、敗血症性血管炎による血管内皮グリコカリックスの傷害は好中球が原因であることが示唆された。さらに好中球から産生される好中球エラスターゼ(NE)の関与を調査するために、NE阻害薬(Sivelestat)を用いて同様の効果が得られるか検証した。上記と同様にモデルを作成した。敗血症モデルマウス(n=26)に0.2mg/kgのNE阻害薬投与を行ったところ、生存率はコントロールと比較し有意に改善し(81%)、電子顕微鏡による血管内皮グリコカリックス障害は抑制されていた。

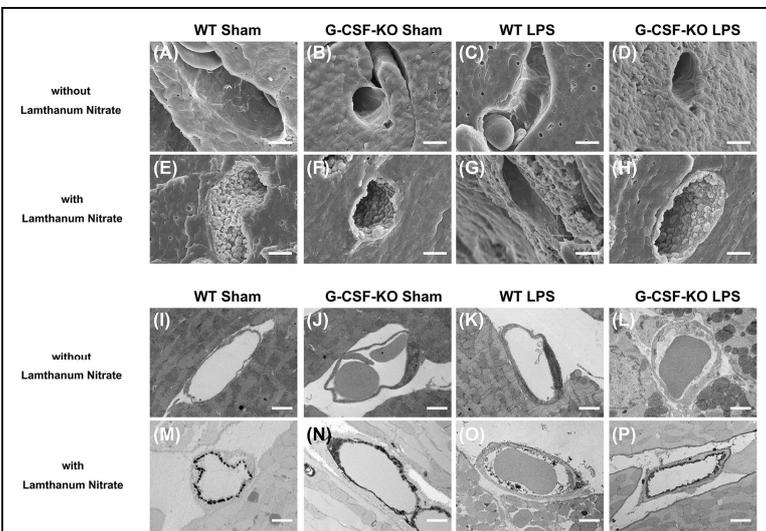


図3：G-CSFKOマウスにおいては敗血症性血管炎誘発しても血管内皮グリコカリックスの傷害は抑制されている。

唆するものであった。また、G-CSFKOマウスでは肺の毛細血管もLPSによる障害が抑制

されていることも報告している (Suzuki K et al. Am J pathol 2019)。

3) 薬物単独療法による敗血症性心機能障害に対する治療効果の確認

敗血症治療には使用されている薬剤が敗血症性心機能障害にも効果があるのかどうかを確認した。LPS を 20mg/kg 腹腔内注射し敗血症を作成し、LPS 投与後 3 時間、24 時間に 30mg/kg/day のリコンビナントトロンボモジュリン (rTM) を腹腔内投与した。コントロールは PBS を投与した。LPS 投与後 48 時間の生存率は、rTM 群 (70%) でコントロール (24%) に比べ有意に改善を認め、心筋逸脱酵素である血清トロポニン I は rTM 群 ($0.7 \pm 0.8\text{ng/dL}$) でコントロール ($10.2 \pm 5.8\text{ng/dL}$) に比べ、有意に低かった。正常血管内皮に発現するトロンボモジュリンは LPS 投与後にはその発現が減弱し血管内皮傷害が示唆されたが、rTM 群においてトロンボモジュリンの発現が回復し、血管内皮傷害の減弱がうかがわれた。電子顕微鏡により LPS 投与後 48 時間の心毛細血管では血管壁の浮腫とフィブリンの析出による血管閉塞が認められたが、rTM 投与によりさらに、レジンを用いて心臓の血管鑄型を作製したところ、明らかに心毛細血管の鑄型形成が阻害されており微小血管障害が生じていることが確認されたが、これらの変化は rTM 投与により改善が認められ、rTM が微小血管障害を抑制することが示唆された。また、血管内皮上に存在するグリコカリックスは LPS 投与後に脱落が認められたが、rTM 投与により改善を認めた。微小循環障害により生じる敗血症性心筋障害は rTM により血管内皮傷害を改善することで抑制することができた (AHA 2017 にて発表、論文投稿中)。リコンビナントアンチトロンピン製剤について同様のモデルを用いて検討を行ったところ、微小血管内皮障害が抑制されていることを確認できている (論文投稿中)。

4) 血管内皮障害治療に使用する薬剤の選定・治療効果の確認

ステロイド治療は強い抗炎症作用がある一方で、続発する感染発生率を増加させるため、十分なコンセンサスが得られていない。血管内皮傷害部位に特異的にホーミングする環状ペプチド CAR を用いて傷害された血管内皮細胞に集中的にステロイド剤を送達することで、少量のステロイド使用でも敗血症による多臓器不全の治療が可能であるかどうかを検討した。CAR ペプチドは正常状態では血管に集積することはないが、敗血症状態に陥ると血管に集積することが確認できている (図 4)。対照群 (Group S) として 10 週齢オスの C57BL6 マウス (n=18) にリポ多糖 (LPS) を 20mg/kg 腹腔内注射し敗血症を作製。治療群は、低用量ハイドロコルチゾン (HCT) 0.2mg/kg (Group L, n=20)、高用量 HCT 10mg/kg

(Group H, n=28)、低用量 HCT 0.2mg/kg + CAR 20mg/kg (Group L + C, n=20) の 3 群で、いずれも LPS 投与後 3、12、24 時間後に腹腔内投与を行った。48 時間後の生存率、各

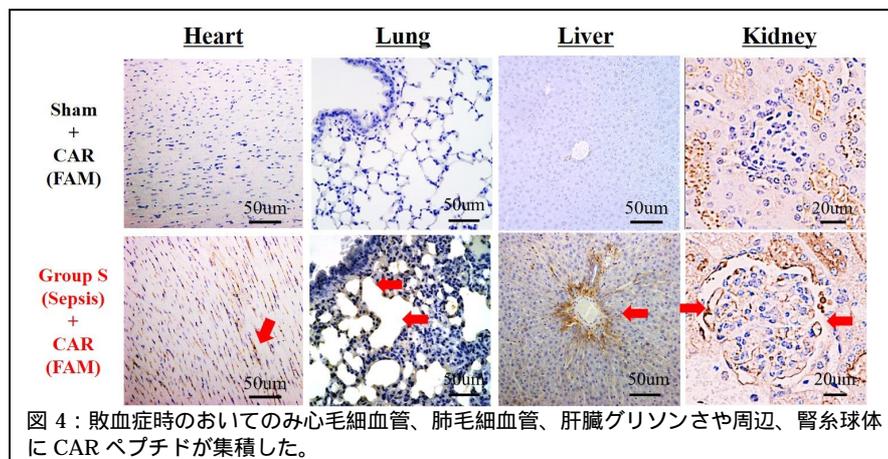


図 4 : 敗血症時のおいてのみ心毛細血管、肺毛細血管、肝臓グリソンや周辺、腎糸球体に CAR ペプチドが集積した。

臓器障害を検討し、さらに超微形態の観察を行った。Group L + C でもっとも生存率が高く、Group S と比較し有意に生存率が高かった (90 vs. 21%, $p < 0.05$)。Group L は Group S と有意な差を認めなかった。血管内皮傷害マーカーである血清トロンボモジュリンは Group S、Group L と比較し Group L + C で抑制されていた。血管内皮の超微形態は、Group S、Group L では血管内皮の浮腫が顕著になり、血管の閉塞などの障害が顕著に認められ、内皮表面の構造傷害を生じていたが、Group L + C では軽度の変化のみであった。また健康血管内皮表面に存在するグリコカリックスは、心臓、肝臓、肺、腎臓いずれにおいても Group S、Group L では脱落が認められたが、Group L + C においてグリコカリックスの構造が保たれていた。HCT はグリコカリックスの保護効果を有し、CAR はその効果を増強することがわかった。CAR は敗血症の新たな治療戦略となりうると考えられた (米国集中治療学会 2017 にて Silver Research Snapshot Award 受賞)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

Suzuki K, Okada H (Corresponding Author), Takemura G et al. Neutrophil Elastase Damages the Pulmonary Endothelial Glycocalyx in Lipopolysaccharide-Induced Experimental Endotoxemia. *Am J Pathol*. 2019 in Press. pii: S0002-9440(18)30993-3. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.05.002. 査読有

Ando Y, Okada H (Equally contribution, Corresponding author), Takemura G, Suzuki K,

Takada C, Tomita H, Zaikokuji R, Hotta Y, Miyazaki N, Yano H, Muraki I, Kuroda A, Fukuda H, Kawasaki Y, **Okamoto H** et al. Brain-Specific Ultrastructure of Capillary Endothelial Glycocalyx and Its Possible Contribution for Blood Brain Barrier. *Sci Rep*. 2018 Nov 30;8(1):17523. doi: 10.1038/s41598-018-35976-2. 査読有

Takemura G, Kanamori H, **Okada H** et al. Anti-apoptosis in nonmyocytes and pro-autophagy in cardiomyocytes: two strategies against postinfarction heart failure through regulation of cell death/degeneration. *Heart Fail Rev*. 2018 Sep;23(5):759-772. doi: 10.1007/s10741-018-9708-x 査読有

Inagawa R, **Okada H (Equally contribution, Corresponding author)**, **Takemura G**, **Suzuki K** et al. Ultrastructural Alteration of Pulmonary Capillary Endothelial Glycocalyx During Endotoxemia. *Chest*. 2018 Aug;154(2):317-325. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.003. 査読有

岡田英志 (責任著者), **鈴木浩大**, **竹村元三**, **小倉真治** 感染と凝固障害 敗血症における微小血管傷害の超微形態 日本外科感染症学会雑誌 2017;14(6):713-720 査読有

Okada H (Corresponding author), **Takemura G**, **Suzuki K** et al. Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions. *Crit Care*. 2017 Oct 23;21(1):261. doi: 10.1186/s13054-017-1841-8. 査読有

Takemura G, Kanamori H, **Okada H** et al. Mitochondrial deformity confined to a single cardiomyocyte in human endomyocardial biopsy specimens: Report of 4 cases. *J Cardiol Cases*. 2017 Aug 30;16(5):178-182. doi: 10.1016/j.jccase.2017.07.011. 査読有

Takemura G, Kanamori H, **Okada H** et al. Ultrastructural aspects of vacuolar degeneration of cardiomyocytes in human endomyocardial biopsies. *Cardiovasc Pathol*. 2017 Sep - Oct;30:64-71. doi: 10.1016/j.carpath.2017.06.012. 査読有

Manso AM, **Okada H** et al. Loss of mouse cardiomyocyte talin-1 and talin-2 leads to β -1 integrin reduction, costameric instability, and dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jul 25;114(30):E6250-E6259. doi: 10.1073/pnas.1701416114. 査読有

[学会発表](計 14 件)

岡田英志 血管内皮グリコカリックスの超微形態的検討 第 38 回臨床麻酔学会、シンポジウム、小倉、2018

Zaikokuji R, **Okada H**, **Suzuki K**, Takada C, Yano H, Muraki I, Kakino Y, **Okamoto H**, Doi T, Yoshida S, Ushikoshi H, **Takemura G**, Ogura S. Recombinant Antithrombin Therapy Improved Sepsis induced Lung Injury via inhibition of Endothelial Disorder. American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, 2018

Zaikokuji R, **Okada H**, **Takemura G**, **Suzuki K**, Inagawa R, Takada C, Yano H, Muraki I, Kakino Y, Yoshida T, Yoshida S, Ushikoshi H, Ogura S. Ultrastructural Alteration of Pulmonary Capillary Endothelial Glycocalyx During Endotoxemia American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, 2018

Yano H, **Okada H**, **Takemura G**, **Suzuki K**, Takada C, Zaikokuji R, Muraki I, Kakino Y, **Okamoto H**, Doi T, Yoshida S, Ushikoshi H, Ogura S. Recombinant Thrombomodulin Attenuates Sepsis-induced Pulmonary Injury via Protection of Endothelial Glycocalyx Structure. American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, 2018

Yano H, **Okada H**, **Takemura G**, **Suzuki K**, Inagawa R, Takada C, Zaikokuji R, Muraki I, Kakino Y, Yoshida T, Yoshida S, Ushikoshi H, Ogura S. Ultrastructural Alteration of Pulmonary Tissue under High Concentration Oxygen Condition. American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, 2018

Suzuki K, **Okada H**, **Takemura G**, Takada C, Yano H, Zaikokuji R, Muraki I, Doi T, Kakino Y, Yoshida T, Yoshida S, Ushikoshi H, Ogura S. Neutrophil Elastase Injured Endothelial Glycocalyx Structure in Sepsis-induced Lung Injury American Thoracic Society International Conference, San Diego, CA, USA, 2018

Okada H, **Takemura G**, Ogura S. Three Dimensional Ultrastructure of Capillary Endothelial Glycocalyx under Normal and Septic Conditions. 第 34 回国際心臓研究学会日本部会、大阪、2017

Suzuki K, **Okada H**, **Takemura G**, Yamaji F, Takada C, Oda K, Hotta Y, Miyazaki N, Doi T, Yoshida T, Yoshida S, Ushikoshi H, Ogura S. Neutrophil Elastase Plays a Pivotal Role in Sepsis-induced Myocardial Dysfunction The 90th Scientific Sessions of American Heart Association. Anaheim, CA, USA, 2017

Yamaji F, **Okada H**, **Takemura G**, **Suzuki K**, Takada C, Miyazaki N, Ogura S. Recombinant Thrombomodulin Attenuates Sepsis-induced Myocardial Dysfunction via Protection of Endothelial Glycocalyx Structure The 90th Scientific Sessions of American Heart Association. Anaheim, CA, USA, 2017

Suzuki K, **Okada H**, Takada C, Oda K, Yoshida T, Mann D, Komatsu M, Ogura S. Hydrocortisone Therapy with CAR Peptide Protects the Injured Endothelial Glycocalyx in Sepsis. 46th Society of Critical Care Medicine. Honolulu, Hawaii, USA, 2017

Uchida A, **Okada H**, **Suzuki K**, Takada C, Kageyama A, Kato Y, Kuroda A, Ogawa Y, Hotta Y,

Tanaka T, Nakano S, Yoshida T, Yoshida S, Miyazaki N, Ushikoshi H, Toyoda I, **Takemura G**, Ogura S. Ulinastatin ameliorated acute kidney injury in sepsis via inhibition of endothelial injury. The 8th Congress of the International Federation of Shock Societies. Tokyo, 2016

Usui T, **Okada H**, **Suzuki K**, Takada C, Inagawa R, Furui G, Uekado H, Jinno H, Ota J, Hotta Y, Tanaka T, Nakano S, Yoshida T, Yoshida S, Miyazaki N, Ushikoshi H, Toyoda I, **Takemura G**, Ogura S. Low dosage aspirin attenuated multiple organ failure in sepsis through vascular endothelial protection. The 8th Congress of the International Federation of Shock Societies. Tokyo, 2016

Suzuki K, **Okada H**, Takada C, Oda K, Yoshida T, Nakano S, Mann D, **Takemura G**, Komatsu M, Ogura S. CAR Peptide Enhances Hydrocortisone to More Effectively Treat Injured Endothelium in Sepsis The 8th Congress of the International Federation of Shock Societies. Tokyo, 2016

Okada H, **Suzuki K**, **Takemura G**, Takada C, Mann D, Komatsu M, Ogura S. Highly Effective Treatment of Endothelial Disorders in Sepsis by CAR Peptide Adjuvant for Hydrocortisone Therapy. American Thoracic Society International Conference, San Francisco, CA, USA, 2016

〔図書〕(計 2 件)

岡田英志 (分担執筆): 微小循環を司る血管内皮グリコカリックスの超微形態とその傷害炎症と免疫、Vol.27 No.2 p43-45、先端医学社、2019

岡田英志 (共著): ミクロワールド人体大図鑑 呼吸器と心臓 ISBN : 9784338323048

〔産業財産権〕

該当なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：竹村 元三

ローマ字氏名：TAKEMURA Genzou

所属研究機関名：朝日大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号 (8桁) : 40283311

研究分担者氏名：鈴木 浩大

ローマ字氏名：SUZUKI kodai

所属研究機関名：岐阜大学

部局名：医学部附属病院

職名：助教

研究者番号 (8桁) : 80724583

研究分担者氏名：岡本 遥

ローマ字氏名：OKAMOTO Haruka

所属研究機関名：岐阜大学

部局名：医学部附属病院

職名：医員

研究者番号 (8桁) : 50585239

(2)研究協力者

研究協力者氏名：菅原 一樹

ローマ字氏名：SUGAHARA N. Kazuki

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、研究者個人に帰属されます。