

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04244

研究課題名（和文）気分障害患者の自覚・他覚ウェルビーイング・イルビーイングの脳神経基盤解明

研究課題名（英文）Neural basis of subjective and objective well- and ill-being in mood disorders

研究代表者

笠井 清登（Kasai, Kiyoto）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80322056

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,000,000円

研究成果の概要（和文）：気分障害患者の安静時機能的MRI（rs-fMRI）解析を行ったところ、自覚的指標有意群において両側の前頭極と楔前部の機能的結合性（FC）の増強を認めた。大うつ病性障害患者に関して、全頭型プローブNIRS装置を用いて測定したところ、左前頭前皮質背外側部・頭頂葉間の安静時機能的結合低下が他覚的イルビーイングに関連していた。気分障害患者において、認知機能が自覚的なウェルビーイングの形成に関連していた。うつ病22名、双極性障害20名、健常者49名のMRI（右前部島皮質体積）・NIRSデータ（右背外側前頭前皮質血流賦活）を用いて判別分析を施行した。76%の正診率であり、単独データ使用時より確度が高まった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はイルビーイングの自覚・他覚的側面やそれらのかい離の脳神経基盤を解明した点、精神科臨床でこれまで対象としてきたイルビーイングだけでなく、ウェルビーイングについても統合的に検討した点であると考えられる。本研究の成果は、自覚・他覚イルビーイングのかい離とその脳基盤の同定により、気分障害の脳機能・構造にもとづく層別化を可能とし、治療法選択バイオマーカーとして実用化する道を開くことにつながるものと思われる。また、ウェルビーイングとイルビーイングが単なる正負の鏡像関係ではなく、独立した脳基盤を持つことを示すことで、精神疾患のリハビリ支援にも脳科学的な示唆を与えた。

研究成果の概要（英文）：We conducted resting-state functional MRI connectivity analysis in mood disorders and found that subjective ill-being was associated with elevated functional connectivity between frontopolar cortex and precuneus. We also developed a method to measure resting-state functional connectivity using near-infrared spectroscopy (NIRS) and applied the technique to major depressive disorder. We observed that objective ill-being was associated with decreased functional connectivity between the dorsolateral prefrontal cortex and the parietal cortex. In another study, cognitive function predicted subjective well-being in mood disorder patients. Finally, we found that the combination of MRI and NIRS yielded a 76% accuracy rate for the classification of mood disorders from healthy controls. Taken together, our findings suggest that different brain networks subserved well- and ill-being in mood disorders, and the combination of MRI and NIRS may be a promising biomarker for the aid of diagnosis.

研究分野：精神神経科学

キーワード：気分障害

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

抑うつ症状 (ill-being; イルビーイング) は、うつ病や双極性障害における基本症候である。これは精神科医により他覚的に評価され、治療法の選択や治療効果の判定に用いられる。一方、患者の自覚イルビーイングは、受診動機や治療目標ともなり、近年健康科学のアウトカムとして重視されているウェルビーイング (well-being) にも関連する。精神科医は、患者の自覚イルビーイングが他覚的なそれより強いと、メランコリー型ではなくディスチミア親和型 (非定型) と判断する。後者は、ストレス因により気分が反応しやすく、他者の評価・言動に対して自身が拒絶されたと認識する特徴をもち、抗うつ薬反応性が乏しいとされるため、パーソナリティの問題とされ、不十分な治療的関与につながりかねない。「自覚イルビーイング > 他覚イルビーイング」と治療反応遅延の関連、自殺企図既往と自覚イルビーイングの関連から、自覚・他覚イルビーイングのかい離は、心理社会的アプローチを含めたインテンシブな介入が必要であることのサインとして捉えるべきである。しかしながら、自覚・他覚イルビーイングやそのかい離の脳神経基盤については、ほとんど明らかにされていない。「自覚イルビーイング > 他覚イルビーイング」と語流暢性課題中の前頭前野血流賦活低下との関連を示した NIRS 研究が唯一である。従来の精神医学は、イルビーイングという負のアウトカムを改善する (remission; 症状寛解) ことを目標としてきたが、近年、英国等では、症状寛解とは独立に、ウェルビーイングを高めることをアウトカムとする動きを当事者らが先導している (recovery; リカバリー)。したがって、ウェルビーイングとイルビーイングを単なる正負の鏡像関係とみなすのではなく、同一個人内での両者の関係性や独立した脳神経基盤の探索が重要な課題であるが、問題設定すらなされてこなかった。わずかに、高齢者において両者と各種ホルモン値の相関関係が異なっていた、知性的に関連した脳活動と情緒的ウェルビーイングに関連した脳活動が1年後の思春期イルビーイングに与える影響が異なっていたとする報告があるのみである。

### 2. 研究の目的

本研究は、気分障害患者を対象とした MRI (磁気共鳴画像法) および NIRS (近赤外線スペクトロスコピー) の相補的な解析を通じて、自覚的および他覚的なウェルビーイング (well-being) およびイルビーイング (ill-being) の脳神経基盤を明らかにすることを目的とする。抑うつ症状の自覚と他覚のかい離とその脳基盤を同定することにより、これまで困難であった気分障害の脳機能・構造にもとづく層別化が可能になるとともに、これらのバイオマーカーを治療法選択の検査法として実用化する道が開かれる。また、ウェルビーイングとイルビーイングが単なる正負の鏡像関係ではなく、互いに独立した脳基盤を持つことを示すことで、精神疾患のリカバリー支援にも脳科学的な示唆を与える。

### 3. 研究の方法

【平成 29 年度】

#### 1) 既存データの予備解析

大うつ病性障害・双極性障害患者データ、および健常者データを用いて予備的な解析を行い、MRI/NIRS 統合解析の方法論を確立する。なお、既存データでは、安静時機能的 MRI [rs-fNIRS] の取得は行っていないため、構造 MRI (T1 強調画像) および rs-fMRI と、語流暢性課題 (letter fluency task [LFT]) 施行時の NIRS データを用いる。

## 気分障害患者の脳画像指標と自覚・他覚イルピーイングの関連

脳画像所見と自覚イルピーイングまたは他覚イルピーイングの関連解析を行い、関連する脳部位の共通性・特異性を検討する。自覚イルピーイングと他覚イルピーイングにかい離が見られる群とそうでない群に分けて、自覚・他覚イルピーイングのかい離の脳神経基盤を検討する。

### 健常者の脳画像指標と自覚指標の関連解析

健常者において、脳画像所見と自覚ウェルビーイングまたは自覚イルピーイングの関連を検討し、関連する脳部位の共通性・特異性をみる。なお、健常者においては、他覚ウェルビーイング、他覚イルピーイングのデータが天井効果でバラつきが小さいと考えられたため、MRI/NIRS との関連解析は行わない。

## 2) 新規データの収集

### Discovery sample のリクルート

東京大学医学部附属病院精神神経科・こころの検査入院プログラムにおいて、SCID にて大うつ病性障害または双極性障害を満たした患者に対して研究を依頼する。MRI に関しては、すでに策定されている革新脳・脳プロ標準プロトコルガイドラインを用いて、撮像を施行する。

NIRS に関しては、言語流暢性課題 (LFT) による脳血流賦活や安静時脳血流 (rs-fNIRS; 申請者らが方法論を確立 [Sakakibara et al, Neuroimage, 2016]) の測定を行う。

また、自覚的および他覚的なウェルビーイングおよびイルピーイング等を評価するため、各種心理学的指標を被験者より取得する。

【平成 30 年度以降】

## 3) 新規データの収集の継続

### Discovery sample の time 2 計測

平成 29 年に撮像を終えた discovery sample に対して、平成 30 年度後半から、1.5 年後の follow-up 計測を行う。drop-out rate を最小限に食い止めるよう、ハガキで住所変更等がないかの確認を含めて被験者との連絡を継続するように努める。

### Replication sample 計測

平成 30 年度前半から、Replication sample のリクルートを行う。

## 4) 新規データの解析

### Discovery sample データの解析

平成 29 年に得られた Discovery sample データに対し、MRI T1 強調画像により測定される関心領域脳体積、rs-fMRI により得られる脳部位間機能的結合、NIRS を用いて測定される LFT 課題による脳活動、rs-fNIRS により得られる脳皮質部位間機能的結合等を、脳神経基盤探索のモダリティとして用いて、自覚・他覚指標との関連解析を行う。

まず、MRI T1 強調画像データのクオリティチェックを施行する。次に、MRI 構造自動解析法等を利用して画像解析を施行し、自覚的および他覚的なウェルビーイング・イルピーイングの脳神経基盤を探索する。同様に、rs-fMRI、LFT 中の NIRS データ、rs-fNIRS データをそれぞれ利用して、自覚的および他覚的なウェルビーイング・イルピーイングの脳神経基盤を探索する。

次に既存データで確立した MRI/NIRS 統合解析を新規データに適用する。

## 5) Replication sample データの解析

平成 31 年度に Replication sample の撮像が終わり次第、1) と同様な解析を行い、結果が一致するかどうかを検討する。

## 6) Discovery sample follow-up の縦断解析

平成 31 年度に discovery sample の time 2 撮像が終わり次第、time 1 と time 2 の脳画像デ

—

タ、自覚・他覚指標、time 2 におけるリカバリー関連指標を用いた解析を行い、これらの指標の因果的関連を検討する。

#### 4 . 研究成果

気分障害患者の安静時機能的 MRI ( rs- fMRI ) 解析を行ったところ、自覚的指標有意群において両側の前頭極と楔前部の機能的結合性 ( FC ) の増強を認めた。大うつ病性障害患者に関して、全頭型プローブ NIRS 装置を用いて測定したところ、左前頭前皮質背外側部 頭頂葉間の安静時機能的結合低下が他覚的イルピーイングに関連していた。気分障害患者において、認知機能が自覚的なウェルビーイングの形成に関与していた。うつ病 22 名、双極性障害 20 名、健常者 49 名の MRI ( 右前部島皮質体積 ) ・ NIRS データ ( 右背外側前頭前皮質血流賦活 ) を用いて、判別分析を施行した。76% の正診率であり、単独データ使用時より確度が高まった。

本研究の学術的な特色・独創的な点は、イルピーイングの自覚・他覚的側面やそれらのかい離は、治療方針の決定や治療反応性・予後の予測に非常に重要であり、その脳神経基盤を解明した点、精神科臨床でこれまで対象としてきたイルピーイングだけでなく、ウェルビーイングについても統合的に検討し、両者の非鏡像的關係や神経基盤を解明した点であると考えられる。本研究の成果は、自覚・他覚イルピーイングのかい離とその脳基盤の同定により、気分障害の脳機能・構造にもとづく層別化を可能とし、治療法選択バイオマーカーとして実用化する道を開くことにつながるものと思われる。また、ウェルビーイングとイルピーイングが単なる正負の鏡像關係ではなく、独立した脳基盤を持つことを示すことで、精神疾患のリカバリー支援にも脳科学的な示唆を与えた。

## 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 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sakakibara Eisuke, Takizawa Ryu, Kawakubo Yuki, Kuwabara Hitoshi, Kono Toshiaki, Hamada Kasumi, Okuhata Shiho, Eguchi Satoshi, Ishii-Takahashi Ayaka, Kasai Kiyoto	4. 巻 8
2. 論文標題 Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in children: A twin study using near-infrared spectroscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e00980 ~ e00980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.980	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 Kamiya Kouhei, Okada Naohiro, Sawada Kingo, Watanabe Yusuke, Irie Ryusuke, Hanaoka Shouhei, Suzuki Yuichi, Koike Shinsuke, Mori Harushi, Kunimatsu Akira, Horii Masaaki, Aoki Shigeki, Kasai Kiyoto, Abe Osamu	4. 巻 31
2. 論文標題 Diffusional kurtosis imaging and white matter microstructure modeling in a clinical study of major depressive disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NMR in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 e3938 ~ e3938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nbm.3938	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 Satomura Yoshihiro, Sakakibara Eisuke, Takizawa Ryu, Koike Shinsuke, Nishimura Yukika, Sakurada Hanako, Yamagishi Mika, Shimojo Chie, Kawasaki Shingo, Okada Naohiro, Matsuoka Jun, Kinoshita Akihide, Jinde Seiichiro, Kondo Shinsuke, Kasai Kiyoto	4. 巻 243
2. 論文標題 Severity-dependent and -independent brain regions of major depressive disorder: A long-term longitudinal near-infrared spectroscopy study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 249 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2018.09.029	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 Todokoro Ayako, Tanaka Saori C., Kawakubo Yuki, Yahata Noriaki, Ishii-Takahashi Ayaka, Nishimura Yukika, Kano Yukiko, Ohtake Fumio, Kasai Kiyoto	4. 巻 72
2. 論文標題 Deficient neural activity subserving decision-making during reward waiting time in intertemporal choice in adult attention-deficit hyperactivity disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 580 ~ 590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12668	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 Sakakibara E, Takizawa R, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kono T, Hamada K, Okuhata S, Eguchi S, Ishii-Takahashi A, Kasai K	4. 巻 6
2. 論文標題 Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in children: A twin study using near-infrared spectroscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Behav	6. 最初と最後の頁 e00980
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 Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K	4. 巻 195
2. 論文標題 Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophr Res	6. 最初と最後の頁 378-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2017.09.045	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 Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Fujino H, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R	4. 巻 8
2. 論文標題 Role of subcortical structures on cognitive and social function in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18950-2	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 Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Fujino H, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R	4. 巻 8
2. 論文標題 Subcortical association with memory performance in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-017-0069-3	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 Koike S, Satomura Y, Kawasaki S, Nishimura Y, Kinoshita A, Sakurada H, Yamagishi M, Ichikawa E, Matsuoka J, Okada N, Takizawa R, Kasai K	4. 巻 71
2. 論文標題 Application of functional near infrared spectroscopy as supplementary examination for diagnosis of clinical stages of psychosis spectrum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 794-806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12551	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 Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K	4. 巻 190
2. 論文標題 Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Schizophr Res	6. 最初と最後の頁 32-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2017.03.015	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 Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M	4. 巻 82
2. 論文標題 Increased Occipital gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state: a multicenter study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 737-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2017.05.018	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 Nagai T, Kirihara K, Tada M, Koshiyama D, Koike S, Suga M, Araki T, Hashimoto K, Kasai K	4. 巻 7
2. 論文標題 Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-02267-1	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 Sawada K, Kanehara A, Sakakibara E, Eguchi S, Tada M, Satomura Y, Suga M, Koike S, Kasai K	4. 巻 71
2. 論文標題 Identifying neurocognitive markers for outcome prediction of global functioning in ultra-high-risk for psychosis and first episode psychosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 318-327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12522	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 Koshiyama D, Kirihara K, Usui K, Tada M, Fujioka M, Morita S, Kawakami S, Yamagishi M, Sakurada H, Sakakibara E, Satomura Y, Okada N, Kondo S, Araki T, Jinde S, Kasai K	4. 巻 265
2. 論文標題 Resting-state EEG beta band power predicts quality of life outcomes in patients with depressive disorders: A longitudinal investigation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Affect Disord	6. 最初と最後の頁 416-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2020.01.030	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 Yasuda Y, Okada N, Nemoto K, Fukunaga M, Yamamori H, Ohi K, Koshiyama D, Kudo N, Shiino T, Morita S, Morita K, Azechi H, Fujimoto M, Miura K, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R	4. 巻 74
2. 論文標題 Brain morphological and functional features in cognitive subgroups of schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 191-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12963	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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Koike S, Sakakibara E, Satomura Y, Sakurada H, Yamagishi M, Matsuoka J, Okada N, Kasai K
2. 発表標題 The difference in brain activity of the prefrontal cortex between schizophrenia, bipolar disorder, and major depression.
3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 千葉理恵、宮本有紀、山口創生、西大輔、島津明人、近藤伸介、笠井清登
2. 発表標題 成人を対象としたウェルビーイングの評価尺度に関する文献レビュー：精神保健サービスのアウトカム評価の視点から
3. 学会等名 第13回日本統合失調症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金原明子、小竹理紗、宮本有紀、熊倉陽介、森田健太郎、石浦朋子、清水希実子、藤枝由美子、安藤俊太郎、近藤伸介、笠井清登
2. 発表標題 リカバリープロセス尺度日本語版の開発
3. 学会等名 第13回日本統合失調症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kasai K
2. 発表標題 Neuroimaging and neurophysiological investigations into schizophrenia
3. 学会等名 1st International Symposium of International Research Center for Neurointelligence (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanehara A, Kumakura Y, Kanata S, Fujieda Y, Koike H, Morita K, Yamaguchi S, Miyamoto Y, Nochi M, Fukuda M, Kasai K
2. 発表標題 Development of a framework of recovery for mental health service users in Japan
3. 学会等名 6th European Conference on Schizophrenia Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越山太輔、切原賢治、多田真理子、永井達哉、藤岡真生、小池進介、菅心、荒木剛、笠井清登
2. 発表標題 統合失調症の早期段階におけるミスマッチ陰性電位と認知機能・全般的社会適応レベルとの相関関係
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 櫻田華子、山岸美香、金原明子、岡村由美子、里村嘉弘、榊原英輔、松岡潤、岡田直大、小池進介、神出誠一郎、近藤伸介、笠井清登
2. 発表標題 東大病院こころの検査プログラム参加患者の転帰調査
3. 学会等名 第23回日本精神保健・予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kasai K
2. 発表標題 Using translatable brain markers to understand pathophysiology of early psychosis
3. 学会等名 International symposium on redox in psychosis risk (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東大精神科ホームページ <a href="http://npsy.umin.jp/">http://npsy.umin.jp/</a>
--

## 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
研究協力者	根本 清貴  (NEMOTO KIYOTAKA)		
研究協力者	福田 正人  (FUKUDA MASATO)		
研究協力者	里村 嘉弘  (SATOMURA YOSHIHIRO)		
研究協力者	山下 典生  (YAMASHITA FUMIO)		
研究協力者	國松 聡  (KUNIMATSU AKIRA)		
研究協力者	阿部 修  (ABE OSAMU)		