

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401
研究種目：若手研究(A)
研究期間：2017～2019
課題番号：17H05094
研究課題名(和文) 大腸癌の抗腫瘍免疫応答と抗癌剤感受性に関わる細菌を標的とした革新的治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new colorectal cancer treatments through targeting the gut microbiota that influence antitumor immunity and the efficacy of cancer chemotherapies.

研究代表者
美馬 浩介 (Mima, Kosuke)
熊本大学・病院・非常勤診療医師

研究者番号：00546559
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌の遠隔転移として最も頻度が高い臓器が肝臓である。肝臓は門脈の血流を介して微生物にさらされ、多くの免疫細胞が存在する。本研究により、約5%の大腸癌肝転移巣にFusobacterium nucleatumが検出され、Fusobacterium nucleatumが検出された症例は転移巣に浸潤するCD8陽性T細胞が有意に少なく(P=0.033)、抗腫瘍免疫応答を抑制することが知られているmyeloid-derived suppressor cell (P=0.015)とtumor-associated macrophage (P=0.027)が多いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における大腸癌の罹患率、死亡率は2000年以降横ばいであるが依然として高く、癌種別死亡数は男性第3位、女性第1位である。大腸癌に関連した死亡の主な原因は遠隔転移であり、大腸癌の遠隔転移および再発形式として最も頻度が高い臓器が肝臓である。

本研究でFusobacterium nucleatumなどの腸内細菌が大腸癌肝転移巣における抗腫瘍免疫応答の抑制に関与している可能性があり、今後Fusobacterium nucleatumや腸内細菌を標的とした新しい大腸癌肝転移の予防および治療法の確立につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Accumulating evidence links the intestinal microbiota and colorectal carcinogenesis. Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum) has been shown to potentiate colorectal tumor growth and inhibit antitumor immune responses. Emerging evidence demonstrates an enrichment of Fusobacterium species in colorectal cancer liver metastasis (CRLM).

F. nucleatum was detected in 8 (4.4%) of 181 CRLM cases. Compared with F. nucleatum-negative cases, F. nucleatum-positive cases were significantly associated with low density of CD8+ T-cells (P=0.033), and higher density of myeloid-derived suppressor cell (P=0.015) and tumor-associated macrophage (P=0.027) in CRLM. Our data may have implications for preventing the formation of liver metastases from colorectal cancer through targeting intestinal microflora.

研究分野：消化器外科学、外科腫瘍学、腫瘍免疫学

キーワード：大腸癌 肝転移 腸内細菌 Fusobacterium nucleatum 免疫 MDSC TAM

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における大腸癌の罹患率および死亡率は2000年以降横ばいであるが依然として高く、癌種別死亡数は男性第3位、女性第1位である。最新の研究で食生活や生活習慣により腸内細菌が変化すること、腸内細菌が癌の発育を促進することが明らかになっている。申請者らは大腸癌原発巣組織中の細菌 *Fusobacterium nucleatum* と癌組織中の低いT細胞浸潤密度、予後不良との関連を発見した(Mima K et al. **JAMA Oncol** 2015; Mima K et al. **Gut** 2016)。

大腸癌に関連した死亡の主な原因は遠隔転移であり、大腸癌の遠隔転移および再発形式として最も頻度が高い臓器が肝臓である。肝臓は門脈からの血流を介して微生物にさらされ、T細胞、マクロファージなど多くの免疫細胞が存在する。大腸癌肝転移巣組織中に多くのT細胞が浸潤している症例は抗癌剤の感受性が高く、予後良好である。さらに最新の研究で、大腸癌肝転移巣に *Fusobacterium* が存在することが示された(Bullman S et al. **Science** 2017)。以上から、*Fusobacterium nucleatum* などの腸内細菌が抗腫瘍免疫応答の抑制し、大腸癌の肝転移形成に関与している可能性がある。

2. 研究の目的

以上の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究では大腸癌の肝転移形成や肝転移巣における抗腫瘍免疫応答に関わる新たな細菌の同定とそのメカニズムを解明し、腸内細菌を標的とした大腸癌の新しい治療法の開発につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

大腸癌肝転移臨床検体の切除標本からDNAを抽出し、大腸癌の発育進展と関連することが示唆されている *Fusobacterium nucleatum* など腸内細菌の存在量を quantitative polymerase chain reaction 法を用いて測定した。さらに肝転移組織中のCD8陽性T細胞および抗腫瘍免疫応答を抑制することが知られている myeloid-derived suppressor cell (MDSC) と tumor-associated macrophage (TAM) を免疫組織化学染色により評価した。

4. 研究成果

大腸癌肝転移切除例181例で、8例(4.4%)の大腸癌肝転移巣に *Fusobacterium nucleatum* を認めた。大腸癌肝転移巣に浸潤するCD8陽性T細胞が多い症例は肝転移巣切除後の無再発生存率が有意に良好であった($P=0.024$)。

大腸癌肝転移巣に *Fusobacterium nucleatum* が検出された症例は転移巣に浸潤するCD8陽性T細胞が有意に少なかった($P=0.033$)。さらに大腸癌肝転移巣に *Fusobacterium nucleatum* が検出された症例は、転移巣に浸潤するMDSC ($P=0.015$) と TAM ($P=0.027$) が多いことが明らかとなった。以上の結果から、*Fusobacterium nucleatum* が大腸癌肝転移巣において抗腫瘍免疫応答の

抑制に関与している可能性が示唆された。今後、CD8 陽性 T 細胞高浸潤例と低浸潤例における転移巣内の菌叢 DNA を 16S ribosomal RNA 遺伝子のシーケンスにより網羅的に解析し、大腸癌肝転移巣における抗腫瘍免疫応答に関わる新たな細菌の同定を試みる。

細菌が大腸癌の肝転移形成能や肝転移巣における抗腫瘍免疫応答に与えるメカニズムを調べるため、マウス由来大腸癌細胞株 (CT-26) を、4-6 週齢の雌の BALB/c マウスの脾臓への注射により移植する大腸癌肝転移モデルマウスを作成している。今後、確立した大腸癌肝転移マウスモデルに *Fusobacterium nucleatum* などの細菌を投与し、肝転移個数、発生した肝転移組織内の T 細胞、NK 細胞、マクロファージなどの免疫細胞数を比較検討する予定としている。

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 11件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mima K, Kurashige J, Miyanari N, Morito A, Yumoto S, Matsumoto T, Kosumi K, Inoue M, Mizumoto T, Kubota T, Baba H	4. 巻
2. 論文標題 Frailty is an independent risk factor for recurrence and mortality after curative resection in patients with stage I-III colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ags3.12337	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 Haruki K, Kosumi K, Hamada T, Twombly TS, Välrynen JP, Kim SA, Masugi Y, Qian ZR, Mima K, et al.	4. 巻 250
2. 論文標題 Association of autophagy status with amount of Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 397 ~ 408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/path.5381	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 該当する
1. 著者名 Arima K, Lau MC, Zhao M, Haruki K, Kosumi K, Mima K, Gu M, Välrynen JP, Twombly TS, Baba Y, Fujiyoshi K, Kishikawa J, Guo C, Baba H, Richards WG, Chan AT, Nishihara R, Meyerhardt JA, Nowak JA, Giannakis M, Fuchs CS, Ogino S.	4. 巻
2. 論文標題 Metabolic Profiling of Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues Discriminates Normal Colon from Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/1541-7786.MCR-19-1091	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 該当する
1. 著者名 Mima Kosuke, Sakamoto Yuki, Kosumi Keisuke, Ogata Yoko, Miyake Keisuke, Hiyoshi Yukiharu, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Baba Yoshifumi, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Ogino Shuji, Baba Hideo	4. 巻 32
2. 論文標題 Mucosal cancer-associated microbes and anastomotic leakage after resection of colorectal carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 63 ~ 68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.suronc.2019.11.005	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 該当する

1. 著者名 MIMA KOSUKE, KURASHIGE JUNJI, MIYANARI NOBUTOMO, MORITO ATSUSHI, YUMOTO SHINSEI, MATSUMOTO TAKASHI, KOSUMI KEISUKE, INOUE MITSUHIRO, MIZUMOTO TAKAO, KUBOTA TATSUO, BABA HIDEO	4. 巻 34
2. 論文標題 Advanced Age Is a Risk Factor for Recurrence After Resection in Stage II Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 339 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11779	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 Mima Kosuke, Miyanari Nobutomo, Itoyama Rumi, Nakao Yosuke, Kato Rikako, Shigaki Hironobu, Kurashige Junji, Inoue Mitsuhiro, Iwagami Shiro, Mizumoto Takao, Kubota Tatsuo, Baba Hideo	4. 巻
2. 論文標題 Interval laparoscopic appendectomy after antibiotic therapy for appendiceal abscess in elderly patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12758	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 Mima Kosuke, Baba Hideo	4. 巻 8
2. 論文標題 The gut microbiome, antitumor immunity, and liver cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HepatoBiliary Surgery and Nutrition	6. 最初と最後の頁 67 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/hbsn.2018.11.09	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 Kosumi Keisuke, Mima Kosuke, Baba Hideo, Ogino Shuji	4. 巻 3
2. 論文標題 Dysbiosis of the gut microbiota and colorectal cancer: the key target of molecular pathological epidemiology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Laboratory and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 76 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jlpm.2018.09.05	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 Hamada T, Zhang X, Mima K, Bullman S, Sukawa Y, Nowak JA, Kosumi K, Masugi Y, Twombly TS, Cao Y, Song M, Liu L, da Silva A, Shi Y, Gu M, Li W, Koh H, Noshō K, Inamura K, Keum N, Wu K, Meyerhardt JA, Kostic AD, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson M, Giovannucci EL, Chan AT, Fuchs CS, Nishihara R, Giannakis M, Ogino S	4. 巻 6
2. 論文標題 Fusobacterium nucleatum in Colorectal Cancer Relates to Immune Response Differentially by Tumor Microsatellite Instability Status	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 1327 ~ 1336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-18-0174	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 該当する

1. 著者名 Kosumi K, Hamada T, Zhang S, Liu L, da Silva A, Koh H, Twombly TS, Mima K, Morikawa T, Song M, Nowak JA, Nishihara R, Saltz LB, Niedzwiecki D, Ou FS, Zemla T, Mayer RJ, Baba H, Ng K, Giannakis M, Zhang X, Wu K, Giovannucci EL, Chan AT, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Ogino S	4. 巻 111
2. 論文標題 Prognostic association of PTGS2 (COX-2) over-expression according to BRAF mutation status in colorectal cancer: Results from two prospective cohorts and CALGB 89803 (Alliance) trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 82 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2019.01.022	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 該当する

1. 著者名 Hamada T, Liu L, Nowak JA, Mima K, Cao Y, Ng K, Twombly TS, Song M, Jung S, Dou R, Masugi Y, Kosumi K, Shi Y, da Silva A, Gu M, Li W, Keum N, Wu K, Noshō K, Inamura K, Meyerhardt JA, Nevo D, Wang M, Giannakis M, Chan AT, Giovannucci EL, Fuchs CS, Nishihara R, Zhang X, Ogino S	4. 巻 103
2. 論文標題 Vitamin D status after colorectal cancer diagnosis and patient survival according to immune response to tumour	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 98 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2018.07.130	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 該当する

1. 著者名 Hamada T, Nowak JA, Masugi Y, Drew DA, Song M, Cao Y, Kosumi K, Mima K, Twombly TS, Liu L, Shi Y, da Silva A, Gu M, Li W, Noshō K, Keum N, Giannakis M, Meyerhardt JA, Wu K, Wang M, Chan AT, Giovannucci EL, Fuchs CS, Nishihara R, Zhang X, Ogino S	4. 巻 111
2. 論文標題 Smoking and Risk of Colorectal Cancer Sub-Classified by Tumor-Infiltrating T Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JNCI: Journal of the National Cancer Institute	6. 最初と最後の頁 42 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnci/djy137	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 該当する

1. 著者名 Ma Siyuan, Ogino Shuji, Parsana Princy, Nishihara Reiko, Qian Zhirong, Shen Jeanne, Mima Kosuke, Masugi Yohei, Cao Yin, Nowak Jonathan A., Shima Kaori, Hoshida Yujin, Giovannucci Edward L., Gala Manish K., Chan Andrew T., Fuchs Charles S., Parmigiani Giovanni, Huttenhower Curtis, Waldron Levi	4. 巻 19
2. 論文標題 Continuity of transcriptomes among colorectal cancer subtypes based on meta-analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genome Biology	6. 最初と最後の頁 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-018-1511-4	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 該当する

1. 著者名 Kosumi K, Hamada T, Koh H, Borowsky J, Bullman S, Twombly TS, Nevo D, Masugi Y, Liu L, da Silva A, Chen Y, Du C, Gu M, Li C, Li W, Liu H, Shi Y, Mima K, Song M, Noshio K, Nowak JA, Nishihara R, Baba H, Zhang X, Wu K, Wang M, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson ML, Lennerz JK, Giannakis M, Chan AT, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S	4. 巻 188
2. 論文標題 The Amount of Bifidobacterium Genus in Colorectal Carcinoma Tissue in Relation to Tumor Characteristics and Clinical Outcome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 2839 ~ 2852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.08.015	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 該当する

1. 著者名 Mima K, Ogino S, Nakagawa S, Sawayama H, Kinoshita K, Karashima R, Ishimoto T, Imai K, Iwatsuki M, Hashimoto D, Baba Y, Sakamoto Y, Yamashita YI, Yoshida N, Chikamoto A, Ishiko T, Baba H.	4. 巻 26
2. 論文標題 The role of intestinal bacteria in the development and progression of gastrointestinal tract neoplasms.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 368-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.suronc.2017.07.011	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 該当する

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kosuke Mima, Keisuke Kosumi, Yuki Sakamoto, Yoko Ogata, Keisuke Miyake, Yukiharu Hiyoshi, Takatsugu Ishimoto, Masaaki Iwatsuki, Yoshifumi Baba, Shiro Iwagami, Yuji Miyamoto, Naoya Yoshida, Shuji Ogino, Hideo Baba
2. 発表標題 Tissue Microbes and Anastomotic Leakage after Resection of Colorectal Carcinoma.
3. 学会等名 SSO 2019-Society of Surgical Oncology Annual Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 美馬浩介、坂本悠樹、江藤弘二郎、日吉幸晴、今井克憲、岩槻政晃、石本崇胤、岩上志朗、馬場祥史、宮本裕士、山下洋市、吉田直矢、馬場秀夫
2. 発表標題 大腸癌肝転移巣における細菌Fusobacterium nucleatumとCD8陽性T細胞数との関連
3. 学会等名 第40回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Mima, Yuki Sakamoto, Hideo Baba
2. 発表標題 Microbiota and gastrointestinal cancer
3. 学会等名 The microbiome Cancer and Cancer Therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 美馬浩介、坂本悠樹、江藤弘二郎、日吉幸晴、今井克憲、岩槻政晃、石本崇胤、岩上志朗、馬場祥史、宮本裕士、山下洋市、吉田直矢、馬場秀夫
2. 発表標題 大腸癌肝転移巣における細菌Fusobacterium nucleatumとCD8陽性T細胞数との関連
3. 学会等名 第40回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 美馬 浩介、松本 千尋、加藤 梨佳子、藏重 淳二、井上 光弘、水元 孝郎、久保田 竜生、宮成 信友、馬場秀夫
2. 発表標題 実地臨床における75歳以上の後期高齢者に対する膵頭十二指腸切除術の安全性の検討
3. 学会等名 第31回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 美馬 浩介、松本 千尋、加藤 梨佳子、藏重 淳二、井上 光弘、水元 孝郎、久保田 竜生、宮成 信友、馬場 秀夫
2. 発表標題 本邦実地臨床における高齢者Stage II大腸癌の臨床的特徴と予後の検討
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 美馬 浩介、森戸 淳、湯本 信成、松本 嵩史、小澄 敬祐、井上 光弘、水元 孝郎、久保田 竜生、馬場 秀夫、宮成 信友
2. 発表標題 腹腔鏡下鼠径ヘルニア修復術を契機に発見され、切除し得た高分化型後腹膜脂肪肉腫の1例
3. 学会等名 第32回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Sakamoto, Kosuke Mima, Nobuya Daitoku, Yukiharu Hiyoshi, Katsunori Imai, Masaaki Iwatsuki, Takatsugu Ishimoto, Yoshifumi Baba, Shiro Iwagami, Yuji Miyamoto, Yoichi Yamashita, Naoya Yoshida, Hideo Baba
2. 発表標題 Relationship between Fusobacterium nucleatum and formation and immune response in colorectal cancer liver metastasis.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Sakamoto, Kosuke Mima, Nobuya Daitoku, Yukiharu Hiyoshi, Katsunori Imai, Masaaki Iwatsuki, Shiro Iwagami, Yoshifumi Baba, Yuji Miyamoto, Yoichi Yamashita, Naoya Yoshida, Hideo Baba
2. 発表標題 Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer liver metastasis and patient prognosis.
3. 学会等名 第29回日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Sakamoto, Kosuke Mima, Nobuya Daitoku, Yukiharu Hiyoshi, Katsunori Imai, Masaaki Iwatsuki, Shiro Iwagami, Yoshifumi Baba, Yuji Miyamoto, Yoichi Yamashita, Naoya Yoshida, Hideo Baba
2. 発表標題 Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer liver metastasis is associated with poor prognosis.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 美馬浩介、Reiko Nishihara、Zhi Rong Qian、荻野周史、馬場秀夫
2. 発表標題 大腸癌における細菌Fusobacterium nucleatumと腫瘍発生部位、分子異常との関係
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 美馬浩介、坂本悠樹、澤山 浩、日吉幸晴、岩槻政晃、石本崇胤、馬場祥史、宮本裕士、吉田直矢、馬場秀夫
2. 発表標題 腸内細菌を標的とした大腸癌切除後の縫合不全予防の可能性
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018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
研究協力者	荻野 周史 (Ogino Shuji)		

6. 研究組織（つづき）

	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	馬場 秀夫 (Baba Hideo)		
研究協力者	坂本 悠樹 (Sakamoto Yuki)		
連携研究者	石本 崇胤 (Ishimoto Takatsugu) (00594889)	熊本大学・病院・特任准教授 (17401)	