

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08951

研究課題名(和文) 化学療法誘発遅発性悪心の治療標的探索システムの開発

研究課題名(英文) The search for therapeutic targets of chemotherapy-induced delayed nausea

研究代表者

山本 浩一 (Yamamoto, Kouichi)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40362694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：抗悪性腫瘍剤の投与24時間以降に惹起される遅発性悪心は制御が難しく、QOL低下や治療拒否を招く要因となりうる。申請者は病態に起因する標的候補の探索を行い、発症時にはヒスタミンH4受容体を介して産生される腫瘍壊死因子(TNF)- α の増加と覚醒維持に関与するオレキシン産生の低下が見られること、睡眠障害治療薬のオレキシンOX2型受容体作動薬とヒスタミンH3受容体逆作動薬に治療効果が存在することを発見した。この結果を基に、遅発性悪心は「末梢での炎症反応」と「ヒスタミン・オレキシン神経系を介して発症する睡眠リズム障害」が起因となり、それぞれの受容体が治療標的になりうるとの結論を見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗悪性腫瘍薬でがん治療を受ける患者にとって、日常生活に影響する程の悪心・嘔吐・食欲不振などの不快感を経験した患者は次の治療クールでも再び発症するものなら、がん治療そのものを拒否するまで考えるようになるなど、治療継続率を左右するアドヒアランスに非常に影響する問題となる。今回得られた研究成果により、抗悪性腫瘍薬による遅発性悪心など不快感は「末梢での炎症反応」と「睡眠リズム障害に随伴する病態」によるものと判明するに至った。これにより、ヒスタミン受容体リガンドやオレキシン受容体リガンドががん治療にともなう有害作用の治療薬として新しい臨床応用の可能性の端緒を開くものになった。

研究成果の概要(英文)：Cancer chemotherapy often induces anorexia, nausea and vomiting. Antiemetic agents are effective in inhibiting vomiting, but patients still experience nausea and anorexia. We previously reported that chemotherapeutic agent-induced nausea and anorexia are associated with an increase of inflammatory cytokines. Other studies demonstrated that antagonism of the histamine H4 receptor is known to have inhibition of production of Tumor necrosis factor (TNF)- α and that the central administration of TNF- α impairs the orexinergic system that excites the histaminergic system. In a series of experiments, we found that activation of the orexinergic and histaminergic pathway is involved in the therapeutic effect of an H4 receptor antagonist against cisplatin-induced nausea and anorexia. We considered that ligands with H4 receptor antagonistic activity together with histamine H3 receptor inverse agonistic activity can serve as treatments for chemotherapeutic agent-induced nausea and anorexia.

研究分野：薬理学

キーワード：抗悪性腫瘍薬 悪心 嘔吐 ヒスタミン オレキシン 食欲不振 マウス パイカ行動

1. 研究開始当初の背景

抗悪性腫瘍剤で治療を受けるがん患者にとって悪心・嘔吐は最も苦痛となる有害作用であったが、嘔吐が現れにくい分子標的薬の開発や、セロトニン 5-HT₃ 受容体遮断薬(グラニセトロン)、ニューロキニン NK₁ 受容体遮断薬(ホスアプレピタント)などの制吐剤の利用により、すでに解決したと思われる。しかし、悪心・嘔吐は倦怠感、睡眠障害、皮下血管収縮、うつ症状など生理反応を随伴するため、制吐剤で嘔吐が抑制できても多くの患者は依然として「気持ち悪さ」「しんどさ」に悩まされている。特に、抗悪性腫瘍剤の投与 24 時間以降に生ずる遅発性悪心は制吐剤での制御が困難なため、患者は生活の質(QOL)に影響を与える悪心を一度でも経験すると、次に避けることができないならば抗悪性腫瘍剤治療を拒否するまで考える。近年、統合失調症治療薬オランザピンに遅発性悪心の抑制効果があるとされ、期待が高まっている(Navari R.: N Engl J Med. 2016)。しかし、半数近い患者には効果がなく、むしろ有害作用として睡眠障害や倦怠感、耐糖異常が現れるため、苦痛を完全に除去できていないのが現状である。

遅発性悪心を効率よくコントロールするためには、悪心を正しく・速やかに判定し、その発症機序に則した治療薬を選択しなければならない。基礎的検討を行うには実験動物の悪心を評価することが不可欠であるが、悪心は気持ち悪いと感じた場合に自身の悪心レベルを記入する visual analog scale 等で判定するため、動物では評価が不可能である。申請者はこれまで催吐性刺激(抗悪性腫瘍剤、麻酔薬、放射線)によって通常の餌としては考えられない非栄養物を摂取するパイカ行動がラットに現れることに着目し、このパイカ行動を指標とする悪心・嘔吐病態モデルを構築する研究を行ってきた(Br J Pharmacol. 2014 など)。しかし、パイカ行動は摂食行動と密接な関係があるため、非活動期や行動抑制が生じた際の評価が困難であった。ところで、催吐刺激後のラットを観察すると、つらそうな表情をしており、何か耐えている様に感じられた(右写真参照)。そこで、申請者はラットの顔表情をモニターする事で悪心进行评估できるのではないかと考え、科学研究費補助金(挑戦的萌芽研究)の助成を受け、その評価システム作りを実施した。ラット顔面を赤外線カメラにて撮影し、撮影した画像データから閉眼程度を求めた。その結果、パイカ行動を惹起するより少量の抗悪性腫瘍剤(シスプラチン)によって、ラットは活動期に閉眼する様になり、制吐剤で前処置すると閉眼の増加を改善することができた。このことから、ラットの閉眼頻度をモニターすることで悪心进行评估できる可能性が示され、その結果を論文投稿した。しかし、ラットは嘔吐しない動物のため、閉眼増加が悪心のみを反映しているのか、その判断が難しい。食虫目動物のスクス(house musk shrew)は動揺刺激、抗悪性腫瘍剤で容易に嘔吐する小型動物であるため、嘔吐反射の研究に利用されており、申請者も嘔吐発症時の脳内グルタミン酸神経系の役割についてマイクロダイアリス法を用いて明らかにした(J Pharmacol Sci. 2009)。この実験時に嘔吐閾値以下のシスプラチンをスクスに与えた際にも、つらそうな表情や姿勢を示していた。そこで、申請者は催悪心刺激を与えた後のスクスの表情・姿勢、ならびに随伴症状としての睡眠/覚醒状態、皮下血管収縮程度、自律神経症状を取得し、総合解析することで1匹の動物で悪心と嘔吐を精度良く弁別できるとの企画を立案した。

さて、遅発性悪心の発症機序に関して興味深い報告がある。炎症に伴って産生される IL-1 β 、TNF- α などサイトカインは感染防御や免疫系の調節因子として機能するが、そのサイトカインは延髄や視床下部に影響を及ぼして遅発性悪心の随伴症状と同じ食欲不振、倦怠感、うつ、睡眠障害で代表される sickness behavior を誘発する(Dantzer R: Nat Rev Neurosci. 2008)。また、遅発性悪心治療に副腎皮質ステロイド剤が現時点で使用されていること、抗悪性腫瘍剤によって IL-1 β 、TNF- α がマクロファージ内、視床下部・延髄内で発現増加することを申請者自身が確認していることから(Toxicology 2011)、この病態発症には炎症性サイトカインが関与することが予想できる。近年、その存在が明らかになったヒスタミン H₄ 受容体は単球、好酸球、マクロファージなどの細胞膜に存在し、遊走制御やサイトカイン分泌に関係している(de Esch IJ: Trends Pharmacol Sci. 2005)。申請者は以前 H₄ 受容体に特異性の高いリガンド創製に携わり、このリガンドを利用して H₄ 受容体の病態生理意義を検討したところ、シスプラチンがマクロファージ内で誘発する TNF- α 産生に H₄ 受容体が関与することを見いだした。以上を総合すると、抗悪性腫瘍剤による遅発性悪心は H₄ 受容体を介して生体内で産生されるサイトカインが起因する病態であるのではないかとこの着想に至った。

2. 研究の目的

催悪心刺激を与えた後のスクスの表情・姿勢、ならびに随伴症状としての睡眠/覚醒状態、皮下血管収縮程度、自律神経症状を取得し、総合解析することで1匹の動物で悪心と嘔吐を精度良く弁別できると考え、スクスによる実験系確立を企画した。課題申請時は自身の経験に基づいて、このスクスによる実験系確立は容易に実現可能と考えていた。しかし、採択後に調べると、実験を行うには越えることが難しいハードルがいくつもあり、実験が極めて困難であることに直面した。申請者がスクスを用いていた 2000 年頃は本邦でも1匹 25,000 円で販売されスクスを使うことができた。しかし、課題が採択された 2017 年には本邦の実験動物ブリーダーはどこもスクスの繁殖を行っておらず、埼玉、岡山の研究機関で実験使用や系統維持目的の飼育さ

れているのみであった。手続きすれば雌雄の譲渡を受けて繁殖することは可能ではあったが、申請者の所属動物施設では繁殖・飼育スペースが得られず、スペースが得られたとして実験機材などのコストを考えると1匹100,000円程と試算され、科研費によって得られる研究経費で実験するには極めて困難であった。そこで、スunksの利用の可能性を探りながらも、遅発性悪心の標的候補の特定する実験を実施することにした。

炎症に伴ってサイトカインが過剰に産生されると悪心・食欲不振・睡眠障害が誘発するが、抗悪性腫瘍薬による悪心・嘔吐・倦怠感の治療には、副腎皮質ステロイド剤が用いている。このことから、申請者は症状発症には全身性炎症反応が関与すると考え、治療に起因する標的としてまずは免疫機能に関与するヒスタミン_{H4}受容体に注目して研究を進めることにした。H₄受容体は単球、好酸球、マクロファージなどの細胞膜に存在し、遊走制御やサイトカイン分泌に関与している。報告者は以前H₄受容体に特異性の高いリガンド創製に携わり、このリガンドを利用してH₄受容体の病態生理意義を検討したところ、シスプラチンがマクロファージ内で誘発するTNF- α 産生にH₄受容体が関与することを見いだした。つまり、抗悪性腫瘍薬による遅発性悪心の発症にH₄受容体を介して生体内で産生されるサイトカインが起因すると着想し、抗悪性腫瘍薬が誘発する遅発性悪心の発症におけるH₄受容体の役割について受容体特異的リガンドを用いて明らかにすることで、H₄受容体を標的とする遅発性悪心治療法への展開を検討した。

一方、先行研究では「抗悪性腫瘍剤を投与したマウス脳内ではオレキシン産生が低下している」ことや「TNF- α が増加するとオレキシン産生は低下する」との報告があるため、申請者はオレキシンOX₂受容体作動薬も抗悪性腫瘍薬による悪心・嘔吐・倦怠感を抑制すると考えて、その考えを実証する実験を計画した。さらに、オレキシン神経系が活性化するとOX₂受容体を介してヒスタミン神経系が賦活化されるが、ヒスタミン_{H3}受容体逆作動薬は神経終末からのヒスタミン遊離を促進することでヒスタミン神経系の活性を導く。H₃受容体はH₄受容体のアミノ酸配列と60-70%程度の相同性を有しており、H₃受容体に関わる薬剤の多くはH₄受容体にも作用する。従って、H₄受容体だけでなくH₃受容体リガンドにおいても、抗悪性腫瘍薬による悪心・嘔吐・倦怠感の治療薬として効果があるのではないかと考え、併せて研究を進めることにした。

3. 研究の方法

(1) マウスを用いた実験系の開発

マウスは入手が簡単で、薬物量も少量で済むため、薬物スクリーニングには適している。また、遺伝子改変動物の利用により悪心・嘔吐の原因を詳細に検討できるなど利点も多くなる。しかし、マウスは嘔吐できない。筆者はパイカ行動を指標とすればマウスも悪心・嘔吐の評価に応用可能であることを見出している。パイカ(pica)とは食物としては考えられない非栄養物を継続的に摂取する摂食異常行動の総称を指し、異味症とも呼ばれる。ヒトにおいて栄養障害、精神疾患が要因で生じることがある。1976年にMitchellらが報告した「ラットに内臓不快感を催す刺激を与えるとパイカが発症する」に着目して、筆者らは様々な催吐刺激が誘発するラットのパイカ行動について検討を行ってきた。マウスもパイカ行動を惹起したが、当初実験に使用したICR系マウスは実験の全期間にわたりカオリンペレットに興味を示して噛み砕いてしまうことがあった。このため、消化管からは吸収されず糞便中に排出される赤色素のカルミンをカオリンペレットに添加し、催吐刺激後に回収した糞便からカルミンを抽出し比色定量してカオリン摂取量を推定する方法を用いていた。しかしこの方法では、糞便回収という煩わしい作業が必要な上、パイカがいつ発生したか時間経過がわからない。そこで、摂餌量データを経時的に取込・保存する摂餌量自動測定装置を改良し、マウス専用自動測定装置(FDM-300SW, 有限会社メルクエスト製)を作成し、摂餌量とカオリン摂取量の経時的計測を同時にかつ自動で行うことができるか試みた。実験にはICR系のほか、BALB/c, C57BL/6, DBA/2系マウス(雄・雌の両性 8週齢)を用い、1週間ほどの馴化期間を経て摂餌量が安定したところで、シスプラチン7.5mg/kgを腹腔内投与し、その後の摂餌量とカオリン摂取量の経時的を計測した。

(2) 抗悪性腫瘍薬誘発食欲不振発症におけるヒスタミン_{H4}受容体の役割

全身炎症反応にともなって産生されるサイトカインは食欲不振を誘発するが、抗がん剤が誘発する食欲不振にもこれらサイトカインの寄与が予想される。一方、免疫・アレルギー反応に関与することが明らかになってきたH₄受容体の遮断薬はサイトカイン産生抑制による抗炎症作用を有する。そこで、マウスの抗がん剤誘発食欲不振やサイトカイン産生に対するH₄受容体遮断薬の効果を確認することで治療標的としてのH₄受容体の可能性を検討した。

(1)の実験で最も有用であることが判明した雄性DBA/2マウスを用い、シスプラチン(7.5mg/kg)腹腔内投与直後・24時間後・48時間後に生理食塩水、5-HT₃受容体遮断薬(グラニセトロン:0.1, 0.5mg/kg)、副腎皮質ステロイド剤(デキサメタゾン:0.1, 0.5mg/kg)、H₄受容体遮断薬(JNJ777120:10, 20mg/kg)を皮下投与し、これら薬剤が摂餌量やパイカ行動に与える影響を観察した。さらに、シスプラチン投与2, 26, 50時間後に脾臓と視床下部を摘出し、組織内のTNF- α mRNA発現量を解析するとともに、シスプラチン投与直後・24時間後・48時間後にJNJ777120 10mg/kgを皮下投与することで、H₄受容体遮断薬がシスプラチンによるTNF- α mRNA発現増加に与える影響を検討した。

(3) 食欲不振発症におけるヒスタミン H₃ 受容体・オレキシン OX₂ 受容体の役割
上記実験で食欲不振と並行して TNF- α の増加が見られたが、「TNF- α の産生がなぜ不快感発症に繋がるのか？」との疑問が湧き起こった。サイトカインは中枢神経に影響を及ぼして睡眠の質の低下を導くことは知られているが、過剰に産生された TNF- α によって視床下部外側野に起始核をもつオレキシン作動性ニューロンは活動低下し、覚醒の維持が困難になるとの報告がある。オレキシンによる覚醒には下流の脳内ヒスタミン神経系の活性化が必要であるため、「TNF- α によるヒスタミン神経系の低下」とそれに伴う「覚醒レベルの低下」にあるのではないかと考えた。(2)の実験と同様に雄性 DBA/2 マウスを用い、シスプラチン (7.5mg/kg) 腹腔内投与直後・24 時間後・48 時間後にオレキシン OX₂ 受容体作動薬 (YNT-185: 20, 40mg/kg)、H₃ 受容体逆作動薬 (シプロキシファン:0.5, 1, 5mg/kg) を皮下投与し、これら薬剤が摂餌量やパイカ行動に与える影響を観察した。また、YNT-185 20mg/kg と同時に H₃ 受容体遮断薬 (VUF5681:1・5mg/kg) を投与することで、シスプラチンによる食欲不振効果におけるオレキシン受容体の関わりに対し、ヒスタミン H₃ 受容体がどのような影響を与えるか検討した。

さらに、JNJ7777120 10mg/kg とシスプラチン 7.5mg/kg を投与する際に、OX₂ 受容体遮断薬 (JNJ10397049: 5mg/kg) を同時に投与する実験や JNJ7777120 とシスプラチン投与 2、26、50 時間後に視床下部を摘出し、組織内のオレキシン前駆体 (prepro-orexin (PPO)) mRNA 発現量を解析することで H₄ 受容体遮断薬の治療効果におけるオレキシン 2 型受容体とヒスタミン H₃ 受容体の関わりについて検討した。

(4) 食欲不振発症におけるヒスタミン H₃ 逆作動薬/H₄ 受容体遮断薬の共投与による効果
シスプラチン (7.5mg/kg) 腹腔内投与直後・24 時間後・48 時間後に H₄ 受容体遮断薬 (JNJ7777120: 10 mg/kg) と H₃ 受容体逆作動薬 (ciproxifan: 0.5, 1mg/kg) を併用して投与 (共投与) し、その効果を確認した。

4. 研究成果

(1) マウスを用いた実験系の開発

下図 (図 1) に示す FDM-300SW を作成し、実験に用いたところ、シスプラチンによって実験に使用した全ての系統・性でパイカ行動が認められたが、雄性 DBA/2 マウスで特に顕著なパイカ行動が認められた。そのため、以後の実験では全て雄性 DBA/2 マウスを用いることとした。



図 1 実験装置 (FDM-300SW)

(2) 抗悪性腫瘍薬誘発食欲不振発症におけるヒスタミン H₄ 受容体の役割

シスプラチン投与によってマウスの摂餌量は 2 日目より有意に低下し、投与 3 日目では投与前の 30% にまで減少した。グラニセトロン、デキサメタゾン投与 2 日目の摂餌量の減少を若干回復させたが、3 日目の摂餌量減少に対しては効果がなかった。一方、JNJ7777120 は摂餌量減少に対し有意な改善効果を有し、とくに 10mg/kg 投与群において観察期間を通してシスプラチン投与前レベルにまで回復させた。しかし、パイカ行動に対して JNJ7777120 は顕著な効果を得ることができなかった (図 2 参照)。シスプラチン投与 26、50 時間後の脾臓・視床下部において TNF- α mRNA 発現量は有意に増加したが、いずれの増加も JNJ7777120 によって抑制することができた。以上の結果から、シスプラチンが誘発する食欲不振 (特に 2 日目以降の遅発期) の発症機序として、H₄ 受容体を介した末梢・中枢での TNF- α の産生増加が起因しており、H₄ 受容体遮断薬は抗がん剤誘発食欲不振に対する治療・予防効果を有することが判明した。

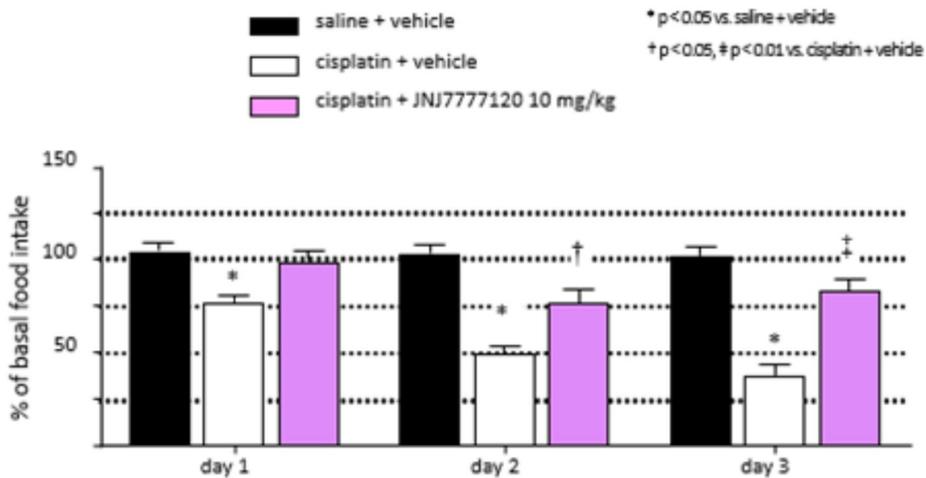


図 2: シスプラチン投与後のマウス摂餌量の変化に対する H₄ 受容体遮断薬の効果

(3) 食欲不振発症におけるヒスタミン H₃ 受容体・オレキシン OX2 受容体の役割

シスプラチン投与によって発症した食欲不振は YNT-185 ならびにシプロキシファンによって改善効果が認められた。YNT-185 による治療効果は VUF5681 の共投与により完全に消滅された。さらに JNJ777120 の治療効果も JNJ10397049 によって抑制された。過去の研究と同様にシスプラチン投与 26, 50 時間後の視床下部において PPO mRNA 発現量は有意に減少したが、この減少も JNJ777120 によって抑制することができた。

(4) 食欲不振発症におけるヒスタミン H₃ 逆作動薬/ H₄ 受容体遮断薬の共投与による効果

H₄ 受容体遮断薬と H₃ 受容体逆作動薬の併用投与を行ったところ、H₃ 受容体逆作動薬低用量群では食欲不振が抑制できたが、高用量群では食欲不振が増強された。H₃ 受容体逆作動薬を高用量投与するとヒスタミン神経からヒスタミンが遊離され、H₁ 受容体を過活動させて覚醒作用につながるが、H₁ 受容体は食欲抑制に寄与する受容体であるため、高用量の H₃ 受容体逆作動薬はかえって病態を悪化させる結果を導いてしまうことが判明した。

(5) 結語

以上の研究において、オレキシン作動薬や H₃ 受容体逆作動薬といった覚醒効果に寄与する薬剤の投与により抗悪性腫瘍薬が誘発する遅発性悪心が改善できていることから、遅発性悪心の発症には下図 (図 3) で示すように H₄ 受容体を介した TNF- α 産生増加に加え、ヒスタミン神経系の活動低下抑制によるものであることが判明し、これらの受容体が治療標的になりうるということが判明した。

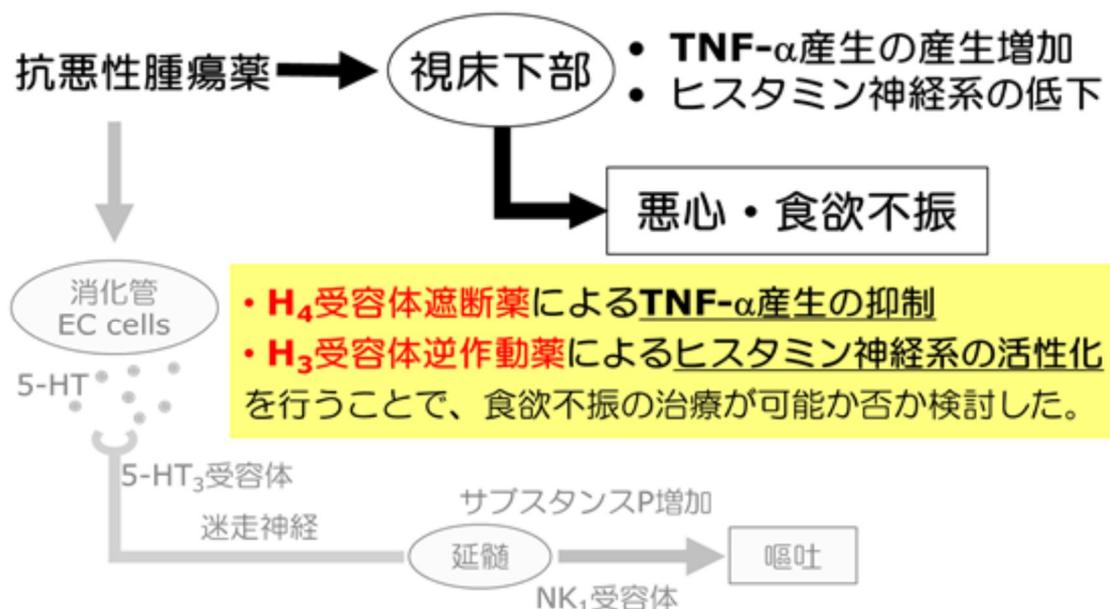


図 3: 抗悪性腫瘍薬による遅発性悪心の発症機序の想定図

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Yamamoto K, Okui R, Yamatodani A	4. 巻 676
2. 論文標題 Effects of a histamine H4 receptor antagonist on cisplatin-induced anorexia in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 103-107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.neulet.2018.04.019.	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 Yamamoto K, Okui R, Yamatodani A	4. 巻 392
2. 論文標題 Activation of orexinergic and histaminergic pathway involved in therapeutic effect of histamine H4 receptor antagonist against cisplatin-induced anorexia in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 925-936
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1007/s00210-019-01646-x.	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 Yamamoto Kouichi, Yamatodani Atsushi	4. 巻 91
2. 論文標題 Strain differences in the development of cisplatin-induced pica behavior in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological and Toxicological Methods	6. 最初と最後の頁 66-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.vascn.2018.01.559	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6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yamamoto K, Okui R, Yamatodani A
2. 発表標題 Involvement of histamine H4 receptor in the development of chemotherapy-induced anorexia in mice
3. 学会等名 the 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto K, Yamatodani A
2. 発表標題 Enhancement of histaminergic and orexinergic system attenuates cisplatin-induced anorexia in mice
3. 学会等名 48th Annual Meeting of European Histamine Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本浩一、大和谷 厚
2. 発表標題 シスプラチン誘発遅発性悪心・食欲不振に対するヒスタミンH4受容体遮断薬の効果
3. 学会等名 第2回日本がんサポーターティブケア学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本浩一、奥井陸也、大和谷 厚
2. 発表標題 抗がん剤誘発食欲不振に対するヒスタミンH4受容体遮断薬の効果
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kouichi Yamamoto, Rikuya Okui, and Atsushi Yamatodani
2. 発表標題 Involvement of histamine H4 receptor in the development of chemotherapy-induced anorexia in mice
3. 学会等名 Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kouichi Yamamoto,
2. 発表標題 Effect of histamine H3 receptor agonist on the chemotherapy-induced fatigue in mice
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----