

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19722

研究課題名(和文) シュワン細胞を標的とした神経軸索再生戦略による末梢神経障害治療薬の開発

研究課題名(英文) Drug development for peripheral neuropathy by axonal regeneration targeting Schwann cell differentiation

研究代表者

中川 貴之(Nakagawa, Takayuki)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30303845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：がん化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)に末梢神経で髄鞘を形成するシュワン細胞の脱分化が関与するという仮説のもと、タキサン系抗がん剤で脱分化したシュワン細胞から遊離されるガレクチン-3が坐骨神経周辺へのマクロファージ集積を介してCIPNに関与することを明らかにした。また、シュワン細胞分化誘導能を示す医薬品を探索し、ホスホジエステラーゼ阻害薬を同定し、その有効性をCIPNマウスモデルを用いて明らかにするとともに、医薬品化合物ライブラリーからさらに複数の有力な候補化合物を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CIPNはタキサン系、白金系抗がん剤などのがん治療中に頻繁に見られる副作用の1つで、重症化すればがん治療の継続や治療成績にも深刻な影響を与える。本研究では研究代表者自身が見出した仮説のもと、強力なシュワン細胞誘導能を示す医薬品を同定し、その有効性をCIPN動物モデルで検証した。本研究結果から、CIPNに対する有効な予防/治療薬を開発できるのではないかと期待している。

研究成果の概要(英文)：We previously demonstrated that chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is induced by dedifferentiation of Schwann cells, which form a thin myelin sheath. In this study, we found that treatment of primary cultured rat Schwann cells with taxanes lead to galectin-3 up-regulation and release from dedifferentiated Schwann cells, which can induce infiltration of macrophages into the sciatic nerves and contribute to the induction of CIPN in mice. Furthermore, to develop prophylactic and/or therapeutic drug for CIPN, we found some candidate medicines that can induce differentiation of Schwann cells. Among them, phosphodiesterase inhibitors, such as cilostazol and tadalafil, induced differentiation of cultured Schwann cells and inhibited mechanical hypersensitivity and other symptoms in CIPN mouse model. In addition, we screened and found some candidate compounds that can potentially induce differentiation of Schwann cell from the chemical library of existing medicine.

研究分野：薬理学

キーワード：末梢神経障害 シュワン細胞 抗がん剤 ドラッグリポジショニング 痛み しびれ トランスレーショナルリサーチ 再髄鞘化

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

1. 研究開始当初の背景

末梢神経障害は、感覚神経の障害に基づくしびれ、感覚異常、感覚鈍磨や痛みなどの症状のほか、運動神経や自律神経の障害に基づく症状が現れる疾患である。神経の圧迫や損傷、糖尿病、ウイルス感染や薬剤性（抗がん剤など）などにより引き起こされ、末梢神経の軸索障害や神経毒性が原因と考えられているが、依然として真相究明には至っていない。また、現在の薬物療法は、いずれも有効性に乏しいか対症療法に過ぎず、アンメットニーズの非常に高い領域である。

2. 研究の目的

研究代表者らは、末梢神経障害を惹起する抗がん剤や高グルコースが、末梢神経よりもむしろ、神経軸索に髄鞘を形成するシュワン細胞に直接的に障害を与え、成熟シュワン細胞が未分化状態へと脱分化することなどを見出している。シュワン細胞は末梢神経の機能維持や軸索再生に重要な役割を担っていることから、脱分化したシュワン細胞の分化（髄鞘化）を促すことで、神経軸索障害の保護あるいは軸索再生が可能となり、末梢神経障害が治療できるのではないかと考えた（図1）。そこで本研究では、この仮説を *in vitro* および *in vivo* 解析により検証するとともに、シュワン細胞分化誘導能を示す既承認医薬品あるいは新規化合物を各ライブラリーから探索し、末梢神経障害治療薬としての有効性を実証することを目的とした。

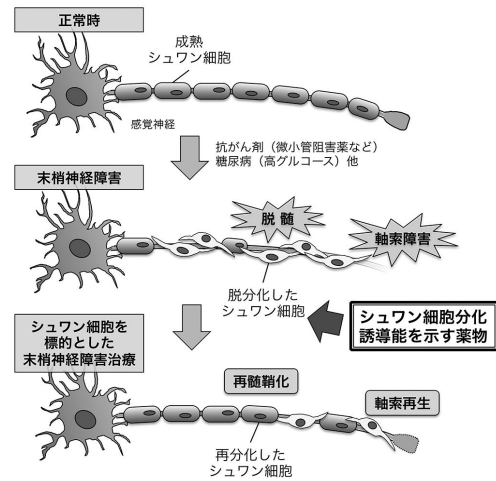


図1 シュワン細胞を標的とした末梢神経障害治療戦略

3. 研究の方法

(1) 使用動物

実験は全て京都大学動物実験委員会による審査・承認を受け、「京都大学における動物実験の実施に関する規程」を遵守して行われた。ICR系雄性マウス（6-8週齢）あるいはWistar系妊娠ラットは清水実験材料より購入した。ガレクチン-3遺伝子欠損(Gal-3-KO)マウスはJackson社より購入した。

(2) がん化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)モデルの作製と疼痛行動の評価

CIPNモデルの作製：パクリタキセル(20 mg/kg)あるいはオキサリプラチン(10 mg/kg)を週1回8週間、マウス腹腔内に投与した。

von Freyフィラメントテスト：マウスを金属メッシュ製の床の上に置き、刺激強度の異なる7本のvon Freyフィラメント(0.008-1.0 g)を用い、up-down法あるいはスコア法により、触刺激に対する感受性を評価した。

Cold plateテスト：冷刺激に対する感受性の測定は、5のcold plate上にマウスを乗せ、惹起される行動を観察することにより評価した。

(3) 初代培養シュワン細胞

生後2日のラット仔の坐骨神経を採取し、2日後にMACS法、更に2日後に補体処置を行うことによりシュワン細胞の純粋化を行い、未分化型シュワン細胞を得た。その更に2日後、forskoline 20 μMおよびheregulin 20 ng/mLを培地に添加して分化を誘導し、成熟シュワン細胞を得た。分化状態についてミエリン塩基性タンパク質MBP、未分化型シュワン細胞マーカーである神経栄養因子受容体p75の免疫活性を指標に免疫染色により評価した。

(4) 初代培養シュワン細胞/後根神経節(DRG)神経共培養系

胎生14.5-15.5のラット胎仔より、DRGを採取し、酵素処理により分散させた後、5-fluorodeoxyuridine(5-FdU)を10日間処置しDRG神経細胞を純粋化した。5-FdU除去後、1週間培養を行った。シュワン細胞は、生後2日のラット仔の坐骨神経より採取し、10 μM cytosine arabinosideを2日間処置後、補体処置を行うことにより純粋化し、単独培養を行った。5継代後の純粋化シュワン細胞を純粋化DRG神経細胞上に播種し、10日間培養を行った後、髄鞘化を促進するアスコルビン酸入りの培養液に交換し、1週間培養を行った。

(5) 統計解析

図表中の数値は平均値±S.E.Mで表記した。2群間以上の有意差検定には、one-wayあるいはtwo-way ANOVAおよびBonferroni's post hoc test、2群間の検定には、Student's t-testにより解析した。 $p < 0.05$ の場合に、統計学的な有意差があると判定した。

4. 研究成果

(1) パクリタキセルにより脱分化したシュワン細胞より遊離されるgalectin-3(Gal-3)のがん化

学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）における役割の解析

これまでに、成熟シュワン細胞にタキサン系抗がん剤であるパクリタキセルを処置すると脱分化し、成熟シュワン細胞のマーカーとなる MBP の発現低下、未分化シュワン細胞マーカーとなる p75 の発現増加とともに、脱分化シュワン細胞マーカーとなる Gal-3 の発現増加が認められていた（Imai et al., 2017）。この Gal-3 が様々な生理機能を有するレクチンファミリーの 1 つであり、細胞外に遊離される液成因子であることに着目し、本研究では、Gal-3 の細胞外遊離や役割を検討した。その結果、初代培養成熟シュワン細胞にパクリタキセルを 48 時間処置した後の脱分化シュワン細胞において、Gal-3 mRNA およびタンパクが発現増加したことに加え、ELISA 法により培地中濃度も増加し、細胞外に遊離されることが確認された。同様に、パクリタキセル（20 mg/kg、週 1 回）を反復投与したマウスにおいて、機械過敏応答の発現初期（投与開始 2 週間後）において Gal-3 血中濃度が一過性に有意に上昇することを ELISA 法により明らかにした。また、蛍光二重免疫染色法により、坐骨神経のシュワン細胞（GFAP）と Gal-3 との共局在が確認でき、また、PCR 法により、他の臓器（DRG、肝臓、心臓、膵、小腸、大腸等）での発現増加は認められず、増加した血漿 Gal-3 がシュワン細胞由来であることが確認された。Gal-3 は自然免疫細胞に直接作用し、活性化させる作用を有することが知られている。本研究でも、パクリタキセルを処置した培養シュワン細胞の条件培地が、リコンビナント Gal-3 と同様マクロファージの遊走能を高めること、さらにこの作用は抗 Gal-3 中和抗体により抑制されることを明らかにした。

次に、CIPN 発症における Gal-3 の関与について検討を行った。その結果、パクリタキセル（20 mg/kg、週 1 回）を反復投与したマウスにおいて認められる機械過敏応答および坐骨神経周囲への Iba1 陽性のマクロファージの浸潤は、野生型マウスと比べ Gal-3-KO マウスで有意に遅延および減少した。逆に、リコンビナント Gal-3 を坐骨神経に処置したところ、処置 3~7 日後には機械過敏応答が認められ、7 日後には Iba1 陽性のマクロファージの坐骨神経周辺への浸潤も認められた。

これらの結果から、タキサン系抗がん剤の処置により脱分化したシュワン細胞から Gal-3 が遊離され、末梢神経へのマクロファージの誘因を惹起し、これが CIPN の発症の一因となっている可能性が示唆された。また、マウスの血漿中 Gal-3 濃度が増加するタイミングが、機械過敏応答の発現初期と一致することから、血漿中 Gal-3 はパクリタキセル誘発 CIPN の発症を検知するバイオマーカーとなりうることも考えられた。

(2) シュワン細胞分化誘導能を示す既承認医薬品による CIPN 抑制効果

脱分化したシュワン細胞の分化を促すことで、神経軸索障害の保護あるいは軸索再生が可能となり、末梢神経障害を予防あるいは治療できるのではないかと仮説のもと、シュワン細胞分化誘導能を示す化合物のスクリーニングを開始した。まず、大規模スクリーニングを開始する前に、中枢神経系での髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイトの前駆細胞を分化誘導する既承認医薬品がスクリーニングされた報告から、シュワン細胞も分化誘導させる可能性がある既承認医薬品を 30 種類ほど選択し、培養シュワン細胞での MBP 発現誘導、p75 発現低下を指標にそれら医薬品の分化誘導能を評価した。その結果、複数の候補医薬品が良好な結果を示したが、その医薬品としての特性等から勘案し、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害薬に着目した。特に、非選択的 PDE 阻害薬シロスタゾールや PDE5 阻害薬シルデナフィルおよびタダラフィルに着目し、それらがシュワン細胞分化誘導能を確かに示すことを再確認し、パクリタキセル処置後に脱分化したシュワン細胞も再分化させる、あるいは脱分化を阻止する効果があることを見出した。

そこで、0.3%シロスタゾールを含有する飼料を作成し、マウスに給餌させるとともに、パクリタキセル（20 mg/kg、週 1 回）を反復投与した。その結果、通常の飼料を給餌したマウスでは機械過敏応答が認められたのに対し、シロスタゾールを含有する飼料を給餌したマウスでは、この機械過敏応答が有意に減弱した。同様に、PDE5 阻害薬タダラフィルを 0.1%含有する飼料を給餌させたマウスに、白金製剤オキサリプラチン（10 mg/kg、週 1 回）を 8 週間反復投与したマウスでは、通常の飼料を給餌したマウスと比較して、機械過敏応答、冷過敏応答、さらに Neurometer を用いた電流刺激による過敏応答、神経伝導速度の低下も有意に減弱した。また、電子顕微鏡観察により、認められたオキサリプラチン反復投与による軸索障害もタダラフィルにより軽減される傾向が認められた。これらの結果から、シュワン細胞分化誘導能を示す PDE 阻害薬が CIPN に対して予防/治療効果を示すことが明らかとなった。

(3) シュワン細胞分化誘導能を指標とした末梢神経障害治療薬のスクリーニング

そこで、シュワン細胞分化誘導能を示す薬物をさらに探索するため、京都大学ドラッグディスプレイセンターが保有する既承認医薬品ライブラリーの約 3,000 種類の化合物から一次スクリーニングした。当初、MBP プロモーター下に蛍光タンパク質 Venus を発現誘導するレンチウイルスを作成し、シュワン細胞分化誘導のハイスループットスクリーニング（HTS）系にしようとしたが、予想通りの S/N 比が得られず、MBP の免疫活性を指標としたスクリーニング系を用いた。その結果、上記のシロスタゾールやタダラフィルよりも強力にシュワン細胞分化誘導能を示す薬物を複数種類同定した。このうちの多くが、PDE 阻害作用を有する化合物であったが、PDE 阻害薬以外の化合物も複数含まれていた。そこで、PDE 阻害薬以外で、シ

ユワン細胞誘導能を最も強力に誘導する候補化合物 X を 1 つ選択し、その類縁化合物についても、同様の効果を示すか検討した。その結果、Drug X および類縁化合物 Y はともにともに強力なシュワン細胞分化誘導能を示すことを再確認した。また、それらの化合物が、PDE 阻害作用やそれらの本来の作用標的とは独立して、シュワン細胞分化誘導能を誘導する可能性が高いこと示すデータを得た。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- 1) Isami K, *Imai S, Sukeishi A, Nagayasu K, Shirakawa H, *Nakagawa T, Kaneko S. The impact of mouse strain-specific spatial and temporal immune responses on the progression of neuropathic pain. *Brain Behav Immun* **74**: 121-132 (2018). DOI: 10.1016/j.bbi.2018.08.013. (査読有)
- 2) Hiyama H, Yano Y, So K, Imai S, Nagayasu K, Shirakawa H, *Nakagawa T, Kaneko S: TRPA1 sensitization during diabetic vascular impairment contributes to cold hypersensitivity in a mouse model of painful diabetic peripheral neuropathy. *Mol Pain* **14**: 1744806918789812 (2018). doi: 10.1177/1744806918789812. (査読有)
- 3) Kawai H, Asaoka N, Miyake T, Nagayasu K, Nakagawa T, *Shirakawa H, Kaneko S: Neurotrophin inhibits neuronal activity through potentiation of sustained Kv currents in primary cultured DRG neurons. *J Pharmacol Sci* **137**: 313-316 (2018). DOI: 10.1016/j.jphs.2018.05.005. (査読有)
- 4) Hanai A, *Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, Imai S, Hamabe Y, Toi M, Arai H, Tsuboyama T: Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: prospective self-controlled trial. *J Nat Cancer Inst* **110**: 141-148 (2018). DOI: 10.1093/jnci/djx178. (査読有)
- 5) Sukeishi A, Isami K, Hiyama H, Imai S, Nagayasu K, Shirakawa H, *Nakagawa T, Kaneko S: Colchicine alleviates acute postoperative pain but delays wound repair in mice: roles of neutrophils and macrophages. *Mol Pain* **13**: 1-12 (2017). DOI: 10.1177/1744806917743680. (査読有)
- 6) Oyama S, Dogishi K, Kodera M, Kakae M, Nagayasu K, Shirakawa H, *Nakagawa T, Kaneko S: Pathophysiological role of transient receptor potential ankyrin 1 in a mouse long-lasting cystitis model induced by an intravesical injection of hydrogen peroxide. *Front Physiol* **8**: 877 (2017). DOI: 10.3389/fphys.2017.00877. (査読有)
- 7) Miyake T, Nakamura S, Zhao M, Hamano S, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Nagayasu K, Shirakawa H, Mori Y, *Nakagawa T, Kaneko S: Distinct mechanism of cysteine oxidation-dependent activation and cold sensitization of human transient receptor potential ankyrin 1 channel by high and low oxaliplatin. *Front Physiol* **8**: 878 (2017). 10.3389/fphys.2017.00878.(査読有)
- 8) Imai S, Koyanagi M, Azimi Z, Nakazato Y, Matsumoto M, Ogihara T, Yonezawa A, Omura T, Nakagawa S, Wakatsuki S, Araki T, Kaneko S, *Nakagawa T, Matsubara K: Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms. *Sci Rep* **7**: 5947 (2017) doi: 10.1038/s41598-017-05784-1. (査読有)
- 9) *中川貴之、今井哲司、金子周司、松原和夫: 抗がん剤による末梢神経障害の基礎と臨床. 麻酔増刊 **67**: S208-S217 (2018) (査読有)
- 10) *中川貴之: 抗がん薬による末梢神経障害の対処法と発現機序. *ファルマシア* **54**: 1050-1054 (2018) (査読有)
- 11) *中川貴之. TRP チャンネルと慢性痛. *基礎老化研究* **42**: 21-27 (2018) (査読有)
- 12) *Nakagawa T, Kaneko S: Roles of transient receptor potential ankyrin 1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Biol Pharm Bull* **40**: 947-953 (2017). <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00243>. (査読有)

〔学会発表〕(計 21 件)

- 1) 今井哲司、中川貴之、松原和夫: タキサン系抗がん剤誘発末梢神経障害のバイオマーカー同定とドラッグ・リポジショニングによる新規治療法の探索. 第 92 回日本薬理学会年会、2019.3.14-16 (大阪)
- 2) 小柳円花、今井哲司、松本真有奈、岩満優輝、荻原孝史、平岩怜、Ntogwa Mpumelelo、中川貴之、松原和夫: タキサン系抗がん剤誘発末梢神経障害の発症におけるシュワン細胞由来マクロファージ誘引因子の関与. 第 92 回日本薬理学会年会、2019.3.14-16 (大阪)
- 3) 荻原孝史、林真穂、中川貴之、今井哲司、松原和夫: PDE5 阻害薬の末梢血流改善作用によるオキサリプラチン誘発末梢神経障害の予防効果. 第 92 回日本薬理学会年会、2019.3.14-16 (大阪)
- 4) 中川貴之、今井哲司、荻原孝史、小柳円花、松本真有奈、岩満優輝、松原和夫: 「がん化学療法誘発性末梢神経障害におけるシュワン細胞の役割と治療標的としての可能性」平成 30 年度岡崎生理学研究会 痛み研究会 2018 生体サイババル戦略としての痛みの機構と意義、2018.12.13-14 (岡崎生理研)
- 5) Ogihara T, Imai S, Nakagawa T, Matsubara K: Improvement of vascular impairment by tadalafil, a

- phosphodiesterase type 5 inhibitor, alleviates and prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in mice. The 17th World Congress on Pain 2018、2018.9.12-16 (Boston)
- 6) Ntogwa M, Imai S, Hiraiwa R, Koyanagi M, Nakagawa T, Matsubara K: Possible involvement of macrophages in pathogenesis of HIV-induced distal sensory neuropathic pain in mice. The 17th World Congress on Pain 2018、2018.9.12-16 (Boston)
 - 7) So K, Hiyama H, Yano Y, Imai S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S: Sensitization of TRPA1 through vascular impairment is involved in cold hypersensitivity induced by diabetes in mice. The 17th World Congress on Pain 2018、2018.9.12-16 (Boston)
 - 8) Nakagawa T, Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Shirakawa H, Kaneko S: TRPA1 sensitization to ROS by relief from prolyl hydroxylation contributes to oxaliplatin-induced acute cold hypersensitivity. The 17th World Congress on Pain 2018、2018.9.12-16 (Boston)
 - 9) Imai S, Nakagawa T, Matsubara K: The roles of 2-ways communication between the nervous and immune systems in the progression of pain hypersensitivity caused by injury or disease of the somatosensory system. 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会、2018.9.6-8 (神戸)
 - 10) Kaneko S, Nakagawa T: Role of TRPA1 in ischemia/reperfusion-induced painful dysesthesia and oxaliplatin-induced cold hypersensitivity. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology、2018.7.1-6 (Kyoto)
 - 11) Nakagawa T, Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Shirakawa H, Mori Y, Kaneko S: Unveiled cold sensitivity of TRPA1 by the prolyl hydroxylation inhibition-induced sensitization to ROS in oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology、2018.7.1-6 (Kyoto)
 - 12) Ntogwa M, Imai S, Hiraiwa R, Koyanagai M, Nakagawa T, Matsubara K: Possible involvement of macrophages in the pathogenesis of HIV-induced distal sensory neuropathic pain. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology、2018.7.1-6 (Kyoto)
 - 13) Koyanagai M, Imai S, Matsumoto M, Ogihara T, Nakazato Y, Nakagawa T, Matsubara K: Direct impairment of Schwann cells by taxanes and platinum derivatives participates in the chemotherapy-induced peripheral neuropathy pathogenesis. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology、2018.7.1-6 (Kyoto)
 - 14) 中川貴之: 抗がん剤による末梢神経障害の基礎と臨床. 日本麻酔科学会第65回学術集会、2018.5.17~19 (横浜)
 - 15) 中川貴之: 臨床における神経系の副作用と非臨床試験での予測. 第9回日本安全性薬理研究会、2018.2.9~10 (東京大学)
 - 16) 松本真有奈、今井哲司、小柳円花、中里唯、荻原孝史、金子周司、中川貴之、松原和夫: 「シュワン細胞由来 galectin-3 のパクリタキセル誘発末梢神経障害におけるバイオマーカーとしての有用性」 第132回日本薬理学会近畿部会、2017.11.24 (大阪)
 - 17) Koyanagi M, Imai S, Nakazato Y, Matsumoto M, Ogihara T, Nakagawa T, Matsubara K: Direct impairment of Schwann cells by taxanes and platinum derivatives is associated with etiologic mechanisms underlying chemotherapy-induced peripheral neuropathy. The 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Neuroscience 2017、2017.11.11-15 (Washington DC)
 - 18) 今井哲司、松原和夫、中川貴之: 抗がん剤誘発末梢神経障害のバイオマーカー同定とドラッグ・リポジショニングによる新規治療法確立の試み. 生体機能と創薬シンポジウム2017、2017.8.24-25 (京大薬)
 - 19) 緋山 遥、宗可奈子、矢野佑一、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司: 1型糖尿病モデルで生じる感覚異常に対する血流障害および TRPA1 の関与. 生体機能と創薬シンポジウム2017、2017.8.24-25 (京大薬)
 - 20) 楊秋斌、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司: 培養シュワン細胞におけるパクリタキセル誘発傷害に対するノイロト ロピンの保護作用. 生体機能と創薬シンポジウム2017、2017.8.24-25 (京大薬)
 - 21) 緋山 遥、宗可奈子、矢野佑一、永安一樹、白川久志、中川貴之、金子周司: 糖尿病性神経障害モデルでの感覚異常と血流障害および TRPA1 の関与. 第39回日本疼痛学会、2017.6.16-17 (神戸)

〔図書〕(計1件)

- 1) 中川貴之 他: 8章 痛み・しびれ領域におけるモデル動物の作成法と最新メカニズム・創薬応用 第3節 しびれにおける動物モデルの作製手法. 第7節 しびれにおける最新メカニズムと創薬への応用. 動物/疾患モデルの作成技術・病態解析・評価手法, 技術情報協会 (2017)

〔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： <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/clinical/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：今井 哲司

ローマ字氏名：IMAI Satoshi

研究協力者氏名：荻原 孝史

ローマ字氏名：OGIHARA Takashi

研究協力者氏名：小柳 円花

ローマ字氏名：KOYANAGI Madoka

研究協力者氏名：中里 唯

ローマ字氏名：NAKAZATO Yui

研究協力者氏名：松本真有奈

ローマ字氏名：MATSUMOTO Mayuna

研究協力者氏名：岩満 優輝

ローマ字氏名：Iwamitsu Yuki

研究協力者氏名：林 真穂

ローマ字氏名：HAYASHI Maho

研究協力者氏名：中川 俊作

ローマ字氏名：NAKAGAWA Shunsaku

研究協力者氏名：大村 友博

ローマ字氏名：Omura Tomohiro

研究協力者氏名：米澤 淳

ローマ字氏名：YONEZAWA Atsushi

研究協力者氏名：松原 和夫

ローマ字氏名：MATSUBARA Kazuo

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。