

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390336
 研究課題名（和文）各種疾患におけるカチオン化ゼラチンを用いた経カテーテル治療法の開発
 研究課題名（英文） The development of the transcatheter therapy using cationized gelatine in various disease
 研究代表者
 福山 直人（FUKUYAMA NAOTO）
 東海大学・医学部・准教授
 研究者番号：50349338

研究成果の概要：本研究で、急性心筋梗塞、肝硬変、肝細胞癌や放射線肺臓炎などの治りにくい疾患に対してカテーテル（動脈内に挿入し、目的とする臓器に薬を投与する管）を用いた新たな治療法の開発を行った。具体的には、動物実験モデルを用いてそれぞれの疾患を作成し、カテーテル内に疾患の治療を誘導するような細胞を投与し、新たな治療法となる可能性を見出した。この研究により、それぞれの治りにくい疾患への実際の診療現場で応用されることが期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2007年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	15,500,000	4,650,000	20,150,000

研究分野：総合内科学、加齢医学、再生医療学、病態生理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：カテーテル治療、難治性疾患、肝細胞癌

1. 研究開始当初の背景

再生医療が盛んに行われるようになり、当時は細胞の機能を高めるために細胞移植療法で用いる細胞に遺伝子導入を施行した方法の検討が行われていた。しかしながら、すべての細胞に効率よく遺伝子を導入することのできる安全な遺伝子導入法が存在しなかった。その様な状況の中で我々は、安全に遺伝子導入できる方法として、ゼラチンハイドロゲルを用いた遺伝子導入法を開発した。

2. 研究の目的

我々が開発した遺伝子導入法を利用し、各種治療効果のある細胞に遺伝子導入をするこ

とにより、肝細胞癌、肝硬変症、脳梗塞症や急性心筋梗塞症などの様々な難治性疾患に対するカテーテル治療を開発することであった。

3. 研究の方法

それぞれの疾患に対するラット動物実験モデル（急性心筋梗塞：冠動脈結紮モデル、放射線肺臓炎モデル：片肺に放射線を照射したモデル、肝細胞癌モデル：ジエチルニトロソアミン腹腔内投与モデルなど）を作成し、遺伝子導入細胞を投与し、その治療効果を検討した。

4. 研究成果

検討した疾患の中で、放射線肺臓炎、急性心筋梗塞、肝細胞癌では生存率の向上など著明な治療効果を認め、今後の臨床応用が期待された。

(1) 急性心筋梗塞モデル

遺伝子導入した細胞は下記のように、病変部位に細胞投与後、10日間集積した(図1、2)。

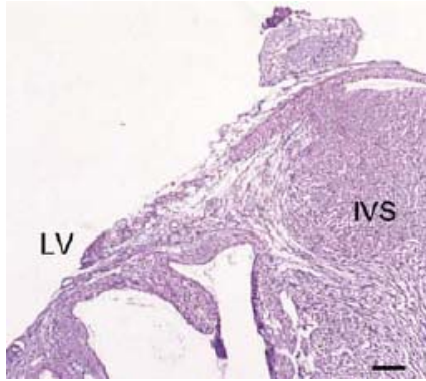


図1 虚血心筋部位におけるH.E染色炎症部位に遺伝子導入細胞浸潤が認められた。

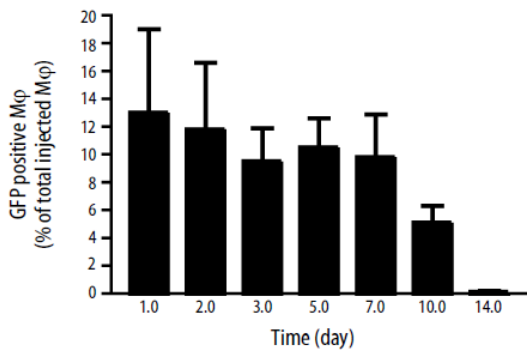


図2 虚血心筋部位における遺伝子の発現期間

遺伝子導入細胞投与により、病変部における血管新生は改善し、今後のさらなる発展が期待された(図3)。

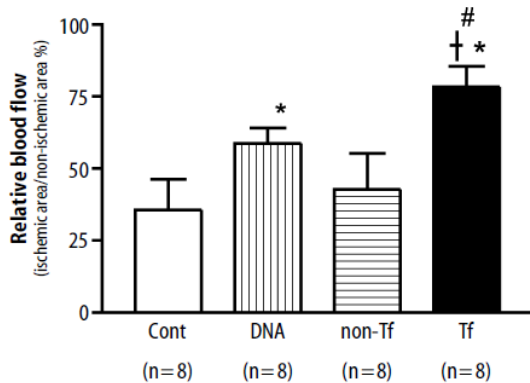


図3. 病変部における血流量

対照群に比較し、遺伝子投与(DNA)群では有意差をもって血流が改善した。遺伝子導入細胞投与(Tf)群では、対照群、細胞投与群、遺伝子投与群に比較し、有意差をもって血流が改善した。

(2) 放射線肺臓炎モデル

遺伝子導入細胞を投与することで、病変部位での肺において、導入した遺伝子の代謝産物産生の有意な増加を確認した(図4)。

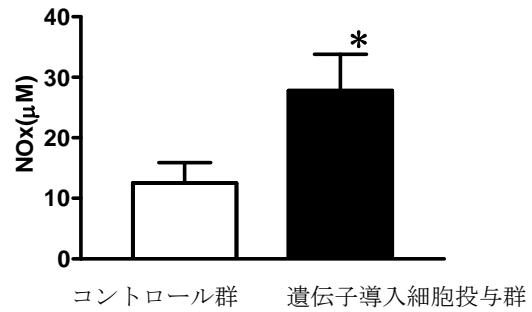


図4. 肺におけるNOx

遺伝子導入細胞を投与することにより急性の放射線肺障害は抑制された(図5、6)。

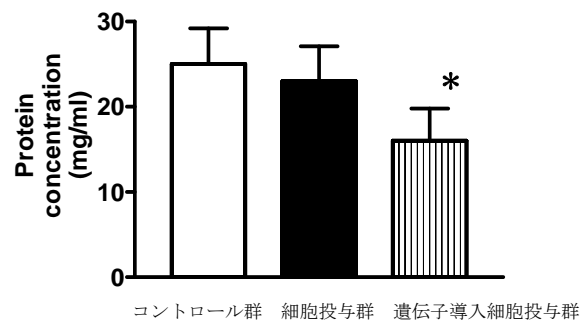


図5. 肺胞洗浄液におけるタンパク濃度

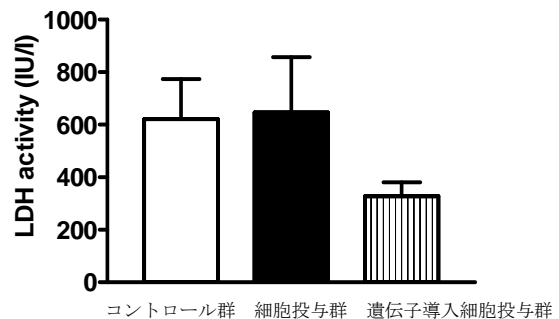


図6. 肺胞洗浄液におけるLDH濃度

さらに、遺伝子導入細胞を投与することにより、慢性期の肺臓炎を抑制した（図7）。

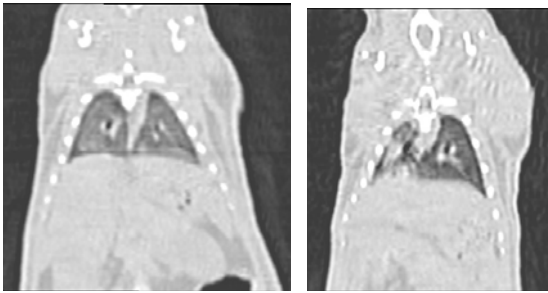


図7. 慢性期におけるCT撮影

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計59件）

- ① N. Fukuyama, K. Homma, N. Wakana, K. Kudo, A. Suyama, H. Ohazama, C. Tsujii, K. Ishiwata, H. Nakazawa, E. Tanaka. Validation of the Friedewald Equation for Evaluation of Plasma LDL-Cholesterol. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 43, 1-5, July 2008, 査読有
- ② Y. Chen, Y. Aratani, T. Osawa, N. Fukuyama, C. Tsujii, H. Nakazawa. Activation of Inducible nitric Oxide Synthase Increases MMP-2 and MMP-9 Levels in ApoE-knockout Mice. *Tokai J Exp Clin Med.*, Vol. 33, No. 1, pp. 28-34, 2008, 査読有
- ③ F. Ishikura, K. Otani, H. Kayano, H. Mori, S. Beppu他5名9番目. Quantitative Assessment of microlateral recruitment during coronary occlusion using real-time intravenous myocardial contrast echocardiography. *J American Society of Echocardiography*. 21: 139-145, 2008, 査読有
- ④ T. Yada, J. Shimokawa, H. Mori, F. Kajiya他5名6番目. Role of Cu,Zn-SOD in the synthesis of endogeneous vasodilator hydrogen peroxide during reactive hyperemia in mouse mesenteric microcirculation in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 294(1): H441-H448, 2008, 査読有
- ⑤ H. Obata, Y. Sakai, H. Mori, N. Nagaya他5名5番目. Single injection of a sustained-release prostacyclin analog improves pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 177(2): 195-201. 2008, 査読有
- ⑥ Kagawa, T. Shiozawa, H. Nagata, N. Mine, T他9名5番目. Eight-week oral administration of meloxicam, a non-steroidal anti-inflammatory drug, prevents dose reduction of pegylated interferon alpha-2a in the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 8:3:259-66.2008. 査読有
- ⑦ 石渡一夫、静間 徹、中澤博江、盛英三、福山直人。沖縄モズク由来アセチルブコイダンの癌抑制効果。静脈経腸栄養, 22(4), 489-494, 2007, 査読有
- ⑧ 静間 徹、石渡一夫、中澤博江、長野正信、盛英三、福山直人。黒酢もろみ末による大腸癌の抑制効果 —ヒト大腸癌細胞を移植した動物モデルを用いて—。静脈経腸栄養, 22(3), 337-342, 2007, 査読有
- ⑨ N. Wakana, K. Homma, K. Kimura, N. Fukuyama, K. Myojin, M. Nagano, E. Tanaka. Effect of Kurozu (Brewed rice vinegar) on Neovascularization in Rat Ischemic Myocardial Tissue. *日本健康医学学会雑誌*, 15(4), 22-26, 2007, 査読有
- ⑩ Fukuyama, N., Jujo, S., Ito, I., Shizuma, T., Myojin, K., Ishiwata, K., Nagano, M., Nakazawa, H., Mori, H. Kurozu moromimatsu inhibits tumor growth of Lovo cells in a mouse model in vivo. 2007 *Nutrition*, 23 (1), pp. 81-86. 査読有
- ⑪ N. Fukuyama, E. Tanaka, Y. Tabata, H. Fujikura, M. Hagihara, H. Sakamoto, K. Ando, H. Nakazawa, H. Mori. Intravenous injection of phagocytes transfected ex vivo with FGF4 DNA/ biodegradable gelatin complex promotes angiogenesis in a rat myocardial ischemia/reperfusion injury model. *Basic Research in Cardiology. Basic Res Cardiol*. 2007 102(3):209-216, 査読有
- ⑫ E. Sato, T. Enomoto, H. Mori, S. Sato他7名7番目. Novel monochromatic x-ray generators and their applications. *Next Generation Photonics and Media Technologies, Photonics World Consortium*. 34-39, 2007, 査読有
- ⑬ E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, K. Takayama他8名3番目. Tunable narrow- photon-neragy x-ray source using a silicon single crystal. *SPIE*. 6706(670610): 1-7, 2007, 査読有
- ⑭ T. Yamazaki, T. Akiyama, H. Mori, M. Sugimachi他4名5番目. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007; 191(4): 275-284. 査読有
- ⑮ T. Yada, H. Shimokawa, H. Mori, F. Kajiya他5名6番目. Role of Cu,Zn-SOD in the

- Synthesis of Endogenous Vasodilator Hydrogen Peroxide during Reactive Hyperemia in Mouse Mesenteric Microcirculation in Vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007, 査読有
- ⑩ T. Yada, H. Shimokawa, H. Mori, F. Kajiya 他 4 名 5 番目. Important role of endogenous hydrogen peroxide in pacing-induced metabolic coronary vasodilation in dogs in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(13): 1272-1278, 査読有
- ⑪ S. Takeda, T. Igarashi, H. Mori. Crystal structure of RVV-X: An example of evolutionary gain of specificity by ADAM proteinases. *FEBS Lett.* 2007; 581(30): 5859-5864, 査読有
- ⑫ R. Sukmawan, T. Yada, H. Mori, K. Yoshida 他 6 名 7 番目. Edaravone preserves coronary microvascular endothelial function after ischemia/ reperfusion on the beating canine heart in vivo. *J Pharmacol Sci.* 2007; 104(4): 341-348, 査読有
- ⑬ E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, J. Onagawa 他 8 名 3 番目. K-edge magnification digital angiography using a 100- μ m-focus tungsten tube. *Opt Eng.* 2007; 46(026503): 1-6, 査読有
- ⑭ E. Sato, M. Sagae, H. Mori, K. Takayama 他 6 名 4 番目. High-sensitive radiography system utilizing a pulse x-ray generator and a night-vision CCD camera (MLX)(Proc.). *SPIE.* 2007; 6279(627941): 1-6, 査読有
- 21 E. Sato, R. Germer, H. Mori, K. Takayama 他 9 名 5 番目. Novel monochromatic x-ray generators and their applications to high-speed radiography (6279). *SPIE.* 2007; 627906(1-12), 査読有
- 22 M. Sagae, H. Mori, H. Ido 他 8 名 4 番目. Intense clean characteristic flash x-ray irradiation from an evaporating molybdenum diode. *Opt. Eng.* 2007; 46(026502): 1-7, 査読有
- 23 H. Obata, Y. Sakai, H. Mori, N. Nagaya 他 5 名 5 番目. Single Injection of a Sustained-release Prostacyclin Analog Improves Pulmonary Hypertension in Rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007, 査読有
- 24 K. Myojin, A. Taguchi, H. Mori 他 7 名 10 番目. Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography. *Am J Neuroradiol.* 2007; 28(5): 953-957, 査読有
- 25 Y. Kuroko, T. Yamazaki, H. Mori 他 5 名 3 番目. Cardiac epinephrine synthesis and ischemia-induced myocardial epinephrine release. *Cardiovasc Res.* 2007; 74(3): 438-444, 査読有
- 26 T. Kawada, T. Yamazaki, H. Mori, M. Sugimachi 他 8 名 7 番目. Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci.* 2007; 137(1-2): 44-50, 査読有
- 27 T. Kawada, T. Yamazaki, H. Mori, M. Sugimachi 他 4 名 7 番目. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293(4): H2516-2522, 査読有
- 28 T. Kawada, H. Kitagawa, H. Mori, M. Sugimachi 他 4 名 7 番目. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol.* 2007; 102(2): 622-627, 査読有
- 29 T. Igarashi, S. Araki, H. Mori, S. Takeda. Crystal structures of catrocollastatin /VAP2B reveal a dynamic, modular architecture of ADAM/adamalysin /reprolysin family proteins. *FEBS Lett.* 2007; 581(13): 2416-2422, 査読有
- 30 K. Beppu, Y. Kaneko, J. Kadokawa, H. Mori, T. Nishikawa. Synthesis of Sugar-Polysiloxane Hybrids Having Rigid Main-Chains and Formation of their Nano Aggregates. *Polymer Journal.* 2007; 39 (10): 1065-1070, 査読有
- 31 Ohtani, Y. Hiyoshi, M. Nagata, N. Tsuda, M 他 8 名 8 番目. A liver-derived immunosuppressive factor is an arginase: identification and mechanism of immunosuppression. *Biomed Res.* 28:1:17-23.2007, 査読有
- 32 T. Goto, N. Fukuyama, A. Aki, K. Kanabuchi, K. Kimura, H. Taira, E. Tanaka, N. Wakana, H. Mori and H. Ioue. Search for appropriate experimental methods to create stable hind-limb ischemia in mouse. *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine* 31 (3), pp. 128-132; 2006, 査読有
- 33 N. Fukuyama, T. Onuma, S. Jujo, Y. Tamai, T. Suzuki, Y. Sugio, Y. Tabata, Y. Ishihara, J. Takano, H. Mori. Efficient preparation of cationized gelatin for gene transduction. *Tokai J Exp Clin Med.* 2006; 31(2): 39-42. 査読有
- 34 Kimura K, Shinozaki Y, Jujo S, Shizuma T, Fukuyama N, Nakazawa H. Triiodothyronine acutely increases blood flow in the ventricles and kidneys of anesthetized rabbits. *Thyroid.* 2006 Apr;16(4):357-60. 査読有

- 35 T. Yada, H. Shimokawa, H. Mori, F. Kajiya 他 7 名 8 番目. Cardioprotective role of endogenous hydrogen peroxide during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291(3): H1138-1146, 査読有
- 36 S. Takeda, T. Igarashi, H. Mori, S. Araki. Crystal structures of VAP1 reveal ADAMs' MDC domain architecture and its unique C-shaped scaffold. *EMBO J*. 2006; 25(11): 2388-2396, 査読有
- 37 H. Takahama, T. Minamino, H. Mori, M. Kitakaze 他 11 名 13 番目. Granulocyte colony-stimulating factor mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury via phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006; 20(3): 159-165, 査読有
- 38 M. Suenaga, Y. Kaneko, H. Mori, M. Tabata 他 2 名 5 番目. Amphiphilic poly (N-propargylamide) with galactose and lauryloyl groups: synthesis and properties. *Macromol Biosci*. 2006; 6(12): 1009-1018, 査読有
- 39 D.O.Schwenke, J.T.Pearson, H.Mori, M.Shirai. Does central nitric oxide elicit pulmonary hypertension in conscious rats? *Respir Physiol Neurobiol*. 2006; 153(3): 250-260, 査読有
- 40 D. O. Schwenke, J. T. Pearson, H. Mori, M.Shirai. Long-term monitoring of pulmonary arterial pressure in conscious, unrestrained mice. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2006; 53(3): 277-283, 査読有
- 41 E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, J. Onagawa 他 5 名 3 番目. Characteristic X-ray Generator Utilizing Angle Dependence of Bremsstrahlung X-ray Distribution. *Jpn J Appl Phys*. 2006; 45(No.4A): 2845-2849, 査読有
- 42 E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, K. Takayama 他 7 名 3 番目. Demonstration of enhanced K-edge angiography using a samarium target x-ray generator. *SPIE*. 2006; 6319(63190L): 1-6, 査読有
- 43 E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, K.Takayama 他 7 名 3 番目. Super-characteristic x-ray generator utilizing a pipe and rod target. *SPIE*. 2006; 6319(63190Q): 1-6, 査読有
- 44 E. Sato, E. Tanaka, H. Mori, K.Takayama 他 7 名 3 番目. Enhanced real-time magnification angiography utilizing a 100- μ m-focus x-ray generator in conjunction with an image intensifier. *SPIE*. 2006; 6319(63190J): 1-7, 査読有
- 45 E. Sato, H. Sugiyama, H. Mori, H. Ido 他 7 名 5 番目. Tunable narrow-photon-energy x-ray generator utilizing a tungsten-target tube. *Rad Phys Chem*. 2006; 75: 2008-2013, 査読有
- 46 E.Sato, Y.Hayashi, H.Mori, H.Ido 他 7 名 4 番目. Preliminary study for producing higher harmonic hard x-rays from weakly ionized nickel plasma. *Rad Phys Chem*. 2006; 75: 1812-1818, 査読有
- 47 E.Sato, Y.Hayashi, H.Mori, H.Ido 他 6 名 4 番目. K-edge angiography utilizing a tungsten plasma x-ray generator in conjunction with gadolinium-based contrast media. *Rad Phys Chem*. 2006; 75: 1841-1849, 査読有
- 48 E. Sato, Y. Hayashi, H. Mori, J. Onagawa 他 7 名 5 番目. X-ray Spectra from Weakly Ionized Linear Copper Plasma. *Jpn J Appl Phys* 2006; 45(6A): 5301-5306, 査読有
- 49 Y. Miyahara, S. Ohnishi, H. Mori, N. Nagaya 他 5 名 6 番目. Beraprost sodium enhances neovascularization in ischemic myocardium by mobilizing bone marrow cells in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 349(4): 1242-1249, 査読有
- 50 Y. Miyahara, N. Nagaya, H. Mori 他 11 名 14 番目. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*. 2006; 12(4): 459-465, 査読有
- 51 M. Masuda, S. Takeda, H. Mori, N. Mochizuki 他 3 名 5 番目. Endophilin BAR domain drives membrane curvature by two newly identified structure-based mechanisms. *EMBO J*. 2006; 25(12): 2889-2897, 査読有
- 52 Y. Kuroko, N. Tokunaga, H. Mori 他 4 名 7 番目. Effect of sustained limb ischemia on norepinephrine release from skeletal muscle sympathetic nerve endings. *Neurochem Int*. 2006; 49: 448-453, 査読有
- 53 T. Kawada, T. Yamazaki, H. Mori, M. Sugimachi 他 4 名 7 番目. Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerv stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291(5): H2187-2191, 査読有
- 54 T. Kawada, T. Yamazaki, H. Mori, M. Sugimachi 他 4 名 6 番目. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. *Life Sci*. 2006; 78(8): 882-887, 査読有
- 55 T. Igarashi, Y. Oishi, S. Araki, H. Mori, S. Takeda. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of two

- vascular apoptosis-inducing proteins (VAPs) from *Crotalus atrox* venom. Acta Crystallograph Sect F Struct Biol Cryst Commun. 2006; 62: 688-691, 査読有
- 56 A. Hirata, T. Minamino, H. Mori, M. Hori 他 12 名 13 番目. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(1): 176-184, 査読有
- 57 T. Enomoto, E. Sato, H. Mori, S. Sato 他 8 名 7 番目. Enhanced magnification angiography using 20 μ m-focus tungsten tube. Jpn J Appl Phys. 2006; 45: 8005-8009, 査読有
- 58 M. Amino, K. Yoshioka, H. Mori, I. Kodama 他 9 名 5 番目. Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2006; 72(3): 412-421, 査読有
- 59 Watanabe, N. Kagawa, T. Nagata, N. Mine, T 他 3 名 5 番目. Taurochenodeoxycholate impairs bile canaliculi motility and canaliculi secretion in isolated rat hepatocyte couplets. World J Gastroenterol. 12:33: 6320-5. 2006, 査読有

[学会発表] (計10件)

- ① Yoshimori Ikeya. Naoto Fukuyama. n-hospital micro-angiography for vascular regeneration therapy. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 20-22, 2009, Osaka.
- ② T. Fujii. N. Fukuyama. Development of Microangiographic Systems for Visualization, Quantification and Therapeutic Evaluation of Angiogenic Vessels. The 11th International Symposium on Anti-Angiogenic Agents. Feb 5-Feb 7, 2009. San Diego, California
- ③ 静間徹、福山直人。動物モデルを用いた、肝虚血後再灌流による肝障害に対するフラボノイドの効果。第24回日本静脈経腸栄養学会・2009年1月29日-30日(鹿児島)
- ④ 静間徹、福山直人。経腸栄養剤の変更により下痢が消失したPEG造設症例。第24回日本静脈経腸栄養学会・2009年1月29日-30日(鹿児島)
- ⑤ 静間徹、福山直人。機能性食品や薬物を用いた栄養代謝制御の試み 黒酢による大腸炎および大腸癌・肝細胞癌の抑制効果動物モデルにおける検討。第39回日本消化吸収学会総会。2008年10月1日-4日(東京・高輪)
- ⑥ Naoto Fukuyama. Intravenous injection of phagocytes transfected ex vivo with FGF4 DNA/ biodegradable gelatin complex promotes angiogenesis in a rat myocardial ischemia/reperfusion injury model. The 25th Annual Meeting of International Society for Heart Research Japanese Section. 2008/12/5-6, Yokohama.
- ⑦ Naoto Fukuyama. Kurozu moromimatsu inhibits tumor growth of Lovo cells in a mouse model in vivo. 30th ESPEN Congress, 2008/9/13-16, Florence
- ⑧ 福山直人。逆コンプトン散乱X線源を用いた微小血管造影-犬心臓と家兎耳-。第85回日本生理学会大会・2008年3月25日-27日(東京)
- ⑨ 静間徹、福山直人。DEN誘発性肝臓癌動物モデルを用いた、黒酢もろみ末の癌抑制効果。静脈経腸栄養・23巻増刊page207、第23回静脈経腸栄養学会2008年2月21日-22日(京都)
- ⑩ 静間徹、福山直人。黒酢による大腸癌細胞の増殖およびgelatinasesの抑制作用。日本消化器病学会雑誌(0446-6586)103巻臨増大会 PageA885(2006.09)、第48回日本消化器病学会大会、2006年10月11日-13日、札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福山 直人 (FUKUYAMA NAOTO)
東海大学・医学部・准教授
研究者番号: 50349338

(2) 研究分担者

中澤 博江 (NAKAZAWA HIROE)
東海大学・医学部・教授
研究者番号: 20110885
(2007年4月脱退)

玉井 好史 (TAMAI YOSHIFUMI)
東海大学・医学部・講師
研究者番号: 90207225
(2008年4月より連携研究者に変更)

辻 千鶴子 (TSUJI CHIZUKO)
東海大学・医学部・講師
研究者番号: 80130079
(2008年4月より連携研究者に変更)

長田 成彦 (NAGATA NARUHIKO)
東海大学・医学部・助教
研究者番号: 60307254
(2008年4月より連携研究者に変更)

盛 英三 (MORI HIDEZO)
東海大学・医学部・教授
研究者番号: 90146598
(2008年4月より連携研究者に変更)