

平成23年 3月 31日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390359

研究課題名(和文) 脂肪肝グラフト部分肝移植における機能不全の解明と統合的治療法の開発

研究課題名(英文) Development of multidisciplinary therapy based on mechanism of liver insufficiency in a use of steatotic partial graft after liver transplantation.

研究代表者 島田 光生 (SHIMADA MITSUO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：10216070

研究成果の概要(和文)：わが国での肝移植の大半は生体肝移植であるが、近年のメタボリック症候群の増加に伴いドナー候補の脂肪肝が問題となっている。そこで脂肪肝モデルを作製し、その病態において肝移植と多くの共通点を有する虚血再還流障害や大量肝切除モデルを用いて脂肪肝グラフト部分肝移植において想定される機能不全の機序解明や治療法開発のための検討を行った。小胞体ストレス応答の関与など新たな知見が得られ、MHN-02, Follistatin など新規治療法開発の可能性が示された。今後は臨床応用に向けて肝移植モデルでの研究を継続する。

研究成果の概要(英文)：The majority of liver transplantation in Japan is living donor liver transplantation. As proportion of metabolic syndrome has recently been increasing, fatty liver of a candidate of donor has become a problem. We developed an animal model of non-alcoholic fatty liver (NAFL) disease, and gave similar surgical insults as liver transplantation, including ischemia-reperfusion injury and massive hepatectomy in the NAFL model. We obtained several novel findings regarding the mechanisms, by which NAFL induced liver functional insufficiency. We also found some possible therapeutic agents and strategies, which may improve the liver dysfunction and may support liver regeneration in these animal models.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2009年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：医学薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：肝不全、肝移植、脂肪肝、肝虚血再灌流傷害

## 1. 研究開始当初の背景

近年、メタボリック症候群がその罹患率の増加と共に社会的問題となっている。肝臓での表現形は脂肪肝であるが、肝細胞の壊死や炎症性変化を伴う NASH (非アルコール性脂肪性肝炎) という病態が一定の割合で発症し、肝硬変・肝癌にまで進行しうる。わが国における唯一の生体肝移植ドナー死亡例も本疾

患の症例であった。

肝移植は末期肝不全に対する究極の治療であるが、脳死肝移植例が限られているわが国では、そのほとんどが生体肝移植である。そこで問題となるのが、近年、ドナー候補に増加している脂肪肝 (NAFL: non-alcoholic fatty liver) / NASH である。したがって生体肝移植中心の現状と脂肪肝 (ドナー候補) の

増加を考慮すれば、部分脂肪肝グラフトの安全な使用を目的とした対策が必要となる。

一方、脂肪肝における肝予備能の低下に関しては、様々な原因が示唆されている。即ち、1) 過剰な活性酸素及び炎症性サイトカイン産生、2) 過剰 TGF $\beta$  による肝再生障害、3) 小胞体ストレス応答とアポトーシスなどである。このような負の要因をもつ部分脂肪肝グラフトに対して、冷保存・再還流による急性障害が加わることで、重度グラフト機能不全が発症すると考えられる。さらに免疫学的には、調節性 T 細胞 (Reg-T) が脂肪肝に於いて肝保護作用を示し、また肝局所及び全身性に脂肪代謝・NASH 肝の病態形成に関与している。

## 2. 研究の目的

脂肪肝グラフトにおける機能不全の機序を詳細に解明することで、現在は不可能と考えられている脂肪肝グラフトを用いた肝移植を実現することが最終目的である。一般に、グラフト肝に生じるさまざまな傷害は虚血再還流障害や大量肝切除後の病態と多くの共通点を有する。したがって、まずは脂肪肝モデルを作製し、これらの傷害が加わった際の病態の特徴を明らかにするとともにその対策について検討した。さらに今後は、今回得られた成果に基づいて、実際の脂肪肝グラフト部分肝移植における機能不全の機序解明や治療法開発へと展開する。

## 3. 研究の方法

### 1) ラット脂肪肝モデルの作製

Severe NAFL model : Wistar 系ラットに MCDD (メチオニン・コリン欠損食) を 2, 4, 6 週間与え、各時点で犠牲死させて HE 染色およびスダンレッド脂肪染色標本作製し「Brunt の NASH の活動度と病期」に従って評価した (炎症細胞浸潤度、繊維化の程度、micro & macro vesicular steatosis の程度)。肝機能検査 (AST, ALT, T. Bil, コレステロール、遊離脂肪酸、ヒアルロン酸) も同時に行った。

### 2) ラット脂肪肝モデルを用いた検討

上記にて作製した Severe NAFL model にて、以下の検討を行った。

#### ① 虚血再灌流障害に対する MHN-02 の効果 :

MHN-02 は抗炎症作用をもつ whey peptide を含んだ濃厚流動食で、ラット肝障害モデルにおいて肝保護作用や抗炎症作用を示すことが知られている。そこで、MCDD の 4 週間投与による Severe NAFL model にて肝虚血再灌流モデル (全肝虚血 30 分後再灌流) を作製し、MHN-02 (M) 群 : 再灌流 6, 12hr 後に 4ml 投与と Control (C) 群 : 同時期に同量の水を投与する 2 群に分けた。両群間で血液生化学的、病理組織学的に評価するとともに RT-PCR 法によるサイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6, iNOS 等) や生存率を比較した。更にミトコンドリア代謝での非共役輸送に関連し過剰発現により TNF- $\alpha$

を産生するとされる UCP-2 遺伝子発現を RT-PCR 法にて評価した。

② 脂肪肝虚血再灌流傷害における小胞体ストレス応答の解明と制御 : 炎症、糖尿病、動脈硬化等さまざまな病態において細胞内で小胞体ストレス障害が生じ、これに対する細胞の恒常性維持のための反応を小胞体ストレス応答という。強度のストレスにより細胞機能維持が困難な場合はアポトーシスによる細胞処理が行われることも知られている。今回、Severe NAFL model を用いて肝虚血再灌流と小胞体ストレス応答においてアポトーシス誘導作用を持つ転写因子である CHOP 遺伝子の発現を RT-PCR 法にて評価した。

### 3) ラット肝虚血再灌流傷害に対する

#### Follistatin 投与の効果 :

Follistatin は心、腎虚血再灌流傷害に対する保護効果や肝再生促進効果を有することが既に報告されている。しかし肝虚血再灌流傷害に対する効果に関する報告はない。そこで、Wistar ラットの全肝虚血 30 分後再灌流モデルを用い、Follistatin (1 $\mu$ g/body) 投与の効果血液生化学的、病理組織学的に検討した。さらに RT-PCR 法を用いてサイトカインレベルを計測し生存率も比較した。

### 4) ラット大量肝切除モデルにおける脾摘の

効果 : 生体肝移植では過小グラフト対策として、脾臓摘出術 (摘脾) が行われている。そこで過小グラフトモデルとしてラット 90% 肝切除術を行い摘脾の効果を検討した。Wistar 系雄性ラットを以下の 2 群に分けた。対照群 : 90% 肝切除のみ、摘脾群 : 90% 肝切除 + 摘脾。術後 0, 12, 24, 48, 72 時間後に犠牲させ、生存期間、生化学検査、肝体重比、肝再生率を比較検討した。また RT-PCR 法を用い、肝再生抑制因子である Activin 発現の推移を比較した。

### 5) Regulatory T-cell (RegT) を中心とした脂肪

肝の病態解明 : Reg-T が単純性脂肪肝から脂肪肝炎への進行に関与する可能性が報告されている。そこで脂肪肝に肝切除を加えた際の障害肝の肝再生における Reg-T の役割についての検討を計画した。

### 6) 脂肪組織幹細胞を用いた肝再生促進効

果 : 幹細胞を用いた再生医療は、肝不全の改善や肝再生促進にも期待が高まっている。そこで倫理的問題がほとんどなく、容易かつ大量に分離可能な組織脂肪幹細胞 (adipose tissue-derived regenerative cell: ADRC) を用いた再生医療の可能性を検討した。ヒト ADRC を自動分離装置 (Celution System) にて分離し、70% および 90% 肝切除後に経静脈的に投与した。Bio-imaging による homing 効果と肝機能改善効果を検討した。

## 4. 研究成果

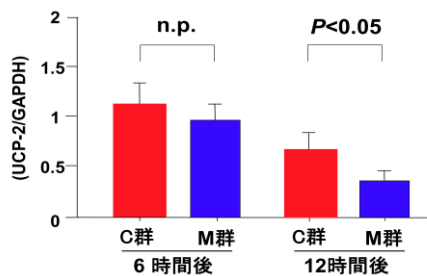
1) Severe NAFL model の作製 : MCDD 投与 4 週目で大滴性脂肪沈着、steatosis index の脂肪

化(60%以上)およびAST/ALTの上昇が確認でき上記モデルを確立した。

## 2) ラット脂肪肝モデルを用いた検討

① 虚血再灌流障害に対するMHN-02の効果：M群でnecrotic area indexが6, 12時間後共に有意に低値であった。6時間後にALT/AST値の有意な低下を認め、iNOSとIL-6のmRNA発現も6時間後に有意に低下した(P<0.05)。TNF-αおよびUCP-2のmRNA発現は12時間後に有意に低下し(P<0.05)生存率も改善した。したがってMHN-02が酸化ストレスや炎症サイトカインを制御しiNOSを介して循環不全を改善することで、Severe NAFL modelにおける肝虚血再灌流障害を軽減することが示唆された。

### Real time RT-PCR UCP-2



② 脂肪肝虚血再灌流傷害における小胞体ストレス応答の解明と制御：正常肝において、肝虚血再灌流障害(全肝虚血30分後再灌流)によりCHOP mRNAは有意に高発現していた(P<0.05)。Severe NAFL modelにおいても同様の傾向を認めたが有意差はなかった。また、正常肝とSevere NAFL modelの比較においても有意差を認めなかった。今後は、虚血時間やsteatosisの程度を変えて検討する予定である。さらに小胞体ストレスの原因となる変性タンパク質のセンサーであるIRE1α, ATF6, Perkのノックアウトマウスを用いた検討を当大学生体機能分野との共同で計画している。

## 3) ラット肝虚血再灌流傷害に対する

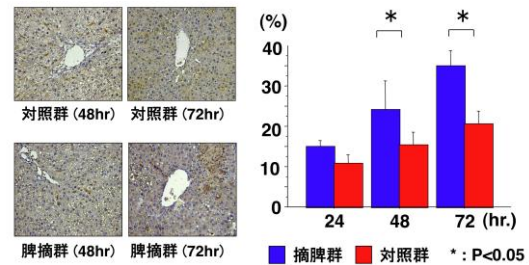
Follistatin投与の効果：Follistatin投与群では、3時間、6時間後にALT/AST値の有意な低下を認めIL-6およびActivin βAの発現低下を認めた(P<0.05)。組織学的にもnecrotic area indexでの評価にて有意に改善しており生存率も良好であった(P<0.05)。したがってFollistatinは肝虚血再灌流傷害に対しても腎臓や心臓における傷害と同様に保護効果を有することが明らか論文発表した(Dig Dis Sci, in press : 論文No. 2)。

## 4) ラット大量肝切除モデルにおける脾摘の

効果：肝切除術後生存期間は脾摘群が有意に延長していた(P<0.05)。肝体重比、肝再生率ともに脾摘群が有意に高値であった。ALT/AST値、T-Bil値は脾摘群で術後48時間に有意な改善が認められた(P<0.05)。細胞保護作用を示すHO-1発現は脾摘群において術後48, 72時間

で有意に高値であった。したがって脾摘は過小グラフトにおける肝障害軽減作用と共に肝再生を促す可能性が考えられた(Hepatol Res, 2009 : 論文No. 9)。

### HO-1陽性細胞数

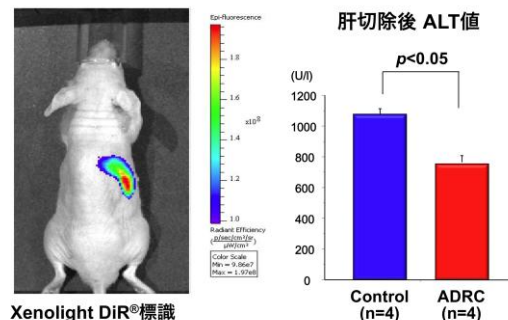


術後48、72時間において脾摘群でHO-1陽性細胞が増加

5) RegTを中心とした脂肪肝の病態解明：まず、当科における生体肝移植症例にてRegTを経時的に測定した。末梢血中のRegT比率は移植直後には全例で低下し、その後は合併症を認めた症例では術後7日目で上昇したが、合併症を認めた症例では上昇しなかった。したがって、末梢血中RegT比率は肝移植後急性期の合併症など手術侵襲を反映する可能性が示された。今後、脂肪肝に肝切除を加えた際の肝障害・障害肝の肝再生におけるRegTの役割に関する検討を行う予定である。

6) 脂肪組織幹細胞を用いた肝再生促進効果：肝切除術 24 時間後の再生肝に DiR で標識した ADRC は特異的に homing した。また、同時期の肝機能は有意に改善した。今後は、脂肪肝モデルにて同様の評価を行い、その有用性を検討する予定である。

### 肝切除後ADRC経静脈的投与



ADRCは再生肝に強く集積し肝機能を改善した。

(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 42 件)

- Mori H, Shimada M. (13名中2番目) The Impact of Pegylated-Interferon alpha-2b on Partial and Massive Hepatectomy Model in Rats. Hepatogastroenterology. 2011 (in press). 査読あり。
- Kanamoto M, Shimada M. (7名中2番目)

- Impact of a New Refrigerator for the Preservation of Whole Blood. *J Surg Res* 2011 (in press). 査読あり.
3. Arakawa Y, Shimada M. (6名中2番目) Effects of Pegylated Interferon  $\alpha$ 2b on Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *J Surg Res* 2011 (in press). 査読あり.
  4. Kanamoto M, Shimada M. (8名中2番目) Beneficial Effects of Follistatin in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injuries in Rats. *Dig Dis Sci* 56(4):1075-81, 2011. 査読あり.
  5. Utsunomiya T, Shimada M. (10名中2番目) Human adipose-derived stem cells: potential clinical applications in surgery. *Surg Today* 41:18-23, 2011. 査読あり.
  6. Nishi M, Shimada M. (9名中2番目) Role of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase expression in immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatol Res* 41:64-70, 2011. 査読あり.
  7. Shimada M. (7名中1番目) CD133 expression is a potential prognostic indicator in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 45:896-902, 2010. 査読あり.
  8. Utsunomiya T, Shimada M. (6名中2番目) Molecular signatures of noncancerous liver tissue can predict the risk for late recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 45:146-52, 2010. 査読あり.
  9. Sugimoto K, Shimada M. (10名中9番目) Notch2 signaling is required for potent antitumor immunity in vivo. *J Immunol* 184:4673-8, 2010. 査読あり.
  10. Wang EL, Shimada M. (9名中8番目) High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 102:908-15, 2010
  11. Imura S, Shimada M. (11名中2番目) Impact of splenectomy in patients with liver cirrhosis: Results from 18 patients in a single center experience. *Hepatol Res* 40:894-900, 2010. 査読あり.
  12. Yamanaka-Okumura H, Shimada M. (9名中8番目) Effect of long-term late-evening snack on health-related quality of life in cirrhotic patients. *Hepatol Res* 40:470-6, 2010. 査読あり.
  13. Uchiyama H, Shimada M. (9名中2番目) Living donor liver transplantation using a left hepatic graft from a donor with a history of gastric cancer operation. *Transpl Int* 23(2):234-5, 2010. 査読あり.
  14. Ikemoto T, Shimada M. (11名中9番目) New stepwise cooling system for short-term porcine islet preservation. *Pancreas* 39:960-3, 2010. 査読あり.
  15. Tanaka S, Shimada M. (11名中1番目) Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery* 147: 405-14, 2010. 査読あり.
  16. Alam MS, Shimada M. (7名中7番目) Notch signaling drives IL-22 secretion in CD4+ T cells by stimulating the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(13):5943-8, 2010. 査読あり.
  17. 島田光生, et al. (9名中2番目) 性差による肝胆膵疾患の臨床、病態、治療効果の Discrepancy I. 性差と各種肝疾患 7) 肝移植と性差 肝胆膵 60:793-799, 2010. 査読なし.
  18. 島田光生, et al. (9名中2番目) 肝移植の画像診断 -生体ドナーの安全とレシピエントの予後向上をめざして- 肝移植後の血栓、血管狭窄の診断と治療 肝胆膵画 2(1): 69-78, 2010. 査読なし.
  19. 島田光生, et al. (5名中2番目) 肝疾患に対する脾摘・PSEの功罪 肝切除と脾臓 過小グラフト (Small-for-size-graft) に対する治療戦略 門脈循環制御における脾摘の有用性 肝胆膵;56:409-19, 2010. 査読なし.
  20. 島田光生, et al. (9名中2番目) 高度進行肝癌に対する外科的アプローチミラノ基準外症例に対する肝移植 肝胆膵 59:785-94, 2009. 査読なし.
  21. Arakawa Y, Shimada M. (8名中2番目) Beneficial effects of splenectomy on massive hepatectomy model in rats. *Hepatol Res* 39(4):391-7, 2009. 査読あり.
  22. Hanaoka J, Shimada M. (7名中2番目) A simple formula to calculate the liver drainage volume of the accessory right hepatic vein using its diameter alone. *Surgery* 146(2):264-8, 2009. 査読あり.
  23. Uchiyama H, Shimada M. (9名中8番目) Dual hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation using a left hepatic graft with 2 hepatic arterial stumps. *Surgery* 147:878-86, 2009. 査読あり.
  24. Kanamoto M, Shimada M. (9名中2番目) Real time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16(4):463-7, 2009. 査読あり.
  25. Morine Y, Shimada M. (11名中2番目) Optimal administration of tacrolimus in

- reduced-size liver. *Dig Dis Sci* 54(8): 1789-93, 2009. 査読あり.
26. Kanemura H, Shimada M. (6名中6番目) Geranylgeranylacetone prevents acute liver damage after massive hepatectomy in rats through suppression of a CXC chemokine GRO1 and induction of heat shock proteins. *J Gastrointest Surg* 13(1):66-73, 2009. 査読あり.
27. Ikegami T, Shimada M. (8名中2番目) The changes of the medial right lobe, transplanted with left lobe liver graft from living donors. *Transplantation* 87(5):698-703, 2009. 査読あり.
28. Ikegami T, Shimada M. (8名中2番目) Argon gas embolism in the application of laparoscopic microwave coagulation therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16(3):394-8, 2009. 査読あり.
29. Nii A, Shimada M. (9名中2番目) Significance of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase mRNA expressions in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 39(3):274-81, 2009. 査読あり.
30. Tanaka S, Shimada M. (10名中1番目) Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular-invasion- negative hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 208:368-74, 2009. 査読あり.
31. Takeda E. Hypocaloric high-protein diet improves fatty liver and hypertriglyceridemia in sucrose-fed obese rats via two pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297(1): E76-84, 2009. 査読あり.
32. Imura S, Shimada M. (9名中9番目) Spontaneous retroperitoneal massive hematoma after living-donor liver transplantation: an unpredictable but critical complication. *Hepatogastroenterology* 55(86-87): 1778-80, 2008. 査読あり.
33. Ikegami T, Shimada M. (8名中2番目) Beneficial use of the round ligament as a patch graft for vena cava reconstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15(6):581-4, 2008. 査読あり.
34. Ikegami T, Shimada M. (7名中2番目) Current concept of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Surg Today* 38(11):971-82, 2008. 査読あり.
35. Imura S, Shimada M. (6名中2番目) A new technique to acquire additional liver volume for left lobe graft in living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 55(85):1206-10, 2008. 査読あり.
36. Ikegami T, Shimada M. (8名中2番目) The timing of liver transplantation after primary hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a special reference to recurrence pattern and Milan criteria. *Transplantation* 86(5):641-6, 2008. 査読あり.
37. Ikegami T, Shimada M. (3名中2番目) Recent role of splenectomy in chronic hepatic disorders. *Hepatol Res* 38(12):1159-71, 2008. 査読あり.
38. Ikegami T, Shimada M. (5名中5番目) Biliary reconstruction in right lobe living donor liver transplantation. *Hepatol Res* 38:1058-9, 2008. 査読あり.
39. Ogasawara T, Shimada M. (7名中7番目) Influence of Dai-kenchu-to (DKT) on human portal blood flow. *Hepatogastroenterology* 55(82-83):574-7, 2008. 査読あり.
40. Ogasawara T, Shimada M. (5名中5番目) Beneficial effects of Kampo medicine Inchin-ko-to on liver function and regeneration after hepatectomy in rats. *Hepatol Res* 38:818-24, 2008. 査読あり.
41. Imura S, Shimada M. (5名中2番目) Strategies for improving the outcomes of small-for-size grafts in adult-to-adult living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15(2):102-10, 2008. 査読あり.
42. Tokunaga T, Shimada M. (7名中7番目) Beneficial effects of fluvastatin on liver microcirculation and regeneration after massive hepatectomy in rats. *Dig Dis Sci* 53(11):2989-94, 2008. 査読あり. [学会発表] (計13件)
1. Shimada M. ABO-incompatible living donor liver transplantation for HCV-positive recipients. 20<sup>th</sup> World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. Cairo, 21 October 2010..
2. Utsunomiya T, Shimada M, et al. (9名中2番目) Timing of salvage transplantation after primary hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a special reference to recurrence pattern and Up-to-7 criteria. The 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society. Gifu, 27 August 2010.

3. Shimada M. Small for size syndrome in liver transplantation. 9<sup>th</sup> World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA2010). Buenos Aires, 20 April, 2010
4. Shimada M. (6名中1番目) Advances in the Liver Cancer Surgery. 20<sup>th</sup> Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2010) China, 26 March, 2010
5. Imura S, Shimada M, et al. (13名中2番目) Impact of left lobe graft on adult-to-adult living donor liver transplantation. 19th World Congress of the International Association of Surgeon's Gastroenterologists and Oncologists. Beijing, 26 September 2009
6. Shimada M. Pathogenesis-oriented strategy for small-for-size graft in living donor adult liver transplantation. 19th World Congress of the International Association of Surgeon's Gastroenterologists and Oncologists. Beijing, 24 September 2009
7. Shimada M. (9名中1番目) Congestion of remnant liver after procurement of an extended left lobe graft in live donor. 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Paris, 31 August 2009.
8. Imura S, Shimada M, et al. (11名中2番目) Impact of left lobe graft on adult-to-adult living donor liver transplantation. 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Paris, 31 August 2009.
9. Kanamoto M, Shimada M, et al. (13名中2番目) The usefulness of a new refrigerator for preservation of whole blood. 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Paris, 31 August 2009.
10. Kawata Y, Shimada M, et al. (11名中2番目) Effect of Kampo medicine 'Dai-kenchu-to' on portal blood flow in living donor liver transplant recipients. 14<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Paris, 26 August 2009.
11. Uchiyama H, Shimada M, et al. (10名中2番目) Our strategies for breaking the barrier of blood type incompatibility in living donor liver transplantation. 18th World Congress of the IASGO. Istanbul, 11 October 2008.
12. Shimada M. (8名中1番目) Serial change

of nutritional and metabolic status in Living donor liver transplant recipients. International liver transplantation society. Paris, 9 July 2008.

13. Hanaoka J, Shimada M, et al. (5名中2番目) Effect of mhn-02 on ischemia-reperfusion injury in rat liver. Digestive Disease Week. San Diego, 20 May 2008.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

島田光生 (SHIMADA MITSUO)  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
 研究部・教授  
 研究者番号：10216070

### (2) 研究分担者

安友 康二 (YASUTOMO KOJI)  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
 研究部・教授  
 研究者番号：30333511  
 田中 真二 (TANAKA SHINJI)  
 東京医科歯科大学・情報処理センター・科  
 学技術振興特別特認准教授  
 研究者番号：30253420  
 中村 隆範 (NAKAMURA TAKANORI)  
 香川大学・医学部・教授  
 研究者番号：70183887  
 居村 暁 (IMURA SATORU)  
 徳島大学・病院・助教  
 研究者番号：90380021  
 森根 裕二 (MORINE YUJI)  
 徳島大学・病院・助教  
 研究者番号：60398021  
 武田 英二 (TAKEDA EIJI)  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
 研究部・教授  
 研究者番号：00144973  
 宇都宮 徹 (UTSUNOMIYA TORU)  
 徳島大学・病院・講師  
 研究者番号：30304801  
 池本 哲也 (IKEMOTO TETSUYA)  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
 研究部・助教  
 研究者番号：20398019