

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年4月8日現在

機関番号：34521

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010年度 ～ 2012年度

課題番号：22500489

研究課題名（和文） 新しい心血管年齢指標—耐久性運動負荷の効果判定への応用—

研究課題名（英文） A New Cardiovascular age Index - Application of wave intensity to the evaluation of effects of exercise training

研究代表者

田中 みどり (Tanaka Midori) 姫路獨協大学・医療保健学部・講師

研究者番号：50441332

研究成果の概要（和文）：運動療法の効果を，頸動脈エコーで測定する心血管年齢指数 α が正常例での年齢に対する α の回帰直線に近づくことで判定できるかを検証した．正常例において α と年齢の関係を検討したところ， α と年齢とは有意な相関が見られた．次に健康な成人を対象として α 値による運動効果を評価すると，中等強度の運動で，週 2～3 回，8 週間の運動により α は有意に減少した．

また運動効果の得られるメカニズム明らかにする目的で，ラットを使って運動療法効果のメカニズムの解明を試みた．水溶性カルパイン阻害剤である SNJ-1945 前投与群とトレッドミル運動群は心虚血再還流障害を減弱させる心筋保護作用を有する結果を示した．

研究成果の概要（英文）：Increased attention has been paid to the effects of aerobic exercise for physical therapy of patients with cardiovascular disease or deteriorations of cardiovascular function by aging. We defined a cardiovascular age index α as $\alpha = 470/WD_1$, where WD_1 is the maximum value of wave intensity which is obtained noninvasively with ultrasonic diagnosis equipment. We considered that the effects of exercise can be evaluated by observing the way how the measured α for a patient approaches the regression line of α on age obtained from the normal subject group. To assess the feasibility of the noninvasive method, we measured α in 112 healthy subjects, and obtained the regression line of α on age. α significantly correlated with age .

Then we assessed effects of aerobic exercise by measuring the changes in α in 25 healthy subjects. The subjects performed %50Peak VO_2 exercise for 30min / day, 2～3 times / week for 8 weeks. After the exercise, α decreased statistically significantly.

We also tried to clarify the mechanism of the effects of exercise performing animal experiments. We compared the effects of preconditioning by exercise and a calpain inhibitor, SNJ-1945, on mild ischemia-reperfusion injury (mI-R) in rats. The degree of injury was evaluated by the End-Systolic Pressure-Volume Relation (ESPVR) and Pressure Volume Area (PVA) of the left ventricle. The ESPVR and the PVA decreased by mI-R in rats without preconditioning. However, in rats with the preconditioning, the ESPVR and PVA did not change significantly by mI-R. Therefore, we consider that the preconditioning by exercise had an effect similar to the calpain inhibitor, i.e. attenuation of degradation of Ca^{2+} handling proteins.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：理学療法学

1. 研究開始当初の背景

これまで我々は心機能及び血管機能評価と運動についての研究を行ってきており、一定の成果を得ている。近年心臓リハビリテーションは発展がめざましいが、対象者に高齢者が増えており、心臓のみでなく、心臓と干渉して働き病態に強く影響する動脈系を合わせて評価することが運動処方、リスク管理に重要である。加齢に伴う動脈の変化の程度を表す指標としては、脈波速度、動脈ステップネス、augmentation index 等が用いられているが、これらは動脈の変化のみを評価するものであり、心臓の機能の変化を含めて評価するものではない。心臓の血液駆出の様式は加齢に伴い変化する（最大血流速度の低下、最大血流加速度の低下）が、これらを的確に評価する指標は、未だ見あたらない現状である。

菅原らは動脈系と干渉しながら動作している心臓の機能と動脈系の状態を総合的に評価する指標として、wave intensity(WI)を用いることを提案し、WIを非侵襲的に測定できる超音波システムを開発し、その臨床応用を進めてきた。このWIから導かれる指標は、心臓の血液駆出の様式と動脈ステップネスの両方に依存する。したがって、**この指標を心臓と血管の加齢による変化を総合的に評価する新しい指標として用いることができる。**

動脈直径(D)を用いた wave intensity(WD)は、 $WD = [(dD/dt)/D] (dU/dt)$ と定義される。

ここで、Uは血流速度である。(dD/dt)/Dは動脈の硬さに依存し、dU/dtは心臓の駆出様式に依存する。WDは駆出初期に正の鋭いピークを形成、そこで最大値(WD₁)を取る(Fig. 1)。

さらに、WD₁の逆数(α)を用いると、年齢に対する回帰も直線的となり、その関係式が容易に得られる。

Fig2に、αと年齢の関係を示す。αを、**心血管年齢指数**と呼ぶことにする。

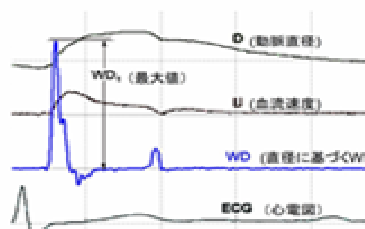


Fig1. 頸動脈での血行力学的波形

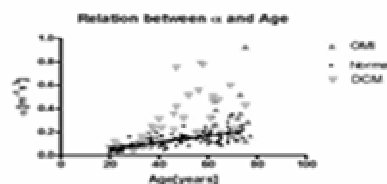


Fig2. αと年齢の関係

一方、加齢による心血管機能の変化やさらに病態による心機能低下が加わった患者に対する理学療法治療として、耐久性運動の有効性が注目されている。fig.2に示す結果から、高齢者や心筋梗塞後患者に対する運動療法（心臓リハビリ等）効果は、**心血管年齢指数αが正常例での年齢に対するαの回帰直線に近づくことで判定できると考えた。**

次に、ラットにトレッドミルを使ってトレーニングを施し運動療法効果のメカニズムの解明をするという着想に至った。最近、ラットにおけるトレッドミルによるトレーニングは、中性プロテアーゼ（カルパイン）阻害剤と同等の心筋保護効果をもたらすと報告されているが、そのメカニズムの詳細は明らかではない。

2. 研究の目的

本研究は、加齢による動脈の硬さの変化と心機能の干渉した状態を反映する α の心血管年齢指標としての妥当性を検証し、そして、運動の効果をも α で評価することの意義を検証する。さらにラットでの実験によって、運動効果のメカニズムを探る上で、中性プロテアーゼ（カルパイン）阻害剤の効果と比較検証することを目的とする。

3. 研究の方法

1) - ① 幅広い年齢層の正常例のデータを収集して、心血管年齢指数 α の妥当性を検討した。心臓疾患の診断のない健康人112名(男性86名, 女性26名, 平均年齢 \pm 標準偏差: 24.8 \pm 9.6歳; 年齢範囲: 21-70歳)からインフォームドコンセントを得た後、WIDataを得た。計測は室温摂氏25度の部屋のベッド上で10分の安静後、左頸動脈にプローブを当て、カラードプラ画像にて20秒間、血管の直径変化と血圧、血流速度を計測し、呼吸の影響を除去して行う。 $\alpha = 1/WI_1$ の計算式より心血管年齢指数 α を算出した。統計処理にて年齢と α の相関を検討した。

1) - ② α を測定した被験者より健康な若年男女27名(男性20名, 女性7名, 20.6 \pm 0.75歳)で、運動負荷を実施し、運動の効果をも α , WI指標を用いて評価を行った。今回のトレーニングプロトコルについては、トレッドミル運動負荷試験を行い、最高酸素摂取量の70%に設定し(%70peak $\dot{V}O_2$)、この時の心拍数(HR)を2週間継続して(1日目10分間, 2日目20分間, 3日目30分間, 2日休息, 5日間30分間/日運動-2日間休息-4日間30分/日運動), 1日1回, トレッドミル運動をおこなった。

1) - ③ 臨床上実用的に実践する運動として、最高酸素摂取量の約50%時の心拍数で、1日1回, 30分, 週2~3回エルゴメータ運動を8週間実施し、開始時と同様にデータを取得した。対象者は心疾患のない健康な若年男女25名(男性18名, 女性7名, 20.8 \pm 1.0歳)とした。

2) - ①ラットの生体位心において、左前下行枝を短時間(30分)マイルドに閉塞して虚血状態にした後、開放して再灌流を行った(虚血-再灌流:mI-R)。このようにして作製した急性心不全モデルの左心室圧-容積ループの計測を時間経過に従って行った。リアルタイムで得られた左心室圧-容積データから収縮期末圧-容積関係(ESPVR)や圧-容積面積(PVA:一心拍当たりの心筋酸素消費量に相当する)を求めて心機能の評価した。

次にトレーニングやカルパイン阻害剤投与による心機能回復及び心筋保護効果を調べた。ラットを無作為に運動施行群, カルパイン阻害剤投与群, 無処置群の3群にわけた。

運動施行群ラットに最高酸素摂取量の70%に相当する強度(30m/min)で初日は10分間, 2日目より10分間/日増し, 5日目に50分間, 2日休息し, その後3日間は60分間トレッドミル運動を施行した。カルパイン阻害剤投与群には虚血前に新規の水溶性のカルパイン阻害剤SNJ-1945を100-150 mg/kg腹腔内投与した。3群の各ラットを開胸後、左前下行枝を短時間閉塞後開放し虚血-再灌流モデルを作製した。左心室圧-容積ループを計測しながら後負荷をかけてESPVRやPVAを求めて心機能の評価した。3群を比較し、トレーニングおよび薬剤による心血管機能の変化、心筋梗塞後の心機能の回復、心筋保護効果を検討した。

2) - ② 実験終了後、心臓を摘出し左心室を3ブロックに分けて凍結保存しておいた。適宜サンプルをつくり、ウエスタンブロットやRT-PCRを行い細胞骨格タンパク(カルパインの基質であるフォドリン240)やカルシウムハンドリングタンパク(SERCA2aなど)量の変化や遺伝子発現量の変化を調べた。

4. 研究成果

1) - ①心血管年齢係数 α と年齢の関係を下図1に示した。 α と年齢のgoodness-of fit値は $r^2=0.44$, $p < 0.0001$ で相関を示した。

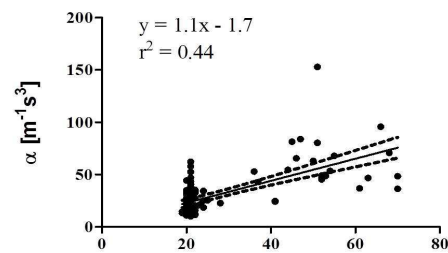


Fig.3 心血管年齢指数(α)と年齢の関係

1) - ②若年男女27名(男性20名, 女性7名, 20.6 \pm 0.75歳)において、%70peak $\dot{V}O_2$ 時のHR強度で2週間運動した結果、 α は変化しなかった(21.9 \pm 8.8 $m^{-1}s^3$ 24.1 \pm 12.8 $m^{-1}s^3$) (Fig. 3)。

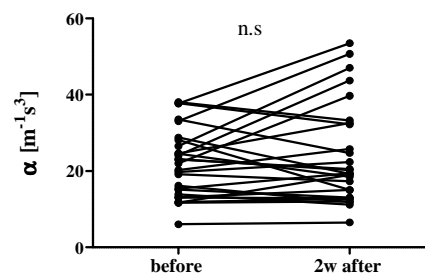


Fig.4 2週間の運動前後での心血管年齢指数(α)

さらに、WI分析によると、心収縮能を反映する W_1 は14553 \pm 5070mmHg $m s^3$ から13180

± 5429 mmHg ms³ (p < 0.05), HR は 71.0 ± 11.4bpm から 65.4 ± 9.7 bpm (p < 0.01), 頸動脈 flow volume は 8.63 ± 2.05ml から 9.01 ± 1.5ml (p = 0.49) と, 安静時における心収縮性の減少と心拍出量の増加傾向が示めされた. さらに血管の硬さ指標 β は 7.15 ± 1.54 から 6.51 ± 1.03 (p < 0.05) と 6%減少した. その要因となる直径変化率は 0.09 + 0.03mm から 0.1 + 0.02mm (p < 0.05) と 10%増加, 最大血流速度(peakU)は 0.86 + 0.16ms, 0.87 + 0.16ms と変化はなかった.

1) - ③健康な若年男女 25 名(男性 18 名, 女性 6 名, 20.8 ± 1.0 歳)において, %50peak₂ 時の HR 強度で 8 週間運動した結果, α は有意に低下した (25.2 ± 10.9 m⁻¹s³ から 19.4 ± 7.5 m⁻¹s³) (Fig. 4)

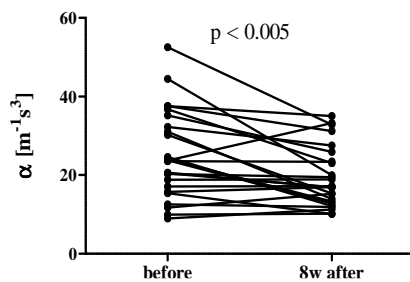


Fig. 5 2か月間の運動前後での心血管年齢指数 (α)

WI 分析では, W₁ においては 有意な変化は なく (13603 ± 6364 mmHg ms³ 15137 ± 6151 mmHg ms³, p = 0.11), 頸動脈 flow volume も 9.73 ± 2.80ml から 9.69 ± 2.59ml と変化はなく, 心収縮性に変化はなかった. 血管の硬さ指標 β においては, 7.11 ± 1.19 から 6.46 ± 0.98 (p < 0.05) 9%減少した. β 減少の要因となる直径変化率は 0.09 + 0.02mm から 0.1 + 0.02mm と 11%増加, peakU は 0.83 + 0.14ms から 0.89 + 0.15ms と 7%増加した.

今回心血管年齢係数 α を有意に低下させたのは, 2w 毎日行った (中 2 日休息) %70peakV_{O₂} 強度の運動ではなく, それより強度が小さい%50peakV_{O₂}, 頻度が週 2~3 回と少ないが, 8 週間継続して行った運動の方であった. これは, α は心臓と動脈を合わせて考えた指標であり,

$$\alpha = 1/WD = 1/\{(\text{Peak } dU/dt) [\text{Peak } (dD/dt) / D]\}$$
で定義される. ここで, U は血流, D は血管の直径, t は時間である. 2w のプロトコールによる実験では, 血管の硬さ指標 β (β = (lgPs - lgPd) / [(Ds - Dd) / Dd]). ここで, Ps, Pd は収縮期, 拡張期血圧. Ds, Dd は収縮期, 拡張期血管直径) の 6%の低下は血管の直径変化の増大が要因として大きいものの, peakU は変化なく, α としては変化しなかった. こ

れに対して, 8w のプロトコール実験では, 血管の直径変化は 11%増大し β は 9%低下, peakU は増大, その結果 α 値は低下したと考えられる. α は年齢に依存する指標であり, 年齢とともに増加する血管の硬さ指標が今回の結果に大きく影響している指標と考えられる.

2) ラットの mI-R による心筋障害時, time control, SNJ 前投与 + mI-R, 事前 Running + mI-R, SNJ 投与群の各データを table1. -table3. に表記した. table1. に心筋の総重量および左心室重量, table2. に体重補正した 1 回拍出量 (SV) と心拍数 (HR) を示した. Run + mI-R 群は総重量, 左心室重量, SV, HR とも有意に値が大きいが, 心機能を示す ESPVR や PVA_{mLVV} には pre 段階では有意差は無かった (table1. 2).

table1. Comparison of cardiac weights among Time control, mI-R, SNJ + mI-R, Run + mI-R and SNJ group

	Time control (n=5)	mI-R (n=6)	SNJ + mI-R (n=15)	Run + mI-R (n=7)	SNJ (n=5)
BW (g)	436 ± 30.5	319 ± 47.2	353 ± 60.1	228 ± 17.9*	388 ± 68.7
LWV (g)	0.729 ± 0.062	0.666 ± 0.078	0.676 ± 0.064	0.530 ± 0.050*	0.771 ± 0.174

BW: body weight; LWV: left ventricle weight; mI-R: mild ischemic-reperfusion; Run: running exercise

* p < 0.05 vs. Time control. #p < 0.05 vs. mI-R.

table2. Hemodynamics in Time control, mI-R, SNJ + mI-R, Run + mI-R and SNJ group

	Time control (n=5)		mI-R (n=6)		SNJ + mI-R (n=15)		Run + mI-R (n=7)		SNJ (n=5)	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
SV (ml g ⁻¹)	0.13 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.14 ± 0.04	0.14 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.21 ± 0.05*	0.19 ± 0.06	0.14 ± 0.04	0.14 ± 0.04
HR (beats min ⁻¹)	330 ± 21	316 ± 31	354 ± 29	342 ± 29	369 ± 33	336 ± 38	396 ± 27*	382 ± 36*	360 ± 30	348 ± 39

Pre: baseline data; Post: 120min after baseline data; mI-R: mild ischemic-reperfusion; Run: running exercise. * p < 0.05 vs. Time control. #p < 0.05 vs. mI-R.

ESPVR, PVA_{mLVV} ともに mI-R 群では, 虚血一 再還流後有意な低下が観られ, 心機能の低下を示した. これに対して, SNJ の前投与, 事前のトレッドミルトレーニングを行った SNJ + mI-R, Run + mI-R 群では, 有意な低下を示さず, さらに mI-R 群に比し, 有意に増加している結果となった (table3).

table3. Variables of left ventricular mechanics in Time control, mI-R, SNJ + mI-R, Run + mI-R and SNJ group

	Time control (n=5)		mI-R (n=6)		SNJ + mI-R (n=15)		Run + mI-R (n=7)		SNJ (n=5)	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
ESPVR										
A (mmHg)	151 ± 26	126 ± 24	153 ± 23	101 ± 24 [†]	144 ± 26	135 ± 34	168 ± 13	155 ± 19 [†]	130 ± 4	131 ± 11
B (ml ³)	36.4 ± 14.5	53.2 ± 17.7	21.9 ± 8.5	28.4 ± 16.8 [†]	22.7 ± 13.5	24.5 ± 13.3 [†]	10.6 ± 1.6 [†]	13.4 ± 3.8 [†]	21.9 ± 6.8	26.3 ± 6.9 [†]
V0 (ml g ⁻¹)	0.06 ± 0.01		0.04 ± 0.04		0.07 ± 0.04		0.04 ± 0.05		0.08 ± 0.04	
mLVV (ml g ⁻¹)	0.14 ± 0.01		0.14 ± 0.04		0.17 ± 0.04		0.15 ± 0.05		0.18 ± 0.04	
ESPmLVV (mmHg)	123 ± 9.6	116 ± 12.6	120 ± 11.6	86 ± 13.7 [†]	116 ± 16.4	112 ± 20.9 [†]	115 ± 14.5	117 ± 15.5 [†]	113 ± 14.6	117 ± 8.6 [†]
PVA mLVV (mmHg ml beat ⁻¹ g ⁻¹)	7.81 ± 2.50	7.46 ± 0.87	8.48 ± 1.47	5.06 ± 1.06 [†]	7.88 ± 1.88	7.43 ± 1.61 [†]	7.73 ± 1.16	8.06 ± 1.40 [†]	7.73 ± 1.45	7.56 ± 0.47 [†]

Pre: baseline data; Post: 120 min after baseline data; End-systolic pressure-volume relation (ESPVR) curve was obtained by formula $LVP = A [1 - \exp(-B (LVV - V_0))]$, where A and B are fitted parameters and V₀ is Left Ventricular Volume (LVV) intercept. mLVV: midrange LVV. ESPmLVV: end-systolic pressure at mLVV. Systolic pressure-volume area (PVA) was obtained by the formula $PVA = A (LVV - V_0) - A [1 - \exp(-B (LVV - V_0))] / B$. PVA mLVV: PVA at mLVV. Values are mean ± SD. [†] p < 0.05 vs. Time control. [‡] p < 0.05 vs. mI-R. [§] p < 0.05 vs. Pre.

ウェスタンブロット法で高分子量の細胞骨格タンパクである α -フodリン(240 - kD)の分解(150 - kD と 145 - kD)を見ると, mI-R 群では, 有意に分解が促進されていたが, SNJ + mI-R 群, Run+mI-R 群では, 有意な分解の促進は認められなかった(fig. 6).

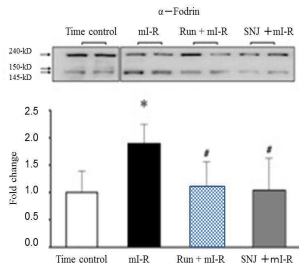


Fig. 6 α フodリンの分解.

膜電位依存性の L 型 Ca Channel (LTCC) や, 筋小胞体 Ca ポンプ (SERCA 2a) のタンパク量も mI-R 群では有意に減少するが, Run+mI-R 群では, 有意な減少は観られなかった(fig. 7. 8).

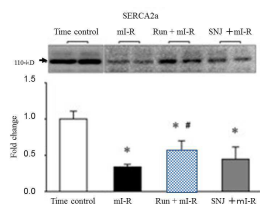


Fig. 7 Time control 及び mI-R 後の SERCA2a タンパク量

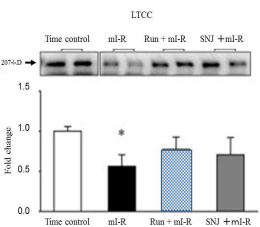


Fig.8 time control 及び mI-R 後の LTCC タンパク量.

トレッドミル運動 (約%70maxVO₂, 30 分/日) は, SNJ の前投与と同様に mI-R 障害から心筋を保護する役割を持つことが示唆された. そのメカニズムとしては, α -フodリン 240kD, LTCC, SERCA 2a のタンパク質分解を予防することが分かった.

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 3 件)

1. Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Yasuo Ogasawara, Tadafumi Izumi, Kiyomi Niki, Fumihiko Kajiya. Intermittent, moderate-intensity aerobic exercise for only eight weeks reduces

arterial stiffness: evaluation by measurement of stiffness parameter and pressure-strain elastic modulus by use of ultrasonic echo tracking. Journal of Medical Ultrasonics 40:119-124

2. 菅原基晃, 仁木清美, 田中みどり. 心機能に関連した動脈の硬さ. 成人病と生活習慣病 42 巻 7 号. p795-p803

3. D. Takeshita, M. Tanaka, S. Mitsuyama, Y. Yoshikawa, G.-X. Zang, K. Obata, H. Ito, S. Taniguchi & Miyako Takaki. A new calpain inhibitor protects left ventricular dysfunction induced by mild ischemia-reperfusion in in situ rat hearts. The Journal of Physiological Sciences. March 2013, Volume 63, Issue 2, pp 113- 123.

[学会発表] (計 14 件)

1. Midori Tanaka, Motoaki Sugawara, Kiyomi niki, Takashi Okada, Akimitsu Harada.

Changes in Pulse Wave Velocity during Cold Pressor Test: Analysis Using Wave Intensity. 第 49 回日本生体医工学会大会.

2. 田中みどり, 菅原基晃, 仁木清美, 岡田孝, 原田烈光. 高血圧発症の予測指標としての wave intensity. 第 83 回日本超音波医学会.

3. 田中みどり, 菅原基晃, 仁木清美, 岡田孝, 原田烈光. 圧力-ひずみ弾性係数およびステイフネスパラメータのヒト動脈における血圧依存性. 第 83 回日本超音波医学会

4. M. Sugawara, M. Tanaka, K. Niki. Dependence of Pulse Wave Velocity on Blood Pressure: Analysis using Wave Intensity and Cold Pressor Response. 6thWorld Congress of Biomechanics, 1-6 August 2010.

5. 泉唯史, 田中みどり, 菅原基晃, 住ノ江功夫. 漸増運動負荷における左室拡張応答の評価の試み 第 45 回日本理学療法学会

6. 田中みどり, 菅原基晃, 仁木清美, 岡田孝, 原田烈光. 動脈の弾性係数 Ep および β の血圧依存性: 寒冷昇圧試験を用いた解析. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会

7. 田中みどり, 菅原基晃, 仁木清美, 岡田孝, 原田烈光. 高血圧群と正常群の血流自己調節能の違い-ウェーブ・インテンシティーによる解析. 第 84 回日本超音波医学会.

8. M. Tanaka, M. Sugawara, K. Niki, H. Kodera, T. Izumi. Effects of Moderate Short-Term Intermittent Aerobic Exercise on Arterial Stiffness - Evaluation by Stiffness Parameter and Pressure-Strain Elastic Modulus. 5th European IFMBE Conference

9. 田中みどり, 菅原基晃, 住之江功夫,

泉唯史, 仁木清美, 小笠原康夫, 梶谷文彦. 耐久性運動の血管弾性に対する効果—ステイフネス・パラメータ (β) と圧力—ひずみ弾性係数 (E_p). 第76回日本循環器学会総会・学術集会

10. 田中みどり, 菅原基晃, 泉唯史, 仁木清美, 小笠原康夫, 梶谷文彦. Force-Frequency Relation の非侵襲的測定法の開発—頸動脈エコーによる wave intensity 測定と運動負荷を用いて—. 第77回日本循環器学会学術集会

11. 田中みどり, 菅原基晃, 住之江功夫, 泉唯史, 仁木清美, 小笠原康夫, 梶谷文彦. 左室 Force-Frequency Relation の非侵襲的測定法の開発. 第85回日本超音波医学会.

12. 田中みどり, 菅原基晃, 住之江功夫, 泉唯史, 仁木清美, 平松修, 小笠原康夫, 梶谷文彦

耐久性運動の血管弾性に対する効果—ステイフネス・パラメータ (β) と圧力—ひずみ弾性係数 (E_p)

第226回日本循環器学会関東甲信越地方会.

13. 田中みどり, 菅原基晃, 住之江功夫, 泉唯史, 仁木清美, 小笠原康夫, 梶谷文彦. 力 - 収縮頻度関係の非侵襲的測定法の開発. 第225回日本循環器学会関東甲信越地方会

14. 田中みどり, 菅原基晃, 住之江功夫, 泉唯史, 仁木清美, 小笠原康夫, 梶谷文彦. Force-Frequency Relation の非侵襲的測定法の開発—頸動脈エコーによる wave intensity 測定と運動負荷を用いて—. 第77回日本循環器学会学術集会

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 みどり (Tanaka Midori)
姫路獨協大学・医療保健学部・講師
研究者番号：50441332

(2) 研究分担者

菅原 基晃 (Sugawara Motoaki)
姫路獨協大学・医療保健学部・名誉教授
研究者番号：60010914

(3) 研究分担者

泉 唯史 (Izumi Tadafumi)
姫路獨協大学・医療保健学部・教授
研究者番号：40278990

(4) 研究分担者

高木 都 (Takaki Miyako)
奈良県立医科大学・医学部・特任教授
研究者番号：00033358