

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591501

研究課題名(和文)ジペプチジルペプチダーゼ4活性からみた小児糖尿病の病態および治療に関する研究

研究課題名(英文)Serum dipeptidyl peptidase 4 activity in children with diabetes mellitus

研究代表者

鴨田 知博(Kamoda, Tomohiro)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：50224704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP4)は、インスリン作用を増強させるインクレチンを不活化する酵素で、DPP4阻害剤が2型糖尿病の治療に広く使用されている。2型糖尿病の主たる原因である肥満症では血清DPP4活性が高く、インスリン抵抗性を増悪させていることが知られている。今までその動態が不明であった小児1型糖尿病の血清DPP4活性は、正常コントロールに比較して有意に高く、インスリン抵抗性への関与が推測された。今後の1型糖尿病の新たな病態解明および治療開発の一助になると期待された。

研究成果の概要(英文)：It is poorly understood whether dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) activity is altered and how DPP4 contributes to glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). The aim of this study was to measure serum DPP4 activity and to assess its relationships to metabolic variables in T1DM children. Serum DPP4 activity was examined in T1DM and control children. Serum DPP4 activity was significantly higher in T1DM children than in controls. In the T1DM children, DPP4 activity was not correlated with HbA1c, blood glucose, or diabetes duration. A significant negative correlation was found between DPP4 activity and serum adiponectin levels in the T1DM group. In conclusion, serum DPP4 activity was increased in the T1DM children, whereas it was not associated with glycemic control. Given the negative correlation between serum DPP4 and adiponectin levels, further investigations are warranted to elucidate the role of DPP4 on insulin sensitivity in T1DM children.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：ジペプチジルペプチダーゼ4 1型糖尿病 小児肥満

1. 研究開始当初の学術的背景

(1) 1992年、遺伝子クローニングにより Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) と T細胞表面抗原である CD26 とが同一であることが示された (Tanaka et al. J Immunol 1992)。CD26 は分子量 110KD、766個のアミノ酸からなる 1 回膜貫通型蛋白であり、静止 T細胞ではほとんど発現していないが、活性化された CD4、CD8 細胞には非常に強く発現している。CD26 が強く発現している T細胞は IL-2 や IFN- γ などのサイトカインを分泌する Th1 型のリンパ球とされ、B細胞の免疫グロブリン産生も誘導する。関節リウマチやバセドウ病などの自己免疫疾患の末梢血 T細胞でその発現が増強し、CD26 の細胞外可溶性蛋白 (DPP4) が血中で増加している。一方、1 型糖尿病では Th1 優位の自己免疫機序により膵細胞が選択的に破壊されインスリン分泌能が低下する。膵島内には CD8 陽性の細胞障害性 T細胞、ついでマクロファージ、CD4 陽性 T細胞が浸潤して直接あるいは IFN- γ や TNF- α などの液性因子を介して細胞のアポトーシスを引き起こす。以上のことから、1 型糖尿病の発症早期の CD4、CD8 T細胞が活性化されている時期に CD26 の発現も増強しているものと推測され、血中 DPP4 の上昇が予想される。罹病 10 年以上経過した 1 型糖尿病成人での DPP4 活性に関する報告では、正常対照と同様 (Mannucci et al. 2010)、もしくは上昇 (Varga et al. 2011) と一定しない。最近、1 型糖尿病モデルの NOD マウスでの膵島移植実験において DPP-4 阻害薬が CD4 陽性 T細胞の遊走を阻止し、糖尿病の発症を抑制する効果があることが示された (Kim et al. Diabetes 2010)。

(2) DPP4 が脂肪前駆細胞よりも分化した成熟脂肪細胞から多く分泌され、脂肪細胞のサイズと DPP4 の分泌量との間に正の相関が見られることから、DPP4 は脂肪細胞から分泌される新規のアディポサイトカインの一つであることが証明された (Lamers et al. Diabetes 2011)。同時にヒトでは肥満症において血清可溶性 DPP4 濃度が正常体重者に比べて高く、メタボリックシンドロームの各指標と有意な正の相関があることが示された。また *in vitro* の実験では DPP4 の添加により、インスリンシグナルが抑制されることも明らかにされた。一方、2 型糖尿病における血清 DPP4 濃度については、低値であったという報告 (Meneilly et al. Diabet Med 2000) や健康者と差がなかったという報告 (VilSBoll et al. Diabetes 2011) があり、まだ一定の結果が得られていない。したがって、現在、2 型糖尿病の治療に DPP4 阻害剤が広く使用され、その有効性が報告されているが、これは GLP-1 を不活性化する DPP4 を阻害してインスリン活性を増強させることを目的に使用されており、2 型糖尿病で DPP4 が高値を示すことに対して DPP4 阻害剤が用いられている

わけではない。小児期を含めて 2 型糖尿病における血清 DPP4 の動態は不明であるが、肥満症からインスリン抵抗性が進展していく過程において DPP4 上昇が関与している可能性が高い。

本研究者は、肥満小児においてアディポサイトカインであるレジスチンやアディポネクチンおよびインクレチン (GLP-1、GIP) を測定し、ブドウ糖負荷試験で得られたインスリン分泌能との関連を検討してきた (岩淵敦ほか。日本人肥満小児における OGTT 後の活性型血中 GLP-1 の検討。第 114 回日本小児科学会、2011)。血清 DPP4 も、アディポサイトカインの一つであるという前提のもとにレジスチンやアディポネクチンとの関連を検討することでインスリン抵抗性の進展機序を明確にできる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 小児 1 型糖尿病における血清 DPP4 濃度と糖尿病発症機序との関連についての検討

研究期間内に明らかにする内容

1 型糖尿病児の血清 DPP4 濃度を測定し、正常対照と比較検討するとともに GAD 抗体価、残存インスリン分泌能 (血中 C ペプチド) との関連を検討し、DPP4 阻害薬の適応の可能性を探る。また、本研究者の施設において凍結保存されてきた糖尿病発症早期の血清を用いて DPP4 濃度を測定し、同様の検討を行う。特にインスリン分泌能が維持されている緩徐進行型 1 型糖尿病において DPP4 阻害薬の投与が CD4 陽性 T細胞に対する直接的な遊走阻止作用と GLP-1 を介する間接的なインクレチン効果によって細胞破壊を抑制できるかどうか検討する。

本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

1 型糖尿病発症早期での DPP4 活性は高値であることが予想され、細胞を傷害する自己免疫機序に新たな知見が加わるとされる。1 型糖尿病の発症メカニズムにおける DPP4 の役割を明らかにすることで、1 型糖尿病に対する DPP4 阻害剤の細胞保護を目的とした治療的介入への道が拓ける可能性もある。小児 1 型糖尿病における血清 DPP4 活性の検討は現在までのところ報告はない。

(2) 小児 2 型糖尿病における血清 DPP4 濃度と糖尿病発症機序との関連についての検討

研究期間内に明らかにする内容

肥満小児 (2 型糖尿病を含む) および正常小児を対象に血清 DPP4 濃度を測定し、比較検討するとともに年齢、性別、身体計測値 (身長、体重、body mass index (BMI)、皮下脂肪厚)、各種アディポサイトカイン、ブドウ糖負荷試験で得られたインスリン分泌能・抵抗

性との関連を検討し、DPP4 がアディポサイトカインの一つとしていかなる臨床的意義を有しているのかを明らかにする。さらに、高インスリン血症を呈して代償性に血糖値を維持している段階の肥満小児において DPP4 阻害剤を投与する介入試験を実施し、顕性糖尿病への進展が抑制されるか否かを血清 DPP4 濃度の視点に立って検討する。

本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

従来、2 型糖尿病においては血清 DPP4 濃度にかかわらず、インスリン分泌能を高め、グルカゴン分泌を抑制する GLP-1 の作用を増強させる目的で DPP4 阻害剤が使用されてきたが、DPP4 が脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの一つであるとする視点に立って肥満症や 2 型糖尿病における役割を検討した報告はない。特に肥満から 2 型糖尿病に進展する過程で DPP4 がインスリン抵抗性の進展にどのように関与しているのかを解明することにより、DPP4 阻害剤はインクレチン効果に加えて、血清 DPP4 低下による糖尿病発症の予防薬になる可能性もある。すなわち、肥満小児の血清 DPP4 濃度は高値であることが予想され、DPP4 阻害剤を投与することにより、インスリン抵抗性の進展を阻止できる可能性がある。あるいは、血清 DPP4 値の高い肥満症や 2 型糖尿病患者に DPP4 阻害剤を選択的に使用することで、より一層インスリン抵抗性に対する効果を期待できる可能性も想定される。

3. 研究の方法

(1) 1 型糖尿病患者における血清 DPP4 濃度と C ペプチド、GAD 抗体価との関連についての検討

対象と方法：対象は 43 例の前思春期 1 型糖尿病小児（平均 9.3 歳、うち男児 17 例、女児 26 例、平均罹病期間 3.7 年、平均 HbA1c 7.9%）および、正常対照として小児内分泌外来を受診した患児のうち内分泌異常がないと診断された小児のうち年齢・性別をマッチさせた 26 例（平均 9.7 歳、うち男児 14 例、女児 12 例）。いずれも外来受診時に空腹時採血を行い、血清を測定時まで -20 に保存した。血清 DPP4 活性を EMD バイオサイエンス社の酵素基質法を用いたキットで測定した。単位時間当たり 1 µg/ml のリコンビナントヒト DPP4 と基質(Gly-Pro-アミノクマリン)が反応して放出される 7-アミノ-4-メチルクマリンの蛍光強度を 1 U/ml とした。測定範囲は 0.31~20 U/ml、測定間変動は 1.5~3.5%、測定内変動は 1.7~3.1%であった。

血清アディポネクチン濃度を Linco 社の ELISA で、血清 C ペプチド濃度を化学発光酵素免疫測定法で、GAD 抗体価を RIA 法で測定した。診療情報から血糖値、HbA1c、身長、体重、BMI、1 日のインスリン使用量、糖尿病

の罹病期間を収集した。各パラメーターの群間での有意差の検定には Student の t テストを用い、DPP4 活性に影響を与える因子を重回帰分析法で検討した。本研究は筑波大学倫理委員会で承諾され、本人および保護者に説明の上、同意を得た。

(2) 緩徐進行型 1 型糖尿病における DPP4 阻害剤もしくは GLP-1 受容体作動薬のインスリン分泌能に対する検討

対象：インフォームドコンセントの得られたインスリン療法が開始されていない緩徐進行型 1 型糖尿病患児。

方法：糖尿病患児に DPP4 阻害剤もしくは GLP-1 受容体作動薬を投与し、投与前後で血糖コントロール、血中 C ペプチドの変化を検討する。

(3) 肥満小児及び 2 型糖尿病における血清 DPP4 濃度の検討

肥満小児および小児 2 型糖尿病患児を対象に血清 DPP4 を測定し、既知のアディポサイトカインおよびインスリン抵抗性の指標との関連を検討する。

対象：インフォームドコンセントの得られた筑波大学小児科及び筑波メディカルセンター病院受診中の肥満小児 15 名（平均 12.4 歳、うち男児 4 例、女児 11 例）正常対照 73 名。肥満小児は肥満度 40%以上で、ブドウ糖負荷試験 (OGTT) の結果、耐糖能異常 (IGT) 群 10 例、糖尿病群 5 例。

方法：早朝空腹時に採血した血液を用いて血清 DPP4 濃度を Calbio Chem 社の DPP-4 測定キットで測定した。年齢、性別、身体測定値(身長、体重、body mass index(BMI))、OGTT で得られたインスリン分泌能・抵抗性 (HOMA-R、HOMA-)との関連を検討した。

(4) 肥満小児における OGTT 後の活性型血中 GLP-1 の検討

背景：2 型糖尿病に対するインクレチン関連薬の効果が期待されている。本邦成人での使用経験から有用性が認識され、小児に対する使用も考慮されるが、日本人小児におけるインクレチンの動態は明らかでない。

目的：肥満小児における活性型 Glucagon like peptide-1(GLP-1)の動態を検討する。

対象：OGTT を施行した肥満小児 10 例(男：女 = 2 : 8)で平均 12.9 歳、平均 BMI は 29.8。正常耐糖能が 2 例、Impaired Glucose Tolerance(IGT)が 6 例、糖尿病が 2 例。

方法：OGTT 施行時に DPP-4 阻害剤添加スピッツに 0 分、負荷後 30、60、120 分の血液を採取し、活性型 GLP-1 濃度を ELISA 法で測定した。

(5) 肥満小児におけるブドウ糖負荷時の GIP の反応性に関する検討

腸管由来のインスリン放出刺激因子である GIP (Glucose-dependent insulinotropic

polypeptide) は、膵細胞の温存を通して糖尿病の自然経過を改善する可能性が指摘されている。日本人小児でのインクレチンの動態についての報告はない。

対象と方法:対象は Body mass index (BMI) 25 以上の肥満小児 21 人 (男 13 人、女 8 人、平均年齢 11.9 ± 3.0 歳、平均 BMI 29.0 ± 2.4)。経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT、 1.75 g/kg のブドウ糖負荷) は、通常の方法で行い、血糖、IRI、C ペプチドを測定した。糖尿病は日本糖尿病学会の診断基準に従って診断し、糖尿病児では薬物療法の開始前に OGTT を施行した。血中 GIP は、ブドウ糖負荷前と負荷後 30 分に LINCO 社製 ELISA キットで総 GIP を測定した。

4. 研究成果

(1) 1 型糖尿病患者における血清 DPP4 濃度と C ペプチド、GAD 抗体価との関連についての検討

結果 (表 1): 血清 DPP4 活性は 1 型糖尿病群では正常対照群より有意に高値であった (3.57 ± 0.99 vs. $2.67 \pm 0.77 \text{ U/ml}$)。血清アディポネクチン濃度は 1 型糖尿病群と正常対照群の間に有意な差は認められなかった (11.7 ± 4.9 vs. $11.4 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$)。1 型糖尿病群のみにおいて血清 DPP4 活性とアディポネクチン濃度の間に有意な負の相関がみられた ($r = -0.35$, $p < 0.05$, 図 1)。1 型糖尿病群での血清 DPP4 と年齢・BMI・HbA1c・インスリン使用量・血糖値・糖尿病罹病期間・C ペプチド・GAD 抗体価の間には有意な相関は認められなかった。重回帰分析によって血清 DPP4 に影響を与えるパラメーターの寄与を解析したところ、アディポネクチンは単独で DPP4 濃度の 10% に影響するパラメーターであり、それ以外の年齢・性別・BMI・HbA1c・血糖・インスリン使用量は有意なパラメーターではなかった。

GAD 抗体価が陽性期の症例では T 細胞の免疫異常がより active であることを考え、1 型糖尿病群を GAD 抗体の陽性と陰性に分けて DPP4 を検討したが、この 2 群間での有意な差は見られなかった。同様に血清 C ペプチドが残存している症例も免疫異常が active であることを考えたが、C ペプチドが感度以下の症例と測定可能な症例の間に DPP4 活性の差は認められなかった。

考察: これまでの報告で小児の 1 型糖尿病における血清 DPP4 活性を検討したものはなく、成人ではその結果が一定しない。血清 DPP4 活性と同時にリンパ球表面の CD26 発現を併せて検討した報告では、血清での DPP4 活性の上昇とリンパ球表面での発現の減少が認められており、これは 1 型糖尿病における T 細胞を介した免疫異常を反映していると考えられる。我々の検討では血清の DPP4 活性が高値を示している点で一致しており、小児 1 型糖尿病症例は比較的罹病期間が短いた

表 1. 1 型糖尿病児および正常対照の臨床的背景・生化学的所見

	1 型糖尿病 児 (n = 43)	正常対照 (n = 26)
男 : 女	17:26	14:12
年齢 (歳)	9.3 (1.5)	9.7 (1.9)
Body mass index (kg/m^2)	16.3 (1.5)	15.7 (1.6)
糖尿病罹病期間 (年)	3.7 (2.3)	NA
総インスリン使用量 (U/kg/日)	1.0 (0.3)	NA
C ペプチド陽性者数 (%)	13 (30%)	NA
抗 GAD 抗体陽性者数 (%)	19 (44%)	NA
HbA1c (% , NGSP)	7.9 (0.9)	NA
空腹時血糖 (mg/dl)	133(90-179) *	84 (80-90)
血清 DPP4 活性 (U/ml)	3.57 (0.99)*	2.67 (0.77)
血清アディポネクチン値 ($\mu\text{g/ml}$)	11.7 (4.9)	11.4 (4.1)

平均値 (SD) or 中央値 (4 分位範囲); NA, データなし; * $p < 0.001$

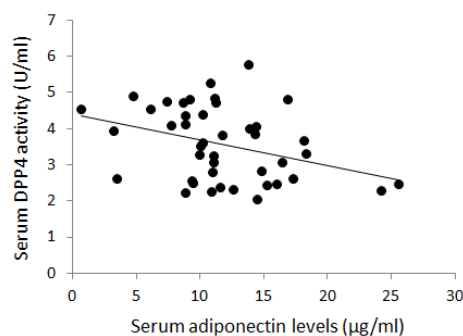


図 1. 1 型糖尿病児における血清 DPP4 活性とアディポネクチン値との関係 ($r = -0.35$, $p < 0.05$, $n = 43$)

め、発症早期の免疫異常をより直接的に反映している可能性が考えられる。今後はリンパ球表面の CD26 発現を併せて検討することで 1 型糖尿病児での免疫異常を明らかにしたい。

DPP4 活性とアディポネクチンの相関についてはこれまで小児で検討された報告はないが、日本人の正常成人を対象にした検討では我々の報告と同様に負の相関が認められている。1 型糖尿病患者における血中アディポネクチン濃度はインスリン感受性と正相関することが示されている。我々の検討では 1 型糖尿病群で DPP4 が高値であったことはイ

ンスリン感受性の低下を表していると考えられ、また DPP4 とアディポネクチンの負の相関もこれに合致すると考えられる。DPP4 活性がインスリン抵抗性の関与する機序については、ヒトの脂肪細胞を用いた in vitro の実験で DPP4 が autocrine, paracrine を介してインスリンのシグナリングを阻害することが示されており、我々は今後、DPP4 活性がインスリン抵抗性に与える影響についてさまざまなアディポサイトカインなどへの影響を明らかにしていきたいと考えている。

結論：1 型糖尿病の小児における DPP4 活性は正常対照より高く、アディポネクチンと負の相関を示す。DPP4 の高値を GAD 抗体の有無で説明することはできず、今度リンパ球表面抗原も含めた検討が望まれる。また、DPP4 活性の高値は 1 型糖尿病小児における発症初期からのインスリン抵抗性を反映している可能性がある。

(2) 緩徐進行型 1 型糖尿病における DPP4 阻害剤もしくは GLP-1 受容体作動薬のインスリン分泌能に対する検討

本研究期間中、該当する症例は 1 例のみであったので臨床経過の概要を報告する。

症例：12 歳女児。既往歴なし、三親等内に糖尿病発症者はいない。10 歳 7 か月時に学校検尿で尿糖陽性となり受診した。身長 147.3cm(+0.8SD)、体重 39.8kg(+0.5SD)、BMI 18.3(+0.37SD)、肥満度 +0.9%。GAD 抗体 1.5U/ml、IA-2 抗体 3.0U/ml と膵島関連自己抗体が弱陽性であり、尿ケトン陰性、HbA1c 5.9%、OGTT では Insulinogenic index 0.125、HOMA-IR 0.8、HOMA 53 であり、ブドウ糖負荷後早期のインスリン分泌低下及び遅延分泌が認められた。

緩徐進行型 1 型糖尿病の発症前と考えられ、生活指導のみで 1 年以上経過観察された。12 歳 0 か月時に空腹時血糖 130mg/dl、HbA1c 7.4% に上昇し糖尿病を発症した。口渴・多飲・体重減少はなく、随時血清 C ペプチド 1.5ng/dl とインスリン非依存状態であることを確認し、本人および両親の同意を得た後、リラグルチド 0.3mg/日 1 日 1 回の注射が開始された。以後 12 歳 8 か月時まで SMBG における血糖値は正常域であり、HbA1c は 6.1% に下降し、低血糖や腹部不快などの副作用は見られていない。

考察：短期的効果：本例はインスリン感受性が高く、インスリン補充療法に起因する空腹時低血糖のリスクが高いが、リラグルチドにより低血糖を起こさずに血糖は正常化している。非インスリン依存期緩徐進行型 1 型糖尿病に対する GLP-1 アナログ療法は血糖コントロールおよび QOL 維持に有効である。

長期的効果：本例では 0.3mg/日の少量で血糖が維持できており、8 か月間での急激な細胞破壊の進展はない。しかしながら自己抗体価が低値であり細胞破壊は緩徐に進行すると推定されるので、GLP-1 アナログによ

る細胞保護効果を評価するには年次にわたる追跡が必要である。

(3) 肥満小児及び 2 型糖尿病における血清 DPP4 濃度の検討

結果：肥満小児の血清 DPP4 は、 6.9 ± 2.0 ng/ml で正常小児 (5.0 ± 3.0 ng/ml) に比べて有意に高値であった ($p < 0.01$)。例数が少なく統計学検討は難しいが、血清 DPP4 濃度は IGT 群と糖尿病群との間に有意差は認められなかった。血清 DPP4 濃度は、肥満度や BMI、HOMA-R、HOMA- β と相関は見られなかった。

考察：成人例での報告と同様に肥満小児 (2 型糖尿病を含む) の血清 DPP4 濃度は高値であった。血清 DPP4 濃度とインスリン抵抗性との関連は、今後例数を増やしてさらに検討する予定である。

(4) 肥満小児における OGTT 後の活性型血中 GLP-1 の検討

結果：OGTT 負荷前の GLP-1 は 7.57 ± 4.41 pmol/L で、30 分で 8.96 ± 3.67 pmol/L、60 分で 7.95 ± 3.95 pmol/L、120 分で 9.07 ± 4.42 pmol/L であった。負荷後のいずれのポイントにおいても前値との間に有意差は認められなかった。負荷後 30 分での Insulinogenic index は 1.59 ± 1.90 であり、0 分、30 分の GLP-1 との有意な相関はなかった。

考察：OGTT 後の GLP-1 は負荷前に比して有意な増加は見られなかった。本邦成人例での同様の測定方法による検討では糖負荷後、GLP-1 分泌の増加がみられており、肥満小児におけるインクレチン動態の把握にはさらなる検討が必要と考えられた。

(5) 肥満小児におけるブドウ糖負荷時の GIP の反応性に関する検討

結果：GIP は負荷前 80.8 ± 36.7 pg/ml から負荷後 30 分で有意な上昇 (216.2 ± 63.7 pg/ml) が認められた。負荷後 30 分において GIP 値と IRI、C ペプチドとの間に正の相関が認められたが、血糖値との間には相関がみられなかった。負荷後 30 分の GIP の増加分 (GIP) は Insulinogenic index と正の相関が認められた。GIP と HbA1c および BMI との間に関連はなかった。

考察：肥満小児のうち、食後高インスリン血症例では GIP の分泌が亢進している。こうした症例は比較的早期からインスリン分泌不全を伴う 2 型糖尿病へ進展するリスクが高く、注意が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Iwabuchi A, Kamoda T, Shinohara H, Sumazaki R. A Japanese boy with MODY3 who developed diabetes at 19 months old. *Pediatr Int* 2013;55(2):e32-e34 査読有

Iwabuchi A, Kamoda T, Saito M, Nozue H, Izumi I, Hirano T, Sumazaki R. Serum dipeptidyl peptidase 4 activity in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2013; 26 (11-12):1093-1097 査読有

〔学会発表〕(計3件)

岩淵 敦、鴨田知博、野末裕紀、泉 維昌、平野岳毅、須磨崎亮. 1型糖尿病小児の発症初期における血清 DPP4 活性 第115回日本小児科学会学術集会 2012年4月20日、福岡

藤田晶子、高橋昭光、岩淵敦、渋谷正俊、志鎌明人、岩崎仁、小林和人、矢藤 繁、矢作直哉、鴨田知博、鈴木浩明、島野 仁. GLP 1分泌動態を検討した反応性低血糖の2症例 第55回日本糖尿病学会年次学術集会 2012年5月19日、横浜

岩淵 敦、鴨田知博、野末裕紀、篠原宏行、泉 維昌、平野岳毅、須磨崎亮. 1型糖尿病小児におけるアディポネクチンおよび DPP4 活性の検討、第46回日本小児内分泌学会 2012年9月27日、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鴨田 知博 (KAMODA TOMOHIRO)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・
准教授
研究者番号：50224704

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし