

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253090

研究課題名(和文)「骨感覚神経」による骨代謝制御の分子基盤と臨床応用

研究課題名(英文) Molecular elucidation of sensory-dependent control of bone metabolism and its clinical application

研究代表者

竹田 秀 (TAKEDA, Shu)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：30376727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、神経再生において注目されているセマフォリン3Aに注目し、その骨代謝における意義を解明した。神経特異的にセマフォリン3Aを欠損したマウスの骨組織では、骨の細胞自体には大きな異常がないにもかかわらず、感覚神経の骨への投射が低下したことにより、骨量が低下していた。また、骨への感覚神経の侵入が低下したマウスでは、骨の障害に対する再生能力が有意に低下していた。こうして、感覚神経系が骨に投射することが、正常な骨の発達や、損傷後の骨の再生、治癒に重要であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that Sema3A, a prototype of chemo-repellent, regulates sensory innervation into bone tissue, which in turn orchestrates the normal bone remodeling and sensory nerves are essential for normal bone regeneration.

研究分野：骨代謝学・分子生物学

キーワード：骨代謝学

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎えた我が国において、骨粗鬆症をはじめとした運動器疾患の患者数は飛躍的に増大している。また、医療経済的にも骨関連疾患は最も伸び率の高い領域の一つであり、その病態解明と効果的な治療法の創出は急務である。こうした背景のもと、骨形成、骨吸収の分子機構の解明は骨粗鬆症の病態の理解に直結し、また骨粗鬆症の治療という臨床的側面から考えても大きな意義を持つ。

最近、臓器、組織間の機能連関、相互作用による新たな代謝調節機構が注目を集めている。骨代謝領域もその例外ではなく、申請者のグループは、骨代謝の新たな調節因子を解明し、なかでも、レプチンやニューロメジン U(NMU)などのホルモンや神経ペプチドが中枢神経系を介して骨代謝に関わること(竹田ら Cell 2000, Cell 2002, Nature 2005, Nat Med 2007, 2012, PNAS2004, 2011, 2012)を世界に先駆けて見出し、骨が骨外臓器により代謝調節を受けることを提唱するに至った。また、臨床的にも、閉経後骨粗鬆症や寝たきりによる不動性骨粗鬆症の発症に交感神経系が関与し、交感神経系遮断薬の投与でその予防が可能であることを明らかにした(竹田ら Cell 2002, J Biol Chem 2005, PNAS2012)。

しかしながら、骨に対するストレスを骨が感知する機構はこれまで明らかではなかった。

2. 研究の目的

本研究では、骨に対するストレスの感知機構、すなわち骨に侵入する知覚神経系の生理的、病態生理的意義について、分子生物学を用いた基礎的な研究から臨床研究まで、幅広い視点から検討を加えることを試みた。

3. 研究の方法

感覚神経系の神経系の発達過程、出生後の骨代謝恒常性における意義を組織特異的なセマフォリン欠損マウスを用いて解析した。

メカニカルストレスの分子基盤を骨感覚神経に焦点を当てて解析を行った。骨折治癒機転における骨感覚神経の病態生理学的意義を骨折モデル動物を用いて検討した。

骨粗鬆症による骨折をおこした患者の手術時に得た骨組織における骨感覚神経の分布を検討し、骨感覚神経の異常が骨粗鬆症の病態の一部を形成する可能性について検討した。

4. 研究成果

まず、全身で *Sema3A* を欠損させたマウスの骨組織を組織学的に解析したところ、従来の報告通り骨量の低下を確認した。骨代謝は神経系によっても制御を受けていることが知られている。そこで神経を由来とする *Sema3A* の機能を検討するため、神経特異的

Sema3A 欠損マウスを作成した。この神経特異的 *Sema3a* 欠損マウスの骨を解析したところ、全身性 *Sema3A* 欠損マウスと同様に、骨形成の低下にともなう骨量の低下が観察された。これらの結果から、全身性 *Sema3A* 欠損マウスで観察された骨量低下は神経由来とする *Sema3A* の低下によるものであることが明らかとなった。

Sema3A は軸索形成を制御することが知られている。そこで、神経由来 *Sema3A* による骨代謝制御を詳細に検討するため、骨における神経投射について解析を行った。すると、全身性 *Sema3A* 欠損マウスおよび神経特異的 *Sema3A* 欠損マウスの骨組織において CGRP (calcitonin gene related peptide) 陽性およびカプサイシン受容体である TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member) 陽性の感覚神経線維形成の低下が観察された。一方、骨代謝に対して抑制的に作用する交感神経系線維である DBH (dopamine -hydroxylase) 陽性線維形成に変化は見られなかった。しかし、*Sema3A* ヘテロ欠損マウスの骨では神経形成の低下は認められなかった。さらに、神経特異的 *Sema3A* 欠損マウスでは、触痛覚、温覚、圧覚の全ての知覚機能が低下していた。これらの結果から、神経特異的 *Sema3A* 欠損マウスでは組織学的また機能的にも感覚神経が減少していることが確認された。

さらに、感覚神経と骨代謝の関係をさらに明らかにするため、辛み成分の1つであるカプサイシンを用い、検討を行った。カプサイシンは大量に投与することで、感覚神経の脱落を惹起する。野生型のマウスにカプサイシンを投与し、骨組織を解析したところ、感覚神経および骨量の低下が観察された。しかし、神経特異的 *Sema3A* 欠損マウスにカプサイシンを投与しても、カプサイシンを投与していない神経特異的 *Sema3A* 欠損マウスで観察される以上の感覚神経の投射の低下や骨量の減少は認められなかった。これらの結果より、発生時における感覚神経の投射の低下やカプサイシンによる感覚神経線維の破壊が骨量減少の原因となることが明らかとなった。さらに、神経特異的 *Sema3A* 欠損マウスでは、骨損傷時の新生骨の再生能力の低下と神経投射の減少が認められた。これらの一連の結果により、骨内の感覚神経が単に感覚受容器として働いているだけでなく、骨量調節にも重要な役割を果たすという、新たな骨代謝制御系の存在が証明された(Nature 2013)。

また、メカニカルストレスの感知に感覚神経系が意義を果たしている可能性を検討するため、神経特異的 *Sema3A* 欠損マウスの重力負荷を低減させたが、野生型マウスと同様に骨量が減少した。そのため、重力の感知には感覚神経系は明確な作用を有していないことが示唆された。

さらに、変形性股関節症の患者から大腿骨頸部を得て、薄切標本を作製した。すると、

ヒト成人においても神経系が骨組織内に投射していることが明らかとなった。

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 15 件)すべて査読有

1. Xu C, Ochi H, Fukuda T, Sato S, Sunamura S, Takarada T, Hinoi E, Okawa A, Takeda, S., Circadian Clock Regulates Bone Resorption in Mice. Circadian Clock Regulates Bone Resorption in Mice. **J Bone Miner Res.** 2016
2. Suzuki, W., Yamada, A., Aizawa, R., Suzuki, D., Kassai, H., Harada, T., Nakayama, M., Nagahama, R., Maki, K., Takeda, S., Yamamoto, M., Aiba, A., Baba, K., Kamijo, R. Cdc42 is critical for cartilage development during endochondral ossification. **Endocrinology** **156**: 314-22, 2015
3. Ochi, H. and Takeda, S., The Two Sides of Vitamin E Supplementation. **Gerontology** **61**: 319-26, 2015
4. Ma, C., Fukuda, T. Ochi, H., Sunamura, S., Xu, C., Xu, R., Okawa, A., Takeda, S., Genetic determination of the cellular basis of the ghrelin-dependent bone remodeling. **Mol Metab** **4**: 175-85, 2015
5. Bauer, O., Sharir, A., Kimura, A., Hantisteanu, S., Takeda, S., Groner, Y. Loss of Osteoblast Runx3 Produces Severe Congenital Osteopenia. **Mol Cell Biol** **35**: 1097-109, 2015
6. Fukuda T, Ochi H, Sunamura S, Haiden A, Bando W, Inose H, Okawa A, Asou Y, Takeda, S., MicroRNA-145 regulates osteoblastic differentiation by targeting the transcription factor Cbfb. **FEBS Lett.** **589**(21):3302-8, 2015
7. Nakamoto, A., Sato, T., Hirosawa, N., Nakamoto, N., Enoki, Y., Chida, D., Usui, M., Takeda, S., Nagai, T., Sasaki, A., Sakamoto, Y., and Yoda, T. Proteomics-based identification of novel proteins in temporal tendons of patients with masticatory muscle tendon--aponeurosis hyperplasia. **Int J Oral Maxillofac Surg** **43**:113-9, 2014
8. Enoki, Y., Sato, T., Tanaka, S., Iwata, T., Usui, M., Takeda, S., Kokabu, S., Matsumoto, M., Okubo, M., Nakashima, K., Yamato, M., Okano, T., Fukuda, T., Chida, D., Imai, Y., Yasuda, H., Nishihara, T., Akita, M., Oda, H., Okazaki, Y., Suda, T., and Yoda, T. Netrin-4 derived from murine vascular endothelial cells inhibits osteoclast differentiation in vitro and prevents bone loss in vivo. **FEBS Lett** **588**:2262-9, 2014
9. Muraoka, N., Yamakawa, H., Miyamoto, K., Sadahiro, T., Umei, T., Isomi, M., Nakashima, H., Akiyama, M., Wada, R., Inagawa, K., Nishiyama, T., Kaneda, R., Fukuda, T., Takeda, S., Tohyama, S., Hashimoto, H., Kawamura, Y., Goshima, N., Aeba, R., Yamagishi, H., Fukuda, K., and Ieda, M. MiR-133 promotes cardiac reprogramming by directly repressing Snai1 and silencing fibroblast signatures. **EMBO J** **33**:1565-81, 2014
10. Takeda, S., Implication of vitamin E in bone metabolism. **Osteoporosis International** **25**: 568-568, 2014
11. Takarada, T., Hinoi, E., Nakazato, R., Ochi, H., Xu, C., Tsuchikane, A., Takeda, S., Karsenty, G., Abe, T., Kiyonari, H., and Yoneda, Y. An analysis of skeletal development in osteoblast-specific and chondrocyte-specific runt-related transcription factor-2 (Runx2) knockout mice. **Journal of Bone and Mineral Research** **28**:2064-2069, 2013
12. Piao, J., Tsuji, K., Ochi, H., Iwata, M., Koga, D., Okawa, A., Morita, S., Takeda, S., and Asou, Y. Sirt6 regulates postnatal growth plate differentiation and proliferation via Ihh signaling. **Sci Rep** **3**:3022, 2013
13. Kinouchi, K., Ichihara, A., Sano, M., Sun-Wada, G.H., Wada, Y., Ochi, H., Fukuda, T., Bokuda, K., Kurosawa, H., Yoshida, N., Takeda, S., Fukuda, K., and Itoh, H. The Role of Individual Domains and the Significance of Shedding of ATP6AP2/(pro)renin Receptor in Vacuolar H(+)-ATPase Biogenesis. **PLoS One** **8**:e78603, 2013
14. Kohata, K., Itoh, S., Takeda, S., Kanai, M., Yoshioka, T., Suzuki, H., and Yamashita, K. Enhancement of fracture healing by electrical stimulation in the comminuted intraarticular fracture of distal radius. **Bio-Medical Materials and Engineering** **23**:485-493, 2013
15. Fukuda, T., Takeda, S., Xu, R., Ochi, H., Sunamura, S., Sato, T., Shibata, S., Yoshida, Y., Gu, Z., Kimura, A., Ma, C., Xu, C., Bando, W., Fujita, K., Shinomiya, K., Hirai, T., Asou, Y., Enomoto, M., Okano, H., Okawa, A.,

and Itoh, H. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. **Nature** 497:490-3, 2013

〔学会発表〕(計 44 件)

1. 竹田秀, 骨と全身のネットワークによる代謝調節機構, 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会 20151008, タワーホール船場, 東京都江戸川区
2. 越智 広樹, 馬 成山, 福田 亨, 砂村 聡子, 大川 淳, 竹田秀, グレリンは骨芽細胞に作用し骨形成を促進する, 第 36 回日本肥満学会 20151003, 名古屋国際会議場, 愛知県名古屋市
3. 竹田秀, CKD MBD の病態と治療-骨折予防を目指した治療とは-, 第 45 回日本腎臓学会東部学術大会ランチョンセミナー-9 20151003, 東京ミッドタウン, 東京都港区
4. 竹田秀, 骨粗鬆症治療における新たな視点-骨と全身の臓器ネットワーク-, 第 33 回日本骨代謝学会学術集会ランチョンセミナー-20150725, 京王プラザホテル, 東京都新宿区
5. 佐藤信吾, 澤村千草, 松本誠一, 竹田秀, 大川淳, 医歯学融合集学的骨転移診療体制の確立と骨転移早期発見の取り組み, 第 48 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 20150710, かがわ国際会議場, 香川県高松市
6. Shu Takeda, Regulation of whole body metabolism by bone-interorgan communication, 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 20150710, 仙台国際センター, 宮城県仙台市
7. 竹田秀, 臓器間ネットワーク, 第 1 回日本免疫学会 20150702, ホテルブリーズベイマリーナ, 沖縄県宮古島市
8. 竹田秀, 骨と全身のネットワークによる代謝調節機構, 2015 年骨形態フォーラム in 伊香保 20150627, 石坂旅館, 群馬県渋川市
9. 竹田秀, 糖尿病・エネルギー代謝からみた骨と多臓器連関, 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 20150521, 海峡メッセ下関, 山口県下関市
10. Shu Takeda, Vitamin E and bone, 2015 SICEM, 20150501, Seoul, Korea
11. Shu Takeda, Regulation of bone remodelling by semaphorins and sensory innervations, 4th Joint Meeting of ECTS and IBMS, 20150427, Rotterdam, The Netherlands
12. 竹田秀, 脳と骨のクロストーク, 第 52 回日本臨床分子医学会学術集会 20150410, みやこめっせ, 京都府京都市
13. 越智広樹, 馬 成山, 福田 亨, 砂村 聡子, 大川 淳, 竹田秀, グレリンは骨芽細胞に作用し骨形成を促進する, 第 52 回日本臨床分子医学会学術集会 20150410, みやこめっせ, 京都府京都市
14. Shu Takeda, Control of bone remodeling by interorgan communication, Crest International Symposium on Homeodynamics during Development and Diseases 20141215, 八芳園, 東京都港区, Japan
15. 竹田秀, 骨代謝制御機構に関する最近の進歩, 第 24 回臨床内分泌代謝 Update 20141129, 大宮ソニックシティ, 埼玉県さいたま市
16. 竹田秀, 神経系による骨代謝調節, 第 37 回日本分子生物学会年会 20141125, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市
17. Shu Takeda, Implication of Vitamin E in Bone Metabolism., IOF Regionals Taipei 2014 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, 20141114, Taipei, Taiwan
18. 竹田秀, 臓器ネットワークによる骨代謝調節機構, 第 1 回六甲医学研究会 20141107, 六甲山ホテル, 兵庫県神戸市
19. 竹田秀, 骨代謝の中枢性制御-中枢と末梢のクロストーク, 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会 20141102, 都道府県会館, 東京都千代田区
20. 竹田秀, 骨を基軸とした臓器間ネットワークによる代謝調節機構-骨は全身の司令塔?-, 第 29 回日本女性医学学会学術集会 20141101, 都市センターホテル, 東京都千代田区
21. 竹田秀, Control of bone remodeling by interorgan network, 第 16 回日本骨粗鬆症学会 20141025, 京王プラザホテル, 東京都新宿区
22. 竹田秀, 骨粗鬆症の病態に関する update, 第 16 回日本骨粗鬆症学会 20141023, 京王プラザホテル, 東京都新宿区
23. 竹田秀, 臓器ネットワークによる骨代謝調節機構, 第 5 回 Molecular Cardiovascular Conference II 20140905, 神戸シェラトンホテル, 兵庫県神戸市
24. 竹田秀, カレントコンセプト: Over View: 骨による多臓器制御機構「オステオネットワーク」, 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 20140724, 大阪国際会議場, 大阪府大阪市
25. 越智広樹, 馬 成山, 福田 亨, 砂村 聡子, 大川 淳, 竹田秀, グレリンは骨芽細胞に作用し骨形成を促進する, 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 20140724, 大阪国際会議場, 大阪府大阪市
26. 佐藤毅, 榎本祐一郎, 大久保正彦, 古株 彰一郎, 臼井通彦, 竹田秀, 依田哲也, 血管内皮細胞より産生される netrin-4 は破骨細胞分化を抑制し骨粗鬆症の発症

- を予防する, 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 20140724, 大阪国際会議場、大阪府大阪市
27. 鈴木航、山田篤、相澤怜、鈴木大、竹田秀、山本松男、馬場一美、上條竜太郎、Cdc42 は軟骨形成とそれに続く軟骨内骨化に必須である, 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 20140724, 大阪国際会議場、大阪府大阪市
 28. 竹田秀, 骨を中心とした臓器ネットワークによる代謝調節機構, 第 1 回日本骨免疫会議 20140704, 沖縄県那覇市
 29. 竹田秀、田中栄、神経と骨のネットワークによる代謝調節, 第 34 回日本骨形態計測学会、カレントコンセプト「骨の臨床・基礎研究のトピックス」20140614, さっぽろ芸文館、北海道札幌市
 30. Shu Takeda, How does Sema3A regulate bone?, 2014 Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (SICEM), 20140516, Seoul, Korea
 31. 竹田秀, 神経と骨のネットワークによる代謝調節, 第 51 回日本臨床分子医学会学術集会 スпонサードシンポジウム 3 ~ 疾患が疾患を生む ~ 20140412, 東京国際フォーラム、東京都千代田区
 32. 竹田秀, 骨代謝の新たな調節機構, 第 86 回京都市内分泌同好会 (招待講演), 20140301, メルパルク京都、京都府京都市
 33. 竹田秀, 骨粗鬆症の病態と治療 - 治療薬の使い分け-, 第 5 回二州骨粗鬆症研究会 (招待講演), 20140221, 敦賀市医師会館、福井県敦賀市
 34. 竹田秀, Control of bone remodeling by organ-network, Molecular mechanism in bone and tooth, its clinical implication 歯・骨関連疾患のグローバル研究センター国際シンポジウム (招待講演), 20140217, 東京医科歯科大学、東京都文京区
 35. 竹田秀, 骨を基軸とした代謝ネットワーク機構, 第 43 回日本心脈管作動物質学会 (招待講演), 20140216, 神戸国際会議場、兵庫県神戸市
 36. 竹田秀, 臓器ネットワークによる骨代謝制御-全身疾患としての骨粗鬆症 -, 第 26 回北海道骨粗鬆症研究会 (招待講演), 20140208, 北海道大学、北海道札幌市
 37. 竹田秀, 臓器ネットワークによる骨代謝制御, 第 1 回東京未来医療フォーラム (招待講演), 20140207, 東京
 38. 竹田秀, 臓器ネットワークによる骨代謝調節, 第 6 回彩の国骨フォーラム (招待講演), 20140131, 埼玉県毛呂
 39. 竹田秀, 骨粗鬆症の病態と治療, 埼玉県南部 骨・関節疾患フォーラム (招待講演), 20131214, 川口キュポラ、埼玉県川口市
 40. 竹田秀, 臓器ネットワークによる新たな骨代謝調節機構, 第 31 回骨疾患研究会 (招待講演), 20131207, 東京
 41. 竹田秀, 骨代謝の新たな調節機構-臓器連関における骨の意義-, 横浜市立みなと赤十字病院セミナー (招待講演), 20131128, 横浜市立みなと赤十字病院、神奈川県横浜市
 42. 竹田秀, 骨粗鬆症の新たな治療戦略-ステロイド性骨粗鬆症における骨形成促進剤の位置付け-, ステロイド性骨粗鬆症臨床セミナー (招待講演), 20131114, オークラフロンティアホテルつくば、茨城県つくば市
 43. 竹田秀, 臓器ネットワークによる新たな骨代謝調節機構, 第 15 回日本骨粗鬆症学会 (招待講演), 20131011, 大阪国際会議場、大阪府大阪市
 44. 竹田秀, 新たな調節機構-臓器連関における骨の意義-, 第 43 回新潟腎カンファランス (招待講演), 20131010, 有壬記念館、新潟県新潟市
- 〔図書〕(計 26 件)
1. 越智広樹、竹田秀. 羊土社. 「解明」から「制御」へ 肥満症のメディカルサイエンス. 2016. 211 (155-160)
 2. 竹田秀. 丸善出版. オックスフォード生理学 原書4版. 2016. 874 (775-796)
 3. 越智広樹、竹田秀. 医薬ジャーナル社. Clin Calcium. 2015. 1911 (11-20)
 4. 竹田秀. 医薬ジャーナル社. Clinical Calcium. 2015. 1911 (1307-1312)
 5. 越智広樹、竹田秀. 北隆館. Bio Clinica. 2015. 170 (35-39)
 6. 藤田浩二、竹田秀. 日本薬学社. ファルマシア. 2015. 279 (216-219)
 7. 竹田秀. 羊土社. 骨ペディア. 2015. 321 (71-75) (ISBN: 978-4-7581-2056-2)
 8. 竹田秀、福田 亨. 羊土社. 骨ペディア. 2015. 321 (98-100)
 9. 越智 広樹、竹田秀. 羊土社. 骨ペディア. 2015. 321 (181-183)
 10. 竹田秀. メディカルレビュー社. ファーマナビゲーター糖尿病と骨代謝編. 2015.06 (ISBN: 978-4-7792-1265-9)
 11. 福田 亨、竹田秀. 科学評論社. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2014. 98 (76-80)
 12. 福田 亨、竹田秀. 日本メディカルセンター. 2014. 6
 13. 竹田秀. 日本腎臓学会誌. 骨代謝の調節機構. 2014. 8
 14. 福田 亨、竹田秀. 南江堂. 整形外科. 2014. (707-711)
 15. 藤田 浩二、竹田秀. 日本メディカルセンター. 2014. (241-246)
 16. 竹田秀. 医歯薬出版. 医学の歩み. 2014. 508 (446)

17. 福田 亨, 竹田秀. 医歯薬出版 . 医学の歩み . 2014,
18. 竹田秀. 羊土社 . 実験医学 . 2014, 215 (107)
19. 竹田秀. 南江堂 . 内科 . 2014, 1615 (1574-1575)
20. 竹田秀. 食品化学新聞社 . FOOD STYLE21. 2014. 111 (49-51)
21. 越智広樹, 竹田秀. 北隆館 . Medical Science Digest. 2014, 2
22. 越智広樹, 竹田秀. 医薬ジャーナル社 . Clin Calcium . 2014, 1901 (1045-1051)
23. 佐藤信吾, 竹田秀. 医薬ジャーナル社 . Clin Calcium . 2014, 1901 (1209-1215)
24. 佐藤信吾, 竹田秀. 医薬ジャーナル社 . Clin Calcium . 2014, 1901 (1591-1598)
25. Hiroki Ochi, Shu Takeda. Gerontology. 2014. 8
26. 竹田秀 . NTS . 【骨研究最前線】骨形成のメカニズム . 2013, 430 (23-28)

研究者番号 :

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者 竹田 秀 (TAKEDA, Shu)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号 : 30376727

(2)研究分担者
()

研究者番号 :

(3)連携研究者
()