

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25515008

研究課題名(和文) 小児神経疾患における睡眠障害に対する新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new treatment for sleep disorders in children with neurological diseases

研究代表者

福水 道郎 (FUKUMIZU, Michio)

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発達・神経再生研究分野・研究員

研究者番号：30593537

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：小児で最も使用経験のあるメラトニン・メラトニン受容体アゴニスト小児使用例に関する全国調査を行い、十分な倫理的配慮がなく使われていることが明らかになり、小児に適応のある薬品としてのメラトニン開発の必要性も明らかになった。また小児神経疾患における酸化ストレスマーカーとメラトニンの日内変動に関する解析から、メラトニン代謝異常が抗酸化能低下とDNA・脂質の酸化ストレスにつながる可能性が見出され、幼少でメラトニン代謝を改善させ酸化ストレスを予防する必要性が示唆された。睡眠覚醒リズムや睡眠時の自律神経機能にメラトニン代謝産物を加えた睡眠評価を行い、新規治療法の有効性評価にも必要な睡眠評価法を開発中である。

研究成果の概要(英文)：We carried out a questionnaire survey to investigate the uses of melatonin and ramelteon in Japanese children. Both melatonin and ramelteon were widely prescribed. Melatonin tended to be used without sufficient ethical consideration in Japan, indicating the necessity of melatonin as medicine. Oxidative stress, antioxidant capacities of cells and organs and disturbed melatonin metabolism may be involved in the pediatric neurologic population. From the analysis of diurnal variation of melatonin metabolites, oxidative stress markers, and antioxidant power in urine of patients, we believe that the administration of melatonin has the possibility of ameliorating the augmented oxidative stress in neurodegeneration, modulating the melatonin metabolism and the circadian rhythm. We also developed the methods for evaluation of their sleep-wake rhythm and/or sleep autonomic function referring to melatonin metabolite which are necessary for assessment of the efficacy of new treatment methods.

研究分野：小児睡眠学

キーワード：小児神経疾患 睡眠障害 重症心身障害 発達障害 メラトニン 睡眠覚醒リズム 自律神経機能 睡眠評価

1. 研究開始当初の背景

(1) 小児神経疾患における睡眠障害は、病因も様々で病態生理の解明も不十分である。米国の FDA では小児の不眠に承認された薬物療法はなく、個々の患者の特徴や、今までの抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬への反応、精神的身体的な合併症や薬の相互作用を考慮しながらも、治療はランダムに進められている(福水道郎 発達障害支援ハンドブック 2012)。また、小児期におけるメラトニンによる治療法は行動療法よりも優れ、他のどんな薬よりも小児の不眠に用いられてきている(Giannotti F et al. Sleep 2008)。メラトニンが就眠時刻の近くで用いられると、睡眠潜時の減少と総睡眠時間と睡眠効率の改善がみられ(Ross C et al. Dev Med Child Neurol 2002)、各夜間の就眠時刻の相違が小さくなり、睡眠開始後の覚醒減少や睡眠持続の増加にも寄与するといわれる。本邦で上梓されたメラトニン受容体 (MT1, MT2) アゴニストのラメルテオンは夕方投与により概日リズムの前進が認められており、概日リズムが後退している若年者の不眠・睡眠障害には適応となると考えられるが、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は、使用経験の報告がほとんどないため、確立していない。このためメラトニンやラメルテオンが、広汎性発達障害や重症心身障害の小児に適応のないまま試験的に使用されている実態がどの程度あるのか明らかにする必要があり、全国調査を施行した上で小児期発症の不眠・睡眠覚醒リズム障害における治療法の開発が急務である。

(2) 我々はこれまでに、Actigraph 等の解析、生体試料(尿、脳脊髄液)を用いたバイオマーカー解析と剖検脳を用いた神経病理学的解析を組み合わせ、小児期発症の神経疾患の病態解明を行ってきた(Hayashi M et al. Neuropathology: new reasearch. New York: Nova Science Publishers, 2012)。研究申請者ならびに研究分担者は、アルコール多飲の母から生まれた乳児や無呼吸のある methylxanthines 内服中の未熟児の睡眠障害に関しては、睡眠の分断化による睡眠不足や体動の減少(Hayes MJ et al. J Perinatol. 2007)を明らかにし、Vici 症候群の睡眠ポリグラフィでは脳幹機能異常を報告した(Miyata R et al. Am J Med Genet A. 2007)。また尿中の主たるメラトニン代謝物(6-sulphatoxymelatonin, 6-SM)の測定を開始し、正常対照では6-SM値は早朝尿にピークを示し、幼児期の高値から急激に低下し思春期で成人レベルに達することがわかった(Hayashi M et al. Neuropathology: new reasearch. New York: Nova Science Publishers, 2012)。このように、これらの疾患で睡眠覚醒リズム障害、不眠の病態解明とともに睡眠の質の評価、治療法の効果判定にも役立つ検査評価方法の開発も重要である。

2. 研究の目的

Actigraph 等を用いた睡眠覚醒リズムの解析、患者尿でのメラトニン代謝物定量、患者脳脊髄液での神経ペプチドとモノアミン代謝物の定量や剖検脳での免疫組織化学的解析を組み合わせ、さまざまな角度から小児期、小児神経疾患の睡眠障害の病態を解析する。また、メラトニン受容体アゴニストのラメルテオンとメラトニンの小児使用に関する全国調査を進展させる。これらによる解析から得られた知見をもとに、小児神経疾患における不眠・睡眠覚醒リズムの新規治療法のプロトコール開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 小児神経疾患における睡眠障害の病態解明

小児神経疾患における睡眠障害の病態解明の研究方法を確立するために、睡眠表・Actigraph による睡眠・覚醒リズムの評価、睡眠表・脈波計による自律神経機能の評価 ELISA 法での尿中6-SM 定量によるメラトニン代謝の評価を行う。メラトニン代謝に関しては、同一患者において、蓄尿した1日尿と早朝・日中・夜間・睡眠中のクレアチニン補正したスポット尿での測定値を比較し、スポット尿での評価法も確立する。脳脊髄液の提供を受けた症例は、視床下部・脳幹機能に関連した神経ペプチドとモノアミン代謝物を高速液体クロマトグラフィーで定量解析を行う。

(2) 小児神経疾患における睡眠障害に関する視床下部・脳幹病変の解析

公益財団法人東京都医学総合研究所の脳病理標本解析センターに登録された小児神経疾患剖検例のうち、生前に睡眠障害に関する評価が行われた例を対象として、視床下部の連続切片ではホルモン系・GABA 系抑制性神経に対する免疫組織化学染色(免疫染色)、脳幹の連続切片ではカテコールアミン神経・セロトニン神経・GABA 系抑制性神経に対する免疫染色を行い、陽性構造を定量的に評価することにより、生前の睡眠障害に関連した視床下部・脳幹異常を明らかにする。

(3) 小児の睡眠障害におけるメラトニン・ラメルテオン治療の評価

メラトニンと、メラトニン・アナログ製剤で2010年承認されたラメルテオンに関して、日本小児神経学会・日本小児精神神経学会・日本小児心身医学会3学会合同研究の一環として、3学会の会員(小児精神神経学会)・評議員(小児神経学会)を対象とした「メラトニンならびにラメルテオン小児使用例に関する全国調査」を行う。日本では薬物として認可されていないメラトニンの入手法、使用患者数、疾患名、ラメルテオンとの使用状況の違いを解析し問題点を明らかにし、さら

にメラトニン使用者の使用量、効果・副作用の有無等の実態を明らかにするために二次調査も行う。既に 2007 年欧州ではメラトニン徐放製剤が開発されているが、発達障害を含む小児神経疾患における本邦での開発にも使用実態を確認することが必要であり、我々の調査をもとにメラトニンの開発を製造元に働きかける。

4. 研究成果

(1)小児神経疾患における睡眠障害の病態解明

コケイン症候群 (CS) は転写鎖修復機構の遺伝的欠損により、皮膚症状と難聴などの多彩な神経症状を呈する。睡眠異常、体温調節障害も合併するが、その病態は明らかではなく、(2)に後述する免疫組織化学的・病理学的検索結果を含め以下のような成果を得た。患者家族会の協力により 4~31 歳例の CS 患者家族にアンケート調査を行い、10 例中 7 例で体温調節障害 (変動体温、低体温など)、10 例中 6 例で睡眠障害 (日中の眠気、入眠・覚醒障害、夜間睡眠中の中途覚醒が頻回など) がみられ、10 例中 4 例では体温調節障害と睡眠障害が合併していた。概日リズムを制御する 6-SM の尿中排泄を ELISA で定量した。年齢をそろえた 9 対照との比較では、CS 患者 11 例 (4~31 歳) の 6-SM 値は対照より有意に低下していた。CS 同様に塩基修復の遺伝的障害により皮膚症状と神経変性を呈する A 群色素性乾皮症 8 例の 6-SM 値も低下していたが有意ではなかった。

遺伝性 DNA 損傷修復障害により睡眠障害を含めた難治の神経変性を呈する A 群色素性乾皮症 (XP-A) 患者と年齢相当対照において、0:00, 6:00, 12:00, 18:00 の 4 ポイントで尿を採取し、酸化ストレスマーカー・抗酸化能 (DNA: 8-OHdG, 脂質:HEL) とメラトニン代謝物 (6-SM) の値を ELISA で定量し、メラトニン代謝と酸化ストレスとの関連を検討した。年齢別の変化が XP-A と対照では逆転しており、15 歳未満でのメラトニン代謝異常が年長での抗酸化能低下と DNA・脂質の酸化ストレスにつながる可能性が見出され、幼少でメラトニン代謝を改善させ酸化ストレスを予防する必要性が示唆された。

経口摂取が可能で上肢の動きが十分ある生活病棟重症心身障害者における睡眠覚醒リズムは腕時計型の身体活動量記録計で活動の解析が可能で、経口摂取も可能な生活病棟利用者の睡眠覚醒リズムを、早朝尿でのメラトニン代謝物 (6-SM) 定量の結果と比較検討した。対象は 33 歳から 84 歳の女性生活病棟に長期入所中 13 名で、活動リズム解析プログラムによるアクトグラムと 2 乗ピリオドグラムの解析を行った。2 乗ピリオドグラムでは、観測値時系列を仮周期で区切り、時系列全体の分散と仮周期方向の平均値時

系列の分散の比を Q_p とし、リズム性の強さの指標のひとつでサーカディアン周期を示す Q_p のピークの振幅と時間を検討した。 Q_p のピークの振幅が低いあるいはピークが先鋭でない例は病棟スタッフの観察においても不眠傾向があるか、毎夜てんかん発作で中途覚醒等睡眠障害がみられる例であり、6-SM 値が高値の例も同様で、今回対象としたような重症者においては、これらの評価により睡眠覚醒リズムの脆弱性がより客観的に判断できた。

動きの少ない医療病棟重症心身障害者ではアクトグラフィ等では睡眠覚醒評価が難しいため、脈波計による心拍変動解析と夜間メラトニン分泌量の結果を用いて、患者の睡眠の質や脳障害等の評価を試みた。対象は 25 歳から 53 歳の当院医療病棟に長期入所中 11 名。腕時計型の脈波センサを装着し、睡眠表の記載から夜間 (準夜あるいは深夜帯) の入眠期 2 時間の心拍変動解析を行い、高周波 (HF) 成分のパワースペクトル密度 (msec²/Hz) の総和を副交感神経活動量とし、自律神経バランスによる睡眠の質を評価した。睡眠は不規則で分断化していたが、入眠期の脈拍数は正常成人と有意差はなく、副交感神経活動量の平均値や変動幅 (最大値-最小値) の平均値の比較ではコントロールと有意差はなかったが、症例ごとにばらつきが多く、変動幅も大きい例が多かった。副交感神経活動量と 6-SM 値の相関は認められなかったが、6-SM 値は動きのある重症度の低い高齢の生活病棟患者に比較し、高値である患者が多く、コントロールと比較しても有意に高かった。メラトニンは強力な抗酸化物質としても知られており、精神的ストレス等交感神経興奮刺激への筋・皮膚交感神経反応を軽減させる。の結果も合わせ、尿中メラトニン代謝物高値は重篤な脳障害、精神神経症状に伴うストレスの持続等を反映すると考えられた。睡眠時の自律神経バランスはコントロールと比較し不安定と考えられ、自律神経機能の異常を合併する重症心身障害者に関しては今後さらなる検討が必要である。

(2)小児神経疾患における睡眠障害に関する視床下部・脳幹病変の解析

コケイン症候群 (CS) の 4 剖検例で、視床下部と脚橋被蓋核 (PPN)、マイネルト核 (NbM) のアセチルコリン神経 (AchN) に対する免疫染色を行った。脳萎縮にもかかわらず視床下部は保たれていたが、PPN と NbM の AchN が選択的に減少し、CS 患者での睡眠障害との関連が示唆された。さらに小児神経疾患の剖検脳で今まで検討されてこなかった MT1, MT2 表出を免疫組織化学的に検討した。LSBio 社の MT1B 抗体を用いて、新生児~小児対照の視床下部と海馬切片で染色を試みたが、再現性のある結果は得られなかった。その後自作 MT1B 抗体で小児対照脳の視床下部等で免疫染色

を試みたが、メラトニン受容体を可視化できなかった。

(3)小児の睡眠障害におけるメラトニン・ラメルテオン治療の評価

小児の睡眠障害における melatonin(mel)と ramelteon(ram)治療の開発の必要性を探るため、melとram小児使用実態把握のため、全国調査を行った。一次調査では日本小児神経学会評議員と日本小児精神神経学会会員にアンケートを送付し、計220名の有効回答を得た。mel使用に関しては254名処方例に対して二次調査を行った。melは回答者の45%で使用経験があった。約6割がサプリメント輸入で、試薬が約3割であった。サプリメントでは口頭同意が約7割で、施設の許可がない使用(約4割)もみられた。試薬では口頭同意が3割弱で、施設の許可がない使用も認めた。対象疾患は、広汎性発達障害(PDD)、脳性麻痺、注意欠陥多動性障害、Rett症候群、視覚障害の順に多かった。睡眠障害の内訳は、概日リズム障害49%、不眠42%であった。ramは回答者の52%で使用経験がみられ、対象疾患、睡眠障害ともにmelと大きな差はなかった。mel使用の二次調査では、開始年齢が5カ月から37歳で、0.2~8mgの用量で有効だった。対象疾患の6割以上はPDDだった。不眠症使用例の約1/5は概日リズム障害を合併し、9割以上で入眠障害がみられた。ram、melは小児の睡眠障害に広く使われていた。mel使用では同意や許可が不十分な場合もありmelを薬品開発することが望まれた。また、将来的なmelの臨床試験では有効量の幅が広いことを考慮すべきである。この調査をもとに発達障害における睡眠障害に対するメラトニンの臨床試験を、ノーベルファーマ株式会社と協働して進め、第2相試験(発達障害児6~15歳男女6名ずつ、非盲検・非対照・強制漸増、2医療機関)が無事終了し、睡眠パラメーターの改善を確認した。

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)

林雅晴 病理所見からの、重症心身障害の病態の理解. 日本重症心身障害学会誌、査読無、2013;38:19-25.

中島啓介, 林雅晴 福山型先天性筋ジストロフィー剖検例での脳幹機能の検討. 脳と発達、査読有、2013;45:436-439. DOI: 10.11251/ojjsn.45.436

Okoshi Y, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M. Melatonin alterations and brain acetylcholine lesions in sleep disorders in Cockayne syndrome. Brain Dev. 査読有、2014;36:907-13. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.01.004.

Miyata R, Hayashi M, Itoh E.

Pathological changes in the cardiac muscles and the cerebellar cortex in Vici syndrome. Am J Med Genet A 査読有、2014: 164; 3203-3205. DOI: 10.1002/ajmg.a.36753
福水道郎 睡眠関連病態 小児科診療増刊号 小児の治療指針 査読無、2014: 77; 887-891

福水道郎 林雅晴 宮島祐 石崎朝世 田中肇 神山潤 Melatonin, ramelteon小児使用例に関する全国調査 脳と発達、査読有、2015;47:23-27 DOI: 10.11251/ojjsn.47.23

三村将、宮崎総一郎、内山真、別役智子、福水道郎 [座談会]睡眠障害を取り巻く諸問題 日本医師会雑誌、査読無、2015:143; 2501-2513

福水道郎 小児の睡眠障害 日本医師会雑誌、査読無、2015:143; 2551-2555

福水道郎 子どもの夜更かし、朝寝坊 診断と治療、査読無、2015:103; 1357-1360

福水道郎 小児期の不眠障害、概日リズム睡眠・覚醒相障害をとりまく睡眠関連病態の現状・問題点とその治療(日本小児神経学会推薦総説) 日本小児科学会雑誌、査読無、2015:119;1594-1603

福水道郎 小児科医として知っておきたい睡眠関連疾患 東京小児科医会報、査読無、2015:34:5-10

Gage BK, Asadi A, Baker RK, Webber TD, Wang R, Itoh M, Hayashi M, Miyata R, Akashi T, Kieffer TJ. The role of ARX in human pancreatic endocrine specification. PLoS One、査読有、2015;10:e0144100 DOI: 10.1371/journal.pone.0144100

Kubota M, Ohta S, Ando A, Koyama A, Terashima H, Kashii H, Hoshino H, Sugita K, Hayashi M. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: its incidence, clinical course and prognosis. Pediatr Int、査読有 2015;57:339-47 DOI: 10.1111/ped.12635

Kimura K, Nagao Y, Hachimori K, Hayashi M, Nomura Y, Segawa M. Pre-movement gating of somatosensory evoked potentials in Segawa disease. Brain Dev、査読有、2016;38:68-75. DOI:10.1016/j.braindev.2015.05.007.

Miyata R, Tanuma N, Sakuma H, Hayashi M. Circadian Rhythms of Oxidative Stress Markers and Melatonin Metabolite in Patients with Xeroderma Pigmentosum Group A Oxid Med Cell Longev、査読有、2016、Article ID 5741517 DOI:10.1155/2016/5741517

[学会発表](計16件)

福水道郎 林雅晴 宮島祐 石崎朝世 田中肇 神山潤 メラトニンならびにラメルテオン小児使用例に関する全国調査、第55回日本小児神経学会総会、2013.6.1、iichiko 総合文化センター(大分県大分市)

福水道郎 林雅晴 宮島祐 石崎朝世 田中肇 神山潤 乳幼児・小児期不眠の治療 - 本邦の睡眠環境も踏まえて - 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会シンポジウム 10「小児不眠症 その現状と今後の課題」, 2013. 6.27, 秋田キャッスルホテル(秋田県秋田市)

林雅晴 色素性乾皮症とコケイン症候群: 神経変性の病態解明、第 55 回日本小児神経学会学術総会シンポジウム「DNA 修復障害と神経変性」, 2013.5.30, 大分オアシスタワーホテル(大分県大分市)

福水道郎 Hayes MJ 乳幼児・小児期の睡眠行動の問題と睡眠医療 米国での経験から - (招待講演) 日本睡眠学会第 39 回定期学術集会シンポジウム 2「小児の睡眠医療」 2014.7.3, ホテルクレメント徳島(徳島県徳島市)

福水道郎 小児の睡眠関連病態 - 小児神経科医の経験 - (招待講演) 日本睡眠学会第 39 回定期学術集会教育セミナー医師 2014.7.4, ホテルクレメント徳島(徳島県徳島市)

福水道郎 林雅晴 宮島祐 石崎朝世 田中肇 神山潤 メラトニン小児使用例に関する全国二次調査、第 56 回日本小児神経学会総会、2014.5.29, アクトシティ浜松(静岡県浜松市)

林雅晴 子どもの脳における知能・社会性の発達とその障害。第 32 回日本感覚統合学会。2014.11.2、(特別講演)自治医科大学(栃木県下野市)

福水道郎 小児の睡眠関連疾患の病態と臨床 2015.3.14, 第 15 回 Neu-Kids 常総セミナー 筑波山ホテル青木屋(茨城県つくば市)

Miyata R, Nakajima K, Hayashi M, Shimohira M. Differentiation of cataplexy and dreaming in narcolepsy from abnormal behaviors in autistic spectrum disorders. The 13th Asia Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5.16-17, 台北、台湾

福水道郎、大越優美、田沼直之 宮田理英、林雅晴、Hayes MJ, Rosenwasser AM. 経口摂取が可能な重症心身障害者における睡眠覚醒リズム分析とメラトニン代謝 第 57 回日本小児神経学会総会サテライトシンポジウム 第 9 回子どもの眠り研究会 2015.5.29, 帝国ホテル大阪(大阪府大阪市)

大越優美、林雅晴、宮田理英、田沼直之、福水道郎 重症心身障害者のメラトニンと臨床症状との関係 第 57 回日本小児神経学会総会 2015.5.29, 帝国ホテル大阪(大阪府大阪市)

田沼直之、大越優美、福水道郎、宮田理英、林雅晴 抗酸化物質としてのメラトニン 第 57 回日本小児神経学会総会 2015.5.29, 帝国ホテル大阪(大阪府大阪市)

福水道郎、大越優美、田沼直之 宮田理英、林雅晴 中川 剛 動きの少ない重症心身障害者における心拍変動とメラトニン代謝を

用いた睡眠評価の試み 日本睡眠学会第 40 回定期学術集会、2015.7.2、栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市)

福水道郎 重症心身障害児者の睡眠を考える(招待講演)第 19 回重症心身障害児(者) QOL 向上懇話、2015.7.10、東京女子医科大学(東京都新宿区)

Fukumizu M, Okoshi Y, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M, Hayes MJ, Rosenwasser AM. Assessment of activity rhythm and metabolism of melatonin in patients with severe motor and intellectual disabilities The 4th International Pediatric Sleep Association Congress, 2016. 3.11-13, 台北、台湾

林雅晴 小児神経疾患とモノアミン神経の異常 - 治療との関連。 (招待講演) 第 59 回日本小児神経学会近畿地方会。2016.3.12、葉業年金会館(大阪府大阪市)

〔図書〕(計 6 件)

福水道郎 てんかんに影響する睡眠障害徹底解説 小児のてんかんー多様な事例からエキスパートの「観察眼」を身につけるー 1528-1534, 小児科学レクチャー vol3 No6, 総合医学, 2013.11.22

福水道郎 Q6 子どもの夜更かし・朝寝坊の影響は? Q7 子どもにとって早寝早起きの影響は? Q8 子どもの夜泣きと原因の対策は? Q120 覚醒障害の 3 病態(錯乱性覚醒、睡眠時遊行症、睡眠時驚愕症)は区別できる? 対処法が異なる? Q121 子どもの睡眠時遺尿症(夜尿症)の対処方法は? 9-11, 11-13, 13-16, 207-208, 209-210, 睡眠とその障害のクリニカルレビュー 200, 診断と治療, 2014.1.10

福水道郎 睡眠関連てんかんと睡眠異常ー小児ー 91-92, てんかん専門医ガイドブックーてんかんに関わる医師のための基礎知識ー、診断と治療社、2014.3.25

福水道郎 睡眠障害、睡眠ポリグラフィーの記録法と読み方、睡眠障害の治療、睡眠記録表 79-88, 109-115, 339-346, 484-486, 国立精神・神経センター 小児神経科 診断・治療マニュアル 改訂第 3 版、診断と治療社、2015.4.16

福水道郎 Column 夜泣き 日常診療における子どもの睡眠障害 89-93, 診断と治療社、2015.4.30

福水道郎 小児の睡眠段階判定法 38-42, 臨床睡眠検査法マニュアル(日本睡眠学会編)、ライフサイエンス、2015.9.10

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福水 道郎(FUKUMIZU Michio)

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発

達・神経再生研究分野 研究員
研究者番号：30593537

(2)研究分担者

林 雅晴 (HAYASHI Masaharu)
公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発
達・神経再生研究分野 分野長
研究者番号：00280777

(3)連携研究者

なし