

平成 29 年 6 月 11 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293175

研究課題名(和文)次世代型スーパー肝線維化改善細胞を用いた肝臓再生療法開発への基盤研究

研究課題名(英文) Basic research to develop next generation cell therapy for improvement of liver fibrosis.

研究代表者

寺井 崇二 (TERAI, Shuji)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00332809

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：非代償性肝硬変の多くは進行性である。自己骨髄細胞投与療法(ABMi療法)は本邦で最も多く行われている細胞療法であるが、骨髄細胞はヘテロであり、有効な細胞とそのメカニズム、細胞投与後の動態など未解明であった。我々は今回マウスで骨髄由来間葉系幹細胞と培養マクロファージを肝硬変モデルマウスに混合投与を行うと効果的に線維化改善、再生促進が起こることを明らかにした。投与細胞は協調的に働き、またライブイメージにて肝臓内で多くのM2マクロファージが集積していることが確認でき、更にホストの細胞とも共同で線維化改善、再生促進をしていた事実を確認した。この事実は、肝硬変の新規治療開発に重要な知見と考える。

研究成果の概要(英文)：Decompensated liver cirrhosis often progresses even after treatment. Autologous bone marrow cells infusion (ABMi) therapy was developed for liver cirrhosis, however the most effective cells in the heterogeneous bone marrow cells, detail behavior of administrated cells, and detailed mechanism of improvement of liver fibrosis and promotion of liver regeneration have not been elucidated. In this study we elucidated that mesenchymal stem cells (MSCs) and induced bone marrow derived macrophages (id-BMMs) combination therapy effectively regressed liver fibrosis and promoted liver regeneration. Combination therapy using both id-BMMs and MSCs had synergistic effects, affecting the host cells in a liver cirrhosis mouse model. We also elucidated that a large number of id-BMMs, which had M2 phenotype and phagocytized hepatocyte debris, and few MSCs migrated to the fibrotic area in the liver. We believe that this fact is important for future cell therapy for decompensated liver cirrhosis.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝硬変 細胞療法 間葉系幹細胞 マクロファージ ライブイメージング

### 1. 研究開始当初の背景

研究代表者寺井は山口大学にて、肝硬変に対する線維化改善、再生促進を目的とした自己骨髄細胞投与療法 (Autologous Bone Marrow Cell infusion, ABM / 療法) を開発してきた。しかし、骨髄は間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cells; MSCs)、血球細胞、血管内皮などがヘテロに存在する。世界的には MSCs とマクロファージが有用な細胞と考えられていたが効果の差違や両者の協調関係などに関しては一切知られていなかった。

### 2. 研究の目的

上記のような背景があり、骨髄由来間葉系幹細胞、あるいはマクロファージの差異を明らかにし、単独投与、混合投与の効果の違い、そして効果が得られた際にはそのメカニズム解析を目的とした。

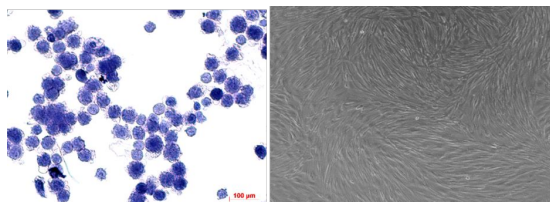
### 3. 研究の方法

- (1) マウスの MSC とマクロファージを骨髄から培養しそれぞれの持つ性質をマイクロアレイや real-time PCR にて解析した。
- (2) マウスの MSC とマクロファージにそれぞれ四塩化炭素 (CC14) による肝硬変モデルマウスからの血清を加えた際の性質の変化を解析した。
- (3) MSC とマクロファージを共培養した際に生じる変化を解析した。
- (4) マウス肝硬変モデルに MSC 単独、マクロファージ単独、MSC とマクロファージを 50:50 にしてそれぞれ合計  $1 \times 10^6$  個の細胞を尾静注した際の治療効果の違いを検証した。
- (5) マウス肝硬変モデルに GFP 陽性マクロファージ、DsRed 陽性 MSC を投与した際の細胞動態をライブイメージにて観察した。
- (6) 細胞投与後の肝臓での mRNA の変化を経時的に観察した。
- (7) 細胞投与後の宿主細胞の、特に単球、好中球の肝臓内への集積を解析した。

### 4. 研究成果

(1) マクロファージと MSC の純化培養に成功しそれぞれの細胞の特性を明らかにした。

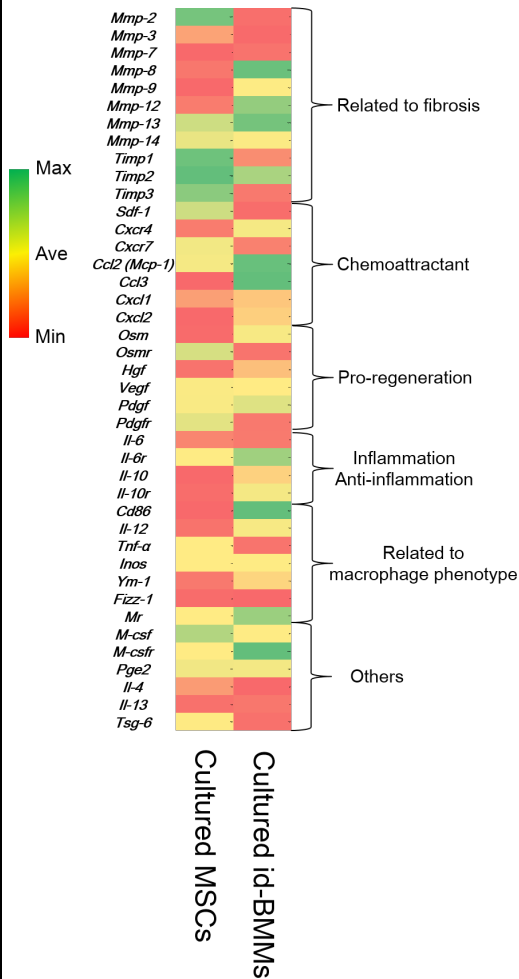
我々はマウスの骨髄から MSC およびマクロファージを純化培養することに成功した。



マクロファージ

MSC

培養したそれぞれの細胞をマイクロアレイにて網羅的な解析を行ったところ両者は性質が極めて異なる細胞であることがわかった。



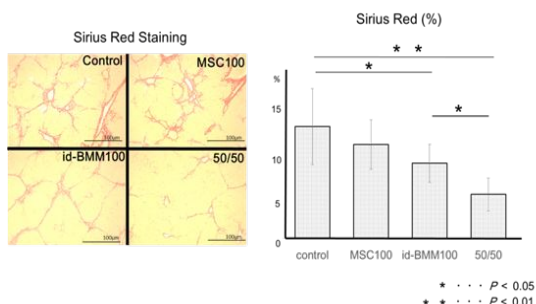
我々は抗線維化に関わる因子、細胞遊走に関わる因子、再生に関わる因子、抗炎症に関わる因子などにわけ解析を行ったが、マクロファージでは特に強く抗線維化に関わる因子 *Mmp-8, 12, 13* や再生に関わる因子 Oncostatin M (*Osm*), そして抗炎症に関わる *Il-10* が発現していることが注目に値した。

(2) マクロファージおよび MSC 培養に肝障害血清を加えると性質が劇的に変化した。

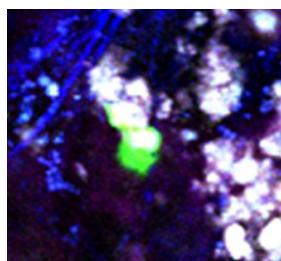
次にマクロファージ、MSC 培養それぞれに CC14 により誘導した肝硬変モデルマウスから得た血清を加えそれぞれの細胞がどのような変化をきたしたかを解析した。そうしたところ、マクロファージでは *Mmp* 群の上昇に加えて、再生に関わる *Osm*、マクロファージや好中球の遊走に関わる *Cxcl1, Cxcl2, Ccl2*, などの発現レベルが上昇したのに加えマクロファージの極性が M2 方向に変化することもわかった。一方、MSC では *Mmp-13*、細胞遊走に関わる *Sdf-1*、抗炎症に関わる *Il-10* などの上昇に加えマクロファージの極性を M2 方向に変化させるのに関与する *Il-13* や *Pge2* の上昇が起こることがわかった。このことから両者は肝障害血清を加えると性質が変換し、お互いの相互作用する可能性も示唆された。

(3) MSC と培養マクロファージを共培養するとマクロファージの極性が M2 に変化する。  
マクロファージと MSC の相互作用を調べるために、トランスウェルを用いて両者を共培養しそれぞれがどのような変化をきたすかを解析した。そうしたところ、MSC ではマクロファージを M2 方向に誘導する *Pge2* や *Tsg6* が上昇した。一方マクロファージは極性が M2 方向に変化した。このことからマクロファージは MSC と共培養することで M2 方向に性質を変化させることがわかった。

(4) MSC とマクロファージを 50:50 で投与すると最も線維化改善が見られる。  
次にマウス肝硬変モデルに MSC 単独、マクロファージ単独、MSC とマクロファージを 50:50 にしてそれぞれ合計  $1 \times 10^6$  個の細胞を尾静注した際の線維化改善の治療効果を検証した。その結果 MSC とマクロファージを 50:50 にして投与したグループが最も効果を及ぼした。このことから、効果的な治療効果を得るためには、両細胞が必要なことがわかった。



(5) 投与した MSC は肺に多く行き、マクロファージは多数肝臓に遊走していた。  
次に投与した細胞の動態を観察するためにマウス肝硬変モデルに GFP 陽性マクロファージ、DsRed 陽性 MSC を投与し二光子顕微鏡を用いて Live imaging を行った。その結果 MSC はほとんどが投与後肺にトラップされて数日のうちに肺、脾臓、肝臓からなくなることがわかった。一方マクロファージは約半数が肺に、約半数が肝臓に行き、肝臓では特に障害部位に遊走し、肝細胞のデブリを貪食する様子が確認できた。



線状の青:線維  
白の物質:壊死肝細胞  
緑:投与マクロファージ

(6) MSC とマクロファージを 50:50 で投与すると投与後 3 日で *Mmp* の発現が上昇し、7 日

目で再生因子の増加が見られる。

続いて MSC とマクロファージを 50:50 で投与した際の肝臓内での mRNA の変化を解析した。その結果細胞投与後 3 日目に *Mmp-8*, *9*, *13* などが最も上昇し、7 日目には再生関連因子である *Hgf*, *Osm*, *Vegf* などの因子が上昇していた。これらの事実から細胞投与後まずは線維化改善がおき、その後再生促進がおきることを示している。

(7) MSC とマクロファージを 50:50 で投与すると宿主側の好中球とマクロファージがより肝臓に集積する。

最後に我々は細胞投与後の宿主側の細胞の肝臓への集積状況を解析した。その結果 MSC とマクロファージを 50:50 で投与すると最も宿主の好中球とマクロファージが集積していることが確認できた。この結果から投与細胞は宿主の細胞とともに、線維化改善、再生促進に関わっている可能性が示された。

上記のように MSC とマクロファージは混合投与を行うと、より線維化改善、再生促進が起こることがわかり、その機序としてお互いの相互作用に加え、宿主の細胞も巻き込むことで効果を発揮することがわかった。本研究結果は今後の肝硬変の再生医療を考える上で重要な知見と考えている。

## 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 37 件)

Terai S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the "point of no return" in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* Feb;52(2), (2017), 129-140. doi: 10.1007/s00535-016-1258-1 査読有

Nakajima N, Sato H, Terai S et al. Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Mar;29(3). doi: 10.1111/nmo.12968. 査読有

Ohkoshi S, Hirono H, Kamimura K et al. (2016) Natural regression of fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 22: 5459-5466. doi: 10.3748/wjg.v22.i24.5459 査読有

Inoue J, Ihara Y, Kamimura K et al. (2016) Identification of BCL11B as a regulator of adipogenesis. *Sci Rep* 6: 32750. doi: 10.1038/srep32750. 査読有

Kobayashi Y, Kamimura K, Abe H et al. (2016) Effects of fibrotic tissue on liver-targeted hydrodynamic gene delivery.

- Mol Ther Nucleic Acids. 5: e359. doi: 10.1038/mtna.2016.63. 査読有
- Yokoo T, Kamimura K, Abe H et al. (2016) The Liver-targeted Hydrodynamic Gene Therapy: Recent Advances in the Technique. World J Gastroenterol 22: 8862-8868 doi: 10.3748/wjg.v22.i40 査読有.8862
- Watanabe Y, Kamimura K, Iwasaki T et al. (2016) Case of severe alcoholic hepatitis treated with granulocytapheresis. World J Clin Cases 4: 369-374. doi: 12998/wjcc.v4.i11.369 査読有
- Ogawa K, Kamimura K, Mizuno KI et al. (2016) The combination therapy of dissolution using carbonated liquid and endoscopic procedure for bezoars: pragmatical and clinical review. Gastroenterol Res Pract: 2016: 7456242. doi: 10.1155/2016/7456242 査読有
- Kamimura K, Evans DC, Mizuno KI et al. (2016) Diagnosis and management of gastrointestinal foreign bodies. Gastroenterol Res Pract: 2016: 5692650. doi: 10.1155/2016/5692650 査読有
- Mizuno KI, Takahashi K, Terai S et al. Endoscopic Removal of Ingested Dentures and Dental Instruments: A Retrospective Analysis. Gastroenterology research and practice 2016, 2016:3537147. doi: 10.1155/2016/3537147 査読有
- Suzuki K, Arumugam S, Terai S et al. Pivotal Role of Carbohydrate Sulfotransferase 15 in Fibrosis and Mucosal Healing in Mouse Colitis. PloS one 2016, 11:e0158967. doi: 10.1371/journal.pone.0158967 査読有
- Suzuki K, Yokoyama J, Terai S et al. Phase 1 Clinical Study of siRNA Targeting Carbohydrate Sulphotransferase 15 in Crohn's Disease Patients with Active Mucosal Lesions. Journal of Crohn's & colitis 2016. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw143 査読有
- Takahashi Y, Mizuno KI, Terai S et al. (2016) Long-term outcomes of colorectal endoscopic submucosal dissection in elderly patients. International journal of colorectal disease. doi:10.1007/s00384-016-2719-y 査読有
- Mizuno KI, Takahashi K, Terai S et al. (2016) Endoscopic Removal of Ingested Dentures and Dental Instruments: A Retrospective Analysis. Gastroenterology research and practice 2016:3537147. doi:10.1155/2016/3537147 査読有
- Mizuno K, Sato H, Terai S H et al. (2016) A novel training model composed of nonbiological materials for endoscopic submucosal dissection. Gastrointestinal endoscopy 84:373-374. doi:10.1016/j.gie.2016.03.786 査読有
- Takahashi K, Tsuchiya A, Terai S. An Unusual Case of an Extremely Large -Fetoprotein-Producing Tumor. Gastroenterology. 2016 Dec;151(6):1077-1080. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.018. 査読有
- Nakano O, Tsuchiya A, Yamagiwa S et al. Stomach Dysfunction Is a Potential Risk Factor for Wernicke's Encephalopathy. Intern Med. 2016;55(24):3679-3680. doi: 10.2169/internalmedicine.55.7483 査読有
- Sakaida I, Terai S, Kurosaki M et al. Effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with edema: Interim results of post-marketing surveillance of tolvaptan in liver cirrhosis (START study). Hepatol Res. 2016 Dec 13. doi: 10.1111/hepr.12852. 査読有
- Takahashi K, Sato Y, Terai S et al. Vonoprazan 20 mg vs lansoprazole 30 mg for endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. World J Gastrointest Endosc. 2016 Nov 16;8(19):716-722. doi: 10.4253/wjge.v8.i19.716 査読有
- Takatsuna M, Morohashi S, Terai S et al. Myofibroblast distribution is associated with invasive growth types of colorectal cancer. Oncol Rep. 2016 Dec;36(6):3154-3160. doi: 10.3892/or.2016.5202. 査読有
- ②① Ishihara R, Oyama T, Terai S et al. Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus: a multicenter retrospective study in a Japanese population. J Gastroenterol. 2016 Oct 18. doi: 10.1007/s00535-016-1275-0 査読有
- ②② Sato Y, Hashimoto S, Terai S et al. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol. 2016 Aug 14;22(30):6817-28. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6817. 査読有
- ②③ Kobayashi M, Hashimoto S, Terai S et al. Therapeutic or spontaneous Helicobacter pylori eradication can obscure magnifying narrow-band imaging of gastric tumors. Endosc Int Open. 2016 Jun;4(6):E665-72. doi: 10.1055/s-0042-105869 査読有
- ②④ Takatsuna M, Morohashi S, Terai S et al. Myofibroblasts of the muscle layer stimulate the malignant potential of colorectal cancer. Oncol Rep. 2016 Sep;36(3):1251-7. doi: 10.3892/or.2016.4932. 査読有
- ②⑤ Hirose K, Kanefuji T, Terai S et al. Formulation for Effective Screening and Management of Nonalcoholic Steatohepatitis: Noninvasive NAFLD Management Strategy. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:6343656. doi: 10.1155/2016/6343656. 査読有

- ②⑥ Yamamoto N, Yamasaki T, Terai S et al. Deferasirox, an oral iron chelator, prevents hepatocarcinogenesis and adverse effects of sorafenib. *J Clin Biochem Nutr.* 2016 May;58(3):202-9. doi: 10.3164/jcfn.15-127 査読有
- ②⑦ Sato H, Mizuno K, Terai S. Novel ex-vivo training model for peroral endoscopic myotomy using hydrogel. *Dig Endosc.* 2016 Jul;28(5):620. doi: 10.1111/den.12670 査読有
- ②⑧ Sato H, Sato Y, Terai S et al. Gastrointestinal: Salvage peroral endoscopic myotomy for outflow obstruction with growing esophageal diverticulum. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jul;31(7):1237. doi: 10.1111/jgh.13397 査読有
- ②⑨ Kobayashi T, Tsuchiya A, Suda T et al. Three Times Repeated Portal Venous Gas after Meals. *Intern Med.* 2016;55(7):843-5. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6036. 査読有
- ③⑩ Sato H, Sagara S, Terai S et al Assessments of histologic changes after peroral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc.* 2016 Aug;84(2):377-8. doi: 10.1016/j.gie.2016.01.011. 査読有
- ③⑪ Kuraoka N, Tsuchiya A, Suda T et al. Improvement of Pancreatic Tumor-induced NAFLD with Pancrelipase. *Intern Med.* 2016;55(1):89-90. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5729 査読有
- ③⑫ Seino S, Tsuchiya A, Natsui M. A Rare Pancreatic Tumor That Underwent a Change in Morphology and Histopathologic Features During Chemotherapy. *Gastroenterology* 2016; Feb;150(2):e11-3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.049 査読有
- ③⑬ Fujisawa K, Takami T, Terai S et al. Circadian variations in the liver metabolites of medaka (*Oryzias latipes*). *Sci Rep* 2015; 20916, doi: 10.1038/srep20916 査読有
- ③⑭ Fujisawa K, Terai S, Matsumoto T et al. Evidence for a Role of the Transcriptional Regulator Maf in Tumorigenesis and Aging. *PLoS One* 2015;10(6); e0137156, doi: 10.1371/journal.pone.0129950. 査読有
- ③⑮ Murata Y, Yasuda T, Terai S et al. Histological and Transcriptomic Analysis of Adult Japanese Medaka Sampled Onboard the International Space Station. 2015; *PLoS One*; 10; e0138799, doi: 10.1371/journal.pone.0138799. 査読有
- ③⑯ Miyazaki H, Terai S et al. Fatty acid binding protein 7 regulates phagocytosis and cytokine production in Kupffer cells during liver injury. 2014; *Am J Pathol*; 184: 2505-2515, doi: doi:

- 10.1016/j.ajpath.2014.05.015. 査読有
- ③⑰ Terai S, et al. Status and prospects of liver cirrhosis treatment by using bone marrow-derived cells and mesenchymal cells. 2014; *Tissue Eng Part B Rev.*; 3: 206-210, doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0527. 査読有

[学会発表](計 17 件)

上村 顕也 他、Transhepatic arterial chemotherapy using a combination of miriplatin and CDDP powder in patients with hepatocellular carcinoma. APDW 2016、2016年11月2日~5日、Kobe Convention Center (兵庫県神戸市)

山際 訓 他、Frequency of CCR7-PD-1+ follicular helper T cell subset as a possible diagnostic marker of autoimmune hepatitis. AASLD 2016、2016年11月11日~15日、Boston (USA)

土屋 淳紀 他、Significance of hepatic progenitor cell marker-positive hepatocellular carcinoma and its possible prediction by AFP-L3. AASLD 2016、2016年11月11日~15日、Boston (USA)

渡邊 雄介、寺井 崇二 他、Combination therapy with mesenchymal stem cells and macrophages from bone marrow shows favorable outcome in mouse CCl4-induced liver cirrhosis model. AASLD 2016、2016年11月11日~15日、Boston (USA)

小川 公平、寺井 崇二 他、Platinum-based transhepatic arterial chemotherapy using a combination miriplatin and CDDP powder in patients with hepatocellular carcinoma. AASLD 2016、2016年11月11日~15日、Boston (USA)

土屋 淳紀 他、Comparative effectiveness of mesenchymal stem cell therapy and macrophage cell therapy in a liver cirrhosis disease model. APDW 2016、2016年11月2日~5日、Kobe Convention Center (兵庫県神戸市)

阿部 寛幸、寺井 崇二 他、Effective Prevention of Liver Fibrosis by Hydrodynamic Gene Delivery. FASEB 2016、2016年6月26日~7月1日、Florida (USA)

寺井 崇二 他、Histological and Transcriptomic Analysis of Japanese Medaka Fish Sampled Onboard the International Space Station. FASEB 2016、2016年6月26日~7月1日、Florida (USA)

寺井 崇二 他、Histological and Transcriptomic Analysis of Japanese Medaka Fish Sampled Onboard the International Space Station. APDW 2016、2016年11月2日~5日、Kobe Convention Center (兵庫県神戸市)

寺井 崇二 他、難治性消化器疾患に対する修復再生療法の開発、日本炎症・再生医学学会、

2016年6月16日～17日、みやこめっせ（京都府京都市）

土屋淳紀 他、肝硬変の治療メカニズム解析のための骨髄由来のMSC、マクロファージの培養および解析、日本炎症・再生医学会、2016年6月16日～17日、みやこめっせ（京都府京都市）

寺井崇二 他、肝硬変に対する自己由来細胞を用いた再生療法から他家細胞を用いた再生療法へ、日本再生医療学会、2017年3月7日～9日、仙台国際センター（宮城県仙台市）

渡邊雄介、寺井崇二 他、骨髄由来間葉系細胞と培養マクロファージの混合投与療法による肝硬変治療、日本再生医療学会、2017年3月7日～9日、仙台国際センター（宮城県仙台市）

土屋淳紀 他、間葉系幹細胞、マクロファージの相互作用による新しい肝硬変治療を目指して、日本肝臓学会東部会、2016年12月8日～9日、京王プラザホテル（東京都新宿区）

寺井崇二 他、肝硬変症に対する細胞を用いた内在再生能活性化療法の開発、日本再生医療学会、2016年3月19日、大阪国際会議場（大阪府、大阪市）

渡邊雄介、寺井崇二 他、肝線維化改善、再生促進に向け、骨髄からの選択的な間葉系幹細胞とマクロファージ培養の開発、日本再生医療学会、2016年3月19日、大阪国際会議場（大阪府、大阪市）

寺井崇二 他、他家骨髄由来の間葉系細胞を用いた急性肝不全に対する肝臓再生療法の可能性、JDDW2014、2014年10月24日、神戸コンベンションセンター（兵庫県神戸市）

〔図書〕（計 1 件）

Dexi Liu, Atsunori Tsuchiya, Stuart J. Forbes, Taro Takami, Masahiro Ohira, Noriho Iida, Hiroaki Mizukami, Narumi Uno, Kenya Kamimura, Takashi Aoi, Matthias Renner, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Mamoru Kokubo, James E. Akers, Junichi Mineno, Takeshi Suda, Shuji Terai. Springer, Gene Therapy and Cell Therapy Through the Liver: Current Aspects and Future Prospects, 2015, 185

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.niigata-u.ac.jp/in3/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺井 崇二 (TERAI, Shuji)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00332809

(2) 研究分担者

佐藤 祐一 (SATO, Yuichi)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号：00579146

山際 訓 (YAMAGIWA, Satoshi)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：10419327

川合 弘一 (KAWAI, Hirokazu)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：80419291

土屋 淳紀 (TSUCHIYA, Atsunori)

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号：70464005

上村 顕也 (KAMIMURA, Kenya)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：00579146

坂井田 功 (SAKAIDA, Isao)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80263763

山本 直樹 (YAMAMOTO, Naoki)

山口大学・大学教育機構・講師

研究者番号：90448283

高見 太郎 (TAKAMI, Taro)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：60511251

石川 剛 (ISHIKAWA, Tsuyoshi)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20569305

藤澤 浩一 (SATO, Yuichi)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00448284

岩本 拓也 (IWAMOTO, Takuya)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80634716

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

仁科 博史 (NISHINA, Hiroshi)

田畑 泰彦 (TABATA, Yasuhiko)

戸口田 淳也 (TOGUCHIDA, Junya)