

令和元年6月25日現在

機関番号：83904

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26115009

研究課題名(和文)高齢者造血器腫瘍の発症基盤としてのステムセルエイジングの解明

研究課題名(英文)Understanding of stem cell aging as the onset basis of hematopoietic tumors in elderly patients

研究代表者

真田 昌(Sanada, Masashi)

独立行政法人国立病院機構(名古屋医療センター臨床研究センター)・その他部局等・高度診断研究部長

研究者番号：20529044

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 143,500,000円

研究成果の概要(和文): 加齢に伴うクローン造血(ARCH)がMDSやAAの発症・進展過程に密接に関与すること、MDSやARCHに観察されるRNAスプライシング分子変異の分子病態を明らかとした。Werner症候群(WS)ならびに同症候群に発症したMDSではARCHは認めず、異なる老化病態の存在が示唆された。CLLの遺伝子変異の幹細胞レベルで獲得されており、腫瘍化にはCLL細胞に異所性発現するIRAK-3が関与することを示した。AML幹細胞に特異的なTIM-3のリガンドであるgalectin-9を腫瘍細胞がautocrineに分泌することを示した。Wrnおよび老化関連遺伝子の欠損マウスならびにダブル欠損マウスを作出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの腫瘍性疾患において加齢は最大のリスク因子であり、細胞老化が腫瘍化と密接に関わることをゲノム解析により明らかとした。RNAスプライシング分子変異の分子病態の解明は、強力な抗がん剤治療が困難な高齢者MDSにおける治療開発に寄与することが期待される。早老症研究は老化研究において重要であるが、早老症との差異につながる知見を得た意義は大きい。本研究で作成したマウスモデルやWerner症候群の疾患レジストリは、今後の同症候群並びに老化研究の重要な基盤になると考える。

研究成果の概要(英文): It has been clarified that age-related clonal hematopoiesis (ARCH) is closely involved in the development process of MDS and AA. Furthermore, we elucidated the molecular pathogenesis of RNA spliceosome mutations that are frequently observed in MDS and ARCH. ARCH was not found in Werner syndrome (WS) patients as well as in MDS that developed from WS, suggesting the existence of different aging and tumor development mechanisms. We found that gene mutations identical to CLL cells were acquired at the hematopoietic stem cell level in most of CLL cases, and identified IRAK-3 molecules ectopically expressed in CLL cells as a tumorigenic mechanism from CLL stem cells. It was shown that tumor cells secrete galectin-9, which is a ligand of TML-3, a stem cell-specific molecule of AML, into autocrine. Using the CRISPR / Cas9 system, mice with deletion alleles of Wrn and senescence related gene and double deletion mice were generated.

研究分野：分子遺伝学、造血器腫瘍

キーワード：老化 クローン造血 白血病幹細胞 早老症 骨髄異形成症候群 慢性リンパ性白血病 マウスモデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢は、多くの腫瘍性疾患において最大の発症リスクである。骨髄異形成症候群 (MDS) および慢性リンパ球性白血病 (CLL) は、高齢者に好発する造血器腫瘍であり、若年で発症することは稀である。自己複製能を有する造血幹細胞は長期間生存可能であるため、細胞分裂時に random に生じた遺伝子異常が加齢とともに蓄積され、腫瘍化に必要な条件が満たされた段階で発症すると考えられているが、背景にある造血幹細胞の老化に伴う遺伝子変化については十分に理解されていなかった。

2. 研究の目的

我々は、高齢者に好発する骨髄異形成症候群 (MDS) および慢性リンパ球性白血病 (CLL) をモデルとして、種々の遺伝子解析を通して、発症の基盤にあると考えられる造血幹細胞の老化現象を解明する。本研究では、高齢者造血器腫瘍の発症の基盤となる造血幹細胞の老化に伴う変化を、患者試料等を用いて明らかにし、MDS や CLL 患者の解析を通じて、幹細胞の老化と発症との関連を解明する。さらに、日本人に多い遺伝性早老症である Werner 症候群 (WS) の臨床検体ならびにモデルマウスを用いて、幹細胞の加齢変化と腫瘍発症の実態を解析し、加齢に伴う腫瘍発症におけるステムセルエイジングの意義を検証した。

3. 研究の方法

高齢者 MDS ならびに類縁疾患である再生不良性貧血 (AA) の経時検体を用いた標的遺伝子シーケンスを通じて、ゲノム異常を標的に進展過程におけるクローンの経時変化を明らかとすることで、発症も含めた病態を解明する。高齢者 MDS においては RNA スプライシング関連分子変異が特異的に観察されることを先行研究で示しており、RNA スプライシング分子異常により生じると推測される RNA スプライシングや遺伝子発現への影響を RNA シーケンスなどを用いて解析するとともに、マウスモデルを用いて造血や腫瘍化における影響を評価する。CLL は成熟リンパ球の腫瘍であるが、発症起源の細胞を同定し、幹細胞老化との関連を明らかにするため、CLL の臨床検体から造血幹細胞移植分画を純化し、CLL 細胞と遺伝子異常の比較を行う。Werner 症候群は、MDS 発症率が高いことが知られており、MDS 発症例と MDS 未発症の Werner 症候群患者由来の試料を用いて、高齢者 MDS と比較を行った。さらには、老化並びに早老症研究を推進させる目的で Werner 症候群のモデルマウスを作成し、早老症形質の評価を行った。

4. 研究成果

造血幹細胞は加齢に伴い変異を獲得し、高齢者にクローン造血が観察をされることが明らかにされたが、本研究では、経時的な臨床検体の解析により、クローン造血が、MDS や AA の発症・進展過程に密接に関与していることを明らかとした (N Eng J Med 2015, Nat Genet 2017)。さらには、MDS や加齢に伴うクローン造血に高頻度に観察される RNA スプライシング分子変異の分子病態を解明した (Nat Commun 2015, 2018, Blood 2018)。Werner 症候群患者の末梢血ならびに同症候群から発症した MDS の網羅的なゲノム解析においては、高齢者に観察されるようなクローン造血は認められず、異なる老化・腫瘍発症機構の存在が示唆された (論文投稿準備中)。食道がん患者の非がん部食道上皮のゲノム解析により、加齢に伴い、食道がんで頻繁に観察される遺伝子変異を有する細胞に置き換わることが食道がんの発症基盤になっており、飲酒や喫煙で、この過程が促進されることを明らかとした (Nature 2019)。CLL 症例の造血幹細胞レベルで獲得されている遺伝子変異の同定を行い、89% の CLL 症例で CLL 細胞と同一の遺伝子変異が CD34+造血幹細胞分画に獲得されていることを見出した。重要な点は、造血幹細胞分画で獲得された遺伝子変異群は、CLL あるいはその他の造血器腫瘍において比較的高頻度に認められる遺伝子変異であり、pathogenic な意義が想定されるものであった (Damm et al., Cancer Discovery 2014)。また、さらに CLL 幹細胞からの異常クローン派生メカニズムとして CLL 細胞に異所性に発現する IRAK-3 分子を同定し、その機能解析に取り組んだ (論文投稿準備中)。さらに同じく、造血幹細胞の老化を背景に発症する急性骨髄性白血病 (AML) についても研究を行い、白血病幹細胞特異的分子 TIM-3 の機能について、腫瘍細胞自身が TIM-3 リガンドである galectin-9 を autocrine 様式で分泌し、恒常的な TIM-3 シグナルを生じる TIM-3/galectin-9 autocrine loop の存在を同定した (Kikushige et al., Cell Stem Cell 2015)。

CRISPR/Cas9 システムを用い Wrm およびある老化関連候補遺伝子 (genX とする) の変異アリルを保有するマウスを交配し、Wrm/genX ダブル欠損マウス (DKO) を作出した。思春期以降に老化徴候を生じ悪性腫瘍や動脈硬化症のため 40 代で死亡するとされてきた WS について、症例報告システム (レジストリ) を構築し、確定診断症例の報告施設から症例登録され、登録症例 32 例のデータを横断的に解析した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 417 件)

1. Nagao Y, Mimura N, Takeda J, Yoshida K, Shiozawa Y, Oshima M, Aoyama K, Saraya A, Koide S, Rizq O, Hasegawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Nishijima D, Isshiki Y, Kayamori K, Kawajiri-Manako C, Oshima-Hasegawa N, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Ohwada C, Takeuchi M, Iseki T, Misawa S, Miyano S, Ohara O, Yokote K, Sakaida E, Kuwabara S, Sanada M, Iwama A, Ogawa S, Nakaseko C. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. *Leukemia*. 2019 査読有, doi: 10.1038/s41375-018-0348-x.
2. Yokoyama A, Kakiuchi N, Yoshizato T, Nannya Y, Suzuki H, Takeuchi Y, Shiozawa Y, Sato Y, Aoki K, Kim SK, Fujii Y, Yoshida K, Kataoka K, Nakagawa MM, Inoue Y, Hirano T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Nishikawa Y, Amanuma Y, Ohashi S, Aoyama I, Horimatsu T, Miyamoto S, Tsunoda S, Sakai Y, Narahara M, Brown JB, Sato Y, Sawada G, Mimori K, Minamiguchi S, Haga H, Seno H, Miyano S, Makishima H, Muto M, Ogawa S. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature*. 2019 Jan;565(7739):312-317. 査読有, doi: 10.1038/s41586-018-0811-x.
3. Shiozawa Y, Malcovati L, Galli A, Sato-Otsubo A, Kataoka K, Sato Y, Watatani Y, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Makishima H, Shiraishi Y, Chiba K, Hellström-Lindberg E, Miyano S, Ogawa S, Cazzola M. Aberrant splicing and defective mRNA production induced by somatic spliceosome mutations in myelodysplasia. *Nat Commun*. 2018 Sep 7;9(1):3649. 査読有, doi: 10.1038/s41467-018-06063-x.
4. Kon A, Yamazaki S, Nannya Y, Kataoka K, Ota Y, Nakagawa MM, Yoshida K, Shiozawa Y, Morita M, Yoshizato T, Sanada M, Nakayama M, Koseki H, Nakauchi H, Ogawa S. Physiological Srsf2 P95H expression causes impaired hematopoietic stem cell functions and aberrant RNA splicing in mice. *Blood*. 2018;131(6):621-635. 査読有, doi: 10.1182/blood-2017-01-762393.
5. Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Suzuki H, Przychodzen B, Nagata Y, Meggendorfer M, Sanada M, Okuno Y, Hirsch C, Kuzmanovic T, Sato Y, Sato-Otsubo A, LaFramboise T, Hosono N, Shiraishi Y, Chiba K, Haferlach C, Kern W, Tanaka H, Shiozawa Y, Gómez-Seguí I, Husseinzadeh HD, Thota S, Guinta KM, Dienes B, Nakamaki T, Miyawaki S, Sauntharajah Y, Chiba S, Miyano S, Shih LY, Haferlach T, Ogawa S, Maciejewski JP. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. 2017 49(2):204-212 査読有, doi: 10.1038/ng.3742.
6. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 534(7607):402-6, 2016 査読有, doi: 10.1038/nature18294.
7. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S,

- Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):35-47. 査読有, doi: 10.1056/NEJMoa1414799.
8. Madan V, Kanojia D, Li J, Okamoto R, Sato-Otsubo A, Kohlmann A, Sanada M, Grossmann V, Sundaresan J, Shiraishi Y, Satoru M, Thol F, Ganser A, Yang H, Haferlach T, Ogawa S, Koeffler HP. Aberrant splicing of U12-type introns is the hallmark of ZRSR2 mutant myelodysplastic syndrome. *Nature Commun*. 6:6042, 2015 査読有, doi: 10.1038/ncomms7042.
 9. Matsunawa M, Yamamoto R, Sanada M, Sato-Otsubo A, Shiozawa Y, Yoshida K, Otsu M, Shiraishi Y, Miyano S, Isono K, Koseki H, Nakauchi H, Ogawa S. Haploinsufficiency of Sf3b1 leads to compromised stem cell function but not to myelodysplasia. *Leukemia*. 28:1844-50, 2014 査読有, doi: 10.1038/leu.2014.73.
 10. Shimamoto A, Kagawa H, Zensho K, Sera Y, Kazuki Y, Osaki M, Oshimura M, Ishigaki Y, Hamasaki K, Kodama Y, Yuasa S, Fukuda K, Hirashima K, Seimiya H, Koyama H, Shimizu T, Takemoto M, Yokote K, Goto M, Tahara H. (2014) Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture. *PLoS One*., Nov 12;9(11):e112900. 査読有, doi: 10.1371/journal.pone.0112900.
 11. Endo Y, Hirahara K, Shinoda K, Asou HK, Matsugae N, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, Nakayama T.(2015) Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. *Cell Reports*, 11;12(6):1042-55. 査読有, doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.014.
 12. Shimamoto A, Yokote K, Tahara H. (2015) Werner Syndrome-specific induced pluripotent stem cells: recovery of telomere function by reprogramming. *Front Genet.*, Jan 29;6:10. 査読有, doi: 10.3389/fgene.2015.00010.
 13. Angela M, Endo Y, Asou HK, Yamamoto T, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, Nakayama T. (2016) Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPAR γ directs early activation of T cells. *Nat Commun* 7:13683. 査読有, doi: 10.1038/ncomms13683.
 14. Zhang C, van der Voort D, Shi H, Zhang R, Qing Y, Hiraoka S, Takemoto M, Yokote K, Moxon JV, Norman P, Rittié L, Kuivaniemi H, Atkins GB, Gerson SL, Shi GP, Golledge J, Dong N, Perbal B, Prosdocimo DA, Lin Z. (2016) Matricellular protein CCN3 mitigates abdominal aortic aneurysm. *J Clin Invest*. 126(4):1282-99. 査読有, doi: 10.1172/JCI82337.
 15. Ishibashi R, Takemoto M, Akimoto Y, Ishikawa T, He P, Maezawa Y, Sakamoto K, Tsurutani Y, Ide S, Ide K, Kawamura H, Kobayashi K, Tokuyama H, Tryggvason K, Betsholtz C, Yokote K. (2016) A novel podocyte gene, semaphorin 3G, protects glomerular podocyte from lipopolysaccharide-induced inflammation. *Sci Rep*. 6:25955. 査読有, doi: 10.1038/srep25955.
 16. Yokote K, Chanprasert S, Lee L, Eirich K, Takemoto M, Watanabe A, Koizumi N, Lessel D, Mori T, Hisama FM, Ladd PD, Angle B, Baris H, Cefle K, Palanduz S, Ozturk S, Chateau A, Deguchi K, Easwar TK, Federico A, Fox A, Grebe TA, Hay B, Nampootheri S, Seiter K, Streeten E, Piña-Aguilar RE, Poke G, Poot M, Posmyk R, Martin GM, Kubisch C, Schindler D, Oshima J. (2017) WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. *Hum Mutat*. 38(1):7-15. 査読有, doi: 10.1002/humu.23128.
 17. Shoji M, Takemoto M, Kobayashi K, Shoji T, Mori S, Sagara JI, Kurosawa H, Hirayama Y, Sakamoto K, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Yokote K (2018) Serum podocalyxin levels correlate with carotid intima media thickness, implicating its role as a novel biomarker for atherosclerosis. *Sci Rep*. 2018 Jan 10;8(1):245. 査読有, doi: 10.1038/s41598-017-18647-6.

18. Nagano H, Hashimoto N, Nakayama A, Suzuki S, Miyabayashi Y, Yamato A, Higuchi S, Fujimoto M, Sakuma I, Beppu M, Yokoyama M, Suzuki Y, Sugano S, Ikeda K, Tatsuno I, Manabe I, Yokote K, Inoue S, Tanaka T. (2018) p53-inducible DPYSL4 associates with mitochondrial supercomplexes and regulates energy metabolism in adipocytes and cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Aug 14;115(33):8370-8375. 査読有, doi: 10.1073/pnas.1804243115.
19. Miyawaki, K., Iwasaki, H., Jiromaru, T., Kusumoto, H., Yurino, A., Sugio, T., Uehara, Y., Odawara, J., Daitoku, S., Kunisaki, Y., Mori, Y., Arinobu, Y., Tsuzuki, H., Kikushige, Y., Iino, T., Kato, K., Takenaka, K., Miyamoto, T., Maeda, T. & Akashi, K. (2017) Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis. *Blood*, **129**, 3332-3343. 査読有, doi: 10.1182/blood-2016-09-741611.
20. Yurino, A., Takenaka, K., Yamauchi, T., Nunomura, T., Uehara, Y., Jinnouchi, F., Miyawaki, K., Kikushige, Y., Kato, K., Miyamoto, T., *et al.* (2016). Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with Kit(Wv) Mutations. *Stem Cell Reports* **7**, 425-438. 査読有, doi: 10.1016/j.stemcr.2016.07.002.
21. Kikushige Y., Miyamoto T., Yuda J., Tabrizi S.-J., Shima T., Takayanagi S., Niino H., Yurino A., Miyawaki K., Takenaka K., Iwasaki H. & Akashi K. (2015) A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression, *Cell Stem Cell* **17**,341-52 査読有, doi: 10.1016/j.stem.2015.07.011.
22. Miyawaki, K., Arinobu, Y., Iwasaki, H., Kohno, K., Tsuzuki, H., Iino, T., Shima, T., Kikushige, Y., Takenaka, K., Miyamoto, T. & Akashi, K. (2015) CD41 marks the initial myelo-erythroid lineage specification in adult mouse hematopoiesis: redefinition of murine common myeloid progenitor. *Stem Cells*, **33**, 976-987. 査読有, doi: 10.1002/stem.1906.
23. Damm, F., Mylonas, E., Cosson, A., Yoshida, K., Della Valle, V., Mouly, E., Diop, M., Scourzic, L., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Kikushige, Y., Davi, F., Lambert, J., Gautheret, D., Merle-Beral, H., Sutton, L., Dessen, P., Solary, E., Akashi, K., Vainchenker, W., Mercher, T., Droin, N., Ogawa, S., Nguyen-Khac, F. & Bernard, O.A. (2014) Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov*, **4**, 1088-1101. 査読有, doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0104.
24. Shima, T., Miyamoto, T., Kikushige, Y., Yuda, J., Tochigi, T., Yoshimoto, G., Kato, K., Takenaka, K., Iwasaki, H., Mizuno, S., Goto, N. & Akashi, K. (2014) The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell. *Exp Hematol*, **42**, 955-965 e955. 査読有, doi: 10.1016/j.exphem.2014.07.267.

[学会発表](計 43 件)

1. Sanada, M. Clonal evolution in MDS from clonal hematopoiesis to acute leukemia The 2nd JSPS-NUS Joint Symposium, 19th, January, 2018
2. Sanada, M. Dynamics of Clonal Evolution in Acute Myeloid Leukemia. 2017 Joint Annual Congress of HST and TBMT, April 16, Taipei, 2017
3. Sanada, M. Biomarker researches in acute leukemia for precision medicine. 76th Annual Meeting of Japanese Cancer Association 2017
4. 真田 昌. 高齢者造血器腫瘍の発症基盤としてのステムセルエイジング 第 89 回日本生化学会大会 2016 年 9 月 27 日
5. 真田 昌. クローン解析に基づく造血器腫瘍の病態理解 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 9 日
6. Yokote, K. Clinical and biological features of Werner syndrome. The 3rd International Meeting on RECQ Helicases in Biology and Medicine (RECQ2016), May 28-30, Seattle, USA, 2016.

7. Yokote, K. Werner Syndrome Research in Japan: for the Patient and Aging Science. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018, Feb 17th, Kisarazu, 2018.
8. Yokote, K. Human model of accelerated aging and atherosclerosis. 18th International symposium on atherosclerosis, June 10, Toronto, Canada, 2018.
9. Kikushige, Y. Metabolic machineries for maintaining stemness in human acute leukemia-initiating cells 2019 US-Japan Symposium on Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematological Malignancies, 21th, February, 2019, Hawaii, USA
10. Kikushige, Y. TIM-3/galectin-9 autocrine loop enhances self-renewal capacity of human leukemic stem cells through mimicking canonical Wnt signaling 2017 US-Japan Symposium on Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologica Malignancies, 22th, February, 2017, Hawaii, USA
11. Kikushige, Y. A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression 45th Annual Scientific Meeting of International Society of Experimental Hematology (ISEH), 28th, August, 2016, San Diego, USA
12. Kikushige, Y. Identification of TIM-3 as a functional leukemic stem cell surface molecule in primary human myeloid leukemia 20th Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation. 26th, February, 2016, Pyeongchang, South Korea

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：横手 幸太郎

ローマ字氏名：Yokote, Kotaro

所属研究機関名：千葉大学

部局名：大学院医学研究院

職名：教授

研究者番号（8桁）：20312944

(2)研究分担者

研究分担者氏名：宮本 敏浩

ローマ字氏名：Miyamoto, Toshihiro

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：准教授

研究者番号（8桁）：70343324

(3)研究協力者

研究協力者氏名：菊繁 吉謙

ローマ字氏名：Kikushige, Yoshikane

(4)研究協力者

研究協力者氏名：片岡 圭亮

ローマ字氏名：Kataoka, Keisuke

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。