

令和元年5月23日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19311

研究課題名(和文)猪苓湯が出血性膀胱炎に作用する分子生物学的機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of choreito, a formula from Japanese Kampo medicine, for hemorrhagic cystitis

研究代表者

川島 希 (KAWASHIMA, NOZOMU)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30772264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：血液・悪性疾患患者における出血性膀胱炎は難治性で重篤化することが知られているが、猪苓湯漢方エキス製剤によりアルキル化剤誘発性あるいは造血細胞移植後BKウイルス・アデノウイルス感染に起因する肉眼的血尿が止血するまでの期間を小児血液・腫瘍患者において有意に短縮する。猪苓湯の作用機序は画像所見の変化から膀胱ならびに膀胱周囲組織の炎症の低下が推定され、漢方医学的にも投与は妥当であり尿路系炎症の低下を支持する所見であった。以上の知見から出血性膀胱炎治療モデル動物を作成して猪苓湯の作用機序の検討を行ったが、このモデルでは膀胱出血に対する止血効果を証明することができず、作用機序のさらなる研究が行えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルキル化剤誘発性あるいは造血細胞移植後ウイルス性出血性膀胱炎には確立した治療法がなく対症療法がおこなわれるのみであるため、その治療選択として安価で安全性の高い猪苓湯がその原因を問わず広く出血性膀胱炎に有効であることが証明されたのは社会に貢献したものであると思われる。猪苓湯治療による漢方医学的投与目標の改善は客観的画像所見では膀胱周囲組織の炎症所見の改善として表現できうるということが示され、伝統医学と現代医学を結びつける学術的な新知見が得られたことでも意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Hemorrhagic cystitis is a severe, intractable complication in children treated with alkylating agents for hematological and solid malignancies or for posttransplant infections, such as BK virus or adenovirus. Choreito, a Japanese Kampo medicine prescription, can significantly shorten the interval from the start of treatment to hemostasis of macroscopic hematuria. Evidence from imaging studies indicates that choreito promotes hemostasis by reducing inflammation in the bladder and perivesical connective tissue. The Kampo pattern also indicates decreased inflammation in the urinary system after taking choreito. Based on the clinical findings, animal models were established to investigate the mechanism of action of choreito. Unfortunately, the hemostatic effects of choreito were not observed, which precluded further investigation of the mechanism.

研究分野：漢方医学

キーワード：漢方医学 猪苓湯 小児血液・悪性腫瘍 造血細胞移植 出血性膀胱炎 BKウイルス アデノウイルス
アルキル化剤

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

1. 研究開始当初の背景

健常人における単純性膀胱炎とは異なり、造血細胞移植後 (HSCT) の膀胱炎は重篤な合併症である。HSCT 後 1-2 週間の間に発症する膀胱炎は主として移植前処置に用いるアルキル化剤によるものであり、メスナ投与など発症予防の方法が確立している。これに対して HSCT 後晩期に見られる膀胱炎は主としてウイルス性膀胱炎であり、原因としては BK ウイルス (BKV)、アデノウイルス (AdV)、JC ウイルス、サイトメガロウイルスが知られている。このうち BKV が晩期膀胱炎の原因として頻度が高く、HSCT 後小児では 5% から 20% ほどの発症が見られる。この晩期膀胱炎は一度発症すると、入院の長期化を要するだけでなく、輸血依存性の長期化、腎炎・腎症の発症、時に腎不全の発症が見られる。また小児 HSCT 後 BKV 膀胱炎の発症例では全生存率の低下も見られるという報告もある。しかしこのような重篤な合併症を来すにもかかわらず、BKV 膀胱炎に対する標準治療は世界的にも確立していない。抗ウイルス剤で有効性が期待されるシドフォビル、プリンシドフォビル (国内未承認薬) は膀胱炎に対する止血効果は一定しないため、軽症例では対症療法がおこなわれ、肉眼的血尿などの重症例では抗ウイルス剤が考慮されるのが現状である。

難治性白血病に合併した原因不明の出血性膀胱炎と腎後性腎不全に対して、漢方エキス製剤猪苓湯を投与したところ数日以内に止血と腎不全の改善が得られた症例を報告した (Kawashima N et al, *Phytomedicine* 2012)。この経験を元に小児 HSCT 後 BKV 膀胱炎に対して猪苓湯を投与した群を、非猪苓湯投与群とを比較する対照研究を行ったところ、猪苓湯投与群では非投与群と比較して有意に肉眼的血尿消失期間と全症状消失期間が短縮することを示した (Kawashima N et al, *Biol Blood Marrow Transplant* 2015)。尿中 BKV 量は投与後低下は見られたが、血中 BKV 量には変化が見られなかったことから、猪苓湯には抗ウイルス剤その他薬剤にはみられない、尿路系保護という特有の作用機序を有することが示唆された。

漢方製剤は植物・菌由来 (猪苓湯においてはチョレイ、タクシャ、ブクリョウ)、動物由来 (アキョウ)、鉱物由来 (カッセキ) の生薬を複数組み合わせる総合的な作用をもたらすと考えられる多成分系医薬品である。漢方製剤は伝統医学的な四診といわれる医療面接・診察法を通じて病態を把握して伝統医学的理論により投薬の妥当性を評価することで臨床応用される。しかし特に移植領域では現代医学との併用が必須であることから、多成分系の漢方製剤の更なる普及には医薬品相互作用などの情報が不可欠である。これは動物実験や *in vitro* での評価なくしては確立しえない。膀胱炎の止血に特異的に有効性を示すことから、尿路系炎症抑制の分子医学的作用機序の解明や尿路保護の新規機序の創薬にも繋がりにて、漢方薬のモデル研究ともなりうる。猪苓湯エキスの *in vivo* または *in vitro* 出血性膀胱炎モデルにおける薬理機序を明らかにし、新規作用機序が推定される本剤を、HSCT 後出血性膀胱炎だけでなく、薬剤性出血性膀胱炎、腎移植後ウイルス腎症を含む広範な疾患群へ応用することが可能である。

2. 研究の目的

BKV 膀胱炎に対して確認された猪苓湯の止血効果が、漢方医学的理論でも投与の妥当性があるか、また薬剤性出血性膀胱炎に対しても猪苓湯に止血効果があるか、臨床研究において検討する。線維芽細胞株など *in vitro* 培養細胞を用いて猪苓湯エキス製剤の細胞障害保護作用を再現できるか評価する。アルキル化剤腹腔投与による膀胱炎モデルマウスを作成して、猪苓湯エキス製剤を投与することで止血効果が得られるか検討する。

3. 研究の方法

(1) HSCT 後ウイルス性膀胱炎に対する猪苓湯投与による漢方医学的所見の変化

HSCT 後ウイルス性膀胱炎に対して猪苓湯を投与した患者群で、発症時および治療後の漢方医学的初見の変化を後方視的に比較検討した。また治療前後で得られた画像検査による所見の変化を、その検討に組み合わせて比較した。

(2) 薬剤性出血性膀胱炎に対する猪苓湯による出血性膀胱炎の止血効果

小児固形腫瘍に対して、大量輸液およびメスナ予防投与を行った上でアルキル化剤を投与した患児で難治性出血性膀胱炎を呈したものに、猪苓湯を投与することで止血が得られるかどうか単アームで検討した。

(3) 漢方エキス製剤添加条件下における *in vitro* モデルの作成

ヒト線維芽細胞株 HEK293T をウシ胎仔血清添加培地で培養して創傷治癒アッセイを行った。0.45 μm PVDF フィルターを通過した猪苓湯エキス水溶液と、対照として五苓散エキス水溶液をそれぞれメディアウムに添加して、オープンギャップを細胞が移動してそれを埋める様子を顕微鏡下で観察した。

(4) 漢方エキス製剤投与下における *in vivo* 出血性膀胱炎モデルの作成

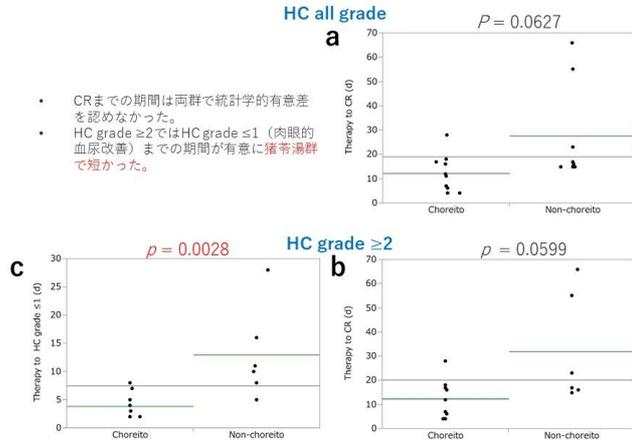
マウスにシクロホスファミド・イホスファミド腹腔内投与をすることで急性膀胱炎を誘発した。このマウスに猪苓湯エキス水溶液を経口投与することで膀胱炎発症を抑制できるか評価した。

4. 研究成果

(1) ウイルス性膀胱炎出血性膀胱炎に対する猪苓湯の効果と作用機序

(2) 薬剤性出血性膀胱炎に対する猪苓湯の効果

図1. 猪苓湯投与群・非投与群における出血性膀胱炎(HC)発症時から止血までの時間および症状完全消退(CR)までの期間



では非投与群と比較して、膀胱炎グレードが1以下すなわち肉眼的血尿が改善するまでの期間が有意に短かった(図1c)。これは膀胱炎の原因ウイルスがBKVであろうとAdVであろうと同等に有効であった。

またアルキル化剤であるイホスファミド誘発性の非ウイルス性出血性膀胱炎に対して、出血性膀胱炎予防をしていたにもかかわらず膀胱炎を発症して肉眼的血尿が遷延した小児3例に対して猪苓湯を投与した。すると肉眼的血尿は猪苓湯の投与開始後2から3日で改善した。膀胱炎関連症状の完全消退

図2. 化学療法誘発性出血性膀胱炎に対する猪苓湯の効果

UPN	Age (years)	Sex	Diagnosis	Clinical status	Regimen	Ifosfamide dosage	Onset of HC (d from CTx)	Hematuria (grade)	Duration from onset to choroito (d)	Hematuria grade ≤1 (d from choroito)	CR (d from choroito)	Possible complications
CIC01	11.3	F	EWS	PR	ICE	3g/m ² /d × 3d	3	II	0	2	3	None
CIC02	4.0	M	NB	PR	IE	1.8g/m ² /d × 5d	23	II	19	3	10	None
CIC03	2.1	M	RMS	relapse	ICE	3g/m ² /d × 3d	1	III	4	2	4	None

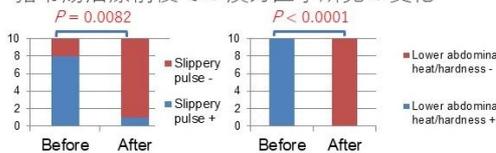
Abbreviations: UPN, unique patient number; EWS, Ewing sarcoma; NB, neuroblastoma; RMS, rhabdomyosarcoma; PR, partial remission; ICE, ifosfamide carboplatin, etoposide; IE, ifosfamide, etoposide; HC, hemorrhagic cystitis; CTx, chemotherapy; CR, complete resolution.

- 小児固形腫瘍患者に対してイホスファミド9g/m²および膀胱炎予防目的のメスナが投与された。予防していたにもかかわらず出血性膀胱炎を呈した3例に猪苓湯0.2g/kg/日が投与された。BKウイルスやアデノウイルスは検出されなかった。
- 肉眼的血尿は猪苓湯開始後2-3日で改善した。膀胱炎症状の完全消退までは3-10日を要した。

は有効であると考えられる結果が示された。

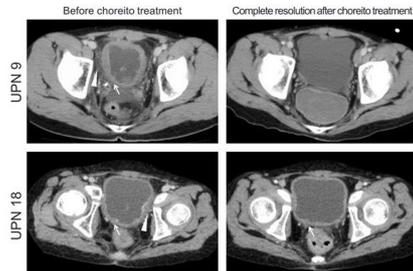
上述したHSCT後ウイルス性膀胱炎に対して猪苓湯を投与した症例10例において、投与前後で漢方医学的診察を行い、その所見に変化があるかどうかを検討した。膀胱炎診断時には泌尿器系の炎症を示す漢方医学所見である臍下硬満・熱感と滑脈が80から100%の症例で認められ、この所見からは猪苓湯の投与は漢方医学的にも適用があると考えられた。猪苓湯投与後、膀胱炎症状を認められなくなった時点ではこれらの所見は有意に消失した(図3)。また猪苓湯治療前後に得られたコンピュータ断層画像による泌尿器系の画像所見の比較では、膀胱炎を示す所見のうち膀胱周囲結合組織の毛羽立ちは猪苓湯投与により改善するが膀胱壁肥厚は残存することが多いことが判明した(図4)。

図3. 造血細胞移植後の出血性膀胱炎に対する猪苓湯治療前後での漢方医学所見の変化



- 猪苓湯投与後、有意に滑脈および臍下熱感・硬結が認められなくなった。

図4. 猪苓湯投与前後での代表的なコンピュータ断層画像の変化



- 患者9では猪苓湯投与後、膀胱壁肥厚(矢印)および膀胱周囲組織の毛羽立ち(矢頭)いずれも消失した。
- 患者18では猪苓湯投与後、膀胱壁肥厚は残存したが膀胱周囲組織の毛羽立ちは改善した。

芽細胞株 HEK293T をウシ胎仔血清添加培地で培養して創傷治癒アッセイを行った。猪苓湯エキス水溶液と、対照として猪苓湯と構成生薬の一部を共有している漢方製剤ではあるがこれまでの臨床経験では膀胱炎止血作用には乏しいと考えられる五苓散エキス水溶液をそれぞれメディウムに添加して、オープンギャップを細胞が移動してそれを埋める時間を観察した。猪苓湯添

小児血液・悪性疾患患者の HSCT 後ウイルス性出血性膀胱炎に対して、既報(Kawashima N et al, Biol Blood Marrow Transplant 2015)より更に症例数を集積するとともに、BKV だけではなく AdV が原因である場合においても猪苓湯が有効であるかどうか検討した。猪苓湯投与群 10 例では非投与群 8 例と比較して、症状完全消退までの時間が短い傾向にあったが統計学的には有意差を認めなかった(図 1a, b)。これは発症時の出血性膀胱炎グレードが 2 以上とより重症な症例に限っても同様の結果であった(図 1b)。一方、発症時の出血性膀胱炎グレードが 2 以上の症例では、猪苓湯投与群

炎関連症状の完全消退までは 3 から 10 日を要した(図 2)。以上の結果から、ウイルス性、薬剤性などの原因を問わずひろく出血性膀胱炎に対して猪苓湯投与が有効であり、膀胱炎関連症状のうち特に止血に

以上より、猪苓湯治療による漢方医学的投与目標の改善は客観的画像所見では膀胱周囲組織の炎症所見の改善として表現できうるということが臨床研究で示され、伝統医学と現代医学を結びつける新知見が得られた。これらの知見は国内他施設においても検証研究がなされており、HSCT 後ウイルス性出血性膀胱炎に対する猪苓湯の止血効果が検証されつつある。

(3) 漢方エキス製剤添加条件下における *in vitro* 細胞障害モデル

出血性膀胱炎では粘膜障害によるびらん始まり粘膜下組織の損傷が進行すると出血すると考えられる。粘膜上皮や粘膜下組織の損傷を補うように細胞増殖および細胞移動することにより修復される。この治癒過程を猪苓湯が促進するという仮説のもとに、ヒト線維

加と五苓散添加では、ギャップを埋める時間には有意差を認めなかった。他のヒト線維芽細胞株である WI-38 やヒト初代近位尿管細胞を用いて同様の検討を行うことも考慮された。しかし(1)臨床研究の結果からは、猪苓湯が膀胱上皮細胞だけではなく膀胱および膀胱周囲組織を標的とした抗炎症作用によって出血性膀胱の止血に寄与したことが示唆され、その出血性膀胱炎に対する猪苓湯の作用機序を解明するには、*in vitro*細胞障害モデルでは限界があると考えられた。このため細胞を用いた *in vitro*での膀胱炎治療モデルでの更なる検討ではなく *in vivo*膀胱炎モデルの作成と治療モデルの研究に移行した。

(4) 漢方エキス製剤投与下における *in vivo* 出血性膀胱炎モデル

(1) 臨床研究の成果から猪苓湯エキス製剤の有効例では膀胱周囲結合組織の炎症所見は改善するが膀胱壁肥厚は自体は残存する場合が多いことが見出された。この治療効果の機序を解明するためにシクロホスファミド誘発性マウス出血性膀胱炎モデルを作成した。また(2)臨床研究ではイホスファミドによる膀胱炎止血効果が見られたことから、それに対して猪苓湯エキス製剤が止血効果を有するのかどうか、治療モデルの作成を試みた。シクロホスファミド腹腔内投与では既報の投与量により膀胱出血を惹起しようとしたが、少量投与例では対照群においても膀胱出血をきたさず、増量投与例では恐らく薬剤性骨髄抑制作用に起因すると考えられる貧血あるいは感染症により死亡する結果であった。この薬剤性骨髄不全症に対して猪苓湯エキス製剤は骨髄保護的な効果や造血効果が見られなかったとは考えられるが、膀胱出血に対して止血効果があるかは検討できなかった。イホスファミド腹腔内投与例でも同様の結果であり、いずれの治療モデルにおいても止血効果を証明することができなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

1. **Kawashima N**, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 109(4):491-498,2019. 査読あり
DOI: 10.1007/s12185-019-02601-5
2. **川島希**. 夜啼・驚啼に対する甘麦大棗湯の起源 医史的考察. *日本小児東洋医学会誌.* 30: 43-50, 2017. 査読あり
<http://hdl.handle.net/2237/00028386>
3. **Kawashima N**, Kawada J, Nishikado Y, Kitase Y, Ito S, Muramatsu H, Sato Y, Kato T, Natsume J, Kojima S. Abnormal urinalysis on day 7 in patients with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Nagoya J Med Sci.* 78(4):335-47,2016. 査読あり
DOI: 10.18999/nagjms.78.4.359
4. **川島希**. 【子どもの味方・漢方処方箋】 小柴胡湯(ショウサイコトウ)と柴胡桂枝湯(サイコケイシトウ) くり返す上気道炎. *チャイルドヘルス.* 19(6):415-9,2016. 査読なし
<http://www.shindan.co.jp/books/index.php?menu=01&cd=6160600&kbn=2>
5. **Kawashima N**, Sekiya Y, Narita A, Kamei M, Muramatsu H, Nishio N, Hama A, Ito Y, Takahashi Y, Kojima S. Kampo patterns and radiology in children receiving choreito for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Trad Kampo Med.* 3(2):136-44,2016. 査読あり
DOI: 10.1002/tkm2.1053

[学会発表](計 25 件)

1. **川島希**: 伝統小児医学の現代小児科学への応用. 第43回「漢方研究」イスクラ奨励賞受賞記念講演, 東京, 2019年2月3日. (招待講演)
2. **川島希**, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 片岡伸介, 濱田太立, 村上典寛, 市川大輔, 鈴木喬悟, 北澤宏展, 西川英里, 奥野友介, 谷口理恵子, 成田敦, 村松秀城, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行: 小児がん拠点病院単一施設における漢方診療の患者ニーズ調査. 第60回日本小児血液・がん学会学術集会, 京都, 2018年11月14日. 口演
3. **川島希**: 明治期皇子女と漢方医 なぜ漢方医が皇子女の主治医となり最終的に罷免に至ったか? . 第46回日本小児東洋医学会学術集会, 東京, 2018年9月30日. 口演

4. **Kawashima N**: The History of Japanese Pediatric Kampo Medicine and its Application to Modern Medicine. 天津中医薬大学建学 60 周年記念式典及び学術フォーラム, 天津, 2018 年 9 月 16 日. (招待講演、国際学会)
5. **川島希**: 造血細胞移植後の食思不振と羸瘦に対する漢方エキス剤合方: Type 2 と考えられる一例. マンジオーネ・シンポジウム(漢方症例検討会)2018, 名古屋, 2018 年 7 月 16 日. 口演
6. **川島希**: 小児漢方エッセンス 「小児漢方医学史」. 第 2 回日本小児漢方懇話会フォーラム, 東京, 2018 年 7 月 1 日. (招待講演)
7. **川島希**: 集中治療領域での漢方の底力 ショックと大量胸水に対して漢方エキス製剤が治療奏効した一例. 第 69 回日本東洋医学会学術総会, 名古屋, 2018 年 6 月 9 日. (招待講演、ワークショップ)
8. **Kawashima N**: Overviewing Japanese Traditional medicine, Kampo medicine: My research backgrounds on Japanese Kampo medicine (JKM) and future collaborations in Germany. 2nd Kampo Symposium at the Clinic for Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology Göttingen, Göttingen, May 6, 2018. (招待講演)
9. **Kawashima N**: Overviewing Japanese Traditional medicine, Kampo medicine: Examples of Integrated Medicine for Children Undergoing Stem Cell Transplantation for Hematological and Oncological Disease. 1st International Traditional and Complementary Medicine Congress, Istanbul, April 21, 2018. (招待講演、国際学会)
10. **川島希**: 小児の重症疾患にも使える漢方薬 臨床研究から小児血液・腫瘍、感染症、アレルギー疾患の実地臨床へ. 京都漢方医学研究会 2017 年度特別講演会, 京都, 2018 年 3 月 3 日. (招待講演)
11. **川島希**: 明日からはじめるこども漢方. 第 60 回平成漢方研究会, 名古屋, 2018 年 1 月 25 日. (招待講演)
12. **川島希**: 明日からはじめるこども漢方. 漢方入門勉強会 第 4 回, 豊田, 2018 年 1 月 15 日. (招待講演)
13. **川島希**: 明日からはじめるこども漢方. 第 4 回愛知東洋医学シリーズ勉強会, 長久手, 2017 年 11 月 30 日. (招待講演)
14. **川島希**, 胡曉晨, 石川寿子, 佐藤寿一: 円形脱毛症に対して漢方エキス製剤による湯液療法と梅花鍼を含む鍼灸療法とを併用した一例. 第 47 回日本東洋医学会東海支部学術総会, 名古屋, 2017 年 11 月 19 日. 口演
15. **Kawashima N**: Successful treatment of intractable hemorrhagic cystitis with Japanese traditional Kampo medicine, choreito in children undergoing stem cell transplantation for hematological and oncological disease. 14th Annual Conference of the Society for Integrative Oncology, Chicago, November 12, 2017. 口演
16. **川島希**: がん診療に漢方医学を役立てる 小児がん拠点病院での経験から. 第 2 回日本がんサポーターブケア学会学術集会, 大宮, 2017 年 10 月 27 日. (招待講演、教育講演)
17. **川島希**: 『幼幼家則』にみる疾医が記載する小児の鍼灸・外科的治療. 第 45 回日本小児東洋医学会学術集会, 名古屋, 2017 年 9 月 17 日. 口演
18. **川島希**: おとな診療にも役立つこども漢方. 第 156 回岡崎蘇葉会, 岡崎, 2017 年 7 月 11 日. (招待講演)

19. **川島希**: 『幼幼家則』方劑からみる小児漢方の変遷. 第 68 回日本東洋医学会学術総会, 名古屋, 2017 年 6 月 4 日. 口演
20. **Kawashima N**: Choreito for Intractable Hemorrhagic Cystitis after Stem Cell Transplant. 4th International Symposium for Japanese Kampo Medicine, Berlin, May 6, 2017. Oral presentation
21. **川島希**: 小児血液・悪性疾患の支持療法から考えるこどもの診療. 第 54 回北九州小児血液・腫瘍懇話会, 北九州, 2017 年 2 月 10 日. (招待講演)
22. **川島希**, 片岡伸介, 濱田太立, 市川大輔, 小島大英, 鈴木喬悟, 村上典寛, 谷口理恵子, 関屋由子, 西川英里, 成田敦, 村松秀城, 西尾信博, 濱麻人, 小島勢二, 高橋義行: 猪苓湯は小児血液・腫瘍疾患患者にみられる出血性膀胱炎を止血する. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016 年 12 月 16 日. ポスター発表
23. **川島希**: 造血細胞移植関連血栓性微小血管障害症に対して漢方診療の併用が奏効したと考えられた急性白血病の一例. 第 46 回日本東洋医学会東海支部学術総会, 名古屋, 2016 年 11 月 20 日. 口演
24. **川島希**, 山口英明: 夜啼・驚啼に対する甘麦大棗湯の起源: 医史学的考察. 第 44 回日本小児東洋医学会学術集会, 豊中, 2016 年 9 月 18 日. 口演
25. **川島希**: 小児長期入院患者の夜泣き・夜驚症に対する甘麦大棗湯. 第 67 回日本東洋医学会学術総会, 高松, 2016 年 6 月 4 日. 口演

〔図書〕(計 1 件)

1. 山口英明, 八木実, 磯濱洋一郎, 内田隆一, 守口尚, 石井アケミ, 木許泉, 小川恵子, **川島希**; 日本小児漢方交流会(企画・編集). 小児疾患の身近な漢方治療 14. 東京, メジカルビュー社, 2016 年, 96p., ISBN978-4-7583-0492-4. (分担: 74-91p) 査読なし

〔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
なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 奥野 友介
ローマ字氏名: (OKUNO, Yusuke)

研究協力者氏名: 伊藤 雅文
ローマ字氏名: (ITO, Masafumi)

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。