

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461489

研究課題名(和文)喘息とCOPDのオーバーラップ症候群：分子生化学的アプローチによる病態生理の解明

研究課題名(英文)Asthma and COPD overlap: Elucidation of pathophysiology by molecular approach

研究代表者

松永 和人 (MATSUNAGA, Kazuto)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20347602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、喘息とCOPDのオーバーラップ症候群の分子病態を解明することを目的とした。探索した炎症バイオマーカーの中で、末梢血好酸球数、呼気NO濃度、呼気凝縮液IP-10は喘息とオーバーラップ症候群で増加していた。呼気NO濃度がステロイド治療による気流制限およびCOPD assessment test (CAT)の改善を予測する有用なマーカーであることが確認された。中枢由来の呼気NOと末梢由来の呼気NOは同等の感度・特異度を有することが示された。また喘息を対象とした観察研究において、重度増悪の存在と呼気NO濃度の上昇が急速な気流制限の進行と関連することを見出した。

研究成果の概要(英文)： This study aimed to elucidate the molecular pathology of overlap syndrome of asthma and COPD. Among the inflammation biomarkers assessed, peripheral blood eosinophil count, exhaled NO fraction, exhaled breath condensate IP - 10 increased with asthma and overlap syndrome. It was confirmed that exhaled NO fraction is a useful marker for predicting improvement of airflow limitation and COPD assessment test (CAT) by steroid therapy. It was shown that central expiratory NO and peripheral exhaled NO have equivalent sensitivity and specificity. We also observed that the existence of severe exacerbations and persistently high level of exhaled NO fraction are associated with the rapid progression of airflow limitation in observational studies for asthma.

研究分野：呼吸器病学

キーワード：気流制限 気道可逆性 気道炎症 リモデリング サイトカイン ケモカイン 成長因子 ガス分子

1. 研究開始当初の背景

喘息(特に高齢者)において、COPDは鑑別に注意を要する疾患であるとともに、合併症としても重要な疾患である。喘息患者の中には、労作時呼吸困難を主訴とし、正常に復することのない気流閉塞を示す場合がある。一方、COPD患者の中にも気管支拡張薬で1秒率が正常化しないが、有意な気道の可逆性を示す場合がある。このように、喘息コンポーネントとCOPDコンポーネントを合併している患者がオーバーラップ症候群と称される。

しかし、これまでの研究では合併例が対象から除外されてきたため、オーバーラップ症候群の病態生理は十分に解明されていない。その病態には炎症や酸化ストレスによるステロイド抵抗性が関与していると予測されるが、適切な治療法も明らかではない。喘息とCOPDは発症や疾患の進行において、加齢、喫煙、増悪などの危険因子を共通して有することから、本疾患の研究は気流閉塞の進行機序の解明につながる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、分子生化学的アプローチにより、喘息、COPD、およびオーバーラップ症候群の細胞および分子レベルでの炎症プロファイルを明らかにし、疾患特異性の高い炎症分子を同定することで分子機序に基づいた疾患エンドタイプの解明を試みる。ステロイド抵抗性の炎症機序が気流閉塞の進行に関連すると予測されるため、気道の炎症プロファイルや窒素化ストレスとステロイド反応性や長期予後との関連性についても検討を加える。本疾患の補助診断や管理の指標に有用なバイオマーカーの確立を目指す。

3. 研究の方法

60歳以上でステロイド未治療の喘息、COPD、オーバーラップ症候群を対象とする。横断的に中枢・末梢気道由来の呼気NO濃度を測定し、血液、血清、呼気凝縮液を採取する。血清、呼気凝縮液中の炎症性分子を網羅的に測定する。オーバーラップ症候群に特異的な炎症プロファイルを同定し、気流閉塞、気道可逆性、拡散障害と関連する炎症性分子の同定を試みる。次に、吸入ステロイド薬の追加投与の前後で分子発現と症状、呼吸機能、QOLの変化を評価し、ステロイド反応性と関連し、治療効果の予測

に有用な分子を探索する。

4. 研究成果

(1) 対象症例

60歳以上で現在、喫煙中でないステロイド未治療である喘息、COPD、オーバーラップ症候群の患者を対象とした。日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版を参考に、喘息のコンポーネントは、アトピー素因(特異的IgE抗体陽性)、発作性呼吸困難(安静時の短時間作用型吸入₂刺激薬(SABA)頓用)、気道可逆性(SABA吸入前後で1秒量が12%かつ200mL以上の改善)、COPDコンポーネントは、喫煙歴(40 pack-years以上)、労作時の呼吸困難(mMRCスコアで2以上)、正常に復さない気流閉塞(SABA吸入後の1秒率<70%かつ対標準1秒量<80%)と定義した。喘息コンポーネントの全てを満たし、COPDコンポーネントを認めない14症例を喘息、COPDコンポーネントを全て満たし、喘息コンポーネントがない14症例をCOPD、喘息とCOPDコンポーネント全てを満たす14症例をオーバーラップ症候群として登録した。各群の性別、平均年齢は、喘息群(女性7例、73.2歳)、COPD群(女性0例、73.2歳)、オーバーラップ群(女性2例、69.9歳)であった。喫煙歴は、喘息群(既喫煙7名、7 pack年)、COPD群(既喫煙14名、53 pack年)、オーバーラップ群(既喫煙12名、44 pack年)であった。

(2) 炎症プロファイルの群間比較

末梢血好酸球数は、喘息群で543cells/ μ L、COPD群で203cells/ μ L、オーバーラップ群は431cells/ μ Lで、群間の有意差を認めた($p<0.0001$)。末梢血好中球数、血清総IgE値、血清TARC、血清アミロイドA、血清SP-D、血清IL-8、血清IL-5、血清IL-13、血清IP-10については群間で有意差を認めなかった。

呼気NO濃度は、喘息群で57.8ppb、COPD群で20.8ppb、オーバーラップ群は36.4ppbで、群間の有意差を認めた($p<0.0001$)。通常の50mL/sに加えて100mL/s、175mL/s、350mL/sの4段階の呼気流速で測定したNO排泄量から算出した末梢気道由来の呼気NO濃度は喘息群とオーバーラップ群でCOPD群に比べて有意に高値であった($p<0.001$)。

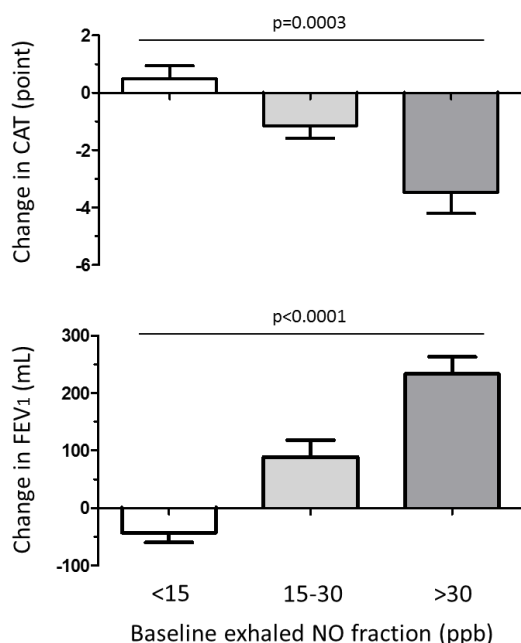
呼気凝縮液はmicro-array法にて40種類の炎症分子を網羅的に測定した。呼気凝縮液

中の IP-10 発現は喘息群とオーバーラップ群で COPD 群に比べて有意に高値であった ($p < 0.05$)。RANTES と IL-4 は喘息とオーバーラップ群で高値、IL-8 は COPD で高値の傾向は認められたが、いずれも有意差はなかった。

(3) ステロイド反応性の予測

持続性の気流制限を有するオーバーラップと COPD の症例をさらに集積し、吸入ステロイド薬による気流閉塞および症状の変化の予測に有用なバイオマーカーを探索した。

選択基準を満たした症例に Ciclesonide 400 μ g/日を追加投与し、前後で CAT、mMRC、スパイロメトリー(SABA 吸入前後)、呼気 NO 測定、血液検査(白血球数、好酸球数、総 IgE 値、ハウスダスト、ダニ抗原に対する特異的 IgE、CRP) を測定した。検索したバイオマーカーの中で呼気 NO 濃度はステロイドによる気流制限および症状改善の予測に最も優れており、対象の呼気 NO 濃度レベルで三分割した場合、高値群は低値群に比べて有意な CAT ($p < 0.0005$) および FEV₁ ($p < 0.0001$) の改善を認めた。中枢気道由来の呼気 NO と末梢気道由来の呼気 NO はステロイド薬の効果予測において同等の感度・特異度を有していた。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

1. Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Ito K,

Edakuni N: Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma. *Allergy International*, 65(3), 266-271, doi:10.1016/j.alit.2015.12.006, 2016, 査読有

2. Hayata A, Minakata Y, Matsunaga K, Nakanishi M, Yamamoto N: Differences in physical activity according to mMRC grade in patients with COPD. *International Journal of COPD* 11(1):2203-2208, DOI:10.2147/COPD.S1096942016, 2016, 査読有
3. 松永和人: 呼気検査. アレルギーの疾患のすべて, 145(1), 103-104, 日本医師会雑誌, 2016, 査読無
4. Matsunaga K, Hayata A, Akamatsu K, Hirano T, Tamada T, Kamei T, Tsuda T, Nakamura H, Takahashi T, Hozawa S, Mori Y, Sakamoto Y, Kimura K, Katsumata U, Miura M, Ichinose M: Stratifying the risk of COPD exacerbation using the modified Medical Research Council scale: A multicenter cross-sectional CAP study. *Respir Investig* 53(2), 82-85, 2015, 査読有
5. Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Tanaka A, Kanai K, Kikuchi T, Hayata A, Akamatsu H, Akamatsu K, Koh Y, Nakanishi M, Minakata Y, Yamamoto N: Progression of Irreversible Airflow Limitation in Asthma: Correlation with Severe Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3(5), 759-764, doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.005, 2015, 査読有
6. Hirano T, Ito K, Edakuni N, Matsunaga K: Response to Systemic Corticosteroids on Persistently High Exhaled Nitric Oxide in Severe Asthma. *J Allergy Ther*, 6(4), 219-221, doi:10.4172/2155-6121.1000219, 2015, 査読有
7. Kanai K, Koarai A, Shishikura Y, Sugiura H, Ichikawa T, Kikuchi T, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M: Cigarette smoke augments MUC5AC production via the TLR3-EGFR pathway in airway epithelial cells. *Respir Investig* 53(4), 137-148, 2015, 査読有
8. Minakata Y, Morishita Y, Ichikawa T, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Ichinose M: Effects of pharmacologic treatment based on airflow limitation and breathlessness on daily physical activity in patients

- with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10, 1275-82, 2015, 査読有
9. Tamada T, Sugiura H, Takahashi, T, Matsunaga K, Kimura K, Katsumata U, Takekoshi D, Kikuchi T, Ohta K, Ichinose M: Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. *International Journal of COPD*, 10, 2169-2176, doi: 10.2147/COPD.S88274, 2015, 査読有
 10. 松永和人: 喘息の疫学: 特に高齢者喘息における現状と問題点. *PROGRESS IN MEDICINE* 35, 1533 ~ 1539, 2015, 査読無
 11. Matsunaga K, Ichikawa T, Oka A, Morishita Y, Kanai K, Hiramatsu M, Akamatsu H, Kawabata H, Kikuchi T, Akamatsu K, Hirano T, Koh Y, Nakanishi M, Minakata Y, Yamamoto N: Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in patients with controlled asthma at baseline. *Respir Med*, 108(7), 976-982, 2014, 査読有
 12. Ichikawa T, Sugiura H, Koarai A, Minakata Y, Kikuchi T, Morishita Y, Oka A, Kanai K, Kawabata H, Hiramatsu M, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Yamamoto N, Ichinose M: TLR3 Activation Augments Matrix Metalloproteinase Production through Reactive Nitrogen Species Generation in Human Lung Fibroblasts. *J Immunol* 192, 4977-4988, 2014, 査読有
 13. Oka A, Matsunaga K, Kamei T, Sakamoto Y, Hirano T, Hayata A, Akamatsu K, Kikuchi T, Hiramatsu M, Ichikawa T, Nakanishi M, Minakata Y, Yamamoto N: Ongoing allergic rhinitis impairs asthma control by enhancing the lower airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2(2), 172-178, 2014, 査読有
 14. Minakata Y, Sugino A, Kanda M, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Nakanishi M, Sugiura H, Matsunaga K, Ichinose M: Reduced level of physical activity in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig*, 52, 41-48, 2014, 査読有
 15. 松永和人: 気道過敏性検査. *Respiratory Medical Research* 2(3): 51-54, 2014, 査読無
 16. 松永和人: 鼻炎合併喘息におけるコントロール不良の規定因子. *アレルギーの臨床* 34, 85-88, 2014, 査読無
- 〔学会発表〕(計 26 件)
1. 松永和人(ランチョンセミナー): FeNO と抗炎症治療. 第 26 回国際喘息学会日本・北アジア部会, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市), 2016.9.17
 2. Keiji Oishi, Keisuke Aoe, Yusuke Mimura, Yoriyuki Murata, Kenji Sakamoto, Wataru Koutoku, Tsuneo Matsumoto, Hiroshi Ueoka, Kazuto Mastunaga, Masafumi Yano. Survival from acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber column:A retrospective analysis. *ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2016, LONDON(United Kingdom)*, 2016.09.05
 3. Tsunahiko Hirano, Kosuke Ito, Nobutaka Edakuni, Kazuto Matsunaga. Cross-talk between TNF-LIGHT and nitrosative stress in the airway remodeling of asthma. *ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2016, LONDON(United Kingdom)*, 2016.09.04
 4. 松永和人: One airway one disease と炎症性メディエーター: 脂質メディエーターを中心に. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 東京国際フォーラム(東京都・千代田区), 2016.06.18
 5. Kazuto Matsunaga: Enhancement to asthma management efficiency by FeNO measurement. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, 仙台国際センター(宮城県・仙台市), 2016.05.22
 6. Kazuto Matsunaga: APSR-ISRSD session facilitator at ATS international conference. 2016 ATS International Conference, San Francisco, California(USA), 2016.05.14
 7. 松永和人(ランチョンセミナー): 呼気 NO による喘息モニタリングの意義. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 2016.04.10
 8. 松永和人(ランチョンセミナー): 喘息気道のリモデリング進展は防止できるか? 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 2016.04.09
 9. 松永和人(ランチョンセミナー): 病像・病態からみた高齢者喘息. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 2016.04.08
 10. 松永和人: 「呼気 NO/EBC」. 日本アレルギー学会 第 2 回総合アレルギー講習会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 2015.12.13
 11. 松永和人: COPD における気道炎症評価

- の意義. 第 75 回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 秋季学術講演会(ランチョンセミナー), ホテルグランドはがくれ(佐賀県・佐賀市), 2015.10.02
12. Matsunaga K: Clinical Application of Exhaled NO Measurements in COPD. The 25th Congress of Interasma Japan/North Asia, ホテルニューグランド(神奈川県・横浜市), 2015.09.04
 13. Matsunaga K: PERSISTENTLY HIGH EXHALED NITRIC OXIDE AND LUNG FUNCTION DECLINE IN PATIENTS WITH CONTROLLED ASTHMA AT BASELINE. The 64th Meeting of Japanese Society of Allergology, グランドプリンスホテル新高輪(東京都・港区), 2015.05.28
 14. Matsunaga K, Oka A, Hayata A, Akamatsu K, Hirano T, Ichinose M: Statifying the risk of COPD exacerbation using the modified Medical Research Council scale: a multicenter cross-sectional CAP study. 2015 ATS International Conference, Denver(USA), 2015.05.19
 15. Matsunaga K, Oka A, Hayata A, Akamatsu K, Hirano T, Ichinose M. Statifying the risk of COPD exacerbation using the modified Medical Research Council scale: a multicenter cross-sectional CAP study. 2015 ATS International Conference, 2015.05.15-20, Denver(USA), 19 日発表
 16. Hirano T, Matsunaga K, Ogawa H, Minakata Y, Akamatsu K, Nakanishi M, Ichikawa T, Ichinose M. Effect of Inhaled Short-Acting Bate-2 Agonist (Procaterol) on Physical Activity of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease. 2015 ATS International Conference, 2015.05.15-20, Denver(USA), 18 日発表
 17. Hirano T, Matsunaga K, Ogawa H, Minakata Y, Akamatsu K, Nakanishi M, Ichikawa T, Ichinose M: Effect of Inhaled Short-Acting Bate-2 Agonist (Procaterol) on Physical Activity of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary disease. 2015 ATS International Conference, Denver(USA), 2015.05.18
 18. Akamatsu H, Koh Y, Watanabe M, Kikuchi T, Nakanishi M, Matsunaga K, Yamamoto N: Establishment of multiplexed ultra-sensitive detection of epidermal growth factor receptor mutations using picodroplet digital PCR. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2015, Philadelphia, Pennsylvania(USA), 2015.04.22
 19. Akamatsu H, Koh Y, Watanabe M, Kikuchi T, Nakanishi M, Matsunaga K, Yamamoto N. Establishment of multiplexed ultra-sensitive detection of epidermal growth factor receptor mutations using picodroplet digital PCR. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2015, 2015.04.18-22, Philadelphia, Pennsylvania(USA), 22 日
 20. 松永和人: 呼気 NO 測定. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会(ランチョンセミナー), 東京国際フォーラム(東京都・千代田区), 2015.04.17
 21. Matsunaga K, Ichikawa T, Akamatsu K, Hirano T. LATE-BREAKING ABSTRACT: ASSOCIATION OF SEVERE EXACERBATION WITH FEV1 DECLINE AND LOSS OF AIRWAY REVERSIBILITY ASTHMA. 2014 ERS International Congress, 2014.09.06-10, Munich(Germany)
 22. Matsunaga K, Ichikawa T, Akamatsu K, Hirano T. LATE-BREAKING ABSTRACT: PERSISTENTLY HIGH EXHALED NITRIC OXIDE AND LUNG FUNCTION DECLINE IN PATIENTS WITH CONTROLLED ASTHMA AT BASELINE. 2014 ERS International Congress, 2014.09.06-10, Munich(Germany)
 23. Kanai K, Koarai A, Sugiura H, Ichikawa T, Kikuchi T, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, and Ichinose M. Cigarette smoke augments MUC5AC mucin production via TLR3-EGFR pathway in airway epithelial cells. 2014 ATS International Conference, 2014.05.22, San Diego(USA)
 24. 松永和人: 高齢者喘息の診断と治療: アップデート. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 2014.05.09-11
 25. 松永和人, 岡亜早子, 市川朋宏, 平野綱彦, 赤松啓一郎, 中西正典: 長期管理中の喘息患者における気道閉塞の進展: 重症増悪の影響. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 ミニシンポジウム, 国立京都国際会館(京都府・京都市), 2014.05.09-11
 26. Matsunaga K, Ichikawa T, Oka A, Morishita Y, Kanai K, Hiramatsu M, Akamatsu H, Kawabata H, Kikuchi T, Akamatsu K, Hirano T, Koh Y, Nakanishi M, Minakata Y, Yamamoto N: Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in patients with controlled asthma at baseline. The 54th Annual Meeting of The Japanese Respiratory Society, 大阪国際会議場(大阪府・大阪

市), 2014.04.27

〔図書〕(計 22 件)

1. 松永和人: 喘息・COPD・ACOS の鑑別はどう進める? もう悩まない! 喘息・COPD・ACOS の外来診療, 205(15-19), 羊土社, 2016
2. 松永和人: COPD・ACOS 関連疾患. もう悩まない! 喘息・COPD・ACOS の外来診療, 205(171-176), 羊土社, 2016
3. 松永和人: 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定は喘息治療でどのように運用すべきか? EBM 呼吸器疾患の治療 2016-2017, 496(50-54), 中外医学社, 2016
4. 松永和人: 新しい検査: 呼気一酸化窒素測定 呼吸器疾患診療の最先端 502(175-178), 先端医療技術研究所 2015
5. 松永和人: 薬物によるコントロール・段階的薬剤投与プラン 喘息予防・管理ガイドライン 2015, 一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会, 352(137-149), 協和企画, 2015.
6. 松永和人: 呼気 NO 呼吸機能検査テキスト 原理、測定法の実際から臨床例まで, 88(47-53), 一般社団法人 呼吸研究 2014.
7. 松永和人: 気管支喘息 呼吸機能検査テキスト 原理、測定法の実際から臨床例まで, 88(70-75), 一般社団法人 呼吸研究 2014.
8. 松永和人: 防御と免疫 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(8-9), 文光堂, 2014
9. 松永和人: 胸水 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(16-17), 文光堂, 2014
10. 松永和人: 気管・気管支・肺の発育異常及び形成不全 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(48-49), 文光堂, 2014
11. 松永和人: かぜ症候群, インフルエンザと急性気管支炎 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(50-51), 文光堂, 2014
12. 松永和人: 細菌性肺炎・肺膿瘍 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(52-55), 文光堂, 2014
13. 松永和人: 非定型肺炎 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(56-57), 文光堂, 2014
14. 松永和人: 肺ウイルス感染症 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(70-71), 文光堂, 2014
15. 松永和人: 気管支拡張症 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(76-77), 文光堂, 2014
16. 松永和人: 肺動静脈奇形 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(100-101), 文光堂, 2014
17. 松永和人: 好酸球性肺炎 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(110-113), 文光堂, 2014
18. 松永和人: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(114-115), 文光堂, 2014
19. 松永和人: 胸膜炎 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(142-143), 文光堂, 2014
20. 松永和人: 血胸 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(144), 文光堂, 2014
21. 松永和人: 乳び胸 イラストでわかる呼吸器内科学, 一ノ瀬正和編, 168(145), 文光堂, 2014.
22. Matsunaga K: Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction. Studies on Respiratory Disorders, 394(225-243), Humana Press 2014

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kokyuki.med.yamaguchi-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 和人 (MATSUNAGA, Kazuto)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 20347602

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし