

令和元年5月17日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05446

研究課題名(和文) Drug repositioning 戦略による整形外科領域の新規医療開発

研究課題名(英文) New medical development of orthopedics area by drug repositioning strategy

研究代表者

石黒 直樹 (ISHIGURO, NAOKI)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20212871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：Drug repositioning戦略を採用し研究結果をえた。Runx II：特許を取得した。前臨床の検討をほぼ終了した、企業と臨床開発を協議中。Wnt/ catenin：候補化合物で検討を行い特許取得したが企業の賛同が得られず、次候補の検討を開始した。Sox9：候補物質を得たが、促進により骨化に至った。方法論を変えて進行中。神経軸索伸長物質：末梢神経障害治療薬の用法特許を取得。臨床介入研究を開始する。FGFG23標的：一次Screening系の確立を試みたが、達成に至らなかった。CD44断片化にADAM10が役割を果たすことを確認、関節症治療薬の標的としての検討を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療薬開発の費用が経済的不事由から薬剤開発が進まない疾患がある。企業研究者は少なく、疾患を熟知した研究者が行う必要がある。市販薬のOff labelの薬剤効果を見出し、作用に関わる分子構造を明確にし、医療開発を行うのがDrug repositioningである。実績から安全性、製造工程の確立、薬剤の入手が容易等のメリットがある。医療開発が迅速に進められるという利点がある。標的分子・病態を定めて遺伝子導入細胞等でスクリーニングするシステムを確立した。候補化合物の発見から特許取得、企業との共同開発など着実に成果を挙げた。前臨床データ構築を達成することに成功し、複数の臨床研究を開始することが出来た。

研究成果の概要(英文)：We adopted the drug repositioning strategy and obtained research results. 1. Runx II: Patented. The preclinical studies have been almost completed, and we are discussing clinical development with the company. 2. Wnt / catenin: The candidate compound was examined and patented, but company approval was not obtained, and examination of the next candidate was started. 3. Sox 9: A candidate substance was obtained, but was promoted to promote ossification. Changing methodology and in progress. 4. Nerve axonal outgrowth agent: Obtained patent for use of peripheral neuropathy treatment. Start a clinical intervention study. 5. FGFG23 target: We tried to establish a primary screening system but did not achieve it. 6. We confirmed that ADAM10 plays a role in CD44 fragmentation, and we started examining it as a target for the treatment of arthropathy.

研究分野：整形外科

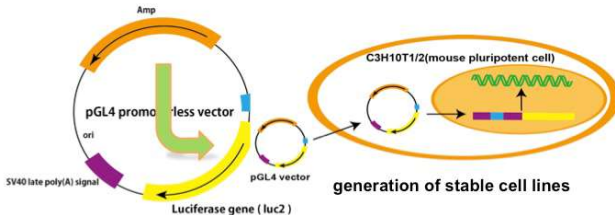
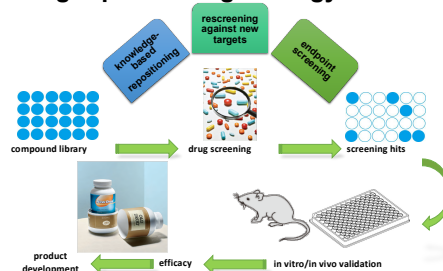
キーワード：Drug repositioning Runx II Wnt/ catenin Sox9 CD44断片化

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、新規治療薬の開発には巨額の費用と時間が必要とされ、近年更に著明となり、新規医療開発の大きな問題点となっている。整形外科疾患には希少疾患や製薬企業の薬剤開発対象となりにくい疾患が多く含まれている。ガンや生活習慣病と違い、市場規模も小さく、企業研究者は少ない、その上社会的にも注目されることが少ないので、新規医療開発をその疾患を熟知した研究者主導で行う必要がある。希少疾患などでは治療薬開発に係る費用が経済的に引き合わない事を理由に製薬企業による医療開発が進んでいない疾患が数多く存在する。その解決方法として既存市販薬の Off label の薬剤効果を見出し、その薬効に関わる分子構造を明確にすること、あるいはそれをリード化合物として新規化合物を薬剤として創出する戦略が Drug repositioningとして注目を集めている。この戦略では一般的に既存薬としての実績から①安全性についての担保がある、②製造工程が確立している、③治験段階で薬剤の入手が容易である、などのメリットが期待出来る。即ち、新規の医療開発が迅速に進められるという利点がある。過去にはアスピリン、サリドマイドなどがこれら Drug repositioning 戦略による成功例とされている。我々も以前からこ

Drug repositioning strategy



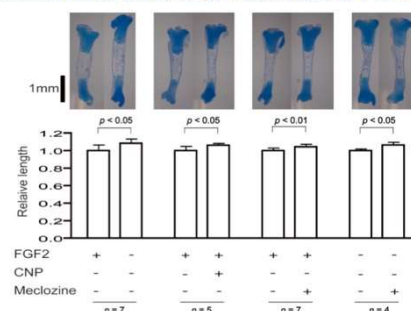
RunxIIで用いたレポーター遺伝子導入細胞

れに注目して、治療法開発を進めてきた。我々の検討は Nature Review Rheumatology (Nat Rev Rheumatol. 2014 May;10(5):260.)にも取り上げられた。治療方法が見出せていない疾患について、標的分子、病態を定めて遺伝子導入細胞等でスクリーニング系を確立する。過去にヒトに対しての使用実績を持つ既存薬パネル約 1300 種から標的分子の発現量変化をレポーター遺伝子導入によって、細胞レベルで迅速 screening を行い、候補化合物を一次選定する。次いで病態を模した培養細胞で標的分子の下流にある物質の発現変化を確認する二次 screening を行う。下流分子の発現量変化に容量依存性が認められた物質でヒトへの使用が容易であるものが最終候補化合物となる。最後にモデル動物にて薬効検定を行い決定する。過去の科学研究費により Sox9, Runx II, FGFR3 をはじめとする標的分子に対する Screening 系を確立し、候補化合物の発見から特許取得(特願 2011-185306 号, 特願 2013-047426 号, 特願 2014-176248 号等)、企業との共同開発など着実に成果を挙げている。特に FGFR3 シグナル抑制薬の開発研究は日本医療研究開発機構から臨床研究の費用を獲得することができた。従前から研究成果を着実に積み上げることが出来ていたことから判るように、開発した Drug screening 系は十分機能していることは実証されている。本課題ではこれら Screening 系に使用する細胞種等を改変して、①候補化合物の洗い出しを更に進める事、②前回の screening によって次点以下に留まった化合物の再検討、③別の Drug Panel を利用する等の変更を進める。さらに標的とする分子、病態を拓げる準備はできているので、対象疾患を拓げて検討する。同一の開発戦略で多くの研究成果を挙げているが、本課題ではテーマ毎に分散せず研究戦略として網羅的に進めるプロジェクトとして申請したものである。

2. 研究の目的

医師主導型臨床研究に向けた研究段階にあるものなど、従来はテーマ毎に行っていたものを機能統合することにより、研究自体の加速に重点を置いた。従来の研究成果により標的分子、病態は決定されている。更に手法は確立されているので、研究計画が行き詰まった際にも、柔軟に次の候補化合物に乗り換えることが出来る。本研究計画の終了までに医師主導型臨床研究への目途をつける最低 2 つの化合物開発を目標とする。本研究は整形外科希少疾患、難治性病態に対して網羅的に Drug repositioning 戦略を進めることにより、迅速に新規医療開発を進めることである。特許性の高い新規薬効を見出すことから、企業との共同研究契約を結び、動物病態モデルでの Proof of concept 確立等の前臨床試験に向けたデータ構築を目的とする。その後の前臨床試験、医師主導臨床研究による Phase I は日本医療研究開発機構からの資金獲得を予定している。幸いに所属する名古屋大学病院は臨床研究中核拠点整備事業対象病院であり医師主導型臨床研究の遂行に問題は無い。既に Runx II 発現促進化合物(Lansoprazole)と神経軸索伸長促進化合物は既に企業パートナーも決定し、前臨床、臨床研究に進める実現性が高く、充分に開発実績があるので、研究費を得て、更なる研究加速を主たる目的とした。さらに、本研究では上記以外の seeds 段階、特許取得予定の化合物などバックアップ化合物の確保を第二の目的とした。

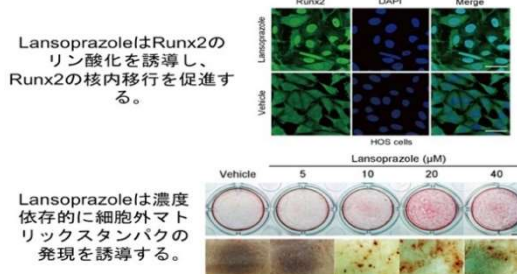
MeclozineはFGF2によるex vivo骨伸長抑制効果をキャンセルする



3. 研究の方法

本研究計画では個別プロジェクト行われていた研究を一本化して進捗管理し、研究の迅速化に繋げるものである。現在、Drug repositioning 戦略の様々な開発段階にあるものを統合的、網羅的に進捗管理して、研究資源（ヒト・物・金）の効率的な融通を行い、目標を達成を目指した。本研究費で賄う範囲は前臨床試験の手前までとし、動物実験による前臨床 POC の確保を最終目標に置く。以下に詳細する課題を同時並行的に進める。進捗を見て有望な課題を優先して進める。前臨床試験以降の開発研究費は日本医療開発研究機構に申請する予定である。

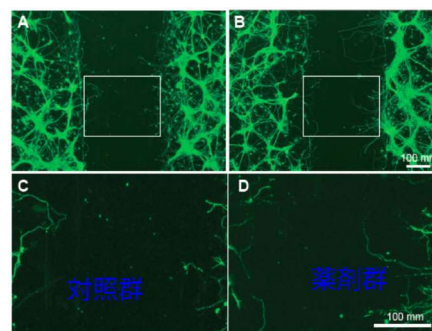
Runx II を標的とした医療開発：ヒト間葉系細胞において Runx II の発現上昇に関わる物質（Lansoprazole）を特定、特許を申請した（特願 2011-185306 号、PCT/JP2012/071264）。前臨床データ POC 確立に向けて、企業と共同研究契約を結び研究を行った。ヒト細胞レベルでは骨形成促進能を確認している。骨形成促進能を確認するより大型の動物で動物実験（ウサギ）を行う。



Wnt/ β catenin を標的とした医療開発：変形性関節症での Wnt/ β catenin の役割に注目して阻害物質を探索し、抗不整脈薬 verapamil が阻害作用を持つことを見出した。本剤は変形性関節症モデルにて軟骨破壊抑制効果を示した。Wnt/ β catenin の作用を抑制することにより関節症進行を抑制すること示した (PLoS One, 2014, 21;9:e92699.)。しかし、既に関節炎抑制効果の訴求項目で製薬企業により特許が成立していたので基礎研究に留まり臨床開発を断念した。別の候補化合物の検討を進め、新たな候補化合物の選定に至った。細胞レベルでの検討は終了している。verapamil 同様に前十字靭帯切除の動物モデルで組織学的、組織生化学的に検討を行った。さらに標的物質を DKK1 に拡大して検討を行う。

Sox9 を標的とした医療開発：細胞種を変更した最新の assay 系で検討を重ねている。Sox9 結合部位を複数含む luciferase assay 用の construct は完成しているので細胞種を変える事により候補化合物の screening を進める。Sox9 の発現は細胞種によって影響を受けることが過去の研究から明白であるため、ヒト由来細胞を中心に Assay 系を組み直して再度一次 screening から検討を再開する。

神経軸索伸長作用を持つ物質の医療開発：神経軸索の伸長作用を持つ物質を既存薬より見出した。右図は神経軸索突起の伸長を評価する細胞培養系を作成して、一次 screening を行った。候補化合物は神経軸索伸長作用を持つ化合物として企業と共同出願を行った（末梢神経軸索伸長促進薬）。ラット坐骨神経挫滅モデルでの神経回復を確認する。大型動物で末梢神経障害の神経回復作用を電気生理学的、組織学的に確認後、末梢神経障害治療薬としての開発の可能性を検討する。



FOP (進行性骨化性線維異形成症)に関する医療開発：従来の研究から細胞種を変えて再検討する。一次 Screening で遺伝子導入を行う細胞種、二次 screening での刺激による用量相関確定に用いる細胞種での設定を再度見直す予定である。その後、粗製 BMP 筋肉内投与動物モデルでの効果を確認する。前臨床 POC 確保までを研究範囲とした。

FGF23 阻害を目的とした医療開発：luciferase レポーター遺伝子導入細胞株を樹立し、一次 Screening 系を確立する。使用する細胞種は導入細胞樹立が比較的容易な HEK293 細胞もしくは骨芽細胞系の cell line を用いる。

TRPV4 活性化による軟骨細胞分化促進の医療開発：機械的刺激受容体である TRPV4 を活性化する化合物の Screening を進め、候補化合物の TRPV4 発現上昇による SOX9 発現誘導を動物実験レベルで確認する。これにより変形性関節症の治療薬開発の可能性を検討する。

Runx II を標的とした医療開発：企業との共同研究を進めた。担体の形状・薬剤濃度の決定に時間がかかり遅れたが、至適濃度の決定と担体の形状に目途がついた。本格的に大型動物実験を開始する予定。用法特許が取得できており前臨床 POC の確立に努める。大型動物の結果をもって PMDA の対面助言を予定している。

Wnt/ β catenin を標的とした医療開発：Wnt シグナル抑制による関節症治療薬候補として Fluoxetine を見出し、動物実験での有用性も証明することが出来た (Miyamoto, Plos one 2017)。本剤は特許出願を行った（特願 2016 - 004255 号）が、既に同種薬が関節症治療薬として市販されている点から薬品企業の協力が得られず、臨床開発を断念した。現在再度候補化合物の選定を始めている。DKK1 に標的を拡大して Wnt シグナルの制御を検討したが、強力な feed back が存在するために DKK1 を介した Wnt シグナル制御は困難と判断した。

Sox9 を標的とした医療開発：化合物の再 Screening を行い、物質を得たが、結局内軟骨性骨化機序の促進による Sox9 上昇は認めるものの最終的には骨化に向かう結果に終わった。骨化促進

剤としての用法を追求した。本課題は中途から軟骨系細胞で Sox9 発現の維持に関与することが知られている TRPV4 を標的とした化合物 Screening も含めた研究も開始した。軟骨細胞で機械的刺激により SOX9 発現量低下が観察されるがヒアルロン酸添加によりそれが抑制されることを見出した。

神経軸索伸長作用を持つ物質の医療開発：抗てんかん薬ゾニサミドが運動神経の軸索伸長効果を有することを発見し、坐骨神経切断モデルマウスの軸索再生および下肢運動機能改善を確認した。また脊髄損傷モデルマウスにおける下肢運動機能改善効果も確認し、脊髄損傷部尾側での各種神経栄養因子の増加が得られた。以上から神経再生作用があると結論した。この薬剤で神経障害治療薬としての臨床 POC 確立を目的に小規模な臨床研究を計画している。有効性が確認できれば、無作為対照試験を予定している。AMED の助成を受けるように申請を行った。

FGF23 阻害を目的とした医療開発：一次 screening を行うも結果が安定しない。Screening 系全体の見直しが必要と判断し、現在も継続して行っている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 38 件)

1. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia Calcified Tissue International. 104:364~372. 2019. 査読有. DOI: 10.1007/s00223-019-00518-z.
2. Isobe Y, Ito S, Matsuda T, Iwano S, Uchida A, Takahashi N, Kojima T, Wakahara K, Yamaguchi E, Hasegawa Y. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory impedance of rheumatoid arthritis Respiratory Physiology & Neurobiology. 261:1-8. 2019. 査読有. DOI: 10.1016/j.resp.2018.12.008.
3. Ito K, Ohkawara B, Yagi H, Nakashima H, Tsushima M, Ota K, Konishi H, Masuda A, Imagama S, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. Lack of Fgf18 causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters. Scientific Reports. 8(1):434. 2018. 査読有. DOI: 10.1038/s41598-017-18753-5.
4. Ando K, Imagama S, Kobayashi K, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ota K, Nishida K, Nishida Y, Ishiguro N. Effects of a self-assembling peptide as a scaffold on bone formation in a defect. PLOS ONE. 13:e0190833. 2018. 査読有.
5. Asai S, Fujibayashi T, Oguchi T, Hanabayashi M, Hayashi M, Matsubara H, Ito T, Yabe Y, Watanabe T, Hirano Y, Kanayama Y, Kaneko A, Kato T, Takagi H, Takahashi N, Funahashi K, Takemoto T, Asai N, Watanabe T, Ishiguro N, Kojima T. Predictors of arthritis who cohort study biologic discontinuation due to insufficient response in patients with rheumatoid achieved clinical remission with biologic treatment: A multicenter observational. Modern Rheumatology. 28:221-226. 2018. 査読有. DOI:10.1080/14397595.2017.1332558.
6. Asai S, Nagai K, Takahashi N, Watanabe T, Matsumoto T, Asai N, Sobue Y, Ishiguro N, Kojima T. Influence of methotrexate on gastrointestinal symptoms in patients with rheumatoid arthritis International Journal of Rheumatic Diseases. 22:207-213. 2018. 査読有. DOI: 10.1111/1756-185X.13380.
7. Hattori Y, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Oguchi T, Kanayama Y, Miyake H, Kato T, Takagi H, Hayashi M, Ito T, Shioura T, Takahashi N, Ishikawa H, Funahashi K, Ishiguro N. High rate of improvement in serum matrix metalloproteinase-3 levels at 4 weeks predicts remission at 52 weeks in RA patients treated with adalimumab. Modern Rheumatology. 28:119-125. 2018. 査読有. DOI: 10.1080/14397595.2017.1317320.
8. Ito K, Ohkawara B, Yagi H, Nakashima H, Tsushima M, Ota K, Konishi H, Masuda A, Imagama S, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. Lack of Fgf18 causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters. Sci Rep. 8:434. 2018. 査読有. DOI: 10.1038/s41598-017-18753-5.
9. KIDA D, HASHIMOTO H, ITO N, KITO Y, MORI K, TAKAHASHI N, TOMITA Y. An Open-Label, Single-Arm Study of a Patient-Specific Femoral Guide for Total Hip Arthroplasty via the Anterolateral Supine Approach, Linked with Three-Dimensional Surgical Support Software: Study Protocol. The Kurume Medical Journal. 65:1-6. 2018. 査読有. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS652002
10. Kida D, Hashimoto H, Saito A, Kito Y, Mori K, Terabe K, Takahashi N, Tomita Y. An Open-label Single-arm Trial of a Novel Extramedullary Guide Coordinated with 3D Surgical Assistive Software for Total Knee Arthroplasty. Acta Med Okayama. 72(4):441-445. 2018. 査読有. DOI: 10.18926/AMO/56186.
11. Matsumoto T, Iwano S, Takahashi N, Asai S, Watanabe T, Asai N, Sobue Y, Ito S, Ishiguro N, Kojima T. Association between chest computed tomography findings and

- respiratory adverse events in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term biological therapy International Journal of Rheumatic Diseases. November:1-10. 2018. 査読有. DOI: 10.1111/1756-185X.13434.
12. Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohkawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. Bone. 105: 42-49. 2017. 査読有. DOI: 10.1016/j.bone.2017.05.016.
 13. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. J Neurosurg Pediatr. 19(1):91-95. 2017. 査読有. DOI: 10.3171/2016.7.PEDS16199.
 14. Terabe K, Takahashi N, Takemoto T, Knudson W, Ishiguro N, Kojima T. Simvastatin inhibits CD44 fragmentation in chondrocytes. Archives of Biochemistry and Biophysics. 604:1-10. 2016. 査読有. DOI: 10.1016/j.abb.2016.05.019. DOI: 10.1038/s41598-017-18753-5

〔学会発表〕（計 27 件）

1. 都島幹人, 大河原美静, 伊藤研悠, 大田恭太郎, 神原俊輔, 井上太郎, 小清水宏行, 今釜史郎, 石黒直樹, 大野欽司. 運動神経細胞の細胞死を抑制する既認可薬の網羅的探索-Pindolol は細胞死を抑制し、脊髄損傷による運動機能障害を改善する。第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2017. 10. 26-27.
2. M Tsushima, B Ohkawara, S Imagama, K Ando, K Kobayashi, N Ishiguro, K Ohno. Drug X can inhibit apoptotic cell death induced by oxidative stress in vitro and improve locomotor function of lower limbs in spinal cord injury model mice in vivo. Eurospine 2017. 2017. 10. 11-13.
3. 大田恭太郎, 大河原美静, 伊藤研悠, 大田恭太郎, 神原俊輔, 井上太郎, 小清水宏行, 今釜史郎, 石黒直樹, 大野欽司. 抗てんかん薬ゾニサミドは脊髄損傷モデルマウスの運動機能を改善する。第 46 回日本脊椎脊髄病学会. 2017. 4. 13-15.
4. T Kojima, H Ishikawa, S Tanaka, N Haga, K Nishida, M Yukioka, J Hashimoto, H Miyahara, Y Niki, T Kimura, H Oda, M Kojima, N Ishiguro. Characteristics of functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis based on range of motion of joints: multicenter prospective cohort study for evaluation of joint surgery on physical function. American College of Rheumatology. 2016. 11. 11-16.
5. H Kitoh. FGFR3-targetted therapy for short stature in achondroplasia. The 60th Anniversary Congress of the Korean Orthopaedic Association. 2016. 10. 19-22.
6. 都島幹人, 八木秀樹, 大河原美静, 伊藤研悠, 田中智史, 大田恭太郎, 石井久雄, 能登公俊, 今釜史郎, 西田佳弘, 石黒直樹, 大野欽司. Zonisamide はマウスの坐骨神経切断・自家移植モデルにおいて、軸索延長に寄与し、末梢神経再生を促進する。第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2016. 10. 13-14.
7. 伊藤研悠, 大河原美静, 今釜史郎, 飛田哲朗, 都島幹人, 田中智史, 大田恭太郎, 西田佳弘, 石黒直樹, 大野欽司. 脊髄において特異的発現パターンを有する Fgf18 の神経筋接合部に対する役割. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2016. 10. 13-14.
8. 安藤圭, 今釜史郎, 小林和克, 飛田哲朗, 伊藤研悠, 都島幹人, 石川喜資, 松本明之, 西田佳弘, 石黒直樹. 骨再生の足場となる新規自己集合体ペプチド. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2016. 10. 13-14.
9. 岸本烈純, 大河原美静, 酒井忠博, 平岩秀樹, 濱田恭, 小田智之, 山下暁士, 宮本健太郎, 土谷早穂, 大野欽司, 石黒直樹. Wnt/ β -カテニンシグナル経路は腱関連遺伝子発現に影響を与える。第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2016. 10. 13-14.
10. 酒井忠博, 宮本健太郎, 大河原美静, 高松晃, 大野欽司, 平岩秀樹, 濱田恭, 小田智之, 山下暁士, 石黒直樹. 変形性関節症に対する新規治療薬の探索-Wnt/ β -カテニンシグナル経路の制御。第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2016. 10. 13-14.

〔産業財産権〕

○取得状況（計 2 件）

名称：末梢神経障害又は脊髄損傷の治療剤及び／又は予防剤
 発明者：大野欽司, 石黒直樹, 大河原美静, 八木秀樹, 大田恭太郎
 権利者：国立大学法人名古屋大学, 大日本住友製薬
 種類：特許
 番号：PCT/JP2016/078801
 （公開番号：W02017/057562（2017/4/6）
 取得年：2017 年
 国内外の別： 国外

名称：軟骨細胞のWnt / β -カテニンシグナル伝達経路の活性化抑制組成物及び変形性関節症治療用医薬組成物

発明者：大野欽司、石黒直樹、大河原美静、宮本健太郎

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：第 5967685 号

取得年：2016 年

国内外の別： 国内

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：鬼頭 浩史

ローマ字氏名：(KITOH Hiroshi)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：40291174

研究分担者氏名：酒井 忠博

ローマ字氏名：(SAKAI Tadahiro)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：60378198

研究分担者氏名：今釜 史郎

ローマ字氏名：(IMAGAMA Shiro)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号 (8 桁)：40467288

研究分担者氏名：水野 正明

ローマ字氏名：(MIZUNO Masaaki)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学部附属病院

職名：病院教授

研究者番号 (8 桁)：40291174

研究分担者氏名：高橋 伸典

ローマ字氏名：(TAKAHASHI Nobunori)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学部附属病院

職名：病院講師

研究者番号 (8 桁)：20570196

※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。