

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21249052

研究課題名（和文） 非喫煙者肺腺癌の生物学的事象：なぜEGFR変異は肺腺癌と東アジア人に集積するのか？

研究課題名（英文） Biological background for non-smoker lung adenocarcinoma: Why do EGFR somatic mutations accumulate on lung adenocarcinoma and on Asian ethnics?

研究代表者

貫和 敏博（TOSHIHIRO NUKIWA）

東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授

研究者番号：40129036

研究成果の概要（和文）：

21世紀、肺癌治療は大きく改善した。それは上皮増殖因子受容体（EGFR）特異変異が肺腺癌組織でのみ集積し、人種的にアジア人に高頻度で、経口リン酸化酵素阻害薬の標的効果による。本研究は、肺癌の生物学の解明を目的に、NOD-SCIDマウスで同変異細胞株の臨床類似肺転移形成に成功し、他方当該変異の人種差の解析として、発端者 SNP 解析や家族多発例での exome 解析により、ゲノム背景の関連候補遺伝子を見出した。本知見による将来的な予防、治療への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：

Therapy for lung cancer has been revolutionized in 21st century. The discovery of somatic EGF receptor mutation with high incidence among Asian ethnics led to the targeted therapy by oral TKI administration. To further understand the biological background of lung cancer we succeeded in slow growing xenograft formation with clinical relevant EGFR mutation using NOD-SCID mice. We have identified candidate genes that could relate to somatic EGFR mutation selection in lung cancer through whole genome SNP microarray analysis of patients harboring EGFR mutations, and exome analysis among patients of familial lung cancer members with EGFR mutations. These findings could provide better treatment and preventive applications in the future.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	14,000,000	4,200,000	18,200,000
2010年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2011年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
年度			
年度			
総計	26,500,000	7,950,000	34,450,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：肺腺癌、EGF受容体、非喫煙者、ゲノム、東アジア

## 1. 研究開始当初の背景

肺癌生物学において、肺腺癌は非喫煙者も発生し、肺発癌の基本的な事象がゲノム背景に存在することを推測させる。分子標的創薬理念

によるEGF（上皮増殖因子）受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）は、第I相臨床試験で非小細胞肺癌に有効例をみ、続く第II相臨床試験では肺腺癌例に著効例（super

responder) が一定割合存在し注目された。2004 年、米国ボストンの研究者らが発見した、(1) EGFR-TKI 有効例の肺癌組織検体に体細胞変異として EGFR 活性型変異が多数集積し、この活性型変異の oncogene 機能で過剰シグナルによる細胞死抑制を帰結する事実、(2) 逆に EGFR 活性型変異蛋白は阻害剤への親和性が 10 倍高い点に分子標的性がある事実は、全く斬新な肺腺癌生物学を示した。この発見は、さらなる肺腺癌生物学への疑問を浮かび上がらせた。(1) 非喫煙者肺発癌で、なぜ EGFR チロシンキナーゼ酵素活性型変異 (5 アミノ酸欠失 (exon 19) と L858R 点突然変異 (exon 21) 等) が polyclonal に選択させるのか? (2) EGFR 活性型変異は肺癌組織のみにみられる体細胞変異であるのに、なぜ東アジア人で非喫煙者肺腺癌の 60~70% と高頻度に見られるのか? これらはいずれも肺発癌解明の基本的命題である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、分子標的薬が明らかにした肺腺癌生物学的背景をさらに検討し:

(1) 肺腺癌における EGFR 活性型変異選択の生物学的背景 (肺転移モデルによる臨床例類似 xenograft、肺内特異リガンド同定、肺癌細胞株における癌幹細胞等)

(2) 体細胞変異 EGFR 活性型変異が東アジア人に多数集積するゲノム生物学的背景の解明を目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) EGFR 活性型変異陽性細胞株を用いた、変異選択の生物学的情報の検討:

① PC9 肺腺癌細胞株 (EGFRdel 型変異株)、A549 肺腺癌細胞株 (k-ras 陽性、EGFR 野生型) の GFP 陽性細胞化: pDN-IRESEGFP を、VSV-G を用いて 293gp 細胞に導入。GFP 陽性 293gp 細胞を FACS で増強、これよりウイルス粒子を収集。これをさらに PC9 や A549 細胞に感染して、これらの GFP 強陽性株を xenograft 実験に使用した。

② EGFR 活性型変異細胞株の Xenograft 形成による相違の検討: GFP 強陽性 PC9、A549 細胞各 106 個を NOD-SCID マウス尾静脈より静注。6 週間以降にマウス肺を 4%パラホルムアミドで固定、ショ糖添加 PBS で置換し OCT 中に凍結。蛍光顕微鏡下に xenograft 形成を検討した。

③ EGFR リガンド amphiregulin (AREG) の効果: AREG cDNA を pcDNA3.1 (+/-) を使用して PC9、A549 細胞株に導入。AREG 産生を ELISA で測定。抗腫瘍剤 paclitaxel と gefitinib 耐性への効果を検討した。

④ EGFR 活性型変異細胞株の side population による相違の検討: BD FACS Aria

II を使い、verapamil (50uM)、Hoechst 33342 (5ug/ml) で side population の差を検討し、その分画の遺伝子発現差を調べた。

⑤ A549 細胞による self seeding の検討: Matrigel に混合した GFP 陽性 A549 細胞株、同陰性 A549 細胞株各々  $10^6$  個を NOD-SCID マウスの左右の側腹皮下に xenograft を形成し、2 ヶ月後 GFP 陽性 A549 細胞株の対側、及び肺組織への self seeding 播種を検討した。

(2) 体細胞変異 EGFR 活性型変異が東アジア人に多数集積するゲノム生物学的背景:

① ホモ接合ハプロタイプ法による EGFR 活性型変異関連遺伝子同定:

EGFR 活性型変異陽性の非喫煙者個体、兄弟、家族多発例を中心に約 300 例の末梢血有核細胞より一部はゲノム DNA を精製、SNP アレー解析 (外注: AROS 社、Denmark) を行い、一部は EB ウイルスによるゲノム不死化処置をした (東北大学医学部倫理委員会承認 2006-319)。解析は萩原らによる方法 (Miyazawa H, et al: Am J Hum Genet, 2007) を用いた。

② 家族例における exome 解析:

2 家系の肺癌多発家系に属する 6 個体で exome 解析を行った (Agilent 社 SureSelect キットで exon 部分回収、その後全 exon シークエンス)。対象として健常者遺伝子と比較し、候補遺伝子を絞り込んだ。

## 4. 研究成果

(1) EGFR 活性型変異陽性細胞株を用いた、変異選択の生物学的情報の検討

① EGFR 活性型変異細胞株の Xenograft 形成による相違の検討:

A549 による xenograft 形成が既報通り 6 週で広汎に肺転移巣を形成するのに対して、PC9 では高度免疫不全の NOD-SKID においても 6 週では微少な転移巣形成を見たのみで、肺へ

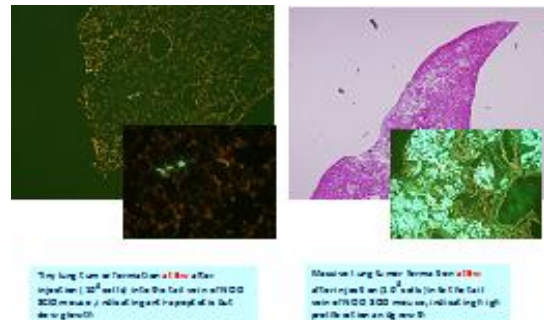


図 1

の定着はみるものの PC9 細胞株では転移巣形成は遅く、増殖性より抗細胞死性の強さを反映すると考えられた (図 1)。

また、さらに時系列を追跡したところ、PC9 細胞株では臨床例に見られるような肺胞構造を維持しながら転移巣形成がなされる点が目された (図 2)。

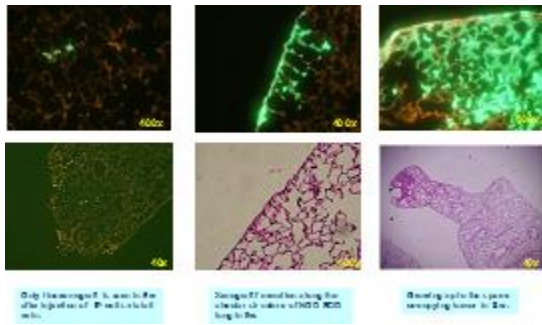


図 2

② EGFR リガンド amphiregulin (AREG) の効果：

AREG 導入細胞株、mock 細胞株では、A549 細胞では PC9 細胞に比べ AREG 蛋白の高発現をみた。抗腫瘍剤存在下の viability では、paclitaxel では EGFR 活性型変異細胞 PC9 は AREG 存在下に mock に比べて viability が高く、一方、gefitinib では、PC9 においても AREG 存在下で mock より生存性が高かった。これらの事実は気道上皮細胞で高発現する AREG が抗細胞死作用の生理的リガンドとして作用する可能性を示唆する (図 3)。

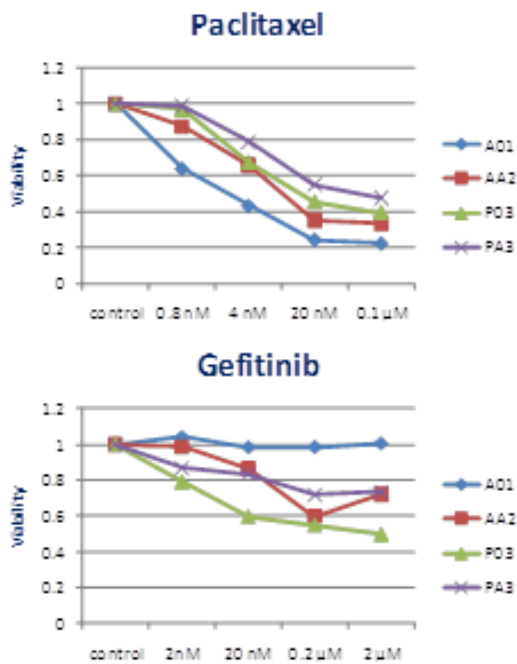
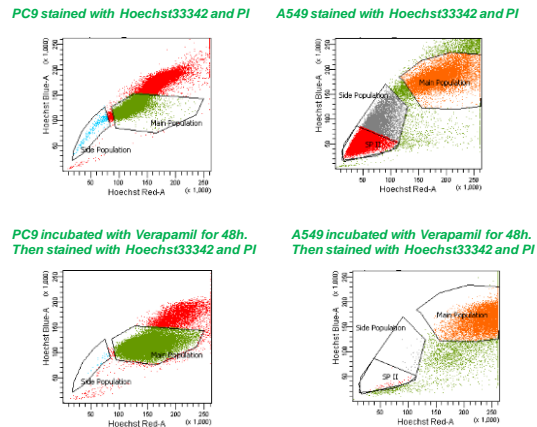


図 3

③ EGFR 活性型変異細胞株の side population による相違の検討：

PC9 細胞株では side population 形成が A549 細胞株に比べ僅かであった (図 4)。また、side population 細胞の遺伝子発現は、増殖に関与すると考えられる JARID1B 発現が A549 細胞株において亢進していたが、PC9 では差を見なかった。これらの事実は、PC9 肺腺癌細胞の性質を反映するものと考えられる。



Estimated SP from PC9 can be found in the range 0.1%-1.4%

Estimated SP from A549 can be found in the range 20%-50%

図 4

④ A549 細胞による self seeding の検討：増殖性の強い A549 細胞株を用い、最近注目される腫瘍細胞の self seeding を、GFP 陽性 A549 細胞で解析したところ、予想より僅かであるが、接種より 2 ヶ月後では対側 A549 xenograft 組織に GFP 陽性細胞集塊を、また肺にも転移巣を認めた (図 5)。臨床的に進行期に見られる多発転移は、これに加えて炎症関連遺伝子発現がこうした病態をさらに亢進するものと考えられる。

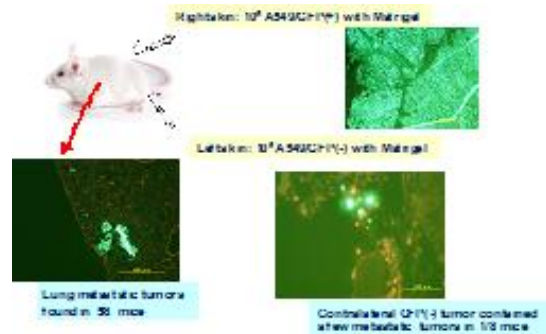


図 5

(2) 体細胞変異 EGFR 活性型変異が東アジア人に多数集積するゲノム生物学的背景：

① ホモ接合ハプロタイプ法による EGFR 活性型変異関連遺伝子同定：

約 300 例における SNP 解析は萩原らによるソフトウェアで解析中である。一部の染色体領域の特異変化が検出されているが、解析を継続する。

② 家族例における exome 解析：

当該家系では exome で約 6 万カ所の一塩基置換を認め、SNP データベースに存在する変異を除いた後、蛋白質機能に影響ある変異 (アミノ酸置換、ナンセンス変異等) を抽出し、候補遺伝子絞り込みを行った。その結果、遺伝形式が優性遺伝で 2 家系に変異のある遺伝子が 9 種類、劣性遺伝でホモ接合、あるいは一方の脱落等に関与する可能性が 80 カ所、

この内コンパウンド・ヘテロ接合となる可能性として 15 カ所の候補遺伝子が同定された(論文化予定)。これら遺伝子が EGFR 活性型変異を持つ肺腺癌組織の発癌に関連する遺伝子であることが示唆される。

#### 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 15 件)

1. Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, Saijo Y, Nukiwa T, Prockop DJ: Mesenchymal Stromal Cells Protect Cancer Cells From ROS-induced Apoptosis and Enhance the Warburg Effect Secreting STC1. *Mol Ther*, 20, 417-23, 2012. (査読有)
2. Satoh H, Saito R, Hisata S, Shiihara J, Taniuchi S, Nakamura Y, Nukiwa T, Ebina M, Sasano H. An ectopic ACTH-producing small cell lung carcinoma associated with enhanced corticosteroid biosynthesis in the peritumoral areas of adrenal metastasis. *Lung Cancer*. 2012, in press. (査読有)
3. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto M, Motohashi H. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. *Cancer Cell*. 2012, in press. (査読有)
4. Asahina H, Oizumi S, Inoue A, Kinoshita I, Ishida T, Fujita Y, Sukoh N, Harada M, Maemondo M, Saijo Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nukiwa T, Nishimura M: Phase II Study of Gefitinib Readministration in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Previous Response to Gefitinib. *Oncology* **79**: 423-429, 2011. (査読有)
5. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizaka H, Hagiwara K, Nukiwa T: Low-Dose Gefitinib Treatment for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Thorac Oncol* **6**: 1413-1417, 2011. (査読有)
6. Takahashi T, Yamamoto N, Nukiwa T, Mori K, Tsuboi M, Horai T, Masuda N, Eguchi K, Mitsudomi T, Yokota S, Segawa Y, Ichinose Y, Fukuoka M, Saijo N: Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* **30**: 557-563, 2010. (査読有)
7. Satoh H, Moriguchi T, Taguchi K, Takai J, Maher JM, Suzuki T, Winnard PT Jr, Raman V, Ebina M, Nukiwa T, Yamamoto M: Nrf2-deficiency creates a responsive microenvironment for metastasis to the lung. *Carcinogenesis* **31**: 1833-1843, 2010. (査読有)
8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* **362**: 2380-2388, 2010. (査読有)
9. Sakakibara T, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, Abe T, Kanbe M, Watanabe H, Saijo Y, Nukiwa T: Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **21**: 795-799, 2010. (査読有)
10. Inoue A, Ishimoto O, Fukumoto S, Usui K, Suzuki T, Yokouchi H, Maemondo M, Kanbe M, Ogura S, Harada T, Oizumi S, Harada M, Sugawara S, Fukuhara T, Nukiwa T: A phase II study of amrubicin combined with carboplatin for elderly patients with small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0405. *Ann Oncol* **21**: 800-803, 2010. (査読有)
11. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S, Hagiwara K; North East Japan Gefitinib Study Group: First-line Gefitinib for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for

- chemotherapy. *J Clin Oncol* **27**: 1394-1400, 2009. (査読有)
12. Inoue A, Ishimoto O, Fukumoto S, Usui K, Suzuki T, Yokouchi H, Maemondo M, Kanbe M, Ogura S, Harada T, Oizumi S, Harada M, Sugawara S, Fukuhara T, Nukiwa T (North Japan Lung Cancer Study Group trial 0405 ): A phase II study of amrubicin combined with carboplatin for elderly patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **21**: 800-803, 2009. (査読有)
  13. Kishi Y, Kubo K, Nakamura T, Wen J, Suzuki Y, Mizuno S, Nukiwa T, Matsumoto K, Nakamura T: Systemic NK4 gene therapy inhibits tumor growth and metastasis of melanoma and lung carcinoma in syngeneic mouse tumor models. *Cancer Sci* **100**: 1351-8, 2009. (査読有)
  14. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T: Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* **15**: 4493-4498, 2009. (査読有)
  15. Sakakibara T, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, Abe T, Kanbe M, Watanabe H, Saijo Y, Nukiwa T: Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **21**: 795-799, 2009. (査読有)
- [学会発表] (計 19 件)
1. Nukiwa T: Driver mutations in lung cancer gefitinib for NSCLC with mutated EGFR. The 2<sup>nd</sup> Guangzhou International Symposium on Oncology, 広州, 2011. 5. 22.
  2. Sakakibara T, Inoue A, Fukuhara T, Sasaki T, Nukiwa T: Clinical Aspects Of Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EML4-ALK Fusion Gene In Tohoku University Hospital. American Thoracic Society International Conference, Denver, 2011. 5. 15.
  3. 臼井一裕, 菅原俊一, 前門戸任, 石田卓, 榊原智博, 井上 彰, 石本 修, 松原信行, 西條康夫, 貫和敏博: III 期局所進行切除不能非小細胞肺癌に対する CDDP+UFT(UP)と CDDP+VNR (NP) 併用化学放射線療法が無作為化比較第二相試験. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011. 4. 24.
  4. 榊原智博, 菅原俊一, 前門戸任, 石田 卓, 臼井一裕, 井上 彰, 石本 修, 松原信行, 西條康夫, 貫和敏博: 切除不能局所進行非小細胞肺癌の化学放射線療法における UFT+CDDP 対 VNR+CDDP の無作為化比較第二相試験. 第 51 回日本肺癌学会, 広島, 2010. 11. 3.
  5. Inoue A, Minegishi Y, Maemondo M, Okinaga S, Morikawa N, Kobayashi K, Harada M, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A: A final results of a phase II study of first-line gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations; NEJ 003 study. ESMO congress, abstract 423P, Milano, 2010. 10. 10.
  6. 光石陽一郎, 本橋ほづみ, 油谷浩幸, 貫和敏博, 山本雅之: 転写因子 Nfr2 はヒト肺線癌細胞株 A549 で osteopontin の発現を増加させる. 第 69 回日本癌学会学術講演会, 大阪, 2010. 9. 23.
  7. 貫和紀子, 謝 勉, 福原達朗, トレダセザリ, 菊地利明, 海老名雅仁, 貫和敏博: 肺癌細胞株 PC9(EGFR deletion) と A549 (k-ras ser) における side population, self seeding, 肺 Xenograft 形成. 第 69 回日本癌学会学術講演会, 大阪, 2010. 9. 22.
  8. 佐藤輝幸, 砂河孝行, 石川俊平, 永江玄太, 野中 綾, 石川雄一, 金田篤志, 貫和敏博, 油谷浩幸: 肺小細胞癌株のヒストン修飾異常に関する検討. 第 69 回日本癌学会学術講演会, 大阪, 2010. 9. 22.
  9. Nukiwa T: Reverse oncology: Clinical impact of EGFR activating mutation and the personalization of the future therapy. CNI0, Madrid, 2010. 9. 15.
  10. Nukiwa N, Xie M, Fukuhara T, Treda C, Kikuchi T, Ebina M, Nukiwa T: Xenograft Formation , Self Seeding , and Side Population in Lung Adenocarcinoma Cell Lines, PC9 (EGFR deletion) and A549 (k-ras Ser). European Respiratory Society 2010, Barcelona, 2010. 9. 15.
  11. Inoue A, Maemondo M, Kobayashi K, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T: The efficacy of low-dose gefitinib for advanced non-small cell lung cancer: A post-hoc analysis from NEJ002. ASCO



- annual meeting, abstract 7571, Chicago, 2010. 6. 7.
12. 佐藤大希, 田口恵子, 森口尚, 海老名雅仁, 貫和敏博, 山本雅之: 転写因子 Nrf2 は宿主肺における癌転移性因子である. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 2010. 4. 23.
  13. Nukiwa T: Reverse Oncology: Clinical impact of EGFR activating mutation and the personalization of the future therapy. Integration of Targeted Agents in NSCLC Therapy PIPKRA VIII, Jakarta, 2010. 2. 14.
  14. 榊原智博, 井上 彰, 石本 修, 前門戸任, 松原信行, 森川直人, 奥寺弘一, 臼井一裕, 鈴木俊郎, 貫和敏博, 菅原俊一: プラセナ併用療法後の二次化学療法における S-1 と隔週ドセタキセル併用療法の第二相試験. 第 50 回日本肺癌学会, 東京, 2009. 11. 12
  15. 磯部 宏, 井上 彰, 小林国彦, 前門戸任, 菅原俊一, 大泉聡史, 西條康夫, 弦間昭彦, 森田智視, 萩原弘一, 貫和敏博: Star Trials from Japan 1: EGFR 変異遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌における第 III 相試験 (NEJ002) の中間解析結果. 第 50 回日本肺癌学会, 東京, 2009. 11. 12.
  16. Ohkouchi S, Nukiwa T: Multipotent stromal cells (MSCs) secrete stanniocalcin-1 (STC-1) and inhibit lung cancer cell death caused by ischemia. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009. 10. 2.
  17. Satoh H, Taguchi K, Moriguchi T, Suzuki T, Ebina M, Nukiwa T, Yamamoto M: Nrf2 acts as a novel metastasis suppressor in the lung. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009. 10. 1.
  18. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Saijo Y, Gemma A, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T: A randomized phase III study comparing gefitinib with carboplatin/paclitaxel for the first-line treatment of non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ002 study. ECCO15/34<sup>th</sup> ESMO multidisciplinary congress, Berlin, 2009. 9. 22.
  19. 村上康司, 井上 彰, 貫和敏博: ゲフィチニブ耐性例における個別化治療に関する検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2009. 6. 12.

[図書] (計 2 件)

1. 貫和敏博: 肺腺癌の分子標的 (EGFR 活性型変異) と今後の展望. 呼吸器疾患最新

の治療 2010-2012 (貫和敏博、杉山幸比古、門田淳一編)、pp. 70-75、2010、南江堂.

2. 貫和敏博: 肺がん. がん生物学イラストレイテッド (渋谷正史、湯浅保仁編)、pp. 348-356、2011、羊土社.

[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.rm.med.tohoku.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

貫和 敏博 (NUKIWA TOSHIHIRO)  
 東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授  
 研究者番号: 40129036

### (2) 研究分担者

海老名 雅仁 (EBINA MASAHIRO)  
 東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
 研究者番号: 10280885  
 菊地 利明 (KIKUCHI TOSHIKI)  
 東北大学・病院・講師  
 研究者番号: 10280926  
 井上 彰 (INOUE AKIRA)  
 東北大学・病院・助教  
 研究者番号: 70361087  
 榊原 智博 (SAKAKIBARA TOMOHIRO)  
 東北大学・病院・助教  
 研究者番号: 80422111  
 福原 達朗 (FUKUHARA TATSUROU)  
 東北大学・病院・助教  
 研究者番号: 80400365

### (3) 連携研究者

萩原 弘一 (HAGIWARA KOUICHI)  
 埼玉医科大学・教授  
 研究者番号: 00240705