

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 25 年 6 月 24 日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590092

研究課題名（和文）脳アストロサイトのカリウム緩衝機能に着目したてんかん病態研究

研究課題名（英文）Epilepsy research focusing on the potassium buffering function of brain astrocytes

研究代表者

大野 行弘（OHNO YUKIHIRO）

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00432534

研究成果の概要（和文）：脳アストロサイトのカリウム緩衝機能に着目し、本機能を仲介するアストロサイト内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 の“てんかん病態”における発現変動を、各種の動物モデルを用いて解析した。その結果、大脳辺縁系（扁桃核、梨状葉など）における Kir4.1 チャンネルの発現低下が全般性強直間代発作の発現に深く関与することが明らかとなった。さらに、キンドリング（燃え上がり現象）モデル等を用いた検討から、大脳辺縁系の Kir4.1 チャンネルが、てんかん原性（発作の発症・進展）に対して抑制的な制御調節をしていることが示唆された。本研究の成果は、アストロサイト Kir4.1 チャンネルが新たなてんかん治療標的分子として有望であることを示す。

研究成果の概要（英文）：We focused on the potassium buffering function of brain astrocytes and analyzed the pathophysiological changes in expression of the inwardly-rectifying potassium channel 4.1 (Kir4.1), which mediates spatial potassium buffering in astrocytes, using various animal models of epilepsy. Our results revealed that reduced expression (down-regulation) of astrocytic Kir4.1 channels in the limbic system (e.g., amygdala and piriform cortex) is closely linked to induction of generalized tonic-clonic seizures. In addition, studies using kindling models suggest that Kir4.1 channels negatively regulate the epileptogenesis (i.e., induction and development of epileptic seizures). Thus, the present study illustrates that astrocytic Kir4.1 channels would serve as a novel therapeutic target for epilepsy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：薬理学

1. 研究開始当初の背景

(1) グリア細胞の主要な構成要素であるアス

トロサイトは、血液-脳関門を形成して脳内環境の恒常性を維持するとともに、シナプス周

囲における各種イオンの濃度調節や、神経伝達物質の取り込み・代謝、神経栄養因子の分泌など、多彩な機能を介して神経活動を調節している。このうち、アストロサイトによる空間的 K^+ 緩衝機構は、神経活動に伴いシナプス周囲に蓄積される過剰な細胞外 K^+ を除去するシステムであり、これにより正常な神経活動が営まれている。一方、空間的 K^+ 緩衝機構は、アストロサイトに局在する内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 等により仲介されている。このため、Kir4.1 チャンネルの機能変調は、アストロサイトの K^+ 緩衝能を障害し、脳神経の活動性に大きな影響を及ぼすと考えられてきた。しかし、アストロサイト Kir4.1 チャンネルと脳疾患との関連や、Kir チャンネルに作用する薬物については、ほとんど不明であった。

(2) 研究代表者は当時、アストロサイト Kir チャンネルの分子薬理研究を進め、多くの抗うつ薬（三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）など）が、Kir4.1 チャンネルを特異的に阻害することを見出した（*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 320, 573-80, 2007; *Brain Res.*, 1178, 44-51, 2007; *Mol. Pharmacol.*, 75, 1287-1295, 2009）。Kir4.1 チャンネルの阻害は、アストロサイトの K^+ 緩衝機能を減弱し、神経の過剰興奮をもたらすと予測されることから、上記の作用は、抗うつ薬による痙攣誘発やてんかん助長などの副作用発現に Kir4.1 チャンネルが関与していると考えられた。さらに、Kir4.1 チャンネルとけいれん性疾患（側頭葉てんかん等）との関連は臨床的にも注目されつつあった（*Epilepsy Res.*, 63, 113-118, 2005; *Epilepsia*, 46, 1871-1880, 2005; *Hippocampus*, 17, 1037-1048, 2007）。

上記の背景から、てんかん病態におけるアストロサイトの機能的役割を解明し、てんかん治療における Kir4.1 チャンネルのターゲット分子としての有用性を明らかにするため、本研究を立案・着手した。

2. 研究の目的

本研究の全体構想は、脳アストロサイトによる空間的 K^+ 緩衝機能とてんかん病態との関連を解明することである。具体的には、アストロサイトの空間的 K^+ 緩衝機能を担う Kir チャンネルに着目し、その“てんかん”病態における発現変化を、各種の動物モデルを用いて解析する。本研究結果から、“てんかん”病態におけるアストロサイトの機能意義と、Kir チャンネルの新規治療ターゲット分子としての有用性を明らかにすることが可能である。

3. 研究の方法

(1) 動物モデルの開発・入手：自然発症性

のてんかんモデル動物（強直-間代性けいれんモデル：Noda epileptic rat、欠神発作モデル：Groggy rat など）は National BioResource Project-Rat より入手した。さらに、行動薬理学、脳波・電気生理学的、神経化学的手法および ENU-mutagenesis 法等を用い、種々のてんかんモデル動物（pilocarpine 誘発側頭葉てんかんモデル、熱性けいれんモデル、pentylentetrazole キンドリングモデルなど）を作出、開発した。

(2) てんかんモデルにおける Kir4.1 チャンネルの病態解析

① Kir チャンネルの発現解析：入手・作成した各種のてんかんモデル動物を用い、けいれん発現の測定後、麻酔下にて動物の脳を摘出し、Kir チャンネルの脳内発現変動を Western blot 法あるいは免疫組織化学的手法を用いて解析した。

② 脳内 Fos 発現解析：Kir4.1 チャンネル発現と脳の興奮部位の関連を調べる目的で、最初期遺伝子産物である Fos 蛋白の発現をマッピング解析した。

4. 研究成果

(1) 動物モデルの作成：本研究において、行動薬理学、脳波・電気生理学的、神経化学的手法および ENU-mutagenesis 法等を駆使し、pilocarpine 誘発側頭葉てんかんモデル、Scn1a 変異熱性けいれんモデル、pentylentetrazole キンドリングモデル、扁桃核キンドリングモデルなど、種々のてんかんモデルを作出することに成功した。

(2) てんかんモデルにおける Kir4.1 チャンネルの病態解析

① 全般性強直間代発作：強直間代発作モデルである Noda epileptic rat において、Kir4.1 チャンネルの発現が扁桃核で部位特異的に低下していること、特に、アストロサイトの終足部で発現が低下していることを明らかにした。さらに、Kir4.1 発現が低下した扁桃核では顕著な神経興奮（Fos 蛋白発現）が確認された。これらの結果から、扁桃核のアストロサイト Kir4.1 チャンネルが強直間代発作の発現に重要な役割を担っていることを明らかにするとともに、その原因部位の一つが扁桃核（大脳辺縁系）であることを初めて明らかにした。

② 欠神発作：欠神発作モデルである Groggy rat を用い、脳10部位における Kir4.1 発現を Western blot 解析した。その結果、いずれの部位においても Kir4.1 発現に変化は認められず、欠神発作の発現における Kir4.1 の関与は低いことが示された。

③部分発作・てんかん原性：複雑部分発作モデルであるpilocarpine誘発側頭葉てんかんモデルおよびpentylentetrazole誘発キンドリングモデルにおいて、Kir4.1発現の変動を解析した。その結果、両モデルにおいて、扁桃核、梨状葉皮質など辺縁系部位のアストロサイトでKir4.1発現が特異的に上昇していることを見出し、Kir4.1チャンネルがてんかん原性（てんかん発作の発症・進展）に対して抑制的に制御調節していることを明らかにした。

④各種抗てんかん薬の効果：各種抗てんかん薬のうち、GTC発作を抑制する薬物のみが、反復投与によって扁桃核、海馬のアストロサイトにおけるKir4.1発現を特異的に上昇させることを見出した。このことは、既存薬が有する抗けいれん作用にアストロサイトKir4.1の活性化が一部関与していることを示す。

⑤以上、本研究結果から、アストロサイトに局在するKir4.1チャンネルが強直間代発作および部分発作の発現に深く関与していることが示された。特に、発作発現に関与する脳領域としては、扁桃核、梨状葉皮質などの大脳辺縁系が重要な役割を担っていると考えられた。さらに、本研究結果は、アストロサイトKir4.1チャンネルがてんかん治療の新たな標的分子として有望であり、Kir4.1チャンネルの活性化薬あるいは発現誘導薬が新たな抗てんかん薬になりうることを示唆する。

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6件）

①Yuki Nagao, Yuya Harada, Takahiro Mukai, Saki Shimizu, Aoi Okuda, Megumi Fujimoto, Asuka Ono, Yoshihisa Sakagami, Yukihiro Ohno: Expressional analysis of the astrocytic Kir4.1 channel in a pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy model., *Front. Cell. Neurosci.*, **7**:104. in press (2013) 査読有
DOI: 10.3389/fncel.2013.00104

②Yuya Harada, Yuki Nagao, Saki Shimizu, Tadao Serikawa, Ryo Terada, Megumi Fujimoto, Aoi Okuda, Takahiro Mukai, Masashi Sasa, Yoshihisa Kurachi, Yukihiro Ohno: Expressional analysis of inwardly rectifying Kir4.1 channels in Noda epileptic rat (NER)., *Brain Res.*, **1517**, 141-149 (2013) 査読有
DOI: 10.1016/j.brainres.2013.04.009.

③ Yukihiro Ohno, Tokahiro. Okumura, Ryo.

Terada, Shizuka Ishihara, Tadao Serikawa, asashi .Sasa: Kindling-associated SV2A expression in hilar GABAergic interneurons of the mouse dentate gyrus., *Neurosci. Lett.*, **510**, 93-98 (2012) 査読有

DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.009.

④ Yukihiro Ohno, Shizuka Ishihara, Tomoji Mashimo, Nobumasa Sofue, Takuji Imaoku, Saki Shimizu, Toshiko Tsurumi, Masashi Sasa, Tadao Serikawa: Scn1a missense mutation causes limbic hyperexcitability and vulnerability to experimental febrile seizures., *Neurobiol. Dis.*, **41**, 261-269 (2011) 査読有

DOI: 10.1016/j.nbd.2010.09.013.

⑤ Yukihiro Ohno, Nobumasa Sofue, Shizuka Ishihara, Tomoji Mashimo, Masashi Sasa, Tadao Serikawa: Scn1a missense mutation impairs GABA_A receptor-mediated synaptic transmission in the rat hippocampus., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **400**, 117-122 (2010) 査読有

DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.08.021.

⑥ Yukihiro Ohno, Nobumasa Sofue, Takuji Imaoku, Eri Morishita, Kenta Kumafuji, Masashi Sasa, Tadao Serikawa: Serotonergic modulation of absence-like seizures in Groggy rats: A novel rat model of absence epilepsy., *J. Pharmacol. Sci.*, **114**, 99-105 (2010) 査読有

DOI: <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.10156FP>

〔学会発表〕（計35件）

①大野行弘：アストロサイトの空間的カリウム緩衝機能とてんかん病態., 第47回日本てんかん学会学術集会（招聘講演）シンポジウム, 2013/10/11-12（予定）,小倉

②長尾侑紀、向井崇浩、小野朝香、阪上嘉久、清水佐紀、大野行弘：内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 の脳内発現に対する抗てんかん薬反復投与の影響., 日本薬学会第133年会, 2013/3/27-30, 横浜

③Takahiro Mukai, Yuki Nagao, Asuka Ono, Yoshihisa Sakagami, Aoi Okuda, Megumi Fujimoto, Saki Shimizu, Yukihiro Ohno: Expression analysis of astrocytic Kir4.1 channels in pentylentetrazol-induced kindling model., 第86回日本薬理学会年会, 2012/03/21-23, 福岡

④麓直浩、真下知士、増井淳、水口裕登、南本翔子、石田紗恵子、池田昭夫、高橋良輔、大野行弘、芹川忠夫：LGI1 変異ラット音刺激誘発けいれんモデルにおける c-Fos 免疫染色による解析., 第116回関西実験動物研究会, 京都, 2012/10/18-20, 京都

⑤阪上嘉久、長尾侑紀、向井崇浩、小野朝香、奥田 葵、藤本 恵、清水佐紀、大野行弘：内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 発現に及ぼす各種抗てんかん薬の影響., 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012, 2012/9/1, 神戸

⑥向井崇浩、長尾侑紀、小野朝香、阪上嘉久、奥田 葵、藤本 恵、清水佐紀、大野行弘: Pentylentetrazol キンドリングによるアストロサイト内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 の発現変化., 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012 2012/9/1, 神戸

⑦長尾侑紀、原田悠耶、向井崇浩、奥田 葵、藤本 恵、清水佐紀、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: 全般性強直間代発作発現における扁桃核アストロサイト内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 の関与., 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012, 2012/9/1, 神戸

⑧徳留健太郎、奥村貴裕、清水佐紀、寺田 亮、北宅良祐、富田知里、田中智也、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: 欠神発作モデル Groggy ラットにおけるシナプス小胞タンパク SV2A の病態変化., 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012 2012/9/1, 神戸

⑨麓 直浩、真下知士、増井 淳、水口祐登、南本翔子、石田紗恵子、池田昭夫、高橋良輔、芹川忠夫、大野行弘: LGI1 変異ラット音刺激誘発けいれんモデルにおける c-Fos 免疫染色による解析, 第 8 回日本てんかん学会近畿地方会 2012/7/14, 吹田

⑩長尾侑紀、原田悠耶、向井崇浩、奥田 葵、藤本恵、清水佐紀、河合悦子、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: アストロサイト内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 のけいれん病態における発現変化 —NER (Noda epileptic rat)を用いた検討—, 第 39 回日本毒性学会学術年会 2012/7/17-19, 仙台

⑪石田紗恵子、坂本 雄、西尾賢資、Stéphanie Baulac、桑村 充、大野行弘、滝澤明子、金子周司、芹川忠夫、真下知士: Episodic ataxia type1 (EA1)モデル ADMS ラットの特性評価、第 59 回日本実験動物学会総会、第 46 回日本実験動物技術者協会総会、2012/5/24-26、大分

⑫ Takahiro Okumura、Shizuka Ishihara、Ryo Terada、Chie Tomita、Ryosuke Kitaya、Kentaro Tokutome、Tomoya Tanaka、Saki Shimizu、Yoshiko Kawai、Tadao Serikawa、Masashi Sasa、Yukihiro Ohno: Pathophysiological alterations of synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in Groggy rat, a rat model of absence seizure., 第 85 回日本薬理学会年会, 2012/03/14-16, 京都

⑬ Yuki Nagao, Takahiro Mukai, Aoi Okuda, Megumi Fujimoto, Asuka Ono, Yoshihisa Sakagami, Yuya Harada, Saki Shimizu, Yoshiko Kawai, Yukihiro Ohno: Increases in astrocytic Kir4.1 channel expression by antiepileptic treatments., 第 85 回日本薬理学会年会, 2012/03/14-16, 京都

⑭ Takahiro Mukai, Yuki Nagao, Yuya Harada, Aoi Okuda, Megumi Fujimoto, Asuka Ono, Yoshihisa Sakagami, Saki Shimizu, Yoshiko Kawai, Yukihiro Ohno: Expression analysis of astrocytic Kir4.1 channels in a rat model of

temporal lobe epilepsy., 第 85 回日本薬理学会年会, 2012/03/14-16, 京都

⑮小野朝香、原田悠耶、長尾侑紀、藤本 恵、奥田 葵、向井崇浩、阪上嘉久、河合悦子、大野行弘: 内向き整流性カリウム(Kir)チャンネルのてんかん病態における発現解析: ピロカルピン誘発側頭葉てんかんモデルを用いた検討, 第 61 回日本薬学会近畿支部大会, 2011/10/22, 神戸

⑯奥村貴裕、寺田 亮、石原 静、北宅良祐、富田知里、徳留健太郎、田中智也、笹 征史、芹川忠夫、大野行弘: 強直-間代性発作モデル Noda epileptic rat (NER)における SV2A および SNARE 関連タンパクの発現解析., 第 21 回臨床精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2011/10/27-29, 東京

⑰長尾侑紀、原田悠耶、奥田 葵、藤本 恵、向井崇浩、小野朝香、阪上嘉久、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: Noda epileptic rat (NER)における扁桃核アストロサイト Kir4.1 チャンネルの発現低下., 第 21 回臨床精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2011/10/27-29, 東京

⑱藤本 恵、原田悠耶、長尾侑紀、奥田 葵、向井崇浩、小野朝香、阪上嘉久、大野行弘: Pilocarpine 誘発側頭葉てんかんモデルにおける内向き整流性カリウム(Kir)チャンネルの発現解析., 第 21 回臨床精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2011/10/27-29, 東京

⑲大野行弘: 抗てんかん薬評価系に求められるパラダイムシフト—ゴールド・スタンダードの意義と限界—, 第 45 回日本てんかん学会(招聘講演)シンポジウム, 2011/10/7, 新潟

⑳奥村貴裕、寺田 亮、石原 静、富田知里、北宅良祐、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: 欠神発作モデル Groggy ラットにおける SV2A および SNARE 関連タンパクの発現解析., 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2011, 2011/08/31, 東京

㉑奥田 葵、長尾侑紀、原田悠耶、藤本恵、大野行弘: Pilocarpine 誘発側頭葉てんかんモデルにおけるアストロサイト Kir4.1 チャンネルの発現解析., 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2011, 2011/08/31, 東京

㉒長尾侑紀、原田悠耶、奥田 葵、藤本 恵、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: 全般性強直-間代発作モデル Noda epileptic rat におけるアストロサイト Kir4.1 チャンネルの病態解析., 第 7 回日本てんかん学会近畿地方会 2011/07/23, 京都

㉓長尾侑紀、原田悠耶、奥田 葵、藤本 恵、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: てんかんモデル Noda epileptic rat (NER) におけるアストロサイト内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 の発現解析., 第 119 回日本薬理学会近畿部会 2011/07/08, 名古屋

②奥村貴裕、寺田 亮、石原 静、原田悠耶、北宅良祐、富田知里、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: 強直-間代性発作モデル NER における SV2A および SNARE 関連タンパクの発現解析., 日本薬学会第 131 年会, 2011/3/28-31, 静岡

③長尾侑紀、原田悠耶、奥田 葵、藤本 恵、清水佐紀、芹川忠夫、熊藤健太、笹 征史、大野行弘: Noda epileptic rat (NER) における内向き整流性カリウムチャンネル Kir4.1 の脳内発現変動., 日本薬学会第 131 年会, 2011/3/28-31, 静岡

④Yuki Nagao, Yuya Harada, Saki Shimizu, Aoi Okuda, Megumi Fujimoto, Tadao Serikawa, Masashi Sasa, Yukihiro Ohno: Expressional analysis of astroglial Kir4.1 channels in NER, a rat model of generalized tonic-clonic seizure., 第 84 回日本薬理学会年会, 2011/3/22-24, 横浜

⑤Takahiro Okumura, Ryo Terada, Nobumasa Sofue, Shizuka Ishihara, Tadao Serikawa, Masashi Sasa, Yukihiro Ohno: Expressional analysis of SV2A and SNARE-related proteins in Groggy rats, a novel absence-like epilepsy model., 第 84 回日本薬理学会年会, 2011/3/22-24, 横浜

⑥Yukihiro Ohno, Shizuka Ishihara, Nobumasa Sofue, Tomoji Mashimo, Masashi Sasa, Tadao Serikawa: Pharmacological analysis of the hyperthermia-induced seizure-susceptible (Hiss) rats, a novel rat model of febrile seizure., The 18th International Workshop on Genetic Systems in the Rat 2010/11/30-12/3, Kyoto

⑦Yuya Harada, Saki Shimizu, Shizuka Ishihara, Kenta Kumafuji, Tadao Serikawa, Masashi Sasa, Yukihiro Ohno: Immunohistochemical studies in Noda epileptic rat (NER): Exploring the seizure foci by brain mapping of c-Fos protein expression., The 18th International Workshop on Genetic Systems in the Rat 2010/11/30-12/3, Kyoto

⑧Satoko Ishida, Tomoji Mashimo, T. Nishio, Yukihiro Ohno, Y. Sakamoto, S. Kaneko, Tadao Serikawa: Kyoto epileptic rat (KER): A novel rat model of KCNA1 disease., The 18th International Workshop on Genetic Systems in the Rat 2010/11/30-12/3, Kyoto

⑨奥村貴裕、寺田 亮、石原 静、大野行弘: Pentylentetrazole キンドリングによる海馬歯状回門部 GABA ニューロンにおけるシナプス小胞タンパク SV2A の発現上昇., 第 118 回日本薬理学会近畿部会, 2010/11/19, 大阪

⑩奥村貴裕、石原 静、寺田 亮、祖父江伸匡、芹川忠夫、笹 征史、大野行弘: Pentylentetrazole キンドリングによる海馬シナプス小胞タンパク SV2A の発現上昇., 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 2010/9/15-17, 仙台

⑪原田 悠耶、清水 佐紀、芹川 忠夫、熊藤 健

太、笹 征史、大野行弘: 強直-間代発作モデル NER ラットにおける内向き整流性カリウムチャンネルの発現解析., 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2010/9/15-17, 仙台

⑫寺田 亮、祖父江 伸匡、石原 静、芹川 忠夫、笹 征史、大野行弘: 欠神発作モデル Groggy ラットにおけるシナプス小胞タンパク 2A (SV2A) の発現解析., 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2010/9/15-17, 仙台

⑬大野行弘、祖父江伸匡、石原 静、真下知士、笹 征史、芹川忠夫: Na_{v1.1} チャンネルにミスセンス変異を有する Hiss ラットにおける海馬 GABA ニューロンの機能異常., 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2010/9/15-17, 仙台

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.oups.ac.jp/kenkyu/kenkyuushitu/yakuhinsayou.html>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
大野 行弘 (OHNO YUKIHIRO)

研究者番号 : 00432534

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：