

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 3 日現在

機関番号：14202

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659409

研究課題名（和文） FOP（進行性骨化性繊維異形成症）患児の包括的生活支援

研究課題名（英文） COMPREHENSIVE HOME CARE OF CHILDREN WITH FOP (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva)

研究代表者

桑田 弘美 (KUWATA HIROMI)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：70324316

研究成果の概要（和文）：FOP は、全身の筋組織で成長と共に骨化が進行（異所性骨化）する 200 万人に 1 人と推定される希少難病である。FOP 患者の小児期の日常生活について、質的記述的方法で分析した。多くの FOP 患者の小児期では、活発に動けるうちに動くことを心掛け、思春期には自立を目指して生活していた。また、家族は子どもの自立心を応援し、サポートする努力を惜しまないことがわかった。また、論理的創薬の手法を用いて、FOP の責任遺伝子である ACVR1 に栄養素を特定し、食品中の有無を検証したところ、Masoprocol、Enoximone などが抽出され、チョコレートなどに多く含まれていることがわかった。

研究成果の概要（英文）：FOP is a rare disease in which muscles in the body gradually replaced with bones. The aim of this study is to investigate the actual situation of home care for FOP patients and to consider the possible nursing home care for FOP patients. FOP patients kept moving in mind possible when they could move in in their childhood. FOP children are now dependent on their families, they hope to live their own life in future. Most of mothers experienced to promote their children's independences. Using logical drug design method, we searched compounds, especially nutrients which can interact with ACVR1 mutation region, around H206, and found several compounds including masoprocol and enoximone as possible candidates.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	0	1,600,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	360,000	3,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・生涯発達看護学

キーワード：小児看護学、創薬

1. 研究開始当初の背景

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (進行性骨化性繊維異形成症;以下 FOP) は、全身の筋組織で骨化が進行する（異所性骨化）病気で小児期に発症し、発症頻度は 200

万人に 1 人、日本には約 60 人の患者がいると言われている¹⁾。2006 年に Kaplan²⁾らが FOP の責任遺伝子を報告してから、FOP の発症原因に関する研究が急速に進み、日本では 2007 年に片桐を代表とした FOP 研究班が

でき、厚生労働科学研究補助金の事業として活動している。主に ALK2 変異に関する研究、予防薬や予防策に関する研究がなされている³⁾。

2. 研究の目的

本研究の目的は、第一に、論理的創薬の手法を用いて、FOP (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva 進行性骨化性繊維異形成症；以下 FOP) の責任遺伝子である ACVR1 に影響する栄養素を特定し、自然界にある食品中成分の有無を検証することである。第二に、FOP 患児の生活実態調査を行い、生活支援の方向性を見出すことである。

3. 研究の方法

1) 蛋白質の立体構造に基づく薬剤探索

(SBDD : Structure-based drug design) … 論理的創薬の手法を用いて ACVR1 に影響する栄養素を特定する。

2) FOP 患児の実態調査…FOP 患者会に所属する成人した患者 10 名を対象に質的研究を行う。倫理的配慮も十分に留意した。

4. 研究成果

1) 蛋白質の立体構造に基づく薬剤探索

(SBDD : Structure-based drug design)

SBDDでは、ACVR1/ALK2-FKBP1A複合体に、R206Hの変異を導入(図1参照)し、その部位と約5000個の医薬品化合物との結合力を計算した(表1参照)。結合力が強く、治療効果がある可能性が高いことを示した化合物で、それらの中でも特に結合力の高いものが10個ほど見つかった。スコアが低いほど、結合力が強く、治療効果がある可能性が高いことを示す。ここにリストアップした化合物は、それらの中でも特に結合力の高いものである。平成22年に、Dr.Kaplanらに論理的創薬の手法を説明し、共同研究を依頼した。化合物の探索は、今後も引き続き行っていくが、こうした化合物の効果を、ゼブラフィッシュや細胞アッセイ系などで確認していくこととなっている。化合物の探索は、今後も引き続き、統計的に有意差のあるものを検証していく予定である。

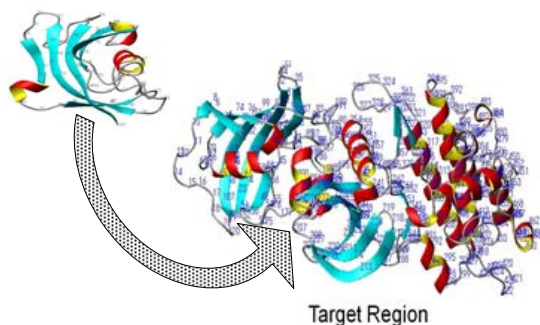


図 1. FKBP1A and ACVR1/ALK2

表 1. R206Hの変異を導入したACVR1/ALK2-FKBP1Aと医薬品化合物との結合力

No.	Name	スコア
1	Masoprocol	-33.95
2	Enoximone	-30.01
3	2-(1H-インドリルスルファニル)-ベンジルアミン誘導体	-29.34
4	Levalbuterol hydrochloride	-29.32
5	Tranilast	-28.29
6	Sulfachloropyridazine	-28.11
7	Sultosilic acid	-28.11
8	Metiprenaline	-27.83
9	Fenoldopam Mesylate (Corlopam)	-27.27
10	Pirinixil	-27.04

2) FOP 患者の実態調査

(1) FOP の概要

① FOP の診断・治療

発病は 2~3 歳、生後拇指部分が外反拇指のように変形していることが特徴で、異所性骨化は生後数年たってから出現する。最初は頸部・体幹部を中心に骨化が始まり、四肢・末梢に向かって拡がっていく。遺伝子変異が発見されてから迅速な診断が可能となったが、それまでは診断がつくまでに平均 4 年、6 人以上の医師の診察を要したという報告がある。多くは腫瘍の出現によって両親が気づき、受診をする。

治療は小児科あるいは整形外科で、主にフレアアップ(骨化の特徴で説明)の症状を緩和させる目的で行われ、進行を防ぐための有効な手段はない。

② 骨化の特徴

骨化が始まる前に、フレアアップと呼ばれる発赤・熱感・圧痛を伴った腫脹が出現し、その度に異所性骨化が徐々に拡がり、関節の可動性が失われる。

腫脹は主に外傷や打撲、感染を契機に出現し、筋肉内注射・局所麻酔・抜歯・生検・手術などがフレアアップの誘因になると言われている。フレアアップ出現の際には疼痛を伴うことが多く、このフレアアップを繰り返しながら骨化が進行する。関節が動かなくなった角度によって、様々な症状が出現し、10代から 20 代にかけて実用的な歩行が困難となる。

骨化の順番は、ほぼ一定しており、頸椎、脊椎、肩関節、股関節、肘関節、膝関節、手関節、足関節、顎関節であり、心臓・消化管・横隔膜・舌などの筋肉には生じない。

③ 合併症

異所性骨化による胸郭の動きが制限されて、呼吸機能低下時に肺炎に罹患すると生命に危険を及ぼすことがあり、顎関節の硬直で通常の食事ができなくなることによる低栄養状態となる場合がある。

④ 日常生活での注意

外傷や感染を予防することが重要である。例えば、転倒を防ぐために人ごみを歩かない、歯科治療をしないよう虫歯を予防する、手洗いやうがいを徹底して感染予防に心がけることである。

(2) FOP の遺伝子研究の概要

FOP の原因は ACVR1 遺伝子の 617G>A や R206H 変異が、受容体のセリン・スレオニンキナーゼ活性を制御する GS ドメイン内にあるため、その立体構造が変化し、持続的に活性化されることによる。また、他にも同じ ALK2 遺伝子の異なる部位の変異も見出され、臨床症状が異なる事が報告されている⁴⁾。遺伝子の変異として、線維増殖性病変から BMP (異所性骨誘導因子) の異常を見出し、BMP に関連する遺伝子の研究が行われてきた。BMP は、NOG (noggin gene) などとともに、TGF-β signaling pathway のファミリーであり、多くの細胞に対し増殖・分化を制御する働きを持つ。その BMP の細胞膜受容体の一つである ACVR1/ALK2 が責任遺伝子として同定されたのである^{5) 6)}。しかし、ACVR1 には、617G>A の他に別の部位の変異も発見されていることから、正確な診断や臨床症状との関連も含め、FOP の治療に向けた取り組みが期待される。

(3) FOP に関する看護学系の先行研究

日本では、FOP に関する看護研究は全く行われていない。海外看護系雑誌でも疾患の説明のみであり、ナーシングケアプランとして記述されていたのは 40 年前であった。その当時は、病変部位の生検などフレアアップを引き起こすような侵襲のある処置も行われていた。日常生活支援を中心にケアプランが立てられており、対象者の生活の不自由さに向けた身体的・精神的支援を行っていたが、感染予防へのケアプランはなかった。FOP は骨化によって、様々な内臓機能の障害も現れる。下顎が骨化すれば開口困難、食事摂取困難となり、栄養低下に陥る危険性、肺の周囲を骨が覆うことで、呼吸機能も低下による呼吸障害の危険性がある。転倒による外傷も起こしやすく、歩けても疲れたからと座って休むことができず、疲れやストレスを貯めやすくなる⁷⁾。感染症や外傷は、フレアアップを誘発するため防ぐことが重要である。

(4) 研究協力者の属性 (表 2 参照)

10 組の FOP 患者とその家族のインタビューが終了した。年齢・性別は、17~51 歳まで、10 代 3 名、20 代 3 名、30 代 2 名、40 代 1 名、50 代 1 名で、女性 9 名、男性 1 名であった。身体の変形はあるが、歩行可能 6 名、身体が硬化し自力での移動が不可能 4 名

であった。

表 2.FOP のある患者の属性

	年代	身体の現状	診断を受けた時期	手術・生検の有無
1	10 代	左肘関節の骨化により、屈曲できない。クッションを使用して椅子に座ることができる。身体は右に傾いた状態の姿勢。自力で歩行は可能。	2 歳	有
2	40 代	リビングにベッドを置き、寝たきりの状態。身体は垂直に硬化し、全ての動作を寝た状態で行う。食事は左側臥位で、右肘関節がやや屈曲した状態で右手に麦粒鉗子を持って行う。	15 歳	有
3	20 代	杖使用で歩行はできるが、腰部は軽く屈曲した状態で骨化しており、浴槽に入りづらいが、自動車の椅子には工夫して座ることができる。2 本の杖をうまく使用して、物を拾ったりしている。	小学校 3 年生	有
4	10 代	疲れが溜まるとフレアアップの症状が強くなる。利き手の右手が動かないため、左手で箸を使う。クッションを多用し、電動車椅子を使用。	6 ヶ月	無
5	10 代	起床、トイレは自力でできるが、靴下を履いたり、整容は母親が行う。仰臥位になると身体の変形のために、下肢が浮いてしまう。胸腔が変形しているため、肺炎になりやすい。	12 歳	有
6	20 代	四肢、股関節が硬化し、立位かベッド上臥床のどちらかの生活となっている。日常生活はほとんど全介助で、疼痛が強いため、モルヒネ入りの鎮痛剤を内服している。	正式な診断はされていない。	有
7	30 代	頸椎、上肢、背部、腰部、左肘関節が硬化・変形し、座って食事をとることができない。指先は動くので、携帯電話を使用できる。顎関節は歯ブラシが入るくらいに開く。	1 歳半頃	無
8	20 代	寝返りは自力でできるが、移動は車椅子を使用。体幹はやや左側が硬化した状態で変形。靴下やズボン、ブーツは母親が介助して履かせる。	11 歳	有
9	50 代	起床、排泄、移動、食事は全介助で、電動車椅子を使用。右上肢、両下肢は硬化し、左手先が動く。咽頭部の閉塞感があり、体調不良時は舌根沈下や嚥下障害がある。	小学校 2 年生	有
10	30 代	起床時から全介助。体幹や腰部は軽度屈曲した状態で硬化しており、就寝は右側臥位で整えてもらう。寝返りはしないが、孫の手を使って体を浮かせて除圧している。開口障害あり。	16 歳	有

(5) FOP 患者の小児期の日常生活

子どもの頃の日常生活について乳幼児期・学童期・思春期に分けて分析したところ、乳幼児期では7カテゴリー、学童期では6カテゴリー、思春期では9カテゴリーが抽出された。

① 乳幼児期の日常生活

活動的な戸外での遊び
身体損傷による症状の進行
特異な骨化症状の出現
家族による医療への不信感の萌出
姑息的に受けた治療
外傷予防のための擁護
事故に遭いやすい傾向

② 学童期の日常生活

活動的な暮らし
骨化による ADL 低下を自覚
他者への不信感を意識
希少難病であることを受容
QOL 向上の工夫
生活様式を変更

③ 思春期の日常生活

骨化による ADL 制限の悪化
異所性骨化の進行に伴う症状の悪化
外傷予防の心掛け
病名の告知
身体に生じる現象の遷延
思案することを回避
他者との不都合な関わり
ADL 改善への工夫
自立への決意

④ 考察

FOP 患者の幼児期では、誰もが活発に戸外で遊んだ。子どもなりに怪我をすると身体の動きが悪くなること、症状が進行することに気づいていたが、近所の子どもたちやきょうだいと思い切り身体を動かしていたということであった。生後拇趾部分が外反拇趾のように変形していることに家族は気づき、背中に腫瘍ができ始めると、大抵は小児外科や整形外科を受診し、検査・治療が始まる。異所性骨化は、幼児期から背中に出現した腫瘍が、フレアアップ（発作・熱感・圧痛を伴った腫脹）を起こし、強い痛みを伴って骨化が進む。Kaplan は、1993 年に子どもの FOP の組織病理的検討で、拇趾の先天異常と異所性骨化の存在を明らかにし、病変の生検は状態を悪化させる⁸⁾と指摘したが、診断する過程で受けた皮膚や筋肉の生検や腫瘍の切除手術などで、強いフレアアップを経験し、骨化がさらに進むという経験をしている患者も多い。フレアアップの予防は炎症を起こさせないことであるが、希少難病のために正確な診断がなかなか受けられず、禁忌とされる検査や手術を承諾してしまったことに後悔している家族は、次第に医療に不信感を持つようになっていったと思われた。

成長とともに進行する身体の硬化によって、できなくなることが増えていく現状で、身体が動けるうちは動きたいと努力するが、転倒など外傷事故を起こすと、症状がさらに進み、運動障害が悪化することを自覚させられる。学童期では歩行は可能であるため、活動的に暮し、自転車も乗り回していたということであったが、身体の変形や転倒しやすい事、他の子どもと違う事から、珍しい病気であることを何となく知ることになった。病気を理解しようとする反面、身体の変形を指摘されて、いじめられたり、すれ違う子どもが振り返るといふ他者の不愉快な反応に敏感になった。他者評価は子どもの自尊心に影響するが、子どもは希少難病を受容することで、怪我によって症状が進むことを理解できるようになり、自ら体育やスポーツを見学するという予防行動が取れるようになったと考えられた。

思春期に入るとさらに症状は進行し、骨化の状況や程度によって硬化する姿勢が定まり、寝たきり状態になる患者もいた。その上、骨化した骨によって褥創などの二次障害が現れるようになった。家族から病名を知らされるようになるが、「やっとわかってほっとした」り、「FOP って、なんかかっこいい響き」だったと述べていた。家族は、いつ病名を話そうか迷うが、成長とともに進む運動制限によって覚悟ができており、家族からの告知によって納得できたようであった。

どの患者も思春期に入ると、「いずれできなくなるかもしれない」ことを強く意識し、事故を恐れて行動を躊躇するのではなく、好きなことをしようとするようになった。思春期に入れば、「自分とは何か」という発達課題に直面し、アイデンティティの確立を目指して心身ともに葛藤するため、FOP 患者は身体の自由が徐々に奪われる状況で、かなりの精神的苦痛やストレスを抱えるのではないかと思われたが、「出来なくなった事は工夫して、また出来るようにする事が身に付いた知恵であり、自分で出来る事、やりたい事は工夫をしてやるのが信念です」⁷⁾と、QOL の向上を目指していた。FOP 患者はストレス・コーピングとして、ストレスの結果として生じるネガティブな情動を和らげることを目的とした情動焦点型コーピングをとり、できないことを嘆くのではなく、気持ちを切り替えて前向きに生活することを心掛けていた。大学受験時には大学の説明を積極的に聞きに行き、受験の際の身体の苦痛を減少させるための工夫などを話し合った。家族は様々なケアや補助具の作成などを提供し、子どもの ADL を低下させないように努力をしていたが、今後大きくなるケアへの負担をいずれ背負えなくなる可能性があることを示唆していた。

希少難病は進行性・退行性であり、患者は自立できない生活にさらされることが多くなる。有効な治療法がない現状で、患者とその家族にとっての大きな痛みや苦しみを少しでも和らげる援助が必要であり、フレアアップの発生子防とともに、進行する生活の不自由さに向けた看護技術の開発と炎症を起こさせないよう感染予防に向けたケアについて工夫することが重要であると思われた。

⑤ 結論

FOP 患者の小児期の日常生活では、以下のことが明らかとなった。

1. 多くの FOP 患者の小児期では、動けるうちに動くことを心掛けていた。
2. 学童期には希少難病であることを自覚し、事故予防や ADL 向上の工夫をしていた。
3. 思春期にはできなくなった事を嘆くのではなく、できるよう工夫し、自立を目指していた。

FOP 患者の家族は、正確な診断を求め、子どもの QOL が低下しないように環境を整えていた。

(6) FOP のある生徒の学校生活

特別支援学校に通う FOP のある生徒の学校生活の実際について明らかにすることを目的として、FOP と診断された特別支援学校高等部に通う女子生徒 1 名とその担任の教師 2 名にインタビューを行い、その逐語録をデータとして、質的記述の方法で分析した。

生徒は、地元の中学を卒業後、A 特別支援学校高等部に進学した。身体の変形は見られるが歩行可能である。左上肢がやや屈曲した状態で骨化し、挙上制限がある。

学校生活の実際について分析したところ、FOP のある生徒の実際の生活については 8 カテゴリー（表 3 参照）、その担任の教師が行う生徒への関わりについては 6 カテゴリー（表 4 参照）が抽出された。

表 3. FOP のある生徒の学校生活の実際

カテゴリー	サブカテゴリー
病気への無関心	病気を知らうとしなかった
	病気を特別視したことはない
病気への関心の高まり	中学の時に病名を知る
	難病指定されてから病気への関心が高まる
骨化による病状を理解	フレアアップの前駆症状を自覚している
	同じ病気の人がいる特別支援学校高等部に進学した
自分で特別支援学校進学を選択	受験勉強への切り替えができない
	登下校時には付き添いがある
常に介助者が存在	小学生の時は活発だった
	友達と外出することが好きである
活動的な日常生活	常に付き添われることが煩わしい
	一人になりたい
自活への願望	一人になりたい
	一人になりたい

表 4. FOP 患児の担任の教師による関わり

カテゴリー	サブカテゴリー
本児の自立心は旺盛	本児は競争心が強い
	本児は頑張りやである
	クラスメートと経験を共有できない
外傷事故を予防	本児の運動制限を予測して手助けをする
	本児の安全を守る
充実した学校生活の工夫	得意分野を伸ばす
	余暇を楽しむ工夫をする
制約がある大学受験への懸念	大学進学を意識する
	センター試験には制限がある
自立の方法を提案	他者に依頼することを学ばせたい
	自立するための補助具を紹介する
あたりまえな日常生活	特別な配慮をしていない

生徒は、学童期の頃には活発な生活を送り、病気に無関心であったが、中学の時に病名を知り、2007 年の難病指定により、病気に関心を持つようになった。しかし、日常生活においては常に介助者が存在することに煩わしさを感じており、できるだけ一人でやろうとする姿勢から、「一人になりたい」と自立を願っていることが伺えた。

担任の教師は、FOP のある生徒の努力や旺盛な自立心を認識し、外傷事故予防を意識して、充実した学校生活を送る工夫を心掛けていた。しかし、生徒の一人で頑張ろうとする姿をやや危惧しており、自立の方法と同時に生徒には他者に依頼することを学ばせたいと願っていた。

FOP のある生徒は学校生活において将来的な自立を目指して努力しており、担任の教師は生徒の頑張りやを認めながらも、自立のためには他者へ依頼できることと補助具の効率的な使用を促す関わりをしていることが明らかとなった。

(7) FOP 患児の異所性骨化に伴う家族の体験

FOP 患児の異所性骨化に伴う家族の体験について明らかにすることを目的に、質的記述的研究を行った。

FOP 患児の異所性骨化に伴う家族の体験として、8 カテゴリーが抽出された。

特異な身体の発育を自覚
 思うようにならない診療
 病気の無知による不適切なケア
 希少難病を受容できない焦り
 医療・福祉が有用でないことに落胆
 異所性骨化による不自由さを補う工夫
 侵襲のある事象を防ぐことを実践
 子どもの自立を支えるために奔走
 家族は、子どもの成長・発達状況が特異であることに気づき、できるだけ多くの病院を受診していたが、医療者にも周知されていな

いことから診療において気持ちが行き違う辛い経験をされていると思われた。異所性骨化に至る症状が頻発し、親は治せないことに落胆する。しかし身体の変形や運動障害が進む中でも、子どもの自立心を応援し、サポートする努力を惜しまなかった。親は子どもの自立を支えるため、患者会活動などに尽力し、奔走する体験をしていた。

親は少しでも多くの人に知ってもらいたい、病気の進行を止めたいと願い、子どもの自立を妨げない生活を目指した体験をしていることが明らかとなった。

《参考文献》

- 1) 片桐岳信：進行性骨化性繊維異形成症（FOP）研究における最近の進歩、難病と在宅ケア 13 (2)、55-58、2008
- 2) F. S. Kaplan, et al: Fibrodysplasia ossificans progressive, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 22(1), 191-205, 2008
- 3) 進行性骨化性繊維異形成症（FOP）に関する調査研究班ホームページ <http://fop.umin.jp>
- 4) 片桐岳信：国内のFOP患者で同定された新しいAKL2変異の生化学的解析、平成20年度第2回班会議報告、2008
- 5) Kaplan FS: Why do some people from two skeletons? 特別講演 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病理生理部門後援、埼玉医科大学雑誌35(1)、83-84、2008
- 6) Early Diagnosis of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Pediatrics 121(5), e1295-e1300, 2009
- 7) 渡久地優子：進行性骨化性線維異形成症（FOP）【第1部】筋肉が骨になる病気を病んで。難病と在宅ケア 13(10)、40 - 42、2008
- 8) Kaplan FS, Tabas JA, Gannon FH, et al: The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressive. An endochondral process. J Bone Joint Surg Am 75(2), 220-230, 1993

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3件）

- ① 白坂真紀、桑田弘美：「希少難病をもつ子どもと家族の看護」を受講した看護学生の学び、滋賀医科大学看護学ジャーナル 11 (1)、28-31、2013、査読有
- ② 桑田弘美、曾我浩美、白坂真紀：FOP患者の小児期の日常生活、第42回日本看護学会論文集 小児看護、157-160、2012、査読有
- ③ 桑田弘美、白坂真紀、桑田一夫：Fibrodysplasia ossificans progressiva 研究の最近の知見と看護的課題、滋賀医科大学看護学ジャーナル 8 (1)、9-13、2010 査読有

〔学会発表〕（計5件）

- ① Hiromi Kuwata, Maki Shirasaka, Hiroyoshi Soga, et al: Families' experiences of the heterotopic ossification occurred in children with FOP, 25th ICN(International Council of

Nurses) Conference, 2013. 5. 19, Melbourne

- ② H. Kuwata, H. Soga, M. Shirasaka, K. Kuwata, et al: Home care of children with FOP, The 4th Congress of the EAPS(European Academy of Paediatric Societies) 2012. 10. 6, Istanbul
- ③ 桑田弘美、山地亜希：FOP（進行性骨化性線維異形成症）患児の異所性骨化に伴う家族の体験、日本家族看護学会第19回学術集会、2012. 9. 9、東京
- ④ 桑田弘美、坂本裕、白坂真紀他：FOP（進行性骨化性線維異形成症）のある生徒の学校生活、日本特殊教育学会第49回大会、2011. 9. 24、弘前
- ⑤ 桑田弘美、曾我浩美、白坂真紀：FOP患者の小児期の日常生活、2011. 8. 4、東京

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqkodomofop.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑田 弘美 (KUWATA HIROMI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：70324316

(2) 研究分担者

坂本 裕 (SAKAMOTO YUTAKA)
岐阜大学・教育学研究科・准教授
研究者番号：20310039

白坂 真紀 (SHIRASAKA MAKI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：40378443

越田 繁樹 (KOSHIDA SHIGEKI)
滋賀医科大学・医学部・特任講師
研究者番号：70372547

(3) 連携研究者

桑田 一夫 (KUWATA KAZUO)
岐阜大学・大学院連合創薬医療情報研究科・教授
研究者番号：00170142

(4) 研究協力者

曾我 浩美 (SOGA HIROYOSHI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：40614045