

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月3日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26293337

研究課題名(和文) 悪性骨軟部腫瘍に対する経皮二酸化炭素療法を応用した新規化学療法の開発に関する研究

研究課題名(英文) Anti-tumorigenic effects of transcutaneous carbon dioxide application on bone, soft tissue, and metastatic tumors.

研究代表者

秋末 敏宏 (Akisue, Toshihiro)

神戸大学・保健学研究科・教授

研究者番号：90379363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,200,000円

研究成果の概要(和文)：経皮二酸化炭素療法は、MFH/UPS・骨肉腫細胞皮下移植、さらに、乳がん細胞脛骨移植動物モデルにおいて、重大な副作用なく抗腫瘍効果および骨破壊抑制効果を示した。その作用機序は、ミトコンドリア系アポトーシスの活性化を介していることが示唆された。また、HIF-1 $\alpha$ 、MMP-2および9の発現抑制を介して、肺転移の抑制効果も認められた。さらに、化学療法(ドキシルビシン)の併用効果も認められ、ミトコンドリア系アポトーシスの相乗的な活性化による抗腫瘍効果の機序が示唆された。一方、本療法の臨床試験において、目立った副作用は認めなかった。よって本治療法は、悪性腫瘍に対する新たな治療法となりうる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経皮二酸化炭素療法が、がん(悪性腫瘍)に対する新たな治療法となりうる可能性があることを本研究は示唆しており、その学術的意義は、二酸化炭素を経皮吸収させることによる腫瘍内低酸素環境の改善し、アポトーシスの活性化機序を介した抗腫瘍作用をもたらすという新たな知見を得たことである。一方、本研究の社会的意義はがん(悪性腫瘍)による死亡者が約3割を占め、2人に1人は生涯の間がんに罹患する現代において、がんに対する治療の進歩は必要不可欠である。しかしながら医療経済的には、新規のがん治療が高額化しており、安価な二酸化炭素による治療が可能となれば、医療経済的な側面からも画期的な治療法となり得る。

研究成果の概要(英文)：The current study have demonstrated that transcutaneous carbon dioxide application on bone, soft tissue, and metastatic tumors induces anti-tumorigenic effects and inhibits bone destruction in animal models transplanted MFH/UPS, osteosarcoma, and breast cancer cells. No adverse effects were detected and the mechanisms for anti-tumorigenic effects of transcutaneous carbon dioxide application may be an induction of apoptosis pathway through mitochondrial apoptotic function. Combination of transcutaneous carbon dioxide application and chemotherapy showed synergetic anti-tumor effect. In addition, clinical application of this therapy did not induce any adverse effects in one patient with myxofibrosarcoma. Based on the results, transcutaneous carbon dioxide application may be a new therapy for cancers.

研究分野：整形外科

キーワード：癌 トランスレーショナルリサーチ 化学療法 臨床研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍(がん)に対して、手術療法、抗がん剤化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われ、予後の改善が得られた悪性腫瘍も多い。一方、悪性骨軟部腫瘍(肉腫)など抗がん剤化学療法や放射線療法に抵抗性を示す組織も多数あり、また、当初の治療では抗がん剤化学療法や放射線療法が奏功した場合も再発・転移を来したとき、抗がん剤化学療法や放射線療法に抵抗性となる悪性腫瘍に数多く遭遇する。我々が治療にあっている肉腫の分野では、骨肉腫などの一部の疾患では手術的治療に加え、抗がん剤化学療法により5年生存率が近年改善したが、現在の抗がん剤化学療法には限界があり、最近10年の報告では、5年生存率は横ばい状態である。また、悪性骨軟部腫瘍(肉腫)では、組織型によって、全く抗がん剤化学療法が効果を示さないものも多い。よって、悪性骨軟部腫瘍(肉腫)の治療において、化学療法などの補助療法を今後改善することが、治療のブレイクスルーになるとと思われる。また、肉腫以外の悪性腫瘍(癌を含む)においても、抗がん剤化学療法や放射線療法に抵抗性となった悪性腫瘍に対して、これまでにない補助療法を開発することが、更なる予後改善に恩恵をもたらすものと考えられる。

近年、悪性腫瘍、特に癌腫に対する治療として、蛋白質をターゲットとした薬剤による分子標的治療が研究・開発されている。例えば、造血器悪性腫瘍や肺癌に対する、チロシンキナーゼをターゲットとした分子標的治療が臨床症例に対して行われ、一定の効果を示している。チロシンキナーゼが腫瘍の増殖、分化に関与することは、肉腫に関する基礎研究においても研究されてきた。様々な分子標的薬剤が開発され、ごく一部の薬剤、一部の悪性腫瘍(特に癌)に対しては有効性が証明されてきているが、予後改善のブレイクスルーとなっている分子標的薬剤はごくわずかである。一方、肉腫に対する分子標的薬剤の応用は、疾患が極めて稀であることにより、癌の領域に比べて格段に開発が遅れている。また、化学療法以外の補助療法としては、放射線治療、免疫治療、温熱治療などが臨床的に行われているが、際立った抗腫瘍効果を示す新たな治療方法が開発されているわけではない。このような現状を考えると、現在行われている化学療法等の補助療法の効果を高める新たな方法がないかを考えることに着想した。

悪性腫瘍は、その腫瘍組織内および周囲の環境において、低酸素状態にあることが、これまでに示されてきている。<sup>1</sup>また、肉腫では、化学療法の効果を示さない軟骨肉腫のような、極めて血行の乏しい腫瘍も存在する。このことから、腫瘍局所微小環境の低酸素状態や血行動態を変化させることによって、化学療法剤の抗腫瘍効果を高めることが可能なのではないかと考えた。腫瘍局所微小環境の低酸素状態や血行動態を変化させる方法を探索してきたが、炭酸ガスの生理作用による組織局所微小環境の変化に着目した。二酸化炭素(炭酸ガス)は、人体に経皮吸収させると、局所組織にボア効果を引き起こして組織微小環境の酸素濃度を増加させる生理作用を有するとされている。しかし、これまで行われてきた炭酸ガス経皮吸収法は、入浴剤や人工炭酸泉で、経皮吸収させることのできる炭酸ガス量は最大でも0.1%と少なく、また実際にボア効果が起こっていることの証明すらされていないのが現状で科学的エビデンスに乏しいのが問題である。他にも炭酸ガスを直接皮下注入する方法もあるが、侵襲と感染等のリスクの面で非常に不利であることが言われている。そのため本研究においては、高濃度炭酸ガス経皮吸収デバイス(ネオケミア株式会社で開発:【国際公開番号】W02004/002393)を用いて経皮的に炭酸ガスを局所で吸収させる。これは炭酸ガス吸収促進剤(ハイドロゲル)を塗布した皮膚を密封した空間に置き、そこに100%炭酸ガスを送気して、経皮吸収させるものである。非常に簡便で侵襲も殆どないものである。この方法によって実際に皮膚を炭酸ガスが透過するかどうかについて検証をin vivo およびin vitro にて検証し、当方法が他の方法より、炭酸ガスをより多く皮膚を透過させることができることをすでに証明している。<sup>2</sup>

(参考文献)

1. Fukumura D, Jain RK. Tumor Microenvironment Abnormalities: Causes, Consequences, and Strategies to Normalize. *Microvasc Res.* 74:72-84, 2007.
2. Sakai Y, Miwa M, Oe K, Ueha T, et al. A novel system for transcutaneous application of carbon dioxide causing an "artificial bohr effect" in the human body. *PLoS One.* 6:e24137, 2011.

### 2. 研究の目的

高濃度二酸化炭素(炭酸ガス)経皮吸収技術を用いて、経皮的に100%炭酸ガスを末梢組織へ吸収させることにより、人工的にボア効果を促進し、局所において、血流の増加、ヘモグロビンから酸素の解離を促進し、組織内の酸素濃度が上昇することを証明してきた。本研究の目的は、この高濃度炭酸ガス経皮吸収技術を応用し、悪性骨軟部腫瘍組織への抗がん剤送達効率増加、一般的に低酸素状態にある腫瘍細胞の生存環境を高酸素条件とすることにより、抗がん剤の抗腫瘍効果の増強をもたらす新たな治療を開発することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 悪性腫瘍移植動物モデルの作成

骨肉腫細胞株(MG63, KHOS, LM8)、MFH/UPS由来細胞株(TNMY-1, NaraH)、ヌードマウスの背部皮下に接種し腫瘍動物モデルを作成した。また、乳癌由来細胞株(MDA-MB-2)をヌードマウスの脛骨髄内に接種し乳癌転移性骨腫瘍動物モデルを作成した。

- (2) 炭酸ガス経皮吸収デバイスを単独使用による悪性腫瘍移植動物モデルへの炭酸ガス暴露と腫瘍サイズの測定、免疫組織化学的解析、分子生物学的解析  
腫瘍動物モデル作成後、3日目から週2回(1回10分間)の頻度で、高濃度炭酸ガス経皮吸収デバイス(ネオケミア株式会社で開発:【国際公開番号】W02004/002393)を用いて経皮的に炭酸ガスを局所で吸収させた。具体的には、炭酸ガス吸収促進剤(ハイドロゲル)を塗布した皮膚を密封した空間に置き、そこに純炭酸ガスを送気して、経皮吸収させた。経時的に腫瘍サイズおよび体重を測定した。実験のエンドポイントは、動物の腫瘍死、または、14日目まで行った。また、高肺転移骨肉腫細胞株であるLM8については、経時的な局所の腫瘍サイズを計測、また、エンドポイント時に肺転移数も組織学的に評価した。エンドポイント時に摘出した腫瘍組織のうち皮下接種モデルに於いては、さらに酵素抗体法を用いて、アポトーシス(APODIRECCTにて)およびミトコンドリア(MitoTrackerにて)、HIF-1, MMP-2, 9などの免疫染色を行い解析した。また、分子生物学的解析にてPGC-1, TFAMの発現を解析し、ウエスタンブロッティングによりアポトーシス関連蛋白(Caspase-3,9, Bax, cytochrome C)の細胞分画内での局在および発現を評価した。
- (3) 悪性腫瘍移植動物モデルの腫瘍局所に対する高濃度炭酸ガス経皮吸収デバイスと全身的な化学療法剤投与を併用した場合の腫瘍および全身に対する影響の検討  
Nara-H細胞株皮下接種腫瘍動物モデル作成後、高濃度炭酸ガス経皮吸収デバイスを用いて経皮的に炭酸ガスを局所で吸収させ、化学療法剤(アドリアマイシン 4mg/kg)単剤を週1回腹腔内投与した。炭酸ガス経皮吸収の頻度・回数は、炭酸ガス単独暴露での実験と同様に行った。経時的に腫瘍サイズおよび体重を測定した。実験のエンドポイントは、動物の腫瘍死、または、14日目までおこなった。実験動物の腫瘍組織の評価は、腫瘍死または屠殺した動物モデルの腫瘍組織を摘出し、炭酸ガス単独暴露での実験と同様に、組織学的検討、免疫組織化学的検討、分子生物学的検討を行った。
- (4) 軟部腫瘍患者に対する高濃度炭酸ガス経皮吸収デバイスの臨床研究  
探索的臨床研究、非盲検単群試験俊臨床研究デザインを作成し、神戸大学附属病院介入研究倫理委員会(研究期間中に臨床研究法施行されたため、認定臨床研究審査委員会にて再審査)にて審査・機関長の承認を得て実施した。
- 1)炭酸ガス経皮吸収療法の方法  
悪性骨軟部腫瘍(肉腫)上・周囲皮膚に炭酸ガス経皮吸収促進ジェルを塗布し、周囲にビニール袋をかぶせ、留め具(バンド)で口を留めることによって密封空間を作った。炭酸ガスポンベから100%炭酸ガスを袋内に流入し充満させた。治療期間 治療期間 治療期間中、平日1日1回、1回20分間、計10回の炭酸ガス経皮吸収療法を行った。これらの操作は、研究責任医師・研究分担医師の指示のもと、医師あるいは看護師が行った。
  - 2)実施期間  
当院にて生検後、患者の全身状態、局所の状態を確認した上で引き続き入院または外来にて炭酸ガス経皮吸収療法による治療を開始した。入院にて治療開始となった場合、退院した後は外来にて治療を継続した。治療は平日1日1回、1回20分間、計10回実施した。
  - 3)評価項目  
<主要評価項目>  
局所および全身起こる有害事象の有無、種類と頻度。  
<副次評価項目>  
・腫瘍サイズの評価(外径サイズおよびMRIによる計測、最大径および三次元的計測の  
・レーザドップラ血流測定装置による血流評価

#### 4. 研究成果

- (1) 炭酸ガス経皮吸収デバイス単独使用による悪性腫瘍移植動物モデルへの炭酸ガス暴露  
ヒトMFH/UPS細胞株(Nara-H)においては、二酸化炭素経皮投与群ではコントロール群に対して、有意に腫瘍径が減少し、治療終了時ではコントロール群と比較して平均48%となっていた。(図1) 体重減少や肺転移は認めなかった。二酸化炭素経皮投与群では、ミトコンドリア量、PGC-1、およびミトコンドリア複製転写因子(TFAM)の遺伝子発現の増加を認め、同時に、アポトーシス活性の増強とカスパーゼ関連蛋白の蛋白発現の増加を認めた。一方、骨肉腫細胞高肺転移株(LM8)においても、二酸化炭素経皮投与群ではコントロール群に対して、有意に腫瘍径が減少し、治療終了時ではコントロール群と比較して平均36%となっていた。体重減少などの副作用は認めなかった。腫瘍組織におけるHIF-1, MMP-2および9の遺伝子発現及び蛋白発現は、二酸化炭素経皮投与群ではコントロール群に対して、有意に低下していた。また、二酸化炭素経皮投与群ではコントロール群に対して、肺転移面積が約15%に減少していた。  
一方、乳癌由来細胞株(MDA-MB-2)をヌードマウスの脛骨髄内に接種し乳癌転移性骨腫瘍動物モデルでは、二酸化炭素経皮投与群ではコントロール群に対して、有意に腫瘍径が減少していた。体重減少や肺転移は認めなかった。二酸化炭素経皮投与群では、 $\mu$ CTにて、コントロール群と比較し有意に骨破壊が抑制されており、二酸化炭素経皮投与群

では、組織学的には TRAP 染色陽性細胞（破骨細胞）が減少し、同時に、HIF-1 蛋白発現減少、RANKL、IL-6 と 8 の蛋白発現も減少していた。

(2) 悪性腫瘍移植動物モデル（ヌードマウス）の腫瘍局所に対する高濃度炭酸ガス経皮吸収デバイスと全身的な化学療法剤投与した場合の腫瘍および全身に対する影響の検討

ヒト MFH/UPS 細胞株(Nara-H)では、二酸化炭素経皮投与と化学療法（ドキソルビシン）の併用効果を検討したところ、二酸化炭素経皮投与と併用することにより相乗的な抗腫瘍効果を認めた。（図2） 化学療法（ドキソルビシン）を併用した場合でも、体重減少などの副作用は認めなかった。併用による抗腫瘍効果の増強に関わる機序について検討したところ、化学療法（ドキソルビシン）との併用では、アポトーシス活性の増強とカスパーゼ関連蛋白の蛋白発現の増加が、二酸化炭素経皮投与単独や化学療法（ドキソルビシン）単独と比較して、相乗的に認められた。

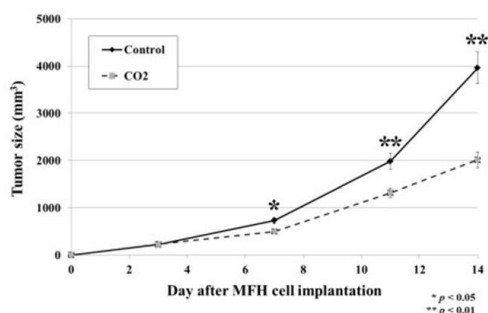


図1．経皮二酸化炭素吸収単独投与によるマウス MFH/UPS モデルの腫瘍サイズの変化

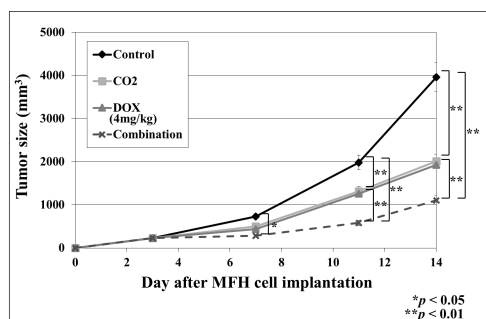


図2．経皮二酸化炭素吸収およびドキソルビシン併用投与によるマウス MFH/UPS モデルの腫瘍サイズの変化

(3) 軟部腫瘍患者に対する高濃度炭酸ガス経皮吸収デバイスの臨床研究

研究期間中の症例登録は1名であった。その症例の経過は以下のとおりである。

初診時年齢：62歳 男性 病名：右大腿悪性軟部腫瘍（粘液線維肉腫）

現病歴：X年はじめ頃より右大腿部の膨隆を自覚していた。徐々に増大傾向あり、疼痛を自覚するようになったためX+1年Y月近医受診，MRIにて軟部腫瘍が疑われ当科紹介となった。

初診時現症：右大腿部中央やや遠位，前内側を中心に7cm大，弾性硬の腫瘤を認めた。

治療前画像所見：MRIでは右大腿部，内側広筋内に水平断で62x50mm大，T1等信号，T2不均一な高信号の異常輝度を認めた。PET-MRIでは同部の異常集積を認めたが、遠隔転移は認めなかった。

経過：切開生検施行し、迅速病理にて悪性軟部腫瘍の疑いの診断、炭酸ガス臨床試験に関する説明を行い、同意取得した。

炭酸ガス治療：炭酸ガス治療は計10回完遂した。毎治療前後に血圧測定，治療中にSpO2モニター施行も異常なく、腫瘍部の疼痛増悪や皮膚合併症等の有害事象を認めなかった。

治療中に施行した動脈血ガス・呼気ガス・下肢動脈ドップラーエコーでの異常を認めず。

最終治療後の腫瘍膨隆最大部（膝蓋上縁から7cm近位）での大腿周囲径は右（患側）45cmと微増した。その後、広範切除術施行した。切除検体の病理にて、術前施行した切開生検と同様で高悪性度粘液線維肉腫との最終診断となった。腫瘍全体の5%ほどに炭酸ガス治療による効果と思われる腫瘍組織から肉芽組織に変化している箇所を認めた。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7件)

Takemori T, Kawamoto T, Ueha T, Toda M, Morishita M, Kamata E, Fukase N, Hara H, Fujiwara S, Niikura T, Kuroda R, Akisue T. Transcutaneous carbon dioxide application suppresses bone destruction caused by breast cancer metastasis. *Oncol Rep*. 査読有. 2018, 40(4):2079-2087. doi: 10.3892/or.2018.6608.

Iwata E, Hasegawa T, Ueha T, Takeda D, Saito I, Kawamoto T, Akisue T, Sakai Y, Sasaki R, Kuroda R, Komori T. Transcutaneous carbon dioxide enhances the antitumor effect of radiotherapy on oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 査読有. 2018, 40(1):434-442. doi: 10.3892/or.2018.6444.

Kamata E, Kawamoto T, Ueha T, Hara H, Fukase N, Minoda M, Morishita M, Takemori T, Fujiwara S, Nishida K, Kuroda R, Kurosaka M, Akisue T. Synergistic Effects of a Smac Mimetic with Doxorubicin Against Human Osteosarcoma. *Anticancer Res.* 査読有. 2017, 37(11):6097-6106.

Ueha T, Kawamoto T, Onishi Y, Harada R, Minoda M, Toda M, Hara H, Fukase N, Kurosaka M, Kuroda R, Akisue T, Sakai Y. Optimization of antitumor treatment conditions for transcutaneous CO2 application: An in vivo study. *Oncol Rep.* 査読有. 2017, 37(6):3688-3694. doi: 10.3892/or.2017.5591.

Morishita M, Kawamoto T, Hara H, Onishi Y, Ueha T, Minoda M, Katayama E, Takemori T, Fukase N, Kurosaka M, Kuroda R, Akisue T. AICAR induces mitochondrial apoptosis in human osteosarcoma cells through an AMPK-dependent pathway. *Int J Oncol.* 査読有. 2017, 50(1):23-30. doi: 10.3892/ijo.2016.3775.

Iwata E, Hasegawa T, Takeda D, Ueha T, Kawamoto T, Akisue T, Sakai Y, Komori T. Transcutaneous carbon dioxide suppresses epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol.* 査読有. 2016, 48(4):1493-8. doi:10.3892/ijo.2016.3380.

秋末 敏宏, 河本 旭哉, 原 仁美, 深瀬 直政, 上羽 岳志, 酒井 良忠. 最新基礎科学知っておきたい 二酸化炭素の経皮吸収による悪性腫瘍の抗腫瘍効果. *臨床整形外科* 査読無. 2016, 51(7): 644-646.

[学会発表](計 12件)

Takemori T, Kawamoto T, Ueha T, Toda M, Kamata E, Fujiwara S, Fukase N, Hara H, Kuroda R, Akisue T. Transcutaneous Carbon Dioxide (CO2) Application Suppresses the Bone Destruction By Breast Cancer Metastasis. 64th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, 2018.

竹森 俊幸, 河本 旭哉, 上羽 岳志, 戸田 光紀, 蒲田 悦子, 藤原 周一, 深瀬 直政, 原 仁美, 黒田 良祐, 秋末 敏宏. 経皮炭酸ガス吸収による低酸素環境の改善は乳癌骨転移モデルの骨破壊を抑制する. 第51回日本整形外科骨・軟部腫瘍学術集会, 2018.

竹森 俊幸, 河本 旭哉, 戸田 光紀, 深瀬 直政, 原 仁美, 黒田 良祐, 秋末 敏宏. 経皮炭酸ガス吸収による低酸素環境の改善は乳癌骨転移モデルの骨破壊を抑制できる. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2018.

Takemori T, Kawamoto T, Ueha T, Toda M, Katayama E, Morishita M, Fukase N, Hara H, Kuroda R, Akisue T. The Improvement of Hypoxia by Transcutaneous CO2 Application Blocks the Progression of Bone Destruction in Bone Metastatic Animal Model. The 19th International Society of Limb Salvage General Meeting, 2017.

Ueha T, Sakai Y, Kawamoto T, Minoda M, Takemori T, Morishita M, Hara H, Kurosaka M, Kuroda R, Akisue T. Optimization of Anti-tumor Treatment Conditions for Transcutaneous CO2 Application in vivo. The 19th International Society of Limb Salvage General Meeting, 2017.

Kawamoto T, Ueha T, Hara H, Fukase N, Morishita M, Katayama E, Takemori T, Kuroda R, Akisue T. Targeting Mitochondrial Function Using Transcutaneous CO2 Application for The Sarcoma Treatment. 63th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, 2017.

竹森 俊幸, 河本 旭哉, 上羽 岳志, 戸田 光紀, 片山 悦子, 森下 雅之, 深瀬 直政, 原 仁美, 黒田 良祐, 秋末 敏宏. 経皮炭酸ガス吸収による低酸素環境の改善はがん骨転移部の骨破壊を抑制する. 第50回日本整形外科骨・軟部腫瘍学術集会, 2017.

竹森 俊幸, 河本 旭哉, 上羽 岳志, 戸田 光紀, 片山 悦子, 森下 雅之, 深瀬 直政, 原 仁美, 秋末 敏宏, 黒田 良祐. 第32回日本整形外科学会基礎学術集会, 2017.

竹森 俊幸, 河本 旭哉, 上羽 岳志, 戸田 光紀, 蒲田 悦子, 森下 雅之, 蓑田 正也, 深瀬 直政, 原 仁美, 秋末 敏宏, 黒田 良祐. 悪性腫瘍の炭酸ガス経皮吸収の感受性の差異の検討. 第32回日本整形外科学会 基礎学術集会, 2017.

竹森 俊幸, 河本 旭哉, 上羽 岳志, 戸田 光紀, 蒲田 悦子, 森下 雅之, 蓑田 正也, 深瀬 直政, 原 仁美, 黒田 良祐, 秋末 敏宏, 黒坂 昌弘. 骨転移部位の低酸素環境の改善は乳癌骨転移による骨破壊を抑制する. 第31回日本整形外科学会 基礎学術集会, 2016.

上羽 岳志, 酒井 良忠, 河本 旭哉, 大西 康央, 原田 理沙, 蓑田 正也, 戸田 光紀, 原 仁美, 黒坂 昌弘, 秋末 敏宏. 悪性腫瘍の炭酸ガス経皮吸収の感受性の差異の検討. 第30回日本整形外科学会 基礎学術集会, 2015.

上羽 岳志, 酒井 良忠, 河本 旭哉, 大西 康央, 原田 理沙, 蓑田 正也, 戸田 光紀, 森

下 雅之, 蒲田 悦子, 赤羽 志保, 原 仁美, 黒坂 昌弘, 秋末 敏宏. 悪性腫瘍に対する炭酸ガス経皮吸収の最適化投与条件の検討

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：河本 旭哉  
ローマ字氏名：KAWAMOTO, Teruya  
所属研究機関名：神戸大学  
部局名：医学研究科  
職名：特命講師  
研究者番号（8桁）：30420558

### (2)研究分担者氏名：原 仁美

ローマ字氏名：HARA, Hitomi  
所属研究機関名：神戸大学  
部局名：医学部附属病院  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：40437489

### (3)研究分担者氏名：新倉 隆宏

ローマ字氏名：NIIKURA, Takahiro  
所属研究機関名：神戸大学  
部局名：医学研究科  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：40448171

### (4)研究分担者氏名：李 相亮

ローマ字氏名：LI, Souryo  
所属研究機関名：昭和大学  
部局名：医学部  
職名：講師  
研究者番号（8桁）：40533732

### (5)研究分担者氏名：深瀬 直政

ローマ字氏名：FUKASE, Naomasa  
所属研究機関名：神戸大学  
部局名：医学部附属病院  
職名：医員  
研究者番号（8桁）：60579324

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。