

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11130

研究課題名(和文) 前立腺増殖機構の安定化を目指した間質分化誘導療法の開発

研究課題名(英文) Development of stromal differentiation therapy focusing on stability of prostatic outgrowth

研究代表者

杉村 芳樹 (Sugimura, Yoshiki)

三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：90179151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺間質構造の改善、すなわち間質分化誘導による前立腺増殖機構の安定化が異常増殖性病変の発生や進展に対して抑制的な役割を担うと期待される。そこで、前立腺構造を決める生体内因子として上皮細胞由来ソニック・ヘッジホッグShhに着目した。無血清器官培養法において、Shhシグナルによる前立腺間質構造の調節はアンドロゲン非存在下でのみ働く経路であること。さらに、アンドロゲンの有無に関わらず、基底上皮細胞の局在にはShhシグナルとは全く関係ない経路が働いている可能性が示唆された。つまり、我々はアンドロゲン非存在下で観察される基底上皮細胞の過増殖がShhシグナルの調節とは関係していない可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌治療をはじめ、病気に対する治療では「増殖するものを阻害する」ことが多い。しかし、病気の成り立ちを考えると、元々は正常な細胞群が組織を構築し、安定的に機能することで生体は恒常性を維持する。そこで、我々は前立腺の異常増殖性病変部で観察される線維芽細胞が優位でactiveな環境を平滑筋細胞が優位でinactiveな環境へと変化させることで前立腺増殖機構が安定化し、異常増殖性病変の発生や進展を抑制すると考えた。マウス前立腺を用いた検討では、アンドロゲン非存在下でもShhシグナルを活性化させれば間質リモデリングが改善されるものの、基底上皮細胞数を増加させる増殖シグナルの抑制には至らないことが判明した。

研究成果の概要(英文)：A decrease in the androgen level has shown to induce stromal remodeling and subsequent aberrant activation of FGF2/FGFR signaling in the mouse prostate. Thus, we hypothesize that improvement of androgen deprivation therapy-induced stromal remodeling may suppress the stromal growth signals to prostate cancer cells. In this study, we focused on the role of sonic hedgehog (Shh) in the mouse prostate structure. The number of tenascin-C (TNC)-positive fibroblasts and basal epithelial cells was increased in the absence of androgen. The number of TNC-positive fibroblasts was clearly decreased by Shh/Smo agonist SAG treatment, whereas that of basal epithelial cells was not changed. No response to Shh signaling pathway inhibitor cyclopamine and purified Shh was observed in the increased number of basal epithelial cells. These results suggest that improvement of prostate stromal structure by Shh activation may not suppress the proliferation of basal epithelial cells in the absence of androgen.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺 増殖機構 間質分化誘導 ソニック・ヘッジホッグ 無血清器官培養実験法 去勢条件 基底上皮細胞 間質リモデリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

泌尿器科の日常臨床において、前立腺癌患者の中には骨転移巣が急激に増殖していくのに対し、原発巣は非常に穏やかな増殖もしくは増殖しない症例を経験する。これら症例の原発巣では癌細胞周囲に肥厚で、成熟した平滑筋細胞層が観察される。つまり、癌細胞であっても周囲の環境によっては増殖しない、増殖できないと推察されるものの、科学的な根拠を得るに至っていない。

一般に、前立腺癌組織では間質に平滑筋細胞が少なく、線維芽細胞や筋線維芽細胞が増生している(間質リモデリングの誘導)。線維芽細胞や筋線維芽細胞は、癌細胞の増殖をサポートする細胞増殖因子やサイトカイン、細胞外マトリックスを産生する細胞群である。一方、平滑筋細胞は成熟上皮細胞の分化維持に働く形態形成因子を産生・分泌して正常な前立腺の腺管構造を構築・維持する。つまり、前立腺癌間質における構成細胞の変化は癌細胞が増殖し、生き延びる術として有利に働くと考えられる。裏を返せば、前立腺癌間質を元の状態、すなわち平滑筋細胞が豊富な環境へ戻すことができれば前立腺増殖機構が安定化し、それによって前立腺癌の進展を抑制する新たな治療ストラテジーの1つ、間質分化誘導療法を開発できるかも知れない。

基礎実験的に、マウスを去勢すれば前立腺は萎縮する。そして、アンドロゲン投与すれば前立腺は元に戻る。アンドロゲンに依存した臓器である前立腺の特性として非常に広く知られた事実であるものの、萎縮した前立腺がどのように再構築されるのか、そのメカニズムについては謎が多い。我々は、マウスを去勢すると間質リモデリングが生じ、腺管周囲の平滑筋細胞が退縮し、代わりに線維芽細胞が増生することを報告した(Kato *et al.*, 2013)。一方、アンドロゲンの投与で元に戻った前立腺では間質リモデリングが解消され、腺管は再び平滑筋細胞に取り囲まれる。これらの現象から、我々は平滑筋細胞の分化やホメオスタシスを制御する生体内因子は体内アンドロゲン環境の変化と密接な関係にあると考えている。

本研究において、我々は前立腺間質構造を決める生体内因子としてソニック・ヘッジホッグ Shh に着目した。ヘッジホッグシグナル伝達経路はショウジョウバエからヒトに至るまで進化的に保存されており、発生や発癌といった生理的、病的な生命現象において重要な役割を担う。既に膀胱や小腸において上皮細胞由来 Shh が平滑筋細胞の分化やホメオスタシス維持に重要な役割を担うことが報告されている(Cao *et al.*, 2010)(Zacharias *et al.*, 2011)。そこで、我々は前立腺においても上皮細胞由来 Shh がパラクライン的に平滑筋細胞の分化やホメオスタシスを維持するのではないかと仮定した。一般に、加齢やホルモン療法による体内アンドロゲン濃度の低下が間質リモデリングを誘導する。この時、上皮細胞由来 Shh が減少することで平滑筋細胞の分化やホメオスタシスを維持できなくなり、線維芽細胞へ脱分化するのかも知れない。そうであれば、アンドロゲン投与で前立腺組織内 Shh が高まり、二次的に線維芽細胞が平滑筋細胞へと分化誘導されることが期待される。

2. 研究の目的

我々は、前立腺癌組織において間質リモデリングで増生する線維芽細胞を平滑筋細胞へと分化誘導できれば、前立腺増殖機構を安定化させ、前立腺癌の進展を抑制する新たな治療ストラテジーの1つ、間質分化誘導療法になると考えている。そこで、去勢によるマウス前立腺間質リモデリング誘導モデルを活用し、ヘッジホッグシグナル伝達経路の活性化による間質構造の改善、すなわち間質分化誘導による前立腺増殖機構の安定化が、マウス前立腺における異常増殖性病変の発生や進展に対して抑制的な役割を担うことを基礎実験的に証明する。

3. 研究の方法

(1) 去勢によるマウス前立腺間質リモデリング誘導モデルにおける遺伝子発現解析

C57BL6/J マウス(オス、8週齢)を去勢した後、1, 3, 7, 14, 21, 28 日目にマウスを屠殺し、前立腺後側葉(dorsolateral prostate: DLP)を回収し、mRNA 抽出後に TaqMan probe を用いたデジタル PCR を施行した。また、去勢マウスにアンドロゲンを補充した時の遺伝子発現変化を検討する目的で去勢後、14 日目に 20 mg ジヒドロテストロン(DHT)ペレットを皮下に埋設し、1, 3, 7, 14 日目に DLP を回収し、デジタル PCR を施行した。なお、体内アンドロゲン濃度

と遺伝子発現量の変動に関する指標として、アンドロゲン依存的に遺伝子発現する *Nkx3-1* mRNA も同時に測定した。

(2) 無血清器官培養実験におけるマウス前立腺の病理組織学的解析

マウス前立腺に対する *Shh* の役割を検証する目的で、C57BL6/J マウス (オス、8 週齢) の DLP を実体顕微鏡下にて微小解剖し、ミリセルフィルター上で培養する無血清器官培養実験法を施行した。病理組織学的解析には H&E 染色に加え、基底上皮細胞に特異的に発現する p63、細胞増殖率を評価する目的で Ki-67、さらに間質構造を評価する目的で Vimentin, Tenascin-C (TNC), α SMA に対する免疫組織化学染色法を施行した。

4. 研究成果

(1) マウス前立腺組織内 *Shh* mRNA 発現に対する体内アンドロゲン環境の影響

マウスを去勢後、*Nkx3-1* mRNA 発現量は速やかに低下したものの、*Shh* mRNA 発現量は経時的に増加し、そのピークは去勢後 14 日目であった。なお、去勢後 28 日目には偽手術群と同レベルにまで低下した。次に、去勢マウス皮下に DHT ペレットを埋設したところ、*Nkx3-1* mRNA 発現量は速やかに偽手術群と同レベルに回復した。一方、*Shh* mRNA 量もアンドロゲン付加後 1 日目で偽手術群と同レベルまで低下したものの、アンドロゲン付加後 7 日目をピークに *Shh* mRNA 発現量は増加した。

以上の結果より、マウス前立腺においても平滑筋細胞の分化やホメオスタシス維持に重要と考えられた上皮細胞由来 *Shh* は体内アンドロゲン濃度の低下で発現上昇する因子であることが判明し、去勢マウス前立腺で観察される間質リモデリングの誘導には関与していない可能性が示唆された。

(2) マウス前立腺増殖機構に対する *Shh* シグナル活性化の影響

まず、Kato らの報告に倣い、アンドロゲン非存在下でマウス DLP を培養すると基底上皮細胞数が有意に増加することを確認した。そこで、アンドロゲン非存在下でマウス DLP を精製 *Shh* 処理したが基底上皮細胞数に変化は認められなかった。次に、アンドロゲン非存在下で *Shh* modulator (*Shh* シグナルの活性化剤) として市販されている化合物 SAG 処理したが基底上皮細胞数に変化は認められなかった。逆に、アンドロゲン非存在下で *Shh* シグナルの阻害剤 cyclopamine 処理しても基底上皮細胞数に変化は認められなかった。最後に、アンドロゲン非存在下で生じる間質リモデリングを TNC の発現で評価したところ、精製 *Shh* および cyclopamine 処理では TNC 発現に変化なかったものの、SAG 処理では TNC 発現が顕著に減少した。

以上の結果より、アンドロゲン非存在下でも SAG 処理により *Shh* シグナルを活性化させると間質リモデリングが改善されるものの、基底上皮細胞数を増加させる増殖シグナルの抑制には至らないことが判明した。つまり、間質分化誘導だけでは前立腺の増殖機構が安定することはなく、それだけ前立腺にとってアンドロゲンが重要な役割を担っていることが示された。

(3) *Shh* シグナル活性化に対する体内アンドロゲン環境の影響

前述のように、マウス DLP における基底上皮細胞の局在はアンドロゲンの有無で変化する。アンドロゲン存在下において基底上皮細胞は非連続的に局在するものの、アンドロゲン非存在下では間質リモデリングの誘導による FGF2-FGFR シグナルの活性化により基底上皮細胞が過増殖する。これを踏まえて、DHT 存在下でマウス DLP を培養しつつ、SAG 処理、cyclopamine 処理、精製 *Shh* 処理を施行した。まず、いずれの処理群においても、特に SAG の濃度を上げたとしても TNC の発現低下・消失は認められなかった。この時、いずれの処理群においても基底上皮細胞の局在に変化は認められなかった。

以上の結果より、*Shh* シグナルによる前立腺間質構造の調節はアンドロゲン非存在下でのみ働く経路であること。さらに、アンドロゲンの有無に関わらず、基底上皮細胞の局在には *Shh* シグナルとは全く関係ない経路が働いている可能性が示唆された。つまり、我々はアンドロゲン非存在下で観察される基底上皮細胞の過増殖が *Shh* シグナルの調節とは関係していない、と考えるに至った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kajiwara Shinya, Ishii Kenichiro, Sasaki Takeshi, Kato Manabu, Nishikawa Kohei, Kanda Hideki, Arima Kiminobu, Watanabe Masatoshi, Sugimura Yoshiki	4. 巻 100
2. 論文標題 Castration-induced stromal remodeling disrupts the reconstituted prostate epithelial structure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 670 ~ 681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0352-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishii Kenichiro, Matsuoka Izumi, Sasaki Takeshi, Nishikawa Kohei, Kanda Hideki, Imai Hiroshi, Hirokawa Yoshifumi, Iguchi Kazuhiro, Arima Kiminobu, Sugimura Yoshiki	4. 巻 8
2. 論文標題 Loss of Fibroblast-Dependent Androgen Receptor Activation in Prostate Cancer Cells is Involved in the Mechanism of Acquired Resistance to Castration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1379 ~ 1379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8091379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ishii Kenichiro, Sasaki Takeshi, Iguchi Kazuhiro, Kato Manabu, Kanda Hideki, Hirokawa Yoshifumi, Arima Kiminobu, Watanabe Masatoshi, Sugimura Yoshiki	4. 巻 8
2. 論文標題 Pirfenidone, an Anti-Fibrotic Drug, Suppresses the Growth of Human Prostate Cancer Cells by Inducing G1 Cell Cycle Arrest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 44 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8010044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki Takeshi, Franco Omar E., Ohishi Kohshi, Filipovich Yana, Ishii Kenichiro, Crawford Susan E., Takahashi Naoto, Katayama Naoyuki, Sugimura Yoshiki, Hayward Simon W.	4. 巻 79
2. 論文標題 Tyrosine kinase inhibitor therapy prescribed for non urologic diseases can modify PSA titers in urology patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 259 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.23730	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishii Kenichiro, Takahashi Sanai, Sugimura Yoshiki, Watanabe Masatoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Role of stromal paracrine signals in proliferative diseases of the aging human prostate.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 68 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3990/jcm7040068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Kenichiro, Sasaki Takeshi, Iguchi Kazuhiro, Kajiwara Shinya, Kato Manabu, Kanda Hideki, Hirokawa Yoshifumi, Arima Kiminobu, Mizokami Atsushi, Sugimura Yoshiki	4. 巻 78
2. 論文標題 Interleukin-6 induces VEGF secretion from prostate cancer cells in a manner independent of androgen receptor activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 849 ~ 856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.23643	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Kenichiro, Matsuoka Izumi, Kajiwara Shinya, Sasaki Takeshi, Miki Manabu, Kato Manabu, Kanda Hideki, Arima Kiminobu, Shiraishi Taizo, Sugimura Yoshiki	4. 巻 144
2. 論文標題 Additive naftopidil treatment synergizes docetaxel-induced apoptosis in human prostate cancer cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 89 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-017-2536-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto Yoichi, Ishii Kenichiro, Kanda Hideki, Kato Manabu, Miki Manabu, Kajiwara Shinya, Arima Kiminobu, Shiraishi Taizo, Sugimura Yoshiki	4. 巻 143
2. 論文標題 Combination treatment with naftopidil increases the efficacy of radiotherapy in PC-3 human prostate cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 933 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-017-2367-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ishii Kenichiro, Kato Manabu, Watanabe Masatoshi, Sugimura Yoshiki
2. 発表標題 Sonic hedgehog-improved prostate stromal structure in the castrated mouse does not suppress the proliferation of basal epithelial cells
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakagawa Yasuhisa, Ishii Kenichiro, Fujiwara Masaya, Hirokawa Yoshifumi, Sugimura Yoshiki, Watanabe Masatoshi
2. 発表標題 Effects of fibroblasts on the three-dimensional morphogenesis of human prostate cancer cells on a viscous substrate
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 泰久、石井 健一朗、藤原 雅也、松田 知世、一志 真子、内田 克典、広川 佳史、杉村 芳樹、渡邊 昌俊
2. 発表標題 前立腺癌微小環境を模した線維芽細胞の新規スクリーニング法の開発
3. 学会等名 第108回 日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡 いづみ、石井 健一朗、佐々木 豪、梶原 進也、加藤 学、西川 晃平、神田 英輝、有馬 公伸、渡邊 昌俊、杉村 芳樹
2. 発表標題 前立腺癌進展において癌 - 間質相互作用に非依存的な増殖機構の解析
3. 学会等名 第107回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤 学、佐々木 豪、石井 健一朗、杉村 芳樹
2. 発表標題 上皮 - 間質組み替えモデルおよび器官培養法を用いた泌尿器疾患研究の利点と欠点
3. 学会等名 第107回 日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishii Kenichiro, Matsuoka Izumi, Sasaki Takeshi, Kato Manabu, Nishikawa Kohei, Kanda Hideki, Hirokawa Yoshifumi, Iguchi Kazuhiro, Arima Kiminobu, Watanabe Masatoshi, Sugimura Yoshiki
2. 発表標題 Loss of fibroblasts-dependent androgen receptor activation in prostate cancer cells develops castration-resistant prostate cancer
3. 学会等名 The American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishii Kenichiro, Kajiwara Shinya, Iguchi Kazuhiro, Kato Manabu, Hirokawa Yoshifumi, Arima Kiminobu, Watanabe Masatoshi, Sugimura Yoshiki
2. 発表標題 Characterization of human prostate cancer LNCaP sublines differing in androgen-sensitivity: interactions between cancer cells and fibroblasts
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kato Manabu, Ishii Kenichiro, Kajiwara Shinya, Hirokawa Yoshifumi, Arima Kiminobu, Watanabe Masatoshi, Sugimura Yoshiki
2. 発表標題 Fibroblasts disturb the expression of cancer-related genes in non-transformed human prostatic epithelial cell line BPH-1
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井健一朗、梶原進也、佐々木 豪、白杵恵梨、渡邊昌俊、杉村芳樹
2. 発表標題 前立腺間質リモデリングは前立腺癌の発生にどう関わるのか
3. 学会等名 第33回 発癌病理研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井健一朗、杉村芳樹
2. 発表標題 前立腺癌微小環境における細胞間相互作用
3. 学会等名 第5回 前立腺生物学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井健一朗、梶原進也、吉川裕美、佐々木 豪、三木 学、加藤 学、神田英輝、有馬公伸、渡邊昌俊、杉村芳樹
2. 発表標題 前立腺癌間質の多様性は前立腺癌不均一性にどう影響するのか
3. 学会等名 第106回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡いづみ、石井健一朗、佐々木 豪、三木 学、梶原進也、加藤 学、神田英輝、有馬公伸、渡邊昌俊、杉村芳樹
2. 発表標題 癌間質への反応性により異なる去勢抵抗性前立腺癌への進展機構
3. 学会等名 第106回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶原進也、石井健一朗、三木 学、佐々木 豪、加藤 学、神田英輝、有馬公伸、渡邊昌俊、杉村芳樹
2. 発表標題 前立腺間質リモデリングによる管腔構造破綻メカニズム
3. 学会等名 第106回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井健一朗、佐々木 豪、渡邊昌俊、杉村芳樹
2. 発表標題 前立腺癌微小環境における細胞間相互作用リガンド非依存的なアンドロゲン受容体活性化機構の多様性から考える前立腺癌治療の課題と展望
3. 学会等名 第33回 前立腺シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井健一朗、井口和弘、梶原進也、加藤 学、有馬公伸、白石泰三、杉村芳樹
2. 発表標題 Aberrant activation of androgen-low-sensitive prostate cancer cells-fibroblasts interactions under androgen deprivation
3. 学会等名 第76回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梶原進也、石井健一朗、加藤 学、有馬公伸、杉村芳樹
2. 発表標題 Role of epithelial-fibroblasts interactions in initiation of prostate cancer
3. 学会等名 第76回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井健一朗、梶原進也、佐々木 豪、三木 学、加藤 学、神田英輝、有馬公伸、杉村芳樹
2. 発表標題 前立腺間質構造の多様性による前立腺癌不均一性の獲得機構
3. 学会等名 第105回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松岡いづみ、石井健一朗、佐々木 豪、三木 学、梶原進也、加藤 学、神田英輝、有馬公伸、杉村芳樹
2. 発表標題 前立腺癌進展におけるリガンド非依存的なアンドロゲン受容体活性化分子機構
3. 学会等名 第105回 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	加藤 学 (Kato Manabu) (60626117)	三重大学・医学系研究科・助教 (14101)	
研究 分担者	石井 健一朗 (Ishii Kenichiro) (90397513)	三重大学・医学系研究科・助教 (14101)	