

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591752

研究課題名（和文） 肉腫肺転移に対する、デコリンを用いた画期的な治療戦略の確立

研究課題名（英文） Novel therapy for metastatic sarcoma to the lung using extracellular matrix protein: decorin.

研究代表者

松峯 昭彦 (MATSUMINE AKIHIKO)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00335118

研究成果の概要（和文）：我々は、細胞外基質タンパクであるデコリンが、骨肉腫細胞の肺転移を協力的に抑制し、乳癌の骨転移も抑制することを発見した。さらに、デコリンの抗腫瘍効果発現最小領域を検討したところ、コアタンパクの Leucine-rich repeat 内の TGF- $\beta$ 結合部位である事を明らかにした。デコリンは生体内に細胞外基質タンパクとして大量に存在する“ありふれたタンパク”であるが、安全な抗腫瘍薬となる可能性があることがわかった。

研究成果の概要（英文）：We discovered that decorin suppress lung metastasis of osteosarcoma and bone metastasis of breast cancer. Furthermore, we showed that minimum active region for anti-tumor effect may be the TGF- $\beta$  binding site which exists in the core protein of decorin. Decorin is a natural product and has no immunogenicity. Therefore, these results suggest that decorin represents the new therapeutic modality to prevent pulmonary metastasis in osteosarcoma.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2008 年度 | 2,400,000 | 720,000   | 3,120,000 |
| 2009 年度 | 700,000   | 210,000   | 910,000   |
| 2010 年度 | 500,000   | 150,000   | 650,000   |
| 年度      |           |           |           |
| 年度      |           |           |           |
| 総計      | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

研究分野：骨軟部腫瘍の基礎と臨床

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：デコリン、細胞外基質タンパク、悪性骨軟部腫瘍、肉腫、遠隔転移、肺転移、

## 1. 研究開始当初の背景

近年骨軟部悪性腫瘍の治療成績は、多剤併用による抗腫瘍薬治療の進歩、画像診断技術の進歩、手術手技の改良など集学的治療法の進歩により大きく改善してきた。しかしながら、①ユーイング肉腫や骨肉腫などの骨悪性腫瘍の中には化学療法抵抗性のものが存在し、それらの症例は救命する事が困難であり、②高悪性度軟部肉腫（平滑筋肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫など）の累積 5 年生存率は依然 60%程度で（Lancet 350(9092):1647-54, 1997）、化学療法を行っ

たとしても 約半数の症例は肺転移をはじめとする遠隔転移をきたし予後不良の経過をとる。従って、肉腫患者の予後を改善するためには、肉腫の最大の予後決定因子である肺転移成立のメカニズムを明らかにし、肺転移を抑制することが不可欠である。

我々は肺転移に関与する遺伝子をスクリーニングする目的で、マウス Dunn 骨肉腫細胞株（以下 Dunn）とその高肺転移細胞亜株である LM8 骨肉腫細胞株（以下 LM8）との間で differential display 法を用いて遺伝子発現解析を行った結果、LM8 で発現量が 1/3

以下に減少している遺伝子としてデコリンを同定した (Morikawa J, et al, Biochem Biophys Res Commun., 2001)。デコリンは、SLRPs (small leucine-rich proteoglycan family) に属し 359 アミノ酸からなる分子量約 40kDa の糖タンパクである。デコリンのコアタンパクには、Fibronectin、Thrombospondin、TGF- $\beta$ 、Collagen が、グルコサミノグリカン鎖 (以下 GAG 鎖) には Thrombospondin が結合することが報告されている。近年 Decorin の生物学的活性についての報告がいくつかなされており、腫瘍の増殖に関しては、負の制御を行っているとの報告がなされている。

## 2. 研究の目的

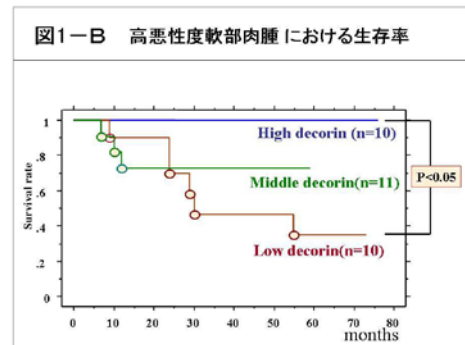
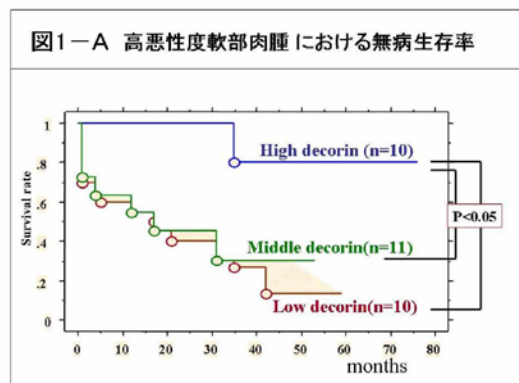
悪性骨軟部腫瘍におけるデコリン発現の生物学的な意義を解明するとともに、デコリンを用いた骨軟部腫瘍の肺転移を含む遠隔転移予防・治療の可能性を検討し、デコリンを使用した骨軟部腫瘍遠隔転移制御の治療体系を構築することである。

## 3. 研究の方法

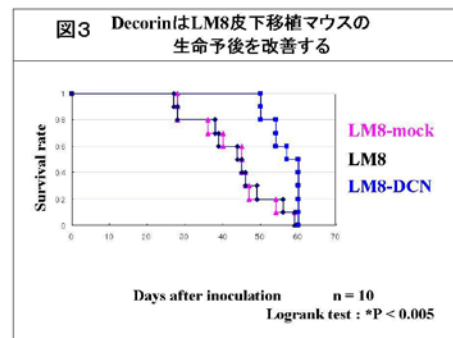
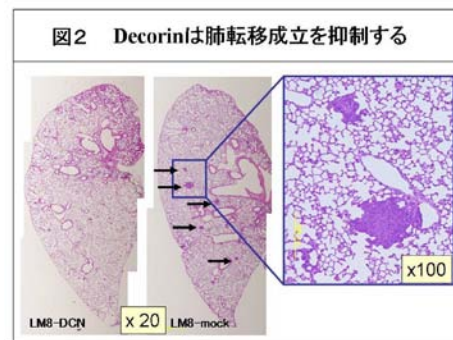
1) 骨軟部腫瘍におけるデコリンの発現の特徴を明らかにするとともに、デコリン発現と肉腫患者における予後との関連を検討する 2) デコリンの肉腫細胞株への生物学的効果を *in vitro*, *in vivo* で検討する 3) どのような肉腫に対して Decorin は抗腫瘍効果を発揮するのかをさらに調べる 4) より少ない副作用で十分な治療効果が得ために、デコリンタンパクの肉腫細胞に対する抗腫瘍効果発現領域 (DCN-min) を同定すること 5) DCN-min の抗腫瘍効果発現最小領域を投与後の有害事象をマウスの系で明らかにする。

## 4. 研究成果

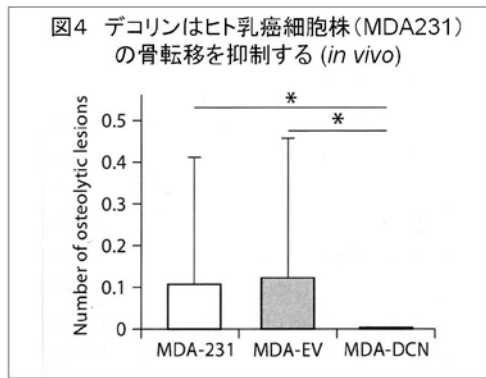
1) 軟部肉腫においてデコリンは腫辺縁部近くの間質内の myofibroblast で発現しており、Decorin 発現量と無病生存率、生存率とは負の相関にあることが明らかとなっ



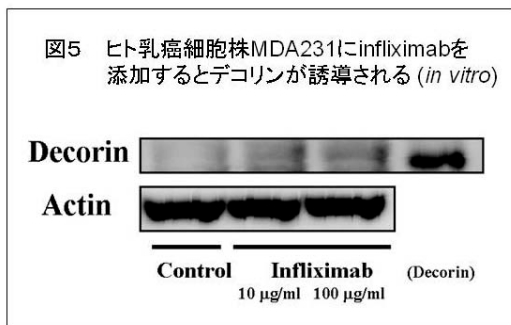
2) マウス骨肉腫高肺転移株 LM8 細胞株ではその親株の Dunn 細胞株と比較して デコリン遺伝子の発現量が低下していることを確認した。そして、LM8 にデコリン遺伝子を導入すると、*in vitro* では遊走能と浸潤能が低下し、*in vivo* では、優位に肺転移数が減少し (図 2) 生存率も改善すること (図 3) を確認した (Shintani K et al. Oncol Rep. 19:1533-9, 2008)。



3) デコリンによる肉腫転移に対する効果が、肉腫細胞株全般に普遍的な現象であるのかどうかを、ヒト骨肉腫細胞株 (HOS, SaOS2, MG63)、悪性神経鞘腫 (HS-PSS)、横紋筋肉腫 (HIRS-BM)、滑膜肉腫 (HS-SY-II) を用いて検証したところ、デコリンはこれら細胞株に対しても、遊走能と浸潤能に関して負の制御をすることが明らかとなった (現在投稿中) また、肉腫細胞ばかりでなく、乳癌細胞株 (MDA231 細胞株) の骨転移を強力に抑制することを明らかにし報告した (図 4) (Araki et al. Oncology 77: 92-9, 2009)。



さらに、乳癌細胞株 (MDA231 細胞株) の骨転移は TNF 阻害剤であるインフリキシマブで強力に抑制されることを示し、その際には、局所でのデコリンの発現が亢進していることを見だし報告した (図5) (Hamaguchi T, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011, in press)



4) 抗腫瘍効果発現領域 (DCN-min) の同定  
ヌードマウスへの肉腫細胞の移植と同時にデコリンタンパクを腹腔内投与すると、腫瘍の形成が強力に抑制されることも見いだした。さらに、デコリンの抗腫瘍効果発現最小領域 (DCN-min タンパク) を検討したところ、コアプロテインの Leucine-rich repeat 内の TGF-β結合部位である事が判明した (現在投稿中)。

次に、デコリンの投与方法に関して検討を行った。宿主より採取し培養した線維芽細胞に Decorin 遺伝子または DCN-min を組み込んだベクターを遺伝子導入する Ex vivo gene therapy やエレクトロポレーション法を用いて Decorin 遺伝子または DCN-min を組み込んだベクターをマウス背部に生着している腫瘍内に直接遺伝子導入する Naked DNA 法を行ったが、これらの方法では、残念ながら十分な抗腫瘍効果を得ることは出来なかった。しかし、現在、Decorin タンパク断片 (DCN-min タンパク) が、in vitro, in vivo で抗腫瘍効果、転移抑制能において有効であることが判明しつつある。

デコリンは生体内に細胞外基質タンパクとして大量に存在する“ありふれたタンパク”であるが、生体内では腫瘍の進展に抑制

的に作用していることが明らかとなった。これらのことから、デコリンおよび DCN-min タンパクは、安全な抗腫瘍薬となる可能性があることがわかった。

## 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 36 件)

- 1) Hamaguchi T, Wakabayashi H, Matsumine A, Sudo A, Uchida A. TNF inhibitor suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line. Biochem Biophys Res Commun. 2011, in press 査読有
- 2) Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Niimi R, Uchida A, Sudo A. Retrospective analysis of metastatic sarcoma patients. Oncology Letters, 2011 in press 査読有
- 3) Nakamura T, Matsumine A, Nishimura K, Yokoyama H, Murata T, Uchida A, Sudo A. Extraskeletal subcutaneous osateosarcoma of the upper arm: A case report. Oncology Letters. 2: 75-77, 2011. 査読有
- 4) Nakamura T, Matsumine A, Nishiyama M, Miura Y, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. Recurrent ankle equinus deformity due to intramuscular hemangioma of the gastrocnemius. Foot Ankle Int. 2011, in press 査読有
- 5) Matsumine A, Takegami K, Asanuma K, Matsubara T, Nakamura T, Uchida A, Sudo A. A novel hyperthermia treatment for bone metastases using magnetic materials. Int J Clin Oncol. 2011, in press 査読有
- 6) Nishimura A, Akeda K, Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Masuda K, Gemba T, Uchida A, Sudo A. Transfection of NF-κB decoy oligodeoxynucleotide suppresses pulmonary metastasis by murine osteosarcoma. Cancer Gene Ther. 18:250-9, 2011. 査読有
- 7) Matsumine A, Ueda T, Sugita T, Yazawa Y, Isu K, Kawai A, Abe S, Yakushiji T, Hiraga H, Sudo A, Uchida A. Clinical outcomes of the KYOCERA Physio Hinge Total Knee System Type III after the resection of a bone and soft tissue tumor of the distal part of the femur. J Surg Oncol, 2011 in press. 査読有
- 8) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Murata H, Nakamura T, Uchida A, Sudo A. Clinical outcomes of minimally invasive surgery using acridine orange for musculoskeletal sarcomas around

- the forearm, compared with conventional limb salvage surgery after wide resection. *J Surg Oncol.* 102:271-5, 2010. 査読有
- 9) Nakazora S, Matsumine A, Iino T, Hasegawa M, Kinoshita A, Uemura K, Niimi R, Uchida A, Sudo A. The cleavage of N-cadherin is essential for chondrocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 400:493-9, 2010 査読有
  - 10) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Murata H, Marunaka Y, Hosogi S, Uchida A, Sudo A. Photodynamic therapy with acridine orange in musculoskeletal sarcomas. *J Bone Joint Surg Br.* 92:760-2, 2010 査読有
  - 11) Minobe K, Ono R, Matsumine A, Shibata-Minoshima F, Izawa K, Oki T, Kitaura J, Iino T, Takita J, Iwamoto S, Hori H, Komada Y, Uchida A, Hayashi Y, Kitamura T, Nosaka T. Expression of ADAMTS4 in Ewing's sarcoma. *Int J Oncol* 37: 569-81. 2010 査読有
  - 12) Tajima T, Morii T, Kikuchi F, Matsumine A, Murata H, Nobuto H, Mochizuki K. Significance of LRP and PPAR-gamma Expression in Lipomatous Soft Tissue Tumors. *Open Orthop J.* 4:48-55, 2010 査読有
  - 13) Niimi R, Matsumine A, Iino T, Murata T, Shintani K, Nakazora S, Nakamura T, Uehara Y, Kusuzaki K, Akiyama T, Uchida A. The expression of hDlg as a biomarker of the outcome in malignant fibrous histiocytomas. *Oncol Rep.* 23:631-8, 2010 査読有
  - 14) Wakabayashi T, Matsumine A, Nakazora S, Hasegawa M, Iino T, Ota H, Sonoda H, Sudo A, Uchida A. Fibulin-3 negatively regulates chondrocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 391:1116-21, 2010 査読有
  - 15) Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Shintani K, Nakamura T, Kotera H, Murata T, Uchida A. Epithelioid hemangioendothelioma after radiotherapy for congenital hemangioma: a case report. *Med Oncol.* 27:130-3, 2010. 査読有
  - 16) Toyoda H, Ido M, Nakanishi K, Nakano T, Kamiya H, Matsumine A, Uchida A, Mizutani H, de Beaucoudrey L, Vogt G, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Komada Y. Multiple cutaneous squamous cell carcinomas in a patient with interferon gamma receptor 2 (IFN gamma R2) deficiency. *J Med Genet.* 47:631-4, 2010. 査読有
  - 17) Satonaka H, Hamaguchi T, Wakabayashi T, Urawa M, Inada H, Takegami K, Matsumine A, Uchida A. Diffuse skeletal muscle metastasis from gastric cancer similar to inflammatory disease: a report of two patients. *Current Orthopaedic Practice* 21: 310-314, 2010 査読有
  - 18) Akeda K, Nishimura A, Satonaka H, Shintani K, Kusuzaki K, Matsumine A, Kasai Y, Masuda K, Uchida A. Three-dimensional alginate spheroid culture system of murine osteosarcoma. *Oncol Rep.* 22:997-1003, 2009. 査読有
  - 19) Araki K, Wakabayashi H, Shintani K, Morikawa J, Matsumine A, Kusuzaki K, Sudo A, Uchida A. Decorin suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line. *Oncology.* 77:92-9, 2009. 査読有
  - 20) Naito Y, Akeda K, Kasai Y, Matsumine A, Tabata T, Nagao K, Uchida A. Lumbar metastasis of choriocarcinoma. *Spine (Phila Pa 1976)* 34:E538-43, 2009. 査読有
  - 21) Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, Nakazora S, Niimi R, Matsubara T, Uchida K, Murata T, Kudawara I, Ueda T, Naka N, Araki N, Maeda M, Uchida A. Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI. *J Cancer Res Clin Oncol.* 135:891-900, 2009. 査読有
  - 22) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Murata H, Satonaka H, Shintani K, Nakamura T, Hosoi H, Iehara T, Sugimoto T, Uchida A. A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. *Oncol Rep.* 21:89-94, 2009. 査読有
  - 23) Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, Matsubara T, Takaki H, Nakatsuka A, Takeda K, Abo D, Shimizu T, Uchida A. Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas [corrected]. *Cancer.* 115:3774-81. 2009. 査読有
  - 24) Nakamura T, Matsumine A, Niimi R, Matsubara T, Kusuzaki K, Maeda M, Tagami T, Uchida A. Management of small pulmonary nodules in patients with sarcoma. *Clin Exp Metastasis.* 26:713-8, 2009. 査読有
  - 25) Nakamura T, Matsumine A, Kato H,

- Kusuzaki K, Nishimura K, Murata T, Shiraishi T, Oda Y, Tsuneyoshi M, Uchida A. Malignant melanoma with a rhabdoid phenotype exhibiting numerous solid tumor masses: a case report. *Oncol Rep.* 21:887-91, 2009. 査読有
- 26) Okuyama N, Matsumine A, Kosugi R, Wakabayashi H, Uchida A. Matrix metalloproteinase-1 is a crucial bone metastasis factor in a human breast cancer-derived highly invasive cell line. *Oncol Rep.* 20:1497-504, 2008. 査読有
- 27) Hori K, Sudo A, Wakabayashi H, Matsumine A, Kusuzaki K, Uchida A. Asymptomatic disseminated carcinomatosis of bone marrow presenting as hyperphosphatasia: report of a case. *Acta Gastroenterol Belg.* 71:271-4, 2008. 査読有
- 28) Shintani K, Matsumine A, Kusuzaki K, Morikawa J, Matsubara T, Wakabayashi T, Araki K, Satonaka H, Wakabayashi H, Iino T, Uchida A. Decorin suppresses lung metastases of murine osteosarcoma. *Oncol Rep.* 19:1533-9, 2008. 査読有
- 29) Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Kuratsu S, Araki N, Aoki Y, Ueda T, Kudawara I, Myoui A, Ieguchi M, Hashimoto N, Yoshikawa H, Uchida A. Usefulness of limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcomas of the distal lower leg. *J Cancer Res Clin Oncol.* 134:1087-95, 2008. 査読有
- 30) Takenaka S, Ueda T, Naka N, Araki N, Hashimoto N, Myoui A, Ozaki T, Nakayama T, Toguchida J, Tanaka K, Iwamoto Y, Matsumine A, Uchida A, Ieguchi M, Kaya M, Wada T, Baba I, Kudawara I, Aoki Y, Yoshikawa H. Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective analysis in Japan. *Oncol Rep.* 19:467-76, 2008. 査読有
- 31) Asanuma K, Kasai Y, Takegami K, Ito H, Yoshikawa T, Uchida A. Spinal neurocutaneous melanosis without cutaneous nevi. *Spine (Phila Pa 1976).* 33:E798-801, 2008. 査読有
- 32) Yamada M, Akeda K, Asanuma K, Thonar EJ, An HS, Uchida A, Masuda K. Effect of osteogenic protein-1 on the matrix metabolism of bovine tendon cells. *J Orthop Res.* 26:42-8, 2008. 査読有
- 33) Matsubara T, Kusuzaki K, Matsumine A, Satonaka H, Shintani K, Nakamura T, Uchida A. Methylene blue in place of acridine orange as a photosensitizer in photodynamic therapy of osteosarcoma. *In Vivo.* 22:297-303, 2008. 査読有
- 34) Nakamura T, Kusuzaki K, Matsubara T, Satonaka H, Shintani K, Wakabayashi T, Matsumine A, Uchida A. Histiocytic osteolysis secondary to hyperbilirubinaemia: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 16:263-6, 2008. 査読有
- 35) Nakamura T, Kusuzaki K, Matsubara T, Matsumine A, Murata H, Uchida A. A new limb salvage surgery in cases of high-grade soft tissue sarcoma using photodynamic surgery, followed by photo- and radiodynamic therapy with acridine orange. *J Surg Oncol.* 97:523-8, 2008. 査読有
- 36) Nakamura T, Kusuzaki K, Matsubara T, Matsumine A, Uchida A. Foreign-body granulomas in the trunk and extremities may simulate malignant soft-tissue tumors: report of three cases. *Acta Radiol.* 49:80-3, 2008. 査読有
- [学会発表] (計 13 件)
- 1) Asanuma K, Matsumine A, Matsubara T, Nakamura T, Uchida A, Sudo A. Inhibition of coagulation activity by warfarin down-regulates lung metastasis. CTOS 16th Annual Meeting, Nov.11-13, 2010, Paris
- 2) Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. Lung radiofrequency ablation in patients with lung metastases from soft tissue sarcomas. CTOS 16th Annual Meeting, Nov.11-13, 2010, Paris
- 3) Matsumine A, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Atsumi S, Uchida A, Sudo T. Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials. CTOS 16th Annual Meeting, Nov.11-13, 2010, Paris
- 4) Matsumine A. Minimal invasive therapy for metastatic bone tumors. SABI meeting, Nov.11-13, 2010, Shanghai
- 5) Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K, Niimi R, Nakazora S, Matsubara T, Uchida A, Sudo A. Lung radiofrequency ablation in patients with lung metastases from musculoskeletal sarcomas. 8th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting,

- Feb. 24-27, 2010, Cebu
- 6) Niimi R, Matsumine A, Hamaguchi T, Nakamura T, Matsubara T, Uchida A, Sudo A : Usefulness of prosthetic limb salvage surgery for the bone and soft tissue tumors around the knee. 8th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting Feb. 24-27, , 2010. Cebu
  - 7) Matsumine A, Kusuzaki K, Sugita T, Yazawa Y, Isu K, Kawai A, Abe S, Yakushiji T, Ueda T, Uchida A : Clinical Outcomes with the KYOCERA Physio Hinge Total Knee System Type III after the Resection of a bone and soft tissue tumor of the Distal Part of the Femur: from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group . 8th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Feb. 24-27, 2010, Cebu.
  - 8) Hori K, Matsumine A, Hamaguchi T, Niimi R, Nakamura T, Uchida A, Sudo A : Clinical outcome of Mie Osteosarcoma Study Protocol (MOS protocol) in the treatment of osteosarcoma patient. 8th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Feb. 24-27, 2010, Cebu.
  - 9) Nakazora S, Matsumine A, Wakabayashi T, Niimi R, Nakamura T, Matsubara T, Nakoshi R, Iino T, Akeda K, Hasegawa M, Kusuzaki K, Sudo A, Uchida A : Fibulin-3 suppress the chondrogenic differentiation by preventing the cleavage of N-cadherin. 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Feb. 22-25, 2009, LasVegas.
  - 10) Niimi R, Matsumine A, Iino T, Shintani K, Nakazora S, Nakamura T, Kusuzaki K, Uchida A : Expression of SAP97 as a biomarker of outcome in malignant fibrous histiocytomas. 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Feb. 22-25, 2009, Las Vegas.
  - 11) Nakazora S, Matsumine A, Nakamura T, Niimi R, Kusuzaki K, Uchida A : Total femoral replacement after resection of malignant musculoskeletal tumors. 7th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Sept. 26-28, 2008, Beijing.
  - 12) Niimi R, Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, Nakazora S, Kuratsu S, Araki N, Aoki Y, Ueda T, Kudawara I, Myoui A, Ieguchi M, Hashimoto N, Yoshikawa H, Uchida A : Limb salvage surgery for bone and soft tissue of the distal lower leg. 7th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting,

Sept. 26-28, 2008, Beijing.

- 13) Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, Niimi R, Nakazora S, Matsubara T, Satonaka H, Uchida A : Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials. 7th. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting , Sept. 26-28, 2008, Beijing.

〔図書〕(計 4件)

- 1) 松原孝夫、松峯昭彦、須藤啓広、薬局増刊号、病気と薬パーフェクト BOOK2011、骨肉腫、南山堂、1784-1787、2011
- 2) 松峯昭彦. 腫瘍薬学—骨軟部腫瘍—南山堂 392-400 2010
- 3) 松峯昭彦, 内田淳正. 入門腫瘍内科学、骨軟部腫瘍 篠原出版新社 214-217、2009
- 4) 松峯昭彦, 内田淳正. 骨・関節術後感染対策ハンドブック、腫瘍手術後の感染症に対する治療 南江堂 134-142、2009

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/seikeigeka/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松峯 昭彦 (MATSUMINE AKIHIKO)  
三重大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：00335118

### (2) 研究分担者

内田 淳正 (UCHIDA ATSUMASA)  
三重大学・学長  
研究者番号：40176681  
楠崎 克之 (KUSUZAKI KATSUYUKI)  
京都府立研究開発センター・特認教授  
研究者番号：30177993  
若林 弘樹 (WAKABAYASHI HIROKI)  
三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50362687  
熊本 忠史 (KUMAMOTO TADASHI)  
三重大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：50362348  
明田 浩司 (AKEDA KOJI)  
三重大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：20422826