

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006～2010

課題番号：18109008

研究課題名（和文） 過栄養状態における肝臓機能の破綻と生活習慣病の研究

研究課題名（英文） Disturbance of hepatic function and overnutrition-related diseases

研究代表者

金子 周一（KANEKO SHUICHI）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60185923

研究成果の概要（和文）：肝臓は、糖・タンパク・脂質の代謝や薬物および異物の解毒を専門とする巨大な臓器である。大量の物質を血液から取り込んで代謝し、全身の臓器に代謝物を供給する。21世紀の最大の課題である動脈硬化、糖尿病、癌、炎症といった栄養状態が関与する症候群に、肝臓の機能破綻が大きく関与している可能性を示した。本研究は、過栄養状態における肝臓の変化を明らかにすることによって新たな肝臓病の疾病概念を確立するとともに、肝臓機能の破綻によって生じる肝代謝異常の診断および治療法開発の基盤となるべき研究を行った。

研究成果の概要（英文）：Liver uptakes varieties of nutrients, metabolizes glucose, proteins, lipids, and drugs and systemically delivers the metabolites through blood streams. We have demonstrated that nutrition related diseases such as atherosclerosis, diabetes, cancer, and inflammation are partially caused by the dysfunction of liver which uptakes excess nutrients. We established the concept of the liver related diseases, and showed the fundamental findings for the development of the diagnosis and therapy for the diseased liver.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	31,500,000	9,450,000	40,950,000
2007年度	15,300,000	4,590,000	19,890,000
2008年度	11,900,000	3,570,000	15,470,000
2009年度	10,200,000	3,060,000	13,260,000
2010年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
総計	77,400,000	23,220,000	100,620,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：ゲノム、発現制御、肝臓、栄養、生活習慣病、糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

飽食の時代になって肝臓は過剰に摂取される栄養にさらされている。肝臓は旺盛な代謝能力を有しているが、能力を超える栄養を処理できず、栄養は全身に運ばれている。

研究を開始する時点で、我々は肝臓における遺伝子の包括的な解析を行い、糖尿病患者の肝臓では糖代謝だけでなく、脂質代謝、タ

ンパク代謝が大きく変動することを見いだした。また糖尿病に肥満が加わることによって肝臓の脂質代謝はさらに増大することを明らかにした。こうした代謝の変化だけでなく、糖尿病患者の肝臓において全身の動脈硬化をひきおこす生理活性物質の遺伝子発現が亢進していることを明らかにした。即ち、我々は過剰に摂取された栄養によって肝臓

内の環境が大きく変化し、肝臓は動脈硬化、糖尿病、脂質異常症、炎症などの疾患と密接に関係している可能性があることを示した。こうした背景から、肝臓は内臓脂肪と同等あるいは、それ以上に、栄養が関連する症候群の発症に大きく関与していると考えた。

## 2. 研究の目的

過栄養状態における肝臓の変化を明らかにすることによって新たな肝臓病の疾病概念を確立するとともに、肝臓機能の破綻によって生じる肝代謝異常の診断および治療法開発の基盤となるべき研究を行う。

## 3. 研究の方法

- (1) 関係する指針を遵守し、糖尿病・脂質異常症・肥満を有する症例における臨床情報と肝組織、血液の採取と解析を進めた。
- (2) 糖尿病、脂肪肝などの遺伝子改変マウスを用いた解析を行った。
- (3) 食事、薬物などによって介入を行い、研究をすすめた。
- (4) 包括的な発現遺伝子解析：肝臓を中心とする組織、血液から核酸を抽出し、SAGE法、DNAチップ解析、PCR、シーケンス法を使用し発現遺伝子を明らかにした。
- (5) 包括的なタンパク発現解析：2D-DIGEを行い、すでにPMF法にて同定しているタンパクの発現情報を整備した。

## 4. 研究成果

### (1) 大規模で系統的な肝臓情報：

- ・関係する指針を遵守し、糖尿病・脂質異常症・肥満を有する症例における臨床情報と肝組織、血液の採取と解析を進めた。
- ・SAGE, DNAチップを用いた肝臓における包括的発現遺伝子解析は当初に予定した解析を終了した。
- ・2D-DIGEを用いた肝臓のプロテオーム解析を予定通り終了した。
- ・DNAチップを用いた血液における発現遺伝子情報の収集と解析を進めた。
- ・当初予定した病理解析を終了し、さらに肝組織を収集した。

### (2) 破綻した肝臓機能の分析

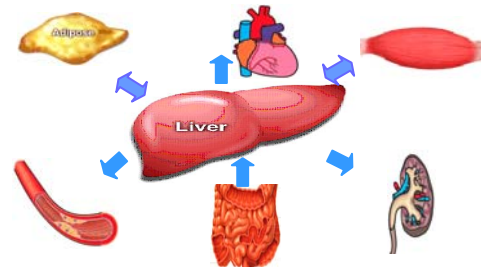
- ・発現遺伝子情報から糖尿病を有する肝臓、および肥満が加わった肝臓の破綻状態を明らかにした。
- ・発現遺伝子情報および病理像から脂肪肝、脂肪性肝炎における代謝の破綻状態を明らかにした。
- ・動物モデルを用いて破綻をきたす機序を解析した。

### (3) 肝臓機能の破綻と生活習慣病との関連解析

- ・肝臓における病理、生化学検査、発現遺伝子変化と糖尿病およびインスリン抵抗性との関連を明らかにした。
- ・インスリン抵抗性を改善することによって生じる肝臓の変化を明らかにした。
- ・肝臓から産生される物質と糖尿病およびインスリン抵抗性との関連を明らかにした。この新規の物質をヘパトカインと銘々した。
- ・心筋梗塞時に肝臓から産生され、血液中に放出される物質を明らかにした。
- ・過栄養状態の肝臓がインスリン抵抗性を引き起こす機序を明らかにした。

### (4) 診断の基盤研究

- ・再現性が高く、簡便に血液中の核酸を抽出し、測定する方法を確立した。
- ・健常者の発現遺伝子プロファイルを明らかにした。
- ・関係する指針を遵守し、糖尿病、慢性腎臓病、心筋梗塞、がん患者の肝臓情報、血液を収集した。



## 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 52 件) ※全て査読有

1. H Misu, T Takamura, H Takayama, H Hayashi, N Matsuzawa-Nagata, S Kurita, K Ishikura, H Ando, Y Takeshita, T Ota, M Sakurai, T Yamashita, E Mizukoshi, T Yamashita, M Honda, K Miyamoto, T Kubota, N Kubota, T Kadowaki, HJ Kim, IK Lee, Y Minokoshi, Y Saito, K Takahashi, Y Yamada, N Takakura, S Kaneko. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12(5):483-95, 2010
2. M Honda, M Nakamura, M Tatenno, A Sakai, T Shimakami, T Shirasaki, T Yamashita, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, S Kaneko. Differential interferon signaling in liver lobule and portal area cells under treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 53(5):817-26, 2010

3. M Honda, Y Sakai, T Yamashita, T Yamashita, A Sakai, E Mizukoshi, Y Nakamoto, I Tatsumi, Y Miyazaki, H Tanno, S Kaneko; Hokuriku Liver Study Group. Differential gene expression profiling in blood from patients with digestive system cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 400(1):7-15, 2010
4. A Kitao, Y Zen, O Matsui, T Gabata, S Kobayashi, W Koda, K Kozaka, N Yoneda, T Yamashita, S Kaneko, Y Nakanuma. Hepatocellular Carcinoma: Signal Intensity at Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging--Correlation with Molecular Transporters and Histopathologic Features. *Radiology* 256(3):817-26, 2010
5. S Kaneko (他 7 名, 8 番目). Antitumor Effect after Radiofrequency Ablation of Murine Hepatoma Is Augmented by an Active Variant of CC Chemokine Ligand 3/Macrophage Inflammatory Protein-1 $\alpha$ . *Cancer Res* 70(16):6556-65, 2010
6. M Honda, A Sakai, T Yamashita, Y Nakamoto, E Mizukoshi, Y Sakai, T Yamashita, M Nakamura, T Shirasaki, K Horimoto, Y Tanaka, K Tokunaga, M Mizokami, S Kaneko; Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in IL28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 139(2):499-509, 2010
7. T Yamashita, M Honda, K Nio, Y Nakamoto, T Yamashita, H Takamura, T Tani, Y Zen, S Kaneko. Oncostatin m renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. *Cancer Res* 70(11):4687-97, 2010
8. S Kaneko (他 7 名, 8 番目). Enhancement of tumor-specific T cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 126(9):2164-74, 2010
9. Y Hodo, SI Hashimoto, M Honda, T Yamashita, Y Suzuki, S Sugano, S Kaneko, K Matsushima. Comprehensive gene expression analysis of 5'-end of mRNA identified novel intronic transcripts associated with hepatocellular carcinoma. *Genomics* 95(4):217-23, 2010
10. T Komura, Y Sakai, M Honda, T Takamura, K Matsushima, S Kaneko. CD14+monocytes are vulnerable and functionally impaired under ER stress in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 59(3):634-43, 2010
11. H Ootsuji, M Honda, S Kaneko, S Usui, M Okajima, H Okada, Y Sakai, T Takamura, K Horimoto, M Takamura. Altered hepatic gene expression profiles associated with myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Genet* 3(1):68-77, 2010
12. E Hamaguchi, T Takamura, M Sakurai, E Mizukoshi, Y Zen, Y Takeshita, S Kurita, K Arai, T Yamashita, M Sasaki, Y Nakanuma, S Kaneko. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: Tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care* 33(2):284-286, 2010
13. M Sakurai, K Miura, T Takamura, M Ishizaki, Y Morikawa, K Nakamura, K Yoshita, T Kido, Y Naruse, S Kaneko, H Nakagawa. J-shaped relationship between waist circumference and subsequent risk for Type 2 diabetes: an 8-year follow-up of relatively lean Japanese individuals. *Diabet Med* 26(8):753-759, 2009
14. S Nakamura, T Takamura, N Matsuzawa-Nagata, H Takayama, H Misu, H Noda, S Nabemoto, S Kurita, T Ota, H Ando, K Miyamoto, S Kaneko. Palmitate Induces Insulin Resistance in H4IIEC3 Hepatocytes through Reactive Oxygen Species Produced by Mitochondria. *J Biol Chem* 284(22):14809-14818, 2009
15. H Ando, T Takamura, N Matsuzawa-Nagata, KR Shima, S Nakamura, M Kumazaki, S Kurita, H Misu, N Togawa, T Fukushima, A Fujimura, S Kaneko. The hepatic circadian clock is preserved in a lipid-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 380(3):684-688, 2009
16. M Sakurai, T Takamura, K Miura, S Kaneko, H Nakagawa. Middle-aged Japanese women are resistant to obesity-related metabolic abnormalities. *Metabolism* 58(4):456-459, 2009
17. S Ura, M Honda, T Yamashita, T Ueda, H Takatori, R Nishino, H Sunakozaka,

- Y Sakai, K Horimoto, and S Kaneko. Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49(4):1098-1112, 2009
18. T Yamashita, J Ji, A Budhu, M Forgues, W Yang, HY Wang, H Jia, Q Ye, LX Qin, E Wauthier, LM Reid, H Minato, M Honda, S Kaneko, ZY Tang, XW Wang. EpCAM-Positive Hepatocellular Carcinoma Cells Are Tumor-Initiating Cells With Stem/Progenitor Cell Features. *Gastroenterology* 136(3):1012-1024, 2009
  19. H Ando, T Takamura, N Matsuzawa-Nagata, KR Shima, T Eto, H Misu, M Shiramoto, T Tsuru, S Irie, A Fujimura, and S Kaneko. Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 52(2):329-335, 2009
  20. T Yamashita, M Honda, H Takatori, R Nishino, H Minato, H Takamura, T Ohta, and S Kaneko. Activation of lipogenic pathway correlates with cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 50(1):100-110, 2009
  21. Y Sakai, M Honda, H Fujinaga, I Tatsumi, E Mizukoshi, Y Nakamoto, and S Kaneko. Common transcriptional signature of tumor-infiltrating mononuclear inflammatory cells and peripheral blood mononuclear cells in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Res* 68(24):10267-10279, 2008
  22. T Takamura, H Misu, N Matsuzawa-Nagata, M Sakurai, T Ota, A Shimizu, S Kurita, Y Takeshita, H Ando, M Honda, S Kaneko. Obesity upregulates genes involved in oxidative phosphorylation in livers of diabetic patients. *Obesity (Silver Spring)* 16(12):2601-2609, 2008
  23. H Minagawa, T Yamashita, M Honda, Y Tabuse, K Kamiyo, A Tsugita, and S Kaneko. Comparative analysis of proteome and transcriptome in human hepatocellular carcinoma using 2D-DIGE and SAGE. *Protein J* 27(7-8):409-419, 2008
  24. T Takamura, H Misu, T Yamashita, and S Kaneko. SAGE application in the study of diabetes. *Curr Pharm Biotechnol* 9(5):392-399, 2008
  25. T Tsuchiyama, Y Nakamoto, Y Sakai, N Mukaida, and S Kaneko. Optimal amount of monocyte chemoattractant protein-1 enhances antitumor effects of suicide gene therapy against hepatocellular carcinoma by M1 macrophage activation. *Cancer Sci* 99(10):2075-2082, 2008
  26. N Matsuzawa-Nagata, T Takamura, H Ando, S Nakamura, S Kurita, H Misu, T Ota, M Yokoyama, M Honda, K Miyamoto, and S Kaneko. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism* 57(8):1071-1077, 2008
  27. M Uno, S Kurita, H Misu, H Ando, T Ota, N Matsuzawa-Nagata, Y Kita, S Nabemoto, H Akahori, Y Zen, Y Nakanuma, S Kaneko, and T Takamura. Tranilast, an antifibrogenic agent, ameliorates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 48(1):109-118, 2008
  28. S Kurita, T Takamura, T Ota, N Matsuzawa-Nagata, Y Kita, M Uno, S Nabemoto, K Ishikura, H Misu, H Ando, Y Zen, Y Nakanuma, and S Kaneko. Olmesartan ameliorates a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis through its pleiotropic effects. *Eur J Pharmacol* 588(2-3):316-324, 2008
  29. R Teramoto, H Minagawa, M Honda, K Miyazaki, Y Tabuse, K Kamiyo, T Ueda, S Kaneko. Protein expression profile characteristic to hepatocellular carcinoma revealed by 2D-DIGE with supervised learning. *Biochim Biophys Acta* 1784(5):764-772, 2008
  30. M Sakurai, T Takamura, K Miura, S Kaneko, and H Nakagawa. BMI may be better than waist circumference for defining metabolic syndrome in Japanese women. *Diabetes Care* 31(3):e12, 2008
  31. H Minagawa, M Honda, K Miyazaki, Y Tabuse, R Teramoto, T Yamashita, R Nishino, H Takatori, T Ueda, K Kamiyo, and S Kaneko. Comparative proteomic and transcriptomic profiling of the human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 366(1):186-192, 2008
  32. Y Takeshita, T Takamura, H Ando, E Hamaguchi, A Takazakura, N Matsuzawa-Nagata, and S Kaneko. Cross talk of tumor necrosis factor- $\alpha$  and the renin-angiotensin system in tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced

- plasminogen activator inhibitor-1 production from hepatocytes. *Eur J Pharmacol* 579(1-3):426-432, 2008
33. Y Kita, E Mizukoshi, T Takamura, M Sakurai, Y Takata, K Arai, T Yamashita, Y Nakamoto, and S Kaneko. Impact of diabetes mellitus on prognosis of patients infected with hepatitis C virus. *Metabolism* 56(12):1682-1288, 2007
  34. A Shimizu, T Takamura, N Matsuzawa, S Nakamura, S Nabemoto, Y Takeshita, H Misu, S Kurita, M Sakurai, M Yokoyama, Y Zen, M Sasaki, Y Nakanuma, and S Kaneko. Regulation of adiponectin receptor expression in human liver and a hepatocyte cell line. *Metabolism* 56(11):1478-1485, 2007
  35. N Matsuzawa, T Takamura, S Kurita, H Misu, T Ota, H Ando, M Yokoyama, M Honda, Y Zen, Y Nakanuma, K Miyamoto, and S Kaneko. Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. *Hepatology* 46(5):1392-1403, 2007
  36. T Takamura, M Honda, Y Sakai, H Ando, A Shimizu, T Ota, M Sakurai, H Misu, S Kurita, N Matsuzawa-Nagata, M Uchikata, S Nakamura, R Matoba, M Tanino, K Matsubara, and S Kaneko. Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells reflect the pathophysiology of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 361(2):379-384, 2007
  37. N Tsuchiyama, T Takamura, H Ando, M Sakurai, A Shimizu, K Kato, S Kurita, and S Kaneko. Possible role of alpha-cell insulin resistance in exaggerated glucagon responses to arginine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30(10):2583-2587, 2007
  38. M Sakurai, T Takamura, T Ota, H Ando, H Akahori, K Kaji, M Sasaki, Y Nakanuma, K Miura, and S Kaneko. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 42(4):312-317, 2007
  39. T Takamura, A Shimizu, H Ando, and S Kaneko. Selective estrogen receptor modulator raloxifene-associated aggravation of nonalcoholic steatohepatitis. *Intern Med* 46(9):579-581, 2007
  40. T Ota, T Takamura, and S Kaneko. Pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 356(10):1068, 2007
  41. N Koike, T Takamura, and S Kaneko. Induction of reactive oxygen species from isolated rat glomeruli by protein kinase C activation and TNF- $\alpha$  stimulation, and effects of a phosphodiesterase inhibitor. *Life Sci* 80(18):1721-1278, 2007
  42. T Hayakawa, T Takamura, T Abe, and S Kaneko. Association of the C825T polymorphism of the G-protein  $\beta$ 3 subunit gene with hypertension, obesity, hyperlipidemia, insulin resistance, diabetes, diabetic complications, and diabetic therapies among Japanese. *Metabolism* 56(1):44-48, 2007
  43. T Takamura, A Shimizu, H Ando, and S Kaneko. Comment on: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. (2006) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 50(1):229-330, 2007
  44. H Misu, T Takamura, N Matsuzawa, A Shimizu, T Ota, M Sakurai, H Ando, K Arai, T Yamashita, M Honda, T Yamashita, and S Kaneko. Genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately upregulated with fasting hyperglycaemia in livers of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 50(2):268-277, 2007
  45. T Ota, T Takamura, S Kurita, N Matsuzawa, Y Kita, M Uno, H Akahori, H Misu, M Sakurai, Y Zen, Y Nakanuma, and S Kaneko. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 132(1):282-293, 2007
  46. T Takamura, M Sakurai, M Nakamura, A Shimizu, T Ota, H Misu, Y Takeshita, N Tsuchiyama, S Kurita, H Ando, and S Kaneko. Factors associated with improvement of fasting plasma glucose level by mealtime dosing of a rapid-acting insulin analog in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 75(3):278-284, 2007
  47. S Kaneko (他 2 名, 3 番目). Clinical challenges and images in GI. *Yersinia*

enterocolitica mesenteric adenitis and terminal ileitis. Gastroenterology 131(5):1379, 1659, 2006

48. H Ando, T Takamura, Y Nagai, and S Kaneko. Erythrocyte sorbitol level as a predictor of the efficacy of epalrestat treatment for diabetic peripheral polyneuropathy. J Diabetes Complications 20(6):367-370, 2006
49. M Honda, T Yamashita, T Ueda, H T, R Nishino, and S Kaneko. Different signaling pathways in the livers of patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C. Hepatology 44(5):1122-1138, 2006
50. Y Takeshita, T Takamura, E Hamaguchi, A Shimizu, T Ota, M Sakurai, and S Kaneko. Tumor necrosis factor-alpha-induced production of plasminogen activator inhibitor 1 and its regulation by pioglitazone and cerivastatin in a nonmalignant human hepatocyte cell line. Metabolism 55(11):1464-1472, 2006
51. S Kaneko(他 6名, 7番目). Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. P Natl Acad Sci USA 103(38):14098-14103, 2006
52. T Kahara, T Takamura, M Sakurai, H Misu, R Usuda, T Hayakawa, Y Nishimura, Y Bando, T Nagaoka, Y Nagai, and S Kaneko. Pancreatic exocrine and endocrine events occur concomitantly but independently during the course of fulminant type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 71(3):241-246, 2006

[産業財産権]

○出願状況(計 3件)

名称: 脂肪組織由来間質細胞群を含む肝炎治療剤

発明者: 東元真実、金子周一、酒井佳夫

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2010-203796

出願年月日: 2010年9月11日

国内外の別: 国内

名称: 遺伝子発現プロファイルによる消化器癌、胃癌、大腸癌及び膵臓癌の検出

発明者: 金子周一、本多政夫、酒井佳夫、山下太郎

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2009-193702

出願年月日: 2009年8月24日

国内外の別: 国内

名称: 生理的状态分析方法、生理的状态分析システム、及びコンピュータシステムに生理的状态を分析するための処理を実行させるコンピュータプログラム

発明者: 松原謙一、下田正文、的場 亮、谷野元彦、中村誠二、岡山利次、田村卓郎、金子周一、篁 俊成、河合昂三

権利者: (株) DNA チップ研究所、ビッツ (株)

種類: 特許

番号: 特願 2008-311346

出願年月日: 2008年12月5日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://m-kanazawa.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金子 周一 (KANEKO SHUICHI)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号: 60185923

(2) 研究分担者

中沼 安二 (NAKANUMA YASUNI)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号: 10115256

(3) 連携研究者

本多 政夫 (HONDA MASAO)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号: 00272980

(H18→H19: 研究分担者)

篁 俊成 (TAKAMURA TOSHINARI)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号: 00324111

(H18→H19: 研究分担者)