

腫瘍・血液内科

教授：相羽 恵介 臨床腫瘍学，癌の化学療法
 教授：小林 直 臨床腫瘍学，癌の化学療法
 教授：溝呂木ふみ 血液腫瘍学
 准教授：薄井 紀子 血液腫瘍学，癌の化学療法
 准教授：井上 大輔 臨床腫瘍学，緩和医療学
 講師：片山 俊夫 血液内科学
 講師：柵山 年和 臨床腫瘍学，医学教育学
 講師：島田 貴 血液内科学
 講師：増岡 秀一 血液内科学
 講師：土橋 史明 血液腫瘍学，癌の化学療法
 講師：西脇 嘉一 臨床腫瘍学，造血幹細胞移植学
 講師：矢野 真吾 血液内科学，造血幹細胞移植学

教育・研究概要

I. 臨床研究

A. 血液疾患

積極的に臨床試験に参加することを努めてきた。当教室では、造血器悪性疾患においては、日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG)，日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) の参加施設であり、それぞれの臨床試験に参加した。また、高齢者急性骨髄性白血病，骨髄異形性症候群，再発・難治性 B 細胞リンパ腫，多発性骨髄腫に対しては当科のオリジナル臨床試験で診療した。

2007 年度に当科を受診した初診未治療造血器悪性疾患は、急性骨髄性白血病：AML 16 例，急性前骨髄性白血病：APL 2 例，急性リンパ性白血病：ALL 7 例 (Ph+ 3 例)，骨髄異形性症候群：MDS 10 例，慢性骨髄性白血病：CML 5 例，非ホジキンリンパ腫：NHL 65 例，ホジキンリンパ腫：HL 5 例，多発性骨髄腫：MM 6 例，であった。

A-1. 臨床試験

施行された主な臨床試験は以下の通りであった。

JALSG

AML/MDS-HR CS-7 (新規 AML, RAEB-II 全例登録：コホート研究)，

AML-201 VLA4 研究 (新規 AML 予測因子としての研究)，

AML-206 DNR 群 (再発・難治 AML: phase I)

APL-204 (新規 APL: phase III)，

APL-205R (再発・難治 APL: phase II)，

ALL-202 (新規 ALL: phase III)

JCOG

JCOG0211-DI (新規鼻腔 NK/T リンパ腫: phase I/II)，

JCOG0203-MF (新規濾胞性リンパ腫: phase III)

JIKEI

Aged Double-7 (新規高齢者 AML: phase II)，

VEGA (新規 MDS: phase II)，

Bi-weekly R-EPOCH (再発・難治 B 細胞リンパ腫: phase II)，

Thalidomide + Dexamethasone (難治 MM: pilot study)

Others

THP-COP (新規 T 細胞性リンパ腫: phase II)，

Nilotinib (難治 CML 治験: phase I/II)，

Dasatinib (難治 CML 治験: phase I/II)，

Enzastaurin (新規 NHL 治験: phase III double blind)

JALSG においては AML-206 プロトコールの事務局が当科に設置されており (委員長：薄井，オブザーバー：土橋)，順調に症例 (当科 3 例登録) が登録された。ALL202 の登録はこれまで 17 例登録しており，JALSG 全体でも上位 3 番となっていた。次期プロトコール委員として，AML208 (薄井)，ALL208 (矢萩)，Ph+ALL208 (土橋)，が選出され各自委員会に参加した。このうち，Ph+ALL208IMA は 2008 年度に開始される予定である。JCOG においては，JCOG0203-MF は登録が終了したが，リンパ腫症例の多くを占める diffuse large B-cell リンパ腫のプロトコールが完成し，2008 年度より開始予定となっている。慈恵オリジナル臨床試験では，Thalidomide+Dexamethasone は登録終了となり，また aged Double-7 の中間報告は 2007 年度日本血液学会総会にて報告された。PKC-b 阻害剤である Enzastaurin は米国，ヨーロッパを中心としたグローバル治験であり，国内で選ばれた 14 施設の一つとして参加した。

A-2. 実地臨床

上記臨床試験に登録されない症例に対しても実地臨床として多くの血液疾患を診療した。現在新規プロトコール作成中の AML に対しては，これまで当科で施行されてきたオリジナルプロトコール DCTP (III)，Double-7，および昨年度で登録終了さ

れた JALSG の AML201 を modified し, modified AML201 として施行した。また, CD33 に対するヒト化モノクローナル抗体に calicheamycin を結合させた新規抗癌剤 gemtuzumab ozogamicin (GO) も積極的に使用した。GO においてはその投与スケジュールの調整も行われた。B 細胞性リンパ腫に対しては, 標準的治療 CHOP 療法に抗 CD20 モノクローナル抗体である Rituximab を併用した R-CHOP 療法を, HL に対しては ABVd 療法を施行した。難治性 MM に対してはプロテアソーム阻害剤である新規薬剤 Bortezomib を早期に使用した。非腫瘍性血液疾患では重症再生不良性貧血に対しては抗胸腺リンパ球グロブリン (ATG)+cyclosporine を施行した。

B. 造血幹細胞移植の臨床研究

B-1. 臨床試験

最適で安全な造血幹細胞移植療法を確立するため, a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究, b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究, c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験, d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究, e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究を行ってきた。

a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究: 70 歳以下の難治性の骨髄性白血病, 悪性リンパ腫を対象に, フルグラビン, メルファラン, 少量の全身放射線照射による骨髄非破壊的前処置後に臍帯血を移植する第 II 相臨床試験を行っている。これは当科オリジナルの臨床研究である。

b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究: 低用量の ATG による骨髄非破壊的前処置の安全性と有効性を検討する臨床試験を開始した。これは平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による多施設共同臨床試験である。

c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験: 非血縁者間骨髄移植における最適な急性 GVHD 予防法を検討するため, シクロスポリン持続静注とタクロリムス持続静注の非盲検無作為割付比較試験 (関東造血細胞移植共同研究グループ) に参加し, 2 例登録した。

d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究: 臓器障害が移植成績に及ぼす影響を前向きコホートスタディーで検証する多施設共同研究 (関東造血細胞移植共同研究グループ) で, 8 例の登録を行った。

e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究: 造血幹細胞移植後に発症する GVHD のメカニ

ズムを解明するため, 移植後の患者から T 細胞を採取し, *in vitro* で増幅させて, T リンパ球の表面抗原, NFAT など T リンパ球の活性に関わる核蛋白の発現を調べる基礎的臨床研究を行った。

B-2. 実地臨床

造血幹細胞移植療法の適応があるが上記臨床試験に登録されない患者に対して, 実地臨床として移植療法を行っている。対象は急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病, 骨髄異形成症候群, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫と多岐にわたる。当科で行った移植療法の結果はすべて, 日本造血細胞移植学会に報告した。

C. 固形癌

関連各科と Tumor board を通し, 協同して研究を推進している。

1) 乳癌

再発予防補助化学療法として, FEC100±TXT 療法を, また術前化学療法として FEC100 療法→TXT100 療法を, さらに再発進行癌には, AT 療法→TXT+HER 療法を行った。EGFR の dual inhibitor であるラパチニブの第 II 相試験に参加して 3 例登録した。

2) 食道癌

化学放射線療法として low dose FP 療法を施行し, 5-FU は隔日 24 時間投与とする独自の研究を展開した。サルベージ療法として TXT 単独毎週法を施行した。

3) 胃癌

S-1+CDDP 療法を再発進行例, 補助化学療法例に行っている。サルベージ療法としてパクリタキセル (TXL) 単独療法を施行した。

4) 大腸癌

FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法を再発進行例, 補助化学療法例に行った。2007 年 6 月には VEGF 抗体である bevacizumab (アバスタチン®) が上市されたため, FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法との併用を行っている。

D. 緩和医療

緩和ケアチームを主体に病棟回診, コンサルテーション, 薬物療法, 神経ブロック療法を行った。当院では在宅ケアに移行するための透視下神経ブロックや硬膜外カテーテルポート挿入など癌性疼痛に対して, 従来にはない試みを行っている。

II. 基礎研究

1. MM における免疫グロブリン産生の制御: 治療による免疫グロブリンの産生修飾により MM 細

胞の増殖動態の変化を分子レベルで検討している。

2. MM と MGUS の M タンパクの違いの検討: MGUS の M タンパクと骨髄腫のそれとの構造的な差異について共立薬科大学との共同研究プロジェクトとして遂行中である。患者 3 人より血液を採取し、分析を開始した。

3. ドナー T 細胞に誘導される GVHD 発症機序の解明: 同種造血幹細胞移植時 GVHD の発症に、ドナー由来の T 細胞がどのような役割を果たしているかを解明し、治療への応用を検討している。

4. プロテアソーム阻害剤により蓄積する新規標的蛋白質の同定: MM の有望な新規薬剤の薬剤の作用機序の解明を分子レベルで検討している。

「点検・評価」

1. 臨床研究

a) 当教室は多施設共同研究に積極的に参加し、一部の結果は共同研究者として世界的に評価の高い journal へ掲載された。

① JALSG においては、薄井が AML206 治療研究の責任者に選出され、プロトコルの立案・作成に関わり、附属病院に事務局が設置された。

② 厚生労働省科学研究費補助金・がん臨床研究事業「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究」班(班長 大西一功)の班員の薄井が公的資金を得て、臨床研究の遂行が可能となった。

③ JALSG の新規 Ph+ALL プロトコル小委員会委員に土橋が選出され、新規プロトコルの作成に大きく関与している。

④ リンパ腫グループ(JCOG)においては、附属病院と第 3 病院が治療研究に参加し、グループ内で高い評価を得てきた。溝呂木、島田、薄井、土橋は、JCOG のプロトコル作成にも関与できた。

b) 当教室独自の臨床研究は精力的に施行され、附属病院リンパ腫の治療成績について、その成果が peer journal に掲載された。症例研究も多く学会発表を行っており、一部は peer journal に掲載された。症例研究は臨床家にとって非常に重要な研究であることを自覚し、積極的に論文化する姿勢を今後も維持する必要がある。問題解決志向の小規模パイロット研究を積極的に推し進めることも重要である。それらの研究に基づき、多施設共同研究での検討へとつなげることが重要と考える。

2. 基礎研究における点検・評価

基礎研究は、生化学講座、細菌学講座、DNA 医学研究所など関連する講座や共立薬科大学との共同研究が推し進められている。研究結果の幾つかは論文

化されている。

海外の NIA/NIH の研究所とは、リンパ系腫瘍(骨髄腫を含む)を中心とした共同研究を遂行してきた。これらの研究成果の論文文化を積極的に進める必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Saito T, Usui N, Asai O, Dobashi N, Yano S, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Ogasawara Y, Otsubo H, Yamaguchi Y, Minami J, Hoshi Y, Kataoka M, Aiba K. Elevated serum levels of human matrix metalloproteinase-9(MMP-9) during the induction of peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *J Infect Chemother* 2007; 13(6): 426-8.
- 2) Mitsuhashi J, Tsukahara S, Suzuki R, Oh-hara Y, Nishi S, Hosoyama H, Katayama K, Noguchi K, Minowa S, Shibata H, Ito Y, Hatake K, Aiba K, Takahashi S, Sugimoto Y. Retroviral integration site analysis and the fate of transduced clones in an MDR1 gene therapy protocol targeting metastatic breast cancer. *Hum Gene Ther* 2007; 18(10): 895-906.
- 3) Takahashi N, Nimura H, Aoki H, Koyama T, Mitsumori N, Aiba K, Kashiwagi H, Yanaga K. Successful preoperative chemotherapy with S-1 plus low-dose cisplatin for advanced gastric cancer with synchronous liver metastases: report of 2 cases. *Chemotherapy* 2007; 53(5): 378-82.
- 4) Takahashi S, Aiba K, Ito Y, Hatake K, Nakane M, Kobayashi T, Minowa S, Shibata H, Mitsuhashi J, Tsukahara S, Ishikawa E, Suzuki R, Tsuruo T, Sugimoto Y. Pilot study of MDR1 gene transfer into hematopoietic stem cells and chemoprotection in metastatic breast cancer patients. *Cancer Sci* 2007; 98(10): 1609-16.
- 5) Saito T, Usui N, Asai O, Dobashi N, Ida H, Kawakami M, Yano S, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Minami J, Aiba K. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2007; 85(4): 350-3.
- 6) Yano S, Asai O, Dobashi N, Osawa H, Takei Y, Takahara S, Otsubo H, Ogasawara Y, Yamaguchi Y, Saito T, Minami J, Hoshi Y, Usui N. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation for patients with aggressive non-Hodgkin

- lymphoma who had bone marrow involvement at initial diagnosis in the pre-rituximab era. Clin Lymphoma Myeloma 2007; 7(5) : 361-3.
- 7) Suzuki H, Arakawa Y, Ito M, Saito S, Takeda N, Yamada H, Horiguchi-Yamada J. MLF1-interacting protein is mainly localized in nucleolus through N-terminal bipartite nuclear localization signal. Anticancer Res 2007; 27(3B) : 1423-30.
- 8) Yamada H, Sekikawa T, Iwase S, Arakawa Y, Suzuki H, Agawa M, Akiyama M, Takeda N, Horiguchi-Yamada J. Segregation of megakaryocytic or erythroid cells from a megakaryocytic leukemia cell line (JAS-R) by adhesion during culture. Leuk Res 2007; 31(11) : 1537-43.
- 9) Inoue D, Hayashi K, Kobayashi T, Yoshizawa A, Mouri J, Sakuyama T, Aiba K. Usefulness of oxycodone for pain control in patients with Ewing's sarcoma. European Journal of Pain Supplements 2007; 1(1) : 94-5.
- 10) Inoue D, Mori S, Arakawa Y, Sakuyama T, Kobayashi T, Aiba K. A case of recurrent breast cancer suggesting chemotherapy affected the pain control with oxycodone. European Journal of Pain Supplements 2007; 1(1) : 96-7.
- 11) 野邑浩一, 出村隆二, 中込幸一, 大井宏夫, 小川 裕, 若林芳久, 宮川政久, 薄井紀子. 著明な腫瘍を多数形成した急性骨髄性白血病. 川崎医師会医会誌 2007; 24 : 38-41.

II. 総 説

- 1) 相羽恵介, 毛利順一, 安藤尚美, 菊野史豊. 【大腸癌化学療法の Key Drug】 Key Drug の使い方 代表的レジメンとその適応 次世代で期待されるレジメン IRIS, XELOX を中心に. 薬局 2007; 58(5) : 61-5.
- 2) 井上大輔, 相羽恵介, 小林 直, 市場 保, 柵山年和, 忽滑谷和孝, 毛利順一, 落合和徳. 【緩和ケア・ターミナルケア】緩和ケアとさまざまな緩和的治療 東京慈恵会医科大学緩和ケアチームの活動を通して. 臨看 2007; 33(5) : 673-84.
- 3) 薄井紀子. 【分子標的薬の現状と展望】慢性骨髄性白血病 Dasatinib. 血液フロンティア 2007; 17(7) : 1021-31.
- 4) 薄井紀子. 【がん診療の最前線】白血病 慢性骨髄性白血病とイマチニブ耐性克服. 最新医 2007; 62(6) : 1408-21.
- 5) 相羽恵介. 癌薬物療法の進歩 患者さんをどれだけ助けられるようになったか? 松仁会医誌 2007; 46(1) : 1-6.
- 6) 井上大輔, 相羽恵介, 北原雅樹, 谷藤泰正, 成田 年,

- 鈴木 勉. 【日常診療に役立つ痛みの知識】全身にみられる痛み 癌の痛み治療トピックス. 診断と治療 2007; 95(6) : 847-53.
- 7) 薄井紀子. 【分子標的療法時代の白血病治療 絨毯爆撃から狙い撃ちへ】標準治療法の変遷 分子標的療法は何を変えようとしているのか? 慢性骨髄性白血病. 内科 2007; 100(2) : 260-6.
- 8) 薄井紀子. 【癌外来化学療法コンセプトシート】各がんの外来化学療法 白血病. 医のあゆみ 2007; 222(13) : 1056-62.
- 9) 武井 豊, 薄井紀子. 【白血病治療を適切に進めるために】治療の実際 最適な治療のために 寛解導入療法(薬物治療)の進め方 分子標的治療を選択するとき, その進め方は. 臨腫瘍プラクティス 2007; 3(4) : 373-6.
- 10) 武井 豊, 薄井紀子. 【白血病・リンパ腫・骨髄腫 最新の臨床知見が拓く新たな実地診療の実際】白血病・リンパ腫・骨髄腫・セミナー 造血器腫瘍診断のための臨床検査 初診に必要な一般血液検査とその進めかた. Med Pract 2007; 24(11) : 1913-6.

III. 学会発表

- 1) 市場 保, 小林 直, 井上大輔, 柵山年和, 毛利順一, 鈴木正章, 兼平千裕, 内田 賢, 相羽恵介. 乳癌に対する Neoadjuvant FEC100-Doecetaxel (TXT) 100 の治療成績. 第 15 回日本乳癌学会総会. 東京, 6 月.
- 2) 荒川泰弘, 齊藤 忍, 山田 尚, 鈴木英明, 相羽恵介. カンプトテシン, パルプロ酸併用による MCF-7 細胞におけるアポトーシス導入. 第 65 回日本癌学会総会. 京都, 10 月.
- 3) 柵山年和, 小林 直, 市場 保, 井上大輔, 平野明夫, 宇野真二, 荒川泰弘, 毛利順一, 相羽恵介. 大学付属病院における外来化学療法の現状と問題点. 第 45 回日本癌治療学会総会. 京都, 10 月.
- 4) 市場 保, 井上大輔, 相羽恵介. 癌患者の症状緩和に関する研究の主要臓器別医学雑誌掲載頻度. 第 45 回日本癌治療学会総会. 京都, 10 月.
- 5) 神山祐太郎, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 高原忍, 大坪寛子, 山口祐子, 大川 豊, 南 次郎, 小林達之助, 森川哲行, 土橋史朗, 浅井 治, 薄井紀子, 相羽恵介. 当科における慢性骨髄性白血病に対する同種造血細胞移植の治療成績. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 東京, 10 月. [臨血 2007; 48(9) : 1105]
- 6) 山口祐子, 土橋史朗, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 高原 忍, 齋藤 健, 南 次郎, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 海渡 健, 薄井紀子, 相羽恵介. GO 単独療法で間質性肺炎を合併した AML の一例. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学

- 会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1165]
- 7) 矢野真吾，薄井紀子，土橋史明，武井 豊，高原 忍，山口祐子，斎藤 健，大川 豊，笠間絹代，南 次郎，市場 保，小林達之助，神山祐太郎，森川哲行，竹内賢吾，相羽恵介。局所療法が奏効した食道原発 MALT リンパ腫の1例。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1120]
- 8) 武井 豊，薄井紀子，矢野真吾，矢萩裕一，小笠原洋治，杉山勝紀，大坪寛子，山口祐子，小林達之助，神山祐太郎，森川哲行，小林 直，浅井 治，土橋史明，相羽恵介。同種造血幹細胞移植後の細胞遺伝学的再発に，イマチニブ単独療法が奏効した Ph+染色体陽性 AML。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1115]
- 9) 小林達之助，土橋史明，矢野真吾，矢萩裕一，武井豊，大坪寛子，高原 忍，山口祐子，南 次郎，神山祐太郎，森川哲行，大澤 浩，薄井紀子，相羽恵介。初発中枢神経原発リンパ腫15例に対する大量 MTX 療法を含む治療の検討。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1057]
- 10) 市場 保，井上大輔，南 次郎，矢野真吾，薄井紀子，相羽恵介。持続硬膜外ブロックにより疼痛緩和が得られた成人 T 細胞性白血病/リンパ腫の1例。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：1011]
- 11) 土橋史明，薄井紀子，矢野真吾，武井 豊，矢萩裕一，高原 忍，山口祐子，南 次郎，荒川泰弘，小林達之助，神山祐太郎，森川哲行，大澤 浩，丸山 大，相羽恵介。高齢者急性骨髄性白血病の寛解導入療法における daunorubicin の役割。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：949]
- 12) 薄井紀子，土橋史明，矢野真吾，武井 豊，山口祐子，笠間絹代，荒川泰弘，小林達之助，神山祐太郎，森川哲行，牧 信子，小林 直，浅井 治，海渡 健，相羽恵介。慢性骨髄性白血病に対する Imatinib 療法 初期30日間投与量と有効性の検討。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会。東京，10月。[臨血 2007；48(9)：944]

呼 吸 器 内 科

教授：桑野 和善	呼吸器病学
准教授：田井 久量	呼吸器病学
准教授：児島 章	呼吸器病学
講師：矢野 平一	呼吸器病学
講師：竹田 宏	呼吸器病学
講師：中山 勝敏	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教育概要

呼吸器疾患の急増にもかかわらず，世界的にも国内でも呼吸器内科医は不足しており，深刻な問題となっている。実力ある呼吸器内科医を育てるために，教室では，カリキュラムの中で内科認定医の取得に始まり，呼吸器専門医から呼吸器指導医資格取得まで責任を持った指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は腫瘍学，感染症学，免疫学，生理学などその内容はバラエティに富み，幅広く内科全体をカバーし，直接生死に関わる領域であり，気管支鏡，胸腔ドレナージ，人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。臨床と研究を通じて，幅広く内科学を習得し，呼吸器内科学を専門とすることで社会に貢献できる呼吸器内科医を育成することを目標としている。

II. 研究概要

1. 基礎研究：呼吸器系の生理と病態を掘り下げ新たな概念を確立するためには，基礎的研究は欠くことのできない重要な領域である。基礎研究の大きなテーマとしては，呼吸器系における萌芽（幹細胞と分化），終焉（老化とアポトーシス）と病態（細胞から生体レベルに至る炎症応答）にそれぞれアプローチするものである。

1) 呼吸器系幹細胞の確立に関する研究

肺は外界から空気と同時に様々な毒性物質や感染性微生物を吸引するため，常に細胞障害と再生治療とが繰り返される環境にある。つまり肺傷害とそれに対する再生治療機転のバランスが様々な病態進展を決定する因子となり，種々の肺疾患において過剰な細胞死（アポトーシス）の関与が報告されている。我々は肺における再生のメカニズムを明らかにするとともに呼吸器系幹細胞の確立を目指す。この研究を通じて，肺の分化や各種疾患病態を解明し，新たな治療法の開発へと展開する。