平成26年度寄附講座活動実績報告書

寄附講座名:臓器応答探索医学講座

所属長: 吉村了勇

1 寄附講座の目的

当講座は臓器不全時における臓器と臓器の相関作用、臓器と薬物の相互作用、生体臓器と人工臓器の相互作用等を研究の対象とし、臓器不全に対する集約的な治療を確立し、医療・医学の発展に資することを目的として平成17年1月1日開設された。

2 報告年度に係る取組状況

(1)免疫抑制法における個別化の確立

臓器移植後の免疫抑制療法では抗体導入療法とカルシニューリンインヒビター（CNI）を中心とし、代謝拮抗剤を有効に使うことにより、飛躍的に生着率の向上を認めている。しかし、短期における感染症のリスクは以前としてあり、長期においても高血圧、高脂血症、糖尿病等の生活習慣病を惹起して生着に影響を及ぼす可能性がある。感染症を減らすと共に拒絶反応を起こさないバランスの取れたプロトコルを開発必要がある。

当施設では、薬剤部の協力のもと多剤併用療法における薬剤の個々のTDM（Therapeutic drug monitoring）を行った上、それぞれの相互作用も考慮してきめ細かい投与設計を行なっている。また、CNI腎毒性、急性拒絶、原病再発のモニタリングには電顕や免疫染色を含む病理所見を重視しており、病院病理部と共同の上行っている。全国レベルで多施設協同研究の代表施設として研究を行い、ミゾリビン併用した免疫抑制プロコルで低い拒絶反応の発症率を保ちながら、ウイルス感染含めた感染症の発症率を抑えられることが判明した。また、安定した移植後維持期において、CNIの1日1回の内服剤であるグラセプターに変更することで、薬剤アドヒアランスの向上を認めるだけでなく、シクロスポリンから変更例では高血圧、高脂血症の程度が有意に改善を認めた。今後は、移植直後の免疫抑制療法と維持期の免疫抑制療法を別々に見据えてプロトコル作成を検討する。

(2)Elastographyによる新規の移植腎線維化の評価法の確立

Elastographyによる移植腎硬度判定により移植腎線維化の程度が評価できれば、侵襲的な生検を回避できるだけでなく、簡便的に早期の移植腎線維化を検出することが可能となり、生活習慣改善の強化や腎毒性の薬剤の整理等を含めた移植腎線維化の対策を早期から開始でき、移植腎生着延長につながるものと考えられる。移植腎生検は、移植腎組織を評価する重要な検査だが疼痛、出血、移植腎機能の低下等の合併症が散見される。超音波機器の一種であるelastographyは安全に施行できる検査である。期待される成果として、移植腎機能廃絶症例では線維化が高値になりそれに伴って、elastographyの高度判定値が高値を示す可能性がある。また、急性拒絶反応やCNI毒性等で線維化を伴わない移植腎機能悪化症例ではelastographyの値が高値を示さない可能性がある。

年間で通常の臨床で移植時腎生検を行う予定のある腎移植施行後の患者(目標数;200名で内訳はプロトコル移植腎生検を行う移植直後;50名、移植後1ヶ月;50名、移植後1年;50名と移植腎機能異常のため生検を必要とする50名)にelastography (AVIUS, fibro scan)を用いて移植腎の硬さについて評価する。elastography機器による差異に関する発表論文が少ないためAVIUS及びfibro scanそれぞれの値についても比較検討する。移植腎生検による組織学的な線維化に関する評価をする。TGF- β 、collagen III、 α -SMA、PCNAを線維化のマーカーとして免疫組織学的検索およびmRNAレベルで検討する。また、creatinine、e-GFR、Hb、HCT等の血液生化学的検査による腎線維化に関する評価を行う。それぞれの評価からelastographyの移植腎線維化に対する相関性を統計学的に検討する。

(3) I型糖尿病に対する膵臓移植後血栓症対策の研究

膵臓移植は、進行したI型糖尿病の外科的根治治療として世界で広く行われるようになり、成績も免疫抑制療法 of 進歩により格段に向上している。しかし、移植の対象となる患者の多くは、糖尿病合併症が既に進行しており、また、脳死ドナーが極めて少ない本邦では、marginal donorが多いため、血栓症をはじめ術後さまざまな合併症に難渋することが多い。周術期に死亡する症例や移植膵を摘出せざるを得ない症例もある。

2006年1月から当施設で施行した膵臓移植は9症例で、膵腎同時移植が5例、腎移植後膵移植が3例、膵単独移植が1例である。周術期の血栓症が5例あり、移植後平均3.1日に発見している。いずれもIVRや抗凝固療法等が有用でgraftectomyせずに救済することができた。しかし当施設で施行した膵臓移植9症例のうち5症の発症と高率であった事や抗凝固療法による副作用等を含め今後の対策を検討する必要があった。但し、当施設では、移植後に血栓兆

候(AMYやBS上昇等の膵機能異常)がなくてもsurveillanceの腹部CTを行う事で血栓症を発見しており、治療不要の血栓を過度に検出している可能性もあった。血栓症に対するリスクをドナー、レシピエント、周術期の要素を含めたリスク評価による初期治療と移植後早期の造影CT検査結果を階層化し、それに応じた治療法を新規フローチャート化して作成した。予防策検討における血栓症リスクのscoring評価で以前の症例をretrospectiveに検証すると施行した予防策が不十分である可能性があった。またサーベイランスの階層化分類でretrospectiveに検証すると過剰加療であった可能性のある症例があり、今後も検証を継続する必要がある。

(4) 肝臓移植における移植後腎機能の臓器応答

腎機能障害を合併する肝移植レシピエントの肝移植成績は低下するとされている。しかし、実際には急性腎不全と慢性腎不全の病態が混在しており、特に慢性腎不全患者においては欧米では肝腎同時移植のオプションが現実的に存在するため、維持透析患者における肝単独移植成績が議論されることは少ない。また維持透析患者では、逆に腎障害を考えるとなく薬剤投与ができるため、マージナルな腎障害患者と比べると薬剤管理もしやすいと言われることもある。本邦では脳死肝移植が発展しないことから肝腎同時移植を受けることは現実的には困難であり、維持透析患者も生体肝移植を選択せざるを得ない。生体肝移植は部分肝移植であるため、全肝移植に比べ、術後に水分バランスに難渋することも多く、グラフト重量が小さい症例ではなおさら移植成績の低下が懸念される。しかし、肝移植後の腎障害症例では肝臓の正常化に伴い、全身状態の改善とともに腎障害の改善を認めることもある。これらより肝移植後の腎臓への臓器応答にはまだまだ不明な点が多く、継続的な研究が必要である。昨年度は低腎機能の肝移植レシピエントがいなかったが、今後は救命の意義から低腎機能でも肝移植を必要とする症例があると考えられ、病態を詳細に評価して応じた治療法を確立する。

(5) 基礎研究

目的) 骨髄由来抑制性細胞 (以下MDSCs)はT細胞機能抑制活性を有し、悪性腫瘍や自己免疫疾患等の病的状態において増加し、免疫抑制機能を有することが知られている。しかし、固形臓器移植の免疫応答におけるMDSCsの役割は不明な点が多いため、同種心臓移植マウスモデルを用いて、移植片に対する拒絶反応におけるMDSCsの意義を検討し、MDSCsが分泌する新規免疫抑制性分子を探索する。最終的には、このMDSCsの機能調節因子から

MDSCsの機能制御による免疫寛容誘導法を考案し、ヒト臨床移植医療への応用を目指す。
方法)6週齢雌のC3Hマウスをレシピエント、6週齢雌のC57BL/6マウスをドナーとして、異所性同種心移植モデルを作製し、経時的に脾臓、末梢血からMDSCsをMagnetic Activated Cell Sorting (MACS), Isolation Kit及びFluorescence Activated Cell Sorting (FACS)を用いて分離し、細胞数、および表面抗原の変化を検討する。

In vitro系においてMDSCsのCD4+ T細胞(CD3/CD28 dynabeads/rIL-2刺激)に対する増殖抑制効果を、CFSE染色を用いたフローサイトメトリー法にて検討する。

その抑制効果に、細胞間情報伝達顆粒として注目されているエキソソーム(exosome)に着目する。同種心臓移植マウスの脾臓中のMDSCs数が最高になった時期に脾臓からMDSCsを分離培養し、培養上清からexosomeをショ糖勾配分離法で抽出し、二次元電気泳動法にてプロテオミクス解析を行う。有意に発現増加していた分子のうち、新規分子の遺伝子をRNA干渉法(siRNA)でノックダウンしたMDSCsを用いて、2.2と同様、CD4+ T細胞に対する増殖抑制効果を検証する。一方、MDSCsに新規分子の遺伝子を強制発現させ、CD4+ T細胞に対する増殖抑制効果を検証する。

上記で明らかとなった標的分子を、同種心移植マウスの脾臓から分離したMDSCsでノックダウン、および強制発現させ、in vivo実験系として、(1)control群、(2)ノックダウンMDSCs投与群、(3)強制発現MDSCs、(4)naïve MDSCs投与群間で同種心移植マウスに輸注し移植心の生存期間の相違を検討する。また、それぞれの移植心の拒絶程度、浸潤細胞の表現型の相違(Th1、Th2、Treg、等)等も病理組織学的、およびフローサイトメトリーで検討するとともに、末梢血中のサイトカイン(IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-6, IL-10、等)をELISA法で測定する。
結果)MACS, FACSによりMDSCsの分離を実施し、CD4 T細胞増殖アッセイを実施している。

3 報告年度における著書、論文、学会発表、講演、研究助成等の実績

【I】著書

- 1) 吉村了勇、昇修治、鈴木智之、越野勝博、中村緑佐、中尾俊雅、原田俊平、伊藤孝司、牛込秀隆. 悪性腫瘍. 腎と透析編集委員会編. 透析腎移植のすべて 腎と透析Vol.76 2014 臨時増刊号. 東京;東京医学社, 691-694, 2014.
- 2) 牛込秀隆、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. ミゾリビン. 腎と透析編集委員会編. 透析腎移植のすべて 腎と透析Vol.76 2014 臨時増刊号. 東京;東京医学社, 509-512, 2014.
- 3) 昇修治、牛込秀隆、伊藤孝司、吉村了勇. アザチオプリン. 腎と透析編集委員会編.

透析腎移植のすべて 腎と透析Vol.76 2014 臨時増刊号. 東京;東京医学社, 506-508, 2014.

4) 牛込秀隆. 当院における生体腎移植ドナーの安全対策. 吉村了勇、片山昭男編. 腎移植連絡協議会からの提言 生体ドナーの安全性を考える. 東京;医学図書出版, 22-33, 2014.

【Ⅱ】原著

1) Yoshimura N,Ushigome H,Nobori S,Suzuki T,Sakai K,Koshino K,Nakamura T,Nakao T,Harada S,and Ito T.Usefulness and Safety of High-dose Mizoribine on ABO-incompatible Living Related Kidney Transplantation Using Anti-cd20 and Anti-cd25 Antibodies Without Splenectomy:3-year Results. Transplantation Proceedings 46:391-394,2014.

2) Koshino K,Ushigome H,Nakao T,Harada S,Sakai K,Suzulo T,Nobori S,Ito T,and Yoshimura N.Usefulness of Follow-up Biopsies at One Year After ABO-incompatible Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings 46(2):385-387,2014.

3) Suzuki T,Nakao T,Harada S,Nakamura T,Koshino K,Sakai K,Nobori S,Ito T,Ushigome H,and Yoshimura N.Results of Kidney Transplantation Diabetic Nephropathy:A Single-Center Experience. Transplantation Proceedings 46(2):464-466,2014.

4) Nakamura T,Masuda K,Thethi RS,Sako Hirotsuka,Yoh T,Nakao T,Yoshimura N.Successful surgical rescue of delayed onset diaphragmatic hernia following radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma.Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 20(4):295-299,2014.

5) Nakamura T,Masuda K,Hitomi E,Osaka Y,Nakao T,Yoshimura N.Successful emergency department thoracotomy for traumatic cardiac rupture: effective utilization of a fret sternum saw. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 20(3):217-220,2014.

6) 大東真理子、越野勝博、中川智加、小阪直史、牛込秀隆、吉村了勇、四方敬介. ミゾリビンの吸収に加齢が及ぼす影響について—腎移植後の高用量ミゾリビン併用免疫抑制療法において—. 日本腎臓病薬物療法学会誌3(3):21-26,2014.

【Ⅲ】学会発表

A 国際学会

1) 一般演題

1) Nakamura T,Masuda K,Hitomi E,Osaka Y,Yoshimura,N.Successful emergency

thoracotomy for cardiac rupture due to blunt chest trauma.15th International Conference on Emergency Medicine.Jun 11–14,2014.Hong Kong,China.

2) Nakamura T,Ushigome H,Nakao T,Harada S,Koshino K,Suzuki T,Ito T,Nobori S,Yoshimura N.Advantages and Disadvantages of Preemptive Kidney Transplantation:Results form a single transplant center. The 10th Japan–Korea Transplantation Forum.Sep 12,2014.Tokyo.

3) Nakao T,Ushigome H,Harada S,Nakamura T,Koshino K,Suzuki T,Nobori S,Ito T,Yoshimura N.Evaluation for renal allograft fibrosis by transient elastography,Fibro scan. The 10th Japan–Korea Transplantation Forum.Sep 12,2014.Tokyo.

4) Ushigome H.Living donor kidney transplantation with anti–donor specific antibodies at Japanese single center. The 10th Japan–Korea Transplantation Forum.Sep 12,2014.Tokyo.

5) Takada T,Ushigome H,Nakamura T,Nakao T,Harada S,Koshino K,Suzuki T,Ito T,Nobori S,Yoshimura N.Histopathological impacts of everolimus introduction on kidney transplant patients. The 10th Japan–Korea Transplantation Forum.Sep 12,2014.Tokyo.

6) Kawai K,Ushigome H,Nakao T,Harada S,Nakamura T,Koshino K,Suzuki T,Nobori S,Ito T,Yoshimura N.Evaluation of Rituximab Dose for ABO–Incompatible Living Donor Kidney Transplantation. The 10th Japan–Korea Transplantation Forum.Sep 12,2014.Tokyo.

7) Harada S,Ochiai T,Nakao T,Nakamura T,Koshino K,Suzuki T,Nobori S,Ito T,Yoshimura N.Beneficial effects of intraoperative real time cholangiography and cystic duct tube drainage to donors in living liver transplantation. The 10th Japan–Korea Transplantation Forum.Sep 12,2014.Tokyo.

8) Nobori S,Ushigome H,Nakao T,Koshino K,Suzuki T,Ito T,Yoshimura N.Post–transplant malignancy among 927 renal transplant recipients at a single center. The 10th Japan–Korea Transplantation Forum.Sep 12,2014.Tokyo.

B 国内学会

1) 特別講演, 基調講演, 教育講演

1) 吉村了勇. 腎移植をめぐる最近の話題. 腎移植セミナー. 2014年3月19日;金沢.

2) 吉村了勇. サイトメガロウイルス感染について. 第30回腎移植・血管外科研究会 教育セミナー3. 2014年6月27日～28日;沖縄.

3) 吉村了勇. 移植医療の現状について. 臓器移植フォーラムinしが2014. 2014年10月26日;滋賀.

4) 吉村了勇. 腎移植の最近の話題. 腎移植セミナー in 福井. 2014年11月18日;福井.

2) シンポジウム, ワークショップ, パネルディスカッション

1) 牛込秀隆、中尾俊雅、原田俊平、越野勝博、坂井利規、鈴木智之、伊藤孝司、昇修治、吉村了勇. 膵臓移植後の血栓症対策. 第41回日本膵・膵島移植研究会. 2014年3月7日～8日;名古屋.

2) 伊藤孝司、牛込秀隆、昇修治、鈴木智之、越野勝博、中尾俊雅、串山律子、吉村了勇. 当院における左葉グラフト選択基準と移植成績の検討. 第32回日本肝移植研究会. 2014年7月3日～4日;東京.

3) 牛込秀隆、中尾俊雅、越野勝博、鈴木智之、伊藤孝司、昇修治、吉村了勇. 腎移植後妊娠出産のガイドライン作成にむけて. 第50回日本移植学会総会. 2014年9月10日～12日;東京.

4) 牛込秀隆、中尾俊雅、越野勝博、鈴木智之、伊藤孝司、昇修治、吉村了勇. 腎移植におけるCMV感染症に対する対策. 第50回日本移植学会総会. 2014年9月10日～12日;東京.

5) 伊藤孝司、牛込秀隆、昇修治、鈴木智之、越野勝博、中尾俊雅、串山律子、吉村了勇. 門脈血流量・圧制御によるsmall-for-size graftの克服. 第50回日本移植学会総会. 2014年9月10日～12日;東京.

6) 鈴木智之、牛込秀隆、串山律子、中尾俊雅、越野勝博、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. 当院における70歳以上の高齢者ドナーからの生体腎移植の検討. 第50回日本移植学会総会. 2014年9月10日～12日;東京.

3) 一般演題

1) 原田俊平、中尾俊雅、越野勝博、坂井利規、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、牛込秀隆、吉村了勇. 脳死下膵腎同時移植術後血栓症に対してIVRを施行しなかった1例. 第41回日本膵・膵島移植研究会. 2014年3月7日～8日;名古屋.

2) 越野勝博、牛込秀隆、中尾俊雅、原田俊平、坂井利規、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. 再発IgA腎症における扁桃摘出の効果. 第47回日本臨床腎移植学会. 2014年3月12日～14日;奈良.

- 3) 中尾俊雅、牛込秀隆、原田俊平、越野勝博、坂井利規、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. ABO不適合腎移植におけるRituximab投与量の検討. 第47回日本臨床腎移植学会. 2014年3月12日～14日;奈良.
- 4) 原田俊平、牛込秀隆、中尾俊雅、越野勝博、坂井利規、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. 生体腎移植後に低ナトリウム血症による意識障害が生じた一例. 第47回日本臨床腎移植学会. 2014年3月12日～14日;奈良.
- 5) 中尾俊雅、伊藤孝司、原田俊平、中村緑佐、越野勝博、鈴木智之、昇修治、牛込秀隆、串山律子、吉村了勇. 生体肝移植後、治療に難渋したTMAの1症例. 第14回京都肝移植周術期研究会. 2014年3月22日;京都.
- 6) 伊藤孝司. 当科における急性肝不全症例に対する生体肝移植後経過について. 第5回京滋肝移植・肝不全治療カンファレンス. 2014年5月10日;京都.
- 7) 中尾俊雅. 肝移植後、TMA・重症感染症を発症し、治療に難渋した症例. 第5回京滋肝移植・肝不全治療カンファレンス. 2014年5月10日;京都.
- 8) 吉村了勇、鈴木智之、昇修治、牛込秀隆、中尾俊雅、原田俊平、伊藤孝司. 大動脈炎症候群を原因とする二次性アミロイドーシスに対し生体腎移植を施行し6年経過した例. 第59回日本透析医学会学術集会・総会. 2014年6月13日～15日;神戸.
- 9) 昇修治、中尾俊雅、原田俊平、越野勝博、鈴木智之、伊藤孝司、牛込秀隆、吉村了勇. 血液透析再導入患者に化学療法を実施した症例. 第59回日本透析医学会学術集会・総会. 2014年6月13日～15日;神戸.
- 10) 鈴木智之、牛込秀隆、中尾俊雅、越野勝博、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. 高齢者における腎移植について. 第4回京滋腎移植・腎不全研究会. 2014年6月28日;京都.
- 11) 越野勝博、牛込秀隆、中尾俊雅、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. ドナー候補・レシピエントともに移植前に悪性疾患をみとめ根治治療後高齢ドナーに変更し移植を行った症例—術後経過—. 第4回京滋腎移植・腎不全研究会. 2014年6月28日;京都.
- 12) 原田俊平、牛込秀隆、中尾俊雅、越野勝博、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. ドナー候補・レシピエントともに移植前に悪性疾患をみとめ根治治療後高齢ドナーに変更し移植を行った症例—術前経過—. 第4回京滋腎移植・腎不全研究会. 2014年6月28日;京都.
- 13) 昇修治. 移植腎機能廃絶後PDを導入した一例. 第4回京滋腎移植・腎不全研究会. 2014年6月28日;京都.

- 14) 中尾俊雅、牛込秀隆、原田俊平、中村緑佐、越野勝博、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、串山律子、吉村了勇. 腎移植後にネフローゼ症候群をきたしLDLアフェレーシスが有効だった症例. 第4回京滋腎移植・腎不全研究会. 2014年6月28日;京都.
- 15) 中尾俊雅、伊藤孝司、原田俊平、中村緑佐、越野勝博、鈴木智之、昇修治、牛込秀隆、串山律子、吉村了勇. 門脈血栓症を伴い門脈血流確保に難渋した脳死肝移植の一例. 第32回日本肝移植研究会. 2014年7月3日~4日;東京.
- 16) 鈴木智之、伊藤孝司、串山律子、中尾俊雅、越野勝博、昇修治、牛込秀隆、吉村了勇. 当院におけるC型肝硬変に対する高齢者ドナー生体肝移植の検討. 第32回日本肝移植研究会. 2014年7月3日~4日;東京.
- 17) 吉村了勇、牛込秀隆、越野勝博、中村緑佐、原田俊平、中尾俊雅. 術後36年間に3回の再発とCRを繰り返して、現在治療中の乳癌の一例. 第22回日本乳癌学会学術総会. 2014年7月10日~12日;大阪.
- 18) 越野勝博、牛込秀隆、中尾俊雅、串山律子、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. 当院における先行的(preemptive)腎移植について. 第47回京都透析懇話会. 2014年8月31日;京都.
- 19) 越野勝博、牛込秀隆、中尾俊雅、串山律子、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. FCXM陽性及び血液型不適合生体腎移植における高用量ミゾリビン使用症例の臨床成績. 第50回日本移植学会総会. 2014年9月10日~9月12日;東京.
- 20) 中尾俊雅、伊藤孝司、原田俊平、中村緑佐、越野勝博、鈴木智之、昇修治、牛込秀隆、串山律子、吉村了勇. 生体肝移植術後、右横隔膜ヘルニアを発症した一例. 第50回日本移植学会総会. 2014年9月10日~12日;東京.
- 21) 中尾俊雅、牛込秀隆、原田俊平、中村緑佐、越野勝博、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、串山律子、吉村了勇. 腎移植直後に発症したネフローゼ症候群に対し、LDLアフェレーシスが奏功した2例. 第50回日本移植学会総会. 2014年9月10日~12日;東京.
- 22) 原田俊平、中尾俊雅、越野勝博、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、牛込秀隆、吉村了勇、西村綾子. 糖尿病ドナーからの腎移植における、移植腎の糖尿病性変化についての検討. 移植腎病理研究会・第18回学術集会. 2014年7月19日;東京.
- 23) 昇修治. 当科における膵臓移植の現状. 第10回移植治療研究会. 2014年9月6日;京都.
- 24) 中尾俊雅、牛込秀隆、原田俊平、中村緑佐、越野勝博、鈴木智之、昇修治、伊藤孝

司、串山律子、吉村了勇. 抗血液型抗体に応じたABO血液型不適合腎移植の戦略. 第26回腎移植免疫研究会. 2014年10月11日;大阪.

25) 昇修治. 血液透析患者の化学療法. 第15回乳腺・甲状腺外科フォーラム. 2014年10月25日;京都.

26) 鈴木智之、中尾俊雅、原田俊平、中村緑佐、越野勝博、昇修治、伊藤孝司、牛込秀隆、吉村了勇. 高齢者における腎移植の現状. 第30回京滋腎移植・透析懇話会. 2014年11月29日;京都.

4) ランチョンセミナー

1) 牛込秀隆、中尾俊雅、原田俊平、越野勝博、坂井利規、鈴木智之、昇修治、伊藤孝司、吉村了勇. 腎移植後維持期におけるタクロリムスおよびシクロスポリンからタクロリムス徐放性製剤への変更. 第47回日本臨床腎移植学会. 2014年3月12日～14日;奈良.