

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460317

研究課題名(和文)肥満誘発性行動変容の分子機構解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms of obesity- behavioral changes

研究代表者

高瀬 堅吉 (Takase, Kenkichi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：80381474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：HDACファミリー(HDAC1～11)の発現を様々な脳領域で検討した()。その過程で肥満マウスのHDAC発現に関するデータを蓄積した。さらに、MCHを欠損したマウスの行動変容を統計手法を用いて定量的に解析した()。また、肥満マウスの行動変容も定量的に解析した()。これらのデータ間比較から、本研究の仮説の妥当性を支持する結果を得ることができた。～は論文として出版され、HDAC発現を操作したマウスの網羅的行動解析ならびにHDAC発現の変化に伴う遺伝子発現変化の解析を行うための準備は整った。

研究成果の概要(英文)：Expressions of the HDAC family (HDAC 1 to 11) were examined in various brain regions and these results were published as a paper (Takase et al., 2013). In the process, the data on HDAC expressions of obese mice were accumulated. Furthermore, behavioral changes of mice deficient in MCH were quantitatively analyzed using statistical methods and these results were also published as a paper (Takase et al., 2014). We also quantitatively analyzed behavioral changes of obese mice and published there results as a paper (Takase et al., 2016). From the comparison of these data, we were able to obtain results supporting the validity of our research hypothesis. In addition, due to changes in the institution to which the applicant belongs, situations in which progress has been slightly delayed have also been improved. We are ready for comprehensive behavioral analysis of mice that manipulated HDAC expression and the analysis of gene expression changes in them.

研究分野：生物心理学

キーワード：肥満 行動 MCH HDAC

1. 研究開始当初の背景

これまで申請者は、げっ歯類を対象とした網羅的行動解析、生理学的、生化学的解析を展開し、出生後の環境が、個体の学習・記憶機能 (Takase et al., 2005a, b, 2007, 2008, 2009) および統合失調症発症 (Takase et al., 2012) に与える影響について明らかにした。

申請者は、出生後の環境として食環境に着目し、高脂肪食が脳機能に与える影響とその分子機構について、網羅的行動解析、形態学的解析を組み合わせた手法で検討することとした。その結果、高脂肪食を継続的に給餌したマウスが様々な行動変容を呈することを予備実験から見出した。多様な行動変容は、脳局所における機能的、形態的变化ではなく、脳全体における変化が仮定され、その原因として脳全体に広く投射する神経修飾物質分泌ニューロンの機能的変化が示唆された。そこで、神経修飾物質を標的とした遺伝子改変マウスの行動表現型に関する複数の報告と、肥満マウスの行動表現型に関するデータを比較したところ、肥満マウスの行動変容はメラニン凝集ホルモン (melanin-concentrating hormone, MCH) を欠損したマウスの行動変容と類似しており、簡易的に測定可能な行動表現型項目において 78% の相同性を示すことが明らかとなった (表 1)。これは、高脂肪食給餌により肥満

表 1 肥満マウスの行動表現型と MCH ノックアウトマウスの行動表現型の比較。黒は野生型と比べた際の機能低下を示し、白は機能上昇を示す。灰は野生型と表現型が類似であること、網掛けは先行研究による報告がないことを示す。

| テスト/測定項目 | 測定される脳機能 | 肥満マウス | MCH ノックアウトマウス |
|---------------|----------|-------|---------------|
| 神経学的反射テスト | 神経系の発達 | 異常なし | 異常なし |
| 24時間投食量測定 | 食欲 | 低下 | 低下 |
| 24時間活動量測定 | 活動性 | 低下 | 上昇 |
| ロータロッドテスト | 運動協調性 | 低下 | 異常なし |
| ロータロッドテスト | 運動学習機能 | 低下 | 報告なし |
| 視覚刺激を基にしたテスト | 視覚機能 | 異常なし | 異常なし |
| プライエム音響反射テスト | 聴覚機能 | 異常なし | 異常なし |
| フェンソレロイラントテスト | 触覚機能 | 低下 | 異常なし |
| 順化脱順化テスト | 嗅覚機能 | 低下 | 低下 |
| 二瓶選択テスト | 味覚機能 | 低下 | 低下 |
| ホットプレートテスト | 痛覚感受性 | 異常なし | 報告なし |
| 高梁式十字迷宮テスト | 不安 | 低下 | 低下 |
| 明暗選択テスト | 不安 | 上昇 | 報告なし |
| オープンフィールドテスト | 不安・活動性 | 低下 | 低下 |
| 社会的行動測定テスト | 社交性 | 上昇 | 上昇 |
| 尾懸垂テスト | 抑うつ気分 | 低下 | 低下 |
| 放射状迷路テスト | 空間学習機能 | 低下 | 低下 |

を呈したマウスの MCH ニューロンがエピジェネティック修飾を受け、その機能が低下したことを示唆している。そこで、MCH ニューロンにおけるエピジェネティック修飾因子の発現を解析したところ、肥満マウスでは MCH ニューロンにおけるヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase, HDAC) の発現が低下することを予備実験から見出した。

HDAC はヒストンの脱アセチル化を行う酵素であり、遺伝子の転写制御において重要な役割を果たしている。また、現在までに HDAC ファミリーの分子は HDAC1 から HDAC11 までの 11 種類が同定され、神経系の発達、神経変性、神経新生およびシナプス可塑性、そしてそれらに随伴する行動変容に関与することが報告されている。未発表のため、HDAC の種類についての具体的な記載は控えるが、申

請者は肥満マウスの MCH ニューロンの細胞体で、特定の HDAC の発現が低下することを明らかにした (図 1)。また、高脂肪食給餌の影響が顕著である複数の行動テストの成績について主成分分析を行い、得られた主成分得点と MCH ニューロンに発現する HDAC の発現量について相関解析を行った。その結果、両者には強い相関が認められた (図 2)。これは、

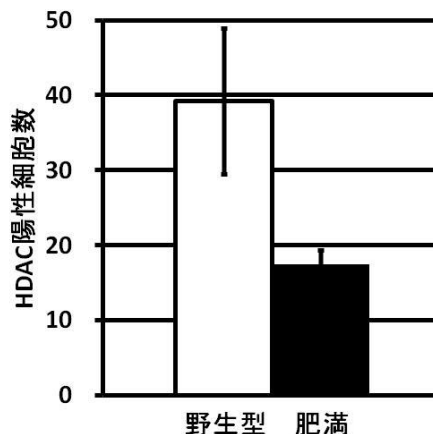


図 1 MCH ニューロンにおける HDAC 陽性細胞数の比較。肥満マウスは野生型と比較して HDAC 陽性細胞数が有意に少ない。

響が顕著である複数の行動テストの成績について主成分分析を行い、得られた主成分得点と MCH ニューロンに発現する HDAC の発現量について相関解析を行った。その結果、両者には強い相関が認められた (図 2)。これは、

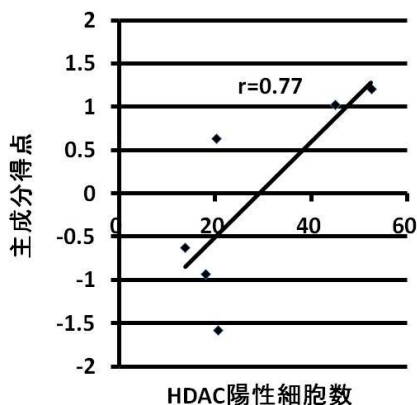


図 2 主成分分析により得られた各個体の主成分得点と HDAC 陽性細胞数の相関解析。高脂肪食給餌が影響を与えている場合は、縦軸が負の値となる。主成分得点と HDAC の発現量は有意に強い相関を示した。

肥満誘発性の多様な行動変容が MCH ニューロンの機能的変化で説明可能であることを示唆している。また、当該 HDAC は視床下部外側野において MCH ニューロン特異的に発現しており、一連の結果から、申請者は、高脂肪食給餌により MCH ニューロンにおける HDAC 発現が低下したため、MCH ニューロンの機能が低下し、肥満マウスが MCH ノックアウトマウスと類似の行動変容を呈したという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では、研究期間内に以下の 6 点を明らかにすることを目的とした。

- 1) MCH ニューロン以外の神経修飾物質分泌ニ

ニューロンに発現する HDAC ファミリーの発現を正常マウスおよび肥満マウスで比較する。

- 2) MCH ニューロンの投射領域を切り出し、MCH 含有量を正常マウスおよび肥満マウスで比較する。
- 3) 1 の実験で MCH ニューロン以外の神経修飾物質分泌ニューロンに発現する HDAC ファミリーの発現に変化がなく、2 の実験で肥満マウスの MCH 含有量が減少していたならば、MCH ニューロン特異的に発現する HDAC の発現量を正常マウスで減少させ、肥満マウスや MCH ノックアウトマウスと類似の行動表現型が認められるかを確認する。
- 4) HDAC が MCH ニューロンの機能低下を引き起こす分子機構の一端を明らかにするため、MCH ニューロン特異的に HDAC を欠損させたマウスの視床下部外側野を切り出し、DNA マイクロアレイ解析を行う。これにより、MCH ニューロンにおける HDAC の発現が遺伝子発現に及ぼす影響を検討する。
- 5) 肥満マウスは摂食量が減少しており（前頁の表 1）、その原因として MCH ニューロン特異的に発現する HDAC の発現量低下が考えられる。そこで、肥満マウスの MCH ニューロンで発現が低下している当該 HDAC の発現量をさらに減少させ、高脂肪給餌環境下での摂食量の更なる減少、そして引き続き体重減少を検討する。
- 6) MCH ニューロン特異的に発現する HDAC について、高脂肪食給餌に対して肥満抵抗性を示すマウスと肥満を呈すマウスで、その発現量を比較する。

3. 研究の方法

本研究では当初、以下の 6 実験を行うことを計画した。

- 実験① 神経修飾物質分泌ニューロンに発現する HDAC ファミリー発現の検討
- 実験② 肥満マウスの脳の MCH 投射領域における MCH 含有量の測定
- 実験③ HDAC 発現を操作したマウスの網羅的行動解析
- 実験④ HDAC 発現の変化に伴う他の遺伝子発現変化の解析
- 実験⑤ HDAC 発現の操作が肥満マウスの摂食量および体重に与える影響の検討
- 実験⑥ 肥満抵抗性を示すマウスの HDAC 発現の解析

上記実験により、MCH ニューロン特異的に発現する HDAC の発現量低下が肥満マウスの多様な行動変容の分子機構であるという仮説の検討を試みた。

- 実験① 神経修飾物質分泌ニューロンに発現する HDAC ファミリー発現の検討
- [目的] MCH ニューロン以外の神経修飾物

質分泌ニューロンに発現する HDAC ファミリーの発現を正常マウスおよび肥満マウスで比較する。

[方法] C57BL/6J 系マウスを対象に 8~12 週齢の 4 週間にわたり高脂肪食を給餌し、肥満を呈したマウスを抜脳する。凍結切片を作製し、二重免疫蛍光染色法と共焦点レーザー顕微鏡解析を組み合わせて、MCH ニューロン以外の神経修飾物質分泌ニューロンに発現する HDAC ファミリーの発現を検討する。解析する神経修飾物質分泌ニューロンと当該ニューロンが存在する神経核の名称を図 3 に示す。これらの神経修飾物質分泌ニューロンにおける HDAC ファミリーの発現を正常マウスおよび肥満マウスで比較する。

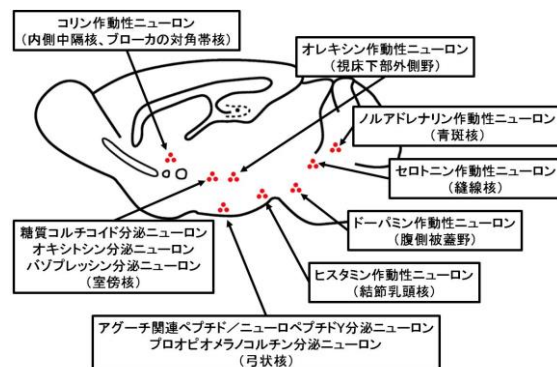


図3 HDACファミリーの発現解析する神経修飾物質分泌ニューロンと当該ニューロンが存在する神経核の名称

実験② 肥満マウスの脳の MCH 投射領域における MCH 含有量の測定

[目的] MCH ニューロンの投射領域を切り出し、MCH 含有量を正常マウスおよび肥満マウスで比較する。

[方法] C57BL/6J 系マウスを対象に 8~12 週齢の 4 週間にわたり高脂肪食を給餌し、肥満を呈したマウスを抜脳する。MCH ニューロンの投射領域を切り出し、MCH 含有量を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、正常マウスと比較する。

実験③ HDAC 発現を操作したマウスの網羅的行動解析

[目的] MCH ニューロン特異的に発現する HDAC の発現量を正常マウスで減少させ、肥満マウスや MCH ノックアウトマウスと類似の行動表現型が認められるかを確認する。

[方法] MCH ニューロン特異的に Cre を発現させたマウスを対象に RNAi 法を用いて、MCH ニューロン特異的に HDAC を欠損させる。その後、持ち越し効果のない網羅的行動テストバッテリー（全身の健康状態および神経機能の状態の検査→感覚機能の検査→情動機能の検査→運動機能の検査→社交性の検査→性欲の検査→注意機能の検査→学習・記憶機能の検査→抑うつ気分の検査）を課す。テスト間隔は一週間とする。このバッテリーでは持ち越し効果は認められないことが既に報告されている (McIlwain et al., 2001; Paylor et al., 2006)。

実験④ HDAC 発現の変化に伴う他の遺伝子発現変化の解析

[目的] HDAC が MCH ニューロンの機能低下を引き起こす分子機構の一端を明らかにする。

[方法] 実験 3 で用いた MCH ニューロン特異的に HDAC を欠損させたマウスの視床下部外側野を切り出し、Affymetrix 社製の Mouse Genome 430 2.0 Array を用いて、約 45000 の遺伝子の発現変化を検討する。

実験⑤ HDAC 発現の操作が肥満マウスの摂食量および体重に与える影響の検討

[目的] 肥満マウスの MCH ニューロンで発現が低下している当該 HDAC の発現量をさらに減少させ、高脂肪食給餌環境下での体重減少を検討する。

[方法] MCH ニューロン特異的に Cre を発現させた肥満マウスについて、実験 3 と同様の方法で MCH ニューロン特異的に HDAC を欠損させる。そして摂食量、体重を測定する。

実験⑥ 肥満抵抗性を示すマウスの HDAC 発現の解析

[目的] MCH ニューロン特異的に発現する HDAC について、高脂肪食給餌に対して肥満抵抗性を示すマウスと肥満を呈すマウスで、その発現量を比較する。

[方法] 肥満抵抗性を示したマウスを抜脳する。凍結切片を作製し、二重免疫蛍光染色法と共焦点レーザー顕微鏡解析を組み合わせ、MCH ニューロンに発現する HDAC の発現を検討する。

4. 研究成果

HDAC ファミリー (HDAC1~11) の発現を様々な脳領域で検討し、これを論文として出版した (Takase et al., 2013)。その過程で肥満マウスの HDAC 発現に関するデータを蓄積した。さらに、MCH を欠損したマウスの行動変容を定量的に解析し、これを論文として出版した (Takase et al., 2014)。また、肥満マウスの行動変容も定量的に解析し、こちらも論文として出版した (Takase et al., 2016)。これらのデータ間比較から、本研究の仮説の妥当性を支持する結果を得ることができた。また、申請者の所属機関の異動に伴い、進行に多少遅れが出ていた状況も改善され、HDAC 発現を操作したマウスの網羅的行動解析ならびに HDAC 発現の変化に伴う遺伝子発現変化の解析を行うための準備は整った。

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 11 件)

① Tada H, Miyazaki T, Takemoto K, Takase K, Jitsuki S, Nakajima W, Koide M,

Yamamoto N, Komiya K, Suyama K, Sano A, Taguchi A, Takahashi T. Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016. 113(45):E7097-E7105. [査読有] DOI: 10.1073/pnas.1606351113

② Nakamura H, Yamashita N, Kimura A, Kimura Y, Hirano H, Makihara H, Kawamoto Y, Jitsuki-Takahashi A, Yonezaki K, Takase K, Miyazaki T, Nakamura F, Tanaka F, Goshima Y. Comprehensive behavioral study and proteomic analyses of CRMP2-deficient mice. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*. 2016. 21(10):1059-1079. [査読有] DOI: 10.1111/gtc.12403

③ Takase K*, Tsuneoka Y, Oda S, Kuroda M, Funato H*. High-fat diet feeding alters olfactory-, social-, and reward-related behaviors of mice independent of obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2016. 24(4):886-894. [査読有] DOI: 10.1002/oby.21441

④ Yonezaki K, Uchimoto K, Miyazaki T, Asakura A, Kobayashi K, Takase K*, Goto T*. Postanesthetic effects of isoflurane on behavioral phenotypes of adult male C57BL/6J mice. *PloS one*. 2015. 10(3):e0122118. [査読有] DOI: 10.1371/journal.pone.0122118

⑤ 高瀬堅吉*. 行動医学のコアカリキュラム提案に向けた JABS の取り組みと求められる役割. *行動医学研究* 2014. 20(2):52-57. [査読有] URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjbm/20/2/20_1407/_pdf

⑥ Takase K, Kikuchi K, Tsuneoka Y, Oda S, Kuroda M, Funato H. Meta-analysis of melanin-concentrating hormone signaling-deficient mice on behavioral and metabolic phenotypes. *PloS one*. 2014. 9(6):e99961. [査読有] DOI: 10.1371/journal.pone.0099961

⑦ Oda S, Funato H, Sato F, Adachi-Akahane S, Ito M, Takase K, Kuroda M. A subset of thalamocortical projections to the retrosplenial cortex possesses two vesicular glutamate transporter isoforms,

VGluT1 and VGluT2, in axon terminals and somata. *The Journal of comparative neurology*. 2014. 522(9):2089-2106. [査読有] DOI: 10.1002/cne.23519

- ⑧ Takase K, Sakimoto Y, Kimura F, Mitsushima D. Developmental trajectory of contextual learning and 24-h acetylcholine release in the hippocampus. *Scientific reports*. 2014. 4:3738. [査読有] DOI: 10.1038/srep03738
- ⑨ Takase K, Oda S, Kuroda M, Funato H. Monoaminergic and neuropeptidergic neurons have distinct expression profiles of histone deacetylases. *PloS one*. 2013. 8(3):e58473. [査読有] DOI: 10.1371/journal.pone.0058473
- ⑩ 高瀬堅吉、小田哲子、黒田優、船戸弘正. 遺伝子改変マウス行動表現型解析の現状とその課題—MCH/ MHCRI ノックアウトマウス行動表現型解析を例として—. *行動科学* 2013. 51(2):143-154. [査読有] URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201302211206121608>
- ⑪ Kikuchi T, Tan H, Mihara T, Uchimoto K, Mitsushima D, Takase K, Morita S, Goto T, Andoh T, Kamiya Y. Effects of volatile anesthetics on the circadian rhythms of rat hippocampal acetylcholine release and locomotor activity. *Neuroscience*. 2013. 237:151-160. [査読有] DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.062

[学会発表] (計 21 件)

- ① Nakamura H, Yamashita N, Kimura A, Kimura Y, Hirano H, Makihara H, Kawamoto Y, Jitsuki-Takahashi A, Yonezaki K, Takase K, Miyazaki T, Nakamura F, Tanaka F, Goshima Y. The aberrant behavior and altered protein expression associated with neuropsychiatric disorders in *crmp2* gene-deficient mice. *Society for Neuroscience Annual Meeting*. 2016 年 11 月 12~16 日. San Diego, USA.
- ② Nakamura H, Yamashita N, Kimura A, Kimura Y, Hirano H, Makihara H, Kawamoto Y, Jitsuki-Takahashi A, Yonezaki K, Takase K, Miyazaki T, Nakamura F, Tanaka F, Goshima Y. Comprehensive behavioral study and proteomic analyses of CRMP2-deficient mice. 第 38 回日本生物学的精神医学

会・第 59 回日本神経化学会大会合同年会. 2016 年 9 月 8~10 日. 福岡国際会議場 (福岡県福岡市).

- ③ Takase K, Kikuchi K, Funato H. Meta-analysis of genetically modified mice on behavioral and biological phenotypes. 31st International Congress of Psychology (ICP2016). 2016 年 7 月 24~29 日. Yokohama, Japan.
- ④ Sugioka K, Takase K. A developmental neurobehavioral study in rats with abnormal neurogenesis in different brain regions induced by prenatal (G15, G17 and G19) methylazoxymethanol (MAM) treatment. 日本神経科学学会主催第 39 回日本神経科学大会. 2016 年 7 月 20~22 日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
- ⑤ 高瀬堅吉. 日本行動科学学会の概要と展開されている研究活動. 若手科学者サミット. 2016 年 7 月 10 日. 日本学術会議 (東京都港区).
- ⑥ 高瀬堅吉. 発達段階・性別特異的行動異常のメカニズム解明を可能にするトランスレータブル行動指標の提案—自閉症スペクトラム障害の生物心理機構破綻を解明する新たなアプローチ—. 日本発達心理学会第 27 回大会. 2016 年 4 月 29 日~5 月 1 日. 北海道大学 (北海道札幌市).
- ⑦ Funato H, Takase K, Oda S, Tsuneoka Y, Kuroda M. High-fat diet feeding alters social behaviors and sensorimotor system of mice independent of obesity. *Keystone symposia*. 2015 年 10 月 25~29 日. Kyoto, Japan.
- ⑧ 高瀬堅吉. 医学と心理学の学際先端領域におけるキャリア形成の枠組み. 日本心理学会第 79 回大会. 2015 年 9 月 22~24 日. 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- ⑨ 高瀬堅吉. 社会行動障害への多角的アプローチ—動物からヒト、基礎から臨床— (ストレス不応期の母子分離ストレスが社会行動に与える影響). 日本心理学会第 79 回大会. 2015 年 9 月 22~24 日. 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- ⑩ 恒岡洋右、高瀬堅吉、小田哲子、黒田優、船戸弘正. マウス内側視索前野で見つかった新規な性的二型遺伝子発現. 第 120 回日本解剖学会総会全国学術集会. 2015 年 3 月 21~23 日. 神戸国際会議

場・展示場（兵庫県神戸市）。

- ⑪ 高瀬堅吉. 人間の生涯発達の理解を目指す生理心理学研究（乳幼児（仔）期～思春期・成体期）. 日本心理学会第 78 回大会. 2014 年 9 月 10～12 日. 同志社大学（京都府京都市）。
- ⑫ 小田哲子、船戸弘正、佐藤二美、赤羽悟美、伊藤雅方、高瀬堅吉、黒田優. A subset of thalamocortical projections to the retrosplenial cortex possesses both VGLUT1 and VGLUT2. 第 119 回日本解剖学会総会全国学術集会. 2014 年 3 月 27～29 日. 自治医科大学（栃木県下野市）。
- ⑬ 恒岡洋右、高瀬堅吉、黒田優、船戸弘正. 摂食関連神経ペプチド産生細胞ネットワークにおけるヒストン脱アセチル化酵素の発現. 第 119 回日本解剖学会総会全国学術集会. 2014 年 3 月 27～29 日. 自治医科大学（栃木県下野市）。
- ⑭ 高瀬堅吉. オレキシンによるエネルギー代謝調節機構の解明. 第 46 回神経解剖懇話会. 2014 年 3 月 27 日. 自治医科大学（栃木県下野市）。
- ⑮ 高瀬堅吉. 行動医学のコアカリキュラム提案に向けた JABS の取り組みと求められる役割. 第 20 回日本行動医学学会学術総会. 2014 年 3 月 8～9 日. 京都大学（京都府京都市）。
- ⑯ 高瀬堅吉. JABS 日本行動科学学会. 日本学術会議学際交流ポスターセッション. 2014 年 3 月 7 日. 日本学術会議（東京都港区）。
- ⑰ Funato H, Takase K. Orexinergic neuron network regulating energy metabolism. 食と生命のサイエンス・フォーラム 2013. 2014 年 10 月 2 日. 東京大学（東京都文京区）。
- ⑱ 高瀬堅吉. これからの教育心理学を考える - 動物実験とどのように付き合うのか? -. 日本心理学会第 77 回大会. 2013 年 9 月 19～21 日. 札幌コンベンションセンター・札幌市産業振興センター（北海道札幌市）。
- ⑲ 高瀬堅吉. Statistical inference of the central roles of melanin-concentrating hormone signaling in behavior of mice: meta-analysis. 日本動物心理学会第 73 回大会. 2013 年 9 月 14～16 日. 筑波大学（茨城県つくば市）。

- ⑳ Takase K, Kikuchi K, Oda S, Kuroda M, Funato H. Statistical inference of neural circuits responsible for behavioral parameters of mice. 日本神経科学学会主催第 36 回日本神経科学大会. 2013 年 6 月 20～23 日. 国立京都国際会館（京都府京都市）。

- 21 Sugioka K, Takase K, Setsu T. An analysis of reflex during neonatal period and activity during post-weaning period in AD/HD and schizophrenia model rats induced by prenatal methylazoxymethanol (MAM) treatment. 科学大会. 2013 年 6 月 20～23 日. 国立京都国際会館（京都府京都市）。

〔図書〕（計 1 件）

- ① 高瀬堅吉、柳井修一、山口哲生（編集）. 西村書店. ラットの行動解析ハンドブック. 2015 年. 435 ページ.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.jichi.ac.jp/psychology/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高瀬 堅吉 (TAKASE, Kenkichi)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号：80381474

(2) 研究分担者

黒田 優 (KURODA, Masaru)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号：10170135

小田 哲子 (ODA, Satoko)
東邦大学・医学部・講師
研究者番号：90224237

船戸 弘正 (FUNATO, Hiromasa)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号：90363118