

令和元年6月24日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01847

研究課題名(和文)概日リズムリセット時の運動意欲におけるグレリンおよびニューロメジンUの新たな役割

研究課題名(英文) Novel roles of ghrelin and neuromedin U in the motivation for voluntary exercise at the reset time of the circadian rhythm

研究代表者

御船 弘治 (MIFUNE, Hiroharu)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：70174117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：体内時計の基本となる概日リズムは、光や食事など外界からの刺激によって修正される(リセット機構)。本研究は概日リズムリセット機構において自発運動を制御するメカニズムの一つとして、摂食促進ホルモン・グレリンと摂食抑制ホルモン・ニューロメジンUの役割を明らかにすることを目的とし、
1) 概日リズムリセット時の自発運動制御機構におけるグレリンおよびニューロメジンUの役割を明らかにし、
2) 概日リズムリセット時の自発運動制御機構における中枢および末梢体内時計の役割を解析した。本研究により、概日リズムリセット機構にグレリンとニューロメジンUの関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グレリン・ニューロメジンUなど生体リズムに関与する因子の機能解析を通じて自発運動制御機構と生体内リズム調節機構を包括的に理解し、それらの相互関係を解明した本研究成果は、今後、様々な生活習慣病の有効な予防法としての食事・運動療法に新たな側面からのアプローチ方法をもたらし、時間運動学的観点から新しい指導概念(食事のタイミングや規則性、運動の時間帯への配慮等)の導入が期待される。

研究成果の概要(英文)：Circadian rhythmicity as a base of biological clock is entrained by extrinsic stimuli such as light or food consumption (resetting machinery). The aim of this study is to clarify possible roles of ghrelin (appetite-stimulating hormone) and neuromedin U (appetite-suppressing hormone) on regulating voluntary exercise as a part of resetting machinery of circadian rhythm. Furthermore, we explored a crucial role of central or peripheral clock on regulating voluntary exercise as a part of resetting machinery of circadian rhythm. From the results obtained in this study, the relevance of both appetite-regulating hormones to resetting machinery of circadian rhythmicity.

研究分野：内分泌代謝学，健康スポーツ科学，実験動物学

キーワード：概日リズム 自発運動 グレリン ニューロメジンU 遺伝子欠損マウス 時制限給餌 恒常暗

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

グレリンは、1999年に本研究課題の連携研究者である児島ら^①により胃から発見されたペプチドであり、その生理活性として強力な成長ホルモン (GH) 分泌促進作用を有するだけでなく、摂食促進作用、脂肪蓄積など代謝系に対する様々な作用がみられる。また我々は、グレリン遺伝子欠損 (GKO) マウスを作出・維持しており、本マウスでは摂餌量や体重増加などにおいて野生型 (WT) マウスと相違が認められず、目立った表現型は見つかっていなかった。しかしながら我々は、GKOマウスにおいては体温や血圧・心拍数の日内リズムに異常が認められ、交感・副交感神経日内リズムの恒常性が破綻していることを見出した[平成19~21, 22~24年度 基盤研究(C), 課題番号19590840, 22500361]。

ヒトの概日リズムは一般的に24.2~24.6時間といわれ、光刺激 (明暗サイクル) や運動、食事のリズムにより24時間サイクルに同調するリセット機構を有し、不規則な食事 (朝食欠食や夜遅い夕食等) ではこのリセット機構がうまく機能しないために体内時計に歪みが生じ、ひいては多くの生活習慣病の原因ともなり得る。正常マウスでは、7:00と19:00に上昇するグレリンの日内リズムに伴う摂餌行動 (探索行動) と運動が概日リズムリセット機構の重要な trigger であり、本機構においてグレリンリズムが重要な役割を果たしていることが示唆された[図1; 平成25~27年度 基盤研究(C), 課題番号25504019]。また、制限給餌下のWTマウスでは自由給餌下に比べ自発運動量の増加や持続性が認められ、この増加は弱いながらもGKOマウスにおいても見られる事より、概日リズムリセット時の運動の動機付けにグレリン以外の trigger が存在する可能性が浮上した。

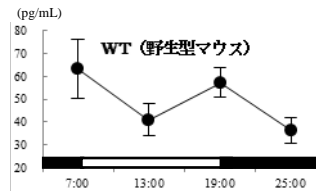


図1. 野生型マウスにおける血漿グレリン濃度は、7:00と19:00に上昇する日内リズムが認められる。

ニューロメジンU (NMU) は、1985年に南野らにより発見された神経ペプチドであり^②、強力な子宮収縮作用を有する事が知られているが、体内時計の中核である視交叉上核 (SCN) にも存在し、概日リズム調節への関与が示唆されている^③。NMUは摂食抑制ホルモンであり、グレリンとは相反する作用を有するため、両ペプチドが拮抗的に働きながら概日リズムリセット時の自発運動量制御機構を形成している可能性は高い[平成27年度採択 基盤研究(C), 課題番号15K00901]。体内リズムと摂食行動 (探索行動・自発運動) は深い関連が示唆され、ヒトにおいては起床時の光刺激と朝食・ジョギングなどの自発運動によりリセットされるが、その詳細な機序については判明していない。グレリンやNMUなど生体リズムに関与する因子の機能解析を通じて自発運動制御機構と生体内リズム調節機構を包括的に理解し、それらの相互関係を解明することは、様々な生活習慣病の有効な予防法としての食事・運動療法に新たな側面からのアプローチ方法をもたらす可能性を秘めており、このような自発運動時の運動意欲に関わるペプチドホルモンを探索することは、将来の創薬開発にもつながる可能性を秘めた臨床的にも大変有意義かつ急務な研究課題である。

2. 研究の目的

- (1) 概日リズムリセット時の自発運動量制御におけるグレリンおよびニューロメジンUの役割: 概日リズムリセット時の自発運動制御にグレリンが重要な役割を果たしている可能性が考えられるが、グレリン以外のペプチド性因子として、サーカディアンリズムの調節因子であるNMUの関与が示唆され、グレリンと共に生体リズム形成に調和的に作動している可能性がある。概日リズムリセット時の自発運動制御機構における両ペプチドのクロストークの有無を、日内リズムの観点より時間運動学的に理解することが重要である。マウスなどの実験小動物の摂餌行動はヒトと異なり決められた時間での摂食行動は認められないが、制限給餌を施すことでヒトと同じような給餌前の摂食促進ホルモン (グレリン) および摂餌後の摂食抑制ホルモン (ニューロメジンU) のサージ現象が生じ、摂食リズムを意図的に作出可能となる。また、マウスでは制限給餌後、経日的に自発運動が増加する習性を利用し、自発運動量とグレリンおよびニューロメジンU摂食リズムの相関を動物実験にて解析可能となる。そこで制限給餌後のWT、GKOおよびNMUKOマウスにおいて、以下の2項目に関して研究を進めた。1) 探索行動の動機や回転かごによる自発運動量の相違を明らかにする。2) 1)の基礎データを踏まえ、グレリンおよびニューロメジンU agonistやantagonist介入による自発運動に対するモチベーションの変化を探索する。
- (2) 概日リズムリセット時の自発運動制御機構における中枢および末梢体内時計の役割: 概日リズムは、光の刺激や運動、食事のリズムにより24時間サイクルの明暗・日内リズムに同調リセットされる。我々の最近の肥満モデルマウスを用いた研究から、GKOマウスの恒常暗長期飼育後の自由継続リズム (free-running rhythm)は野生型マウスとの差はなく、グレリンの日内リズムは中枢ではなく末梢の胃内細胞時計との関連が示唆される。一方、NMUは体内時計の中核であるSCNにも存在し、概日リズム調節への関与が示唆されており、NMUKOマウスでは概日リズムや摂食リズムの乱れが生じ、行動量の低下が生じる。SCNにおける時計遺伝子の転写翻訳フィードバックグループで形成される「細胞時計」による独自の生体リズムは、眼球からの光情報により同調・微調整され概日リズムがリセットされる。さらに、中枢時計の同調・微調整は末梢臓器内での細胞時計とクロストークし調和統合されると考えられる。従って、GKO/NMUKO・ダブルKOマウスを作成することにより、末梢性の胃内細胞時計との関連が示唆される摂食ホルモン・グレリンと中枢性細胞

時計であるSCNに存在する摂食抑制ホルモン・NMUのクロストークによる自発運動制御機構における中枢および末梢体内時計の役割を解析することが可能となる。そこで、本ダブルKOマウスを用い以下の2項目に関して研究を進めた。1) 概日リズム変調時における自発運動の動機付けと体内時計遺伝子の関係を明らかにする。2) 1)の結果を踏まえ、恒常暗状態にて光刺激を排除した際に、本ダブルKOマウスにおける探索行動の動機や自発運動量の変化を観察する。この事により、グレリンとNMUのクロストークをロックアウトする事により生じる、運動リズムのリセット機構に及ぼす影響を病態生理学的に明確にし、概日リズムにおける体内時計の調和作用としてのグレリンおよびNMUの自発運動に及ぼす相互・相補的な新たな役割を探索する。

3. 研究の方法

- (1) GKO マウスを用いた概日リズムリセット機構の解析：これまでに申請者らは、正常マウスでは、7:00 と 19:00 に上昇するグレリンの日内リズムに伴う摂餌行動（探索行動）と運動が概日リズムリセット機構の重要な trigger であり、本機構においてグレリンリズムが重要な役割を果たしているという仮説のもとに研究を進めてきたが、概日リズムリセット時の自発運動量制御におけるグレリンの関与を時間運動学的に理解することが重要であると考え、1) 単独のペプチド性因子欠損により生じる概日リズムリセット時の自発運動量、探索・予知行動の変調、2) 摂食や自発運動パターンを明暗 24 時間サイクルの変化（明期と暗期の時刻変化）に馴化するリセット機構における自発運動制御のメカニズムを検証した。尚、以下の動物実験にて当研究機関内にて維持している 12 週齢の GKO (Ghrelin(-/-)) マウス♂の対照群としてグレリン遺伝子発現が正常個体である同週齢の野生型 (WT) マウス♂を用い、普通食 (CD; 10 kcal% fat) を給餌した。
- ① GKO マウスの NMU 日内リズム；WT および GKO の午前 1 時、7 時、13 時、19 時における視交叉上核 (SCN) の NMU 発現量ならびに視床下部の NMU 受容体発現量を定量 PCR 法にて定量解析し、WT マウスの同時刻における NMU 動態と各々の日内リズムを比較検討した。
 - ② GKO マウスの概日リズムリセット時の自発運動；自由摂餌下において、WT・GKO マウス共に午前 7 時および 19 時（明期と暗期の交替期）前後を中心に摂餌行動と自発運動が生じるが、GKO マウスの自発運動量は少ない。また、制限給餌下では WT マウスで認められる自発運動量の増加や持続性が、GKO マウスでは劣る（既取得データ）。そこで、概日リズムリセット機構における摂餌行動と自発運動の発現のクロストークの役割を以下の方法にて検証した。
 - a. 摂餌行動と自発運動の解析：明暗サイクル（明期：7～19時）下にて、制限給餌時刻を1) 5～7時、19～21時/日、2) 11～13時、23～1時/日に変化した際のWTおよびGKOマウスの摂餌量、摂餌行動・自発運動量、エネルギー代謝（呼吸商など）をマウス摂食行動・呼吸代謝解析システム（シンファクトリー&アルコシステム）にて解析・比較検討する。
 - b. グレリン介入による自発運動の動機付け：GKOマウスを用いグレリン受容体agonist（GHRP-6）単回投与群（GKO-S）として1回/日、18時30分に腹腔内連日投与、並びに持続投与群（GKO-C）として浸透圧ミニポンプにて腹腔内持続投与後の自発運動パターンをWTと比較解析した。
- (2) ニューロメジン U 遺伝子欠損 (NMUKO) マウスを用いた概日リズムリセット機構の解析：我々のごく最近の研究成果から、制限給餌下の野生型マウスで認められる自発運動量の増加が、GKO マウスではその運動持続性や予知行動・探索行動が WT に比べて劣るものの認められることより、グレリン以外のペプチド性因子として、サーカディアンリズムの調節因子である NMU の関与が示唆され、グレリンと共に生体リズム形成に調和的に作動している可能性がある。従って、概日リズムリセット時の自発運動制御機構における両ペプチドのクロストークの有無を日内リズムの観点より時間運動学的に明らかにすることが必要であり、1) NMU 欠損により生じる概日リズムリセット時の自発運動の変調、2) 摂食や自発運動パターンを明暗 24 時間サイクルの変化（明期と暗期の時刻変化）に馴化するリセット機構における自発運動制御のメカニズムを検証した。尚、以下の動物実験にて当研究機関内にて維持している 12 週齢の NMUKO (Nmu(-/-)) マウス♂の対照群として NMU 遺伝子発現が正常個体である同週齢の野生型 (WT) マウス♂を用い、普通食 (CD; 10 kcal% fat) を給餌した。
- ① NMUKO マウスのグレリン日内リズム；NMUKO マウスの午前 1 時、7 時、13 時、19 時におけるグレリン動態（血中・胃内グレリン濃度、視床下部・グレリン受容体発現量など）と、WT マウスの同時刻におけるグレリン動態（既取得データ）を比較検討し、NMUKO マウスにおけるグレリン日内リズムを解析した。
 - ② NMUKO マウスの概日リズムリセット機構；
 - a. 摂餌行動と自発運動の解析；前記の動物実験 (1) -②-aの摂餌行動解析法と同様に、NMUKOとWTマウスの自発運動、摂餌行動、摂餌量、エネルギー代謝（呼吸商など）を比較検討した。
 - b. 概日リズムリセット機構の馴化；前記の動物実験 (1) -②-aと同様に明暗サイクルの

交替時刻を変化させた時のWTおよびNMUKOマウスの摂餌行動・自発運動パターンを測定し、経日的な馴化の有無を比較検討する。さらに、明暗サイクル交替時刻を13時～午前1時に設定した際に馴化するWTマウスのNMU日内リズムと、通常設定時刻（明期；午前7時～19時）における同日内リズムとを比較検討し、概日リズムリセット時の自発運動制御におけるNMU日内リズムの調和的役割を解析した。

(3) 概日リズムリセット時の自発運動制御機構における中枢および末梢体内時計の役割：我々の最近の肥満モデル動物を用いた研究成果からグレリンの日内リズムと胃内細胞時計との関連が示唆され、またNMUKOマウスでは概日リズムや摂食リズムの乱れが生じ、NMUとSCN内細胞時計遺伝子との関連が予想される。そこで、GKO-NMUKO・ダブルKOマウスを作成することにより、末梢性の胃内細胞時計との関連が示唆される摂食ホルモン・グレリンと中枢性細胞時計であるSCNに存在する摂食抑制ホルモン・NMUのクロストークによる自発運動制御機構における中枢および末梢体内時計の役割を以下の動物実験にて解析した。

- ① グレリン・ニューロメジン U 両遺伝子欠損マウスの作成；GKO マウスと NMUKO マウスを戻し交配 (backcross) を数回繰り返して、GKO-NMUKO・ダブル KO マウスを作成後、以下の実験に供した。
- ② 摂餌行動と自発運動の解析；GKO-NMUKO ダブル KO と WT マウスの、前記の動物実験(1)-②-a の摂餌行動解析法と同様、通常明暗サイクル下での自発運動、摂餌行動、摂餌量、エネルギー代謝を解析・比較検討した。
- ③ GKO-NMUKO マウスの概日リズムリセット機構の解析；本ダブル KO マウスと WT マウスを 40 日間恒常暗にて飼育後、通常明暗サイクルに戻した際、概日リズムにおける自発活動・自由継続リズムの明暗サイクルへの同調の有無を暗ボックス運動量測定装置（メルクエスト社）にて測定した。

4. 研究成果

(1) 概日リズムリセット時の自発運動量制御におけるグレリンの役割

- ① NMU日内リズム：両マウス共に、視交叉上核のNMU発現量並びに視床下部のNMU受容体発現量の日内変化に差は認められなかった。
- ② 制限給餌時間による自発運動の変化：明暗サイクル（明期：7～19時）下にて、制限給餌時刻を(a) 5～7時, 19～21時/日に設定すると、両マウス共に制限給餌時刻に同調した自発運動が認められ、その運動量は自由摂餌時に比べ増大したが、GKOマウスの運動量はWTマウスに比べ少なかった。また、制限給餌時刻を(b) 11～13時, 23～1時/日にした際の自発運動は、明期の制限給餌時刻では両マウス共に自発運動は認められず、暗期の制限給餌時刻に同調した自発運動量が認められたが、それらの運動量は両マウス共に制限給餌時刻(a)にした際の運動量と比べ少なかった。
- ③ グレリン介入による自発運動の動機付け：GKOマウスを用いグレリン受容体agonist (GHRP-6) 単回投与群 (GKO-S) として1回/日、18時30分に腹腔内連日投与、並びに持続投与群 (GKO-C) として浸透圧ミニポンプにて腹腔内持続投与後の自発運動パターンをWTと比較解析した。GKOマウスの運動量はWTマウスに比べ有意に少なく、GKO-SはWTマウスと同レベルの自発運動量の発現が認められたが、GKO-CではGKOマウスと同レベルの運動パターンであった (図2)。

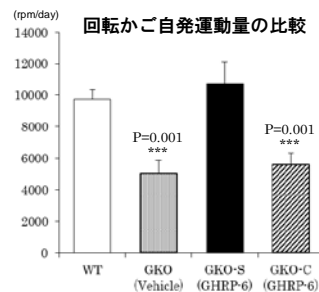


図2. グレリン遺伝子欠損(GKO)マウスの自発運動量は野生型(WT)マウスに比べ有意に少なく、グレリン受容体アゴニスト(GHRP-6)をGKOマウスに単回投与(GKO-S)するとWTマウスと自発運動量は同等レベルに回復したが、持続投与(GKO-C)ではGKOマウス(Vehicle)と同レベルのままであった。

以上の結果より、自発運動の動機付けには摂餌行動、明暗の光刺激以外にグレリンが関与している可能性が示唆された。

(2) 概日リズムリセット時の自発運動量制御におけるニューロメジン U の役割

- ① NMUKOマウスのグレリン日内リズム：WT及びNMUKOマウス共に、7、19時において血中グレリン濃度が上昇し、13、25時において低下する日内リズムが認められ、差はなかった。
- ② NMUKOマウスの概日リズムリセット機構：1) 自由摂餌時の一日・摂餌量は、NMUKOマウスにおいて明期および暗期摂餌量共に、WTマウスに比べ有意に増加しており、NMUKOマウスの摂餌量増加に伴う食行動異常が認められた。2) 明暗サイクル（明期：7～19時）下にて、制限給餌時刻を5～7時, 19～21時/日に設定した場合、両マウス共に制限給餌時刻に同調した自発運動が認められ、暗期開始(19時)とともに運動量が増加し、午前0時頃まで持続した。制限給餌時刻19～21時における自発運動量は両者に差はなかったが、制限給餌時刻5～7時の運動量は、NMUKOマウスではWTマウスに比べ有意に減少していた。また、暗期終了(午前7時)前の制限給餌開始(午前5時)前の午前3～5時におけるNMUKOマウス自発活動量は、WTマウスに比べ有意に減少しており、NMUKOマウスでは探索行動が低下していることが明らかとなった。

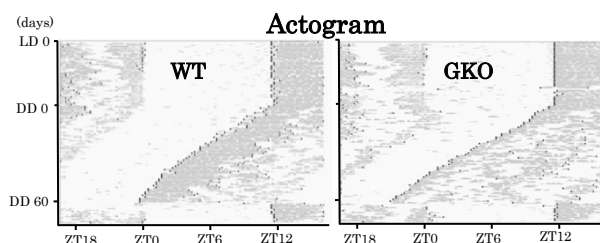
以上の結果より、明期から暗期開始時刻における概日リズムのリセット機構にニューロメジン U の欠損により生じる変調は来たしていないが、暗期終了前の自発運動量や探索行動が

NMUKO マウスでは減少していたことから、予知行動へのニューロメジン U の関与が示唆された。

(3) 概日リズムリセット時の自発運動制御機構における中枢および末梢体内時計の役割

① GKO-NMUKOマウスの摂餌行動と自発運動：1) 自由摂餌時の一日・摂餌量は、本ダブルKOマウスにおいて明期および暗期摂餌量共に、WTマウスに比べ有意に増加しており、ダブルKOマウスの摂餌量増加に伴う食行動異常が認められた。2) 明暗サイクル(明期：7～19時)下にて、制限給餌時刻を5～7時, 19～21時/日に設定した場合、両マウス共に制限給餌時刻に同調した自発運動が認められ、暗期開始(19時)とともに運動量が増加し、午前0時頃まで持続した。制限給餌時刻19～21時における自発運動量はダブルKOマウスではWTマウスに比べ有意に減少していたが、制限給餌時刻5～7時の運動量は両者に差はなかった。

② GKO-NMUKOマウスの概日リズムリセット機構：GKO、GKO-NMUKOマウスとWTマウスを60日間恒常暗にて飼育後、通常明暗サイクルに戻した際、概日リズムにおける自発活動・自由継続リズムの明暗サイクルへの同調の有無を暗ボックス運動量測定装置にて測定した。恒常暗時における自発活動リズムは、何れのマウス共に



24時間リズムより短いフリーランニングリズムが認められ差はなく、WTマウスの自発運動リズムには自発活動リズムと同様にフリーランニングリズムが存在したが、GKOおよびGKO-NMUKOマウスの自発運動リズムは不規則であった(図3)。

以上の結果より、GKO-NMUKOマウスの制限給餌下での明期から暗期開始時刻における運動量の低下や、恒常暗時の自発運動リズムに変調を来していたことから、概日リズムリセット機構にグレリンとニューロメジン U の関与が示唆された。

今後は、両 KO マウスおよびダブル KO マウス (GKO/NMUKO) に対して各アゴニストを用いた実験、および WT マウスに対する各アンタゴニストを用いた実験などを追加して、両ペプチド因子の概日リズムリセット機構における役割に関して詳細に検討して行く予定である。

<引用文献>

- ① Kojima M, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 402: 656-660, 1999
- ② Minamino N, et al. Neuromedin U-8 and U-25: novel uterus stimulating and hypertensive peptides identified in porcine spinal cord. Biochem Biophys Res Commun 130: 1078-1085, 1985
- ③ Nakahara K, et al. The gut-brain peptide neuromedin U is involved in the mammalian circadian oscillator system. Biochem Biophys Res Commun 318: 156-161, 2004

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 1 件)

- ① 御船弘治, 坂井勇介, 田尻祐司, 満園良一, 児島将康. 概日リズムリセット時の運動意欲における摂食促進ホルモン・グレリンの新たな役割. デサントスポーツ科学, 39 巻, 121-130, 2018

[学会発表] (計 9 件)

- ① 御船弘治, 原 健人, 坂井勇介, 岩田慎平, 西 芳寛, 田尻祐司, 児島将康, 満園良一: グレリン遺伝子欠損マウスの制限給餌下における自発運動について. 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016
- ② Yuji Tajiri, Kento Hara, Yusuke Sakai, Kentaro Yamada, Ryouichi Mitsuzono, Masayasu Kojima, Hiroharu Mifune: A surge of appetite regulating hormone, ghrelin, and its relevance to motivation for the initiation of voluntary exercise in mice. 52th EASD Annual Meeting, Munich, Germany, 2016
- ③ 御船弘治, 坂井勇介, 河原幸江, 原 健人, 田尻祐司, 児島将康: グレリンのドーパミン報酬系を介した自発運動の動機付けについて. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017
- ④ 御船弘治, 坂井勇介, 佐藤貴弘, 田尻祐司, 角間辰之, 児島将康: 概日リズムの自発運動発現機構におけるグレリンの役割. 第 38 回日本肥満学会, 大阪, 2017

- ⑤ 佐藤貴弘, 坂井勇介, 田尻祐司, 角間辰之, 児島将康, 御船弘治 : グレリン遺伝子欠損マウスに見られる自発運動の異常について. 第 24 回日本時間生物学会, 京都, 2017
- ⑥ Yuji Tajiri, Yusuke Sakai, Yukie Kawahara, Akinori Nishi, Masayasu Kojima, Hiroharu Mifune: Voluntary exercise can modify the preference for palatable food through the modulation of central reward circuit by peripheral ghrelin signal. 53rd EASD Annual Meeting, Lisbon, Portugal, 2017
- ⑦ Hiroharu Mifune, Yuji Tajiri, Yusuke Sakai, Takahiro Sato, Masayasu Kojima: Ghrelin regulates the motivation for voluntary exercise under the control of circadian rhythmicity in mice. 53rd EASD Annual Meeting, Lisbon, Portugal, 2017
- ⑧ 御船弘治, 坂井勇介, 佐藤貴弘, 田尻祐司, 角間辰之, 児島将康 : 恒常暗下の自発運動概日リズムにおけるグレリンの役割. 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 宮崎, 2018
- ⑨ Tajiri Y., Sakai Y., Sato T., Mifune H., Kojima M.: An essential role of ghrelin in a circadian rhythm of voluntary exercise under constant darkness. 54th EASD Annual Meeting, Berlin, Germany

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特記すべき事項なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 : 田尻 祐司
ローマ字氏名 : (TAJIRI, Yuji)
所属研究機関名 : 久留米大学
部局名 : 医学部
職名 : 教授
研究者番号 (8 桁) : 80469361

(2)研究分担者

研究分担者氏名 : 満園 良一
ローマ字氏名 : (MITSUZONO, Ryouichi)
所属研究機関名 : 久留米大学
部局名 : 人間健康学部
職名 : 教授
研究者番号 (8 桁) : 20200058

(3)研究協力者

研究協力者氏名 : 児島 将康
ローマ字氏名 : (KOJIMA, Masayasu)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。