

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：34521

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K08327

研究課題名(和文) 神経変性疾患メディエーターの作用機序解明

研究課題名(英文) Study in functional mechanism of neurodegenerative mediators

研究代表者

矢上 達郎 (Yagami, Tatsuro)

姫路獨協大学・薬学部・教授

研究者番号：00363812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：15デオキシ-デルタ12,14-プロスタグランジンJ2 (15d-PGJ2)惹起神経細胞変性機構解明のために15d-PGJ2膜標的タンパク質群を同定し、それぞれの抗体を用いて機能解析を行なった。膜標的タンパク質に対する抗体により神経細胞死は誘導されたが、アポトーシスとは異なりカスパーゼ3を不活性化させた。15d-PGJ2はユビキチン-プロテアソーム経路(UPP)を阻害するが、膜標的タンパク質に対する抗体は逆に亢進させていた。15d-PGJ2膜標的タンパク質を介するアポトーシスは検出されなかったが、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ不活性化を介してアポトーシスを誘導していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病等において15d-PGJ2増加を示唆する結果が報告され、15d-PGJ2を含むcyclopentenone代謝物は、神経変性メディエーターとして認知されつつある。我々は、15d-PGJ2によるアポトーシス誘導機構の一つとしてホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)の抑制を介していることを明らかにした。また、既知受容体はそのアポトーシスには関与していなかったため、15d-PGJ2膜標的分子の存在を初めて報告し、その解析を行っている。本研究で得られた15d-PGJ2膜標的分子は、アルツハイマー病等の治療薬を開発する上で新規標的分子となることが期待されている。

研究成果の概要(英文)：15-deoxy-12,14-prostaglandin J2 (15d-PGJ2) inactivated phosphatidylinositol-3-kinase, leading to the neuronal apoptosis. However, 15d-PGJ2 induces neuronal apoptosis independently of its receptors (CRTH2 and PPAR $\gamma$ ). Glycolytic enzymes, adaptor proteins and molecular chaperones have been identified as membrane targets for 15d-PGJ2. To target plasmalemmal proteins but not cytosolic ones, antibodies were applied without permeabilization to neurons. Several antibodies against membrane targets for 15d-PGJ2 induced neuronal death. However, these antibodies inactivated caspase 3, which were activated during the 15d-PGJ2-induced apoptosis. Although the accumulation of ubiquitinated proteins was increased by 15d-PGJ2, it was decreased by these antibodies. Suppression of ubiquitin proteasome pathway (UPP) and stimulation of caspase-3 are involved in neurodegeneration. The present study suggested that activation UPP and inhibition of caspase-3 can induced neurodegeneration different from apoptosis.

研究分野：神経薬理

キーワード：神経細胞変性 アルツハイマー病 脳卒中 脂質代謝 アラキドン酸カスケード

## 1. 研究開始当初の背景

我々は、中枢神経系におけるアラキドン酸カスケードの生理的および病理的役割の解明に取り組んでいる。アルツハイマー病や脳卒中等の関連因子の一つとして分泌型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>-IIA (sPLA<sub>2</sub>-IIA) が知られている。sPLA<sub>2</sub>-IIA は神経細胞に作用すると、活性酸素種を増加させ、細胞内カルシウム濃度を上昇させ、アポトーシスを誘導する。該アポトーシスに、アラキドン酸代謝物の 15-deoxy-<sup>12,14</sup>-prostaglandin J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) が関与していることを突き止めた。15d-PGJ<sub>2</sub> 膜受容体として Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T-helper type 2 cells (CRTH2) が知られているが、神経細胞死への関与は未だ報告されていない。15d-PGJ<sub>2</sub> は未同定のトランスポーターを介して細胞内に流入し、核内受容体 peroxysome-proliferator activated receptor (PPAR) を活性化して抗炎症活性などを示すと考えられている。PPAR activator に神経細胞変性作用は検出されず、むしろ神経細胞保護作用が報告されている。また、非神経細胞アストロサイトにおいて 15d-PGJ<sub>2</sub> は phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) を不活性化するが、神経細胞では未報告であった。PI3K は記憶想起に関与し、記憶は固定化・想起・再固定化或いは消去のプロセスを経て更新されている。現在までに、恐怖条件づけは、昆虫からヒトに至る多くの動物種において観察されている。恐怖条件付け記憶想起には PI3K 活性の関与が報告されている。PI3K は多くの細胞において生存に必須であるため、その酵素を標的とした医薬開発は副作用が懸念される。PI3K を含む記憶想起機構を解明することにより、副作用の少ない PTSD 治療薬の開発に繋がると期待される。

我々は、ビオチン標識 15d-PGJ<sub>2</sub> を用い、解糖系酵素 (PKM1, Enolase1, Enolase2, GAPDH)・分子シャペロン・(HSPA8, TCP-1) および 14-3-3 等を含む膜標的タンパク質の同定に成功した。Enolase1 は、細胞質ばかりでなく神経細胞表面にも局在し plasminogen 結合タンパク質として報告されている。一方、Enolase2・GAPDH・HSPA8 は、シナプス形質膜において Aldolase C・TOAD64 と複合体 trans-plasma-membrane oxidoreductase (PMOs) を形成し、抗酸化酵素として機能しうることが報告されている。PKM1・Enolase1・Enolase2 は連鎖球菌感染後中枢神経系自己免疫疾患の自己抗原として知られている。その自己抗原は大脳皮質にも存在し、抗 Enolase2 抗体による大脳皮質神経細胞死は連鎖球菌感染後の精神障害への関与が示唆されている。14-3-3 タンパク質は、細胞質に局在し、セリン/スレオニンがリン酸化されたタンパク質に結合し、神経系組織に豊富に発現し、可溶性タンパク質の約 1% を占めている。また、種々の神経疾患において脳内での発現が高まり、沈着あるいは脳脊髄液中の濃度上昇が知られている。例えば、孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病 (sCJD) の診断マーカーとして脳脊髄液中の 14-3-3 濃度上昇が用いられている。sCJD 患者脳のアミロイド斑中にプリオンタンパク質と 14-3-3 は共局在している。14-3-3 は、他因子の分泌に関与していることは知られているが、14-3-3 自体の分泌機構については良く分かっていない。アミロイド斑と神経原線維変化はアルツハイマー病の 2 大所見として知られている。14-3-3 は、アルツハイマー病において増加し、神経原線維濃縮体と共局在している。細胞質で 14-3-3 はタウタンパク質の過リン酸化を促進しているが、膜 14-3-3 は我々により最近見出されたばかりでその生理的および病理的役割は解明されていない。

## 2. 研究の目的

我々は、世界に先駆けて 15d-PGJ<sub>2</sub> を含むシクロペンテン型プロスタグランジン受容体拮抗薬を神経変性

疾患メディエーターとして報告してきた。神経細胞の生存に必須酵素の PI3K に対し 15d-PGJ<sub>2</sub> は抑制的に作用することによりアポトーシスを誘導している事が示唆されたので、その可能性について検証することを本研究の第一目的とした。また、15d-PGJ<sub>2</sub> の神経細胞毒性に既知受容体は関与しておらず、アポトーシス誘導の観点で神経細胞膜上の起点は未だ解明されていない。我々は、神経細胞膜上に CRTH2 とは異なる特異的結合部位を見出し、15d-PGJ<sub>2</sub> 膜標的タンパク質の網羅的同定に成功した。興味深いことに、膜標的タンパク質の中には細胞質やミトコンドリアに局在しているタンパク質も含まれていた。神経変性疾患のみならず精神疾患にも関連している 15d-PGJ<sub>2</sub> 膜標的タンパク質も含まれており、15d-PGJ<sub>2</sub> の神経細胞への作用機序を明らかにし、神経変性疾患および精神疾患の発症機序解明の契機とする事を第二目的としている。

### 3 . 研究の方法

神経変性疾患メディエーターの作用機序を解明するために、ビトロ実験にラット大脳皮質神経細胞初代培養系を用い、ピボ実験にラット海馬マイクロインジェクション系を用いた。神経変性の評価は、ビトロ実験では MTT 還元活性・PI 染色・形態観察・カスパーゼ3 活性、ピボ実験では恐怖条件付け記憶想起時間を指標に評価した。

### 4 . 研究成果

神経細胞においても、15d-PGJ<sub>2</sub> は PI3K を抑制してアポトーシスを惹起して事を我々は突き止めた。さらに、恐怖記憶想起系において、15d-PGJ<sub>2</sub> は海馬 PI3K を不活性化することにより恐怖記憶想起を抑制しうる事を突き止めた。恐怖記憶はトラウマ記憶の代表例として挙げられ、その機構はヒトと動物の間で相同性がある。トラウマ記憶は生死に関わるような体験の記憶であり、強いトラウマ記憶は PTSD の原因となるので、恐怖記憶のメカニズム解明は PTSD の理解、その想起抑制は PTSD 治療法の開発に貢献しうる。PI3K は多くの細胞において生存に必須で医薬開発の標的としては副作用が懸念されるが、PI3K を含む記憶想起機構を解明し副作用の少ない PTSD 治療薬開発に繋げる。

我々は、細胞内に局在しているタンパク質(PKM1, Enolase1, Enolase2, GAPDH, HSPA8, TCP-1, 14-3-3)が、15d-PGJ<sub>2</sub> 標的タンパク質として形質膜にも局在していることを見出した。細胞質性 Enolase2 への影響を除くため、透過処理無しで抗 Enolase2 抗体を作用させると、細胞内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> レベルが上昇し神経細胞死を誘導した。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> には神経毒性があり、カタラーゼで増加抑制すると、神経細胞死も抑制された。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生には NADPH oxidase(NOX)等、いくつかの既知酵素が関与している。しかしながら、NOX inhibitor を始め種々の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生酵素阻害剤で H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> レベルは低下しなかった。これらのことから、種々の細胞活動に伴って蓄積された細胞内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が PMO により還元されていたのが、抗 Enolase2 抗体により PMO 活性が低下し、細胞内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が増加したのではないかと考えられた。HSPA8 は癌細胞表面に発現していることが知られており、我々は神経細胞の表面にも局在していることを見出した。Enolase2 や HSPA8 に対する抗体により神経細胞死は誘導されたが、既知の細胞死(ネクロシス、アポトーシス、オートファジー)とは異なり、カスパーゼ3 活性が抑制され、プロテアソーム活性が亢進されていた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Koma Hiromi, Yamamoto Yasuhiro, Okamura Noboru, Yagami Tatsurou	4. 巻 10
2. 論文標題 A plausible involvement of plasmalemmal voltage dependent anion channel 1 in the neurotoxicity of 15-Deoxy- 12,14-prostaglandin J2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e01866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.1866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Yasuhiro, Koma Hiromi, Yagami Tatsurou	4. 巻 57
2. 論文標題 The Anti-Neuron-Specific Enolase Antibody Induced Neuronal Cell Death in a Novel Fashion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 2265 ~ 2278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-020-01876-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Yasuhiro, Koma Hiromi, Yagami Tatsurou	4. 巻 43
2. 論文標題 15-Deoxy- 12,14-prostaglandin J2 Inhibits Cell Migration on Renal Cell Carcinoma <i>via</i> Down-Regulation of Focal Adhesion Kinase Signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 153 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00748	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Koma Hiromi, Yamamoto Yasuhiro, Kumagai Hiroaki, Yagami Tatsurou	4. 巻 42
2. 論文標題 4,4-Diisothiocyanatostilbene Disulfonic Acid Enhanced 15-Deoxy- 12,14-prostaglandin J2-Induced Neuronal Apoptosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1913 ~ 1920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koma Hiromi, Yamamoto Yasuhiro, Fujita Tomonari, Yagami Tatsurou	4. 巻 18
2. 論文標題 15-deoxy- 12, 14-prostaglandin J2 enhances anticancer activities independently of VHL status in renal cell carcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100608 ~ 100608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagami Tatsurou, Yamamoto Yasuhiro, Koma hiromi	4. 巻 56
2. 論文標題 Pathophysiological Roles of Intracellular Proteases in Neuronal Development and Neurological Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 3090 ~ 3112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1277-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koma H, Yamamoto Y, Fujita T, Yagami T.	4. 巻 in press
2. 論文標題 15-deoxy- 12, 14-prostaglandin J2 enhances anticancer activities independently of VHL status in renal cell carcinomas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.01.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagami T, Yamamoto Y, Koma H	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathophysiological Roles of Intracellular Proteases in Neuronal Development and Neurological Diseases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1277-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagami T, Yamamoto Y, Koma H.	4. 巻 55(3)
2. 論文標題 Physiological and Pathological Roles of 15-Deoxy- 12,14-Prostaglandin J2 in the Central Nervous System and Neurological Diseases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 2227-2248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-017-0435-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Y, Koma H, Nishii S, Yagami T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Anti-heat shock 70 kDa protein antibody induced neuronal cell death	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 402-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-00641.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagami T, Yamamoto Y, Koma H.	4. 巻 8
2. 論文標題 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2 in neurodegenerative diseases and cancers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 9007-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.14701.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 矢上達郎、山本泰弘、高馬宏美
2. 発表標題 5-リボオキシゲナーゼ阻害剤は分泌型ホスホリパーゼA2の神経細胞毒性を抑制する
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 3-P-205
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 矢上達郎、山本泰弘、高馬宏美
2. 発表標題 へビ毒分泌型ホスホリパーゼA2-IAはアポトーシスを介して神経細胞死を誘導した
3. 学会等名 日本薬学会第142年会 28P08-am2-13
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 矢上達郎、山本泰弘、高馬宏美
2. 発表標題 抗HSP70抗体による神経細胞死はカスパーゼ3不活性化とカスパーゼ1活性化を伴う
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 28P02-142
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 山本泰弘、高馬宏美、矢上達郎
2. 発表標題 チオール系還元剤は抗神経特異的エノラーゼ抗体の神経細胞毒性を増悪させる
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 28P02-140
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 高馬宏美、山本泰弘、矢上達郎
2. 発表標題 神経細胞において15デオキシ-デルタ12-14-プロスタグランジンJ2誘導アポトーシスは抗電位依存性アニオンチャンネル抗体により抑制された
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 28P02-141
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Koma H, Yamamoto Y, Yagami T.
2. 発表標題 15-deoxy - 12,14-prostaglandin J2-induced neuronal apoptosis was suppressed by an antibody against voltage-dependent anion channel.
3. 学会等名 The 141th Annual Meeting of Japanese Pharmaceutical Society, Hiroshima, 28P02-141, 2021 March 26-29
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yagami T, Yamamoto Y, Koma H.
2. 発表標題 Anti-HSP70 antibody-induced neuronal cell death was accompanied with caspase3 activation and caspase1 inactivation
3. 学会等名 The 141th Annual Meeting of Japanese Pharmaceutical Society, Hiroshima, 28P02-142, 2021 March26-29
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Koma H, *Yagami T.
2. 発表標題 Thiol reducing agents enhanced the neurotoxicity of anti-neuron specific enolase antibody.
3. 学会等名 The 141th Annual Meeting of Japanese Pharmaceutical Society, Hiroshima, 28P02-140, 2021 March 26-29
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yagami T, Yamamoto Y, Koma H.
2. 発表標題 Collapsin response mediator protein 2 was one of targets for 15-deoxy - 12,14-prostaglandin J2
3. 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, 3-P1-34, Sapporo, 2021 March 8-10
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Koma H, *Yagami T
2. 発表標題 The migration inhibitory effect of anti-collapsin response mediator protein 2 antibody on the renal cell carcinoma.
3. 学会等名 The 140th Annual Meeting of Japanese Pharmaceutical Society, Kyoto, 28P-am103
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yagami Tatsuou , Yamamoto Yasuhiro, Koma Hiromi
2. 発表標題 Anti-neuron specific enolase antibody-induced neuronal cell death was accompanied with caspase3 activation and caspase1 inactivation
3. 学会等名 The 139th Annual Meeting of Japanese Pharmaceutical Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto Yasuhiro, Koma Hiromi, Yagami Tatsuou
2. 発表標題 Identification of novel protein targets for 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2 in plasma membranes of renal cell carcinoma
3. 学会等名 The 139th Annual Meeting of Japanese Pharmaceutical Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koma Hiromi, Yamamoto Yasuhiro, Yagami Tatsuou
2. 発表標題 15-deoxy- 12, 14-prostaglandin J2 enhances anticancer activities independently of VHL status in renal cell carcinomas
3. 学会等名 The 139th Annual Meeting of Japanese Pharmaceutical Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yagami Tatsuro , Yamamoto Yasuhiro, Koma Hiromi
2. 発表標題 Plasmalemmal voltage-dependent anion channel is one of membrane targets for 15-deoxy - 12,14-prostaglandin J2
3. 学会等名 The 92th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Koma H, *Yagami T.
2. 発表標題 A plausible involvement of plasmalemmal voltage-dependent anion channel in the neurotoxicity of 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2
3. 学会等名 WPC2018 ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujita T, Asanoma Y, Shirai W, Hashimoto E, Echigo T, Yoneda Y, Kumagai H, Yamamoto Y, Koma H, Yagami T.
2. 発表標題 Synergistic effects of 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2 and anticancer agents on renal cell carcinomas
3. 学会等名 WPC2018 ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢上達郎、山本泰弘、高馬宏美
2. 発表標題 抗14-3-3 / 抗体はカスパーゼ3を不活性化し、ユビキチン化蛋白質の蓄積を抑制し、神経細胞死を誘導する
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会 26PA-pm223
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuhiro Yamamoto, Hiromi Koma, Tatsuro Yagami
2. 発表標題 A plausible involvement of plasmalemmal voltage-dependent anion channel in the neurotoxicity of 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2
3. 学会等名 WCP2018 PO2-1-86 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yagami Tatsuro, Yamamoto Yasuhiro, Koma Hiromi	4. 発行年 2019年
2. 出版社 New Science co. ltd.	5. 総ページ数 4
3. 書名 Medical Science Digest	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>姫路獨協大学 薬学部 医療薬学科 生理学研究室 研究  <a href="https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/kenkyu.html">https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/kenkyu.html</a>          姫路獨協大学 薬学部 医療薬学科 生理学研究室 業績  <a href="https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/list.html">https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/list.html</a>          姫路獨協大学・薬学部・生理学講座・業績  <a href="https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/list-05.html">https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/list-05.html</a>          姫路獨協大学・薬学部・生理学講座・研究  <a href="https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/kenkyu.html">https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/kenkyu.html</a>          姫路獨協大学 薬学部 生理学講座 全業績  <a href="https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/list-all.html">https://www.himeji-du.ac.jp/faculty/f_lab/ph3/list-all.html</a>          姫路獨協大学 薬学部 生理学研究室 業績 全業績  <a href="http://www.himeji-du.ac.jp/faculty/dp_pharm/pharm/ph3/list-all.html">http://www.himeji-du.ac.jp/faculty/dp_pharm/pharm/ph3/list-all.html</a></p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------