

令和 4 年 6 月 26 日現在

機関番号：20101
 研究種目：基盤研究(C)（一般）
 研究期間：2019～2021
 課題番号：19K08023
 研究課題名（和文）精神疾患の社会認知障害とその回復の神経基盤：シンクロナイザーニューロン増強の意義

 研究課題名（英文）Neural basis of recovery of social cognitive impairment in mental disorder: significance of enhancing for synchronizer neurons

 研究代表者
 鵜飼 渉 (Ukai, Wataru)

 札幌医科大学・医療人育成センター・准教授

 研究者番号：40381256
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：はじめに、胎生期にpoly (I:C)を曝露させる方法で統合失調症モデルラットを作成し、臨床において、統合失調症患者の職業的・社会的機能障害の改善効果が報告されている治療薬を投与することで、同モデルの社会性行動障害が回復し、その効果に、海馬および扁桃体領域のparvalbumin(PV)陽性細胞数の増加が関与することを示した。次に、社会的認知機能基盤に関わる分子変動について解析を進め、治療薬投与により背側海馬においてPV、およびBdnf long 3'UTR mRNAレベルが上昇することを見出し、これらが発達ストレスに関連した統合失調症の発症・病態と治療反応に強く関与することを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症では、幻覚・妄想などの陽性症状の問題に加え、対人コミュニケーション能力をはじめ、種々の社会的な認知機能の障害があり、これが患者の職業的・社会的復帰の深刻な妨げになっていることが指摘されている。しかしながら、これらの脳病態は複雑で、制御主体となる神経回路や、責任ニューロンの動態変化解析法、および、そこに直接的に焦点を当てようとする検査・治療法の開発は未だ進められていない。本研究の成果は、シンクロナイザーニューロンを直接的に増強させようとする治療法の開発と、その機能修復を評価する、精神科臨床で応用可能な、侵襲性の少ない検査手法の確立につながることで強く期待される。

研究成果の概要（英文）：First, we used animal model of schizophrenia produced by exposing rats to poly (I:C) during fetal period. We showed that treatment with a drug that has been reported to improve occupational and social dysfunction in schizophrenic patients in clinical practice recovered social behavior deficits in this model, involving the mechanism of increase in the number of parvalbumin (PV)-positive cells in the hippocampus and amygdala. Next, we conducted analysis of the molecular changes in the social/cognitive recovery, and found that treatment with the therapeutic drug increased PV and Bdnf long 3'UTR mRNA levels in the dorsal hippocampus, and that these were strongly implicated in the onset, pathogenesis, and treatment response of developmental stress-related schizophrenia.

研究分野：神経科学

キーワード：統合失調症 社会性認知機能障害 シンクロナイザーニューロン GABA作動性インターニューロン 幹細胞投与療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の治療では、患者の社会的認知能力や、対人コミュニケーション能力を正しく評価・診断することが極めて重要な課題であるが、日常生活・社会生活技能と相関した脳機能変化を直接的、簡便に評価できる方法は極めて少ない。本研究の目的は、そうした能力の変動を、ヒトの認知機能の神経基盤を形成する周期的神経活動(オシレーション)形成細胞(シンクロナイザーニューロン)としての、パルプアルブミン(PV)含有 GABAergic interneuron の動態変化(減少と増加)を指標として解析する手段を確立することである。PV含有ニューロンに特異的に作用する分子を用いた、ヒト幹細胞-PV含有ニューロン分化・成熟変動の評価(in vitro)、PV含有ニューロンの破壊モデルの作製と(脳・血液・行動)解析(in vivo)の実施は、ほとんど例がなく、学術的独自性の高い研究である。併せて、これらの手法を用いて、脳神経回路変化に基づく血中因子(L1CAM陽性 Neuronal exosome 内分子)変動の相関解析を進め、精神疾患の新たな治療手段に、近年発展が続く再生医療的アプローチを取り入れようとするものである。

2. 研究の目的

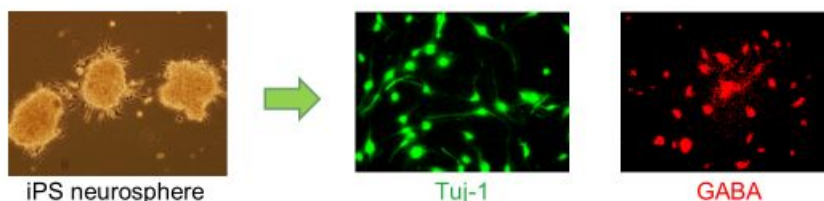
本研究の目的は、統合失調症治療の上で重要な課題である、職業的・社会的機能回復の問題について、大脳皮質神経回路における周期的神経活動(オシレーション)形成細胞(シンクロナイザーニューロン)の変異による、脳機能変化(行動中の gamma-band activity 変動)と、脳細胞由来血中因子変化(L1CAM-Exosome 中の分子変動)を比較解析し、認知行動療法的アプローチ(聴くこと・語ることを中心とした集団療法、メタ認知トレーニング)を介して生じる社会認知神経回路の修復・改善効果を明らかにすることである。特に、GABA 作動性神経系発達が多大な影響を受けることが報告されている胎生期免疫ストレス誘発統合失調症モデル動物を作成し、臨床で社会認知機能の改善効果が報告されている統合失調症治療薬を投与した際の、脳神経機能、および脳由来血中 Exosome 内の関連分子の変動解析を行い、社会性機能の病態について新たな知見を得ようとするものである。

3. 研究の方法

(1) in vitro での検討

成体での脳内新生も推定され、統合失調症の社会性認知機能障害への特異的な関与が示されている PV 陽性 GABAergic interneuron の産生・機能増強について、統合失調症の分子病態として特に注目を集めている熱ショックタンパク質系を変化させる分子の影響に焦点を当てた解析を進めた。具体的には、健常者、および統合失調症を合併した 22q11.2 欠失症候群患者由来の iPS 細胞から分化誘導した neurosphere を用いて、PV 陽性神経細胞への分化能の比較解析を進めるとともに、その修復メカニズムの一端の解析を試みた(図1)。

図1. GABA interneuron 分化能の評価・解析



候補化合物:

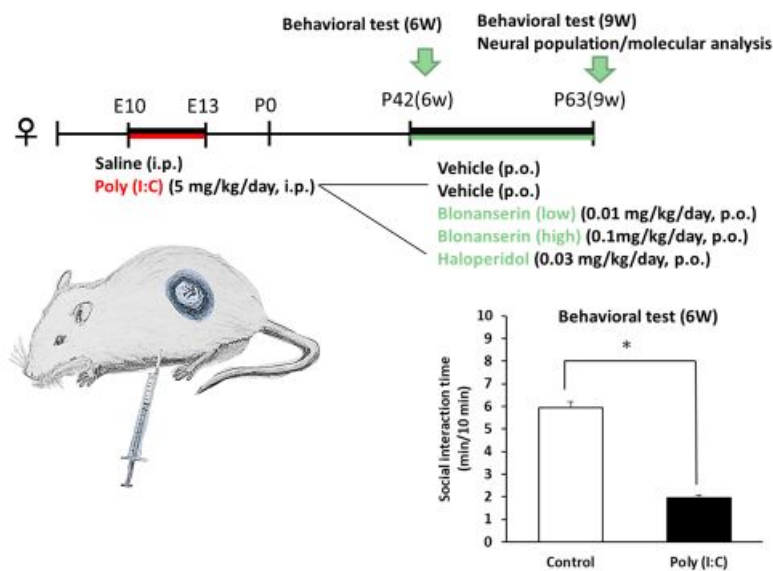
- ・Agonist of Hedgehog signal
- ・Antagonist of HSP

(2) 社会性認知機能の変動解析

妊娠期における、ポリイノシン酸:ポリシチジル酸:Poly (I:C)などの免疫機能促進剤の処置

によって、妊娠中の感染症状態を誘導することができる。Poly (I:C)による母体免疫活性化 (Maternal immune activation: MIA)によって、新生仔の成長後、海馬および扁桃体における GABA レベルの変化など、脳種々の領域で、構造および機能変化が引き起こされることが報告されている。社会性相互作用テストは、我々が以前に報告した方法に基づき、それに若干の修正を加えた方法で実施した。実験プロトコールと、試験薬物投与前における、モデル動物の行動変異結果を下記に示した (図 2)。試験日の前日に、各対象ラットを試験フィールドに入れて 30 分間順応させた。試験当日、対象ラット、および同じ大きさ・性別のパートナーラットを試験フィールドのそれぞれ反対側に入れ、その後、自由に動き回らせた。行動をモニターし、対象ラットからパートナーラットへの直接 (能動的) 接触 (相手のラットの上または下への、接触・登り・潜り込み・スニフリング等) の時間について、中央に設置したビデオカメラを用いてモニタリング解析した (10 分間)。

図2. 社会性認知機能の行動評価解析: 実験スケジュール



(3) Parvalbumin (PV)陽性細胞密度変化の解析

Parvalbumin (PV)陽性 GABAergic interneuron の、できるだけ正確な密度を測定するために、3,30-diaminobenzidine (DAB)で可視化した ABC system システムを用いて、PV に対する抗体による免疫組織化学的解析を実施した。背側海馬 CA1, および扁桃体において、それぞれ標準化エリアにおける PV 陽性細胞数を計数した。デジタル画像は、Olympus BX52TF microscope (Olympus, Tokyo, Japan). を用いて光学的に得た。

(4) GABA/Glutamate 関連遺伝子, BDNF total/long 3'UTR 遺伝子発現変動の解析

凍結保存した各脳領域の組織を Homogenizer buffer にてホモジナイズし、超音波処理によって断片化した。Total RNA は、PureZol RNA isolation reagent (Bio-Rad Laboratories s.r.l. Italia) を使用して分離し、分光光度計 (NanoDrop Spectrophotometer ND-1000) で定量化後、DNase 処理を行って混入 DNA を除いた後、使用するまで -80°C で保存した。遺伝子発現の変化は、プローブ用に iScript™ one-step RT-PCR kit (Bio-Rad Laboratories) を使用し、real time PCR (CFX384 real time system, Bio-Rad Laboratories, Italia) を用いて測定・評価した。

(5) Excitation/inhibition (E/I) ratio の変動解析

トランスクリプトーム解析結果の概要として composite (複合的) z-cores を算出した。特に、扁桃体、背側および腹側海馬の global excitation score (Z-Excitation), global inhibition score (Z-Inhibition) について、両神経伝達系関連遺伝子群の標準化 score (z-score) を平均化して導いた。Z-Excitation score は、Grin1, Grin2a, Grin2b, Gs, Vglut1, および GabaB1, GabaB2, Parvalbumin, Somatostatin, Vgat の qRT-PCR 値を用いて各動物個体について算出し、さらに各個体の z-Excitation/z-Inhibition 比を、E/I バランスとして算出した (E/I バランスは、上記の遺伝子発現量が全て取得された個体を用いた)。

4. 研究成果

(1) GABAergic interneuron 分化能の評価

iPS 細胞から作製した iPS-neurosphere を、FGF(-), LIF(-) の分化条件下で培養し、シンクロ

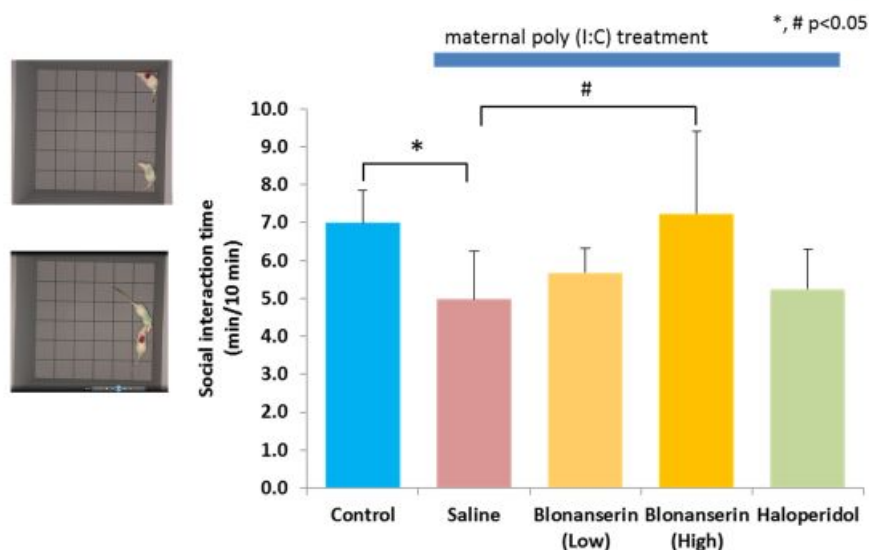
ナイザーニューロン増強候補分子の PV 陽性 GABAergic interneuron 分化誘導能について解析を行った。その結果、Hedgehog signal agonist, および特定の濃度の HSP antagonist の処置が、患者由来 iPS-neurosphere からの PV 陽性 GABAergic interneuron 分化を促進させる効果を有することを明らかとした。現在、その効果についての定量的解析法を固め、合成候補化合物のスクリーニング系の確立を進めている。

さらに、本患者由来 iPS-neurosphere から誘導した神経細胞について、RNA-seq 解析を行い、ヒトゲノム GRCh38 を参照配列として、候補分子の処置による遺伝子発現レベル変化を解析ツールを用いて算出した。その結果、過去の複数の GWAS において検出された統合失調症の責任領域に存在する遺伝子を含む、顕著な発現変動を示す複数の（新規創薬標的）遺伝子群を同定した。

(2) 社会性認知機能変動の解析

抗精神病薬 Blonanserin の投与は、Poly (I:C) MIA モデルラットにおける社会性相互作用行動の減弱を回復させた。社会性相互作用の時間は、モデルラットにおいて有意に減少し、低用量の Blonanserin (0.01 mg/kg/day), および Haloperidol (0.03 mg/kg/day) では影響がなかったが、より高容量の Blonanserin (0.1 mg/kg/day) の投与によって有意に改善した (図 3)。

図3. 社会性認知機能変動の解析



(3) PV 陽性 GABAergic interneuron 細胞数の変動解析

背側海馬 CA1 および扁桃体の冠状切片で計数した DAB 標識抗 PV 抗体陽性細胞数は、モデルラットで有意に減少し、Blonanserin (高容量) 投与によって有意に改善した。しかしながら、Blonanserin (低用量), および Haloperidol 投与では影響がなかった (図 3)。また、背側海馬 CA1, および扁桃体における PV 陽性 interneuron 数の減少は、減弱した社会性相互作用行動と、それぞれ有意に相関していた。

(4) GABA/Glutamate 関連遺伝子の発現変動解析

扁桃体領域において、GABAergic neuron 関連遺伝子群の変動を解析した結果、Control 群, および Haloperidol 投与群において、PV 遺伝子発現の有意な低下を認めた。一方、Blonanserin 投与群では、コントロールに比べ増加傾向を示した。また、同領域において、Glutamate 関連遺伝子群の変動を解析した結果、Blonanserin (低用量) 投与による Glutamine Synthetase : Gs 遺伝子の有意な低下を認めた。また、背側海馬では、Blonanserin (高容量) 投与群で、PV の、Haloperidol 投与群で Vesicular GABA Transporter: Vgat 遺伝子発現の、それぞれ有意な増加を認めた。さらに、腹側海馬では、Blonanserin (低用量) 投与群で PV, Glutamate decarboxylase 1/67: GAD1/67, および Vgat 遺伝子の、Haloperidol 投与群で、Vgat 遺伝子のそれぞれ有意な発現増加を認めるとともに、Blonanserin (低用量), および Haloperidol 投与群において、Vglut 遺伝子の有意な増加を認めた。

(5) Excitation/inhibition (E/I) balance の変化の解析

各領域における γ -Glutamate 神経 および GABA 神経活動比を解析した。小胞タイプの Glutamate transporter と GABA transporter 比で評価した結果、背側海馬において、Haloperidol 投与群で E/I 比の有意な低下を、腹側海馬において、Control 群で E/I 比の有意な上昇を、Blonanserin (高・低両容量) 投与群で有意な低下を認めた。

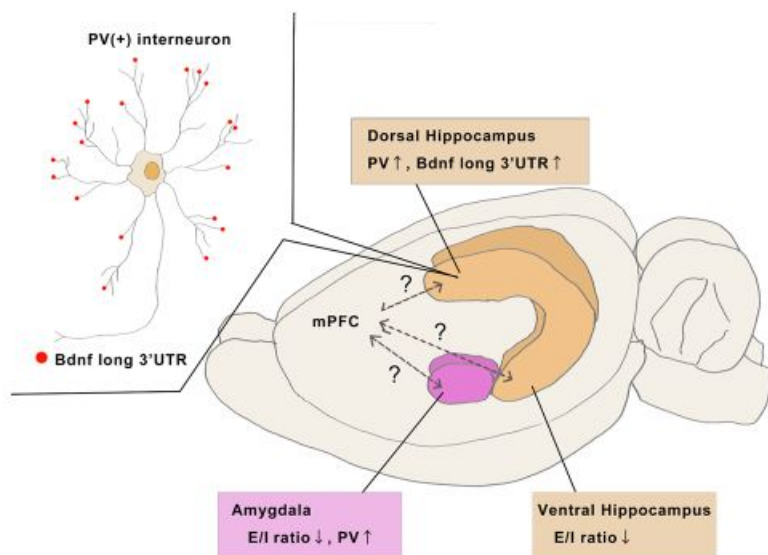
(6) 樹状突起末端局在型 BDNF 転写産物の発現変動の解析

最後に、BDNF 発現の変動について解析を行った。Blonanserin (高容量) の投与によって背側海馬で、また、Blonanserin (低用量) の投与によって腹側海馬において、樹状突起末端に局在する BDNF 遺伝子の転写産物 BDNF long 3'UTR mRNA 発現量の有意な増加を認めた。

(7) 結果のまとめ

特に、in vivo 研究で明らかになった、社会性認知機能改善に関係すると考えられた脳内分子メカニズムを示した(図4)。今回の研究では、胎生期の免疫活性化ストレスによって誘発された、社会性行動機能不全が、抗精神病薬 Blonanserin の投与によって改善することが示された。脳神経活動のシンクロナイザー機能を有する GABAergic interneuron の脱落は、海馬 CA1 領域の体積減少と認知/社会性行動の障害を誘発すると考えられ、以前に我々が報告した、interneuron 新生促進効果を有する blonanserin の投与は、統合失調症の発症までの病態進行を予防する可能性が示唆された。今後、共感性機能の行動学的変化の解析と、脳由来 Exosome 内の関連分子の変動解析を加えて、社会的認知機能の脳基盤回復に関わるメカニズムについてさらに詳細に解明を進めていきたいと思っている。

図4. 社会性認知機能改善への関連が伺えた脳メカニズム



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yokoyama K, Miyajima R, Morimoto T, Ichihara-Takeda S, Yoshino J, Matsuyama K, Ikeda N.	4. 巻 58
2. 論文標題 Peer Support Formation and the Promotion of Recovery Among People Using Psychiatric Day Care in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Community Ment Health J.	6. 最初と最後の頁 78-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10597-021-00793-x.	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 豊島 学, 蔣 緒光, 小川 寛之, 廣川 信隆, 吉川 武男.	4. 巻 69巻10-11号
2. 論文標題 統合失調症に関連する分子の「質」：遺伝子・環境因子からタンパク質まで.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 分析化学	6. 最初と最後の頁 531-537
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2116/bunseki.kagaku.69.531	査読の有無 無
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 森元 隆文	4. 巻 54巻8号
2. 論文標題 精神科作業療法 第3章 疾患別の作業療法：統合失調症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 作業療法ジャーナル	6. 最初と最後の頁 805-811
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.5001202184	査読の有無 無
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 Kobayashi S, Utsumi K, Tateno M, Iwamoto T, Murayama T, Sohma H, Ukai W, Hashimoto E, Kawanishi C.	4. 巻 7
2. 論文標題 Longitudinal observation of ten family members with idiopathic basal ganglia calcification: A case report. .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Clin Cases	6. 最初と最後の頁 1483-1491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.12998/wjcc.v7.i12.1483.	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 Tateno M, Teo AR, Ukai W, Kanazawa J, Katsuki R, Kubo H, Kato TA.	4. 巻 10
2. 論文標題 Internet Addiction, Smartphone Addiction, and Hikikomori Trait in Japanese Young Adult: Social Isolation and Social Network.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Psychiatry	6. 最初と最後の頁 455-455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2019.00455.	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 該当する

1. 著者名 Yokoyama K, Morimoto T, Ichihara-Takeda S, Yoshino J, Matsuyama K, Ikeda N. .	4. 巻 14
2. 論文標題 Relationship between self-disclosure to first acquaintances and subjective well-being in people with schizophrenia spectrum disorders living in the community.19.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0223819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0223819	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 Ishikawa R, Ishigaki T, Shimada T, Tanoue H, Yoshinaga N, Oribe N, Morimoto T, Matsumoto T, Hosono M..	4. 巻 215
2. 論文標題 The efficacy of extended metacognitive training for psychosis: A randomized controlled trial..	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophr Res.	6. 最初と最後の頁 399-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2019.08.006	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 Balan S, Toyoshima M, Yoshikawa T.	4. 巻 131
2. 論文標題 Contribution of induced pluripotent stem cell technologies to the understanding of cellular phenotypes in schizophrenia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiol Dis.	6. 最初と最後の頁 104162-104162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2018.04.021.	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 原 伯徳, 豊島 学, 吉川 武男 .	4. 巻 35
2. 論文標題 働く細胞 (メンタル編) : iPS細胞 (神経幹細胞) と精神疾患 .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 313-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

[学会発表] 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 鶴飼渉, 出利葉健太, 西村恵美, 橋本恵理, 山田美佐, 橋口華子, 古瀬研吾, 田山真矢, 石井貴男, 石井貴男, 河西千秋 .
2. 発表標題 社会性・共感性の神経回路変異に及ぼす加味帰脾湯 / 幹細胞併用療法の可能性に関する研究 .
3. 学会等名 第57回日本東洋心身医学研究会 . (WEB開催)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 出利葉健太, 鶴飼渉, Marco A. Riva, 西村恵美, 橋本恵理, 橋口華子, 古瀬研吾, 田山真矢, 村山友規, 石井貴男, 河西千秋 .
2. 発表標題 統合失調症の社会認知回復 : GABA/Glutamateのニューロンバランス, GABAインターニューロンサブタイプ, BDNF動態変化からの脳機能解析 .
3. 学会等名 第43回 日本生物学的精神医学会・第51回 日本神経精神薬理学会合同年会 . 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出利葉健太, 鶴飼渉, Marco A. Riva, 西村恵美, 橋本恵理, 橋口華子, 古瀬研吾, 田山真矢, 石井貴男, 河西千秋 . 2021年7月4日, 札幌 .
2. 発表標題 統合失調症モデルにおける社会性認知機能障害とパルプアルブミン陽性ニューロン変化についての検討 .
3. 学会等名 第139回北海道精神神経学会例会 . 札幌
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出利葉 健太, 鶴飼 渉, Riva Marco, 西村 恵美, 橋本 恵理, 木川 昌康, 橋口 華子, 古瀬 研吾, 田山 真矢, 村山 友規, 石井 貴男, 河西 千秋.
2. 発表標題 統合失調症の社会性認知機能障害の脳基盤解析: Glutamate/GABAニューロンバランスメカニズムからの検討.
3. 学会等名 日本神経精神薬理学会年会・日本生物学的精神医学会年会・日本精神薬学会総会・学術集会合同年会, 仙台.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊島 学, 蔣 緒光, 小川 覚之, 大西 哲生, 吉原 壯悟, Balan Shabeesh, 廣川 信隆, 吉川 武男.
2. 発表標題 カルボニルストレスによる神経発達異常のタンパク質分子病態解析.
3. 学会等名 日本神経精神薬理学会年会・日本生物学的精神医学会年会・日本精神薬学会総会・学術集会合同年会, 仙台.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石垣 琢磨, 石川 亮太郎, 島田 岳, 田上 博喜, 吉永 尚紀, 織部 直弥, 森元 隆文, 松本 武士, 細野 正人.
2. 発表標題 統合失調症のメタ認知トレーニング: 参加者の満足度調査.
3. 学会等名 日本精神神経学会, 仙台.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 恵理, 鶴飼 渉, 西村 恵美, 橋口 華子, 木川 昌康, 田山 真矢, 出利葉 健太, 古瀬 研吾, 石井 貴男, 河西 千秋.
2. 発表標題 胎生期免疫ストレス誘発統合失調症モデルの社会性行動とGABA作動性インターニューロン変化に関する研究.
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊島 学, 大西 哲生, 吉川 武男.
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経発達障害の分子病態の解明.
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会・第49回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森元 隆文, 横山 和樹, 中村 直子, 前田 さゆり, 池田 望.
2. 発表標題 統合失調症患者におけるメタ認知の客観的指標と精神症状との関連についての検討.
3. 学会等名 第53回日本作業療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森元 隆文, 横山 和樹, 池田 望, 渡邊 美咲.
2. 発表標題 統合失調症患者の不快情動の認知の特性に関する検討: 健常大学生との比較分析.
3. 学会等名 第50回北海道作業療法学会学術大会.
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Ukai W, Deriha K, Hashimoto E, Kawanishi C.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 564(Pages 369-379)
3. 書名 The Neuroscience of Depression: Features, Diagnosis, and Treatment. Chapter 36, Escitalopram and blonanserin as antidepressant agents linking in neurotrophic mechanisms.	

1. 著者名 出利葉 健太, 鶴飼 渉, 橋本 恵理, 河西 千秋.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 京誠堂出版,	5. 総ページ数 242(187-191)
3. 書名 たこつぼ症候群：これまでの歩みと未来へのメッセージ . VI 鑑別すべき病態について 精神疾患および ストレスとたこつぼ症候群 .	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	橋本 恵理 (Hashimoto Eri) (30301401)	札幌医科大学・医学部・准教授 (20101)	
研究分担者	石井 貴男 (Ishii Takao) (40404701)	札幌医科大学・医学部・講師 (20101)	
研究分担者	木川 昌康 (Kigawa Yoshiyasu) (50581146)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	削除：2021年3月8日
研究分担者	豊島 学 (Toyoshima Manabu) (90582750)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・ 研究員 (82401)	削除：2021年3月8日
研究分担者	森元 隆文 (Morimoto Takafumi) (60516730)	札幌医科大学・保健医療学部・講師 (20101)	

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			
イタリア	Department	Pharmacological&Biomolecular Science	university of Milan	他1機関