

平成 30 年 5 月 7 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07140

研究課題名(和文) 睡眠機能を調節する視床下部MCH神経回路の特定

研究課題名(英文) identification of hypothalamic melanin concentrating hormone neural circuit involving sleep regulation.

研究代表者

寺尾 晶 (Terao, Akira)

東海大学・札幌教養教育センター・教授

研究者番号：10451402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：メラニン凝集ホルモン(MCH)産生神経は、視床下部外側野にその細胞体が局在しており、睡眠調節に関与することが明らかになっている。視床下部外側野からの主要投射部位に海馬が含まれること、睡眠と記憶という事象には関わりがあることから、我々はMCH神経が海馬依存性の長期記憶に対しても影響していると推察した。マウスの長期記憶を新規物体認知試験と恐怖条件付け試験により評価したところ、MCH神経を脱落させたマウスでは長期記憶力は対照群よりも良いことが明らかになった。MCH神経の活動は睡眠時に高いことが報告されており、睡眠中の記憶形成抑制に関わっている可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Melanin concentrating hormone (MCH) producing neurons project widely throughout the brain, including hippocampus, and control sleep. As sleep is suggested to link to memory and the hippocampus is crucial for memory, possible involvements of MCH neurons in spatial recognition memory formation were examined. MCH neuron ablated mice spent more time for exploration of a novel object relative to a familiar object, compared to the control mice. Moreover, MCH neuron ablated mice given foot-shock-conditioned fear memory showed higher freezing rate than the control mice. On the other hand, MCH neuron ablated mice stayed almost the same time in the center square of open field arena and in the open arms of elevated plus maze, as the control mice. The findings suggest that MCH neurons control hippocampus dependent spatial recognition memory negatively. As MCH neurons are active in sleep period, there is a possibility that MCH neurons delete some memory in sleep.

研究分野：神経科学

キーワード：睡眠 記憶 絶食 視床下部外側野 海馬 新規物体認知試験 恐怖条件付け試験

1. 研究開始当初の背景

(1) 摂食中枢として知られる視床下部外側野の睡眠調節における役割が注目されている。この領域には、摂食関連ペプチドであるオレキシンおよびメラニン凝集ホルモン(MCH)神経の細胞体が局在している。これらの神経は摂食行動と共に睡眠・覚醒を調節する働きがある。オレキシン神経系は覚醒維持に重要であるのに対し、MCH 神経系は睡眠調節における役割が注目されている。しかしながら、その動作原理はほとんど分かっていない。また MCH 神経系は、ナルコレプシーやパーキンソン病における睡眠障害への関与が示唆されているが、不確定である。これらの理由として MCH 神経系は MCH ペプチドのみならず、GABA やネスファチンなど睡眠調節に対して異なった側面で作用する神経伝達物質を複数含有しており、従来の MCH ペプチドのみに注目した実験系では不十分であった。このため、共存物質を含めて MCH 神経系を丸ごと評価できる実験系が望まれていた。

(2) 連携研究者の山中は、MCH 神経を後天的に欠損できる MCH/tTA;Tet-O/DTA バイジェニックマウスを作成した。このマウスは、ドキシサイクリン(Dox)添加飼料で飼育する限り、MCH 神経特異的に発現するテトラサイクリントランスアクティベーター(tTA)の機能は完全に抑制され、MCH 神経は正常に保たれる。一方、Dox の供給を絶つと、tTA は Tet-O 配列と結合し、ジフテリア毒素 A 断片(DTA)遺伝子を発現させて MCH 神経脱落を誘導出来る。本マウスは脳全体に投射する MCH 神経系を後天的に脱落出来るため、MCH 神経機能を解析する有力なツールとなる。我々は、通常飼育条件にて Dox 除去後の摂食量と睡眠量を本マウスで評価した。MCH 神経脱落群 Dox(-)は対照群 Dox(+)に比べ、除去 1 週目以降、摂食量が有意に減少した。ノンレム睡眠量は、除去 2 週目以降、有意に減少した。レム睡眠量は、両群間に差はなかった。以上の結果から、MCH 神経系は摂食と共にノンレム睡眠調節機能の正常な維持に重要な役割を持つことが示された。

2. 研究の目的

(1) MCH 神経は、小脳を除く脳の全域に投射しており、摂食行動に重要な役割を果たすことが知られている。MCH 神経の投射先には腹側視索前野、中脳水道周囲灰白質、青斑核や縫線核など睡眠・覚醒調節に重要な領域が多数含まれる。これまでの研究において、MCH 神経系はノンレム睡眠調節機能の正常な維持に重要であることが示された。これに加えてエネルギー状態を変化させた時の MCH 神経系の役割を調べる。

具体的には、絶食処置により摂食欲求を高めた状態において MCH 神経脱落群と対照群の睡眠内容を比較する。本研究では、MCH 神経系がノンレム睡眠あるいはレム睡眠の恒常性維持機構のどの側面(開始、安定性、質)に関与しているのかを明らかにする。

(2) MCH 神経の投射先として海馬も報告があり、MCH 受容体が海馬に局在していることから組織学的に MCH 神経と海馬は関連があると言える。これに加えて、海馬の神経細胞を用いた電気生理学的な実験で MCH が長期増強を低下させるという報告もあることから、MCH 神経が記憶に与える影響、特に海馬を介する記憶を制御している可能性を考えることができる。本研究では、MCH 神経系が海馬依存性の長期記憶に関与しているのかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) MCH 神経の脱落

MCH/tTA+/-;Tet-O/DTA+/-マウスでは、Dox を与えている限り tTA は不活化状態にあり、そのため DTA の発現が抑えられるが、Dox の供与を停止することで tTA が活性化され DTA が発現しそれにより神経細胞死(脱落)が開始される。Dox は、ドキシサイクリン散(共立製薬株式会社、東京)を実験用飼料 MR ストック(日本農産工業株式会社、横浜)に 0.1%となる様に添加することで経口的に供与した。MCH/tTA+/-;Tet-O/DTA+/-マウスは 10 週齢になるまでこの Dox 添加飼料で飼育し続けた。尚、母親マウスに交配直後から Dox 添加飼料を与えることで胎児期から出生後の離乳期に至るまで Dox が母親を経由して供与され続けるようにした。10 週齢の時点で Dox 添加飼料から通常の MR ストックに切り替えることで、Dox の供給を断ち DTA の発現を誘導した。後述する行動実験は餌の切替後 4 週目まで行った。実験群として、生後 10 週齢で Dox 添加食から MR ストック餌に切り替えた MCH/tTA+/-;Tet-O/DTA+/-雄マウスを、対照群には 10 週齢以降も Dox 添加飼料で飼育し続けた MCH/tTA+/-;Tet-O/DTA+/-雄マウスを使用した。

(2) 睡眠の評価

i) 脳波測定: ケタミン(75mg/kg、第一三共プロファーマ株式会社、東京)およびメドトミジン(1mg/kg、日本全薬工業株式会社、福島)の混合液を腹腔内投与にてマウスを麻酔し、脳波および筋電活動測定用の電極留置手術を行った。脳波測定用の 2 つのビス(直径 1mm: ニューロサイエンス、東京)を、左大脳半球の頭蓋骨上(前方のビス: プレグマから前方へ 1mm・左側へ

1.5mm、後方のビス:ラムダから前方へ 1mm・左側へ 1.5mm)に留置し、アース用のビスを右鼻骨上に留置した。筋電活動測定用の2本の絶縁ワイヤー (Cooner wire: Cooner Wire Inc., Chatsworth, CA, U.S.A.)は、左右の頸部僧帽筋上にそれぞれ留置した。手術後、マウスに鎮痛剤(インドメタシン: 1mg/kg、和光純薬工業株式会社、大阪)と抗生剤(ペニシリン G: 4000 U/kg、明治製菓株式会社、東京)をそれぞれ腹腔内と筋肉内に投与した後、メドミジン拮抗薬(アチパメゾール: 1mg/kg、明治製菓株式会社、東京)の皮下投与にて麻酔を解除した。手術後、1週間の術後回復期間を設けたあと、マウスを脳波、筋電活動および自発運動量測定用のケージに移し、マウス頭部の電極に脳波および筋電活動測定用のケーブルを接続した。ケーブル接続後、5~6日間の環境順化期間の後、脳波、筋電活動および自発運動量を VitalRecorder[®] (キッセイコムテック株式会社、松本)にて測定した。覚醒・睡眠ステージは、10秒を1エポック(解析の最小単位)として判定した。

ii)絶食処置: Dox 添加餌から非添加餌への切替後4週目の時点で19:00から24時間の絶食処置を行った。絶食処置時はその12時間前にDox 添加餌を4g(24時間の平均摂食量に該当)入れた新しい測定用ケージにマウスを入れ、絶食処置はこのケージから餌の残渣を取り除くことで開始した。睡眠測定は同日の7:00にケージ交換し19:00から24時間測定した基準期、24時間の絶食期、絶食後36時間の再給餌期において行った。また、再給餌直後の睡眠量を明期において確認するため、絶食を開始した翌日7:00に再給餌した後の睡眠測定も行った。

(2)記憶能力の評価

i)新規物体認知試験: 全てのマウスを個飼いにし、実験の際に被実験個体以外のマウスにケージ移動に伴うストレスが与えられることを防いだ。マウスに実験開始1週間前から1日につき1分間のハンドリングを行い、ヒトに対する慣らしが十分となるようにした。さらに実験開始3日前から1日につき10分間、マウスを実験の実験で用いるアクリルケース内に入れることで実験環境への慣らしも行った。この一連の慣らしを行った上で、マウスに対して①記憶獲得、②記憶保持、③記憶想起の3つの連続する過程で構成される実験および解析を行った。

ii)文脈的恐怖条件付け試験: マウスをフットショック装置に入れて5分間装置に慣れさせた上で30秒ごとに0.25mA、2秒の電気ショックを5回、装置床のグリッドに流しマウスに痛みを感じさせ

た。その後さらに5分間装置の中に滞在させたマウスをホームケージに戻し、24時間普通の飼育環境と同様にした。24時間経過後、マウスを再度フットショック装置に10分間滞在させたが、この際に電気ショックは加えずにマウスの様子をCCDカメラにて撮影した。この10分間の内、呼吸のため肺が動く以外、身体が動かない状態をすくみ行動と定義し、10分間におけるすくみ行動の生じている時間の割合(%)を算出して、このすくみ行動発現率を記憶の指標とした。すくみ行動の解析には撮影データをコンピューターに取り込み解析ソフト FreezeFrame (Actimetrics, USA)を用いた。

iii)オープンフィールド試験: マウスをオープンフィールド装置の中に入れて10分間滞在させ、上方向からビデオ撮影をした。床面積の中心の10×10 cmを中央エリアとし、中央エリア滞在時間を不安行動の指標とした。また、実験時間中のマウスの総移動距離を測定し、自発行動量の指標とした。これらの行動指標の記録には撮影データをコンピューターに取り込み解析ソフト LimeLight 2 (Actimetrics, USA)を用いた。

iv)高架式十字迷路試験: 壁のないオープンアーム2本と壁のあるクローズドアーム2本が中央部のプラットフォームから四方向へ分岐した地上高40cmの装置を使用した。マウスを装置のプラットフォーム内に置き、クローズドアームに誘導した後に、異なるアームに入り込んだタイミングを開始点として5分間装置内に滞在させた様子を上方向からビデオ撮影した。オープンアームの滞在時間を不安行動の指標とし、総移動距離を自発行動量の指標とした。これらの行動指標の記録には撮影データをコンピューターに取り込み解析ソフト LimeLight 2 (Actimetrics, USA)を用いた。

4. 研究成果

(1)MCH神経脱落に伴う睡眠内容の評価

i)絶食処置が睡眠量に与える影響: Dox 添加餌から非添加餌への切替後4週目の実験群および対照群を用いて基準期24時間の睡眠解析を行った結果、ノンレム睡眠量について実験群において餌の切替えによる有意な減少が確認された(実験群 572.5 ± 29.4 分、対照群 655.0 ± 16.0 分)。覚醒量についても、実験群において有意な増加が認められた(実験群 785.5 ± 29.5 分、対照群 708.2 ± 16.1 分)。一方でレム睡眠量については実験群と対照群との間に有意な差は認められなかった。次に明暗周期に応じた睡眠量の変化について確認したところ、ノンレム睡眠量の暗期における減少が認められた(実験群

210.6±18.3 分、対照群 269.5±13.9 分)。一方で、明期においては減少傾向のみがみられた。覚醒量についても暗期において対照群と比較して有意な増加が実験群で見られた(実験群 488.5±20.5 分、対照群 424.3±17.1 分)。こちらも、明期においては増加傾向のみがみられた。REM 睡眠量については暗期、明期のどちらにおいても実験群と対照群との間に有意な差は認められなかった。絶食処置中の睡眠量を測定したところ、対照群では絶食処置を与えることによって基準期に比べ 24 時間の NREM 睡眠量の有意な増加(基準期 655.0±16.0 分、絶食期 787.8±12.9 分)および覚醒量の有意な減少(基準期 708.2±16.1 分、絶食期 585.3±12.0 分)が見られた。実験群においても同様に、絶食期には基準期に比べ有意な NREM 睡眠量の増加(基準期 572.5±29.4 分、絶食期 729.1±53.2 分)および覚醒量の減少(基準期 785.5±29.5 分、絶食期 642.7±57.2 分)が見られた。しかし、実験群と対照群を比較すると基準期には見られていた NREM 睡眠量の有意な減少が絶食期ではその差は消失した。覚醒量についても同様であった。また、REM 睡眠量については実験群、対照群ともにそれぞれの基準期と絶食期の間に有意な差はみられず、また絶食期においても実験群と対照群の間に差は認められなかった。

ii)再給餌期の睡眠量:絶食終了後の摂食量は通常時に比べ増加する傾向を示した。睡眠にも変化が出る可能性があるため、再給餌後 36 時間(24 時間+暗期 12 時間)の睡眠量を測定した。まず、再給餌後 24 時間の睡眠量を測定したところ実験群と対照群のそれぞれにおいてノンレム睡眠量、レム睡眠量および覚醒量のどのステージにも基準期との間に有意な差はみられなかった。また、実験群での暗期の基準期における有意なノンレム睡眠量の減少は、再給餌後には消失した。さらに基準期の実験群において、対照群と比較して有意に認められていた暗期における覚醒量の増加もまた再給餌期には見られなかった。再給餌後 24 時間から 36 時間までの暗期 12 時間の睡眠量は、基準期との間に差は見られずまた、基準期に実験群で見られた有意なノンレム睡眠量の減少および覚醒量の増加が確認された(ノンレム睡眠量:実験群 182.8±33.5 分、対照群 288.0±17.7 分;覚醒量:実験群 519.6±23.4 分、対照群 405.6±12.9 分)。この様に、再給餌後 24 時間における睡眠が基準期とは異なることが示唆されたため、再給餌直後の睡眠量を 30 分毎に解析した。また、活動期である暗期は元々の覚醒量が高いため、絶食終了直後特有の睡眠を見出すために 24 時間の絶食処置を与え暗期直前に再給餌を開始した場合と

絶食処置を 12 時間で止めて明期直前で再給餌を開始した場合の 2 つに分けて摂食回復直後 12 時間の睡眠量を 30 分毎の合計で算出した。再給餌直後の暗期 12 時間の睡眠内容は、実験群では対照群に比べ再給餌後 3 時間の連続したノンレム睡眠の減少傾向が認められた。レム睡眠量についても同様の変化が認められた。覚醒量については、実験群では対照群に比べ再給餌後 3 時間の連続した増加傾向が認められた。実際に 3 時間の睡眠覚醒量を集積した結果、対照群と比較して実験群のノンレム睡眠量、レム睡眠量の有意な減少(ノンレム睡眠量:実験群 22.1 ±4.5 分、対照群:40.8±5.2 分;レム睡眠量:実験群 0.4±0.3 分、対照群:3.1±1 分)および覚醒量の有意な増加(実験群 157.4±5.0 分、対照群:136.2±5.8 分)が認められた。再給餌直後の明期 12 時間の睡眠量は対照群では、再給餌直後 1 時間はほぼ覚醒状態であったが、それ以降は睡眠状態が 30 分間中 10 分以上を占めるようになった。しかし、実験群では 1 時間半後までほぼ覚醒状態であり、睡眠状態が出現するのはそれ以降であった。実際に、再給餌後 1 時間から 1 時間半までの睡眠・覚醒量を測定すると、実験群では対照群にくらべノンレム睡眠量の有意な減少(実験群 3.6±2.0 分、対照群 17.3±2.8 分)および覚醒量の有意な増加が確認された(実験群 26.0±2.2 分、対照群 11.6±2.7 分)。一方で、レム睡眠量については実験群では対照群に比べて減少傾向のみが認められた。

(結論)マウスに絶食を与えると NREM 睡眠量が増加し覚醒量が減少した。この際に、MCH 神経脱落后においても脱落后と同様に NREM 睡眠量の変化を示していた。このことから、絶食状態が影響する睡眠の変化は MCH 神経を介していないことが分かった。また、再給餌後 24 時間以降には実験群における NREM 睡眠の低下が再び確認された。このことから、MCH 神経は正常な摂食状態下で見られる NREM 睡眠の調節に関与していることが分かった。以上の結果から、MCH 神経の睡眠・覚醒調節における主な役割は NREM 睡眠の維持にあると考えられる。

(2)MCH 神経脱落到に伴う記憶能力の変化

i)物体認知記憶試験:新規物体認知試験において、記憶獲得の過程での左右の物体への接触時間の比率を評価した。左右物体接触率について、対照群では 50.1±1.6%、49.9±1.6%、MCH 神経脱落后群では 51.7±1.8%、48.3±1.8%となり、対照群、MCH 神経脱落后群ともに左右間での有意差はなく、偏りは生じていなかった。次に記憶能力の指標として記憶想起の過程での新

規物体への接触時間の比率を評価した。記憶保持の過程を1時間とした場合ではMCH神経を維持している対照群で60.7±3.1%となつたのに対し、MCH神経脱落群では70.7±2.9%と新規物体接触率が有意に上昇した。記憶保持の過程を17時間とした場合においても対照群の48.8±2.4%に比べMCH神経脱落群は65.8±1.8%と有意に上昇していた。

ii)文脈的恐怖条件付け試験:電気ショックから24時間後の10分間のフットショック装置への暴露時、対照群では42秒、MCH神経脱落群では130秒の時間すくみ行動が発現していた。これを10分間に対する割合、すくみ行動発現率として算出した。MCH神経の維持されている対照群では7.0±1.8%であったのに対し、MCH神経脱落群では21.7±5.1%と有意にすくみ行動発現率が上昇していた。

iii)オープンフィールド試験:開けた空間である中央エリアの滞在時間は不安様行動の指標となるが、10分間の試験でMCH神経の維持されている対照群では40.8±4.5秒、MCH神経脱落群では36.2±3.2秒の滞在時間となり、有意差は生じなかった。マウスを上方向からトラッキングすることで計測された総移動距離は自発行動量の指標となるが、対照群で1643.6±84.7cm、MCH神経脱落群で1946.8±125.3cmとなり、有意差は見られなかった。

iv)高架式十字迷路試験:開けた空間で高さを感じるオープンアームの滞在時間は不安様行動の指標となるが、5分間の試験で対照群では50.4±5.3秒、MCH神経脱落群では47.7±5.5秒となり有意差は生じなかった。マウスを上方向からトラッキングすることで計測された総移動距離は行動量の指標となるが、674.9±53.6cm、MCH神経脱落群で772.7±60.5cmとなり、有意差は見られなかった。

(結論)MCH神経は不安強度や自発行動量といったものを介することなく直接的に記憶能力に対して影響があると考えられた。MCH神経の脱落によって記憶能力が高まる実験結果が得られたことにより、MCH神経の本来の生理的な役割としては記憶能力に対する負の作用だと考えられる。負の作用の中でも、記憶の獲得過程の阻害なのか、保持過程における記憶消去なのか、想起過程の阻害なのか、という具体的な働きについては、より詳細な検討が必要となる。本研究においてはMCH神経が記憶能力に影響するタイミングについての検証ができず、負の側面を考える上では今後さらなる検証をしなければなら

ない。

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7件)

1)Branch, A. F., Navidi, W., Tabuchi, S., Terao, A., Yamanaka, A., Scammell, T. E., and Behn, C. D. Progressive loss of the orexin neurons reveals dual effects on wakefulness *Sleep* 39 (2): 369-377 (2016) 査読有

2)寺尾 晶 炎症性サイトカインのNREM睡眠調節機構 *睡眠医療* 10巻1号:27-33 (2016) 査読無

3)寺尾 晶 不眠症治療薬の薬理～歴史の変遷と今後の展望～*函館病院薬剤師会報* 34巻: 9-13 (2016) 査読無

4)Abd Eldaim, M. A., Okamatsu-Ogura, Y., Matsuoka, S., Kamikawa, A, Ahmed, M., M., Terao, A., Nakajima, K., and Kimura, K. Retinoic acid modulates lipid accumulation glucose concentration dependently through inverse regulation of SREBP-1 expression in 3T3L1 adipocytes *Genes Cells* 22 (6): 568-582 (2017) 査読有

5)寺尾 晶 睡眠とサイトカイン *小児内科* 49巻8号:1088-1091 (2017) 査読有

6)Ito, T., Yamaji, D., Kamikawa, A., Abd Eldaim, M. A., Okamatsu-Ogura, Y., Terao, A., Saito, M., and Kimura, K. Progesterone dose-dependently modulates hepatocyte growth factor production in 3T3-L1 mouse preadipocytes. *Endocrine J* 64 (8): 777-785 (2017) 査読有

7)Yoneshiro T., Kaede R., Nagaya K. Aoyama J., Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Kimura K., and Terao A. Royal jelly ameliorates diet-induced obesity and glucose intolerance by promoting brown adipose tissue thermogenesis in mice. *Obes Res Clin Prac* 12 (1S1): 127-137 (2018) 査読有

[学会発表](計11件)

1) 寺尾 晶 炎症性サイトカインの睡眠調節機構 第40回 日本睡眠学会 平成27年7月(宇都宮)

- 2) 寺尾 晶 エネルギー過剰状態におけるオレキシン産生細胞の制御 第 40 回 日本睡眠学会 平成27年7月(宇都宮)
- 3) 伊澤俊太郎、寺尾 晶、大村 優、吉岡充弘、山中章弘、木村和弘 MCH 神経脱落による空間記憶の上昇 第 38 回 日本神経科学大会 平成27年7月(神戸)
- 4) 伊澤俊太郎、寺尾 晶、上野貴文、岡松優子、大村 優、吉岡充弘、山中章弘、木村和弘 視床下部メラニン凝集ホルモン産生神経の長期記憶における役割 第 158 回 日本獣医学会 平成27年9月(十和田)
- 5) Terao, A., Ueno, T., Kimura, K., and Yamanaka, A. Role of melanin concentrating hormone neurons in the regulation of sleep The 7th World Congress of the World Sleep Federation Istanbul, Turkey (2015)
- 6) 伊澤 俊太郎、寺尾 晶、井上 峻、大村 優、吉岡 充弘、山中 章弘、木村 和弘 マウス視床下部 MCH 神経は空間認知記憶を負に制御する 第 93 回 日本生理学会 平成28年3月(札幌)
- 7) 寺尾 晶 視床下部神経ペプチドによる睡眠覚醒調節 第 24 回 北海道睡眠研究会 平成28年4月(札幌)
- 8) 寺尾 晶、上野貴文、岡松優子、木村和弘、常松友美、山中章弘 視床下部メラニン凝集ホルモン産生神経の選択的脱落はノンレム睡眠を減少させる 第 41 回 日本睡眠学会大会 平成28年7月(東京)
- 9) Terao, A., Ueno, T., Kimura, K., and Yamanaka, A. Conditional ablation of melanin-concentrating hormone neurons attenuate NREM sleep in mice The 23rd congress of the European sleep research society Bologna, Italy (2016)
- 10) 寺尾 晶、上野貴文、岡松優子、木村和弘、常松友美、山中章弘 メラニン凝集ホルモン神経系のノンレム睡眠調節における役割 第 94 回 日本生理学会大会 平成29年3月(浜松)
- 11) Terao, A., Ueno, T., Okamatsu-Ogura, Y., Kimura, K., Tsunematsu T., and Yamanaka, A. Temporally controlled cell specific ablation of melanin concentrating hormone (MCH) neurons

attenuate non-REM sleep in mice The 31st annual meeting of the associated professional sleep societies Boston, MA, USA (2017)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

<http://www.sapporo.u-tokai.ac.jp/terao/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

寺尾 晶(TERAO, AKIRA)
東海大学・札幌教養教育センター・教授
研究者番号:10451402

(2)研究分担者

岡松 優子(OKAMATSU-OGURA, YUKO)
北海道大学・獣医学研究院・講師
研究者番号:90527178

(3)連携研究者

山中章弘(YAMANAKA, AKIHIRO)
名古屋大学・環境医学研究所・教授
研究者番号:60323292

(4)研究協力者

なし