

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06886

研究課題名(和文) ヒスタミン神経系による攻撃性制御機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of histamine-induced aggressive behaviors in mice

研究代表者

吉川 雄朗 (Yoshikawa, Takeo)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：70506633

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヒスタミン神経系による攻撃性の制御機構についての研究を実施した。脳内で放出されるヒスタミンは神経細胞あるいはアストロサイトへ結合し、その作用を発揮することから、ヒスタミンH1受容体を神経細胞特異的あるいはアストロサイト特異的に欠損したマウスを作製し攻撃性の変化について評価した。その結果、アストロサイトでH1受容体を欠損させると攻撃性が増加することが示された。また薬理遺伝学的手法を用いて数時間だけ急性にヒスタミン神経系を活性化あるいは抑制できるマウスを作製した。その結果、急性にヒスタミン放出を増加させることで攻撃性が上昇することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトにおいては、生活環境や経済状況が攻撃性に大きな影響を与える。そのため攻撃性研究の大半は、ヒトを対象とした社会心理学的研究である。従って、本研究のように齧歯類を用いて攻撃性の神経回路を明らかにしようとする試みは、未だに十分になされていない。本研究成果はヒスタミン神経系が攻撃性の制御に大きな影響を与えることを示したものである。アストロサイトが攻撃性に関与していることや脳内ヒスタミンの一時的な増加によって攻撃性が高まることが極めて興味深いと考えられる。更に研究を進めてどの脳部位が攻撃性の制御に関わっているのかを明らかにしていきたい。

研究成果の概要(英文)：I evaluated the involvement of histaminergic nervous system in aggressive behaviors in mice. Brain histamine exerts its effect through the regulation of neuron or astrocytes functions. Thus, we investigated the importance of neuronal or astrocytic histamine H1 receptor in aggressive behaviors. Astrocyte-specific deletion of H1 receptor resulted in the increase of attack number in resident-intruder tests, indicating the importance of astrocytes for aggressive behaviors. Next, we used DREADDs (designer receptor exclusively activated by designer drugs) technology to examine the impact of acute histaminergic activation or inhibition on aggression. Acute histaminergic activation led to the enhanced aggressive behaviors. These results confirm the importance of histaminergic nervous system for the regulation of aggressive behaviors.

研究分野：神経薬理学

キーワード：ヒスタミン

1. 研究開始当初の背景

攻撃行動は昆虫や魚類、は虫類、そしてヒトを含む哺乳類など幅広い種に認められる。高い攻撃性は縄張りの確保や食糧・水の獲得、繁殖などのために必要である反面、ヒトにおいては、暴力行為へとつながる場合がある。WHO が 2013 年に発表した報告によると、世界の女性の 3 分の 1 が暴力の被害者であるとされている。また翌年の発表では年間で 150 万人を越える人が暴力によりその命を失うと報告されるなど、人類における長年の大きな社会問題の一つとなっている。ヒトにおける攻撃性を規定する因子として生活環境や経済状況が大きな影響を与えることは言うまでもない。しかし近年の研究により、遺伝的素因も攻撃性の高さを決める極めて重要な要素であることが明らかとなった (Am J Psychiatry 165: 429-442, 2008)。例えば、1995 年に報告されたセロトニン分解酵素 (MAO-A) 欠損マウスの解析では (Science 268: 1763-1766, 1995) セロトニン濃度上昇に伴う高い攻撃性が認められ、その後ヒトにおいても MAO-A の遺伝子変異と攻撃性の高さに相関があることが明らかとなっている (Mol Psychiatry 20: 786-792, 2015)。従って、齧歯類を用いた研究を通して攻撃性についての分子基盤を解明していくことは、ヒトにおける攻撃性・暴力行為について理解を深める事へと繋がる。また高い攻撃性は統合失調症や双極性障害、自閉症スペクトラム障害など多くの中枢神経疾患においても認められる。攻撃性についての基礎研究を推進することは、様々な神経疾患の病態理解を深めることにもつながると期待される。以上のことから、攻撃性に関する分子基盤の解明は、暴力行為を減少させる創薬へと結びつく可能性が考えられた。

2. 研究の目的

ヒスタミンはアレルギーや胃酸分泌に関わる活性アミンであり、脳内では神経伝達物質として機能している。ヒスタミン神経系は視床下部後部に位置する結節乳頭核から大脳皮質や扁桃体、脳幹など脳全体に神経線維を投射している。これまでにヒスタミン神経系に関わる多くの報告がなされてきたが (Nat Rev Neurosci. 2013, 14(7):472-87)、脳内ヒスタミン除去機構に関しては未解明の課題として残されていた。申請者はこの課題に取り組み、近年新たにヒスタミン代謝酵素である histamine N-methyltransferase (HNMT) の欠損マウスを作製し解析した。その結果、HNMT 欠損マウスで、脳内ヒスタミン濃度上昇による非常に高い攻撃性が認められた。従って、脳内ヒスタミンは、攻撃性を高めている可能性が示唆された (Sci Rep, 2017)。この研究は、ヒスタミン神経系が攻撃性に直接的に関与することを初めて明らかにしたものである。従って、ヒスタミン神経系による攻撃性制御機構の解明は、攻撃性に関わる新規神経回路の解明につながり、更にはヒスタミン系を標的とした創薬へと結びつく可能性も期待される。

HNMT 欠損マウスでの検討により、脳内ヒスタミン濃度が大幅に増加すると、攻撃性が高まることが明らかとなった。しかし、HNMT 欠損マウスでは、胎生期からヒスタミン神経系の異常が生じている可能性があり、神経細胞の発生や分化段階での障害が、攻撃性の高さにつながっていることを否定できない。そこで、後天的にヒスタミン神経系に変化が生じた場合に攻撃性にどのような影響が生じるのかを検討する必要があると考えられた。またヒスタミン受容体は神経細胞およびアストロサイトに発現していることが明らかとなっており、どちらの細胞が攻撃性の制御に関わっているのかについても評価を行う必要があると考えられた。

ヒトの死後脳や PET を用いた研究により、アルツハイマー病や統合失調症、うつ病など多岐にわたる神経疾患において、脳全体ではなく局所的なヒスタミン神経系の異常が生じている (Neurobiol Aging 33:1488 e1-13, 2012)。高い攻撃性は、これらの中枢神経疾患において随伴症状として認められ、家族や患者自身に強いストレスを与える原因となっている (Neurol Clin 29: 49-64, 2012)。従って、脳局所におけるヒスタミン神経系の役割を解明できれば、中枢神経疾患に併発する高い攻撃性の病態理解につながると考えられる。そこで本研究は、どの脳部位が攻撃性を制御しているのかについても検討を加えた。

3. 研究の方法

後天的なヒスタミン神経系の変化については薬理遺伝学的手法 (designer receptor exclusively activated by designer drug, DREADD) と Cre-loxP システムを用いて実施した。

DREADD 法を用いた実験では、HDC (histidine decarboxylase、ヒスタミン合成酵素) -Cre マウスに hM3Dq (活性型 GPCR) を発現させるアデノ随伴ウイルス (AAV) を局所注射する。その後、hM3Dq 選択的アゴニスト (CNO) を投与すると、数時間にわたりヒスタミン神経細胞 (HDC 陽性細胞) のみを活性化できる。また hM4Di (抑制型 GPCR) を発現させ

ることでヒスタミン神経細胞を数時間にわたり不活化できる。

Cre-loxP を用いた実験では HDC flox マウスに対して Cre recombinase を発現する AAV を視床下部に注射することで、後天的にヒスタミン神経系が不活化されたマウスを得ることが出来る。また HNMT flox マウスに対して Cre recombinase を発現する AAV を注射することで、脳部位特異的にヒスタミンを増加させるマウスを得ることが出来る。また HNMT flox マウスを用いて神経細胞特異的あるいはアストロサイト特異的に HNMT を欠損させた際に生じる表現型についても解析を行った。

上記のように、急性あるいは慢性的にヒスタミン系を変化させたマウスに対して、resident intruder test を行い、攻撃性を評価した。

4. 研究成果

まず神経細胞あるいはアストロサイトのどちらが攻撃性に関わっているのかを評価するために、ヒスタミン H1 受容体を神経細胞あるいはアストロサイトのどちらか一方だけ欠損させたマウスを作製し、表現型解析を行った。その結果、アストロサイトの H1 受容体を欠損させた場合にのみ攻撃性に変化が生じることが示され(図1)、アストロサイトの H1 受容体が攻撃性の制御に関わる可能性が考えられた(Sci Rep 2019 9(1): 16451)。

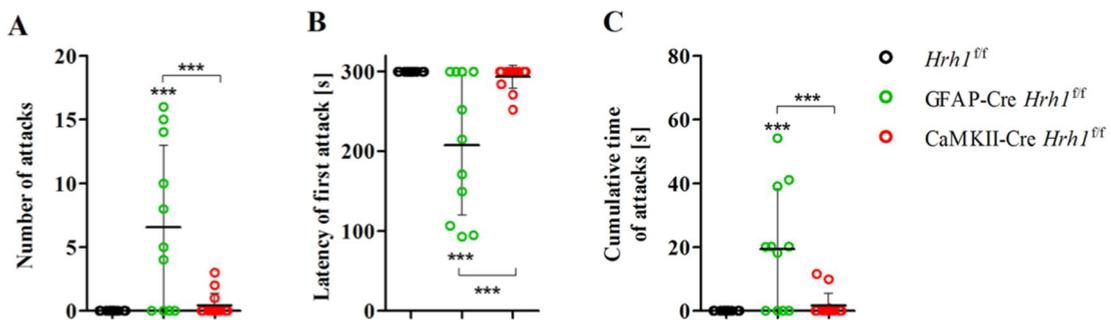


図1 攻撃性におけるヒスタミン H1 受容体の関与について

アストロサイト特異的に H1 受容体を欠損させたマウス(緑丸印)では攻撃性が高まることが示された。一方で神経細胞特異的に H1 受容体を欠損させたマウス(赤丸印)では攻撃性に変化が認められなかった。

次に HDC flox マウスを用いた検討を行った。8 週齢の HDC flox マウスの視床下部に Cre recombinase を発現する AAV を投与して、成獣となった後にヒスタミン放出が抑制されるマウスを作製した。このマウスで攻撃性について評価したところ、コントロール群と有意差は認められず、慢性的なヒスタミンの減少は攻撃性に影響を与えないことが考えられた(Neuropharmacology 175: 108179, 2020)。

また HNMT flox マウスを用いた検討も行った。アストロサイト特異的に Cre recombinase を発現するマウスと交配させて、アストロサイトのみで HNMT を欠損させたマウスの攻撃性を評価したが、攻撃性に変化は認められなかった(図2)(Neuropharmacology 212: 109065, 2022)。また神経細胞のみで HNMT を欠損させたマウスでも攻撃性に変化は認められなかった(in preparation)。

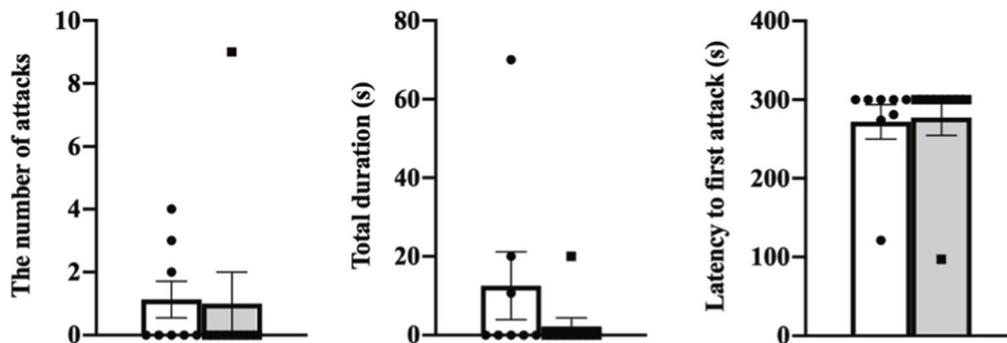


図2 攻撃性におけるアストロサイト HNMT の役割について

アストロサイト特異的に HNMT を欠損させたマウス(灰色)の攻撃性を評価したが、コントロール群との差は認められなかった

HDC-Cre マウスを用いた DREADD の実験では、hM3Dq を視床下部のヒスタミン神経に発現させ CNO を投与したところ、攻撃行動が増加することが明らかとなった。一方 hM4Di を発現させ、ヒスタミン神経系を抑制した場合には、攻撃行動の変化は認められなかった(図3)(Sci Rep

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamada Yo, Yoshikawa Takeo, Naganuma Fumito, Kikkawa Takako, Osumi Noriko, Yanai Kazuhiko	4. 巻 175
2. 論文標題 Chronic brain histamine depletion in adult mice induced depression-like behaviours and impaired sleep-wake cycle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 108179 ~ 108179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2020.108179	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 Yoshikawa Takeo, Nakamura Tadahito, Yanai Kazuhiko	4. 巻 178
2. 論文標題 Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 750 ~ 769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15220	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 Yokoyama Mariko, Matsuzawa Takuro, Yoshikawa Takeo, Nunomiya Aki, Yamaguchi Yu, Yanai Kazuhiko	4. 巻 1864
2. 論文標題 Heparan sulfate controls skeletal muscle differentiation and motor functions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129707 ~ 129707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2020.129707	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 該当する
1. 著者名 Nakamura Tadahito, Hiraoka Kotaro, Harada Ryuichi, Matsuzawa Takuro, Ishikawa Yoichi, Funaki Yoshihito, Yoshikawa Takeo, Tashiro Manabu, Yanai Kazuhiko, Okamura Nobuyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.499	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 Karpati Aniko, Yoshikawa Takeo, Naganuma Fumito, Matsuzawa Takuro, Kitano Haruna, Yamada Yo, Yokoyama Mariko, Futatsugi Akira, Mikoshiba Katsuhiko, Yanai Kazuhiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Histamine H1 receptor on astrocytes and neurons controls distinct aspects of mouse behaviour	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52623-6	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 Yoshikawa Takeo, Nakamura Tadaho, Yanai Kazuhiko	4. 巻 20
2. 論文標題 Histamine N-Methyltransferase in the Brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 737 ~ 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20030737	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 Yoshikawa Takeo, Nakamura Tadaho, Yanai Kazuhiko	4. 巻 152
2. 論文標題 Analysis of brain histamine clearance using genetically engineered mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 16 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.152.16	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 Karpati Aniko, Yoshikawa Takeo, Nakamura Tadaho, Iida Tomomitsu, Matsuzawa Takuro, Kitano Haruna, Harada Ryuichi, Yanai Kazuhiko	4. 巻 137
2. 論文標題 Histamine elicits glutamate release from cultured astrocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 122 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.05.002	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 Matsuzawa Takuro, Yoshikawa Takeo, Iida Tomomitsu, Karpati Aniko, Kitano Haruna, Harada Ryuichi, Nakamura Tadaho, Sugawara Akira, Yamaguchi Yu, Yanai Kazuhiko	4. 巻 499
2. 論文標題 Heparan sulfate in pancreatic β -cells contributes to normal glucose homeostasis by regulating insulin secretion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 688 ~ 695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.03.213	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 該当する

1. 著者名 Eguchi Kumiko, Shindo Tomohiko, Ito Kenta, Ogata Tsuyoshi, Kurosawa Ryo, Kagaya Yuta, Monma Yuto, Ichijo Sadamitsu, Kasukabe Sachie, Miyata Satoshi, Yoshikawa Takeo, Yanai Kazuhiko, Taki Hirofumi, Kanai Hiroshi, Osumi Noriko, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia-Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 959 ~ 973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2018.05.012	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 Yoshikawa Takeo, Nakamura Tadaho, Yanai Kazuhiko	4. 巻 178
2. 論文標題 Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 750 ~ 769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15220	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 Otsuka Rina, Naganuma Fumito, Nakamura Tadaho, Miwa Hideki, Nakayama-Naono Rumi, Matsuzawa Takuro, Komatsu Yurika, Sato Yuki, Takahashi Yuna, Tatsuoka-Kitano Haruna, Yanai Kazuhiko, Yoshikawa Takeo	4. 巻 212
2. 論文標題 Contribution of astrocytic histamine N-methyltransferase to histamine clearance and brain function in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109065 ~ 109065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109065	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 Naganuma Fumito, Nakamura Tadaho, Kuroyanagi Hiroshi, Tanaka Masato, Yoshikawa Takeo, Yanai Kazuhiko, Okamura Nobuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Chemogenetic modulation of histaminergic neurons in the tuberomamillary nucleus alters territorial aggression and wakefulness	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-95497-3	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 Naganuma Fumito, Yoshikawa Takeo	4. 巻 -
2. 論文標題 Organic Cation Transporters in Brain Histamine Clearance: Physiological and Psychiatric Implications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Handb Ext Pharmacolo	6. 最初と最後の頁 169 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/164_2021_447	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 Iida Tomomitsu, Yanai Kazuhiko, Yoshikawa Takeo	4. 巻 -
2. 論文標題 Histamine and Microglia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Curr Top Behav Neurosci	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) 10.1007/7854_2022_322	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 吉川雄朗, 長沼史登, 山田瑠, 吉川貴子, 大隅典子, 谷内一彦
2. 発表標題 成体マウス脳内のヒスタミン減少により、うつ様行動の増加、記憶能の低下、自発行動量の減少が惹起される
3. 学会等名 NPBPPP2020合同年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mei Yu, Takeo Yoshikawa, Fumito Naganuma, Kazuhiko Yanai
2. 発表標題 Histaminergic activation of periaqueductal grey matter and somatosensory cortex relieves mechanical allodynia in nerve-injury model mice.
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚里奈, 吉川雄朗, 長沼史登, 佐藤夕季, 高橋佑奈, 谷内一彦
2. 発表標題 アストロサイトによる脳内ヒスタミン系制御の重要性について
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川 雄朗, Karpati Aniko, 長沼 史登, 松澤 拓郎, 谷内 一彦
2. 発表標題 神経細胞およびアストロサイト特異的ヒスタミンH1受容体欠損マウスの解析
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeo Yoshikawa, Yu Mei, Takuro Matsuzawa, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Kazuhiko Yanai
2. 発表標題 Histamine H3 Receptor Antagonist Enhances Histamine Levels in Periaqueductal Grey Matter and Ameliorates Mechanical Allodynia via Histamine H1 and H2 Receptors
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川雄朗, 松澤拓郎, 横山真理子, 菅原明, 山口祐, 谷内一彦
2. 発表標題 糖代謝関連臓器におけるヘパラン硫酸の役割について
3. 学会等名 第13回東北糖鎖研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aniko Karpati, Takeo Yoshikawa, Fumito Naganuma, Kazuhiko Yanai
2. 発表標題 Involvement of Astrocyte Histamine H1 Receptors in the Regulation of Behavior
3. 学会等名 XIV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, GLIA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K
2. 発表標題 Histamine N-Methyltransferase in the Brain
3. 学会等名 48th Meeting of the European Histamine Research Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田瑠、吉川雄朗、長沼史登、谷内一彦
2. 発表標題 アデノ随伴ウイルスを用いた脳内ヒスタミン合成酵素の機能解析
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北野陽菜、吉川雄朗、谷内一彦
2. 発表標題 ハイスループットスクリーニング系を用いたHNMT特異的阻害剤の探索
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川雄朗、北野陽菜、谷内一彦
2. 発表標題 脳内ヒスタミン除去機構を標的とした創薬研究：ヒスタミン代謝酵素HNMTの機能解明と阻害剤探索
3. 学会等名 第48回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tadahiko Nakamura, Takeo Yoshikawa, Kazuhiko Yanai
2. 発表標題 Histamine clearance through polyspecific transporters and histamine N-methyltransferase in the brain
3. 学会等名 World Histamine Symposium (WHS2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuro Matsuzawa, Takeo Yoshikawa, Maria Mogilevskaya and Kazuhiko Yanai
2. 発表標題 IMPORTANCE OF H1 AND H2 RECEPTORS IN PERIAQUEDUCTAL GRAY FOR JNJ10181457-INDUCED PAIN RELIEF
3. 学会等名 World Histamine Symposium (WHS2018)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------