

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06894

研究課題名(和文)新規疼痛治療標的分子探索：MOPr-DOPr 制御分子 RTP4 阻害作用の解明

研究課題名(英文) The role of RTP4, a regulatory molecule of MOPr-DOPr heteromer, as a new therapeutic target of pain treatment

研究代表者

藤田 和歌子 (Fujita, Wakako)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：30382328

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)：本研究では(1) オピオイド受容体の反復活性による Gi シグナルの低下が受容体運搬分子RTP4の発現抑制より影響を受けないこと(2) モルヒネの反復投与による鎮痛耐性形成が脳内RTP4部分欠損により部分的に抑制されること(3) オピオイド受容体刺激下で生じる MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成促進作用がRTP4の細胞内特定領域(116-229 アミノ酸)の欠損により抑制されることを見出した。これらは、オピオイド受容体の活性化に引き続くRTP4の細胞内領域を介する MOPr や DOPr との相互作用が、オピオイド受容体下流シグナルの減弱や耐性形成に部分的に関与することを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、RTP4 の細胞内領域を介するオピオイド受容体制御作用とモルヒネ鎮痛耐性形成関与することが明らかになった。RTP4 の細胞内アミノ酸領域が真に MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成や成熟、細胞膜輸送に関わることの *in vitro* における確認・再検証や、当初計画していた RTP4 の当該領域に対する干渉ペプチドの合成や、そのモルヒネ鎮痛耐性形成に及ぼす影響の解析に至らなかった。しかしながら、今後の研究展開のための礎になる重要な成果が得られた。今後も、RTP4とオピオイド受容体との相互作用の阻害作用のある物質を探索し、オピオイド耐性形成の抑制戦略の開発に寄与する研究を継続したい。

研究成果の概要(英文)：This study of 3-years project revealed that (1) The decrease in Gi signal after repeated MOPr activation was not suppressed by RTP4 siRNA; (2) The development of antinociceptive tolerance to morphine was partially but significantly suppressed in RTP4 conditional knockout mice; (3) The increase in MOPr-DOPr heteromer formation is mediated via the interaction between MOPr or DOPr and intracellular domain of RTP4. These results suggest that the interaction between intracellular domain of RTP4 and opioid receptors leads to decrease in the opioid receptor signaling and is involved in the mechanism of antinociceptive tolerance to morphine.

研究分野：中枢神経薬理学

キーワード：オピオイド鎮痛薬 RTP4 モルヒネ鎮痛耐性形成 オピオイド受容体ヘテロ二量体

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

疼痛は世界的に医師受診の最上位理由であり、患者数は米国で1億人、日本では2300万人にものぼる。多くの疾病に併発し、日常生活動作や生活の質を著しく損なう。疼痛治療のための医療費も増加し、さらに労働生産性の低下による社会経済的損失は日本では年間3600億円にも達すると報告される。疼痛の治療戦略開発は世界的急務であることは言うまでもない。

(1) 慢性疼痛の治療抵抗性：オピオイド鎮痛耐性について

オピオイド鎮痛薬は、世界的に最も古く強力な、幅広い疼痛に対して強い鎮痛効果を有する化合物である。ところが長期使用では鎮痛耐性（感受性低下）が生じる。それに伴う過剰投与により多くの副作用を生じ、治療の継続を困難にしている。そのためオピオイドの有効利用を目指し、オピオイド鎮痛耐性形成機構に関する研究が数多く行われている(Corder et al., *Nat Med.*, 2017; Bull et al., *Anesthesiology*, 2017)。しかし、その機構は未解明であり、オピオイド鎮痛耐性形成機構の解明および鎮痛耐性対策の確立は喫緊の課題である。

(2) MOPr-DOPr ヘテロ二量体形成増加とオピオイド鎮痛耐性形成について

オピオイド受容体には mu、delta、kappa の3種類の存在が認められている。近年、本研究の研究協力者は、オピオイド受容体のうち、mu 受容体 (MOPr) と delta 受容体 (DOPr) が相互作用して MOPr-DOPr ヘテロ二量体を形成し、MOPr ホモ二量体や DOPr ホモ二量体とは異なる新しい受容体機能（細胞内シグナル）をもつことを報告した(Gomes et al., *J Neurosci.*, 2000)。さらに、この新しい受容体が鎮痛耐性形成などの副作用発現に関わる以下の①～③が解明された。

- ① モルヒネ (MOPr アゴニスト) が MOPr-DOPr ヘテロ二量体に作用すると、ベータアレステチンシグナルが活性化する。ベータアレステチンシグナルは MOPr-DOPr ヘテロ二量体の下流シグナルの一つであり、モルヒネの副作用発現に関わることが示唆されている。
- ② MOPr-DOPr ヘテロ二量体はモルヒネの反復投与により脳内での形成量が増加する。
- ③ MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成を阻害すると、モルヒネ鎮痛耐性形成が抑制される。すなわち、MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成が促進されることにより、モルヒネの鎮痛効果が減弱し、鎮痛耐性を引き起こすと予想される。このヘテロ二量体形成の制御こそが鎮痛耐性を抑制する鍵となり、その制御機構を解明することが必要不可欠である。

(3) MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成制御分子：RTP4 について

Receptor transporter protein 4 (RTP4) は受容体シャペロンタンパク質群のひとつである。MOPr や DOPr と相互作用し、MOPr-DOPr ヘテロ二量体の細胞膜発現を促進し、細胞内での分解を抑制する(Decailot et al., *PNAS*, 2008)。その詳細は明らかにされていないが、研究代表者は最近、RTP4 の発現を低下させる RTP4 siRNA が、DAMGO (モルヒネ同様の MOPr アゴニスト) 誘導性 MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量増加を抑制することを、世界に先駆けて見出した(Fujita et al., *Mol. Pharmacol.*, 2019)。すなわち、RTP4 を阻害することにより、MOPr-DOPr ヘテロ二量体形成量増加に伴うオピオイド鎮痛耐性（鎮痛効果の減弱）が抑制されることが予測される。

以上、なぜ、疼痛治療に伴い、あるいは、慢性疼痛の形成過程において「オピオイド鎮痛耐性」が生じるのか？またそれを防ぐことはできるのか？という問いに対し、本研究では、以下の2点に着目し、「オピオイド鎮痛耐性」を抑制する戦略の開発において、RTP4 と MOPr および DOPr の相互作用機構の解明および RTP4 の阻害薬の探索が、オピオイド鎮痛耐性を抑制する鍵であると考え、研究を施行する。

- ① MOPr-DOPr ヘテロ二量体がオピオイドの鎮痛効果を減弱させる（オピオイド鎮痛耐性）の原因分子である可能性
- ② RTP4 と MOPr や DOPr の相互作用が MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成を促す可能性

2. 研究の目的

本研究を遂行することにより、慢性疼痛におけるオピオイド鎮痛耐性の形成機構を明らかにする。さらに、慢性疼痛の治療・寛解に有効な治療薬候補分子を提示し、創薬の基盤を構築する。そのために、次の2点を具体的な目的とする。

- (1) 長期のオピオイド治療および慢性疼痛におけるオピオイド鎮痛耐性形成の機構を解明すると同時に、その過程における MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成誘導の関与と RTP4 の関与を明らかにする。
- (2) オピオイド鎮痛耐性の形成を抑制する RTP4 阻害薬を探索し、そのオピオイド鎮痛耐性に対する作用を検証する。

3. 研究の方法

4 年間の研究期間内において、立案した以下の実験を遂行した。

- (1) RTP4 の有無による MOPr-DOPr ヘテロ二量体形成への影響を *in vivo* で明らかにする。具体的には、RTP4 floxed マウス（現在繁殖中）に Cre リコンビナーゼを発現するアデノウイルスを脳部位特異的に局所感染させ（脳定位固定装置は現有）、RTP4 コンディショナルノックアウトマウスを作成する。中脳や視床などの疼痛関連脳領域を標的とする。MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量は、特異的抗体を用いた免疫組織化学的手法、ならびに、ELISA などの生化学的手法により定性的・定量的に解析する。
- (2) RTP4 と MOPr や DOPr との相互作用に必要なアミノ酸配列を解明する。具体的には、HA タグ-RTP4 の N 末端側（細胞質側）の deletion mutant を数種類作成し、Flag タグ-MOPr や Myc タグ-DOPr との相互作用を免疫沈降法により確認する。さらに RTP4 deletion mutant の高発現 *in vitro* 実験系にて MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量変動を解析する。MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量は、(1) と同様に定性的・定量的に解析する。
- (3) モルヒネ長期処置 *in vitro* モデルにおける RTP4 の有無がオピオイド耐性形成へ及ぼす影響を解明する。*In vitro* のオピオイド耐性の解析方法として、モルヒネ長期処置による Gi 活性化シグナルの減弱を指標に解析を行う。Gi シグナルの評価は、CellKey system（所属機関に現有）を用いる。マウス神経芽細胞腫、および、ヒト神経芽細胞腫を用いてモルヒネの前処置による Gi シグナルの変化に対する RTP4 siRNA の効果を検証する。
- (4) モルヒネ反復投与 *in vivo* モデルにおける RTP4 の有無がオピオイド鎮痛耐性形成へ及ぼす影響を解明する。*In vivo* のオピオイド鎮痛耐性の解析方法として、(1)と同様の RTP4 コンディショナルノックアウトマウスを用いる。反復モルヒネ処置による鎮痛耐性形成の程度の評価は、Tail-flick 法による疼痛関連行動解析により行う（装置は購入申請する）。
- (5) 末梢神経障害 *in vivo* モデルにおける RTP4 の有無がオピオイド鎮痛耐性発現へ及ぼす影響を解明する。慢性疼痛を伴う末梢神経障害モデルとして坐骨神経結紮モデルを作成し、疼痛関連行動解析を行う（方法は、Von Frey Filament 法を用いる）。(1)と同様の RTP4 コンディショナルノックアウトマウスを用いる。
- (6) (2) の結果に基づき、RTP4 と MOPr や DOPr との相互作用に必要なアミノ酸配列に基づくデオイペプチドを合成する。
- (7) RTP4 デオイペプチドによる MOPr-DOPr ヘテロ二量体形成阻害作用を確認する。(6) で作成したデオイペプチドによる MOPr-DOPr ヘテロ二量体形成阻害作用を *in vitro* で解析する。MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量解析は、特異的抗体を用いた免疫組織化学的手法、ならびに、ELISA などの生化学的手法により定性的・定量的に解析する。
- (8) RTP4 阻害デオイペプチドがオピオイド鎮痛耐性形成へ及ぼす影響を *in vivo* で明らかにする。(7)と同様のデオイペプチドをマウス脳局所に投与し、RTP4 と MOPr-DOPr ヘテロ二量体との相互作用を阻害する。その阻害が、オピオイド反復投与によるオピオイド鎮痛耐性や、慢性疼痛におけるオピオイド鎮痛耐性発現への影響を解明する。そのために、RTP4 のコンディショナルノックアウトマウスを用いた行動学的解析を行う（実験方法は、(4) (5)と同様）。

4. 研究成果

(1) *In vitro* オピオイド耐性モデルにおける RTP4 の関与の検討

In vitro オピオイド耐性モデルにおいて、RTP4 の有無がオピオイド耐性形成へ及ぼす影響を解析した。*In vitro* オピオイド耐性では、モルヒネと同様の MOPr アゴニストである DAMGO の反復処置による Gi 活性化シグナルの減弱を指標に解析し、マウス神経芽細胞腫において DAMGO の前処置による Gi シグナルの変化に対する RTP4 siRNA の効果を検証した。その結果、予想と反して、RTP4 siRNA により有意な変化は認められなかった。このことは、DAMGO の反復処置により生じる耐性形成が MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量増加のみに依らない可能性を示唆している。すなわち、DAMGO 処置による脱感作（受容体のリン酸化や内在化）の可能性があり、今後の検討課題である。総じて、本モデルでは、MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量増加とその他の機序が複合的に関与する可能性があるため、RTP4 siRNA の作用が認められなかったと推測される。

(2) *In vitro* オピオイド耐性形成モデルにおける MOPr-DOPr ヘテロ二量体と RTP4 の相互作用部位の検討

加えて、(1)と同様の *in vitro* オピオイド耐性モデルにおいて、RTP4 の細胞内領域の欠損変異体を用い、MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成に関わる RTP4 の重要配列部位を検討した。すなわち、モルヒネと同様の MOPr アゴニストである DAMGO (10 μ M) を培地中に添加したところ、24 時間後では、MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量の増加傾向が認められた。これに対し、1-115 番目のアミノ酸を欠損した RTP4 の過剰発現細胞では、MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量に影

響しなかった。一方、1-220 番目のアミノ酸を欠損した RTP4 の過剰発現細胞では、DAMGO による MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成誘導作用が消失した (図 1、未発表データ)。

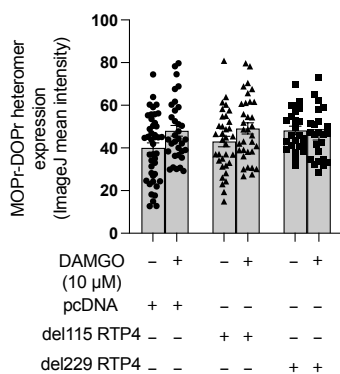


図 1. DAMGO (10 μM, 24 hrs) 刺激による MOPr-DOPr ヘテロ二量体の形成量変化 (細胞膜近傍) の解析。各遺伝子導入 Neuro2a^{MOPr} 細胞において、DAMGO を処置した 24 時間後に細胞を固定し、MOPr-DOPr ヘテロ二量体特異的抗体にて免疫細胞染色をおこなった。共焦点顕微鏡 LSM 800 で撮影した画像から、ImageJ にて細胞膜近傍のシグナルのみを抽出し、計測した。n=31-43。

(3) In vivo モルヒネ鎮痛耐性形成モデルにおける RTP4 の関与の検討

In vivo における 脳内 RTP4 の有無がオピオイド耐性形成へ及ぼす影響の解明に取り組んだ。すでに、モルヒネ反復投与後の RTP4 mRNA 発現変動について解析をし、視床下部においてのみ RTP4 mRNA の有意な上昇を認めため、RTP4 floxed マウスを用いて Cre 発現アデノ随伴ウイルス (AAV) の視床下部局所投与によるモルヒネ鎮痛耐性形成へ及ぼす影響を解析した。RTP4 floxed マウスにおいて、視床下部室傍核 (PVN) 領域に Cre AAV あるいは PBS、または EGFP 発現 AAV を約 3×10^9 GC/site で両側に処置した 30 日後に、モルヒネ 10 mg/kg を 10 日間反復投与したところ、投与 4 日目から PBS 群や EGFP 発現 AAV 投与群で認められた鎮痛効果の減弱 (鎮痛耐性形成) が、Cre-AAV 群では有意に抑制されることを示唆するデータが得られた (図 2、未発表データ)。

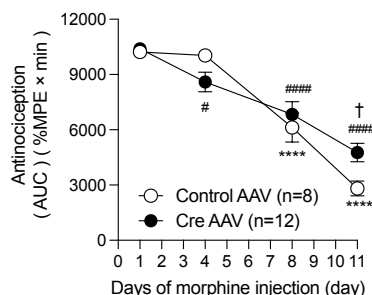


図 2. モルヒネ反復投与による鎮痛耐性形成の解析。RTP4 floxed マウスの両側視床下部室傍核 (PVN) 領域に Control AAV あるいは Cre AAV を約 3×10^9 GC/site で処置し、その 30 日後に、モルヒネ 10 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与してモルヒネ鎮痛効果の変化を解析した。n= 8-12. # $p < 0.05$, ### $p < 0.0001$, vs. day 1 (Cre group), **** $p < 0.0001$ vs. day1 (Control group), † $p < 0.05$, vs. Control (day11).

(4) In vivo モルヒネ鎮痛耐性形成モデルにおける各種脳部位における RTP4 の関与の検討

モルヒネ反復投与後 4, 8, 11 日目の各脳領域 (前頭前皮質、皮質、海馬、線条体、視床、視床下部、中脳、橋、延髄、小脳、脊髄) における RTP4 mRNA 発現変動について解析をした。その結果、いずれの各脳領域でも対照群とモルヒネ投与群の間に $P < 0.05$ となる有意な RTP4 mRNA 発現量変化は認められなかったものの、前頭前皮質、海馬、線条体、視床、中脳、橋、脊髄、および視床下部において RTP4 の増加傾向が認められた。

以上、本研究より、in vitro 実験系においては RTP4 の細胞内領域 116-229 番目のアミノ酸配列に MOPr-DOPr ヘテロ二量体との相互作用部位が含まれる可能性が示唆された。さらに、in vivo 実験系において、視床下部 PVN 領域の RTP4 が部分的ではあるが鎮痛耐性形成へ関与することが示唆された。ただし、RTP4 は多くの脳領域で発現変動することも示唆され、そうした脳領域が複合的に RTP4 を介して鎮痛耐性形成を生じさせる可能性が考えられる。

なお、(3) の研究遂行において、脳局所投与の技術獲得、脳内 MOPr-DOPr ヘテロ二量体発現量の確認試験などに想定外に時間を要した。研究の進展が遅れたため、(5)-(8) の計画項目については研究期間内に成果を得られなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujita Wakako	4. 巻 20
2. 論文標題 Aiming at Ideal Therapeutics-MOPr/DOPr or MOPr-DOPr Heteromertargeting Ligand	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Topics in Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2843 ~ 2851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1568026620666200423095231	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 Fujita Wakako	4. 巻 14
2. 論文標題 The Possible Role of MOPr-DOPr Heteromers and Its Regulatory Protein RTP4 at Sensory Neurons in Relation to Pain Perception	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2020.609362	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 Tiwari Vinod, He Shao-Qiu, Huang Qian, Liang Lingli, Yang Fei, Chen Zhiyong, Tiwari Vineeta, Fujita Wakako, Devi Lakshmi A., Dong Xinzhong, Guan Yun, Raja Srinivasa N.	4. 巻 161
2. 論文標題 Activation of μ -opioid receptor heteromers inhibits neuropathic pain behavior in rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PAIN	6. 最初と最後の頁 842 ~ 855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/j.pain.0000000000001768	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 Fujita Wakako, Yokote Mini, Gomes Ivone, Gupta Achla, Ueda Hiroshi, Devi Lakshmi A.	4. 巻 95
2. 論文標題 Regulation of an Opioid Receptor Chaperone Protein, RTP4, by Morphine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 11 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/mol.118.112987	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 Wakako Fujita, Mini Yokote, Ivone Gomes, Achla Gupta, Hiroshi Ueda, Lakshmi A. Devi,	4. 巻 95
2. 論文標題 Regulation of a opioid receptor chaperone protein, RTP4, by morphine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 11-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/mol.118.112987	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

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 藤田和歌子
2. 発表標題 オピオイド受容体と鎮痛耐性
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川西雅史、藤田和歌子
2. 発表標題 視床下部における受容体運搬タンパク質RTP4 のモルヒネ鎮痛耐性形成への関与
3. 学会等名 第141回日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Kuroiwa, Wakako Fujita.
2. 発表標題 Regulation of receptor chaperone molecule RTP4 in microglial cells under the inflammatory stress
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wakako Fujita, Jun Aruga
2. 発表標題 Regulation of receptor chaperone molecule RTP4 in neuronal cells by opioid receptor activation.
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wakako Fujita, Mini Yokote, Hiroshi Ueda, Lakshmi A. Devi.
2. 発表標題 Role of an endogenous chaperone protein, RTP4, on MOPr-DOPr Heterodimer upregulation.
3. 学会等名 The 50th The International Narcotics Research Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田和歌子, 横手未仁, 植田弘師, Lakshmi A. Devi.
2. 発表標題 MOPr-DOPr ヘテロ二量体形成における Receptor transporter protein 4 の役割と鎮痛耐性形成への関与.
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横手未仁, 植田弘師, Lakshmi A. Devi, 藤田和歌子.
2. 発表標題 オピオイド受容体活性化における Receptor transporter protein の発現変動.
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田 和歌子、横手 未仁、川西 雅史、黒岩 祐介、デビ ラクシュミ.
2. 発表標題 GPCR シャペロン分子 RTP4 のオピオイド受容体制御における役割の解明.
3. 学会等名 第43回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田和歌子, Lakshmi Devi.
2. 発表標題 MOPr-DOPr ヘテロ二量体シャペロンタンパク質 Receptor transporter protein 4 の生理的役割についての検討.
3. 学会等名 第138回日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手未仁, 植田弘師, Lakshmi Devi, 藤田和歌子.
2. 発表標題 モルヒネ耐性形成機序における Receptor transporter protein 4 および MOPr-DOPr ヘテロ二量体の関与.
3. 学会等名 第138回日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横手未仁, 植田弘師, Lakshmi Devi, 藤田和歌子.
2. 発表標題 MOPr-DOPr ヘテロ二量体形成促進機序におけるシャペロン分子 Receptor transporter protein 4 の役割.
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wakako Fujita, Mini Yokote, Hiroshi Ueda, Lakshmi A. Devi.
2. 発表標題 Role of endogenous chaperone protein RTP4 in opioid receptor heteromer regulation.
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wakako Fujita, Mini Yokote, Hiroshi Ueda, Lakshmi A. Devi.
2. 発表標題 The role of endogenous chaperone protein RTP4 in Opioid Receptor Heteromer Regulation.
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
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
研究協力者	デビ ラクシュミ (Devi Lakshmi)	マウントサイナイ医科大学・薬理学部門・教授	

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