

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08316

研究課題名(和文) うつ治療標的としての海馬成熟神経の機能調節とその意義の解明

研究課題名(英文) Exploring functional regulation of hippocampal mature neurons as a target for anti-depressant treatment

研究代表者

瀬木 恵里 (Segi-Nishida, Eri)

東京理科大学・基礎工学部生物工学科・准教授

研究者番号：70378628

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)：海馬成熟神経の興奮性増大やシナプス機能変化を含む「脱成熟」機能変化は海馬での神経新生と協調して、うつ治療効果に寄与するという仮説を立て、海馬機能調節やうつ治療に関わる標的の同定を目指した。

1) 抗うつ治療モデルの電気けいれん刺激は、新生した神経の生存や分化は促進する一方で成熟過程は抑制した。2) 副腎皮質刺激ホルモン長期投与による治療抵抗性うつモデルでは、海馬での神経栄養因子BDNFの発現誘導の抑制が起きた。3) うつ治療による海馬成熟神経の下流シグナルを探索する目的で、うつ治療により発現が減少する神経栄養因子NT-3の関与について検討した。NT-3は神経成熟を促進する働きがあることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これらの結果から、うつ治療により、海馬成熟神経と神経新生は協調して、歯状回を興奮性の高い性質へと変化させていること、また海馬でのBDNF発現増加が抗うつ様行動に重要な役割を持つこと、また脱成熟に関わる分子として、NT-3の新たな役割を示唆することができた。これらの成果は、海馬での抗うつ治療シグナルの同定と新たな治療標的の探索に貢献する。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that "dematuration" functional changes cooperate with neurogenesis in the hippocampus and contribute to the therapeutic effect of depression. In this study, we aimed to identify targets involved in hippocampal function regulation and depression treatment.

1) We found that ECS suppressed the maturation process while promoting the survival and differentiation of newborn nerves. 2) Using a treatment-resistant depression model, we searched for factors that are resistant to depression treatment. In the treatment-resistant depression hippocampus, the ECS-induced neurotrophic factor BDNF expression was detected. 3) To explore the signaling of antidepressant treatment in the hippocampus, we examined the contribution of neurotrophic factor NT3 on the hippocampal neurogenesis. We suggested that NT-3 knockdown in the dentate gyrus promoted neuronal differentiation.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：抗うつ治療 海馬 神経成熟 神経新生 神経栄養因子

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

うつ病では、抑うつ気分・不安を含む情動の障害や、認知機能の低下・海馬の萎縮が認められ、海馬シナプス減少などの海馬機能不全が示唆されている。2000年代より、海馬におけるうつ治療機序として、うつ治療による成体海馬での新生神経促進の役割が大きなトピックとなってきた。研究代表者は、これまでうつ治療の中でも、電気けいれん療法分子メカニズムに着目してきた。

研究代表者は、電気けいれん療法モデル(刺激)誘導性の神経新生作用メカニズムの解析から、電気けいれん刺激は、抗うつ薬や運動などで誘導される神経新生と比較して、強力で迅速な神経新生促進作用を持つこと、また神経新生を誘導するためには、歯状回の大多数を占める成熟神経が最初に活性化され、その結果誘導される血管内皮成長因子(VEGF)が、神経幹細胞の増殖を促進するのに必要であることを見出してきた(Segi-Nishida et al. PNAS 2008)。さらに、電気けいれん刺激により、海馬の歯状回成熟神経で様々な性質の変化が起きていることを見出した。この変化には、興奮性が増大すること、可塑性が減弱すること、神経成熟マーカー発現が減少することが挙げられ、これらの変化から、成熟神経が、成熟表現系が消失する「脱成熟」変化を引き起こすことを提唱してきた。

### 2. 研究の目的

上記の解析では、うつ治療による海馬成熟神経の新たな機能変化を明らかにしてきたものの、その行動学的意義や分子メカニズムについては明らかでない点が多い。それゆえに、海馬成熟神経の持続的な興奮性増大を含む「脱成熟」機能変化が、うつ治療標的となりうるか、また治療標的としてどのようなシグナル経路・分子に着目すべきかが不明であった。またうつ病態において、海馬成熟神経が、どのような機能不全を起こしているのかについても、ほとんど明らかでない。そこで、本研究課題では、海馬成熟神経の興奮性増大やシナプス機能変化を含む「脱成熟」機能変化は海馬での神経新生と協調して、うつ治療効果に寄与するという仮説を立て、海馬機能調節やうつ治療に関わる標的の同定を目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 海馬での神経新生と脱成熟の関連性についての検討

・実験動物：6週齢から8週齢のC57BL/6N雄マウスを使用し、自由給水、自由給餌下で少なくとも4日間の予備飼育を行った後実験に使用した。BrdU投与は、細胞周期S期に存在する細胞をラベルするために、チミジンの類似体であるBromodeoxyuridine (BrdU, 150 mg/kg, Sigma)をマウスの腹腔内に投与した。電気けいれん刺激(ECS)は2.0%イソフルラン(Pfizer, 吸入麻酔)下で、耳クリップを通して与え、全身けいれんを誘導した(current 30 mA, shock duration 1 sec, frequency 100 pulses/sec, pulse width 0.5 msec)。sham(偽処置)群は、電気刺激以外はECS群と同じ処置を行った。

・免疫組織染色：マウス脳切片を用い、50%ホルムアミド/2×SSC溶液中で、60℃で2時間インキュベートし、2×SSC溶液で10分間洗浄した。PBS溶液で希釈した2N HClの溶液に37℃で30分間インキュベート後、0.1Mホウ酸溶液(pH 8.5)で10分間振盪し、中和した。10%ウマ血清と0.3% Triton X-100を含むPBS溶液でブロッキングを行い、BrdU抗体(OBT0030)のみ、もしくはBrdU抗体(ab6326)と分化を示すマーカー(ダブルコルチン、カルレチニン、カルビンジン)の一次抗体の2種類を用いて作製した溶液中で一晩、4℃で振盪した。洗浄後、作製した二次抗体の溶液中で1時間、常温で振盪した。

・BrdU+細胞と二重染色の定量化：BrdU+細胞の定量化はAxiovert 200(ZEISS)を用いて計測した。海馬歯状回全てを含む切片を作成し、6枚に1枚を、BrdU抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、BrdU+細胞を計測した。計測した数の6倍を、海馬歯状回に存在するBrdU+細胞とした。二重染色はBZX-700(Keyence)を用いて撮影し、画像解析ソフトウェアBZ-X Analyzerを用いて解析し、各週齢の細胞が各分化段階にある割合を調べた。一頭につきBrdU+細胞を40個以上解析した。各BrdU+細胞につきZ軸方向に10枚以上の写真を撮影し、各分化マーカーと共局在しているか判断した。BrdU+細胞の定量化、二重染色の撮影はともに、海馬歯状回の顆粒細胞層に存在している細胞で行った。

#### (2) 治療抵抗性うつモデルを用いた海馬における治療抵抗性要因の探索

・ACTH(adrenocorticotrophic hormone)投与による治療抵抗性うつモデルの作成：

ACTH(Cortrosyn-Z, 0.45 mg/kg, 第一三共)を生理食塩水で用事調製し(10  $\mu$ l/g)、マウスの皮下に投与した。

・強制水泳試験(Forced Swim Test: FST)：プラスチック製の円柱型の筒(高さ; 25.5 cm, 直径; 13 cm)に18 cmまで水道水を満たした。水慣れの為、1回目の強制水泳試験(pre-FST)はACTH投与後7日目、さらに解析の為、2回目の強制水泳試験(FST)はサンプリングの前日に各10分間行った。その様子を撮影した動画を用いて解析を行った。無動作時間の測定はマウスの入水3分後から5分間行い、動画解析ソフトウェアSmart3.0(Panlab)を用いた。

・遺伝子発現解析：マウス海馬を取り出し、Reliaprep RNA Cell Miniprep System(Promega)を用いてtotal RNAを抽出し、Revar Tra Ace(TOYOBO)を用いて逆転写反応を行った。THUNDERBIRD SYBR qPCR mix(TOYOBO)を用いてStepOneシステム(Applied Biosystems)で

定量 PCR を行った。遺伝子の発現レベルは検量線を用いて算出した。サンプルにおける標的遺伝子の相対的な発現レベルは 18S rRNA の発現レベルで補正した。増幅産物のサイズをゲル電気泳動で確認し、それぞれのプライマーの特異性を確認した。

### (3) 神経栄養因子 NT-3 の海馬成熟神経/神経新生に対する役割についての検討

- ・BrdU 陽性細胞数のカウント：×20 の倍率（対物レンズ）で観察し、GFP 発現部位のみにおいて BrdU 陽性細胞数のカウントを行った。さらに撮影した写真を用いて Image J により定量解析を行った。増殖については歯状回顆粒細胞下層における測定距離を ROI として設定し、その測定距離における BrdU 陽性細胞数をカウントした。生存については歯状回顆粒細胞層における測定面積を ROI として設定し、その測定面積における BrdU 陽性細胞数をカウントした。

- ・ダブルコルチン(DCX)陽性細胞数、長い突起をもつ細胞の割合および分子層における突起の密度：SGZ における測定距離を ROI として設定し、その測定距離における DCX 陽性細胞数をカウントした。結果では [ 個/100 μm ] で示した。さらに、DCX 陽性細胞の中で長い突起をもつ細胞の割合を検証するため、分子層まで突起を伸ばしている細胞の数をカウントし、DCX 陽性細胞数で割った。結果では [ Long dendrite cells/DCX(+)cells in DG ] で示した。分子層におけるすべての突起の長さの合計を分子層の面積で割ることで分子層における突起の密度を算出した。結果では [ Length of DCX (+) dendrite in ML ] で示した。

- ・カルビンジン、NeuN の輝度解析：GFP が発現している顆粒細胞層部分の輝度を解析し、比較した。

## 4. 研究成果

### (1) 海馬での神経新生と脱成熟の関連性についての検討：

抗うつ治療モデルである電気けいれん刺激(ECS)を用いて、海馬での神経新生と脱成熟の関連性について検討した。まず、未成熟神経マーカーであるダブルコルチン染色によって、未成熟神経分化について検討したところ、4 回という短期間 ECS 刺激で樹状突起の促進効果が認められた。次に、増殖細胞の生存効果について BrdU 取り込み細胞数から検討したところ、分裂後 7 日後から 28 日後の間に、11 回という長期 ECS 刺激により分裂後 28 日齢の細胞で細胞生存が上昇することがわかった。

一方で、分裂後 28 日後から 49 日後の間に ECS を処置しても、生存促進効果は認められなかった。さらに BrdU を取り込んだ新生細胞の神経への分化における影響を神経マーカーとの共染色で検討したところ、長期 ECS 刺激によって 28 日齢細胞での神経分化の割合が増加することが分かった (図 1) が、成熟神経分化への割合は変化がなかった。

その一方で 28 日齢から 49 日齢での神経成熟への影響を検討したところ、ECS 刺激はこのプロセスを抑制していた (図 2)。したがって、ECS 刺激は元来存在する成熟神経の脱成熟効果とともに、新生神経の成熟抑制にも重要であることを示唆した。

図1: 長期ECSは海馬新生神経の分化を促進する

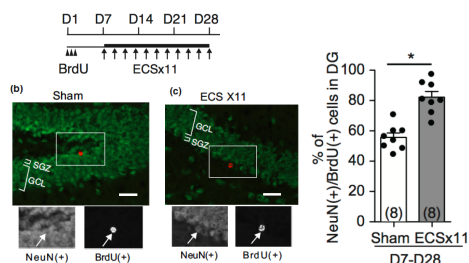
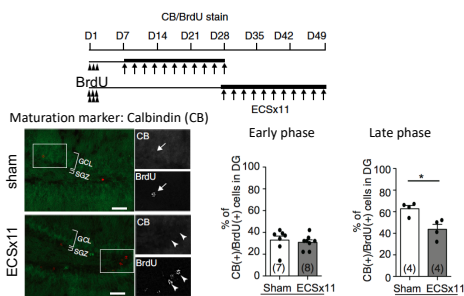


図2: 長期ECSは新生神経の成熟過程は抑制する



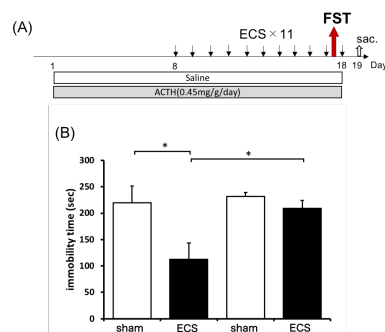
### (2) 治療抵抗性うつモデルを用いた海馬における治療抵抗性要因の探索：

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)長期投与による治療抵抗性うつモデルを用いて、マウスで ECS による抗うつ行動を強制水泳試験での無動作時間を測定し評価した。その結果、長期 ECS によって無動作時間が減少したが、その効果は、ACTH 長期投与によって抑制されていた(図 3)。したがって、本マウスモデルでは ECS に対して治療抵抗性をもつことが示唆される。

このモデルを用いて、ECS による抵抗性要因の探索を行うために、海馬での ECS 応答性遺伝子発現の変化を検討した。その結果、海馬での神経ペプチド Y(NPY)や神経栄養因子 BDNF の発現誘導の抑制が起きていることを見出し、ECS の海馬での応答性が減弱していることを示唆した (図 4)。

一方で、ECS による海馬での細胞増殖の増加について検討したところ、ACTH 投与マウスでのコントロール動

図3: ACTH慢性投与マウスはECSに対して治療抵抗性をもつ



物と同様に変化していることが分かった。このことから、ECS 治療抵抗性を誘導する要因として、海馬での BDNF など神経栄養因子の発現増加の抑制が関与している可能性が考えられた。

(3) 神経栄養因子 NT-3 の海馬成熟神経/神経新生に対する役割についての検討：

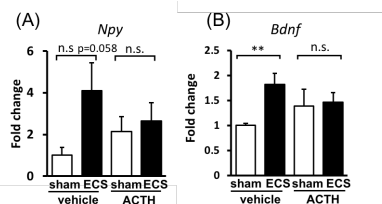
これまでに行われた DNA マイクロアレイの網羅的遺伝子解析により、ECS や抗うつ薬 (SSRI) により慢性的に処置することで NT-3 の発現が減少することが示唆された。そこで、ECS、SSRI 投与による歯状回の NT-3 の発現変化を検証した。その結果、11 回 ECS 刺激により、NT-3 発現がコントロールに比べ有意に低下した。また SSRI の慢性投与によっても NT-3 発現がコントロールに比べて有意に低下した。

そこで、NT-3 の発現低下が、ECS 刺激や SSRI 投与によって引き起こされる歯状回の機能変化をもたらしているのではないかと考え、人工 microRNA (miRNA) による RNA 干渉を用いて NT-3 のノックダウンを試みた。本研究は恒常的に発現させることができるプロモーターの下流に EmGFP と miRNA を組み込んだ アデノ随伴ウイルス(AAV)を作成し、マウス海馬歯状回に直接投与した。AAV 投与から 7 週間後の海馬歯状回において、GFP 蛍光によりウイルスの発現を確認した後、免疫染色により NT-3 の発現を検証したところ、コントロール群では NT-3 の発現が確認できるのに対し、ノックダウン群において、NT-3 タンパク発現の減少が観察された。

NT-3 ノックダウンによって神経分化には影響があるのではないかと考え AAV 投与から 7 週間後に脳を摘出し、大脳スライスを作製して、未成熟神経マーカーのダブルコルチン陽性細胞数について比較した。GFP 蛍光により AAV の感染が確認できたサンプルのみを用いて DCX の免疫染色を行い、顆粒細胞下層における DCX 陽性細胞数をカウントした。ダブルコルチン陽性細胞の中で長い突起をもつ細胞の割合を比較したところ、miR-NT-3 群においてその割合が有意に高くなっていることが分かった。次にうつ治療により発現減少することが知られている神経成熟マーカーのカルビンジンを用いて検証を行った。顆粒細胞層部分の発現強度を比較したところ、コントロール群に比べ、ノックダウン群において発現強度が減少傾向にあることが分かった。これらの結果から、NT-3 は海馬歯状回において、神経分化を抑制する一方で、成熟を促進する働きがあることが示唆された。

以上(1), (2), (3)の結果から、うつ治療により、海馬成熟神経と神経新生は協調して、歯状回を興奮性の高い性質へと変化させていること、また海馬での NPY, BDNF 発現増加が抗うつ様行動に重要な役割を持つこと、また脱成熟に関わる分子として、NT-3 の新たな役割を示唆することができた。これらの成果は、海馬での抗うつ治療シグナルの同定と新たな治療標的の探索に貢献するものと考えられる。

図4: ACTH慢性投与マウスの海馬では ECSによる神経栄養因子の発現が減弱する



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ueno Miyuki, Sugimoto Mami, Ohtsubo Keisuke, Sakai Naoto, Endo Akane, Shikano Kisako, Imoto Yuki, Segi Nishida Eri	4. 巻 149
2. 論文標題 The effect of electroconvulsive seizure on survival, neuronal differentiation, and expression of the maturation marker in the adult mouse hippocampus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 488 ~ 498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14691	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 Kobayashi Yurika, Segi-Nishida Eri	4. 巻 186
2. 論文標題 Search for factors contributing to resistance to the electroconvulsive seizure treatment model using adrenocorticotrophic hormone-treated mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172767 ~ 172767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2019.172767	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 Kobayashi K, Mikahara Y, Murata Y, Morita D, Matsuura S, Segi-Nishida E, Suzuki H	4. 巻 23
2. 論文標題 Predominant Role of Serotonin at the Hippocampal Mossy Fiber Synapse with Redundant Monoaminergic Modulation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience.	6. 最初と最後の頁 101025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101025	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 Kitadate Y, Jorg DJ, Tokue M, Maruyama A, Ichikawa R, Tsuchiya S, Segi-Nishida E et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 Competition for Mitogens Regulates Spermatogenic Stem Cell Homeostasis in an Open Niche	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 79 ~ 92.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.11.013	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 Nie Xiang, Kitaoka Shiho, Tanaka Kohei, Segi-Nishida Eri, Imoto Yuki, Ogawa Atsubumi, Nakano Fumitake, Tomohiro Ayaka, Nakayama Kazuki, Taniguchi Masayuki, Mimori-Kiyosue Yuko, Kakizuka Akira, Narumiya Shuh, Furuyashiki Tomoyuki	4. 巻 99
2. 論文標題 The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 464 ~ 479.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2018.06.035	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 Imoto Yuki, Segi-Nishida Eri, Suzuki Hidenori, Kobayashi Katsunori	4. 巻 10
2. 論文標題 Rapid and stable changes in maturation-related phenotypes of the adult hippocampal neurons by electroconvulsive treatment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-017-0288-9	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 Segi-Nishida Eri	4. 巻 11
2. 論文標題 The Effect of Serotonin-Targeting Antidepressants on Neurogenesis and Neuronal Maturation of the Hippocampus Mediated via 5-HT1A and 5-HT4 Receptors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2017.00142	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 Hirono Junsuke, Sanaki Haruka, Kitada Kana, Sada Haruka, Suzuki Atsushi, Lie Laurensius K., Segi-Nishida Eri, Nakagawa Kimie, Hasegawa Hiroshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroreport	6. 最初と最後の頁 174 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000000946	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 Segi-Nishida Eri, Imoto Yuki, Kobayashi Katsunori	4. 巻 150
2. 論文標題 電気けいれん刺激による海馬神経の成熟制御：精神疾患の新たな治療戦略	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 218 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.150.218	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 瀬木 (西田) 恵里	4. 巻 34
2. 論文標題 うつ治療の分子機構解明から創発的な治療戦略をめざす	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 理大科学フォーラム	6. 最初と最後の頁 4~7
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Segi-Nishida E, Nanno S., Akuhara T., Nishiyama A
2. 発表標題 The influences of early life stress in emotional behaviors and hippocampal differentiation in adolescence.
3. 学会等名 Congress Asian Collage of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀬木 (西田) 恵里、南野 沙良、悪原大雅、西山 明香里
2. 発表標題 幼少期ストレスが青年期の行動や海馬機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀬木(西田)恵里
2. 発表標題 The effect of electroconvulsive seizure on survival, neuronal differentiation, and late maturation in adult mouse hippocampus
3. 学会等名 第16回成体脳ニューロン新生懇談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Segi-Nishida E., Ohtsubo K.
2. 発表標題 The role of desmoplakin in the mature dentate gyrus of the mouse hippocampus.
3. 学会等名 World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大坪佳右、瀬木(西田)恵里
2. 発表標題 抗うつ治療による海馬歯状回でのデスモブラキン発現変化と機能調節
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤茜、大坪佳右、小林克典、古屋敷智之、瀬木(西田)恵里
2. 発表標題 海馬における接着関連因子デスモブラキンの役割探索
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 瀬木(西田)恵里、上野美由紀
2. 発表標題 抗うつ治療によるマウス海馬神経の分化・成熟への影響
3. 学会等名 第47回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京理科大学 教員プロフィール  <a href="https://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/index.php?6b43">https://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/index.php?6b43</a>          東京理科大学 RIDAI研究情報データベース  <a href="https://www.tus.ac.jp/ridai/doc/ji/RIJIA01Detail.php?act=pos&amp;kin=ken&amp;diu=6b43">https://www.tus.ac.jp/ridai/doc/ji/RIJIA01Detail.php?act=pos&amp;kin=ken&amp;diu=6b43</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
連携研究者	小林 克典  (Kobayashi Katsunori)  (10322041)	日本医科大学・医学部・准教授    (32666)	