

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11367

研究課題名（和文）橋結合腕傍核による眠気・覚醒度制御機構の解明：リハビリ効率向上のための基礎的検討

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of sleepiness/arousal level control by the parabrachial nucleus: a basic study for improving rehabilitation efficiency

研究代表者

横田 茂文 (Shigefumi, Yokota)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：50294369

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）：血中化学情報（低酸素）を覚醒中枢（視床下部脳弓周囲領域）や延髄呼吸中枢（延髄腹外側部）へ伝達される神経路を明らかにすることを目的とし、形態学的に接続様式を解析した。低酸素情報が入力する孤束核では、グルタミン酸作動性ニューロンの多くが間欠低酸素暴露に反応した。また遺伝子改変動物を用いた神経路の解析により、孤束核グルタミン酸作動性ニューロンは結合腕傍核を介して視床下部脳弓周囲領域あるいは延髄腹外側部へ連絡することが明らかとなった。さらに、それらの神経路を構成するニューロンは低酸素暴露で活性化することが分かった。これらの神経路は睡眠時無呼吸症で引き起こされる覚醒と呼吸喚起に関わるものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では血中低酸素情報を覚醒中枢および呼吸中枢へ至る神経路を明らかにした。睡眠時無呼吸のような睡眠障害が引き起こす日中の眠気や認知機能の低下は転倒リスクを増大させるのみならず、リハビリテーション訓練への意欲を低下させ、また、集中力を欠如させるため訓練効果が低下するなど重大な負の影響が報告されている。したがって、血中酸素分圧の低下が覚醒および呼吸の増大を惹起する神経路を明らかにすることは、睡眠時無呼吸症の発症メカニズムを解明し、臨床的な治療へつなげる基礎的な知見を与えるものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, morphological investigations were conducted to determine the neural pathways that transmit blood chemical information to the arousal center (hypothalamic perifornical region) and the respiratory center (ventrolateral medulla). In the solitary nucleus, where peripheral chemical information is input, many glutamatergic neurons responded to intermittent hypoxic exposure. Analysis of neural pathways using genetically modified animals revealed that glutamatergic neurons in the solitary nucleus projected to the hypothalamic perifornical region or medullary respiratory center via the parabrachial nucleus. Furthermore, neurons constituting these neural pathways were found to be activated by intermittent hypoxic exposure. These neural pathways may be involved in the arousal and respiratory arousal induced by obstructive sleep apnea.

研究分野：神経解剖学

キーワード：低酸素 孤束核 結合腕傍核 覚醒中枢 呼吸中枢

1. 研究開始当初の背景

睡眠障害のひとつである睡眠時無呼吸では、睡眠中の気道閉塞によって血中酸素レベルの低下や二酸化炭素レベルの上昇が生じ、それらが刺激となって呼吸の増大が引き起こされると同時に睡眠からの覚醒が一晩中繰り返して起こる。脳卒中後や頭部外傷後の身体・認知機能の回復を目的としたリハビリテーションにおいては、睡眠時無呼吸のような睡眠障害が引き起こす日中の眠気や認知機能の低下は転倒リスクを増大させるのみならず、リハビリテーション訓練への意欲を低下させ、また、集中力を欠如させるため訓練効果が低下するなど重大な負の影響が報告されている。したがって、リハビリテーションの効率を上げるためには、脳卒中患者の睡眠障害や昼間の覚醒障害の病態をより深く理解することは重要であり、脳内の病巣部位と症状の関係、病巣を通過する神経線維の解剖学的走行路の解明が必要である。

血中の低酸素情報は末梢の頸動脈小体で受容され、舌咽神経を介して孤束核へ入力する。また、血中の二酸化炭素情報は延髄腹側に存在する後台形体核ニューロンで感知されることが知られている。これらの血中化学情報がどのような神経回路を介して呼吸調節および睡眠からの覚醒が引き起こされるかについては全てが明らかとなっていない。近年のマウスを用いた動物実験より、血中化学情報の変化による覚醒と呼吸反応に、橋の結合腕傍核が重要な役割を果たしていることが示された。しかし、血中化学情報が入力した孤束核や後台形体核から覚醒中枢や呼吸中枢へ投射する結合腕傍核ニューロンへどのような連絡しているか、また、それら神経回路が血中の低酸素や高二酸化炭素に反応するか否かについては未だ明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究では、血中化学情報（低酸素）が結合腕傍核を介して覚醒中枢（視床下部や前脳基底部）や延髄呼吸中枢へ伝達される神経路を形態学的に明らかにし、それら神経路が低酸素刺激により活性化するか否かについて機能形態学的手法を用いて明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 血中低酸素情報が入力する孤束核ニューロンの化学的性質の解析

C57BL/6J（オス）マウスに閉塞性睡眠時無呼吸症のモデルとなる間欠低酸素刺激（5分21%酸素、5分8%酸素；2時間）を与えた直後に還流固定を行い、脳を摘出した。フリージングマイクロトームを用いて前頭断脳切片を作成し、*in situ* hybridization法により vesicular glutamate transporter 2 (*Vglut2*)、あるいは vesicular GABA transporter (*Vgat*)を検出した。その後、刺激により Fos タンパクを発現したニューロンを免疫組織化学により検出した。共焦点レーザー顕微鏡下で、孤束核における *Vglut2*、*Vgat* および Fos タンパクの発現を検索した。

(2) 孤束核から結合腕傍核を介して覚醒中枢および延髄呼吸中枢へ至る神経路の形態学的解析

上記の結果より、間欠低酸素刺激によって多くの *Vglut2* 発現細胞が活性化することが明らかとなったため、*Vglut2* ニューロンに Cre-recombinase を発現するように遺伝子改変したマウス（*Vglut2*-Cre マウス）を用いて孤束核から視床下部あるいは延髄呼吸中枢へ至る神経路を解析した。*Vglut2*-Cre マウスの孤束核へアデノ随伴ウイルス（AAV-FLEX-ChR2/mCherry）を注入し、同時に視床下部脳弓周囲領域（オレキシン領域）あるいは延髄腹外側部へ CTb を微量注入した。5週間以上の生存期間の後、還流固定を行い、脳を摘出した。前頭断切片を作成し、mCherry および CTb を免疫組織化学的に検出した。結合腕傍核における孤束核グルタミン酸作動性ニューロンの神経線維および終末と、視床下部脳弓周囲領域あるいは延髄腹外側部へ投射するニューロンとの分布を共焦点レーザー顕微鏡で解析した。

(3) 孤束核から結合腕傍核を介して覚醒中枢あるいは延髄呼吸中枢へ至る神経路の機能的接続の解析

Vglut2-Cre マウスの孤束核へ AAV-FLEX-hM3Dq/mCherry を注入し、同じ動物の視床下部脳弓周囲領域あるいは延髄腹外側部に CTb を微量注入した。ハンドリングで実験環境に馴化させた後、Clozapine-N-Oxide (CNO) を 0.3 mg/kg/BW 腹腔内投与し、2時間後に還流固定した。免疫組織化学により CTb および Fos を検出した。なお、この場合、Fos の検出には Vector SG キットを用いて核を黒色に染色し、DAB をクロモゲンとして茶色に染色した CTb 標識ニューロンと明瞭に区別した。

(4) 各神経路を構成するニューロンの間欠低酸素刺激による活性化

C57BL/6J マウスの結合腕傍核、延髄腹外側部あるいは視床下部脳弓周囲領域へコレラトキシン b サブユニット (CTb) を微量注入し、2週間の回復期のあと間欠低酸素刺激（上記と同じ）を与え、還流固定後に脳を摘出した。前頭断切片を作成し、上記と同様に Fos 陽性ニューロンと CTb 標識ニューロンを検出した。

4. 研究成果

(1) 血中低酸素情報が入力する孤束核ニューロンの化学的性質

2時間の間欠低酸素暴露によって中間および尾側孤束核に多くの Fos 陽性細胞が観察された(図1)。特に dorsolateral 亜核や medial 亜核、ventrolateral 亜核に密に認められた。そのうち、dorsolateral 亜核と内側亜核に認められた Fos 陽性細胞は *Vglut2* mRNA を発現する興奮性ニューロンであった。また、腹外側亜核に認められた Fos 陽性細胞には *Vgat* mRNA を発現する抑制性のニューロンも認められた。本結果から、多くの孤束核グルタミン酸作動性ニューロンが低酸素情報の中枢内伝達に参与していることが示唆された。

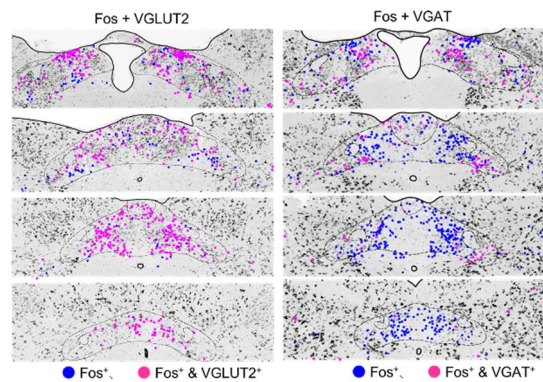


図 1

(2) 孤束核から結合腕傍核を介して覚醒中枢および延髄呼吸中枢へ至る神経路の形態学的解析

1) 孤束核から結合腕傍核を介して視床下部脳弓周囲領域へ至る神経路

Vglut2-Cre マウスのへ AAV 注入することにより、孤束核グルタミン酸作動性ニューロンの投射線維が結合腕傍核に分布することが確認された。特に central lateral 亜核、lateral crescent 亜核、dorsal lateral 亜核、external lateral 亜核に密に認められた。一方、CTb を脳弓周囲領域へ注入することにより標識されたニューロンは、主に結合腕傍核の central lateral 亜核に分布しており、特に external lateral 亜核の内側に接する領域に密な細胞集団が認められた。孤束核グルタミン酸作動性ニューロンの投射線維と視床下部脳弓周囲領域へ投射するニューロンの分布は dorsal lateral 亜核および central lateral 亜核の内側部で一致しており、そこでは投射ニューロンへ神経終末が近接するものが確認された。

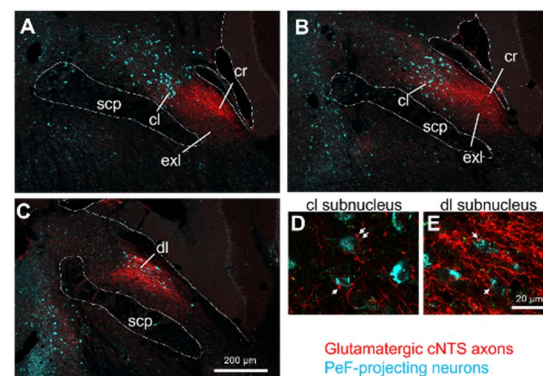


図 2

2) 孤束核から結合腕傍核を介して延髄呼吸中枢へ至る神経路

グルタミン酸作動性孤束核ニューロンの投射線維の分布は 1) と同様であった(図3)。延髄呼吸中枢へ CTb を注入することにより標識されたニューロンは、結合腕傍核においては Kölliker-Fuse 核、lateral crescent 亜核および central lateral 亜核の external lateral 亜核の内側に接する領域に密に認められた。これらの領域で、孤束核からの投射線維と延髄呼吸中枢へ投射するニューロンの分布が一致し、線維終末が延髄呼吸中枢投射ニューロンと近接するものも認められた。

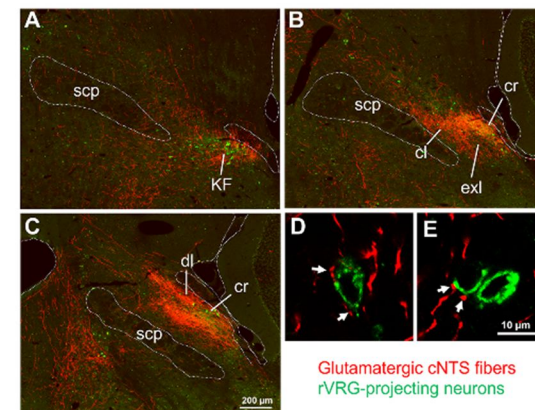


図 3

(3) 視床下部脳弓周囲領域あるいは延髄呼吸中枢へ投射するニューロンを CTb で標識したマウスの孤束核グルタミン酸作動性ニューロンを薬理遺伝学的手法により人為的に活性化した。視床下部脳弓周囲領域へ CTb を注入した個体においては、dorsal lateral 亜核および external lateral 亜核の内側に接する central lateral 亜核ニューロンで Saline を投与したコントロールと比較して Fos を発現する投射ニューロンの数が増加した(図4)。また、延髄呼吸中枢へ CTb を注入したマウスにおいては、Kölliker-Fuse 核で Fos を発現する投射ニューロンの増加が認められた。

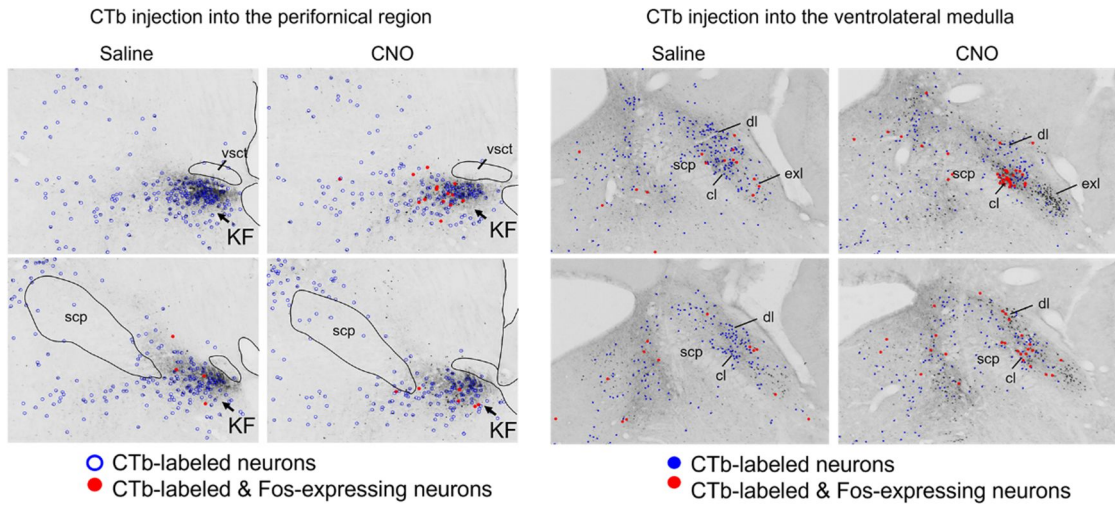


図 4

(4) 各神経路を構成するニューロンの間欠低酸素刺激による活性化

CTb を結合腕傍核、視床下部脳弓周囲領域あるいは延髄腹外側部へ注入することにより、それぞれの領域へ投射するニューロンを標識し、間欠低酸素刺激によって活性化し Fos を発現したニューロンとの異同を解析した。21%酸素を与えたコントロールと比較すると、結合腕傍核へ投射する孤束核ニューロンのうち medial 亜核ニューロンで多くの Fos の発現が認められた。結合腕傍核に存在する視床下部脳弓周囲領域へ投射するニューロンでは、external lateral 亜核の内側に接する領域の central lateral 亜核および dorsal lateral 亜核で Fos の発現を確認した。また、延髄呼吸中枢へ投射する結合腕傍核ニューロンでは、external lateral 亜核の内側に接する領域の central lateral 亜核に Fos 発現が認められた。

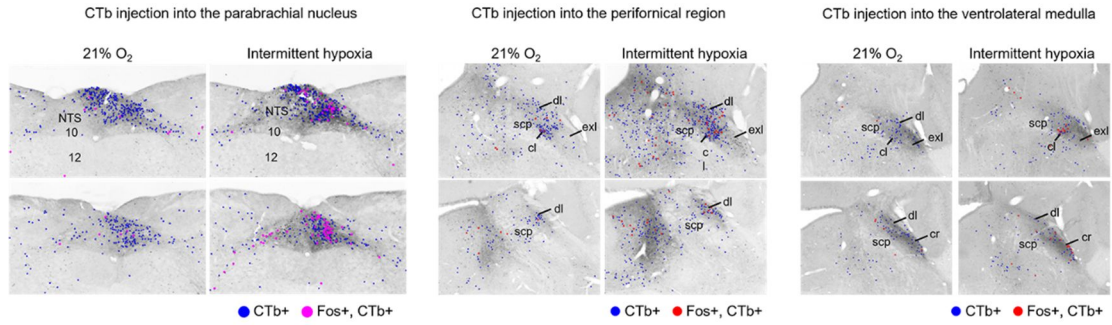


図 5

以上の結果から、低酸素情報は孤束核へ入力し、さらに結合腕傍核を介して覚醒中枢および延髄呼吸中枢へ連絡することで覚醒と呼吸換気を引き起こすことが示唆された (図 6)。

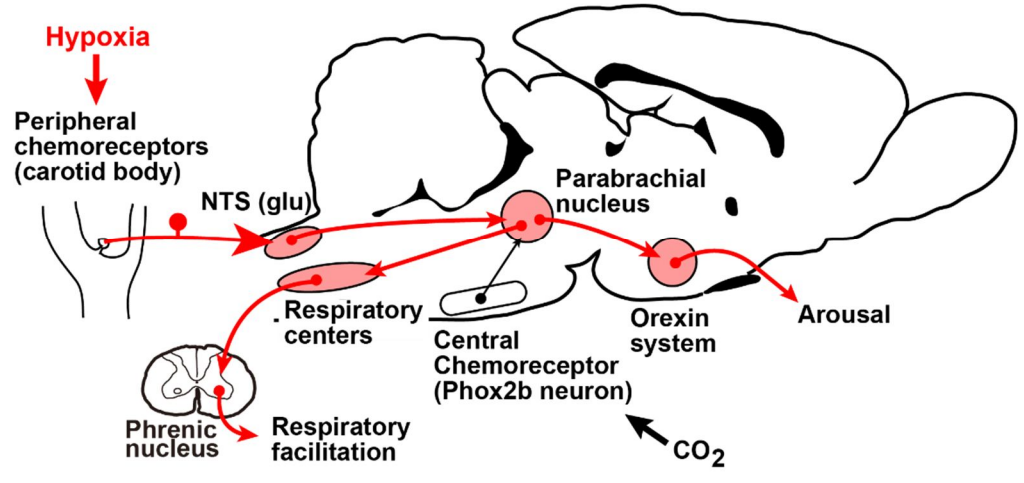


図 6

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Yazawa Itaru, Okazaki Shuntaro, Yokota Shigefumi, Takeda Kotaro, Fukushi Isato, Yoshizawa Masashi, Onimaru Hiroshi, Okada Yasumasa	4. 巻 771
2. 論文標題 Coherence analysis of the calcium activity of putative astrocytic and neuronal cells on the L5 ventral horn and neural output in activated lumbar CPG networks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136421 ~ 136421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2021.136421	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 Abe C, Yamaoka Y, Maejima Y, Mikami T, Yokota S, Yamanaka A, Morita H.	4. 巻 3
2. 論文標題 VGLUT2-expressing neurons in the vestibular nuclear complex mediate gravitational stress-induced hypothermia in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0950-0.	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 Kono Y, Yokota S, Fukushi I, Arima Y, Onimaru H, Okazaki S, Takeda K, Yazawa I, Yoshizawa M, Hasebe Y, Koizumi K, Pokorski M, Toda T, Sugita K, Okada Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Structural and functional connectivity from the dorsomedial hypothalamus to the ventral medulla as a chronological amplifier of sympathetic outflow	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70234-4.	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 Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Uchiyama Makoto, Kurita Yuki, Pokorski Mieczyslaw, Yokota Shigefumi, Okazaki Shuntaro, Horiuchi Jouji, Mori Yasuo, Okada Yasumasa	4. 巻 528
2. 論文標題 Blockade of astrocytic activation delays the occurrence of severe hypoxia induced seizure and respiratory arrest in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 1257 ~ 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24828	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 Fukushi Isato, Yokota Shigefumi, Okada Yasumasa	4. 巻 265
2. 論文標題 The Role of the Hypothalamus in Modulation of Respiration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respir Physiol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 172-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2018.07.003.	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 Fukushi Isato, Yokota Shigefumi, Takeda Kotaro, Terada Jiro, Umeda Akira, Yoshizawa Masashi, Kono Yosuke, Hasebe Yohei, Onimaru Hiroshi, Pokorski Mieczyslaw, Okada Yasumasa	4. 巻 1795
2. 論文標題 Dual orexin receptor blocker suvorexant attenuates hypercapnic ventilatory augmentation in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 148061 ~ 148061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2022.148061	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23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Noriyuki Hama, Tasuku Kato, Shigefumi Yokota, Koichi Hasegawa, Ken-ichiro Kuwako
2. 発表標題 Analysis of the synaptic connections in the developing preBotzinger complex
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichi Hasegawa, Takeshi K Matsui, Junpei Kondo, Shizuka Shoji, Noriyuki Hama and Ken-ichiro Kuwako
2. 発表標題 LINC complex regulates the plasticity of axon initial segment
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱徳行, 武田湖太郎, 岡田泰昌, 越谷直弘, 小泉英彦, 横田茂文
2. 発表標題 孤束核抑制性ニューロンによる呼吸調節に関わる神経機構の生理学的・解剖学的解析
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横田茂文, 濱徳行, 武田湖太郎, 岡田泰昌
2. 発表標題 低酸素が引き起こす呼吸喚起と覚醒の神経路
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福土 勇人, 武田 湖太郎, Pokorski Mieczyslaw, 横田茂文, 岡田泰昌
2. 発表標題 アストロサイトは低酸素負荷後の呼吸増強を持続させる
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横田茂文, 武田湖太郎, 濱 徳行, 有馬陽介, 藤谷昌司, 岡田泰昌
2. 発表標題 遺伝子改変動物を用いた孤束核グルタミン酸作動性ニューロンによる呼吸循環調節機構の解析
3. 学会等名 第72回日本生理学会中国・四国地方回
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱 徳行, 横田茂文, 藤谷昌司, 岡田泰昌, 越谷直弘, 小泉英彦
2. 発表標題 マウス孤束核興奮性ニューロンによる呼吸調節機構の解析
3. 学会等名 第72回日本生理学会中国・四国地方回
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福士 勇人, 武田 湖太郎, Pokorski Mieczyslaw, 矢澤 格, 岡崎俊太郎, 河野洋介, 吉沢雅史, 横田茂文, 池田啓子, 鬼丸 洋, 岡田泰昌
2. 発表標題 低酸素負荷後の呼吸増強にはアストロサイト活性化が必要である
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukushi I, Yokota S, Takeda K, Terada J, Okada Y.
2. 発表標題 Dual blockade of orexin receptors does not affect ventilation in mice.
3. 学会等名 The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukushi I, Yokota S, Takeda K, Terada J, Okada Y.
2. 発表標題 Dual orexin receptor antagonism and ventilatory function in mice.
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting Society for Neuroscience, Chicago (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukushi I, Yokota S, Takeda K, Okazaki S, Terada J, Okada Y.
2. 発表標題 Effects of suvorexant (Belsomra(R)) on ventilation in mice.
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukushi I, Yokota S, Takeda K, Terada J, Okada Y.
2. 発表標題 Effects of a dual orexin receptor blocker suvorexant on breathing.
3. 学会等名 第42回神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukushi I, Kono Y, Yokota S, Takeda K, Yazawa I, Onimaru H, Okada Y.
2. 発表標題 The diencephalon augments respiration in the isolated diencephalon-lower brainstem-spinal cord preparations of newborn rats.
3. 学会等名 The 6th Conference of Japanese Society of Respiratory Physical Therapy
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有馬陽介、横田茂文、藤谷昌司
2. 発表標題 ラット外側結合腕傍核は脳幹覚醒調節領域へ投射する視床下部オレキシン産生ニューロンを支配する
3. 学会等名 日本解剖学会第74回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田茂文、武田湖太郎、濱 徳行、有馬陽介、藤谷昌司、岡田泰昌
2. 発表標題 孤束核グルタミン酸作動性ニューロンによる呼吸循環調節機構の機能的・形態学的解析
3. 学会等名 日本解剖学会第74回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱 徳行、横田茂文、藤谷昌司、岡田泰昌、越谷直弘、小泉英彦
2. 発表標題 孤束核抑制性投射ニューロンによる呼息相の短縮
3. 学会等名 日本生理学会 第71回中国四国地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田茂文、濱 徳行、武田湖太郎、藤谷昌司
2. 発表標題 血中低酸素情報を伝達する孤束核から結合腕傍核を介して視床下部へ至る神経路
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokota S, Hama N, Takeda K, Fujitani M
2. 発表標題 The pathway transmitting hypoxia information from the solitary nucleus to the hypothalamus.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会, 大分, 2020年 3/17-19 (誌上開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukushi F, Yokota S, Takeda K, Terada J, Okada Y.
2. 発表標題 A dual orexin receptor blocker suvorexant inhibits hypercapnic ventilatory augmentation.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会, 大分, 2020年 3/17-19 (誌上開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hama H, Yokota S, Fujitani M, Okada Y, Koshiya N, Koizumi H.
2. 発表標題 Decrease in the expiratory duration induced by the photostimulation of inhibitory neurons within the lateral solitary nucleus during inspiration.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会, 大分, 2020年 3/17-19 (誌上開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigefumi Yokota, Kotaro Takeda, Noriyuki Hama, Yasumasa Okada
2. 発表標題 Chemical organization of solitary nucleus neurons activated by vagal afferents from the respiratory tracts
3. 学会等名 The 15th Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noriyuki Hama, Yasumasa Okada, Shigefumi Yokota
2. 発表標題 The neuronal mechanism controlling respiratory rate by excitatory neurons within the solitary nucleus
3. 学会等名 The 15th Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Isato Fukushi, Yosuke Kono, Shigefumi Yokota, Kotaro Takeda, Masashi Yoshizawa, Yohei Hasebe, Mieczyslaw Pokorski, Yasumasa Okada
2. 発表標題 Hypothalamic respiration-synchronized rhythmic activity in the diencephalon-lower brainstem-spinal cord preparation
3. 学会等名 The 15th Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Okada Y, Yokota S, Fukushi I	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 20
3. 書名 Anatomy and physiology of respiratory control system: How are respiratory controlling cells communicating in the brain?; In Structure-Function Relationships in Various Respiratory Systems	

〔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	武田 湖太郎 (Takeda Kotaro) (50618733)	藤田医科大学・保健学研究科・准教授 (33916)	
研究分担者	濱 德行 (Hama Noriyuki) (60422010)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教 (15201)	

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