

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07090

研究課題名(和文)海馬神経の分化成熟因子を標的とした新規抗うつシグナル解明

研究課題名(英文)Elucidation of antidepressant signals by targeting differentiation and maturation factors in hippocampal neurons

研究代表者

瀬木 恵里 (Segi, Eri)

東京理科大学・先進工学部生命システム工学科・教授

研究者番号：70378628

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)：本研究ではうつ治療によって誘導される海馬歯状回の機能変化が抗うつ様行動に寄与するという仮説を立て、うつ治療が誘導する海馬での新生/分化/成熟シグナルを明らかにするとともに、行動に及ぼす影響を解明することを目的とした。本研究の解析から、抗うつ治療モデル電気けいれん刺激の海馬機能調節には、転写因子SRFの活性化が重要である。歯状回の成熟マーカーカルビンジン・デスモブラキンは神経活動、神経新生、抗不安を維持する因子である。ノルアドレナリン-D1受容体を介した新規抗うつシグナルが存在する。うつモデルでは成熟神経マーカーの発現増大が起こる。新生神経の生存が不安様行動と関わっていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、歯状回の神経活性化や神経新生などの機能変化が抗うつ様行動に寄与するとともに、不安行動の表出にも関わることを新たに見出した。今後、成熟神経の刺激応答性を明らかにしていくことが、うつ/不安の治療標的の同定につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that functional changes in the hippocampal dentate gyrus by antidepressant treatment contribute to antidepressant-like behavior and aimed to clarify the proliferation/differentiation/maturation signals in the hippocampus induced by antidepressant treatment and their effects on behaviors. The analysis of this study revealed that (1) activation of the transcription factor SRF is important for modulation of hippocampal function by electroconvulsive stimulation, (2) the maturation marker calbindin and desmoplakin in the dentate gyrus is the factors maintaining neural activity, neurogenesis and anti-anxiety, (3) novel antidepressant signals via noradrenaline-D1 receptors (4) increased expression of mature neuronal markers occurs in models of depression (5) survival of new-born neurons is associated with anxiety-like behavior.

研究分野：神経科学

キーワード：うつ病 海馬 歯状回 神経新生 ストレス 成熟

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、認知機能の低下が認められ、これらを司る海馬では、萎縮・シナプス減少など機能不全がおきている。一方、うつ治療による海馬の反応性(遺伝子の発現変化・神経形態変化など)は非常に高く、海馬が抗うつ作用発現の一端を担っていることはこれまでも示唆されているが、そのメカニズムについては不明な点が多い。海馬の中でも歯状回は生涯を通じて神経が新たに生み出される部位であり、歯状回神経における増殖、分化、生存、成熟の各プロセスは、うつ治療によって様々に制御される。研究代表者はこれまでに、複数のうつ治療モデルを用いて、海馬における機能調節とその分子機序を、主に神経新生促進と成熟神経の"脱成熟"機能変化の2つの面から明らかにしてきた。しかしながら、上記変化に対する誘導シグナルや相互作用、またこれら変化に対する行動学的意義については、未だ明らかでなかった。

2. 研究の目的

本研究で研究代表者は、「うつ治療によって誘導される海馬歯状回の機能変化が抗うつ様行動に寄与する」と仮説を立てた。本研究では抗うつ治療が誘導する海馬での新生/分化/成熟因子シグナルを明らかにするとともに、海馬の活性化がどのようなうつ治療関連行動に寄与するかを解明することを目的とした。本研究目的を達成するために、以下の4つの観点を明らかにすることを目指した。

- (1) 転写因子に着目したうつ治療による海馬歯状回の機能変化を誘導するメカニズム解明
 - (2) うつ治療によって発現減少した歯状回の神経成熟マーカー遺伝子の機能同定
 - (3) うつ治療によって発現増大したドーパミン D1 受容体シグナルの解明
 - (4) うつモデルを用いたうつ不安関連行動と海馬歯状回の機能変化との相関性同定
- これら課題に取り組むことにより、新たな抗うつ治療戦略・治療標的分子の提唱を目指した。

3. 研究の方法

- (1) 転写因子に着目したうつ治療による海馬歯状回の機能変化を誘導するメカニズム解明

動物実験: 6週齢から8週齢の C57BL/6N 雄マウスを使用した。活動依存的な転写因子として SRF と CREB に着目し、これら遺伝子と相補的な人工マイクロ RNA 配列を作成して、アデノ随伴ウイルス(AAV)に組み込んだ。SRF もしくは CREB を標的とした AAV を海馬歯状回に感染させ、6週後からうつ治療モデルとして電気けいれん刺激(ECS)を与え、全身けいれんを誘導した。増殖細胞、細胞生存を評価するために、チミジン類似体の投与をおこなった。11回の処置後、海馬の免疫組織解析もしくは歯状回での遺伝子発現解析を行った。

免疫組織解析: 増殖細胞、細胞生存を評価するために抗 BrdU 抗体染色、未成熟神経をマーカーとして抗 NeuroD1 染色、抗ダブルコルチン染色、抗 PSA-NCAM 染色、成熟神経マーカーとして抗カルピンジン染色を行った。

遺伝子発現解析: 歯状回単離後に RNA 抽出を行い、逆転写したのち定量的 PCR によって標的遺伝子発現解析を行った。

- (2) うつ治療によって発現減少した歯状回の神経成熟マーカー遺伝子の機能同定

歯状回の神経成熟に伴って発現してくるカルピンジンとデスモプラキンに着目し、これら遺伝子と相補的な人工マイクロ RNA 配列を作成して、AAV に組み込んだ。作成した AAV を海馬歯状回に感染させ、6週後から情動行動、社会性行動解析を行った。増殖細胞、細胞生存を評価するために、チミジン類似体の投与後、上記に即して海馬の免疫組織解析もしくは歯状回での遺伝子発現解析を行なった。

- (3) うつ治療によって発現増大したドーパミン D1 受容体シグナルの解明

ドーパミン D1 受容体のノルアドレナリン感受性を評価するために、HEK293 細胞にマウス D1 受容体を発現させ、ノルアドレナリン添加 20 分間の cAMP 産生を Cyclic AMP Select ELISA Kit を用いて評価した。

抗うつ薬デシプラミン (30 mg/kg, 4 週間投与)の海馬歯状回での効果発現に関して、4 週間の拘束ストレスと輪回し運動がどのような影響を与えるかを成熟マーカーであるカルピンジンタンパクの発現を Western Blot 法にて評価した。またこの時の D1 受容体の寄与を調べるために、D1 アンタゴニスト SKF83566 の投与を行った。

- (4) うつモデルを用いたうつ不安関連行動と海馬歯状回の機能変化との相関性同定

炎症誘導性うつモデルとして低濃度 LPS 投与 (0.8 mg/kg) 24 時間後での強制水泳試験、高架式十字迷路、社会性行動によるうつ/不安様行動評価を行なった。海馬歯状回から RNA を抽出し、遺伝子発現評価を行った。

ストレス誘導性うつモデルとして社会挫折ストレスを 10 日間与え、社会逃避行動、高架式十字迷路試験、自発運動活性を評価した。細胞生存を評価するために、チミジン類似体の投与後に社会挫折ストレスを与えた。また増殖細胞を評価するために、最終ストレス直前にチミジン類似体を投与し、2 時間後に脳を摘出した。上記に即して海馬の免疫組織解析を行った。

4. 研究成果

(1) 転写因子に着目したうつ治療による海馬歯状回の機能変化を誘導するメカニズム解明:

活動依存的な転写因子として SRF と CREB に着目し、相補的な人工マイクロ RNA 配列を作成し AAV に組み込んだ。AAV を海馬歯状回に感染させ、6 週間後に遺伝子ノックダウンが起きているかを免疫染色にて確認したところ、感染した部位特異的に発現の減少が認められた。

これらノックダウンマウスに抗うつ刺激である ECS を 1 1 回処置し、脳を単離後、海馬歯状回での抗うつ刺激応答性を評価した。繰り返し ECS による最初期遺伝子 Arc, 神経栄養因子 Bdnf, 神経ペプチド Npy の発現増加は、歯状回での SRF ノックダウンにより減弱していた。次に神経新生プロセスについて検討を行った。未成熟マーカーダブルコルチンと PSA-NCAM の抗体を用いて免疫染色にて未成熟神経の数の変化を評価したところ、繰り返し ECS による未成熟神経の増加は SRF ノックダウンにより減弱していた。一方で、繰り返し ECS による細胞生存の増加は SRF ノックダウンでも変化が認められなかった。一方、同様の検討を歯状回 CREB ノックダウンマウスで行ったところ、ECS の効果への寄与は SRF ほど大きくはなかった。

以上から、転写因子 SRF は強力な抗うつ処置である ECS 刺激の下流シグナルを制御し、神経新生の初期プロセスや遺伝子発現に寄与することを明らかにした。

(2) うつ治療によって発現減少した歯状回の神経成熟マーカー遺伝子の機能同定:

海馬歯状回の神経成熟マーカー遺伝子のカルビンジンとデスモブラキンはうつ治療により発現が減少することをこれまでに報告しているが (Imoto et al. 2017)、これら減少が海馬機能や行動にどのような影響を及ぼすかについては明らかではない。そこで相補的な人工マイクロ RNA 配列を作成し AAV を用いて歯状回に感染させることで、これら発現のノックダウンを試みた。感染 6 週間後に遺伝子ノックダウンが起きているかを免疫染色にて確認したところ、感染した部位特異的に発現の減少が認められた。

これらノックダウンマウスで歯状回の神経機能や行動がどのように変化しているかを、神経活動性、神経新生、遺伝子発現、行動試験などにより検証した。カルビンジン/デスモブラキンそれぞれのノックダウンにより、歯状回の顆粒細胞層で活動依存的に発現制御する FosB 発現が低下した。さらに未成熟マーカーダブルコルチンの免疫染色を用いて未成熟神経の数の変化を評価したところ、各ノックダウンにより減弱していた。また遺伝子発現については他の成熟マーカーである Tdo2 発現が増加していた。更に高架式十字迷路試験にて不安様行動を評価したところ、各ノックダウンにより不安行動が増加していた。

以上から、成熟マーカー遺伝子のカルビンジンとデスモブラキンは、成熟神経が主として存在する歯状回の顆粒細胞層での神経活動を維持していること、また隣接して起きる神経新生プロセスも間接的に促進すること、行動面では不安を抑制する方向に機能していることが明らかとなり、発現抑制することで、うつ治療によって過度に活性化された歯状回機能をフィードバック制御している可能性が示唆された。

(3) うつ治療によって発現増大したドーパミン D1 受容体シグナルの解明

海馬歯状回に発現するドーパミン D1 受容体はうつ治療により発現が増加することをこれまでに報告しているが (Kobayashi et al. 2017)、どのように活性化されるかについては不明であった。歯状回にはドーパミン神経の投射が少ないことから、類似構造を持つモノアミンであるノルアドレナリンによる活性化について検証を行った。HEK293 細胞にマウス D1 受容体を一過性に発現させ、ノルアドレナリンを添加し細胞内の cAMP 産生を検証したところ、ノルアドレナリン 0.1~1 μ M オーダーで D1 受容体特異的な cAMP 増大が認められた。このようなノルアドレナリン-D1 受容体の応答性はマウス海馬歯状回でも検出された。

ストレス負荷 (拘束ストレス) 時でのノルアドレナリン-D1 受容体の応答性を検証したところ、4 週間の輪回しで運動させたマウスではこれらの応答性が亢進し、ノルアドレナリン増加型の抗うつ薬であるデシプラミンの効果は運動によって著明になった。これらの応答は D1 アンタゴニストの投与で認められなくなり、ノルアドレナリンに感受性が高い D1 受容体が活性化されていることが示唆された。

以上から、ノルアドレナリン-D1 受容体シグナルが海馬歯状回で抗うつシグナルを増加させるシグナルとなっている可能性が示唆された (Kobayashi et al. PNAS, 2022)。

(4) うつモデルを用いたうつ/不安関連行動と海馬歯状回の機能変化との相関性同定

炎症誘導性のうつモデルを用いたうつ/不安関連行動と海馬歯状回の機能変化について検討を行った。低濃度 LPS (0.8 mg/kg) 投与 24 時間後に、強制水泳試験にてうつ様行動を評価したところ無動作時間の延長傾向が、高架式十字迷路試験にて不安様行動の増加が、社会行動試験にて社会性の低下が認められた。これらモデルで炎症応答を海馬の遺伝子発現で検証したところ、LPS 投与 1 時間後で IL-1beta, TNF alpha が、投与後 6 時間後で IL-6 が、投与後 24 時間後でインターフェロン誘導性因子や補体遺伝子 (Itim1/3, C1qa/b) の発現誘導が観察された。この時の歯状回機能変化を遺伝子発現で検証したところ、成熟神経マーカーの発現の増加が認められた。以上から、炎症誘導性のうつモデルにより、海馬歯状回で抗うつ治療変化とは反対の成熟神経の機能変化が起きる可能性が考えられる (Matsuura et al. BPB, in press)。

ストレス誘導性うつモデルを用いたうつ/不安関連行動と海馬歯状回の機能変化とその相関性

について検討を行った。10日間の社会挫折ストレスの最終3日間で、自発運動活性、高架式十字迷路試験、社会逃避試験を行ったところ、自発運動の低下、不安様行動の増加、社会忌避行動の増加が認められた。社会挫折ストレスによる神経新生プロセスへの影響を検討したところ、社会挫折ストレス直後での海馬歯状回での細胞増殖の抑制が認められた。またストレス前にラベルした増殖細胞の生存を検討したところ、社会挫折ストレスによって細胞生存の低下が認められた。これら海馬での細胞レベルでの変化と行動との相関性を検討したところ、抗不安行動に関わるオープンアーム滞在時間と細胞生存数の間に正の相関が認められた一方で、細胞増殖との相関は見られなかった。これらの結果から、社会挫折ストレスによる新生神経の生存減少が、不安様行動の増大に關与する可能性が示唆された。

本研究の解析から、抗うつ治療が誘導する海馬での新生/分化/成熟因子シグナルの解明という点からは、(1)抗うつ治療モデル電気けいれん刺激の海馬での機能調節には、転写因子 SRF の活性化が重要であること、(2)歯状回の成熟マーカーカルビンジン・デスモプラキンは神経活動、神経新生、抗不安を維持する因子であること、(3)ノルアドレナリン-D1 受容体を介した新たな抗うつシグナルが存在すること、(4)うつモデルでは成熟神経マーカーの発現増大が起こること、新生神経の生存が不安様行動と関わっていることが明らかとなった。本研究により歯状回の神経活性化や神経新生などの機能変化が抗うつ様行動に寄与するとともに、不安行動の表出にも関わることを新たに見出した。今後、成熟神経の刺激応答性を明らかにしていくことが、うつ/不安の治療標的の同定につながるものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yoshioka Toshinori, Yamada Daisuke, Kobayashi Riho, Segi-Nishida Eri, Saitoh Akiyoshi	4. 巻 416
2. 論文標題 Chronic vicarious social defeat stress attenuates new-born neuronal cell survival in mouse hippocampus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113536 ~ 113536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2021.113536	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 Katsunori, Mikahara Yasunori, Murata Yuka, Morita Daiki, Matsuura Sumire, Segi-Nishida Eri, Suzuki Hidenori	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 ~ 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 Hohjoh Hirofumi, Horikawa Io, Nakagawa Kimie, Segi-Nishida Eri, Hasegawa Hiroshi	4. 巻 739
2. 論文標題 Induced mRNA expression of matrix metalloproteinases Mmp-3, Mmp-12, and Mmp-13 in the infarct cerebral cortex of photothrombosis model mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135406 ~ 135406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135406	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 Koinuma Shingo, Negishi Ryota, Nomura Riko, Sato Kazuki, Kojima Takuya, Segi Nishida Eri, Goitsuka Ryo, Iwakura Yoichiro, Wada Naoyuki, Koriyama Yoshiki, Kiryu Seo Sumiko, Kiyama Hiroshi, Nakamura Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 TC10, a Rho family GTPase, is required for efficient axon regeneration in a neuron autonomous manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	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) 10.1111/jnc.15235	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 Takefusa Marika, Kubo Yuki, Ohno Marie, Segi Nishida Eri	4. 巻 41
2. 論文標題 Electroconvulsive seizures lead to lipolytic induced gene expression changes in mediobasal hypothalamus and decreased white adipose tissue mass	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 56 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12156	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 Hasegawa Hiroshi, Kondo Mari, Hohjoh Hirofumi, Nakayama Kei, Segi-Nishida Eri	4. 巻 3
2. 論文標題 C-C Chemokine Receptor 5 (CCR5) Expression in the Infarct Brain of the Photothrombosis Mouse Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 208 ~ 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.3.6_208	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 Kondo Mari, Okazaki Haruka, Nakayama Kei, Hohjoh Hirofumi, Nakagawa Kimie, Segi-Nishida Eri, Hasegawa Hiroshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Characterization of Astrocytes in the Minocycline-Administered Mouse Photothrombotic Ischemic Stroke Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 2839 ~ 2855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-022-03703-z	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 Katsunori, Shikano Kisako, Kuroiwa Mahomi, Horikawa Mio, Ito Wakana, Nishi Akinori, Segi-Nishida Eri, Suzuki Hidenori	4. 巻 119
2. 論文標題 Noradrenaline activation of hippocampal dopamine D1 receptors promotes antidepressant effects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	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) 10.1073/pnas.2117903119	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、Suzuki Kanzo	4. 巻 -
2. 論文標題 Regulation of adult-born and mature neurons in stress response and antidepressant action in the dentate gyrus of the hippocampus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	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) 10.1016/j.neures.2022.08.010	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 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 5件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 瀬木(西田)恵里
2. 発表標題 転写因子SRFが電気けいれん療法モデルによる海馬歯状回機能変化に及ぼす影響
3. 学会等名 第51回 日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬木(西田)恵里
2. 発表標題 抗うつ治療による海馬神経の機能制御と治療機序に関わる分子メカニズム探索
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬木(西田)恵里
2. 発表標題 抗うつ治療刺激による海馬歯状回での新生神経と成熟神経との連携メカニズム
3. 学会等名 第94回日本生化学大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬木(西田)恵里
2. 発表標題 ニューロトロフィン-3が海馬歯状回の神経新生に与える影響
3. 学会等名 第18回成体脳ニューロン新生懇談会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬木(西田)恵里
2. 発表標題 うつ治療標的としての海馬神経の機能調節と治療抵抗性の要因探索
3. 学会等名 第50回日本神経薬理学会年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Risa Hyodo, Sara Nanno, Akari Nishiyama, Taiga Akuhara, Eri Segi-Nishida
2. 発表標題 幼少期ストレスが青年期情動行動と海馬機能に与える影響
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 Nanami Kasakura, Yuka Murata, Ryota Someya, Shiho Kitaoka, Tomoyuki Furuyashiki, Eri Segi-Nishida
2. 発表標題 ニューロトロフィン-3による海馬機能調節と抗うつ様効果の関与探索
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 瀬木（西田）恵里
2. 発表標題 電気けいれん療法（ECT）モデルを用いた海馬における抗うつメカニズムの解明
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬木（西田）恵里
2. 発表標題 Neurotrophin-3が成体海馬歯状回の神経新生と行動に与える影響
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nanami Kasakura, Yuka Murata, Ryota Someya, Shiho Kitaoka, Tomoyuki Furuyashiki, Eri Segi-Nishida
2. 発表標題 海馬中のニューロトロフィン-3 過剰発現の神経新生への関与
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西本有希、坂下奈緒子、大坪佳右、瀬木（西田）恵里
2. 発表標題 海馬歯状回におけるデスモソーム構成因子デスモプラキンの機能解明
3. 学会等名 第21回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笠倉 奈々美、瀬木（西田）恵里
2. 発表標題 ニューロトロフィン 3 の過剰発現が海馬に与える影響の探索
3. 学会等名 第21回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>精神的ストレスが海馬の神経新生に与える影響の解明に成功 https://www.tus.ac.jp/today/archive/20230501_1401.html https://www.tus.ac.jp/today/archive/20220809_3325.html</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
研究協力者	小林 克典 (Koybayashi Katsunori)		

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