

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：34447
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：20K07738
研究課題名（和文）モノアミンを介したオリゴデンドロサイト新生の分子基盤と統合失調症病態基盤の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular basis of monoamine-mediated oligodendrocyte neurogenesis and the pathological basis of schizophrenia

研究代表者
大籠 友博（Ohgomori, Tomohiro）

大阪河崎リハビリテーション大学・リハビリテーション学部・講師

研究者番号：80584755
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）：統合失調症では感覚運動ゲーティングや記憶に異常がみられる。クプリゾン投与したマウスではプレパルス抑制が障害され、統合失調症様の行動が観察された。免疫組織化学的検討から、海馬歯状回では白質の異常は認められず、神経幹細胞の静止性が亢進していることが明らかになった。感覚運動ゲーティングと記憶に共通した神経回路基盤として、前頭前野の重要性が考えられる。そこで健常成人を対象として感覚運動ゲーティングと記憶の干渉作用を機能的イメージングおよび生理学的な手法を用いて検討した。感覚の部分的な遮断によって前頭前野では活動の増加、血流の上昇が認められ、記憶課題の成績向上につながる事が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では当初統合失調症モデル動物でみられる行動異常が白質病変に基づくものであると考えたが、少なくともクプリゾン投与マウスでみられる感覚-運動ゲーティングの異常は白質病変とは独立した現象であることを明らかにした。また統合失調症治療薬として古くから使われてきたドーパミン拮抗薬は大脳基底核が関わる運動機能に対する副作用が懸念されており、近年ではモノアミン系拮抗薬が主流となっているが、依然として統合失調症患者における転倒リスクの高さは問題であり、基底核系とは異なる神経基盤の異常が考えられる。本研究ではその要因の1つとして前頭前野の機能を明らかにしたものである。

研究成果の概要（英文）：The impairment of sensory motor gating is observed in patients with schizophrenia. Schizophrenia-like behavior (impairment of prepulse inhibition) was observed in mice treated with cuprizone for 2 weeks. Immunohistochemical analysis revealed that the white matter abnormalities were not observed and the quiescence of neural stem cells was enhanced in hippocampal dentate gyrus of mice treated with cuprizone. The prefrontal cortex is important for both sensorimotor gating and memory. Therefore, we additionally investigated the interference between sensorimotor gating and memory in healthy adults using functional imaging and physiological techniques. It was found that partial sensory deprivation increased theta activity and increased blood flow in the prefrontal cortex, leading to improved performance in memory tasks.

研究分野：神経科学

キーワード：統合失調症 モノアミン系シグナル オリゴデンドロサイト 感覚運動ゲーティング 脳血流 前頭前野 脳波

1. 研究開始当初の背景

A. 統合失調症患者の脳における神経過活動

統合失調症は生涯有病率が1%と頻度の高い精神疾患で、世界で2100万人の有病者がいるとされる。統合失調症患者の多くは神経過活動や覚醒度の上昇などの脳機能異常を有し、認知、情動、意欲など多彩な精神機能に対する障害が見られる (Nakamura et al., Psychiatry Clin Neurosci, 2003)。また感覚 - 運動ゲーティング機能に異常を生じることも特徴的なポイントである。ドーパミン拮抗作用を持つ定型抗精神病薬 (クロルプロマジン) に効果があることからドーパミン仮説が長らく支持されてきたが、これらの薬剤は運動調節に関わる大脳基底核への副作用があり姿勢や運動機能に異常をきたすことが知られている。そのため、近年はセロトニンやノルアドレナリンの拮抗作用を持ち合わせた非定型抗精神病薬 (リスペリドンやオランザピン) の使用がむしろ主流になりつつある。ドーパミン拮抗薬に比べると副作用は低いが、依然として運動異常は残存していることも知られており、使用にあたっては転倒リスクの様な注意点がある。いずれにしてもモノアミン神経系の過活動が重要であると予測されるが、統合失調症病態形成の根幹を成す神経回路は現在でも不明であり決定的な定説はない。

B. 統合失調症におけるオリゴデンドロサイト機能異常

上記の通り統合失調症の根本的な原因は不明であるが、MRI や拡散テンソルを用いた脳画像研究の進歩によって、統合失調症の患者では白質の質的な異常が明らかにされつつあり、統合失調症の病態基盤としてオリゴデンドロサイト機能異常が注目を浴びている (Jaaro-Peled et al., Schizophr Bull, 2010; 図 1)。その領域は上前頭回、前頭前野、内包、基底核など多岐に渡り、脳領域間の情報伝達が不全になっている可能性が示唆されている。一方で認知・情動の中核である海馬内においてオリゴデンドロサイトに傷害が起こることも知られている (Schmitt et al., Acta Neuropathol, 2009)。

2. 研究の目的

本研究開始時点での目的は以下のとおりである。

白質機能不全の仮説に基づいた統合失調症モデル動物を作出し、その行動学的解析を行う。

記憶や情動に関与する海馬の変化を組織学的・分子生物学的に明らかにする。

モノアミン系神経回路の修飾による統合失調症様症状の治療効果を明らかにする。

研究代表者の所属が2020年4月より変更となったこと、コロナ禍により遠方出張や動物実験に規制がかかったことにより、新たに以下の目標を追加し実験を継続した。

統合失調症において障害を受ける感覚 - 運動ループと記憶回路には脳内干渉があるかどうかを健全なヒトを対象として調べる。

基底核への副作用とは独立した統合失調症の転倒リスクの神経基盤を、感覚 - 運動ループの視点から明らかにする。

3. 研究の方法

A. 実験動物を対象とした研究

(1) 実験動物

実験にはC57BL/6Jマウス(8週令)を使用した。免疫組織化学では4%パラホルムアルデヒドと0.05%グルタルアルデヒドを含むリン酸緩衝液を用いて灌流固定した。30%スクロース溶液で置換した後、クライオスタットを用いて50µm厚の冠状断切片を作製した。

(2) プレパルス抑制試験

マウスをSR-LABに設置された筒内に入れ、70dBのホワイトノイズを10分間与えた。110dBおよび120dBの単独刺激、それぞれの刺激の前に74dBおよび78dBのプレ刺激を与えるセッションをランダムに提示した。刺激回数は36回とし、その感覚は15秒以内とした。PPIスコアは以下の様に計算した。

$$\text{PPI score (\%)} = 100 - (\text{pulse response/startle response}) \times 100$$

(2) 免疫組織化学

脳切片は1%牛血清アルブミン、0.3%Triton-X100、0.05%アジ化ナトリウムを含むリン酸緩衝液によってブロックを行った。その後以下の1次抗体と対応する蛍光標識2次抗体を用いて免疫蛍光染色を行った。

ヤギポリクローナル抗 oligodendrocyte transcription factor 2 (Olig2) 抗体 (1:5000, R&D Systems)

マウスモノクローナル抗 myelin basic protein (MBP) 抗体 (1:10000, Merck Millipore)

ウサギポリクローナル抗 platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) 抗体 (1:5000, Santa Cruz Biotechnology)

モルモットポリクローナル抗 doublecortin (DCX) 抗体 (1:10000, Merck Millipore)

マウスモノクローナル抗 S100 抗体 (1:25000, Sigma-Aldrich)

ヤギポリクローナル抗 sex determining region Y-box 2 (SOX2) 抗体 (1:5000, Santa Cruz Biotechnology)

ウサギポリクローナル抗リン酸化 STAT3 (pSTAT3) 抗体(1:5000, Cell Signaling Technology)

(3) オプティカルダイセクター法

免疫組織化学染色を行ったサンプルについてオプティカルダイセクター法によって細胞の空間分布密度を測定した。中等倍の対物レンズ (×20, NA0.8) を装着したセクショニング蛍光顕微鏡 ApoTome.2 を用いて、海馬歯状回を撮影した。画像解析アプリケーション ImageJ を用いて、オリゴデンドロサイト前駆細胞、成熟型オリゴデンドロサイト、新生ニューロンについて空間分布密度を算出した。空間分布密度の算出式は以下のとおりである。

$$ND = Q / (h \times a(\text{count}) / SV)$$

海馬の MBP 染色強度は、歯状回の各層から任意の 10 箇所を ROI として選択肢、グレーレベルを ImageJ によって算出した。

B. ヒトを対象とした研究

(1) 運動制御課題

ヒトに対する運動制御課題は 2 種類の体勢 (両脚立位・片脚立位) で実施した。身体の揺れは重心動揺計 UM-BARII を用いて測定した。サンプリングレートは 100 Hz とした。片脚立位では股関節と膝関節の屈曲角度を 45 度に設定した。

(2) 認知課題

認知課題は前頭葉の機能バッテリーとして利用される N バック記憶課題を与えた。本研究では難易度の低い課題として 2 バック課題、難易度の高い課題として 3 バック課題を用いた。認知課題は、被験者の眼の高さで重心動揺計から 2 メートル前方に設置されたモニターに提示した。課題の提示には Brain Workshop Version 4.8.4 を用い、トライアルの間隔は 2.5 秒、回数は 24 回とした。課題の正解率は以下の式で算出した。

$$\text{Accuracy (\%)} = \text{No. of the correct responses} / (\text{No. for correct responses} + \text{No. of error responses}) \times 100$$

(3) 脳波測定と脳血流測定

皮質の血流は、ポータブルデバイス (HOT-2020, NeU, 東京, 日本) とデータ取得システム (HOT Measure Ver3.0, NeU) を使用して測定した。チャンネルの位置は、International 10-20 システムに基づいて、左前頭葉の Fp1 と右前頭葉の Fp2 とした。近赤外光の波長は 800 nm で、総ヘモグロビン量の変化を測定した。サンプリング周波数は 10 Hz とした。脳血流の測定は、認知課題および姿勢課題を開始する 30 秒前から測定し、この期間をベースライン期間とした。参加者間のデータを比較するために、認知課題および姿勢課題開始時の総ヘモグロビンの変化量を 0 に設定した。脳波電極は国際 10-20 法に基づいて 8 か所に設定した。リファレンス電極は Fpz と FCz に設定した。インピーダンスは 5K 以下となるようにゲルを注入した。脳波のサンプリング周波数は 1000Hz とし、記録は BrainVision Recorder を用いて行った。

4. 研究成果

A. 実験動物を用いた研究

(1) クプリゾン投与マウスにおいて観察される統合失調症様行動

8 週令のマウスに対してクプリゾンを投与し、14 日目にプレパルス抑制試験を行った (図 1)。

110dB、120dB の驚愕刺激に対する反応性は、通常餌群とクプリゾン含有餌群で有意な差は見られなかった

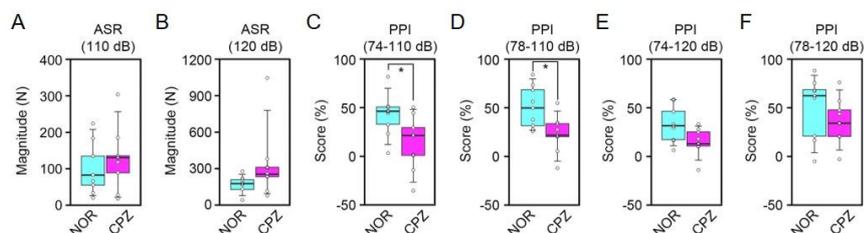


図1 クプリゾン投与マウスにおける感覚-運動ゲーティングの異常

(図 1A, B)。110dB の驚愕刺激の前に 74dB および 78dB のプレ刺激を与えた場合、通常餌群では驚愕抑制が認められたが、クプリゾン含有餌群では驚愕抑制レベルが有意に低下した (図 1C, D)。一方、120dB の驚愕刺激の前に 74dB および 78dB のプレ刺激を与えた場合は驚愕抑制に有意な差は見られなかった。

(2) クプリゾン投与マウスにおける海馬歯状回でのミエリン、オリゴデンドロサイトの変化

次に、MBP の染色強度を調べた。分子層 (ml)、顆粒細胞層 (gl)、歯状回門 (hi) の全ての領域において通常餌群とクプリゾン含有餌群の間に有意な差はなかった (図

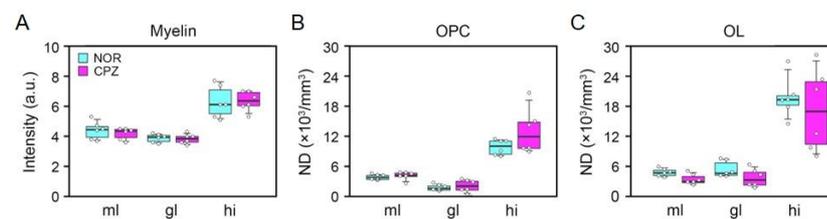


図2 クプリゾン投与マウスにおけるミエリン・オリゴデンドロサイトの変化

2A)。さらに、PDGFR⁺/Olig2⁺のオリゴデンドロサイト前駆細胞、PDGFR⁻/Olig2⁺の成熟オリゴデンドロサイトの空間分布密度もまた分子層、顆粒細胞層、歯状回門の全ての領域において通常餌群とクプリゾン含有餌群の間に有意な差はなかった。以上のことは、統合失調症の感覚・運動ゲーティング障害が、海馬のオリゴデンドロサイトやミエリンとは独立して生じる現象であることを示している。

(3) クプリゾン投与マウスにおける海馬歯状回での神経新生の解析

記憶の中枢である海馬には成体になっても神経幹細胞が存在し、神経新生が持続している領域が存在する。この成体海馬神経新生は記憶や情動などの多様な行動との関連性があることから、クプリゾン投与マウスにおける海馬歯状回での神経新生の変化について解析を行った。本実験では以下の分子マーカーの発現様式に基づいて、神経幹細胞と神経前駆細胞/新生ニューロンに分類し、それぞれの空間分布密度を計測した(図3)。

DCX⁻/SOX2⁺/S100⁻ - 神経幹細胞

DCX⁺/SOX2⁻/S100⁻ - 神経前駆細胞/新生ニューロン

神経幹細胞の空間分布密度は、通常餌とクプリゾン含有餌群の間に有意な差はなかった(図3A)。一方で、神経前駆細胞/新生ニューロンの空間分布密度は、通常餌群に比べてクプリゾン含有餌群の方が有意に低かった(図3B)。

(4) クプリゾン投与マウスの海馬歯状回に存在する神経幹細胞の性質変化

クプリゾン投与マウスの海馬において神経新生が減少する原因を探るために、神経幹細胞の性質変化について調べた。まず、アストロサイトのマーカー分子発現に関わる転写因子STAT3のリン酸化について調べた。その結果、クプリゾン投与マウスの海馬ではリン酸化STAT3の発現量が神経幹細胞において選択的に亢進していた(図3C、D)。次にクプリゾン投与による神経幹細胞の運命変化があるかどうかを調べるために、BrdU投与実験を実施した。

8週令の正常マウスに対してBrdUを投与した後、通常餌群とクプリゾン投与群に分け、2週間後にBrdU陽性細胞の運命を免疫組織化学的に検討した。BrdU陽性細胞の空間分布密度は、通常餌群に比べてクプリゾン投与群では有意に低下していた(図4A)。一方、BrdU陽性神経幹細胞の空間分布密度は、通常餌群に比べてクプリゾン投与群で有意に増加した(図4B)。しかしながら、BrdU陽性神経幹細胞/新生ニューロンの空間分布密度は、通常餌群に比べてクプリゾン投与群では有意に低下していた(図4C)。以上の結果から、統合失調症の感覚・運動ゲーティング機能異常は、海馬神経幹細胞におけるリン酸化STAT3の発現と、静止性の上昇によって引き起こされている可能性が考えられる。

B. ヒトを対象とした研究

(1) 感覚入力レベルの相違に基づく運動の調節と記憶課題提示による干渉

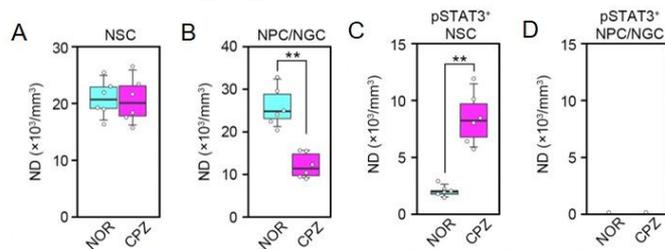


図3 クプリゾン投与マウスにおける神経新生の変化

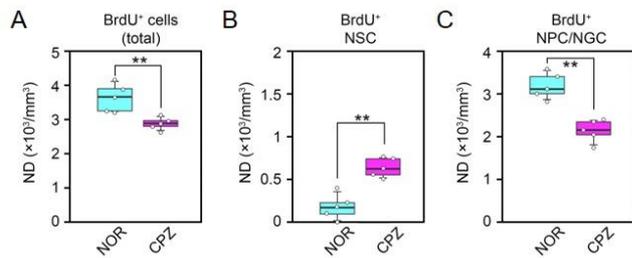


図4 クプリゾン投与マウスにおける神経幹細胞の性質変化

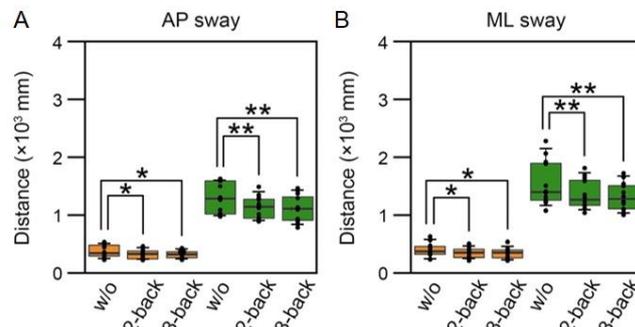


図5 運動調節と記憶の脳内干渉作用

統合失調症では感覚入力に基づいた運動の調節に異常をきたすと同時に、記憶にも障害が現れる。このことから、感覚運動ゲーティングの回路と記憶回路には共通した責任領域がある可能性が考えられる。そこで、健常者を対象として運動調節と記憶の脳内干渉領域の特定を試みた。まず身体重心動揺に対する N バック記憶課題実施の影響を調べたところ、前後方向・左右方向の両者において、N バック記憶課題の提示は重心動揺距離を短縮させることが明らかになった (図 5)。この効果は片脚立位、両脚立位の両者においてみられた。

(2) 身体重心動揺の周波数に対する記憶課題の干渉作用

健常成人の場合、感覚入力の変化によって姿勢が不安定化した場合は、意識的に重心を基に戻す力が働く。前後方向・左右方向に沿った重心点の移動はブラウン運動をすることから、各軸方向における周波数解析を実施し、記憶課題の干渉作用を調べた。その結果、感覚入力の部分的な遮断 (片脚立位) によって、重心動揺の周波数は上昇することが明らかになった (図 6)。一方で、記憶課題の提示は周波数に有意な影響を与えなかった。なお、同時に振幅の変化を調べたところ、記憶課題の提示は重心動揺の振幅を縮小することが明らかになった。

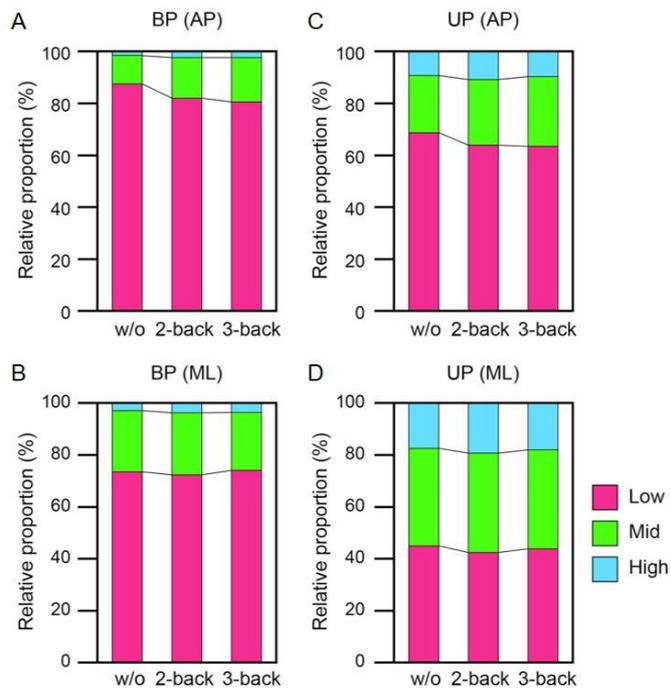


図6 身体重心動揺の周波数に対する記憶課題の干渉作用

運動制御課題と記憶課題の干渉領域としての前頭前野の可能性

(3) 運動制御課題と記憶課題の干渉領域としての前頭前野の可能性

運動命令の企画に
関与する神経回路
と、記憶に
関与する神経回路
にはいくつかの
共通領域が
存在するが、
その1つに
前頭前野が
ある。そこで
本研究では
前頭前野の
脳血流変化を
fNIRSを用いて計

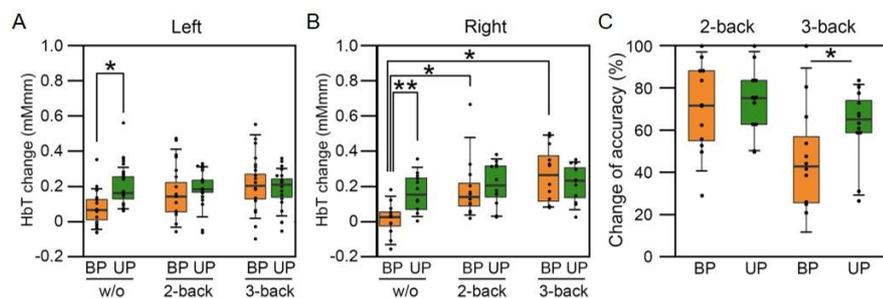


図7 運動制御課題と記憶課題による前頭前野の脳血流変化と記憶課題の正解率変化

測した。左右の前頭前野の総ヘモグロビン濃度変化は感覚入力の遮断に基づく運動調節によって有意に増加した (図 7A, B)。感覚遮断がなく意識的な運動調節の必要性が無い場合は、記憶課題の提示によって右前頭前野の総ヘモグロビン濃度が上昇したが、意識的な運動調節の必要性がある場合は、記憶課題の提示によって更なる血流上昇は認められなかった (図 7B)。難易度の高い記憶課題では通常その成績が有意に低下するが、感覚遮断による意識的な運動調節時にはその低下レベルが軽度であった (図 7C)。以上の結果は、感覚運動ゲーティングと記憶に共通した神経回路基盤として前頭前野の機能調節があり、統合失調症患者の新たな病態基盤として前頭前野の機能評価が必要である可能性を示唆している。

(4) 脳波解析を用いた感覚 - 運動ゲーティングと記憶の干渉基盤の検討

fNIRS は毛髪が存在によってその測定可能領域が制限されるという課題がある。また、脳血流の上昇は神経活動からやや遅れて現れる現象である。そこで、脳波計を用いた感覚運動ゲーティングと記憶の干渉基盤の検討を行った。大脳皮質の 8 か所から脳波記録を行い、感覚遮断を誘発したところ前頭葉領域における θ 波パワーの増大が認められた (図 8)。 θ 波は記憶情報の固定においても重要な働きを有しており、感覚 - 運動ゲーティングと記憶の干渉基盤の 1 つであると考えられる。

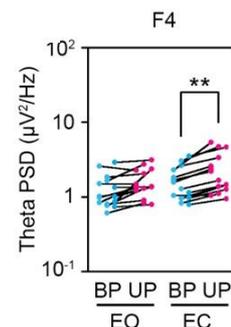


図8 感覚遮断による前頭部 θ 波の増加

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakahara Hikaru, Nawata Rukia, Matsuo Ryota, Ohgomori Tomohiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Deterioration of postural control due to the increase of similarity between center of pressure and smooth-pursuit eye movements during standing on one leg	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0276119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0276119	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 Ohgomori Tomohiro, Iinuma Kyoko, Yamada Jun, Jinno Shozo	4. 巻 54
2. 論文標題 A unique subtype of ramified microglia associated with synapses in the rat hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4740 ~ 4754
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.15330	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 Sugihara Yuma, Matsuura Tomoki, Kubo Yusuke, Ohgomori Tomohiro	4. 巻 477
2. 論文標題 Activation of the Prefrontal Cortex and Improvement of Cognitive Performance with Standing on One Leg	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 50 ~ 62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2021.10.004	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 Ohgomori Tomohiro, Jinno Shozo	4. 巻 472
2. 論文標題 Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Activation in Hippocampal Neural Stem Cells and Cognitive Deficits in Mice Following Short-term Cuprizone Exposure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 90 ~ 102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2021.07.031	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 大筆友博	4. 巻 16
2. 論文標題 安価で簡易な視線計測システムの構築	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 大阪河崎リハビリテーション大学紀要	6. 最初と最後の頁 46 ~ 56
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 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 Masatoshi Takeda, Sara Yasutake, Aoi Ashizuka, Kenji Oka, Tomohiro Ohgomori, Misa Nakamura	4. 巻 2
2. 論文標題 Development of monoclonal antibody therapy against Alzheimer's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cognition & Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 50 ~ 59
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 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 Ohgomori Tomohiro, Jinno Shozo	4. 巻 176
2. 論文標題 Modulation of neuropathology and cognitive deficits by lipopolysaccharide preconditioning in a mouse pilocarpine model of status epilepticus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 108227 ~ 108227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2020.108227	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 Ohgomori Tomohiro, Jinno Shozo	4. 巻 -
2. 論文標題 The expression of keratan sulfate reveals a unique subset of microglia in the mouse hippocampus after pilocarpine induced status epileptics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Comp Neurol	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) なし	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuma Sugihara, Tomoki Matsuura, Yusuke Kubo, Tomohiro Ohgomori
2. 発表標題 Short-term memory was improved by the precise control of posture
3. 学会等名 第44回日本神経科学学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大籠友博
2. 発表標題 認知や感覚刺激による重心動揺への干渉効果
3. 学会等名 第6回包括的神経グリア研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大籠友博、中原輝星、松尾陵汰、縄田ルキア
2. 発表標題 視覚刺激と前頭葉賦活化課題が姿勢制御に与える影響
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Ohgomori, Shozo Jinno
2. 発表標題 Enhanced quiescence of neural stem cells in the hippocampus by short-term exposure to cuprizone, a mouse model for schizophrenia
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大筆友博
2. 発表標題 入浴習慣が課題依存性の前頭前野活性化の閾値に与える影響の解明
3. 学会等名 日本健康開発財団 研究助成報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Ohgomori, Shozo Jinno
2. 発表標題 A unique subset of ramified microglia expressing keratan sulfate in the hippocampus of normal rats
3. 学会等名 第96回日本解剖学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohiro Ohgomori, Shozo Jinno
2. 発表標題 Olig2-positive astrocyte in the hippocampus of a mouse model of temporal lobe epilepsy
3. 学会等名 第43回神経科学学会
4. 発表年 2020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
---------	---------