

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：35302

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16508

研究課題名（和文）プログラニューリンと解糖系の相互作用による神経変性抑制機構

研究課題名（英文）Suppression of neurodegeneration through the interactive action between progranulin and glycolysis

研究代表者

田中 良法 (Tanaka, Yoshinori)

岡山理科大学・獣医学部・助教

研究者番号：00747933

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）：核タンパク質TDP-43の細胞質内蓄積を特徴とする前頭側頭葉変性症（FTLD-TDP）の原因タンパク質プログラニューリン（PGRN）のリソソームにおける働きを仲介する因子の探索を行い、解糖系を構成する酵素であるホスホグリセリン酸キナーゼ1（PGK1）を候補因子として同定した。PGRNとPGK1は共にリソソームの酸性化とオートファジックフラックスを正に制御し、易凝集性のTDP-43の蓄積を抑制した。PGK1の発現抑制下では、PGRNのリソソーム酸性化促進作用は認められなかった。また、PGRN欠損細胞では、解糖系の活性が低下す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

FTLD-TDPは難病指定されている神経変性疾患である。発症機構が明らかになっていないため、効果的な予防法や治療法が存在しない。本研究成果によって、FTLD-TDPの原因タンパク質と解糖系に相互作用があり、これらが協調してオートファジー・リソソーム系や解糖系を制御していることが示唆された。詳細なメカニズムの解明によってFTLD-TDPの新たな側面が明らかとなり、新規治療法の開発につながることを期待できる。

研究成果の概要（英文）：Progranulin (PGRN) is a causal protein of familial Frontotemporal lobar degeneration characteristic of accumulation of a nuclear protein TDP-43 (FTLD-TDP). In this study, we suggested that phosphoglycerate kinase 1 (PGK1), an enzyme of glycolysis system, mediates PGRN function in lysosomes. Both PGRN and PGK1 positively regulate lysosomal acidification and autophagic flux, and suppressed aggregate-prone TDP-43 accumulation. PGRN could not enhance lysosomal acidification in the PGK1 knockdown cells. On the other hand, glycolysis activity decreased in the PGRN knockout cells.

研究分野：分子神経病理学

キーワード：プログラニューリン 解糖系 オートファジー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

指定難病である前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、大脳の前頭葉や側頭葉の萎縮を特徴とする進行性の神経変性疾患である。FTLD は tau タンパク質の蓄積が顕著な FTLD-tau、TDP-43 の蓄積が顕著な FTLD-TDP、FUS の蓄積が顕著な FTLD-FUS に病理学的に分類されている。2006 年、家族性 FTLD-TDP の原因としてプログランチリン (PGRN) 遺伝子変異が同定された。PGRN はシステインが豊富なグランチリンモチーフが 7.5 個連なった他に類を見ないタンパク質で、細胞外に分泌されることや神経細胞の突起伸長に関与することから、成長因子様の働きを持つことが知られていた。一方で、申請者らは PGRN 遺伝子欠損マウスを用いた研究などから、老齢の PGRN 遺伝子欠損マウスはリソソーム病に分類される神経セロイドリポフスチン症のモデルマウスと同様の病理像を呈すること、PGRN はカチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体 (CI-M6PR) などの受容体を介してリソソームに輸送され、リソソームの酸性化を促進するなどの働きを介してリソソーム恒常性を維持する働きがあることを報告した。

2. 研究の目的

CI-M6PR はリソソームで働く酵素をトランスゴルジ網 (TGN) からリソソームへ輸送する働きがあるタンパク質である。CI-M6PR の発現低下はリソソームにおける PGRN の働きを抑制したことから、PGRN も CI-M6PR を介してリソソームに輸送されることが示唆された。そこで本研究では、PGRN が CI-M6PR を介してリソソームに輸送される際に、リソソームの酸性化を促進する因子をリソソームに輸送するのではないかという仮説を立てた。この仮説を検証するために、PGRN と相互作用する候補因子の探索を行った。これら候補因子の中から、リソソーム酸性化を促進する因子を探索したところ、解糖系を構成する酵素ホスホグリセリン酸キナーゼ 1 (PGK1) がリソソームの酸性化を促進することを見出した。本研究では、これらの発展研究として PGRN と PGK1 の関係性に着目し、PGRN の働きを PGK1 や解糖系が仲介するか、PGRN は PGK1 や解糖系の働きを仲介するか、PGRN と PGK1 の相互作用が TDP-43 蓄積に影響するかという点について検討を行った。

3. 研究の方法

培養細胞において標的とするタンパク質の強制発現や発現抑制を行い、リソソームや解糖系の働きに影響があるか調べた。また、易凝集性の TDP-43 の凝集・蓄積に与える影響を調べた。PGRN 遺伝子フレームシフト変異 (FS) マウスを作製し、PGRN 遺伝子変異が解糖系に与える影響を調べた。

4. 研究成果

(1) PGK1 はリソソーム機能を制御する

PGK1 がリソソームの機能を制御するか調べるために、蛍光タンパク質 GFP とリソソーム膜タンパク質 Lamp1 が融合したハイブリッドタンパク質 Lamp1-GFP を安定発現する SH-SY5Y 細胞を作製した。siRNA によって PGK1 の発現を抑制した細胞では、Lamp1-GFP の蓄積量が増加した。加えて、Lamp1-GFP 陽性の小胞腔の拡張が認められた。PGK1 の発現抑制によって、リソソームの産生や消費に影響があることが示唆された。

そこで、リソソームを介した細胞内分解機構である (マクロ) オートファジーに着目した。オートファジーは不要な細胞質成分を取り囲んだオートファゴソームがリソソームと融合することで内容を分解する機構である。PGK1 を過剰発現すると、オートファゴソームマーカーである LC3II の発現量が低下した。逆に、PGK1 を発現抑制すると、LC3II の発現量が増加した。いずれの場合も、オートファゴソームとリソソームの融合を阻害する薬物 bafilomycin A1 の添加時には、PGK1 の変化によって LC3II の発現量に差は認められなかった。したがって、PGK1 はオートファゴソームとリソソームの融合を促進することが示唆された。

次に、リソソームを構成するタンパク質の産生を制御する因子 TFEB に PGK1 の発現抑制が与える影響を調べるために、GFP と TFEB が融合したハイブリッドタンパク質 TFEB-GFP を安定発現する SH-SY5Y 細胞を作製した。PGK1 を siRNA を用いて発現抑制すると TFEB-GFP の局在が細胞質から核に移行した。TFEB の核移行は脱リン酸化によって促進することが知られている。一方で、TFEB のリン酸化部位は複数あることが知られているため、phos-tag SDS-PAGE というタンパク質のリン酸化によって SDS-PAGE 中のタンパク質移動度が抑制される手法を用いて、PGK1 が TFEB のリン酸化に与える影響を解析した。PGK1 の発現抑制によって、GFP 陽性のバンドは低分子側にシフトすることから、脱リン酸化が促進することが示唆された。

以上の結果から、PGK1 の発現低下によって、リソソーム環境に異常が生じ、オートファゴソームとリソソームの蓄積や TFEB の核移行が促進することが示唆された。

(2) PGRN はオートファジックフラックスを促進する

SH-SY5Y 細胞では PGK1 がオートファゴソームとリソソームの融合を制御していたことから、

PGRN も同様の働きがあるか調べた。ゲノム編集技術を用いて PGRN フレームシフト変異 (FS) マウスを作製し、妊娠マウスから胎児線維芽細胞 (MEF) を採取した。WT-MEF と FS-MEF でオートファジックフラックス (オートファゴソーム産生されてからリソソームと融合するまでの時間) に違いがあるかを調べるために、GFP-LC3-RFP-LC3ΔG プローブを MEF に発現させた。このプローブは細胞内で発現すると、プロテアーゼ ATG4 によって切断され、GFP-LC3 と RFP-LC3ΔG が 1:1 で産生される (Kaizuka et al., 2016)。オートファゴソームに局在する GFP-LC3 と細胞質に局在し、プローブ発現量の基準となる RFP-LC3ΔG の発現量比を算出し、オートファジックフラックスを解析した。その結果、FS-MEF では、WT-MEF と比較してオートファジックフラックスが抑制されていることが示唆された。

(3) PGRN は解糖系の働きを制御する

解糖系の代謝産物である乳酸産生を指標に解糖系における PGRN の働きを調べた。WT-MEF に解糖系の代謝を受けない 2-デオキシ-D-グルコース (2DG) を添加すると、2DG 濃度依存的に解糖系の代謝産物である乳酸産生が低下した。次に、WT-MEF と FS-MEF で乳酸産生を比較した。FS-MEF では WT-MEF と比較して乳酸産生が有意に低下していた。PGRN が解糖系の働きを高めることが示唆された。

一方で、PGRN はリソソームに局在することから、オートファジーの促進によって発現量が低下することが予想される。我々は、抗がん剤 Abemaciclib がオートファゴソームとリソソームの融合を促進することを明らかにした背景から (Tanaka et al., 2022)、Abemaciclib の添加によって PGRN、及び PGK1 の発現量が低下するかどうか調べた。PGRN を安定発現する SH-SY5Y 細胞では、Abemaciclib は濃度依存的に PGRN 及び PGK1 の発現量を低下させた。オートファジー促進時に、PGK1 が PGRN を介して分解される可能性が示唆された。

(4) PGK1 はリソソーム酸性化を促進する

これまでの研究から、PGRN はリソソームの酸性化を制御することが知られている。そこで、PGK1 がリソソームの酸性化を制御するか調べた。まず、神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に PGRN-myc または PGK1 を発現させ、リソソーム酸性化に与える影響を Acidifluor Orange 染色により調べた。PGRN-myc や PGK1 の過剰発現は、リソソームの酸性化を促進した。次に、Acridine Orange を添加した細胞でリソソームの pH 低下に応じて形成される Acridine Orange dimer 形成を指標に PGRN-myc や PGK1 がリソソーム酸性化に与える影響を調べた。PGRN-myc や PGK1 の過剰発現は Acridine Orange dimer 形成を促進した。さらに、PGK1 の活性を亢進する薬物である Terazosin がリソソーム酸性化に与える影響を Acidifluor Orange 染色により調べた。Terazosin は濃度依存的にリソソーム酸性化を促進した。以上の結果から PGK1 はリソソームの酸性化を促進することが示唆された。

(5) PGK1 は PGRN によるリソソーム酸性化促進作用を仲介する

PGK1 が PGRN によるリソソーム酸性化促進作用を仲介するか調べるために、siRNA による PGK1 の発現抑制条件下で PGRN-myc を過剰発現させた。リソソームの酸性化は Acidifluor Orange 染色により調べた。PGK1 の発現を抑制すると、リソソーム酸性化が有意に抑制された。PGK1 の発現が抑制された細胞では、PGRN-myc を過剰発現してもリソソーム酸性化は促進しなかった。以上の結果から、PGRN によるリソソーム酸性化促進作用は PGK1 によって仲介されることが示唆された。

(6) PGK1 は易凝集性の TDP-43 蓄積を抑制する

PGK1 が TDP-43 蓄積に与える影響を調べるために、GFP と TDP-43 の C 末端領域 (162-414) が融合した GFP-TDP-43 (162-414) を SH-SY5Y 細胞に発現させた。GFP-TDP-43 (162-414) を発現した SH-SY5Y 細胞では、30%程度の細胞で凝集体が形成された。PGK1 を発現抑制すると、凝集体を形成する細胞の割合が増加した。一方で、PGK1 の活性を高める terazosin は濃度依存的に GFP-TDP-43 (162-414) の凝集体形成を抑制した。以上の結果から、PGK1 は易凝集性の TDP-43 蓄積を抑制することが示唆された。

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 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Eto Masumi, Katsuki Shuichi, Ohashi Minami, Miyagawa Yui, Tanaka Yoshinori, Takeya Kosuke, Kitazawa Toshio	4. 巻 58
2. 論文標題 Possible roles of N- and C-terminal unstructured tails of CPI-17 in regulating Ca ²⁺ sensitization force of smooth muscle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Smooth Muscle Research	6. 最初と最後の頁 22 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1540/jsmr.58.22	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 Tanaka Yoshinori, Kusumoto Shun-ya, Honma Yuki, Takeya Kosuke, Eto Masumi	4. 巻 611
2. 論文標題 Overexpression of progranulin increases pathological protein accumulation by suppressing autophagic flux	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 78 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.064	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 Tanaka Yoshinori, Hino Hirotsugu, Takeya Kosuke, Eto Masumi	4. 巻 614
2. 論文標題 Abemaciclib and vacuolin-1 induce vacuole-like autolysosome formation - a new tool to study autophagosome-lysosome fusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 191 ~ 197
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 Kuroda M, Hosokawa M, Tanaka Y, Yamanouchi K, Nishihara M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Convulsive responses to seizure-inducible drugs are exacerbated in progranulin-deficient mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroReport	6. 最初と最後の頁 478-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000001425	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 Eto M, Katsuki S, Tanaka Y, Takeya K	4. 巻 68
2. 論文標題 Kinase activity-tagged western blotting assay	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioTechniques	6. 最初と最後の頁 211-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2144/btn-2019-0136	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29件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masumi Eto, Yohei Mochizuki, Toshiyasu Matsui, Minami Ohashi, Yuki Shimojima, Masakatsu Nohara, Kosuke Takeya, Yoshinori Tanaka and Risuke Mizuno
2. 発表標題 High salt diet induces ROCK signaling augmentation and dysmotility in mouse stomach
3. 学会等名 The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大橋南海、竹谷 浩介、田中 良法、江藤真澄
2. 発表標題 平滑筋細胞におけるホスファターゼ調節タンパク質PHI-1の構造機能相関の解明
3. 学会等名 第65回 日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 飯森愛梨、田中良法、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 子宮平滑筋肉腫細胞におけるPP1阻害タンパク質PHI-1の生理的機能
3. 学会等名 第65回 日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金慧彬、田中良法、江藤真澄、竹谷浩介
2. 発表標題 腎細動脈平滑筋におけるCPI-17の発現比較
3. 学会等名 第65回 日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中良法、小妻莉奈、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 PI(3)P産生と関連したabemaciclibとvacuolin-1のオートリソソーム形成促進効果
3. 学会等名 第6回 プログラニュリン研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊池美咲、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄、田中良法
2. 発表標題 Abemaciclibがプログラニュリンフレームシフト変異マウスの加齢に伴う神経炎症病理に与える影響
3. 学会等名 第6回 プログラニュリン研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 楠本竣也、竹谷浩介、江藤真澄、田中良法
2. 発表標題 プログラニュリンの過剰発現はオートファゴソーム形成を抑制する
3. 学会等名 第6回 プログラニュリン研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤俊一、竹谷浩介、江藤真澄、田中良法
2. 発表標題 細胞外小胞を介したTDP-43の放出におけるオートファジーの役割
3. 学会等名 第6回 プログラニュリン研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 日野浩嗣、田中良法、池田俊勝、原知世、竹谷浩介、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介、江藤真澄、平井宗一
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibはリソソーム由来の空胞形成を伴った新規細胞死を誘導する
3. 学会等名 第6回 プログラニュリン研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中良法、伊藤俊一、本間優希、長谷川成人、亀谷富由樹、鈴木元治郎、小妻莉奈、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 細胞外小胞を介した核タンパク質TDP-43の分泌におけるマクロオートファジーの役割
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 日野浩嗣、田中良法、池田俊勝、原知世、竹谷浩介、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介、江藤真澄、平井宗一
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibが誘導する細胞死と連動した空胞形成のメカニズムの検討
3. 学会等名 第96回 日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江藤 真澄、望月 庸平、松井 利康、大橋 南海、下島 優希、勝木 秀一、竹谷 浩介、田中 良法、水野 理介
2. 発表標題 高NaCl食負荷に伴う胃平滑筋収縮機能の低下
3. 学会等名 日本生理学会 第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中良法、伊藤俊一、本間優希、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 リソソーム酸性化阻害が誘起するTDP-43細胞外放出におけるオートファゴソームの役割
3. 学会等名 第41回 日本認知症学会抄録
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中良法、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 Abemaciclibとvacuolin-1が誘導する空胞形成を指標としたオートリソソーム形成の評価
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中良法、楠本竣也、本間優希、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 プログランユリンの過剰発現はオートリソソーム形成を抑制し、病的なTDP-43の蓄積を増加する
3. 学会等名 第165回 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤俊一、本間優希、竹谷浩介、江藤真澄、田中良法
2. 発表標題 Bafilomycin A1 によるTDP-43細胞外放出におけるオートファゴソームの役割
3. 学会等名 第165回 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江藤真澄、望月庸平、松井利康、大橋南海、下島優季、勝木秀一、竹谷浩介、田中良法、水野理介
2. 発表標題 消化管運動障害モデルマウスにおけるCa ²⁺ -sensitizationシグナルの乱れ
3. 学会等名 第64回 日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshinori Tanaka, Kanami Matsubara, Hirotsugu Hino, Yuki Honma, Shun-ya Kusumoto, Kosuke Takeya, Masumi Eto
2. 発表標題 The suppression of autophagic flux from progranulin insufficiency increases aggregate-prone TDP-43 accumulation
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中良法
2. 発表標題 プログランユリン産生低下によるオートリソソーム形成の抑制は易凝集性のTDP-43蓄積を増加する
3. 学会等名 第5回プログランユリン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日野浩嗣、田中良法、竹谷浩介、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介、江藤真澄、平井宗一
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibが誘導する空胞形成の機序及び細胞死との関連の検討
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日野浩嗣、田中良法、竹谷浩介、高野直治、平本正樹、相澤信、宮澤啓介、江藤真澄、平井宗一
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬abemaciclibが誘導する空胞の形成メカニズムの検討
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中良法、松原叶実、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 The role of progranulin in autolysosome formation
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会（CJK第1回国際会議）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中良法、松原叶実、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 プログランニューリンはオートファゴソームとリソソームの融合を促進する
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中良法、松原叶実、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 プログランニューリンはオートリソソーム形成を制御する
3. 学会等名 第40回日本認知症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中良法、松原叶実、日野浩嗣、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 リソソーム空胞化を誘導する薬剤によるオートリソソーム形成の促進
3. 学会等名 第62回日本生化学会 中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshinori Tanaka, Kosuke Takeya, Masumi Eto
2. 発表標題 The role of progranulin in neurite outgrowth involved in acidification of lysosomes
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 田中良法、竹谷浩介、江藤真澄
2. 発表標題 プログランニューリンはリソソーム機能阻害により誘導されるNeuo2a細胞の突起伸長を抑制する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝木秀一、大橋南海、竹谷浩介、田中良法、北澤俊雄、江藤真澄
2. 発表標題 CPI-17における機能外領域のリン酸化の影響
3. 学会等名 第62回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中良法、亀谷富由樹、竹谷浩介、長谷川成人、江藤真澄
2. 発表標題 PGK1によるリソソームを通じたTDP-43凝集抑制作用
3. 学会等名 第39回日本認知症学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

岡山理科大学 獣医学部 生化学講座 田中班 https://progranulintdp.wixsite.com/website 岡山理科大学 獣医学部 https://www.vet.ous.ac.jp/seminar/#c15
--

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	伊藤 俊一 (Ito Shun-ichi)		

6. 研究組織（つづき）

	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	菊池 美咲 (Kikuchi Misaki)		
研究協力者	楠本 竣也 (Kusumoto shun-ya)		
研究協力者	小妻 莉奈 (Kozuma Lina)		
研究協力者	本間 優希 (Honma Yuki)		
連携研究者	長谷川 成人 (Hasegawa Masato) (10251232)	東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・分野長 (82609)	
連携研究者	亀谷 富由樹 (Kametani Fuyuki) (70186013)	東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・研究員 (82609)	
連携研究者	鈴木 元治郎 (Suzuki Genjiro) (60466034)	東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・主席研究員 (82609)	
連携研究者	日野 浩嗣 (Hino Hirotsugu) (30793468)	日本大学・医学部・助教 (32665)	

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