

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17528

研究課題名（和文）骨格筋代謝における性の意義と個体の代謝システムの性差の解明

研究課題名（英文）Analysis of the significance of sex in muscle metabolism and elucidation of sex differences in systemic metabolism

研究代表者

山崎 広貴（Yamazaki, Hiroki）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：60784337

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：オスのマウスの骨格筋について、加齢に伴う早期変化として握力低下と筋線維タイプ変化を示すこと、それらがエイコサペンタエン酸（EPA）経口投与により筋量変化を伴わずに抑制されることを示した。以上の知見は、メスマウスでは顕著ではなく、サルコペニアの機構の性差が示唆された。また、肥満マウスモデル（慢性コルチコステロン投与やob/ob）における全身性の脂肪蓄積および耐糖能異常が、骨格筋特異的グルココルチコイド受容体（GR）欠損マウスでは軽減されること、かかる表現型がメスよりもオスで顕著であることを見出した。肥満や糖尿病治療について、性を考慮しながら骨格筋GRを標的とする戦略が有効である可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウスにおける加齢サルコペニアの早期変化を遺伝子発現レベルで示すとともに、代謝物の投与によるサルコペニアへの拮抗が可能であること、さらにそこには性差があることを見出した。これらは、性をふまえた対サルコペニア戦略につながる知見になると考えられる。

さらに、肥満における骨格筋グルココルチコイド受容体（GR）シグナルへの介入が、肥満軽減、脂肪肝軽減、筋萎縮防止、高インスリン血症是正、高血糖是正などを同時に実現しうることを示したことは、肥満に関連する病態に対する新しい予防・治療法の開発につながるものと考えられる。病態基盤に多段階的な内分泌制御があることを示した点は、学術的に重要と考えられる。

研究成果の概要（英文）：First, aging skeletal muscle in male mice showed lower grip strength and fiber type changes, both of which can be inhibited by EPA supplementation irrespective of muscle mass alteration. This phenotype was weaker in female mice, suggesting sex difference in the mechanisms of sarcopenia.

Second, fat accumulation in liver and adipose tissue, hyperglycemia, and hyperinsulinemia in obesity model induced by chronic corticosterone (CORT) treatment or ob/ob mice improved in muscle-specific GR-knockout (GRmKO) mice; this phenotype was more apparent in male than in female. Thus, we provide insight for the treatment of obesity and diabetes in sex specific manner by targeting muscle GR signaling.

研究分野：エネルギー代謝

キーワード：エネルギー代謝 性差 肥満 糖尿病 サルコペニア グルココルチコイド受容体 グルココルチコイド 臓器連関

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

各種の疾患や薬剤反応性に関する表現型としての性差の知見が蓄積されてきた一方で、その本質的理解(メカニズムの理解を含む)は未達成な部分が多く、それゆえ現代においてもなお、性を考慮した個別合理的な医療が十分実践されているとはいえない。

研究代表者は、これまで代謝領域におけるいくつかの研究を遂行するなかで、性に関連した因子が代謝に与える様々な影響を明らかにしてきた。一般に、性は男女各々でライフステージごとに多くの内臓臓器・生体システムに影響し、糖尿病、肥満、サルコペニアなどの代謝関連疾患の発症にも影響することが想定されるが、その詳細メカニズムは未知な部分が多い。研究代表者は、かかる性と代謝、そして疾患との関連の解明に取り組むなかで、骨格筋の特性がその解明のための重要な鍵となる可能性を見出していた。そのため、骨格筋に焦点をあてて代謝の性差について詳細を明らかにし、さらに骨格筋と全身の臓器の連関を考えることで、個体全体の代謝に与える性の意義を明らかにする研究計画を着想するに至った。

2. 研究の目的

骨格筋の性差の詳細を明らかにし、性差形成メカニズムを追究すること、そして骨格筋代謝の性差と個体の代謝との関連を解明することで、各種疾患(糖尿病、肥満、サルコペニアなど)に対する性差医療の基盤知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

マウスを用いながら、様々な個体の状態において、代謝学的解析をおこない(諸臓器や血液を用いたマルチオミクス解析を含む)骨格筋代謝の性差ならびに骨格筋代謝の性差が個体の代謝の性差に与える影響を調べた。とくに、サルコペニアと肥満・糖尿病を関心のある代謝関連疾患に据えて研究をすすめた。肥満・糖尿病モデルの解析においては、骨格筋のグルココルチコイド受容体(GR)の役割に焦点をあて、ACTA1-Cre マウスと GR 遺伝子(*Nr3c1*) flox マウスとの掛け合わせにより作出される骨格筋特異的 GR 欠損マウス(GRmKO)を用いながら、解析をおこなった。

4. 研究成果

得られた主たる成果として、(1)サルコペニアと性、(2)肥満・糖尿病と性 に関して以下に詳述する。

(1)サルコペニアと性

研究の主な成果

C57BL/6 マウスを用いて、75 週齢を 24 週齢と比較すると、メスよりもオスにおいて加齢に伴う握力低下が顕著であった。このようなオスの筋力低下は筋重量変化を伴っていなかったことから、オスの当該週齢においては、早期のサルコペニア変化として骨格筋の質的变化が生じているものと考えられた。次に、ヒトにおいてもサルコペニアへの拮抗作用が示唆されているエイコサペンタエン酸(EPA)を、75 週齢マウスに対して 12 週間混餌投与した。オスにおいては、12 週間の EPA 投与によって筋重量変化を伴わずに筋力(握力)が上昇した。一方、メスにおいては、EPA 投与による筋重量変化や筋力変化はみられなかった。

このような早期サルコペニア変化および EPA によるサルコペニア拮抗作用に関する性差の詳細を追究するため、まず腓腹筋を用いて骨格筋線維に関する組織学的解析をおこなった。各種の MyHC に対する抗体を用いた免疫組織化学染色の結果から、加齢に伴って、筋線維タイプ移行(速筋タイプから遅筋タイプへの移行)が生じていること、かかる変化がメスよりもオスにおいて優位であることが明らかとなった。オスにおいて、EPA の投与はこの組織学的変化を部分的に抑制していた。次に、骨格筋トランスクリプトーム解析を施行したところ、加齢に伴う変化として、組織学的変化に相応する形で筋線維タイプ移行関連遺伝子の発現変化がオスにおいては上位変化として見出された一方で、メスにおいては上位変化としては見出されなかった。オスの加齢マウスへの EPA 投与については、個体のインスリン抵抗性の改善効果もみられたことから、個体全体の代謝が骨格筋代謝と連動しながら変化することで、サルコペニアに拮抗的な効果が発現している可能性が示唆された。

得られた成果の位置づけとインパクト

超高齢社会においてもなお、有効なサルコペニア予防・治療法が確立されていない現状において、サルコペニアの早期の変化を遺伝子発現レベルで示したこと、さらに、その発現変化と関連する形である種の代謝物投与が加齢変化に拮抗する可能性について示したことは、今後の対サルコペニア戦略の開発に役立つものと考えられる。さらに、サルコペニアの予防・治療標的に対する理解の進展にとどまらず、このような加齢に伴う筋力低下の発現には(少なくともマウスにおいて示唆されたように)性差がある可能性があり、ヒトにおいても性を考慮しながら適切なタイミングで介入する戦略が必要である可能性を示した点でも重要である。

今後の展望

以上の知見について、オスマウスのサルコペニア変化の解明と EPA 効果の知見を中心に論文発表した(Yamazaki et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021)。今後はメスにおける加齢変化を各種の週齢で解析するなどをおこない、今回みられた加齢変化の性差が質的な違いなのか、時相の違いなのかに関することを含め、より詳細に解析していく必要がある。また、マウスの知見がヒトに外挿可能かについての検証も必要になる。

さらに、加齢変化や経口の代謝物投与の影響は、個体全体の代謝変化と密接に関わることから、骨格筋の変化は、多様な液性因子(ホルモンや代謝物変化などを含む)の変化の影響を受けながら発現するものと考えられる。そのような個体全体のシステムがどのように変容するのかという点が、加齢を生物学的に理解するために重要な視点となるだろう。性ごとに、個体の代謝状態や骨格筋の状態を的確に把握できる血液マーカーが開発されると、より実践的なサルコペニア戦略につながるものと考えられる。

(2)肥満・糖尿病と性

研究の主な成果

8週齢の C57BL/6 マウスに対して、コルチコステロン(CORT)を含む飲水を4週間投与することによって肥満および耐糖能異常を誘導し、その表現型の性差を調べたところ、オス、メスともに肥満が誘導されたが、耐糖能異常の発現はオスにおいてより顕著であった。経口投与されたCORTは、全身の各臓器の細胞においてGRを介して直接的な作用を発現するが、さらにそれらの変化が互いに影響しあうことで個体の状態が変容すると考えられる。一方、少なくとも非肥満条件下において骨格筋GRの制御するトランスクリプトームには性差があることを見出したことから(Yoshikawa, Yamazaki et al., *Endocr Res.* 2021)、骨格筋GRシグナルの性差が個体全体の代謝の性差に少なからず影響する可能性が想定された。そこで、オスマウスにおいては、骨格筋GRシグナルが個体の代謝変容に大きく影響することで肥満・耐糖能異常を惹起するという仮説を立て(以下の実験ではオスマウスを使用)、肥満・糖尿病の疾患モデルにGRmKOマウスを適用して検証した。

まず、上記の4週間のCORT飲水投与による肥満モデルにおいて、CORT誘導性の脂肪組織重量の増加、肝重量増加(脂肪肝の誘導)、筋萎縮は、GRmKOマウスではすべて抑制された。さらに、GRmKOマウスでは、CORT誘導性の様々な変化、すなわち、骨格筋におけるatrogene(*Foxo3*, *MuRF1*, *Atrogin1*など蛋白分解促進的な遺伝子群)の発現上昇、アラニンやグルタミンなどの血中アミノ酸濃度の上昇、高インスリン血症の誘導、随時血糖値の上昇、がすべて抑制された。とくに、CORT投与開始後1週時点においてすでに高インスリン血症の誘導がGRmKOでは抑制されていたが、この時点でインスリン負荷試験をおこなったところ、コントロールマウスとGRmKOマウスとで同等のインスリン抵抗性を示したことから、骨格筋GRを介して高インスリン血症が誘導される機序は、全身的インスリン抵抗性への影響というよりは、骨格筋タンパク質分解に伴う血中アミノ酸濃度の上昇と糖産生の亢進に基づくものが優位であると考えられた。加えて、GRmKOにおけるCORT誘導性の高インスリン血症の抑制は部分的であったことから、骨格筋以外のGRシグナルを介した(全身的インスリン抵抗性を伴う)高インスリン血症の誘導が並行していると考えられた。

ここで、4週間のCORT投与後の肝臓や脂肪組織を用いたトランスクリプトーム解析から、インスリンシグナル下で制御される遺伝子群の発現変化が顕著であることが明らかとなった。そこで次に、慢性CORT投与で誘導される高インスリン血症が個体全体の代謝に対してどのように影響するのかを追究することとした。ストレプトゾトシン(STZ)を前投与することで高インスリン血症が誘導されない条件においたマウスに対して、CORT慢性投与を行った。STZ前投与群では、CORT投与にともなう脂肪組織重量の増加は完全に阻害される一方で、肝重量の増加は阻害されなかったことから、とくに脂肪組織重量の増加には高インスリン血症の誘導が必須の機構であると考えられた。さらに、骨格筋については、STZ投与群ではSTZ非投与群と比較してCORT投与下での筋萎縮がより促進される一方、GRmKOマウスではそのようなSTZ前投与による筋萎縮促進が弱かった。そのため、インスリンによる筋萎縮阻害機構が骨格筋に対して働いていること、その分子機構がGRシグナルへの介入である可能性が示唆された。実際、STZ前処置の5日後にデキサメタゾン(DEX)投与をおこなうと、DEX投与3時間後の骨格筋におけるatrogene発現はSTZ前処置により亢進し、また、C2C12を用いたin vitroの系においても、培地中へのインスリン添加は、濃度依存的に、DEX添加によるatrogene発現誘導を抑制した。以上から、CORTにより誘導される高インスリン血症の意義の一つとして、骨格筋萎縮を抑制する(フィードバックをかけている)機構があることが示唆された。

最後に、ob/obマウスにおける肥満・糖代謝異常における骨格筋GRの役割を検討した。7週齢のob/ob背景のGRmKOマウスとob/ob背景のコントロールマウスとを比較すると、体重増加、脂肪組織や肝重量の増加は同等であった。しかし、骨格筋においては速筋タイプの筋線維の断面積がob/ob GRmKOマウスでは大きく、また、ob/ob GRmKOマウスでは高インスリン血症の軽減に加え、腹腔内投与によるグルコース負荷試験に対する血糖上昇が軽減されたことから、骨格筋GRを介した変化が個体全体の耐糖能に影響することが示唆された。ob/ob GRmKOにおける高インスリン血症の軽減は、その後の体組成変化に影響する可能性があると考え、7週齢以降の体重変化を調べたところ、ob/ob GRmKOでは体重増加(脂肪組織や肝臓の重量増加)が抑制され、20週齢

時点での随時血糖もコントロール群と比べて低かった。

以上、慢性 CORT 投与および ob/ob の二つの肥満モデルを用いて、骨格筋 GR が肥満誘導および耐糖能異常に対して促進的に作用すること、とくに肥満に伴う脂肪組織重量の増加には高インスリン血症が大きく寄与しており、骨格筋 GR シグナルは高インスリン血症を誘導する重要な機構の一つであることが明らかとなった。

得られた成果の位置づけとインパクト

骨格筋 GR シグナルが、肥満の予防・治療ターゲットになる可能性を示した。そして、このような戦略の有効性には性差がある可能性があり、ヒトにおける性を考慮した代謝疾患治療戦略に役立つ基盤的知見が得られた。と

とくに重要な点は、骨格筋 GR シグナルへの介入は、肥満抑制のみならず、脂肪肝の軽減、筋萎縮防止、高インスリン血症の是正、高血糖の是正などを同時に実現できる可能性がある点であり、既存の治療戦略とは一線を画す魅力的な標的機構を提示できたものと考えられる。

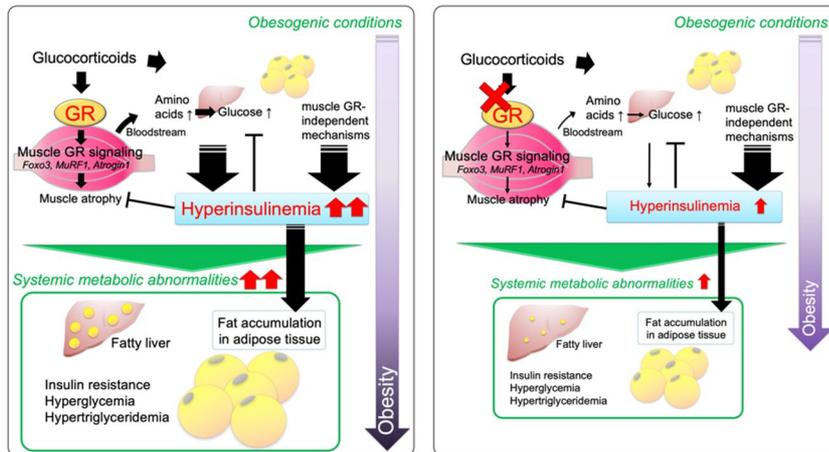
また、グルココルチコイド作用に引き続く形でインスリン作用が代謝を制御することが明らかとなり、「多段階的な内分泌制御」が肥満の病態に重要であることを示した点で、内分泌学の領域においても興味深い知見が得られたと考えられる。

なお、研究代表者の研究室においては先行研究において骨格筋 GR シグナルが骨格筋や脂肪組織重量など体組成の制御に重要であることを見出していたが、このときに重要なシグナルは、骨格筋-肝臓-脂肪組織をつなぐアラニン-FGF21 軸であった。一方、本研究においてもこの軸が肥満の体組成変化に寄与しているかを検証したが、重要性は乏しいというデータが得られており、このことから、個体の状態によって体組成制御を担う仕組みが異なることが明らかとなった。骨格筋 GR による蛋白分解はとくに飢餓時に全身にエネルギー基質を供給するために重要なしくみであるが、このような恒常性維持に必須の機構が、肥満促進的な条件下においては病態を助長することを意味しており、興味深い。

今後の展望

以上の知見については、オスにおいて骨格筋 GR を起点とした肥満・糖代謝異常の促進機構があることを論文として発表した(Yamazaki et al., *JCI insight*. 2023)。今後は、メスにおいて、なぜかかる機構の発現が弱いのかについての詳細を明らかにすることで、代謝の性差の理解が進むとともに、その差異の変容条件などが明らかになることで、性の状態への介入により代謝異常を是正するような新しい疾患戦略も可能になるかもしれない。

本研究により、個体レベルの代謝変容をもたらす機構が個体の条件(たとえば非肥満と肥満の違い、オスとメスの違い、など)によって異なることも明らかとなり、疾患の病態基盤の複雑性が明らかとなった。今後も、様々なモデルを用いながら、個体の代謝の変容様式に関する理解をすすめていくことが、ヒトへの応用を目指す意味で重要であると考えられる。



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 8件）

1. 著者名 Yamazaki Hiroki, Uehara Masaaki, Yoshikawa Noritada, Kuribara-Souta Akiko, Yamamoto Motohisa, Hirakawa Yasuko, Kabe Yasuaki, Suematsu Makoto, Tanaka Hirotohi	4. 巻 8
2. 論文標題 The crucial role of muscle glucocorticoid signaling in accelerating obesity and glucose intolerance via hyperinsulinemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e162382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.162382	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 Motohisa Yamamoto, Hiroki Yamazaki, Hirotohi Tanaka, et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 The differential diagnosis of IgG4-related disease based on machine learning.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther.	6. 最初と最後の頁 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-022-02752-7.	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 Takao Toshiko, Yanagisawa Hiroyuki, Suka Machi, Yoshida Yoko, Onishi Yukiko, Tahara Tazu, Kikuchi Takako, Kushiya Akiyumi, Anai Motonobu, Takahashi Kazuyuki, Wakabayashi Sugawa Sayaka, Yamazaki Hiroki, Kawazu Shoji, Iwamoto Yasuhiko, Noda Mitsuhiko, Kasuga Masato	4. 巻 13
2. 論文標題 Synergistic association of the copper/zinc ratio under inflammatory conditions with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes: The Asahi Diabetes Complications Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 299 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13659	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 Akira Arakawa, Masaki Iizuka, Shunichi Matsuda, Erika Matsubara, Hiroki Yamazaki, Noritada Yoshikawa, Hirotohi Tanaka, Toshihiro Yoshizawa.	4. 巻 60
2. 論文標題 Aseptic Meningitis-retention Syndrome Associated with Tocilizumab in a Patient with Idiopathic Multicentric Castlemans Disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 3995-3998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6938-20. Epub 2021 Jul 3.	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 Yasuaki Kabe, Ikko Koike, Tatsuya Yamamoto, Miwa Hirai, Ayaka Kanai, Ryogo Furuhashi, Hitoshi Tsugawa, Erisa Harada, Kenji Sugase, Kazue Hanadate, Nobuji Yoshikawa, Hiroaki Hayashi, Masanori Noda, Susumu Uchiyama, Hiroki Yamazaki, Hirotoshi Tanaka, Takuya Kobayashi, Hiroshi Handa, Makoto Suematsu.	4. 巻 13
2. 論文標題 Glycyrrhizin Derivatives Suppress Cancer Chemoresistance by Inhibiting Progesterone Receptor Membrane Component 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 3265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13133265.	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 YOSHIKAWA Noritada, YAMAMOTO Motohisa, KURIBARA-SOUTA Akiko, UEHARA Masaaki, YAMAZAKI Hiroki, TANAKA Hirotoshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Amino Acid Profile in 18 Patients with Rheumatic Diseases Treated with Glucocorticoids and BCAAs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 180 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.67.180	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 Hiroki Yamazaki, Mayu Nishimura, Masaaki Uehara, Akiko Kuribara-Souta, Motohisa Yamamoto, Noritada Yoshikawa, Ken-ichirou Morohashi, Hirotoshi Tanaka.	4. 巻 320
2. 論文標題 Eicosapentaenoic acid changes muscle transcriptome and intervenes in aging-related fiber type transition in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Physiol Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 E346-E358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00184.2020.	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 Noritada Yoshikawa, Aya Oda, Hiroki Yamazaki, Motohisa Yamamoto, Akiko Kuribara-Souta, Masaaki Uehara, Hirotoshi Tanaka.	4. 巻 -
2. 論文標題 The Influence of Glucocorticoid Receptor on Sex Differences of Gene Expression Profile in Skeletal Muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr Res.	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) 10.1080/07435800.2021.1884874.	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6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mizuki Yamada, Nodoka Ikegami, Hyunjun Gam, Yuriko Nishikawa, Akira Ishikawa, Akiko Funaki, Kayoko Kamemoto, Tomoka Matsuda, Hazuki Ogata, Hirotohi Tanaka, Hiroki Yamazaki, Mikako Sakamaki-Sunaga
2. 発表標題 Effects of acute aerobic exercise on the lipid profiles in transgender men
3. 学会等名 American College of Sports Medicine 69th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中廣壽、山崎広貴
2. 発表標題 グルココルチコイドとサルコペニア
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎広貴、上原昌晃、栗原明子、山本元久、平川泰子、加部泰明、末松誠、田中廣壽
2. 発表標題 肥満の病態における骨格筋グルココルチコイド受容体シグナルの役割
3. 学会等名 第7回日本筋学学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本元久、上原昌晃、山崎広貴、吉川賢忠、水島伊知郎、庄田宏文、吉藤元、川野充弘、高橋裕樹、藤尾圭志、田中廣壽
2. 発表標題 機械学習に基づくIgG4関連疾患の診断支援の試み
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田満月、池上和、甘賢俊、西川百合子、石川明良、舟喜晶子、亀本佳世子、松田知華、緒方はづき、田中廣壽、山崎広貴、須永美歌子
2. 発表標題 —過性有酸素運動がFTMの動脈ステイフネスに与える影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎広貴、栗原明子、上原昌晃、西村茉優、山本元久、吉川賢忠、田中廣壽
2. 発表標題 ob/obマウスの代謝異常における骨格筋グルコシルコリド受容体の意義の解析
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
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