

令和 6 年 4 月 24 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06779

研究課題名（和文）人工受容体遺伝子導入による内因性オキシトシンの疼痛受容・調節機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of Endogenous Oxytocin's Pain Perception and Modulation Mechanisms by using Artificial Receptor Gene

研究代表者

吉村 充弘（Yoshimura, Mitsuhiro）

産業医科大学・医学部・訪問研究員

研究者番号：00464462

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：オキシトシンは、出産や授乳などの生理的なプロセスに関与するホルモンであるが、最近の研究では痛みにも関与していることが示唆されている。我々は、人工受容体遺伝子を挿入した遺伝子改変ラットを用いて、オキシトシンが痛みの知覚や調節において重要な役割を果たしていることを示した。オキシトシンニューロンの活性化は、中枢では下行性疼痛抑制系を活性化させ感覚伝達を抑制し、末梢では肥満細胞の脱顆粒を抑制し局所の炎症をおさえることで、痛みの感覚を軽減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

この研究は、オキシトシンが痛み知覚と調節に重要な役割を果たすことを内因性のオキシトシンニューロンを活性化させる手法を用いて直接的に証明したものである。したがって、新たな疼痛治療法の開発や、疼痛管理の向上につながる可能性を秘めている。これらの研究成果は、これまでにない視点から身体的なプロセスを理解する手掛かりとなり、神経科学分野における基礎研究、ひいては臨床応用を見据えた橋渡し研究に貢献する。

研究成果の概要（英文）：Oxytocin is a hormone known for its involvement in physiological processes such as childbirth and lactation. Recent studies suggest its involvement in pain. Using genetically modified rats with artificially inserted receptor genes, we have demonstrated the significant role of oxytocin in pain perception and modulation. Activation of oxytocin neurons was shown to activate the descending pain inhibitory system centrally, suppressing sensory transmission, and inhibiting mast cell degranulation peripherally to alleviate local inflammation, resulting in a reduction in pain perception.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：オキシトシン DREADDs トランスジェニックラット 疼痛 抗炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2010 年の実態調査によると、本邦成人における慢性疼痛有病率は 22.5%、推計患者数は 2,345 万人に上る。このうち約 7 割の患者において痛みが適切に緩和されていない。疼痛受容・調節メカニズムの解明および疼痛対策は喫緊の学術的かつ医療的課題である。

視床下部の視索上核(SON)および室傍核(PVN)で産生されるオキシトシン(OXT)は 1906 年に発見された。末梢における射乳や子宮収縮作用の他、中枢においては疼痛調節、信頼形成、摂食調節作用を持つことが明らかとなりつつある。これまで、我々は OXT が鎮痛効果を持つ可能性について報告をしてきたが、未だ OXT の鎮痛効果の直接的な証明には至っていない。これは、OXT ニューロンを特異的に活性化させる手法が限られていたため、内因性 OXT と鎮痛を直接関連付けて考察することが困難であったことが一因である。

そこで我々は、薬剤興奮性受容体(DREADDs)である hM3Dq を OXT ニューロン特異的に発現させた OXT-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットを作出した。本研究では、(1)OXT-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラット系統の確立、(2)内因性 OXT の末梢・中枢における疼痛抑制メカニズムの解明、(3)疼痛モデルラットにおける内因性 OXT の鎮痛効果の解明(OXT 関連創薬の可能性)、を基軸に、疼痛受容・調節における OXT の役割を解明する。

2. 研究の目的

本研究の主な目的は、OXT-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットを用いて(1)内因性 OXT の末梢・中枢における疼痛受容・調節メカニズムを解明すること、(2)種々の疼痛モデルラットを作成して内因性 OXT の鎮痛効果および抗炎症効果を明らかにすること、(3)内因性 OXT が代謝調節にどのように作用しているのかを解明することである。

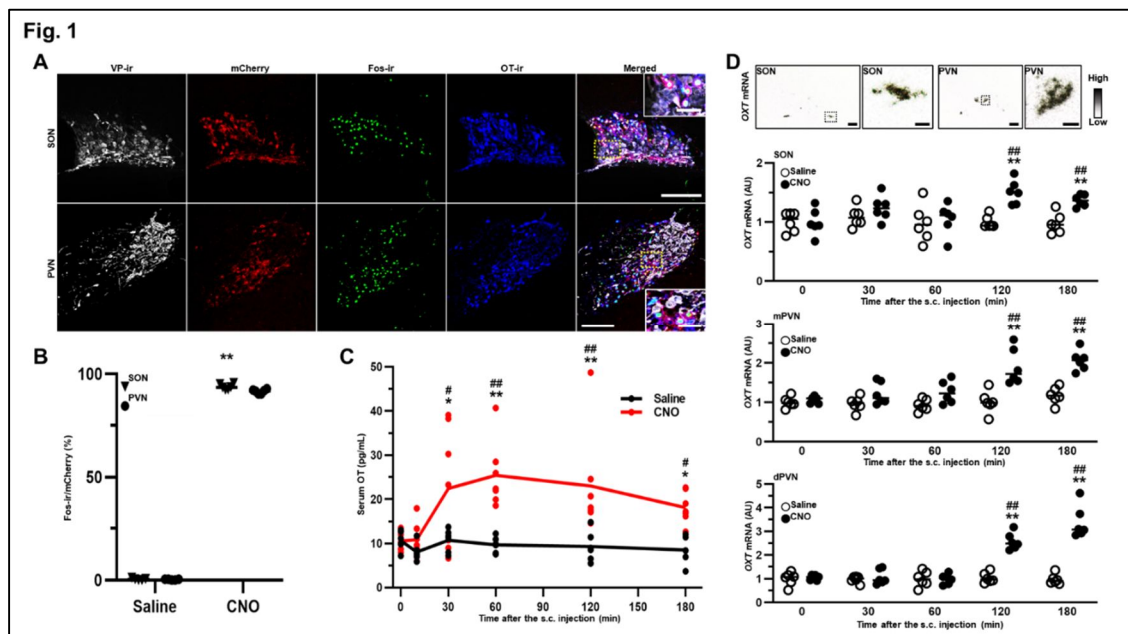
3. 研究の方法

本研究では、OXT-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットを用いて、以下の方法で研究を行った。  
 (1)hM3Dq のアゴニストである clozapine-N-oxide(CNO, 1mg/kg) 投与後の血中 OXT 濃度の推移や OXT ニューロンの活性化持続時間を解明した。  
 (2)疼痛モデルラットを作成し内因性 OXT 活性化時の疼痛閾値改善効果・抗炎症効果を調べた。  
 (3)内因性 OXT ニューロン活性化による摂食・体重・糖代謝への影響を調べた。

4. 研究成果

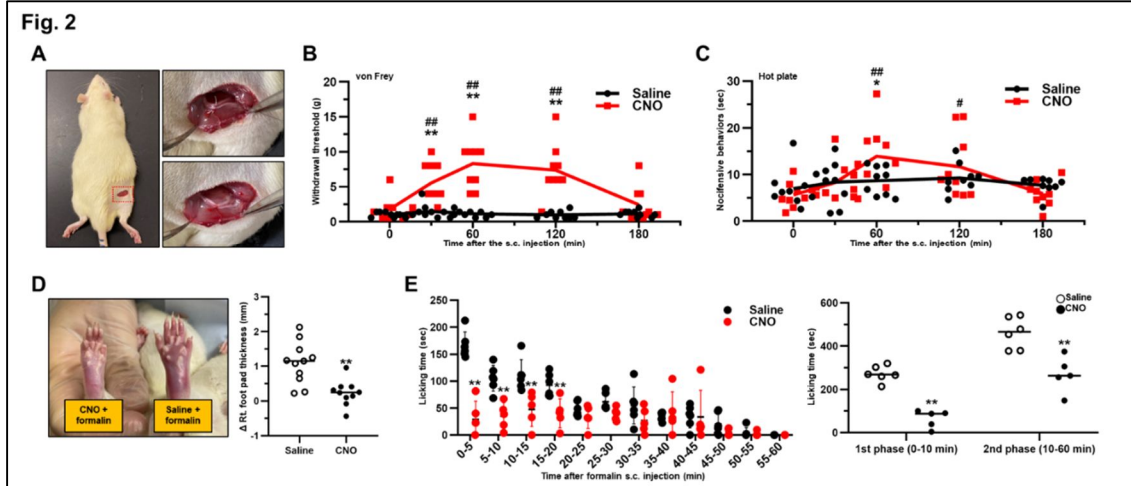
(1)OXT-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラット系統の作出

CNO 皮下注射 120 分後に SON および PVN でバゾプレッシン(VP)、Fos、および OXT の蛍光免疫組織化学(FIHC)を行った(Fig. 1A)。共焦点レーザー走査顕微鏡観察により、mCherry ニューロンは主に OXT 免疫染色性陽性ニューロン(SON, 98.2 ± 0.4%; PVN, 98.4 ± 0.4%)と共同在していることを確認した(Fig. 1B)。次に、血清 OXT 濃度とオキシトシン(OXT)遺伝子発現を評価した。ラジオイムノアッセイ(RIA)法によって測定された血清 OXT 濃度は、皮下投与後に有意に上昇した(Fig. 1C)。SON、mPVN、および dPVN における OXT 遺伝子発現は、皮下投与後 120 分および 180 分で有意に増加した(Fig. 1D)。これらの結果は、OXT ニューロンの化学遺伝学的活性化によって OXT 産生および OXT 分泌が増加したことを示唆する。



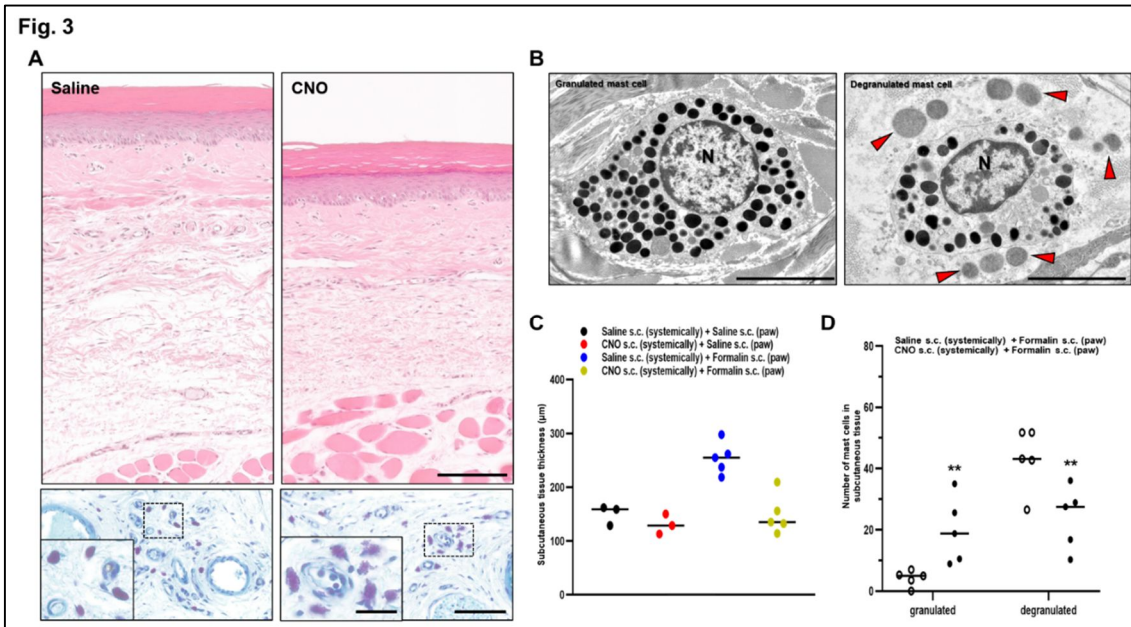
(2) OXT-hM3Dq-mCherry Tg ラット疼痛モデルにおいて OXT は疼痛を改善させる

右坐骨神経の部分結紮によって神経障害性疼痛モデルを発症する Seltzer モデルを採用した (Fig. 2A)。このモデルでは、機械的刺激および熱刺激に対する過敏症が急速に発症し、長時間続く。生理食塩水または CNO を投与した後 3 時間、機械的および熱感受性を評価した。機械刺激閾値は von Frey テストで評価した。CNO 皮下投与後 0.5、1、および 2 時間で有意に上昇した (Fig. 2B)。一方、温覚閾値の評価として汎用されるホットプレートテストにおける離脱潜時は、皮下注射後 1 時間で著しく延長した (Fig. 2C)。次に、炎症性疼痛モデルであるホルマリンモデルを用いて、内因性 OXT が侵害受容行動に及ぼす影響を調べた (図 7A)。驚くべきことに、ホルマリン皮下注射による右足底の腫脹は、CNO の前投与によって大幅に減弱した (Fig. 2D)。足を舐めた時間 (5 分間隔で 60 分間分析) は、生理食塩水と比較して CNO で有意に減少した (Fig. 2E)。



(3) OXT は、肥満細胞の脱顆粒を阻害することにより抗炎症反応を發揮する

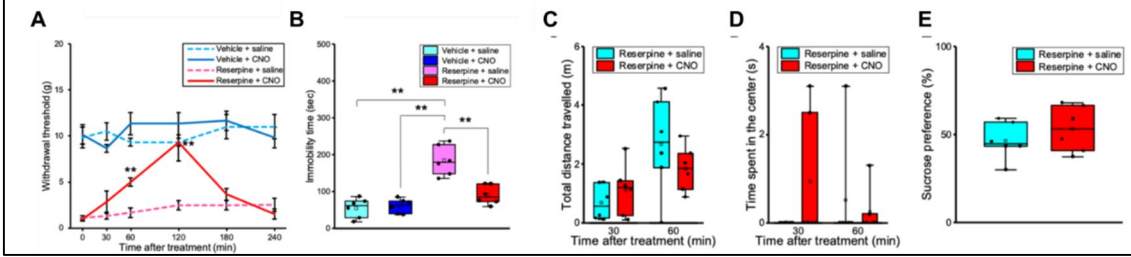
炎症性疼痛モデル実験の結果から、末梢性 OXT は、直接的および間接的に局所炎症反応を阻害することにより、抗侵害受容反応を發揮する可能性が示唆された。右足底の組織学的評価により、皮下組織の厚さが CNO の前投与によって有意に減衰した (Fig. 3A, 3C)。OXT の活性化は皮下組織における肥満細胞からの脱顆粒を阻害するようで、末梢の OXT が局所炎症を抑制した可能性がある。透過型電子顕微鏡 (TEM) による観察では、CNO 前投与群の肥満細胞に豊富な顆粒が見られたが、生理食塩水前投与群ではより多くの脱顆粒した肥満細胞が観察された (Fig. 3B, D)。



(4) OXT は線維筋痛症モデルにおいて疼痛を軽減する

レセルピン誘発性線維筋痛症 (FM) モデルを作出した。このモデルは鬱病様症状を伴った疼痛モデルである。内因性 OXT の活性化は FM モデルにおいて有意に機械刺激閾値を上昇させた (Fig. 4A)。強制水泳試験において OXT の化学遺伝学的活性化は鬱病様症状を改善したものの (Fig. 4B)、オープンフィールドテスト (Fig. 4C, 4D) およびスクロース嗜好性テスト (Fig. 4E) においては鬱病様行動を改善させなかった。

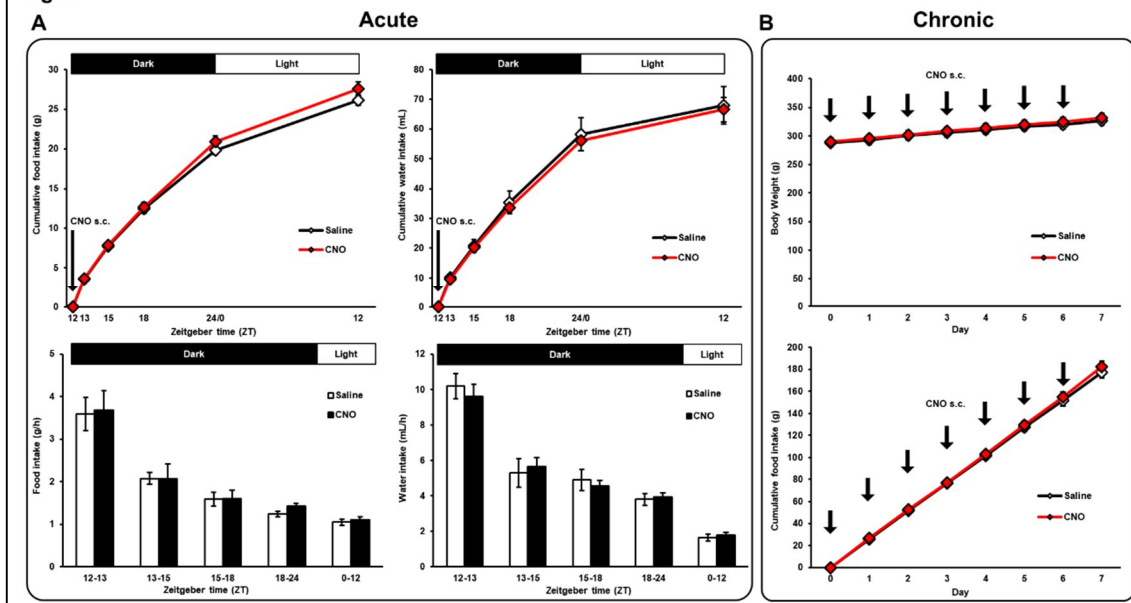
Fig. 4



(5) 内因性 OXT は摂食量や体重に影響しない

我々は OXT-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットに CNO を投与した際に摂食抑制効果がみられるのではないかと仮説をたてた。しかし当初の仮説と異なり、CNO による内因性 OXT の活性化は摂食量や飲水量を変化させなかった (Fig. 5A)。反復投与によって摂食抑制効果を発揮する可能性を考え、7 日間毎日 CNO を投与して OXT の効果をみた。しかし反復投与しても体重や累計摂食量はコントロール群と比較して全く変化がなかった (Fig. 5B)。

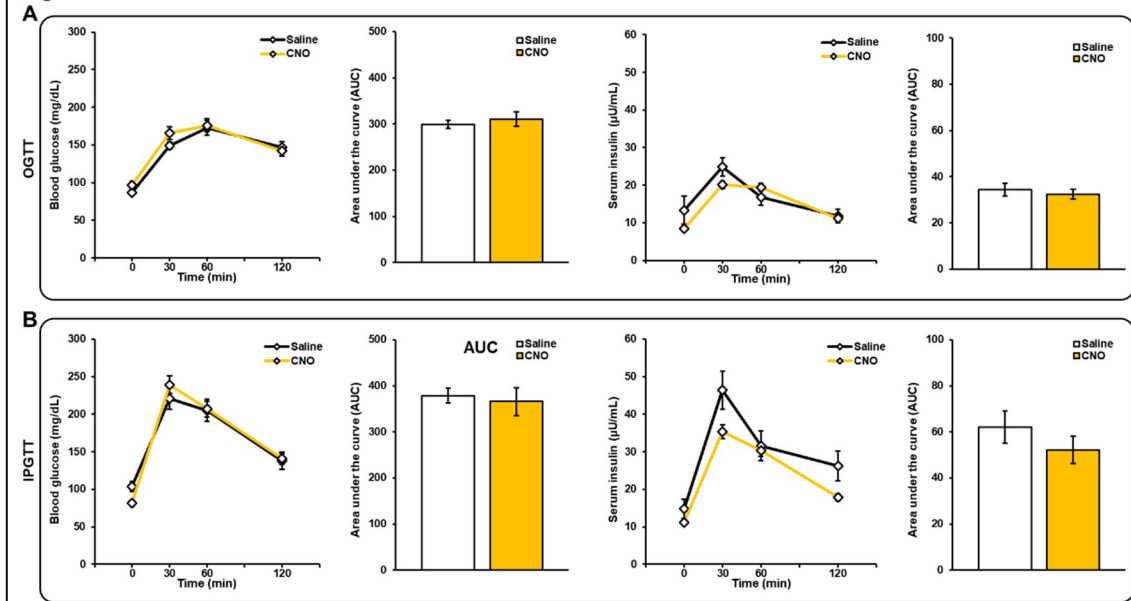
Fig. 5

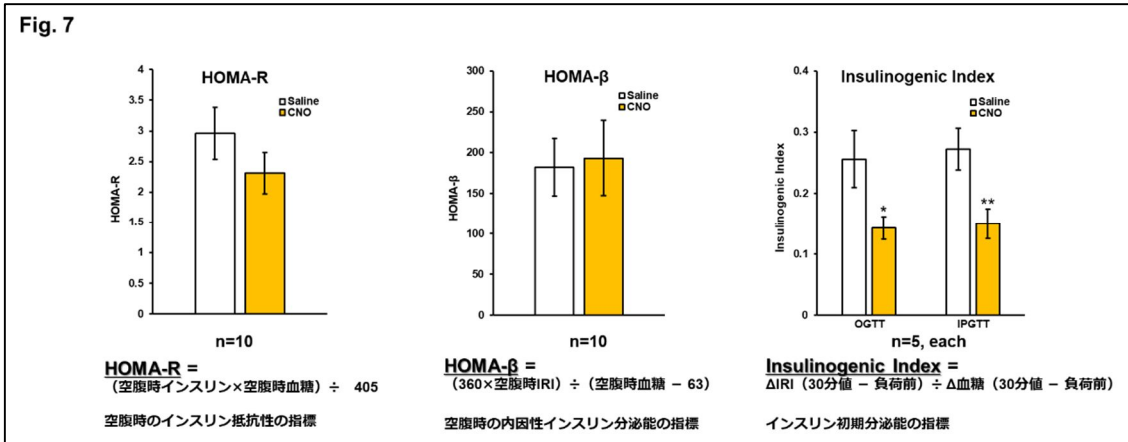


(6) 経口および腹腔内ブドウ糖負荷試験における内因性 OXT の効果

経口ブドウ糖負荷試験 (Fig. 6A) および腹腔内ブドウ糖負荷試験 (Fig. 6B) を行い、内因性 OXT の血糖値と血清インスリン濃度を測定した。いずれの試験においても内因性 OXT の有意な効果を確認できなかった。内因性 OXT は HOMA-R および HOMA- $\beta$  に影響を与えず、インスリン初期分泌能の指標である Insulinogenic Index を有意に低下させた (Fig. 7)。

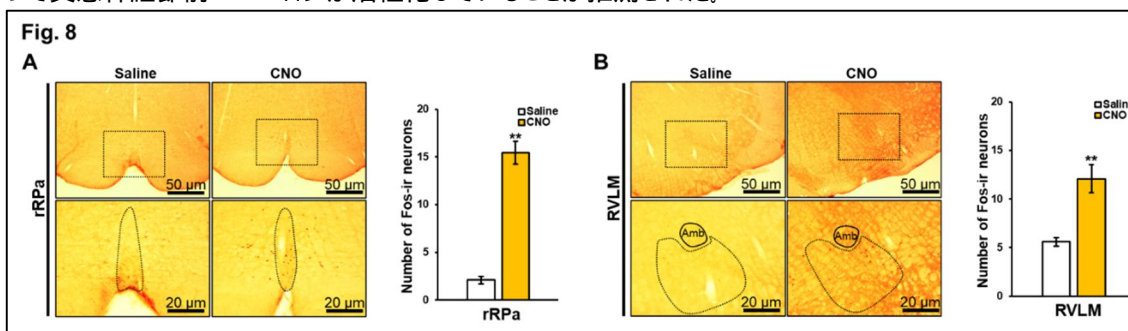
Fig. 6





**(7) OXT は交感神経節前ニューロンを活性化させる**

我々は、交感神経節前ニューロンが存在すると考えられている吻側淡蒼線核 (rRPa) および吻側延髄腹内側核 (RVLM) におけるニューロンの活性化を、Fos タンパクを指標に解析した。いずれの神経核においても有意な Fos タンパク陽性ニューロン数の増加を認め (Fig. 8A, 8B)、内因性 OXT によって交感神経節前ニューロンが活性化していることが推測された。



**【考察】**

我々は、OXT ニューロン特異的に hM3Dq と mCherry を発現するトランスジェニックラット系統を作出した。OXT がさまざまな疼痛および炎症関連疾患の治療薬候補となり得る可能性を示唆する。

炎症反応または免疫反応が機械刺激閾値/温覚閾値に直接影響したかどうかはわからない。セルツァーモデルでは、脊髄の炎症が神経因性疼痛の主な病態であるため、内因性 OXT による炎症または免疫調節が痛覚過敏を緩和する可能性は十分に考えられる。また、OXT は、肥満細胞の脱顆粒を阻害することにより、ホルマリン注射後の足底の腫脹を軽減した。OTR は肥満細胞で発現するが、肥満細胞の近傍に存在する線維芽細胞でも発現している。したがって、末梢の OXT は、肥満細胞や線維芽細胞の機能を変化させることにより、肥満細胞の脱顆粒を阻害している可能性がある。

FM モデルにおいても内因性 OXT がその病態に関与していることを示唆する。中枢神経系のモノアミンの枯渇に加えて、炎症性タンパク質の増加も FM の病態発症に寄与する可能性がある。これまでの報告から、OXT と VP は疼痛調節において似た役割を果たす可能性がある。これらは、内因性の OXT と VP の双方が FM において有効な治療法の候補となり得ることを示唆する。

内因性 OXT と摂食・糖代謝調節に関して、我々の実験結果と過去の文献が矛盾している理由が完全に見だせていない。外来性に投与した OXT が生理的な脳内分泌を模倣できているとは考えにくい。つまり、脳内におけるニューロン細胞体や樹状突起からの OXT 放出は従来の OXT 投与実験では模倣困難である。抗肥満薬候補として着目されてきた OXT に摂食抑制効果がない可能性が否定できない。さらに、OXT はインスリン分泌促進作用をもつと考えられてきたが、我々の結果からはブドウ糖負荷試験においてむしろ初期インスリン分泌を抑制している可能性がある。自律神経系を介して膵細胞のインスリン分泌を抑制している可能性があると考えられるが、さらなる研究が待たれる。

我々の遺伝子改変ラットを用いた研究では、期待していたような OXT による摂食量および糖代謝調節におけるドラスティックな変化を観察することができなかった。OXT の影響が中枢の OXT 受容体を介したもののか末梢 OXT 受容体を介したもののかは証明できておらず、今後の解明が必要と考えられる。OXT は肥満症、過食症、糖尿病に対する新薬候補として着目されてきたが、今後の治療戦略を見直す必要がでてくるかもしれない。

DREADDs を使用した現在の研究は、これまでの結論をさらに裏付けるものである。OXT の役割についてはおそらく異なる研究で採用された方法論の違いのためにまだ議論の余地があるが、鎮痛薬の候補としての OXT は、患者の痛みの治療にかなりの見込みを持っているだろう。OXT は社会的、認知的、感情的な行動、炎症抑制に関与しており、これらは痛覚受容に寄与し得る。OXT の純粋な鎮痛効果を他の効果から分離して考察することは非常に困難である。抗侵害受容および抗炎症プロセスに関する OXT の理解を深めるために、さらなる研究が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Nishimura Haruki and Yoshimura Mitsuhiro et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Endogenous oxytocin exerts anti-nociceptive and anti-inflammatory effects in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	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） 10.1038/s42003-022-03879-8	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 Sanada Kenya, Yoshimura Mitsuhiro, Ikeda Naofumi, Baba Kazuhiko, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Nonaka Yuki, Maruyama Takashi, Miyamoto Tetsu, Mori Masatomo, Conway-Campbell Becky, Lightman Stafford, Kataoka Masaharu, Ueta Yoichi	4. 巻 71
2. 論文標題 Chemogenetic activation of endogenous arginine vasopressin exerts anorexigenic effects via central nesfatin-1/NucB2 pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological 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） 10.1186/s12576-021-00802-4	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 Yoshimura Mitsuhiro, Conway-Campbell Becky, Ueta Yoichi	4. 巻 142
2. 論文標題 Arginine vasopressin: Direct and indirect action on metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170555 ~ 170555
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.peptides.2021.170555	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 Baba Kazuhiko, Kawasaki Makoto, Nishimura Haruki, Suzuki Hitoshi, Matsuura Takanori, Ikeda Naofumi, Fujitani Teruaki, Yamanaka Yoshiaki, Tsukamoto Manabu, Ohnishi Hideo, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Sanada Kenya, Sonoda Satomi, Nishimura Kazuaki, Tanaka Kentaro, Onaka Tatsushi, Ueta Yoichi, Sakai Akinori	4. 巻 12
2. 論文標題 Upregulation of the hypothalamo-neurohypophysial system and activation of vasopressin neurones attenuates hyperalgesia in a neuropathic pain model rat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-022-17477-5	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 Ikeda Naofumi, Kawasaki Makoto, Baba Kazuhiko, Nishimura Haruki, Fujitani Teruaki, Suzuki Hitoshi, Matsuura Takanori, Ohnishi Hideo, Shimizu Makiko, Sanada Kenya, Nishimura Kazuaki, Yoshimura Mitsuhiro, Conway-Campbell Becky L., Onaka Tatsushi, Teranishi Hitoshi, Hanada Reiko, Ueta Yoichi, Sakai Akinori	4. 巻 528
2. 論文標題 Chemogenetic Activation of Oxytocin Neurons Improves Pain in a Reserpine-induced Fibromyalgia Rat Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 37～53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2023.07.028	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 Yoshimura Mitsuhiro, Flynn Benjamin P., Kershaw Yvonne M., Zhao Zidong, Ueta Yoichi, Lightman Stafford L., Conway-Campbell Becky L.	4. 巻 6
2. 論文標題 Phase-shifting the circadian glucocorticoid profile induces disordered feeding behaviour by dysregulating hypothalamic neuropeptide gene expression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	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) 10.1038/s42003-023-05347-3	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 該当する

1. 著者名 Shimizu Makiko, Yoshimura Mitsuhiro, Baba Kazuhiko, Ikeda Naofumi, Nonaka Yuki, Maruyama Takashi, Onaka Tatsushi, Ueta Yoichi	4. 巻 17
2. 論文標題 Deschloroclozapine exhibits an exquisite agonistic effect at lower concentration compared to clozapine-N-oxide in hM3Dq expressing chemogenetically modified rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	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) 10.3389/fnins.2023.1301515	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Mitsuhiro Yoshimura, Haruki Nishimura, Kenya Sanada, Satomi Sonoda, Kazuaki Nishimura, Kazuhiko Baba, Naofumi Ikeda, Takashi Maruyama, Yuki Nonaka, Ryoko Baba, Tatsushi Onaka, Takafumi Horishita, Hiroyuki Morimoto, Yasuhiro Yoshida, Makoto Kawasaki, Akinori Sakai, Becky Conway-Campbell, Stafford Lightman, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Endogenous oxytocin exerts anti-nociceptive and anti-inflammatory effects via neuronal and humoral pathways in rats
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Mitsuhiro Yoshimura, Haruki Nishimura, Kenya Sanada, Satomi Sonoda, Kazuaki Nishimura, Kazuhiko Baba, Naofumi Ikeda, Takashi Maruyama, Yuki Nonaka, Ryoko Baba, Tatsushi Onaka, Takafumi Horishita, Hiroyuki Morimoto, Yasuhiro Yoshida, Makoto Kawasaki, Akinori Sakai, Becky Conway-Campbell, Stafford Lightman, Yoichi Ueta
2. 発表標題	Endogenous oxytocin alleviated nociceptive response by altering gene expression in the spinal dorsal horn
3. 学会等名	The International Congress of Neuroendocrinology (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	吉村充弘、西村春来、野中有紀、馬場良子、森本景之、吉田安宏、堀下貴文、尾仲達史、村谷匡史、川崎 展、酒井昭典、上田陽一
2. 発表標題	オキシトシンは鎮痛効果および抗炎症効果をもつ
3. 学会等名	第40回産業医科大学学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Nishimura H, Yoshimura M, Sanada K, Sonoda S, Nishimura K, Baba K, Ikeda N, Maruyama T, Nonaka Y, Baba R, Onaka T, Horishita T, Morimoto H, Yoshida Y, Kawasaki M, Sakai A, Conway-Campbell B, Lightman S and Ueta Y
2. 発表標題	Endogenous oxytocin exerts anti-nociceptive and anti-inflammatory effects via neuronal and humoral pathways in rats
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	吉村充弘、西村春来、尾仲達史、上田陽一
2. 発表標題	ラット内因性オキシトシンは疼痛抑制・抗炎症効果を有する
3. 学会等名	第30回日本病態生理学会
4. 発表年	2022年



1. 発表者名 眞田 賢哉、吉村 充弘、清水 真喜子、池田 直史、馬場 一彦、丸山崇、宮本 哲、片岡 雅晴、上田 陽一
2. 発表標題 ラットアルギニンバソプレシンニューロンの化学遺伝学的活性化によって 惹起される摂食抑制への中枢性Nesfat in-1/NucB2経路の関与
3. 学会等名 第31回バソプレシン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenya Sanada, Mitsuhiro Yoshimura, Naofumi Ikeda, Kazuhiro Baba, Haruki Nishimura, Kazuaki Nishimura, Yuki Nonaka, Takashi Maruyama, Tetsu Miyamoto, Masatomo Mori, Becky Conway-Campbell, Stafford Lightman, Masaharu Kataoka, and Yoichi Ueta
2. 発表標題 Chemogenetic activation of endogenous arginine vasopressin exerts anorexigenic effect via central nesfatin-1/NucB2 pathway
3. 学会等名 第39回産業医科大学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水真喜子、池田直史、馬場一彦、眞田賢哉、吉村充弘、丸山崇、上田陽一
2. 発表標題 両側卵巣摘出ラットにおけるオキシトシンの疼痛閾値への関与の検討
3. 学会等名 第48回自律神経生理研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田直史、川崎展、清水真喜子、馬場一彦、西村春来、眞田賢哉、西村和朗、鈴木仁士、吉村充弘、丸山崇、上田陽一、酒井昭典
2. 発表標題 レセルピン反復投与誘発線維筋痛症モデルラットにおける痛覚反応・うつ状態の評価及びオキシトシン系活性化
3. 学会等名 第72回西日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞田賢哉、吉村充弘、清水真喜子、池田直史、馬場一彦、丸山崇、宮本哲、片岡雅晴、上田陽一
2. 発表標題 ラットアルギニンバソプレシンニューロンの化学遺伝学的活性化によって惹起される摂食抑制への中枢性Nesfat in-1/NucB2経路の関与
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 漆葉美佳、吉村充弘、安部力、椎名貴彦、志水泰武、上田 陽一
2. 発表標題 ストレス負荷時のオキシトシンの役割
3. 学会等名 第41回産業医科大学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村充弘
2. 発表標題 オキシトシンの鎮痛・抗炎症効果
3. 学会等名 第49回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村充弘
2. 発表標題 オキシトシンとバソプレシンの行動における役割
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024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
研究 分担 者	上田 陽一  (Ueta Yoichi)  (10232745)	産業医科大学・医学部・教授    (37116)	

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			
英国	University of Bristol			
英国	University of Edinburgh			