

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08078

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームへのアミノ酸介入：心筋ミトコンドリア機能・動態の解析

研究課題名(英文)Amino acid intervention in metabolic syndrome: analysis of cardiac mitochondrial function and dynamics

研究代表者

永田 浩三 (Nagata, Kohzo)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授

研究者番号：20378227

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)：研究代表者らが確立したメタボリックシンドローム(MetS)の動物モデルである DahlS.Z-Leprfa/Leprfa ラットを用いて L-アルギニン、ミトコンドリア標的抗酸化薬 mitoquinol、ミトコンドリア分裂阻害薬 Mdivi-1 の MetS、心筋病態、心筋ミトコンドリア機能・動態への影響を検討した。L-アルギニンは MetS ラットの高血圧を著明に軽減し心筋ミトコンドリア機能障害と動態異常を改善したが、左室傷害は改善しなかった。Mitoquinol と Mdivi-1 はいずれも MetS ラットの高血圧と左室肥大に影響しなかったが、左室傷害ならびに心筋ミトコンドリア機能障害と動態異常を改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタボリックシンドローム(MetS)は内臓肥満によって惹起されるインスリン抵抗性を基盤病態とし、ミトコンドリア機能異常との関連が示唆される。本研究の結果より、L-アルギニン添加はミトコンドリア異常を改善するが、心筋病態への影響は一酸化窒素合成酵素とアルギナーゼアイソフォームの発現の間のバランスに依存すると思われた。また、MetS ラットにおける Mdivi-1 の心筋保護効果の少なくとも一部はミトコンドリア分裂阻害と関連したミトコンドリア酸化ストレスの抑制に起因することが示唆された。ミトコンドリアを標的とする新規栄養・薬物療法の開発は健康長寿の実現に不可欠である。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of L-arginine, the mitochondrial-targeted antioxidant mitoquinol, and the mitochondrial fission inhibitor Mdivi-1 on metabolism, cardiac pathology, and mitochondrial function and dynamics in DahlS.ZLeprfa/Leprfa rats, a model of metabolic syndrome (MetS). Homozygous lean littermates (DahlS.Z-Lepr+/Lepr+ rats) served as controls. Although L-arginine attenuated hypertension, cardiac mitochondrial dysfunction, and impaired cardiac mitochondrial dynamics, it did not ameliorate LV injury, oxidative stress, and inflammation in MetS rats. In contrast, both mitoquinol and Mdivi-1 did not affect hypertension or LV hypertrophy in MetS rats, but they both improved left ventricular oxidative stress, inflammation, fibrosis, and diastolic dysfunction as well as ameliorated mitochondrial dysfunction and abnormal mitochondrial dynamics in the heart.

研究分野：循環器内科学

キーワード：メタボリックシンドローム 高血圧 心筋傷害 ミトコンドリア機能 ミトコンドリア動態

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドローム (MetS) は内臓肥満によって惹起されるインスリン抵抗性を基盤病態とし、ミトコンドリア機能異常との関連が示唆される。一方最近、生体のエネルギー需給の変化や病態に伴うミトコンドリアの融合・分裂の動的形態変化 (ミトコンドリア動態) が注目されているが、ミトコンドリア機能と動態の関係性については不明な点が多い。肥満や過栄養ではミトコンドリア機能の低下が認められる。L-アルギニンは一酸化窒素 (NO) 合成の生理的基質であり、Zucker 糖尿病肥満ラットにおける食餌への L-アルギニン添加による脂肪量の減少 (J Nutr. 2005) や NO の抗炎症作用より、L-アルギニンが MetS 病態を改善する可能性はあるが、ミトコンドリア機能や動態への影響は知られていない。また、ミトコンドリア抗酸化薬 (mitoquinol) とミトコンドリア分裂阻害薬 (Mdivi-1) の介入効果はミトコンドリア機能と動態の関係性に関する新規知見を提供し得る。Mitoquinol は食事誘導性肥満の代謝異常を改善した (FASEB J. 2019) が、ミトコンドリア動態への詳細な影響は明らかでない。Mdivi-1 は Dahl 食塩感受性ラットの高血圧に影響することなく左室肥大と線維化を抑制し、心筋のミトコンドリア活性酸素種 (ROS) 産生を抑制する (J Mol Cell Cardiol. 2018) ことより、高血圧性心肥大の病態形成にミトコンドリア動態や機能の異常が重要な役割を果たすことが示唆されるが、MetS に伴う心筋傷害とミトコンドリア動態の関係性については十分に解明されていない。

2. 研究の目的

本研究の具体的な目的は、申請者らが確立した MetS の動物モデルを用いて、MetS 病態、栄養介入 (L-アルギニン)、薬物介入 (ミトコンドリアの抗酸化薬および分裂阻害薬) の心筋ミトコンドリア機能と動態への影響と両者の関係性を明らかにすることである。加えて、MetS 病態と栄養・薬物介入に対するミトコンドリア機能・動態応答の詳細な分子メカニズムを解明する。

3. 研究の方法

実験 1-A) L-アルギニンのミトコンドリア機能・動態への影響の解明 (R3)

申請者らは Dahl 食塩感受性ラットに Zucker ラット由来の肥満遺伝子 (*Lepr^{fa}*) を導入した新しいコンジェニックラット (Dahl S.Z-*Lepr^{fa}/Lepr^{fa}*; DS/obese) を MetS の新しい動物モデルとして確立した (Nutr Diabetes. 2011)。ヘテロ個体 (Dahl S.Z-*Lepr^{fa}/Lepr^r*) 同士の交配で生まれる Dahl S.Z-*Lepr^r/Lepr^r* (DS/lean) ラットを対照動物とした。標準精製飼料を与えた DS/obese と DS/lean ラットを 13 週齢に下記の 4 群 (各群 n=12) に群分けし、病態の安定している生後 13 週齢から病態が悪化する 17 週齢まで、①、③群では L-アラニン (0.85%, isonitrogenous control)、②、④群では L-アルギニン-HCl (0.50%) を各々飲水投与した。
① DS/lean + L-アラニン (CONT+Ala) ② DS/lean + L-アルギニン (CONT+Arg)
③ DS/obese + L-アラニン (MetS+Ala) ④ DS/obese + L-アルギニン (MetS+Arg)

実験 1-B) ミトコンドリア抗酸化薬のミトコンドリア機能・動態への影響の解明 (R4)

標準精製飼料を与えた DS/obese と DS/lean ラットを 13 週齢に下記の 3 群 (各群 n=12) に群分けし、ミトコンドリアを標的とする抗酸化薬 (MitoQ; 100 μM) または vehicle を 17 週齢まで飲水投与した。
① DS/lean + vehicle (CONT) ② DS/obese + vehicle (MetS) ③ DS/obese + MitoQ (MetS+MitoQ)

実験 1-C) ミトコンドリア分裂阻害薬のミトコンドリア機能・動態への影響の解明 (R5)

標準精製飼料を与えた DS/obese と DS/lean ラットを 13 週齢に下記の 3 群 (各群 n=12) に群分けし、Drp1 阻害薬 (Mdivi-1; 1 mg/kg/隔日) または vehicle を 17 週齢まで腹腔内投与した。
① DS/lean + vehicle (CONT+V) ② DS/obese + vehicle (MetS+V) ③ DS/obese + Drp1 阻害薬 (MetS+Mdivi)

実験 2) 栄養・薬物介入によるミトコンドリア機能・動態変化と分子メカニズムの解明 (R3-5)

毎週 1 回、体重、血圧・心拍数 (tail-cuff 法)、摂食量、飲水量を測定するとともに、17 週齢 (病態悪化期) に以下の項目を評価した。

糖代謝: 糖負荷試験とインスリン負荷試験 **心エコー:** M モード法とパルスドプラー法を用いた左室形態・機能指標の計測 **心カテ:** カテ先マノメータを用いた観血的左室機能指標の測定
臓器の摘出と重量測定: 心臓、皮下 (鼠径部) および内臓 (精巣上部) 脂肪、肝臓、腎臓等
病理学的解析: H&E 染色、アザン・マロリー染色、CD68 (clone ED1) 免疫組織染色等
酸化ストレス: ジヒドロエチジウム染色、NADPH オキシダーゼ活性の測定 **ミトコンドリア機能 (単離ミトコンドリア):** 1) 蛍光色素 DCF-DA を用いたミトコンドリア ROS 産生量の測定、2) 蛍光色素 JC-1 を用いたミトコンドリア膜電位の測定、 **ミトコンドリア動態:** 電子顕微鏡用サンプルを作成し、透過型電子顕微鏡下でミトコンドリアのサイズ (面積、アスペクト比) 等の解析 **mRNA 発現:** real-time RT-PCR 法 **タンパク発現:** ウエスタンブロット法

4. 研究成果

実験 1-A)・実験 2)(R3)

(1) 体重、摂食・飲水量、血圧および代謝

L-アルギニンは MetS 群でみられる体重や摂食量の増加、インスリン抵抗性に影響しなかった。これに対して、収縮期血圧は L-アルギニン投与により CONT 群では軽微な低下を認めるのみであったが、MetS 群では進行性に低下し 17 週齢で平均 40mmHg 以上、CONT 群のレベルまでの著しい低下が認められた。

(2) 左室および心筋細胞肥大、心筋線維化、左室拡張機能

L-アルギニンは MetS 群の左室肥大（解剖時の左室重量および心エコーの左室心筋重量の増加）と左室拡張障害（左室弛緩の時定数 Tau および左室拡張期スティフネス LVEDP/LVDD の増加）に影響しなかった。また、MetS 心筋の左室心筋細胞肥大と心筋線維化の増加に影響しなかった。

(3) 左室の炎症および酸化ストレス

L-アルギニンは MetS 心筋のマクロファージ関連炎症、ジヒドロエチジウム染色によって示される心筋 ROS の増加、NAPDH 依存性のスーパーオキシド産生量によって示される NADPH オキシダーゼ活性の増加に影響しなかった。

以上、L-アルギニンが MetS 群の高血圧を大いに改善したにもかかわらず心筋傷害（左室リモデリング、拡張障害、炎症、酸化ストレス）を抑制しなかったことは予想外の結果であったが、L-アルギニンは NO 合成酵素とアルギナーゼの共通の基質であり、両酵素は心臓血管系に対して相反する効果をもたらすことから、MetS 病態における両者の心筋発現や活性のバランスの変化により、外因性 L-アルギニンの代謝の方向性は変わり得ると考えられた。

そこで次に、L-アルギニンの心筋 NO 合成酵素およびアルギナーゼ経路への影響を調べた。

(4) 左室 NO 合成酵素およびアルギナーゼ経路

血清 NOx 濃度は MetS+Arg 群において他の 3 群と比べて増加していた。

L-アルギニンは MetS 群の eNOS、iNOS、nNOS の心筋発現の増加に影響しなかった。

血清 L-アルギニン濃度は CONT 群に比し MetS 群で大きく、L-アルギニン添加により増加したが、遺伝子型と L-アルギニン添加の間の交互作用は有意ではなかった。

左室アルギナーゼ活性は CONT+Ala 群と MetS+Ala 群の間で差を認めなかったが、MetS+Arg 群で増加した。

アルギナーゼ I の心筋 mRNA 発現は MetS 群で増加したが、L-アルギニンの影響はみられなかった。一方、アルギナーゼ II の心筋 mRNA 発現は CONT+Ala 群と MetS+Ala 群の間で差を認めなかったが、MetS+Arg 群で増加した。

ornithine decarboxylase (ODC) と ornithine aminotransferase (OAT) の心筋 mRNA 発現量はいずれも MetS 群で増加し、前者は L-アルギニンの影響はみられなかったが、後者は L-アルギニンにより増加した。交互作用が有意とはならなかったため、MetS ラットにおける L-アルギニンの影響は統計学的に確認されなかったが、ODC と OAT の発現増加は MetS 心筋でのアルギナーゼ-オルニチン経路の活性化を示唆する所見と考えられた。

次に、L-アルギニンの心筋ミトコンドリアへの影響を明らかにするため、左室心筋ミトコンドリア機能と動態指標を測定した。

(5) 左室ミトコンドリア機能・動態 (図 1, 2)

CONT+Ala 群に比し MetS+Ala 群で心筋ミトコンドリア ROS 産生は増加し、ミトコンドリア膜電位は低下したが、これらの効果は MetS+Arg 群で減弱した (図 1)。

心筋 NADPH oxidase 4 (Nox4) mRNA および Nox4 タンパク量は CONT+Ala 群に比し MetS+Ala 群で増加し、これらの効果は L-アルギニン添加により抑制された (図 1)。

左室心筋の透過電子顕微鏡解析では、CONT+Ala 群に比し MetS+Ala 群で心筋ミトコンドリアの面積、アスペクト比 (長さ/幅)、form factor が減少し、一方、ミトコンドリアの circularity は増加した。これらの効果はすべて MetS+Arg 群で抑制された (図 2)。

心筋ミトコンドリアの数は CONT 群に比し MetS 群で増加したが、L-アルギニン添加の影響はみられなかった (図 2)。

MetS+Arg 群の心筋ミトコンドリアサイズの頻度分布のピークは MetS+Ala 群のそれより右にシフトしたことから、心筋ミトコンドリアサイズの増加が示唆された (図 2)。

ウエスタンブロット解析では、CONT+Ala 群に比し MetS+Ala 群でミトコンドリア分裂タンパク DRP1 の心筋タンパク発現量は増加したが、ミトコンドリア融合タンパク OPA1 のタンパク発現量は減少した。これらの効果は MetS+Arg 群で減弱した (図 2)。

(6) 腎傷害

L-アルギニン添加は腎傷害の改善効果をもたらさなかったことから、L-アルギニン添加によって誘導された血中 NO レベルの増加は腎臓由来ではなく、主に血管に由来することが示唆された。

図 1

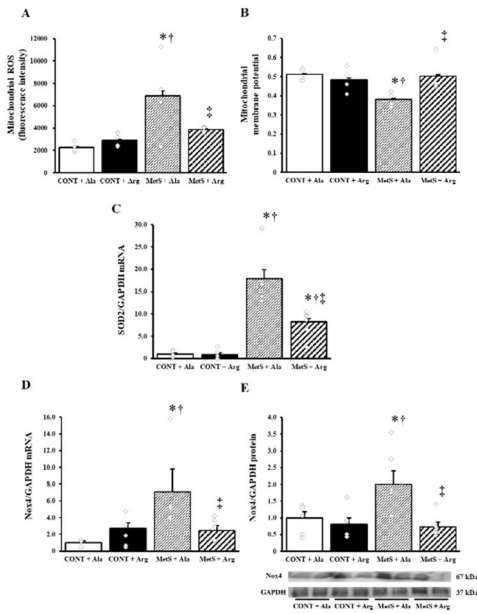
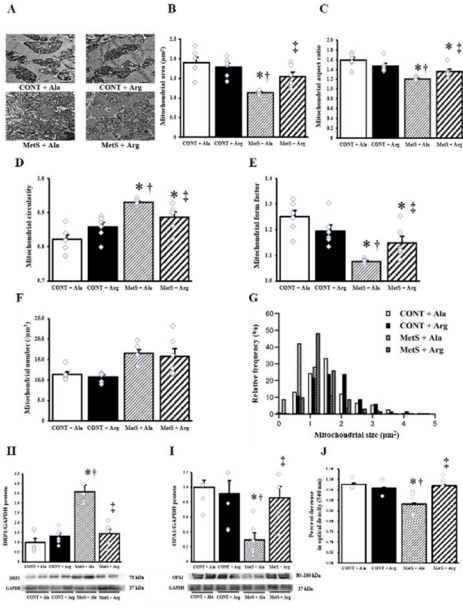


図 2



【考察】

MetS ラットへの L-アルギニン添加は高血圧を大いに抑制したが、心筋傷害を改善しなかった。また、L-アルギニンは MetS 心筋のミトコンドリア酸化ストレスを抑制したが、細胞の酸化ストレスは抑制しなかった。L-アルギニンの心筋病態への影響は NO 合成酵素とアルギナーゼ A イソフォームの発現のバランスに依存すると思われる。MetS における L-アルギニン添加の高血圧と心筋病態への影響の分子メカニズムを解明するため、さらなる研究が必要である。

実験 1-B)・実験 2)(R4)

(1) 体重、摂食・飲水量、血圧、糖代謝および心エコー所見

MitoQ は MetS 群の高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性に影響しなかった。心エコーでは MitoQ により左室肥大の程度は変わらなかったが、左室拡張障害が改善した。

(2) 左室および心筋細胞肥大、炎症、心筋線維化

MitoQ は MetS 群の左室心筋細胞肥大に影響しなかったが、心筋マクロファージ関連炎症、心筋線維化の増加、心筋レニン・アンジオテンシン系遺伝子 (angiotensinogen, renin, ACE, AT_{1A}) の発現増加を抑制した。

(3) 左室の酸化ストレス

MitoQ は MetS 心筋の ROS の増加、NADPH オキシダーゼ活性の増加を抑制した。

(4) 左室のミトコンドリア機能および動態 (図 3)

MitoQ は MetS 心筋ミトコンドリアの ROS 産生の増加と膜電位の低下を抑制した。
MitoQ は MetS 心筋 NOX4 の mRNA 発現増加を抑制した。
透過電子顕微鏡では、MitoQ は MetS 心筋ミトコンドリアの面積、アスペクト比、および form factor の減少と circularity および数の増加を抑制した。
ウエスタンブロット解析では、MitoQ は MetS 心筋 DRP1 のタンパク発現の増加および OPA1 のタンパク発現の減少を抑制した。

(5) 内臓脂肪細胞肥大、炎症、ミトコンドリア機能関連遺伝子発現

MitoQ は MetS 群の精巢上体脂肪細胞の肥大、マクロファージ関連炎症、アディポネクチンおよび PGC-1 の発現低下には影響しなかった。

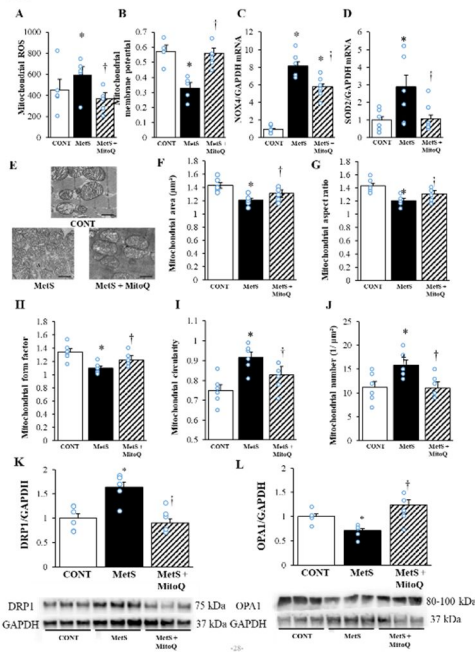
(6) 皮下脂肪細胞肥大、炎症、ミトコンドリア機能関連遺伝子発現

MitoQ は鼠径部脂肪細胞肥大、マクロファージ関連炎症、アディポネクチン、PGC-1、および UCP-1 の発現低下を抑制した。

【考察】

今回、既報 (約 100~500 μM) のうちの最小用量 (100 μM 飲水投与) の MitoQ 飲水投与を用いた結果、インスリン抵抗性には影響しなかったが、既報と異なり、MitoQ は MetS ラットの高血圧や左室肥大に影響することなく、左室の酸化ストレス、炎症、線維化、拡張障害を改善するとともに、心筋ミトコンドリア機能障害と形態異常を改善した。これらの結果は、ミトコンドリア ROS、細胞の ROS、心筋リモデリングおよび心機能の連関を示唆する興味深い所見と考え

図3



(2) 心エコー所見

心エコーでは Mdivi 投与により左室肥大の程度（左室心筋重量の増加）は変わらなかったが、左室拡張障害が改善した。

(3) 臓器重量

Mdivi は MetS+V 群の左室重量、内臓および皮下脂肪重量の増加に影響を及ぼさなかった。

(4) 左室および心筋細胞肥大、心筋線維化

Mdivi は MetS+V 群の左室心筋細胞肥大には影響しなかったが、心筋線維化の増加を抑制した。

(5) 左室炎症

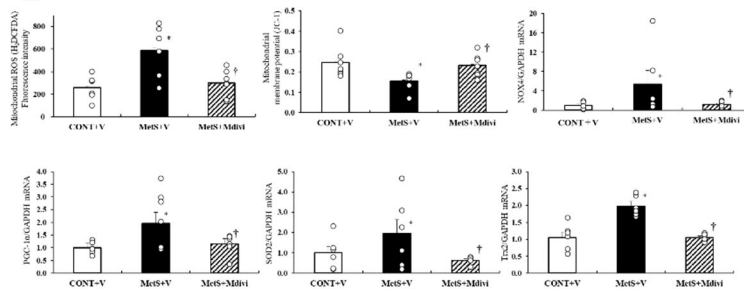
Mdivi は MetS+V 群の心筋マクロファージ関連炎症、ROS、NADPH オキシダーゼ活性の増加を抑制した。

(6) 左室ミトコンドリア機能 (図4)

Mdivi は MetS 心筋ミトコンドリアの ROS 産生の増加と膜電位の低下を抑制した。

Mdivi は MetS 心筋 NOX4、PGC-1 の発現増加を抑制した。

図4



【考察】

今回、DahIS ラットでの既報と同一用量の Mdivi を投与した結果、既報と一部異なり左室肥大には影響しなかったが、血圧と無関係に左室のマクロファージ関連炎症、線維化、拡張障害を改善するとともに、ミトコンドリア機能障害（ROS 産生と膜電位低下）

と細胞の酸化ストレスを抑制した。これらの結果は、心筋ミトコンドリアの分裂異常がミトコンドリアおよび細胞の酸化ストレス、炎症、ならびに心筋傷害および心機能障害と関連することを示唆する興味深い所見と考えられた。ミトコンドリアの断片化は ROS の増加と関連し、酸化ストレスや細胞の傷害を惹起し代謝疾患の進行に寄与する。既報では、糖尿病マウスの心臓において Mdivi がミトコンドリアの分裂を予防し心筋虚血再灌流傷害を抑制することが示されているが、MetS と関連した心筋傷害への詳細な影響は明らかでない。今回、DahIS ラットでの既報と同じ投与量を用いた結果、心筋のミトコンドリア機能障害と細胞の酸化ストレスを抑制するとともに、マクロファージ関連炎症、左室線維化、左室拡張障害の改善が認められた。これは令和4年度の研究課題で用いたミトコンドリア抗酸化薬で得られた結果と類似しており、ミトコンドリア分裂阻害薬の細胞保護効果の少なくとも一部はミトコンドリア分裂の予防と関連したミトコンドリア抗酸化作用に起因することが示唆された。今後は、Mdivi の心筋ミトコンドリア動態への影響、ミトコンドリア機能との関係性に加えて、脂肪リモデリングや脂肪炎症への影響、さらに保存血液を用いた全身炎症への影響についても解析することで他の臓器を介した Mdivi の心臓への有益な効果の関与も検討する予定である。

られた。加えて、MitoQ は MetS ラットの体重、摂食量・飲水量、糖代謝異常には影響しなかったが、皮下脂肪の重量、脂肪細胞肥大、脂肪炎症を軽減した。しかし、MitoQ は内臓脂肪のこれらの指標には影響しなかった。MetS ラットの皮下脂肪における PGC-1 および UCP-1 遺伝子の発現低下の MitoQ による抑制は、本薬剤が皮下白色脂肪のミトコンドリア機能障害を改善し褐色化を誘導したことを示唆する。ミトコンドリアを標的とする抗酸化薬は MetS と関連する心筋傷害やミトコンドリア機能障害の予防と治療のために潜在的に有望な治療法である。MetS の心筋および脂肪病態に対する MitoQ の効果のメカニズムを解明するため、さらなる研究が必要である。

実験 1-C)・実験 2)(R5)

(1) 体重、摂食・飲水量、血圧、糖代謝

Mdivi は MetS 群の体重と摂食量の増加、高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性に影響しなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 Misaki Hayakawa, Xixi Cui, Nozomi Furukawa, Chiharu Isogai, Toko Okuzawa, Saki Shiota, Kaito Tagami, Nanako Sakabe, Katsuhide Ikeda, Kohzo Nagata (substitute presenter)
2 . 発表標題 L-arginine supplementation substantially ameliorates hypertension but does not improve LV hypertrophy, inflammation, fibrosis, or diastolic dysfunction in metabolic syndrome rats
3 . 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Kaito Tagami, Touko Okuzawa, Misaki Hayakawa, Xixi Cui, Natsuki Obara, Asuko Kunimatsu, Mayako Koide, Tamami Teranishi, Nozomi Furukawa, Nanako Sakabe, Katsuhide Ikeda, Toyoaki Murohara, Kohzo Nagata
2 . 発表標題 L-arginine supplementation substantially attenuates hypertension but not cardiac injury in rats with metabolic syndrome
3 . 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Hypertension Kyoto 2022)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Kaito Tagami, Touko Okuzawa, Misaki Hayakawa, Xixi Cui, Natsuki Obara, Asuko Kunimatsu, Mayako Koide, Tamami Teranishi, Koji Itakura, Katsuhide Ikeda, Toyoaki Murohara, Kohzo Nagata
2 . 発表標題 L-arginine supplementation ameliorates hypertension and cardiac mitochondrial abnormalities but not cardiac injury in rats with metabolic syndrome
3 . 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Touko Okuzawa, Kaito Tagami, Tamami Teranishi, Natsuki Obara, Asuko Kunimatsu, Mayako Koide, Katsuhide Ikeda, Toyoaki Murohara, Kohzo Nagata
2 . 発表標題 The mitochondria-targeted antioxidant mitoquinol ameliorates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in rats with metabolic syndrome
3 . 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4 . 発表年 2023年

1. 発表者名 田上 海斗、奥澤 透子、早川 美咲、崔 茜茜、三島 凜、吉田 恵輔、小原 菜月、國松 明日子、小出 眞弥子、寺西 環海、板倉 広治、池田 勝秀、室原 豊明、永田 浩三
2. 発表標題 L-アルギニンはメタボリックシンドロームラットの高血圧および心筋ミトコンドリア機能と動態異常を改善する
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥澤 透子、田上 海斗、三島 凜、吉田 恵輔、小原 菜月、國松 明日子、小出 眞弥子、寺西 環海、池田 勝秀、室原 豊明、永田 浩三
2. 発表標題 ミトコンドリアを標的とした抗酸化物質mitoquinolはメタボリックシンドロームラットの心筋ミトコンドリア機能障害と心筋傷害および皮下脂肪炎症を改善する
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keisuke Yoshida, Rin Mishima, Kaito Tagami, Touko Okuzawa, Koyo Iwata, Katsuhide Ikeda, Toyoaki Murohara, Kohzo Nagata
2. 発表標題 Mdivi-1, a mitochondrial fission inhibitor, ameliorates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction, but not hypertension, in rats with metabolic syndrome
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会
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
研究協力者	早川 美咲 (Hayakawa Misaki)		大学院博士前期課程

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	田上 海斗 (Tagami Kaito)		大学院博士前期課程
研究協力者	奥澤 透子 (Okuzawa Touko)		大学院博士前期課程
研究協力者	吉田 恵輔 (Yoshida Keisuke)		大学院博士前期課程

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