

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09672

研究課題名(和文)多系統萎縮症の病態解明と治療法の開発

研究課題名(英文)Pathogenesis and treatment of multiple system atrophy

研究代表者

山門 穂高 (Yamakado, Hodaka)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：10378771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症(MSA)はシヌクレイン( $\alpha$ -syn)の蓄積を主徴とするが、オリゴデンドロサイト(ODC)特異的な $\alpha$ -syn蓄積の原因は全く不明であり、現在有効な治療法もない。最近、MSA脳抽出液の接種により、蓄積した $\alpha$ -synは神経細胞に伝播することが証明されたが、ODC特異的な伝播メカニズムは不明のままであった。本研究において、MSA脳から抽出したエクソソーム内に凝集 $\alpha$ -synが存在し、マウスODCに伝播しうることが示唆された。これにより、MSAにおけるODC特異的な $\alpha$ -syn伝播の一部はエクソソームが関与することが示され、これを標的としたシヌクレイノパチーの治療法の可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症(MSA)はシヌクレイン( $\alpha$ -syn)の蓄積を主徴とするが、オリゴデンドロサイト(ODC)特異的な $\alpha$ -syn蓄積の原因は全く不明であり、現在有効な治療法もない。最近、MSA脳抽出液の接種により、蓄積した $\alpha$ -synは神経細胞に伝播することが証明されたが、ODC特異的な伝播メカニズムは不明であった。本研究において、MSA脳から抽出したエクソソーム内に凝集 $\alpha$ -synが存在し、マウスODCに伝播しうることが示唆された。これにより、MSAにおけるODC特異的な $\alpha$ -syn伝播の一部はエクソソームが関与することが示され、これを標的としたシヌクレイノパチーの治療法の可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Multiple system atrophy (MSA) is characterized by the accumulation of aggregated alpha-synuclein (aS), but the mechanism underlying specific accumulation of pathological aS in oligodendrocyte is largely unknown and effective therapies have not been established yet. Recent studies suggested that brain lysates from MSA brains induced aS propagation in neurons, but not in oligodendrocytes, and thus mechanism of specific accumulation of aS in oligodendrocyte still remained unknown. In this study we showed that aS aggregates existed in exosomes which were derived from MSA brains, and exosomes derived from MSA brains were capable of inducing the oligodendrocytic inclusion of aS in mice. From these data cell-type specific exosomes are possibly involved in cell-specific transfer of disease-associated pathological proteins, and can be a target of the disease-modifying therapy in a-synucleinopathy.

研究分野：臨床神経学

キーワード：多系統萎縮症

## 1. 研究開始当初の背景

近年、異常たんぱく質の蓄積を主徴とする神経変性疾患において、異常たんぱく質が正常蛋白質の性質を変えながら細胞間を伝播することが報告されてきた。MSA、パーキンソン病 (PD) を含む シヌクレイノパチーにおいても、凝集した シヌクレインは伝播することが細胞・マウスの実験系では確かめられた。特に、MSA 脳抽出液のマウスへの接種により種を超えて シヌクレイン ( syn ) が伝播することが証明され、MSA はプリオン病であることが証明された。一方で、MSA の最大の謎であるオリゴドンドロサイト (ODC) への特異的な syn の蓄積はこの系では認められず、未だに原因は不明である。

最近、 syn は様々な経路・形態で細胞間を伝播することが知られてきた。受容体を介した取り込みやエンドサイトーシス、ピノサイトーシスなどの様式以外に、エクソソームなどの細胞から放出される細胞外小胞によっても効率よく輸送される。これは細胞外のタンパク分解酵素 (カルパインなど) による分解を受けず、また細胞内オートファジーの障害によりこの経路の輸送は増加するという点から重要である。また、エクソソーム表面には細胞内取り込みを促進する脂質があり、表面には由来する細胞に特異的な膜蛋白、内部には特異的な RNA を含み、特に後者は細胞間の情報伝達を担っていると考えられる。

## 2. 研究の目的

上述の MSA 脳抽出液のマウスへの接種実験ではエクソソームが破壊されており、このために ODC への伝播が認められなかった可能性がある。本研究では、MSA における ODC 特異的な syn の蓄積は、ODC に由来する特異的なエクソソームによる syn の伝播から生じるとの仮説を元に、MSA・PD 患者、正常コントロール脳からエクソソームを単離し、さらに神経細胞特異的・ODC 特異的なエクソソームを単離し、ヒト由来細胞株や初代培養系に付加することで、MSA における ODC 特異的な syn の蓄積を認めるかを検証する。また、MSA 脳由来の ODC 特異的なエクソソーム内の構成成分 (small RNA が主体と考えられる) による、ODC の遺伝子発現 (特に syn) への影響を検証する。これらによって、syn 凝集の seeds の伝播、あるいは syn 凝集を生み出した環境 (情報) の伝播の二つを検証することで、MSA における ODC 特異的な syn の蓄積メカニズムを解明する。さらにエクソソームによる syn の細胞内取り込みを標的とした治療法を開発する。

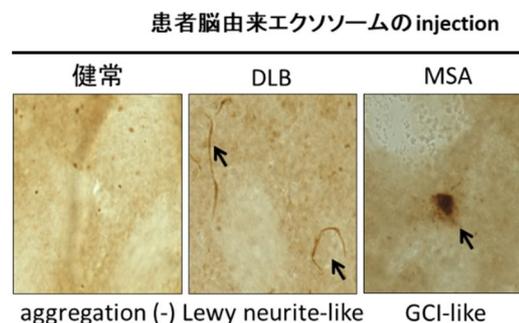
## 3. 研究の方法

MSA、レビー小体病型認知症 (DLB) 正常高齢者の脳サンプルよりエクソソームを抽出し、シヌクレイン ( syn )-GFP 融合タンパク質をレンチウイルスで発現させた神経細胞・オリゴドンドロサイト (ODC)・ミクログリアの各細胞株への取り込みと凝集体形成を比較検討する。また、ODC 特異的な syn 蓄積を説明する他の可能性として syn の種 (seed) による違いを検討するため、鉄イオン、ODC 特異的膜蛋白をシード形成に用いた合成 syn フィブリル、を用いて同様の実験を行う。ODC 細胞株

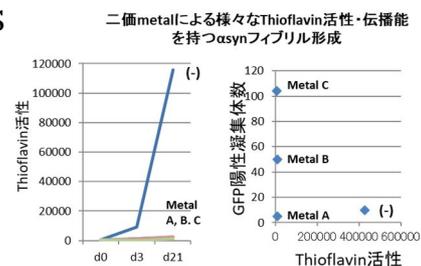
に対して親和性を認めたエクソソームや syn フィブリルを、混合初代培養系への投与し、マウス線条体へ injection することによって、in vivo での ODC 特異的な細胞内取り込みや凝集体形成とその伝播、を検証する。エクソソームの取り込みは多くがダイナミン依存性であり、In vivo, In vitro における凝集体形成に対して、FDA 承認の抗うつ薬であり、強力なダイナミン GTPase 阻害作用を持つ sertraline の効果を検証し、MSA 治療薬としての可能性を検討する。

#### 4. 研究成果

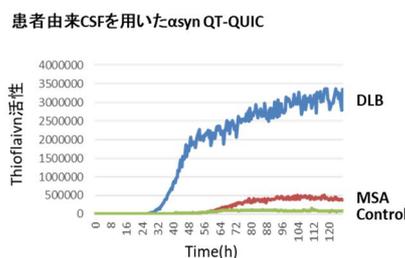
1) 多系統萎縮症 (MSA)、レビー小体型認知症 (DLB)、正常高齢者の脳サンプルより超遠心法によりエクソソーム分画を抽出し、変異型 A53T  $\alpha$ -シヌクレインをニューロン・オリゴデンドロサイトに本来の  $\alpha$ -シヌクレインの発現パターンで高発現する A53T  $\alpha$ -シヌクレイン BAC トランスジェニックマウスに接種した。本マウスは外来の  $\alpha$ -シヌクレインフィブリルに感受性が高く、その接種で極めて急速な  $\alpha$ -シヌクレインフィブリルの伝播が生じることが判明している。レビー小体型認知症 (DLB)由来のエクソソームではレビーニューライト (Lewy neurite) 様の凝集体形成を認めたが、多系統萎縮症 (MSA) 由来のエクソソームの接種では、Lewy neurite 様の凝集に加えて、小型の round-shape の形状の、glial cytoplasmic inclusion (GCI)様の凝集体形成を認めた。この凝集体はオリゴデンドロサイトのマーカー蛋白と共局在を示し、エクソソームが細胞特異的な  $\alpha$ -シヌクレイン伝播を司る可能性を示唆するものであった。



2) 様々な金属イオン (主としてオリゴデンドロサイトで豊富な二価金属イオン) を S シード形成のバッファーとして用いて S の凝集体を作製した。37℃、7日間試験管内で連続的に振盪させ、超遠心法により取得した S 凝集体を S-GFP 恒常発現細胞に transfection することにより凝集体形成能を評価し、dye binding assay (ThT, Bis-ANS など) で立体構造を評価したところ、そのバッファーにより様々な凝集体形成能や立体構造、細胞死惹起能を示すことが判明した。



3) 患者サンプル (髄液) をシードとして RT-QUIC 法によりシードを増幅させることが可能であり、増幅産物は MSA 由来サンプルで Thioflavin 活性が低い傾向にあった。今後この増幅産物の構造・凝集体形成能の疾患による違いを解析予定である。



4) S 凝集体を野生型マウスの線条体に injection し、PBS 投与群・sertraline 投与群で凝集体形成を比較したが、2有意差は認められなかった。

5) これらの結果から、MSA 脳内ではオリゴデンドロサイトという特異的な細胞環境下で立体構造・凝集形成能が異なる S の凝集体が形成されており、これが一部はエクソソームによって細胞特異的に伝播して病態が形成されている可能性が示唆された。sertraline 投与実験では神経細胞間の伝播を見ており、また凝集体投与前ではなく投与後に sertraline を投与しているために効果が認められなかった可能性を考慮する必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Uemura Norihito, Yagi Hisashi, Uemura Maiko T., Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 716
2. 論文標題 Limited spread of pathology within the brainstem of $\alpha$ -synuclein BAC transgenic mice inoculated with preformed fibrils into the gastrointestinal tract	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134651 ~ 134651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134651	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 Ishimoto Tomoyuki, Yamakado Hodaka	4. 巻 34
2. 論文標題 TPPP/p25 Is an old and new therapeutic target in multiple system atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1817 ~ 1817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27912	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 Park Paeksoon, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke, Dote Shikiho, Ubukata Shiho, Murai Toshiya, Tsukiura Takashi	4. 巻 26
2. 論文標題 Reduced Enhancement of Memory for Faces Encoded by Semantic and Socioemotional Processes in Patients with Parkinson's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the International Neuropsychological Society	6. 最初と最後の頁 418 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1355617719001280	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 Taguchi Tomoyuki, Ikuno Masashi, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke et al.	4. 巻 143
2. 論文標題 $\alpha$ -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 249 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz380	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 該当する

1. 著者名 Kaji Seiji, Maki Takakuni, Ishimoto Tomoyuki, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Insights into the pathogenesis of multiple system atrophy: focus on glial cytoplasmic inclusions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 0~0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40035-020-0185-5	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 Minamiyama Sumio, Ueda Sakiho, Nakashima Ran, Yamakado Hodaka, Sakato Yusuke, Yamashita Hirofumi, Sawamoto Nobukatsu, Fujimoto Ryota, Nishino Ichizo, Urushitani Makoto, Mimori Tsuneyo, Takahashi Ryosuke	4. 巻 61
2. 論文標題 Thigh muscle MRI findings in myopathy associated with anti mitochondrial antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 81~87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/mus.26731	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 Taguchi Tomoyuki, Ikuno Masashi, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 21
2. 論文標題 Animal Model for Prodromal Parkinson 's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1961~1961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21061961	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 Ikuno Masashi, Yamakado Hodaka, Akiyama Hisako, Parajuli Laxmi Kumar, Taguchi Katsutoshi, Hara Junko, Uemura Norihito, Hatanaka Yusuke, Higaki Katsumi, Ohno Kousaku, Tanaka Masaki, Koike Masato, Hirabayashi Yoshio, Takahashi Ryosuke	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 GBA haploinsufficiency accelerates alpha-synuclein pathology with altered lipid metabolism in a prodromal model of Parkinson 's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz030	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 Tojima Maya, Murakami Gaku, Hikawa Rie, Yamakado Hodaka, Yamashita Hirofumi, Takahashi Ryosuke, Matsui Masaru	4. 巻 4
2. 論文標題 Homozygous 31 trinucleotide repeats in the SCA2 allele are pathogenic for cerebellar ataxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e283 ~ e283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000283	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 Sakamoto Akio, Arai Ryuzo, Okamoto Takeshi, Yamada Yosuke, Yamakado Hodaka, Matsuda Shuichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Ischemic Fasciitis of the Left Buttock in a 40-Year-Old Woman with Beta-Propeller Protein-Associated Neurodegeneration (BPAN)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Case Reports	6. 最初と最後の頁 1249 ~ 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/AJCR.911300	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 Fujita Kyota, Homma Hidenori, Kondo Kanoh, Ikuno Masashi, Yamakado Hodaka, Tagawa Kazuhiko, Murayama Shigeo, Takahashi Ryosuke, Okazawa Hitoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Ser46-Phosphorylated MARCKS Is a Marker of Neurite Degeneration at the Pre-aggregation Stage in PD/DLB Pathology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0217-18.2018	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 Kim Changyoun, Spencer Brian, Rockenstein Edward, Yamakado Hodaka, Mante Michael, Adame Anthony, Fields JereI Adam, Masliah Deborah, Iba Michiyo, Lee He-Jin, Rissman Robert A., Lee Seung-Jae, Masliah Eliezer	4. 巻 13
2. 論文標題 Immunotherapy targeting toll-like receptor 2 alleviates neurodegeneration in models of synucleinopathy by modulating $\alpha$ -synuclein transmission and neuroinflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13024-018-0276-2	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 該当する

1. 著者名 Uemura Norihito, Yagi Hisashi, Uemura Maiko T., Hatanaka Yusuke, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Inoculation of $\alpha$ -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1186/s13024-018-0257-5	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 Hikiami Ryota, Yamakado Hodaka, Tatsumi Shinsui, Ayaki Takashi, Hashi Yuichiro, Yamashita Hirofumi, Sawamoto Nobukatsu, Tsuji Teruyuki, Urushitani Makoto, Takahashi Ryosuke	4. 巻 57
2. 論文標題 Amyotrophic Lateral Sclerosis after Receiving the Human Papilloma Virus Vaccine: A Case Report of a 15-year-old Girl	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1917 ~ 1919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2169/internalmedicine.0285-17	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 Kikuchi Tetsuhiro, Morizane Asuka, Doi Daisuke, Okita Keisuke, Nakagawa Masato, Yamakado Hodaka, Inoue Haruhisa, Takahashi Ryosuke, Takahashi Jun	4. 巻 95
2. 論文標題 Idiopathic Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells function as midbrain dopaminergic neurons in rodent brains	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 1829 ~ 1837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24014	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 Uemura Maiko T., Asano Takeshi, Hikawa Rie, Yamakado Hodaka, Takahashi Ryosuke	4. 巻 124
2. 論文標題 Zonisamide inhibits monoamine oxidase and enhances motor performance and social activity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 25 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.05.008	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 Saito Naho, Takahata Keisuke, Yamakado Hodaka, Sawamoto Nobukatsu, Saito Satoshi, Takahashi Ryosuke, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Altered awareness of action in Parkinson's disease: evaluations by explicit and implicit measures	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-08482-0	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 Ihse Elisabet, Yamakado Hodaka, van Wijk Xander M., Lawrence Roger, Esko Jeffrey D., Masliah Eliezer	4. 巻 7
2. 論文標題 Cellular internalization of alpha-synuclein aggregates by cell surface heparan sulfate depends on aggregate conformation and cell type	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-08720-5	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 該当する

1. 著者名 Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Okita K, Nakagawa M, Yamakado H, Inoue H, Takahashi R, Takahashi J.	4. 巻 2
2. 論文標題 Idiopathic Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells function as midbrain dopaminergic neurons in rodent brains.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 1,2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24014	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 Kinoshita H, Yamakado H, Kitano T, Kitamura A, Yamashita H, Miyamoto M, Hitomi T, Okada T, Nakamoto Y, Sawamoto N, Takaori-Kondo A, Takahashi R.	4. 巻 263
2. 論文標題 Diagnostic utility of FDG-PET in neurolymphomatosis: report of five cases.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Neurol.	6. 最初と最後の頁 1719, 1726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-016-8190-4	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8件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hodaka Yamakado
2. 発表標題 Prodromal PD mice model
3. 学会等名 Neuro2019 (Symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山門穂高
2. 発表標題 - シヌクレイン凝集抑制治療は、疾患修飾治療になりうるか？
3. 学会等名 - MDSJ 2019 (Controversy) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山門穂高
2. 発表標題 Prodromal PD mice model
3. 学会等名 MDSJ2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山門穂高
2. 発表標題 パーキンソン病の前駆期症状を呈するマウスモデルの開発
3. 学会等名 日本自律神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山門穂高、高橋良輔
2. 発表標題 細胞内環境が synuclein fibrilの二次構造とseed形成能に及ぼす影響について
3. 学会等名 日本神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齊藤 菜穂、生方 志浦、齊藤 聡、山門 穂高、澤本 伸克、高橋 良輔、村井 俊哉、高橋 英彦
2. 発表標題 Creative thinking and personality trait in Parkinson's disease
3. 学会等名 Neuroscience 2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中西 悦郎、上村 紀仁、秋山 央子、木下 政人、山門 穂高、武田 俊一、平林 義雄、高橋 良輔
2. 発表標題 Pathological role of GBA2 in GBA1-deficient neuronopathic Gaucher's disease model of medaka
3. 学会等名 Neuroscience 2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 生野 真嗣、山門 穂高、高橋 良輔
2. 発表標題 Creating mice models for sporadic Parkinson's disease based on its genetic risk factors.
3. 学会等名 Neuroscience 2016
4. 発表年 2016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
--	---------------------------	-----------------------	----