

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02536

研究課題名（和文）シナプス形態・回路動態の異常を示す記憶障害の分子基盤

研究課題名（英文）Molecular basis for memory deficits with abnormalities in synaptic morphology and circuit dynamics

研究代表者

山形 要人（YAMAGATA, Kanato）

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・研究員

研究者番号：20263262

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：記憶時にシナプスの形が変わることは知られているが、シナプスの異常が記憶障害を引き起こす証拠は示されていない。本研究では、記憶障害を起こす疾患として結節性硬化症（TSC）を取り上げ、野生型とTSCモデルマウスの記憶に関わる細胞（記憶痕跡細胞）を比較した。その結果、TSCモデルマウスでは、記憶想起時に活動する痕跡細胞が少なく、シナプスの変化も乏しいことが判明した。そこで、TSCの治療薬をモデルマウスに投与したところ、痕跡細胞の活動やシナプス形態変化が改善し、記憶も回復した。以上の結果から、シナプスの形態異常があると、記憶の回路が正しく作動せず、記憶障害を引き起こすと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の高次機能、特に記憶の形成にシナプスの形態変化を伴うことは、自明の理となっている。しかし、記憶の異常を伴う病気や疾患モデルにおいて、シナプスの形態異常が記憶障害を起こすという直接の証拠は未だ示されていない。本研究では、記憶障害を示す疾患として結節性硬化症を取り上げ、そのモデルマウスを使用して、遺伝学的・薬理的なシナプス形態・回路動態の改善が記憶の回復に寄与するかどうかを検証したい。

研究成果の概要（英文）：It is known that the shape of synapses changes during memory formation, but there is no evidence that synaptic abnormalities cause memory impairments. In this study, we focused on tuberous sclerosis (TSC) as a disease that causes memory impairments and compared memory trace cells involved in memory between wild-type and TSC model mice. As a result, we found that there were fewer active trace cells and less synaptic changes during memory recall in TSC model mice. Therefore, we administered a therapeutic candidate to the model mice, which resulted in an improvement in the activity of trace cells, synaptic morphology, and memory recovery. From these results, we suggest that synaptic morphological abnormalities can cause improper functioning of memory circuits and lead to memory impairments.

研究分野：神経科学

キーワード：結節性硬化症 記憶痕跡細胞

## 1. 研究開始当初の背景

脳の高次機能、特に記憶の形成にシナプスの形態変化を伴うことは、自明の理となっている。しかし、記憶の異常を伴う病気やそのモデルにおいて、シナプスの形態異常が記憶障害を起こすという証拠はまだ示されていない。本研究では、記憶障害を示す疾患モデルを用い、薬理的なシナプス形態・回路動態の改善が記憶の回復に寄与するかどうかを検証する。

本研究では、結節性硬化症(TSC)という知的障害や自閉症を起こす疾患に着目する。TSCは、*Tsc1/Tsc2* 遺伝子の変異によって、Rheb という低分子量 G タンパク質が活性型となり、mTOR (ラパマイシンの標的分子) を活性化するために発症すると考えられている。TSC ニューロンでは、樹状突起スパインが減少し、興奮性シャフトシナプス

が増加していたが、我々は「ラパマイシンがこの形態異常をむしろ悪化させ、Rheb の活性化を抑える薬物 (Rheb 阻害薬: ファルネシル転移酵素阻害薬など) のみがシナプス形態を回復させる」ことを報告してきた (図 1 下、Yasuda et al., Sci Rep. 2014)

そこで、そのメカニズムを調べ、

- (1) 不活性型 Rheb は syntenin という PDZ タンパク質と結合し、その分解を促す (図 1 左)
- (2) TSC において Rheb が活性化されると、syntenin が Rheb から離れる (図 1 右)
- (3) Syntenin は syndecan-2 や ephrin-B3 と結合し、シナプス形態変化を起こす (図 1 右)
- (4) TSC モデルマウスは文脈依存的恐怖記憶 (文脈記憶) の異常を示す
- (5) Rheb 阻害薬を投与すると記憶が回復し、シナプス形態も正常化することを明らかにしている (Sugiura et al., Nat Commun. 2015)

## 2. 研究の目的

以上の知見を踏まえ、シナプス形態と行動との連関をより明確にするため、本研究では記憶に関わる神経回路を中心に解析する。すなわち、記憶に関わる神経細胞 (記憶痕跡細胞) を脳内で同定する方法を確立し、その活動性とシナプス形態を野生型と *Tsc2*<sup>+/-</sup> マウス間で比較する。もし *Tsc2*<sup>+/-</sup> マウスの記憶痕跡細胞に野生型との相違が認められた場合、*Tsc2*<sup>+/-</sup> マウスへ Rheb 阻害薬を投与し、痕跡細胞の活動やスパイン形態が正常化し、記憶も回復するかどうかを検証する。

## 3. 研究の方法

- (1) 遺伝学的手法による *Tsc2*<sup>+/-</sup> マウスのスパイン形態と文脈記憶の回復

まず、TSCマウスの樹状突起スパインを遺伝学的に正常化させると記憶も回復するかどうかを確かめる。*Tsc2*<sup>+/-</sup> マウスを *syntenin*<sup>+/-</sup> や *Rheb*<sup>+/-</sup> マウスと交配し、syntenin や Rheb 量を減らすことにより、*Tsc2*<sup>+/-</sup> マウス海馬の樹状突起スパインや文脈記憶が正常化するかを調べる (山形・守屋)。文脈記憶は、前日フットショックをかけた実験装置にマウスを戻し、恐怖記憶の想起によるすくみ反応で定量化する。

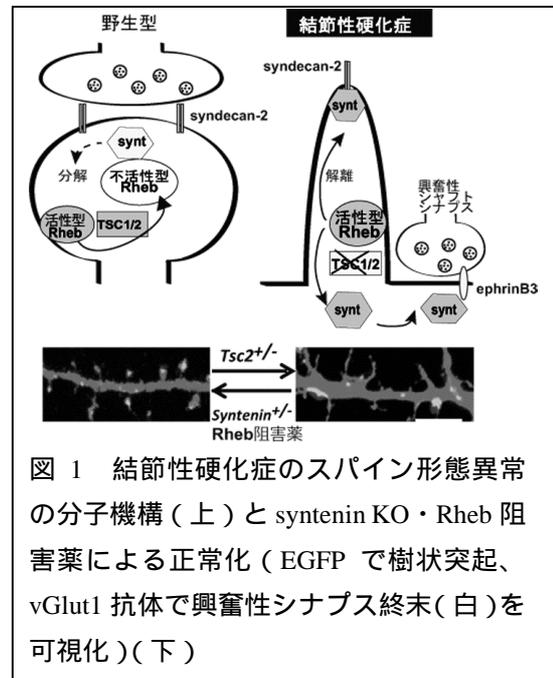
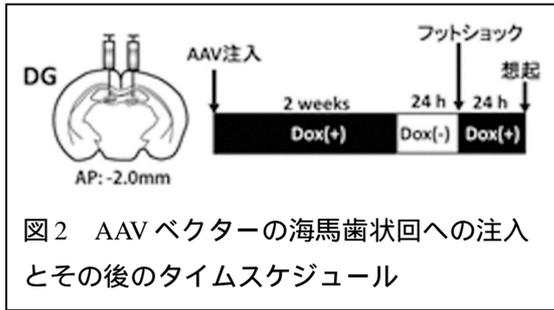


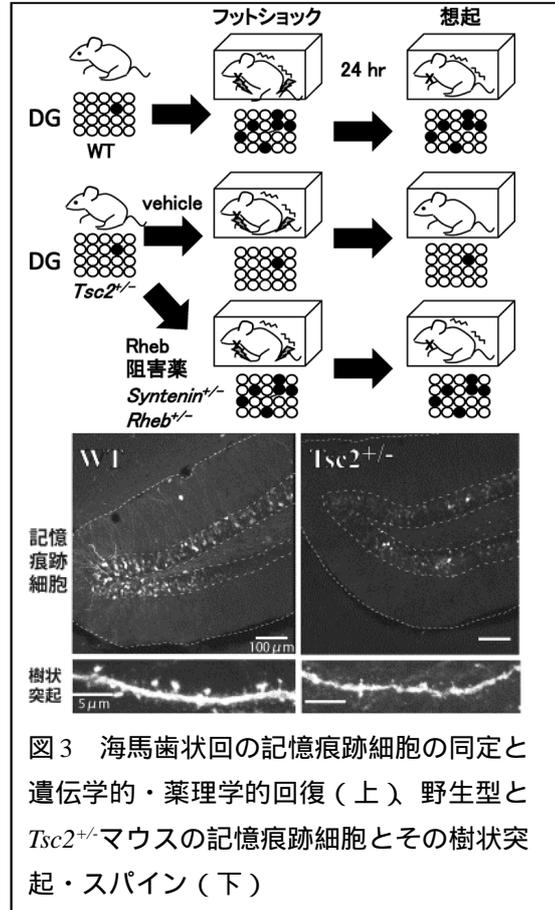
図 1 結節性硬化症のスパイン形態異常の分子機構 (上) と syntenin KO・Rheb 阻害薬による正常化 (EGFP で樹状突起、vGlut1 抗体で興奮性シナプス終末 (白) を可視化) (下)



(2) 記憶に関わる神経細胞の同定とそのスパイン形態

神経活動依存的にEGFPを発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)を作製し、野生型マウスの海馬歯状回に注入する(図2)。その後、ドキシサイクリン(Dox)を含む餌を食べさせ、EGFPの発現を抑制しておく。フットショック前日にDoxを含まない餌に替え、装置内でフットショックをかけた後、Dox含有餌へ戻し、Dox-offの期間に活動したニューロンだけをEGFPで標識する。翌日マウスを装置へ戻し、文脈記憶を想起させ(図2)、2時間後に灌流固定、海馬切片を作成し、c-Fos抗体による免疫染色を行う。

EGFP陽性かつc-Fos陽性ニューロンが記憶の痕跡細胞と考えられるため、EGFP/c-Fos二重陽性細胞の割合、樹状突起スパインの密度や巾、長さを計測する。次に、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスでも同じ実験を行い、二重陽性細胞の割合が少ない、スパイン形態が未熟ならば、痕跡細胞の異常によって記憶障害が起きていると考えられる(図3)。



(3) 薬理的手法による樹状突起スパイン・記憶痕跡細胞・短期記憶の回復

次に、Rheb阻害薬を *Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスへ投与し記憶痕跡細胞に対する影響を検討する。*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスの海馬歯状回にAAVを注入し、フットショックの6時間前にvehicleあるいはRheb阻害薬を経口投与し、翌日記憶を想起させる。記憶の回復を確認し、痕跡細胞の割合、スパイン形態が阻害薬投与によって改善するかどうかを調べる。

(4) 記憶痕跡細胞が記憶に関わることの証明

神経活動依存的に活性化するプロモーターの下流で、チャンネルロドプシン(ChR2)-EGFPを発現するAAVウイルスを作製し、マウスの海馬に注入する。次に、光ファイバーケーブルを同側海馬に刺入し、2週間後にオプトジェネティクス実験を行う。具体的には、上記のマウスを文脈Aの環境下に入れてフットショックし、その時に興奮した海馬ニューロン(記憶痕跡ニューロン)にChR2-EGFPを発現させる。翌日、そのマウスを別の文脈Bの環境下に入れ、ChR2-EGFP発現ニューロンを光刺激し、恐怖記憶が想起されるかどうかを検証する。

4. 研究成果

(1) 結節性硬化症モデルマウスのスパイン形態変化と記憶障害

*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスのスパイン形態異常に関わる分子を以前に同定している。そこで、遺伝学的

にこれらの分子を減少させることにより、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスの記憶障害が改善するかどうかを検討した。すなわち、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスを *syntenin*<sup>+/-</sup> や *Rheb*<sup>+/-</sup>マウスと交配し、*syntenin* や *Rheb* 量を減らすことにより、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスの文脈記憶が回復するかどうかを調べた。*Syntenin* や *Rheb* をヘテロ欠損させることにより、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスのスパイン形態だけでなく、文脈記憶の障害も回復することを確認した。

### (2) 記憶に関わる神経細胞 (記憶痕跡細胞) の同定と *Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスにおける異常

野生型および *Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスの海馬に、AAV を注入し、実験装置 A 内でフットショックを与え、翌日同じ装置 A にマウスを入れた。フットショック時に活動したニューロンを EGFP、想起時に活動したニューロンを *c-Fos* で標識し、両方で活動したニューロンを記憶痕跡細胞と定義した。野生型マウスでは、痕跡細胞 (*c-Fos* 発現 + EGFP 発現ニューロン) の割合がバックグラウンド (*c-Fos* 発現 + EGFP 非発現ニューロン) より有意に高かったが、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスでは両者に有意差が認められなかった。この結果から、TSC マウスでは痕跡細胞率が増加しないため、記憶障害を示すと考えられた。そこで、両マウスに *Rheb* 阻害薬を投与し、同様の実験を行ったところ、TSC マウスの記憶が改善するとともに、痕跡細胞割合も有意に増加した (図 4)。

さらに、野生型マウスの痕跡細胞と非痕跡細胞を比較し、痕跡細胞特異的にスパイン形態変化が生じるかどうかを検討した。野生型マウスの痕跡細胞 (*c-Fos* 発現 + EGFP 発現ニューロン) のスパイン幅は、非痕跡細胞 (*c-Fos* 非発現 + EGFP 発現ニューロン) のそれより大きい。しかし、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスの痕跡細胞と非痕跡細胞のスパイン幅に有意差は見られなかった。そこで、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスに *Rheb* 阻害薬を投与したところ、痕跡細胞のスパイン幅も拡大することがわかった。以上の結果から、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスでは痕跡細胞の割合が野生型に比べて少なく、スパイン幅も非痕跡細胞と変わらないが、*Rheb* 阻害薬投与により、痕跡細胞が増加し、スパイン幅も拡大することにより、記憶が改善すると考えられた。

### (3) 記憶痕跡細胞が記憶に関わることの証明

神経活動依存的に活性化するプロモーターの下流で、チャンネルロドプシン (ChR2)-EGFP を発現する AAV ウイルスを作製し、野生型マウスの海馬に注入した。次に光ファイバーケーブルを同側海馬に刺入し、2 週間後に、マウスを文脈 A でフットショックし、その時に興奮したニュー

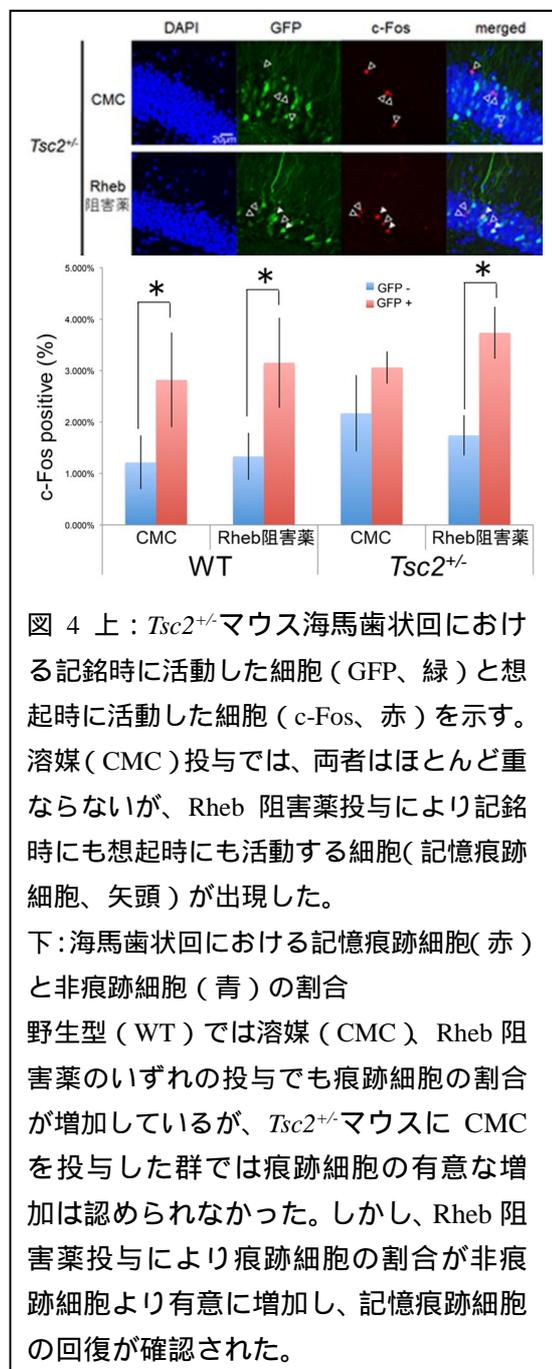


図 4 上: *Tsc2*<sup>+/-</sup>マウス海馬歯状回における記録時に活動した細胞 (GFP、緑) と想起時に活動した細胞 (*c-Fos*、赤) を示す。溶媒 (CMC) 投与では、両者はほとんど重ならないが、*Rheb* 阻害薬投与により記録時にも想起時にも活動する細胞 (記憶痕跡細胞、矢頭) が出現した。

下: 海馬歯状回における記憶痕跡細胞 (赤) と非痕跡細胞 (青) の割合

野生型 (WT) では溶媒 (CMC)、*Rheb* 阻害薬のいずれの投与でも痕跡細胞の割合が増加しているが、*Tsc2*<sup>+/-</sup>マウスに CMC を投与した群では痕跡細胞の有意な増加は認められなかった。しかし、*Rheb* 阻害薬投与により痕跡細胞の割合が非痕跡細胞より有意に増加し、記憶痕跡細胞の回復が確認された。

ロンに ChR2-EGFP を発現させた。翌日、そのマウスを別の文脈 B に入れ、ChR2-EGFP 発現ニューロンを光刺激したところ、マウスのフリーズ行動が有意に増加した。以上の結果から、文脈 A で活動したニューロンは、恐怖記憶に関係しており、そのニューロンを光によって活性化させるだけで、フットショックしない異環境でも恐怖記憶が想起されたと考えられる。

次に、*Tsc2<sup>+/-</sup>* マウスで同様の実験を行い、異環境でフリーズが生じるかどうかを検討した。*Tsc2<sup>+/-</sup>* マウスの記憶痕跡細胞に ChR2 を発現させ、異環境でも光照射によりフリーズが生じるかどうかを試したが、むしろ減少傾向であった。そこで、*Tsc2<sup>+/-</sup>* マウスへ Rheb 阻害薬を経口投与し、同様の実験を行ったところ、光照射により *Tsc2<sup>+/-</sup>* マウスが異環境下でフリーズすることが確認できた。以上の結果から、*Tsc2<sup>+/-</sup>* マウスでは、記憶痕跡細胞とその入出力細胞間の情報伝達に障害があり、Rheb 阻害薬により改善するため、記憶が回復すると考えられた。

以上の通り、記憶障害のモデルマウスを用いて、その治療薬がシナプス 神経回路 行動の各レベルで有効であったことを示した初めての例である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shimada T, Yamagata K	4. 巻 15
2. 論文標題 Spine morphogenesis and synapse formation in tubular sclerosis complex models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Mol Neurosci	6. 最初と最後の頁 1019343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2022.1019343	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 Hisatsune C, Shimada T, Miyamoto A, Lee A, Yamagata K	4. 巻 41
2. 論文標題 Tuberous Sclerosis Complex (TSC) Inactivation Increases Neuronal Network Activity by Enhancing Ca <sup>2+</sup> Influx via L-Type Ca <sup>2+</sup> Channels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 8134 ~ 8149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1930-20.2021	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 Sugiura H, Shimada T, Moriya-Ito K, Goto JI, Fujiwara H, Ishii R, Shitara H, Taya C, Fujii S, Kobayashi T, Hino O, Worley PF, Yamagata K	4. 巻 42
2. 論文標題 A Farnesyltransferase Inhibitor Restores Cognitive Deficits in Tsc2 +/- Mice through Inhibition of Rheb1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 2598 ~ 2612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0449-21.2022	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 島田忠之、山形要人	4. 巻 39
2. 論文標題 てんかんの難治化因子neuritin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1588 ~ 1590
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 無
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 Hidekazu, Sawano Toshinori, Konishi Naoko, Harada Risako, Takeuchi Chiaki, Shin Yuki, Sugiura Hiroko, Nakatani Jin, Fujimoto Takahiro, Yamagata Kanato	4. 巻 721
2. 論文標題 Serotonin induces Arcadlin in hippocampal neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.134783	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 Shimada Tadayuki, Yasuda Shin, Sugiura Hiroko, Yamagata Kanato	4. 巻 20
2. 論文標題 Syntenin: PDZ Protein Regulating Signaling Pathways and Cellular Functions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20174171	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 Yamagata K, Shimada T, Suigura H	4. 巻 30
2. 論文標題 Screening of new therapeutic compounds for tuberous sclerosis complex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann. Rep. Jon. Epi. Res. Found.	6. 最初と最後の頁 57 ~ 64
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 無
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 Shimada T, Yamagata K	4. 巻 136
2. 論文標題 Pentylentetrazole-Induced Kindling Mouse Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vis Exp	6. 最初と最後の頁 e56573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/56573	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 2. Azuchi Y, Namekata K, Shimada T, Guo X, Kimura A, Harada C, Saito C, Yamagata K, Harada T	4. 巻 2018
2. 論文標題 Role of neuritin in retinal ganglion cell death in adult mice following optic nerve injury. Scientific Reports	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28425-7	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 山形要人、島田忠之、杉浦弘子	4. 巻 50
2. 論文標題 自閉症におけるシナプス異常の新知見	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 17~20
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 無
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11件(うち招待講演 2件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Tadayuki Shimada, Hiroko Sugiura, and Kanato Yamagata
2. 発表標題 Reactive astrocyte-mediated memory disorder in tubular sclerosis complex model mouse
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamagata K
2. 発表標題 TMiMS Synaptic Plasticity Project
3. 学会等名 21st TMiMS International Symposium "Overcoming neuropsychopharmacology crisis" (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimada T, Sugiura H, Yamagata K
2. 発表標題 Inhibition of Rheb improved abnormal social behavior in astrocyte-specific Tsc1 knockout mice
3. 学会等名 62nd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Moriya-Ito K, Shimada T, Sugiura H, Yamagata K
2. 発表標題 Insufficient establishment of memory engram cells may cause contextual memory impairment in a mouse model of tuberous sclerosis complex
3. 学会等名 62nd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimada T, Sugiura H, Yamagata K
2. 発表標題 Inhibition of Rheb improved avnormal social behavior in astrocyte-specific Tsc1 knockout mice
3. 学会等名 20th TMIMS International Symposium "Principles of Neocortical Development and Evolution" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久恒智博、島田忠之、山形要人
2. 発表標題 TSC2欠損型ヒトiPS細胞由来の神経細胞にみられる神経ネットワーク異常
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamagata K, Sugiura H, Shimada T, Goto JI, Fujiwara H, Yasuda S, Kobayashi T, Hino O, Fujii S and Worley PF
2. 発表標題 Rheb inhibitors restore cognitive deficits in a mouse model of tuberous sclerosis complex
3. 学会等名 International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimada T, Sugiura H, Yamagata K
2. 発表標題 Memory impairment in astrocyte-specific Tsc1 knockout mice was recovered by Rheb inhibition
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 守屋敬子、島田忠之、杉浦弘子、山形要人
2. 発表標題 結節性硬化症モデルマウスにおける記憶障害と歯状回顆粒細胞の活動異常
3. 学会等名 第27回海馬と高次脳機能学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimada T, Sugiura H, Yamagata K
2. 発表標題 Mechanism of memory impairment in astrocyte specific Tsc1 knockout mouse
3. 学会等名 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takemiya T, Kawakami M, Yamagata K, Yasuda S, Izumi K
2. 発表標題 A new model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) related with Arcadlin
3. 学会等名 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shimada T, Sugiura H, Yamagata K	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 9
3. 書名 Encyclopedia of Signaling Molecules	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 知的障害又は自閉症治療薬	発明者 山形要人 島田忠之 杉浦弘子 安田新	権利者 公益財団法人東京 京都医学総合研 究所
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/041393	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

公益財団法人東京都医学総合研究所 こどもの脳プロジェクト <a href="https://www.igakuken.or.jp/project/detail/development.html">https://www.igakuken.or.jp/project/detail/development.html</a>
---

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	田中 秀和  (TANAKA Hidekazu)  (70273638)	立命館大学・生命科学部・教授    (34315)	
研究分担者	平井 志伸  (HIRAI Shinobu)  (00625189)	公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主任研究員    (82609)	

	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
連携研究者	守屋 敬子  (MORIYA-ITO Keiko)  (70392371)	公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・研究員    (82609)	

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		
米国	Johns Hopkins University	University of Texas-Austin	