

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06619

研究課題名(和文)フラグメント分子軌道法による分子間相互作用データベース構築と創薬研究への普及

研究課題名(英文)Collection of inter- and intramolecular interactions data and applications of database to drug discovery based on fragment molecular orbital method

研究代表者

高谷 大輔 (Takaya, Daisuke)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：50571395

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)：量子化学計算の一つであるフラグメント分子軌道法による精密な相互作用エネルギーは創薬研究で注目されており計算データ蓄積及び応用研究を行った。IFIE/PIEDAを記述子に含んだ阻害剤予測モデル構築では活性既知阻害剤が含まれるターゲットタンパク質をデータセットにし、複数の予測手法及びモデル構築を実施し予測性能に与える影響を検討した。FMODBのデータをプログラミング言語等から利用するためのWebAPIを開発し、研究者が自由に相互作用エネルギー等にアクセスできるプログラムを開発した。またFMODB構築や相互作用解析等に関する論文の投稿をおこないオープンアクセスとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FMODBの大規模なデータを使った相互作用解析により、古典力学ベースの分子力場と比較した相互作用エネルギー分布の差を統計的観点から示し、IFIE/PIEDAの予測モデルの記述子としての可能性を客観的に示すことができた。IFIE/PIEDAを記述子に含んだ阻害剤予測モデル構築では、予測手法、記述子選択、性能評価により良い予測精度が得られることがわかった。今後も創薬研究で応用事例が増えていくと期待される。医薬品設計研究分野におけるタンパク質-リガンド間相互作用評価研究においてフラグメント分子軌道法による精密な相互作用エネルギー計算の有効性を複数の観点から示すことができたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Fragment Molecular Orbital (FMO) method is one of quantum chemical calculation methods for large scale molecules such as protein structures. In drug discovery research, IFIE/PIEDA calculated by the FMO method is drawing attention as new interaction descriptor. Through the research period, the FMO calculation results were added to FMODB. To demonstrate effectivity of IFIE/PIEDA, machine learning models were constructed for the drug targets including dataset of target proteins containing known inhibitors obtained from public data source such as ChEMBL. The effects of the prediction methods and procedure of construction of the models to the prediction performance were investigated. Moreover, A WebAPI interface was developed for easily accessing data of FMODB such as the interaction energies from programming languages. A research paper about construction of FMODB and the interaction analysis of the registered data has been published.

研究分野：SBDDを主とした理論創薬分野

キーワード：フラグメント分子軌道法 データベース 量子化学計算 タンパク質-リガンド相互作用 機械学習 活性予測

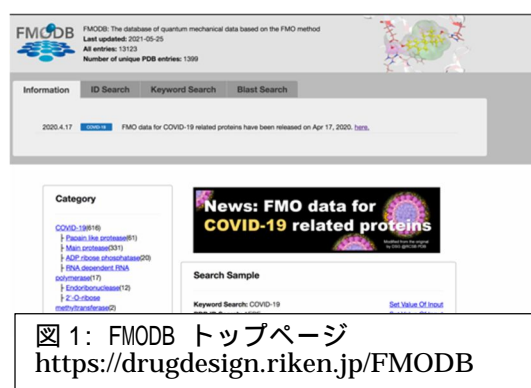
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新規医薬品開発の初期段階では、疾患の原因となるタンパク質や核酸などの生体高分子に対して強く結合する低分子化合物を探索する段階がある。一般的には強く結合する化合物がこの目的には好ましく、阻害のターゲットの生体分子と薬剤の候補となる化合物等(リガンドとも呼ばれる)との相互作用の強さは様々な評価関数を用い、一般的なパソコンからワークステーション、さらにはスーパーコンピュータ上で計算できる。このように有望な低分子を計算機上で予測することを「バーチャルスクリーニング」、「インシリコスクリーニング」などと呼ぶ。[1]

この理論創薬分野においてタンパク質-リガンド間相互作用評価は幅広い分野で使用されているが予測精度等の改善点が存在している。例えば Structure Based Drug Design (SBDD) において未知のタンパク質-リガンド間相互作用予測に用いるドッキング法では、相互作用評価関数として古典力学由来の分子力場をベースとし、ドッキングスコアとして算出される。その評価項目には静電相互作用項やファンデルワールス力項等の原子間相互作用項が含まれ、複合体の実験構造再現率やスコア上位に活性化化合物が検出されるように最適化されている。しかしながら実際の創薬ターゲットでは本スコアによる順位付けに加え、それ以外の相互作用評価方法を検討することが多い。ドッキングスコアと阻害活性値などの実験値の相関が必ずしも高くない原因の一つとして、分子力場等では評価が難しい相互作用の存在がある。研究代表者らはこの問題を



を認識し、さらなるタンパク質リガンド間相互作用評価の性能を改善するため、量子化学視点の相互作用エネルギーを取り込むことが重要と考えている。例えば、分散力($-C_6/R^6$, CH/π , カチオン/相互作用等)や電荷移動相互作用等が含まれる。一般的に、これは阻害剤がタンパク質に結合する時の重要な相互作用となることが経験的に知られている。そのような状況の中、研究代表者等のグループは量子化学計算手法の一つであるフラグメント分子軌道(FMO)法[2]を用いて計算される Inter-Fragment Interaction Energy (IFIE) および Pair Interaction Energy Decomposition Analysis (PIEDA)を Protein Data Bank(PDB)に

登録されている構造について計算し、データを FMO DB [3]と名付けてデータベース(DB)化し、2021年6月時点で運用中である。IFIE および PIEDA は相互作用エネルギーを評価する手法の一つであり、電子のふるまいを相互作用の種類(静電力、分散力等)ごとに定義されたフラグメント単位で定量的に相互作用を説明できる。また DB 構築の意義として多くのデータが集められたことで初めて得られる統計的視点による価値にあると考えている。FMO 法の特徴として相互作用エネルギーをタンパク質等の受容体構造中の残基毎に分解可能であり、この利点をを用い相互作用予測性能を改善が期待できる。

このようにして得られる量子化学的相互作用のデータの適用例の一つとしてインシリコスクリーニング結果の絞り込みが挙げられる。例えば、化合物ライブラリ中の多数の化合物をドッキングスコアで順位付けした後に、ドッキングスコア上位の化合物すべての阻害活性を測定することは少ない。例えば論文等で報告されているターゲット分子との結合に重要な相互作用の有無のチェックや研究者による目視、分子動力学計算による評価等、ドッキングスコアとは別の視点の相互作用評価が行われ、最終的に複数の観点からターゲットタンパク質に結合しやすいと判断された化合物が選択する。これは一つの手法では正しい結合状態を予測できていたとしても、その構造を必ずしもスコア上位に位置づけることができていないことによる。そこで量子化学計算データを加味した活性予測が必要であると考え、IFIE/PIEDA を用いて多面的な観点から相互作用評価の予測性能改善可能か検討する必要があった。

2. 研究の目的

前述の通り理論創薬にターゲット分子と低分子の相互作用関数は未だに十分な精度に到達していない。本課題の解決のために様々なアプローチが提案されているが、本研究では新たな視点の相互作用データ取り込むため、FMO 法により得られた量子化学計算に基づく精密なタンパク質-リガンド分子間相互作用データを用いて相互作用予測性能改善を目指す。まず本目的達成のために FMO 法による複合体構造の計算データを大量に蓄積しデータベースを構築しデータの蓄積を行う。さらに量子化学的視点の相互作用データ(軌道相互作用、電荷移動相互作用等)を活用し、創薬研究で有用となる方法論等の検討を行い IFIE/PIEDA の創薬研究への普及を目指す。本研究期間中では、特に代表的な複合体構造から FMO 計算を実施し低分子とタンパク質の相互作用情報を蓄積し、大量のデータ解析により FMO 計算により得られた相互作用の傾向を調査し、その分布の特徴を明らかにする。また FMO 計算データ等を用いた相互作用予測精度改善を目的とした。また FMO DB は Web ユーザーインターフェイスを介したグラフィカルな機能を提供している。一方で本研究のような機械学習法を用いる場合は自動的に大量にデータを入手したいケースがある。そこで FMO DB の利用促進のためグラフィカルなインターフェイスが不要な研究者やプログラミング言語等からの利用を想定した WebAPI ベースのインターフェイスを開発した。DB 利用方法について具体的な応用事例を示すことで DB 利用の普及につなげてゆく。

3. 研究の方法

(1) FMODB のデータ蓄積、及び統計的な相互作用解析

創薬ターゲットとして、核内受容体、キナーゼ、プロテアーゼ、GPCR、また、構造生物学的な観点から化合物を含まないタンパク質のみの構造（アポ構造）をメインにデータ収集を行った。また、近年、パンデミックを引き起こしているコロナウイルス関連タンパク質[4]（主に創薬ターゲットである Main protease, Papain-like protease, Spike protein）についても Auto-FMO プロトコル[5]を用いて FMO 計算を実行し、FMODB へ登録を行った。糖タンパク質等、一部タンパク質と化合物が共有結合するようなデータについては、手動でモデリングと FMO 計算を実行した。

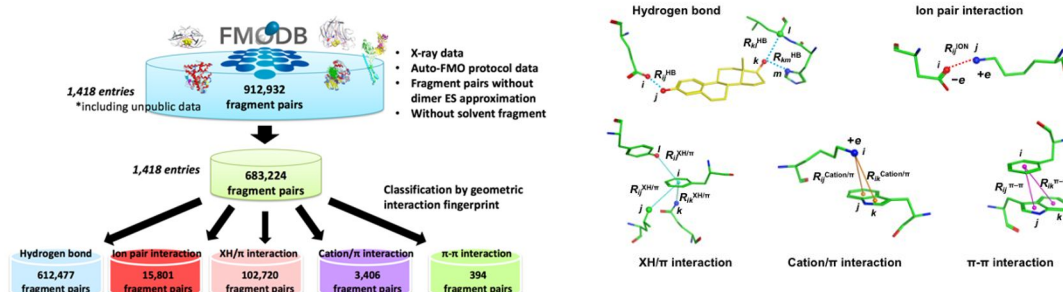


図2 FMODB のフラグメントペアの構造ベースの相互作用フィンガープリントを利用した各種相互作用へ分類と構造ベースの相互作用フィンガープリント解析

これまで FMODB に登録してきた FMO 計算結果を用いて、水素結合、XH/ π 相互作用における、IFIE の強度の距離依存性について統計解析を行った。[3]解析に使用したデータは X 線結晶構造に対して Auto-FMO プロトコルを用いて前処理した構造を用いた未公開データを含む 1,418 エントリーを用いた。また、dimer ES 近似適用外の純粋な QM 計算結果のフラグメントペアだけを解析に使用した。（図 2 左）また、相互作用エネルギーの強度を相互作用の種類ごと（水素結合、イオンペア、XH/ π 、Cation/ π 、 π - π ）に分類するため、構造ベースの相互作用フィンガープリントを抽出し、各フラグメントに相互作用フィンガープリントを構成する原子をアサインすることで相互作用の種類を分類した（図 2 右）。

(2) WebAPI の開発

FMODB のデータにプログラミング言語からの利用を想定した WebAPI によるインターフェイスを開発するにあたり、複数のプログラミング言語で予備検討を行った後、最終的に新機能の追加及びテストに関するソースコードの記述がシンプルになる Go 言語を採用し、新規にプログラムを開発した。FMODB データにアクセスするために、利用者は各プログラミング言語で実装されている HTTP プロトコルをサポートしたライブラリを用いるか、Linux などの curl コマンドを使用する必要がある。指定された書式に従った URL の文字列を研究者自身が作成することを想定した。HTTP アクセスを受け取ったプログラムは URL を解析し、相互作用データ等については JSON 形式を返す形で動作し、ファイルのリクエストに対してはファイルをダウンロードする機能とした。HTTP アクセス用及び WebAPI のルータ機能に gorilla/mux ライブラリ、FMODB のデータベース接続用に database/sql、ドライバとして go-sql-driver/mysql ライブラリを使用した。これらはオープンソースライセンスで提供され、Github から入手した。

(3) IFIE/PIEDA を記述子に使用した機械学習手法構築の検討

FMODB に登録されている低分子阻害剤との複合体のデータセットである Aurora,CHK1 等のデータセットを対象とし、阻害活性値は ChEMBL[6]から入手した。この時、モデル構築等の過程で IFIE/PIEDA 値に明らかな異常値が認められた場合はデータの除外や再計算を行った。また複合体結晶構造が知られていない阻害剤の場合には必要に応じてドッキングソフトを用いて予測構造について FMO 計算を実施した。記述子選択及び予測モデルの構築には Pipeline Pilot 及び R コンポーネントを使用した。検討した機械学習手法としてはサポートベクターマシン、ランダムフォレスト、XGBoost 等が含まれる。構築した機械学習モデルの性能評価については、判別モデルについては予測性能を ROC 等、回帰モデルについては活性値の予測性能を R2 等で評価し、良い性能を示すモデルの構築条件を検討した。

4. 研究成果

(1) FMODB のデータ蓄積、及び統計的な相互作用解析

創薬ターゲットとして、核内受容体、キナーゼ、プロテアーゼ、GPCR、コロナウイルス関連タンパク質について数百件、アポ構造については 917 件のデータを FMODB に追加登録し、その他の FMODB コンソーシアムメンバーのデータも合わせて、2021 年 6 月 2 日の時点で、13,123 エントリー（ユニークな PDB 数：1,399）が FMODB で公開済みである。さらに、アポ構造については、

約 2 千件の FMO 計算を実行済みで、データの精度検証後に FMO DB に登録、公開予定である。

FMO DB に登録した Auto-FMO プロトコルを用いた PDB の元構造を構造最適化したデータセット (1,418 エントリー) を用いて、水素結合相互作用、もしくは XH/π 相互作用が 1 つだけ検出されたフラグメントペアに対して、FMO、及び MM ベースの IFIE の距離依存性を図 3 に示した。FMO ベースの IFIE では、水素結合の場合 (図 3a) 二つのエネルギーピーク (-13.7kcal/mol, -2.6kcal/mol) が確認された。一方で、XH/π 相互作用 (図 3c) では 1 つのエネルギーピーク (-1.9kcal/mol) が確認された。これらの値は、典型的な水素結合、及び XH/π 相互作用の値とみなすことが出来る。[3]また、FMO ベースの IFIE の分布 (図 3a, c) と比較して MM ベースの IFIE は、強度や分散が小さいことが分かる (図 3b, d) これは、MM では固定原子電荷に基づいて計算されていることが要因の一つであると考えられる。加えて、FMO ベースの IFIE では、周辺構造も考慮した原子電荷、原子間の距離や角度 (方向性) を反映するように IFIE の分布が非常に敏感であることも明らかになった。この結果は、構造の精度があらわに FMO の相互作用に影響を与えることを示し、ドッキングなどのモデリングを含む構造については、構造最適化等の前処理を適切に実行する必要があると言える。これらの FMO の相互作用エネルギーの指標は、各種相互作用の有無を判定する IFIE/PIEDA の閾値や参考値として今後の利用が期待される。

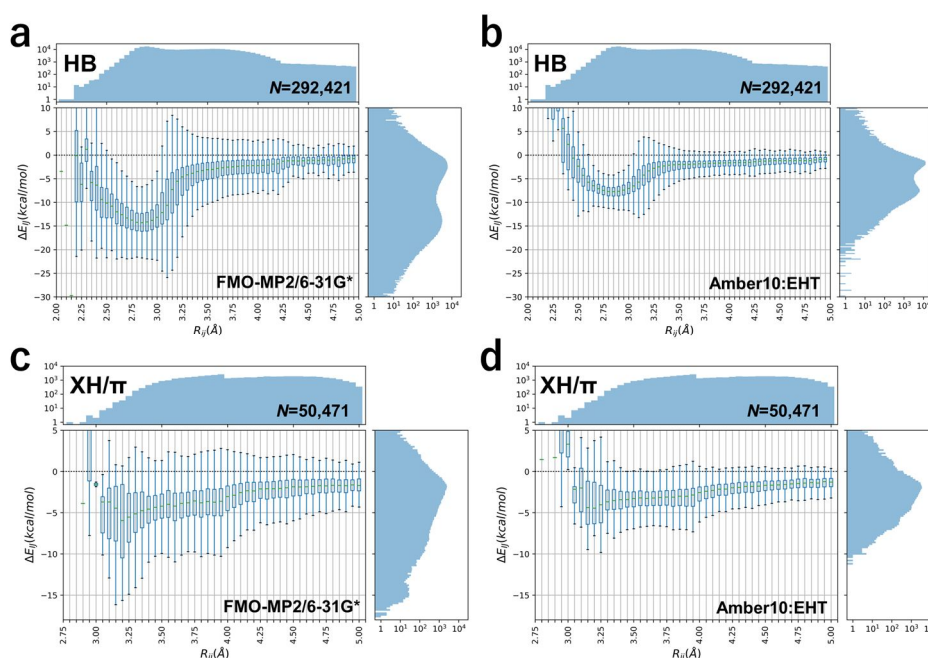


図 3 FMO、及び MM ベースの IFIE (a), (b)水素結合相互作用に関するフラグメントペアの IFIE の距離依存性, (c), (d) XH/π 相互作用に関するフラグメントペアの IFIE の距離依存性

(2) WebAPI 開発

基本的な機能の試験実装中に学会発表等での同分野研究者との意見交換で実際の使用ケースを調査したところ、Web 上で表示される IFIE/PIEDA の値を入手する過程での障壁があるようにみられた。これは WebAPI に指定した FMO DB ID の IFIE/PIEDA 値を自身の研究に取り込むことで解決できると考えた。そこで指定した URL のパス部分に FMO DB ID を入力とする事で IFIE/PIEDA 値を JSON 形式で入手できる機能を実装した。また一方で VISCANA 解析では FMO 計算を実装しているソフトウェアの一つである AINIT-MP の出力ファイルである CPF ファイルを複数用いる。一つ一つを Web からダウンロードが可能であるが、人力では限度があることから CPF ファイルのダウンロード機能及びファイル内容の入手機能を API に実装した。

例えば FMO DB ID: 5P4NP のデータを手にするには下記のようなクエリー文字列を作成し、HTTP アクセスを行うライブラリ、例えば Python では urllib へ与える引数として研究者は下記のような文字列を準備する必要がある。

1. <https://servername/api/fmodb/pieda/5P4NP/237>
2. <https://servername/api/fmodb/download/cpf/5P4NP>

上記は FMO DB ID が 5P4NP に対してデータを手にする時の実施例の一部である。FMO DB ID は DB 中の計算データを示すユニークな識別子であり、他の FMO DB ID でも同様のカテゴリのデータを返すように動作する。1. では 5P4NP のフラグメント番号 237 (リガンドのフラグメント番号) の PIEDA を入手、2. は CPF ファイルをダウンロードすることができる。ここで例えば FMO DB ID の文

字列の配列をプログラミング言語で準備することができれば、ダウンロード操作のほとんどループ文で処理することができ大幅な効率化が見込まれる。このように、研究者はプログラミング言語経由する事で、あらかじめ FMO DBID を複数入手しておけば Web インターフェイスを介する事なくデータを使用でき、今後の利用促進が進むものと期待される。テストサーバーでの正常動作を確認済みであり、安定したサービス提供のため、上記の *servername* 等サーバー情報、API のバージョン等を指定する *api* 部分の仕様を決定した後に、今後の FMO DB のアップデートを目処に正式公開する予定である。

(3)機械学習モデルの構築

IC50 等の阻害活性値の知られる複数のデータセットについて IFIE/PIEDA を記述子に含めた判別、回帰等の活性予測モデルの性能機械学習を構築した。設定した予測ターゲットのうち、CHK1 データセットについては ChEMBL から入手した阻害活性値の知られた 156 化合物について予測モデルを構築した。実験的に相互作用が決定されていない化合物が少なかったことから、Glide を用いたドッキング計算により得られた予測相互作用を用いて FMO 計算を行った。また NSGA-II による記述子選択法 (Aurora に対する予測モデル構築でも使用) を用い、ランダムフォレスト法による回帰モデルを作成、5-fold Cross validation により R2 値を計算した。また、乱数値はランダムフォレストのシード及びデータセット分割で使用される事から、その影響を考慮するため異なる乱数値を与え 50 回計算を行い R2 値の平均値を算出し、R2 値は 0.513、標準偏差 0.143 となり良いモデルが構築できた。

本研究では阻害活性値が多く知られたターゲットタンパク質に対して、それぞれ独自のアプローチで IFIE/PIEDA をベースに記述子選択を実施することで予測性能が向上することを示すことができた。今後の検討課題としては、判別及び回帰モデルでは予測性能に与える記述子、すなわち残基が異なる傾向が見受けられた。選ばれた IFIE/PIEDA はターゲット分子の相互作用残基とリガンドの相互作用エネルギーであり、生物学的に重要な残基である可能性もあるが、その解釈には注意が必要であると考えられる。

5.まとめと本研究期間後の展開について

本研究期間では、FMO 計算結果を登録するデータベースである FMO DB へのデータ登録及び機能改善を行った。また FMO DB 登録データの相互作用データの統計解析では IFIE/PIEDA の分布から分子力場との違いを示し、分子力場では見えなかった相互作用が統計的に確認できた。実際に PIEDA の有効性を示すため、機械学習への応用をおこなった。設定したターゲットタンパク質に応じて適切に記述子選択をすることで予測性能改善に寄与できることがわかった。今後、理論創薬研究において、ドッキングスコア改良など、インシリコスクリーニング性能の改善になど、実際の創薬ターゲットに対する応用事例を増やしていきたい。

<引用文献>

1. Structure-Based Virtual Screening for Drug Discovery: Principles, Applications and Recent Advances Lionta, E., Spyrou, G., Vassiliadis, D.K., *et al. Curr Top Med Chem.* **14**(16), 1923-1938, 2014
2. Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules Kitaura, K., Ikeo, E., Asada, T., *et al. Chem. Phys. Lett.* **313**, 701-706, 1999
3. FMO DB: The World's First Database of Quantum Mechanical Calculations for Biomacromolecules Based on the Fragment Molecular Orbital Method Takaya, D., Watanabe, C., Nagase, S. *et al. J. Chem. Inf. Model.* **61**(2), 777-794, 2021
4. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 Hu, B., Guo, H., Zhou, P., *et al. Nat Rev Microbiol* **19**, 141-154, 2021
5. Development of an automated fragment molecular orbital (FMO) calculation protocol toward construction of quantum mechanical calculation database for large biomolecules Watanabe, C., Watanabe, H., Okiyama, Y. *et al. CHEM-BIO INFORMATICS JOURNAL* **19**, 5-18 2019
6. The ChEMBL database in 2017 Gaulton, A., Hersey, A., Nowotka, M., *et al. Nucleic Acids Res.* **45**, D945-D954, 2017

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Watanabe Chiduru, Watanabe Hirofumi, Okiyama Yoshio, Takaya Daisuke, Fukuzawa Kaori, Tanaka Shigenori, Honma Teruki	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of an automated fragment molecular orbital (FMO) calculation protocol toward construction of quantum mechanical calculation database for large biomolecules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem-Bio Informatics Journal	6. 最初と最後の頁 5~18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1273/cbij.19.5	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 Takaya Daisuke, Watanabe Chiduru, Nagase Shunpei, Kamisaka Kikuko, Okiyama Yoshio, Moriwaki Hiroto, Yuki Hitomi, Sato Tomohiro, Kurita Noriyuki, Yagi Yoichiro, Takagi Tatsuya, Kawashita Norihito, Takaba Kenichiro, Ozawa Tomonaga, Takimoto-Kamimura Midori, Tanaka Shigenori, Fukuzawa Kaori, Honma Teruki	4. 巻 61
2. 論文標題 FMODB: The World's First Database of Quantum Mechanical Calculations for Biomacromolecules Based on the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 777~794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.0c01062	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9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高谷大輔、渡邊千鶴、神坂紀久子、本間光貴
2. 発表標題 FMODBの開発と相互作用データの適用に関する研究
3. 学会等名 第47回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高谷大輔
2. 発表標題 FMODBの開発～生体高分子の精密な相互作用エネルギーデータの蓄積と解析
3. 学会等名 第411回CBI学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田俊幸, 渡邊千鶴, 森脇寛智, 神坂紀久子, 原田祐希, 佐藤朋広, 高谷大輔, 本間光貴
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法と機械学習を用いた Aurora キナーゼ阻害剤活性予測モデル構築
3. 学会等名 第47回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高谷大輔
2. 発表標題 FMOデータベースの概要と登録方法
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊千鶴
2. 発表標題 FMOデータベースにおける相互作用の統計解析と創薬分子設計への応用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Takaya, Chiduru Watanabe, Shunpei Nagase, Kikuko Kamisaka, Teruki Honma
2. 発表標題 Development of FMO database and its recent updates, 2018
3. 学会等名 CBI学会2018年大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chiduru Watanabe, Daisuke Takaya, Shunpei Nagase, Kikuko Kamisaka, Kaori Fukuzawa, Teruki Honma
2. 発表標題 Statistical analysis of inter- and intramolecular interactions for drug design based on FMO database
3. 学会等名 CBI学会2018年大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神坂 紀久子, 渡邊 千鶴, 高谷 大輔, 原田 俊幸, 佐藤 朋広, 幸 瞳, 本間 光貴
2. 発表標題 FMO法に基づく相互作用記述子を用いた p38 MAPキナーゼの阻害活性予測
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊千鶴、神坂紀久子、大山達也、高谷大輔、加藤幸一郎、川嶋裕介、半田佑磨、山本亜美、渡邊一樹、福澤薫、本間光貴
2. 発表標題 新型コロナウイルスによるパンデミックに対する FMODB の取り組み
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
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
研究分担者	渡邊 千鶴 (Watanabe Chiduru) (60549187)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員 (82401)	

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
---------	---------