

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10901

研究課題名(和文) 運動とペプチド点鼻投与による抗肥満作用の全容解明—分子ネットワーク解析から—

研究課題名(英文) Elucidation of the anti-obesity effect of exercise and nasal administration of peptides -from molecular network analysis-

研究代表者

竹ノ谷 文子 (Takenoya, Fumiko)

星薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：30234412

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)：我々は抗肥満作用あるガラニン様ペプチド(GALP)の点鼻投与と運動を併用し、効果的な肥満解消を狙い、新規の運動療法を試みた。また GALP点鼻投与 と運動の両者と併用で抗肥満効果を試みるには、より詳細な遺伝子レベルでの解析が必要である。そこで我々は、生活習慣病肥満モデル(DIO) マウスにおける GALP 点鼻投与での抗肥満効果を確認した。さらに我々は、DIO マウスにGALP点鼻投与を行い、肝臓におけるメタボローム解析を行った。その結果、DIOマウスへのGALP点鼻投与による抗肥満効果の一因として、脂肪酸酸化と脂肪酸合成阻害が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満に伴う、糖尿病、高血圧、脂質異常など、生活習慣病患者の増加は、世界的な社会問題である。しかしながら、肥満のメカニズムは多様であり、重度の肥満症の患者は、従来の食事療法や運動療法では十分な効果が見られず、リバウンドや継続困難で、断念する者も少なくない。このような背景から、効率的、かつ効果的な肥満治療や運動療法の開発は急務である。点鼻投与と運動の併用による抗肥満作用に関与するタンパクを同定することにより効率的で効果が得られる運動処方デザインの作成が行える。

研究成果の概要(英文)：We tried effective obesity elimination in combination with nasal instillation and exercise of GALP, which has an anti-feedant effect. We are also trying new exercise therapies. More detailed genetic analysis is needed to obtain anti-obesity effects in combination with both GALP and exercise. We confirmed the anti-obesity effect of GALP nasal instillation in DIO mice. Furthermore, we performed metabolome analysis by nasal administration of GALP in DIO mice. It was suggested that fatty acid -oxidation and inhibition of fatty acid synthesis were one of the factors of anti-obesity effect by nasal administration of GALP in DIO mice.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：抗肥満ペプチド 運動療法 マウス 点鼻投与 メタボローム解析 脂質代謝

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ガラニン様ペプチド(略: GALP)は1999年に大瀧らにより内因性リガンドとして発見された60のアミノ酸からなる生理活性ペプチドである(文献1)。これまでのGALP投与による生理実験から、短期の摂食促進作用と長期の摂食抑制作用が報告されてきた。また形態学的研究からGALPはレプチンと共発現することから、エネルギー代謝亢進作用と摂食抑制効果があることが明らかとなっている(文献2)。また我々はGALPニューロンは視床下部の様々な摂食調節ペプチドとニューロンネットワークを構築することを報告した(文献3)。さらに近年我々は、肥満モデルマウスを用い、GALP脳室内による抗肥満作用を中枢および抹消レベルから明らかにしてきた(文献4, 5)。また我々はGALPを利用した肥満克服のために簡易的で非侵襲的なGALP点鼻投与法を確立し、肥満モデルマウスで有効な抗肥満作用の成績を得た。

今後、GALP点鼻投与による抗肥満作用機序を分子レベルでより詳細に明らかにすることにより、GALPの臨床応用が期待される。

### 2. 研究の目的

これまでの先行研究においてマウスのGALP脳室内投与による抗肥満作用の詳細は明らかにされた。しかしヒトでの臨床応用を考えた場合、脳室内投与では実用化は難しく、点鼻投与が有効であると考えられる。さらに肥満解消の為に運動が効果的であることは言うまでもない。そこで本研究ではGALP点鼻投与による抗肥満作用の検証を行い、さらにGALP点鼻投与と運動の併用による抗肥満作用の詳細を遺伝子レベルから明らかにする。さらに食餌誘発性肥満(DIO)マウスを用い、GALP点鼻投与による抗肥満作用に関するタンパクを同定することを目的とし、肝臓および骨格筋組織のエネルギー代謝亢進作用の詳細をメタボローム解析から明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 1) 肥満モデルマウスによるGALP点鼻投与による抗肥満作用の検証

今回我々は、肥満モデルマウスを使用した実験を行うにあたり、C57BL/6(雄)マウスに対し、高脂肪食餌を14週間自由給餌させ、DIOマウスの作成を行った。本実験のGALP点鼻投与に用いるDIOマウスは、体重が40g以上に達したマウスのみを使用することにした。

作製したDIOマウス(20匹)をGALP点鼻投与群および対照群の2群に分け、2週間の順化をさせた。その後、生理食塩水を用いてマウスに点鼻投与を行い、再度順化させた。

その後、両群のマウスに対し、それぞれ生理食塩水とGALP(2nmol)の11日連続して点鼻投与を行い、体重および組織変化を観察した。体重は毎回の点鼻投与時の後に測定した。

#### 2) GALP点鼻投与と運動の併用による抗肥満作用の検証

野生型または肥満モデルマウスを用い、それぞれの投与群(GALPまたは生理食塩水)に分けられた。次に各群のマウスを回転カゴのゲージに入れ、各群1日1回2nmolの点鼻投与を行い、7日間の連続投与を行った。各群のマウスに対し、形態組織評価等を行った。

さらに各群とも7日の連続投与終了後、肝臓およびその他の組織を摘出し、それぞれの肝臓における糖新生や脂肪酸合成関連酵素の遺伝子発現を検討した。

#### 3) GALP点鼻投与における肝臓組織のメタボローム解析

1)で作成したDIOマウスをGALP点鼻投与群および生理食塩水群に分け順化後、両群に11日連続の点鼻投与を行い、最終日に抹消組織を摘出を行った。マウス肝臓試料は、試料に対し500 $\mu$ Lの1%ギ酸-アセトニトリル溶液を加え、冷却下にて破砕機を用いて破砕した。そこに167 $\mu$ LのMilli-Q水を加え、更に破砕した。これを遠心分離し、上清を採取した。沈殿に500 $\mu$ Lの1%ギ酸-アセトニトリル及び167 $\mu$ LのMilli-Q水を加えて攪拌し、遠心分離後上清を採取し、先の上清と混合した。これを限外ろ過チューブに移し取り、これを遠心し、限外ろ過処理を行った。次いで、固相抽出を用いてリン脂質を除去した。ろ液を乾固させ、200 $\mu$ Lの50%イソプロパノール水溶液に溶解して測定に供した。

解析は液体クロマトグラフィ-飛行時間型質量分析計(LC-TOFMS)が用いられ、ポジティブモード及びネガティブモードによる測定が実施された。マウス肝臓の代謝物を解析し、変動を捉えた。本試験ではHMT代謝物質ライブラリに登録された物質を対象として解析を行った。解析は

アシルカルニチン、脂肪酸および化合物によるメタボローム解析が行われた。

#### 4 . 研究成果

##### 1 ) D10 マウスの GALP 点鼻投与による抗肥満作用の効果

D10 マウスに 11 日間連続で GALP または生理食塩水を点鼻投与したところ、GALP 点鼻投与群は対照群と比較して、体重の増加が有意に抑制された。この結果から、GALP 点鼻投与は肥満モデルマウスに対しても抗肥満作用がみられることが明らかとなった。

##### 2 ) GALP 点鼻投与と運動の併用による抗肥満作用

GALP 点鼻投与と運動の併用による体重減少および基礎代謝亢進を確認した。さらには糖新生や脂肪酸合成関連酵素の減少が見られた。さらに運動による GALP の脂質代謝亢進作用を PCR 法を用い、肝臓における代謝酵素のメッセンジャーRNA 発現量を検討したところ、肝臓の糖新生や脂肪酸合成に關与する mRNA の発現量の減少が確認された。さらに GALP の抗肥満作用は回転かご運動などの軽度な運動を課すことで、より抗肥満効果が得られる事が明らかとなった。

##### 4 ) GALP 点鼻投与における肝臓のメタボローム解析

D10 マウスの GALP 点鼻投与により抗肥満作用の詳細を原因を解明するために、肝臓組織のメタボローム解析を行った結果、104 ( ポジティブ 57, ネガティブ 47 ) のピークが検出され、候補化合物名が付与された。

アシルカルニチンに分類される物質のメタボローム解析結果では、脂肪酸 酸化の亢進が明らかになった。さらに、脂肪酸に分類される物質のメタボローム解析結果では脂肪酸合成の抑制が明らかになった。

またコレステロールおよびステロイド骨格を有する物質の亢進も示唆された。その他に分類される物質のメタボローム解析結果、胆汁酸、およびステロイドホルモンの増加が確認された。

さらに、胆汁酸分泌の促進が示唆されるウルソデオキシコール酸の低下がみられ、GALP 点鼻投与によるエネルギー消費促進の寄与の可能性が示唆された。また、AMPK の活性もみられ、脂肪酸合成の抑制抑制が示唆された。さらに内因性ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR- ) 活性化がみられ GALP 点鼻投与の脂肪酸分解の亢進も明らかとなった。

今後、GALP 点鼻投与による中枢及びその他の末梢組織でのオミックス解析を進めていくことにより、GALP のエネルギー代謝亢進作用機序の全容が明らかになり、肥満治療にむけた GALP 点鼻投与の臨床応用に繋がる事が期待される。

#### 【参考文献】

- 1) Ohtaki T, Kumano S, Ishibashi Y, Ogi K, Matsui H, Harada M, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and cDNA cloning of a novel galanin-like peptide (GALP) from porcine hypothalamus. *J Biol Chem.* 274: 37041–3704 (1999)
- 2) Jureus A, Cunningham MJ, McClain ME, Clifton DK, Steiner RA. Galanin-like peptide (GALP) is a target for regulation by leptin in the hypothalamus of the rat. *Endocrinology* 141: 2703–2706 (2000)
- 3) Takenoya F, Hirako S, Wada N, Nonaka N, Hirabayashi T, Kageyama H, Shioda S. Regulation of Feeding Behavior and Energy Metabolism by Galanin-like Peptide (GALP): A Novel Strategy to Fight Against Obesity. *Curr Pharm Des.* 24 (33) 3926-3933 (2018)
- 4) Kageyama H, Shiba K, Hirako S, Wada N, Yamanaka S, Nogi Y, Takenoya F, Nonaka N, Hirano T, Inoue S, Shioda S. Anti-obesity effect of intranasal administration of galanin-like peptide (GALP) in obese mice. *Sci Rep.* 21;6:28200 (2016)
- 5) Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takenoya F, Izumida Y, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Okabe M, Kimura A, Suzuki M, Yamanaka S, Shioda S. Autonomic nervous system-mediated effects of galanin-like peptide on lipid metabolism in liver and adipose tissue. *Sci Rep.* 19;6:21481(2016)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Chiba Y, Ueda C, Kohno N, Yamashita M, Miyakawa Y, Ando Y, Suto W, Hirabayashi T, Takenoya F, Takasaki I, Kamei J, Sakai	4. 巻 139
2. 論文標題 Attenuation of relaxing response induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in bronchial smooth muscle of experimental asthma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	6. 最初と最後の頁 L786-L793
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajplung.00315.2020.	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 Shibato J, Takenoya F, Hirabayashi T, Kimura A, Iwasaki Y, Toyoda Y, Hori H, Tamogami S, Rakwal R, Shioda S	4. 巻 14
2. 論文標題 Towards identification of bioactive compounds in cold vacuum extracted double cherry blossom (Gosen-Sakura) leaves	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant Signaling & Behavior:	6. 最初と最後の頁 e1644594
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15592324.2019.1644594	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 竹ノ谷文子、柴藤淳子、木村 愛、福本勘太、平林敬浩、亀井淳三、塩田清二	4. 巻 18
2. 論文標題 さくら花びらの低温真空抽出液の生理機能解析 嗅覚刺激による抗酸化脳とホルモン分泌作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本アロマセラピー学会誌	6. 最初と最後の頁 14-21
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 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 Shioda S, Takenoya F, Hirabayashi T, Wada N, Seki T, Nonaka N, Nakamachi T.	4. 巻 68
2. 論文標題 Effects of PACAP on dry eye symptoms, and possible use for therapeutic application.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mol Neurosci	6. 最初と最後の頁 420-426
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12031-018-1087-1.	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 琉子友男、田中博史、佐藤貴太郎、只隈伸也、太田 真、竹ノ谷文子、平林敬浩、塩田清二	4. 巻 24
2. 論文標題 玄米パウダー摂取が陸上長距離選手の抗酸化脳に及ぼす影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 運動とスポーツの科学	6. 最初と最後の頁 1 2 5 - 1 3 1
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 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 塩田清二、平林敬浩、竹ノ谷文子	4. 巻 30
2. 論文標題 嗅覚の低下と認知症および芳香療法について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 137-144
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 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 Takenoya F, Hirako S, Wada N, Nonaka N, Hirabayashi T, Kageyama H, Shioda S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Regulation of Feeding Behavior and Energy Metabolism by Galanin-like Peptide (GALP): A Novel Strategy to Fight Against Obesity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Pharm Des.	6. 最初と最後の頁 3926-3933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612824666181106111623.	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 Suto W, Ando Y, Hirabayashi T, Takenoya F, Shioda S, Kamei J, Sakai H, Chiba Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Prostaglandin D2 Induces Ca <sup>2+</sup> Sensitization of Contraction without Affecting Cytosolic Ca <sup>2+</sup> Level in Bronchial Smooth Muscle.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19103036.	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 Hirabayashi T, Yamashita M, Wada N, Takenoya F, Ikeda H, Kamei J, Ryushi T, Yamamoto N, Shioda S.	4. 巻 39
2. 論文標題 Analgesic effect of mineral cream containing natural spa minerals for use on the skin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 215-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.39.215.	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 Shioda S, Takenoya F, Hirabayashi T, Wada N, Seki T, Nonaka N, Nakamachi T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of PACAP on Dry Eye Symptoms, and Possible Use for Therapeutic Application.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Mol Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1 - 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12031-018-1087-1.	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 Takenoya F, Mimori A, Hirabayashi T, Shibato J, Kimura A, Shioda S.	4. 巻 1
2. 論文標題 Anti-stress action of lavender oil and its component analysis of mice and humans.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Jpn Soc Aromatherapy	6. 最初と最後の頁 7-14
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 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34件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 中岡 健太郎、野中瑞希、木村 愛、柴藤淳子、平林敬浩、山下道生、平子哲史、竹ノ谷文子、塩田清二
2. 発表標題 GALP 点鼻投与によるマウスのエネルギー代謝調節
3. 学会等名 日本薬学会第 141 年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村 麻友、安藤 祐介、山下 道生、増山 佑真、上田 千裕、神野 奈緒子、平林 敬浩、竹ノ谷 文子、酒井 寛泰、亀井 淳三、塩田 清二、千葉 義彦
2. 発表標題 喘息モデルマウスにおけるPACAP誘発気管支平滑筋弛緩反応減弱をもたらす因子の探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takaenoya F, Shioda S.
2. 発表標題 Intranasal administration of GALP reduces body weight and hepatic lipids accumulation.
3. 学会等名 26th European Congress on Obesity. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平子哲史、和田亘弘、影山晴秋、竹ノ谷文子、塩田清二
2. 発表標題 神経ペプチドGALPの点鼻投与による抗肥満作用の検
3. 学会等名 第73会日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下道生、平林敬浩、中町 智哉、矢田俊彦、吉 純子、千葉義彦、竹ノ谷 文子、塩田清二
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPによる唾液分泌促進機構の解析
3. 学会等名 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 満理奈、柴藤 淳子、中町 智哉、平林 敬浩、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチドPACAPによる角膜上皮の新生・再生作用
3. 学会等名 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤 沙也花、塩田 美冬、山下 道生、平林 敬浩、柴藤 淳子、千葉 義彦、竹ノ谷 文子、塩田 清二
2. 発表標題 PC12細胞におけるPACAPの突起伸長の分子機構
3. 学会等名 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神野奈緒子、上田千裕、須藤 航、平林敬浩、竹ノ谷文子、塩田清二、高崎一朗、酒井寛泰、千葉義彦
2. 発表標題 喘息時の過敏性気管支平滑筋におけるPACAP受容体Adcyap1r1のダウンレギュレーション
3. 学会等名 GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩田美冬、遠藤沙也花、山下 道生、平林敬浩、柴藤淳子、千葉義彦、竹ノ谷文子、塩田清二
2. 発表標題 ヒト汗腺不死化細胞を用いたPACAPの汗分泌促進作用について
3. 学会等名 GPCR研究会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Hirabayashi T, Endo S, Shioda M, Nakamachi T, Sasaki S, Takenoya F, Harvey BJP, Shioda S.
2. 発表標題 Functional analysis of promotion of sweat secretion by PACAP
3. 学会等名 GPCR International Symposium(国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shioda S, Nakamachi T, Hirabayashi T, Takenoya F, Wada N, Nonaka N, Shibato J.
2. 発表標題 Functional analysis of dry syndrome by PACAP and its prevention and possible use for therapeutic application.
3. 学会等名 GPCR International Symposium(招待講演)(国際学会) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下 道生, 平林 敬浩, 中町 智哉, 矢田 俊彦, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 神経ペプチド PACAP による唾液分泌促進機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤 沙也花, 塩田 美冬, 山下 道生, 平林 敬浩 柴藤 淳子, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 PC12 細胞における PACAP の突起伸長の分
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石野 茉由子, 橋口 友紀, 山崎 茉由, 山下 道生, 平林 敬浩, 柴藤 淳子, 千葉 義彦, 竹ノ谷 文子, 塩田 清二
2. 発表標題 虚血再灌流 in vitro 実験系を用いた PACAP の細胞死抑制機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本憲志、和田匡史、竹ノ谷文子、橋本眞明
2. 発表標題 短時間激運動後の人工炭酸泉浴が筋疲労回復を促進させる可能性の検討
3. 学会等名 第25回日本バイオメカニクス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本憲志、和田匡史、竹ノ谷文子、橋本眞明
2. 発表標題 激運動後の人工炭酸泉浴は筋疲労回復を促進するか？
3. 学会等名 身体動作学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto N, Wada T, Takenoya F, Hashimoto M
2. 発表標題 CO2-water bathing promotes a recovery from the muscle fatigue induced by high intensity exercise
3. 学会等名 19th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies ( FAOPS 2016) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平子哲史、和田亘弘、影山晴秋、竹ノ谷文子、塩田清二
2. 発表標題 抗肥満ペプチドGALPによる末梢組織でのエネルギー代謝調節の解明
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018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	山本 憲志  (Yamamoto Noriyuki)  (70299329)	日本赤十字北海道看護大学・看護学部・教授   (30120)	
研究分担者	RAK WAL RANDEEP  (Rakwal Randeep)  (70590850)	筑波大学・体育系・教授   (12102)	
研究分担者	塩田 清二  (Shioda Seiji)  (80102375)	星薬科大学・先端生命科学研究所・教授   (32676)	

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