

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03787

研究課題名（和文）オーダーメイド医療を目指した思春期特発性側弯症の発症・進行予測モデルの確立

研究課題名（英文）Establishment of predictive models for the onset and progression for adolescent idiopathic scoliosis

研究代表者

松本 守雄（MATSUMOTO, Morio）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：40209656

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：われわれはこれまでゲノムワイド関連解析(GWAS)により思春期特発性側弯症（側弯症）の発症に關与する疾患感受性遺伝子を3個、進行に關与する遺伝子を2個同定した。しかし、これらの遺伝子で作成した予測モデルのAUCは0.6に過ぎない。本研究では、4000人分の検体を追加してGWASを行い、合計14個の発症に關連する新たな遺伝子座、さらに疾患感受性遺伝子を同定した。さらにPolygenic risk score(PRS)という手法を用い、さらにBMIの値をモデルに説明変数として組み込みAUROCは0.71となった。重症化のPRSのAUROCは、0.69であり、妥当な結果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では合計6000人分の検体のGWASの結果を行い、Polygenic risk score(PRS)という手法を用い、さらにBMIの値を説明変数として組み込み、側弯症の発症と進行予測モデルを世界で初めて作成した。このことは発症の原因や進行の原因が明らかになっていない側弯症診療の予後予測の一方を踏み出したという点で、非常に大きな意義がある。一方、発症のAUROCは0.71、重症化のAUROCは0.69であり、臨床応用するには精度が足りないことも課題として示された。今後は遺伝子情報だけでなく臨床的な指標をモデルに取り込むことで更に精度を上げる必要がある。

研究成果の概要（英文）：We have identified three disease susceptibility genes and two genes involved in the onset and progression of adolescent idiopathic scoliosis (scoliosis), respectively, by genome-wide association analysis (GWAS). However, the AUC of the prediction model created with these genes was only 0.6. In this study, GWAS was performed on an additional 4,000 samples, and a total of 14 new loci associated with disease onset, as well as disease susceptibility genes, were identified. In addition, the Polygenic risk score (PRS) method was used, and the value of BMI was also incorporated as an explanatory variable in the model, resulting in an AUROC of 0.71. The AUROC of the PRS for severe disease was 0.69, indicating reasonable results.

研究分野：整形外科

キーワード：思春期特発性側弯症 発症 進行 予測 Polygenic risk score 全ゲノム関連解析

1. 研究開始当初の背景

思春期特発性側弯症 (adolescent idiopathic scoliosis: AIS) は思春期(10歳~18歳)に診断される側弯症であり、その発症や進行の原因は不明である。AISは側弯症のうち最も頻度が高く、女性に多く発症し、その頻度は思春期の女性の1-2%と報告されている。AISは遺伝的要因の関与と運動などの生活環境因子の関与が報告されており、多因子遺伝疾患と考えられている。重度のAISに進行すると、整容面、腰背部痛などの身体面、精神面、拘束性肺機能障害などの障害を呈することがわかっており、学童期の検診項目にも入っている。側弯症の早期発見、早期治療により側弯症の重症化を予防し、手術を回避する診療体制の確立が重要な課題となっている。

2. 研究の目的

変形が進行すると脊椎矯正固定手術で治療するが、その手術侵襲は非常に大きい。近年、側弯症の進行予防に矯正装具の有効性報告され、有意に手術例への進行を減少させることが分かっている。我々の研究グループはAIS患者約2000例のDNAサンプルを収集し、世界に先駆けてAIS遺伝子研究を行い、合計8個の疾患感受性遺伝子座を報告してきた。しかしながら、側弯症の発症や進行を予測する方法の確立には未だ不十分であった。本研究の目的は、AISの遺伝子研究をさらに継続、発展させ、AISの遺伝的背景をより明らかにし、疾患の発症・進行予測モデルを確立することである。

3. 研究の方法

追加収集したAIS約4000例の血液および唾液から抽出したDNAサンプルを使用し、AISの遺伝的要因の探索を行った。AISをcase、非AISをcontrolとして、それぞれのサンプルを解析した。ゲノム上に存在する一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を手がかりとし、疾患感受性遺伝子座を同定する手法、ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)を用いて、AISの疾患感受性遺伝子座または遺伝子の同定を試みた。そして、得られたGWASの要約統計量で、統計学的手法を用いてAISの遺伝的な病態を明らかにするin silico解析(genetic correlation解析とpartitioned heritability enrichment解析)を行った。最後に、polygenic risk score(PRS)という遺伝情報から表現型を予測する手法をAISに適用し、AISの発症および進行に関する遺伝統計学的予測モデルを作成を試みた。

4. 研究成果

(1) GWAS

我々の研究グループはCase 1254例、control 2979例を用い、1回目のGWASを施行した結果、rs1190870とrs6570507の2つのゲノムワイド優位水準を満たす遺伝子座を世界に先駆けて同定した(Takahashi *et al.*, *Nat Genet*, 2011; Kou *et al.*, *Nat Genet*, 2014)。機能解析の結果、前者はLBX1、後者はGPR126という遺伝子に影響を与えていることがわかった。次に、case 819例、control 7653例を追加し2回目のGWASを行った。結果、新たな遺伝子座(rs3904778)を同定し、機能解析の結果、BNC2遺伝子との相関を明らかにした(Ogura *et al.*, *Am J Hum Genet*, 2015)。2019年に、さらなる疾患感受性遺伝子座を同定するためにAISのcase約3200例、control約60000例を追加のGWASを施行した。そして、過去2回のGWAS結果を統合し、case 5327例、control 73884例でmeta解析を行なった。これは、単一人種でのAISのGWASでは世界最大規模である。結果、20のゲノムワイド有意水準を満たす遺伝子座を同定した(図1)¹。その内、14個は新規疾患感受性遺伝子座であった。

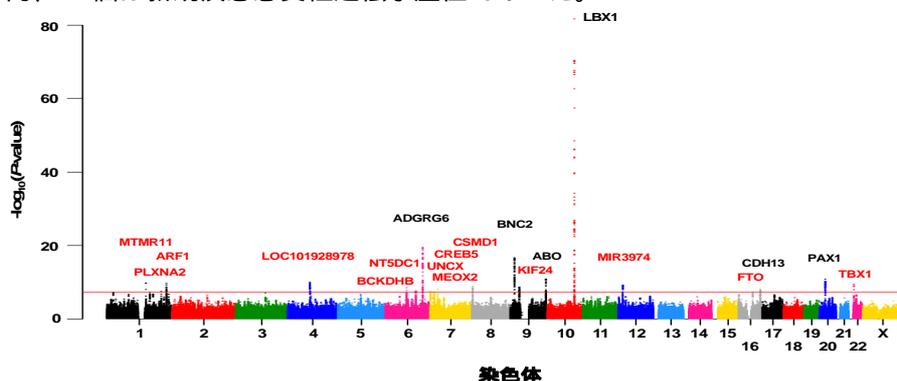


図1 日本人AISのゲノムワイド関連解析の結果

日本人5,327人を検体とした、AISについてのGWASの結果。縦軸はP値の対数値で示した相関の強さ。赤線は統計学的な有意水準 ($P=5.0 \times 10^{-8}$)を示し、それを超える強い相関を示す遺伝子座が20カ所同定された。赤字が新規発見遺伝子座、黒字は既報の遺伝子座位。

同定された20カ所の遺伝子座において、各遺伝子座で関連が見られた20個の代表的なSNPについてコンディショナル解析という関連解析を追加で行ったところ、上記20個のSNPに加え、

さらに5個の独立したSNPを同定した。

(2) 層別化解析

AISは女性に多く発症することから、女性AIS患者のみを対象とした層別化解析を行った。その結果、女性のAIS発症に関連する遺伝子座が3カ所が同定された(表1)¹。

SNP	女性				男性			
	リスク多型の頻度		オッズ比 (95%信頼区間)	p値	リスク多型の頻度		オッズ比 (95%信頼区間)	p値
	患者群	対照群			患者群	対照群		
rs73235136	0.50	0.46	1.15 (1.10-1.20)	3.45×10^{-9}	0.44	0.47	0.88 (0.75-1.03)	1.01×10^{-1}
rs545608	0.76	0.73	1.16 (1.10-1.23)	1.03×10^{-8}	0.75	0.74	1.05 (0.88-1.25)	6.15×10^{-1}
rs142502288	0.028	0.020	1.52 (1.31-1.76)	3.11×10^{-8}	0.025	0.023	1.10 (0.66-1.84)	7.13×10^{-1}

表1 女性の解析で特異的にAIS発症と関連が見られた三つのSNPの男女別相関

(3) Genetic correlation 解析

次に、GWASの要約統計量を用いAISの遺伝的背景を明らかにするために、遺伝統計学の手法によるin silico解析を行った。AISのGWASデータと理化学研究所が保有する67種の量的形質および47疾患のGWASデータを使い、疾患間の遺伝的背景の類似性を解析するgenetic correlation解析を行ったところ、AISは血清尿酸値(相関係数 = -0.15, p値 = 1.2×10^{-5})とBMI(相関係数 = -0.15, p値 = 3.1×10^{-5})と遺伝的に負の相関関係にあり(AISは、痩せやすいSNP、尿酸値の低さに関わるSNPと関連している)、共通の遺伝的背景を持つことを世界で初めて明らかにした。

(4) Partitioned heritability enrichment 解析

また、ロードマップ・エピゲノミクス・プロジェクトにより構築された細胞や組織におけるエピゲノム情報を活用し、疾患と相関関係のある組織および細胞種を特定するためのpartitioned heritability enrichment解析を行った。その結果、AIS発症に関わる組織や細胞については、心血管系、骨格筋、結合組織/骨、中枢神経系など六つの組織・細胞種が関与することを同定した(図2)¹。

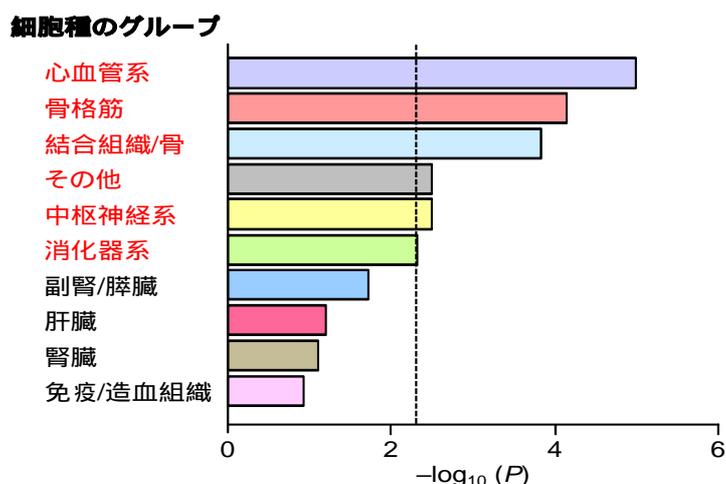


図2 Partitioned heritability enrichment 解析の結果

今回は、組織・細胞種を10グループに分類し、AISとの相関関係を解析した。横軸はP値の対数値で示した相関の強さ。統計学的な有意水準を表す点線($P = 5.0 \times 10^{-3}$)を超える、六つの組織および細胞種が同定された。

一方で、AISの発症に関与する経路を解析した結果、優位な疾患感受性経路は認めなかった。このことから、AISは我々が考えている以上に不均一な集団である疾患である可能性が示唆された。上記内容をまとめ、2019年に英文科学雑誌のNature Communications誌に発表した。今後は、本研究データと海外のAIS GWASデータの国際メタ解析を行い、AISの遺伝的背景を更に明らかにしていくと共に、人種間の相違点などを探求していく研究が必要であると考えている。

(5) Polygenic risk score (PRS)

これまでと今回の研究で同定した遺伝子多型ではAISの発症をリスクを十分に予測できないことが判明した。そこで、「全ての遺伝子多型をリスク評価に用いる」というリスク計算に重点を置いたpolygenic risk score (PRS)という手法で予測モデルの確立を試みた。PRSは遺伝統計学で疾患の発症リスクと相関することが既に示されている。AISは女性に多く発症することから、

今回は対象を女性に限定し、女性日本人集団（AIS 患者 5,004 人、非患者 3 万 7597 人）の遺伝子情報を用い、個々の PRS を計算した。AIS 群の PRS の分布は非患者群の PRS の分布に比べ有意に高得点であった²。このことから、女性日本人集団内でスコアの分布を解析することで、特に疾患のリスクが高い個人を特定が可能となる。計算した PRS の数値を基に、AIS 患者と非患者の情報から AIS 発症の予測モデルを作成し、その予測能をロジスティック回帰分析で検証した。すると、PRS の高リスク群における AIS 発症のリスクは、PRS の平均群（一般集団の平均と仮定）における AIS 発症のリスクと比較してオッズ比（AIS の発症リスク）が 4.0 倍であった。この結果から、我々が作成した予測モデルが有効であることが証明された（図 3）²。

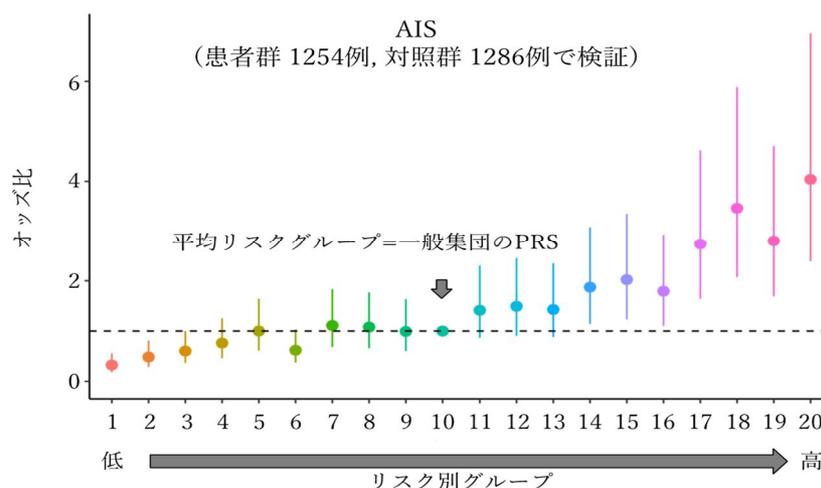


図 3 思春期特発性側弯症 (AIS) の発症リスク

また、発症の PRS の area under the receiver operating characteristic (AUROC) は、0.65 であった。先の GWAS 研究で partitioned heritability enrichment 解析で判明している AIS の発症に遺伝的に関連性の深い領域の遺伝子情報だけを用いて PRS を作成する方法を開発した。すると、従来約 1/8 の SNP 数まで削減することができ、AUROC は 0.68 と同等以上の予測能を示した。そして、疫学研究で AIS 患者は非患者に比べると BMI が低い傾向にあることが報告されている。このことから、BMI の値を説明変数の一つとして予測モデルに組み込んだところ、予測能の向上が認められた。このときの AUROC は 0.71 であり、臨床的に許容できる値を示した。

さらに同様の方法で、軽症と重症の AIS の情報から重症化する例の予測モデルを作成したところ、重症化の PRS が高いリスク群では、低リスク群に比べて AIS 重症化のオッズ比が 3.3 倍であった。重症化の PRS の AUROC は、0.69 であり、妥当な結果を示した。一方で、発症の PRS 同様に BMI をモデルの説明変数に加えても、AUROC の改善は認めなかった。このことから、BMI は主に AIS の発症に関与している可能性が示唆された。上記内容を、2021 年度に Journal of Bone and Mineral Research 誌に発表した。

今後は、本研究で作成した予測モデルが他人種でも日本人同様に機能するか確認する必要がある。また、BMI 以外の AIS の発症および重症化に関連する生活因子を同定し、より高精度の予測モデルを作成することが急務である。

引用文献

1. Kou *et al.*, Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese. Nat Commun. 2019 AUG 15;10(1):3685.
2. Otomo *et al.*, Polygenic risk score of adolescent idiopathic scoliosis for potential clinical use, J Bone Miner Res. 2021 AUG;36(8):1481-1491

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 松本守雄, 渡邊航太, 池川志郎	4. 巻 94
2. 論文標題 整形外科領域におけるゲノム医療:現状と臨床への展開 思春期特発性側彎症の遺伝子研究 臨床応用をめざして	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 19-23
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 武田和樹, 黄 郁代, 小倉洋二, 川上紀明, 小谷俊明, 須藤英毅, 米澤郁穂, 宇野耕吉, 種市 洋, 渡辺慶, 三宅紀子, 重松英樹, 菅原 亮, 谷口優樹, 中村雅也, 松本守雄, 渡辺航太, 千葉一裕, 池川志郎	4. 巻 94
2. 論文標題 整形外科領域におけるゲノム医療:現状と臨床への展開 先天性側彎症に対する遺伝子解析の現状	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 24-26
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 Takeda K, Kou I, Otomo N, Grauers A, Fan YH, Ogura Y, Takahashi Y, Momozawa Y, Einarsdottir E, Kere J; Japan Scoliosis Clinical Research Group (JSCRG), Matsumoto M, Qiu Y, Song YQ, Gerdhem P, Watanabe K, Ikegawa S	4. 巻 64
2. 論文標題 A multiethnic meta-analysis defined the association of rs12946942 with severe adolescent idiopathic scoliosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 493-498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0575-7	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 Kou I, Otomo N, Takeda K, Momozawa Y, Lu HF, Kubo M, Kamatani Y, Ogura Y, Takahashi Y, Nakajima M, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Yonezawa I, Matsumoto M, Terao C, Watanabe K, Ikegawa S	4. 巻 10
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 3685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11596-w.	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 Takeda K, Kou I, Hosogane N, Otomo N, Yagi M, Kaneko S, Kono H, Ishikawa M, Takahashi Y, Ikegami T, Nojiri K, Okada E, Funao H, Okuyama K, Tsuji T, Fujita N, Nagoshi N, Tsuji O, Ogura Y, Ishii K, Nakamura M, Matsumoto M, Ikegawa S, Watanabe K	4. 巻 44
2. 論文標題 Association of Susceptibility Genes for Adolescent Idiopathic Scoliosis and Intervertebral Disc Degeneration With Adult Spinal Deformity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 1623-1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.0000000000003179	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 Otomo N, Lu HF, Koido M, Kou I, Takeda K, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S, Terao C.	4. 巻 36
2. 論文標題 olygenic Risk Score of Adolescent Idiopathic Scoliosis for Potential Clinical Use.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res.	6. 最初と最後の頁 1481-1491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4324.	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 渡辺航太	4. 巻 22
2. 論文標題 思春期特発性側弯症の原因・診断・治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形外科学レビュー	6. 最初と最後の頁 21-26
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 武田和樹, 大伴直央, 川井俊介, 中村雅也, 松本守雄, 戸口田 淳也, 池川志郎, 渡辺航太	4. 巻 72
2. 論文標題 革新的技術がもたらす小児運動器難病の新展開 基礎から臨床へ 先天性側弯症 基礎(TBX6遺伝子)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形外科	6. 最初と最後の頁 259-262
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 渡辺航太	4. 巻 72
2. 論文標題 側弯症の臨床へ-成長期の側弯症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形外科	6. 最初と最後の頁 883-886
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 渡辺航太	4. 巻 64
2. 論文標題 肋骨異常を伴う先天性側弯症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 1099-1106
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10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 渡辺航太, 池川志郎, 松本守雄
2. 発表標題 特発性側弯症の発症に関連する遺伝子と環境因子
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 種市 洋, 角谷 賢一朗, 辻 太一, 須藤英毅, 岩田 玲, 佐藤達哉, 稲見 聡, 寺尾 知可史, 中村雅也, 松本守雄, 池川志郎, 渡辺航太
2. 発表標題 世界最大規模のゲノムワイド関連解析による思春期特発性側弯症の疾患感受性遺伝子の同定
3. 学会等名 第49回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南 昌平, 菅原 亮, 藤田順之, 八木 満, 岡田 英次郎, 細金直文, 河野克己, 千葉一裕, 小谷俊明, 佐久間 毅, 赤澤 努, 鈴木哲平, 西田 康太郎, 角谷 賢一朗, 辻 太一, 須藤英毅, 岩田 玲, 佐藤達哉, 稲見 聡, 寺尾 知可史, 中村雅也, 松本守雄, 池川志郎, 渡辺航太
2. 発表標題 Polygenic risk scoreを用いた遺伝情報を用いた思春期特発性側弯症の発症 予測モデル
3. 学会等名 第49回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Otomo N, Takeda K, Ogura Y, Takahashi Y, Fujita N, Yagi M, Okada E, Hosogane N, Chiba K, Kotani T, Sakuma T, Akazawa T, Suzuki T, Nishida K, Kakutani K, Tsuji T, Sato T, Inami S, Nakamura M, Matsumoto M, Ikegawa S, Terao C, Watanabe K
2. 発表標題 Genetic Prediction of Onset and Progression of Adolescent Idiopathic Scoliosis
3. 学会等名 55th Annual Meeting of Scoliosis Research Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Otomo N, Takeda K, Ogura Y, Takahashi Y, Kotani T, Fujita N, Yagi M, Chiba K, Hosogane N, Sakuma T, Okada E, Sato T, Akazawa T, Nishida K, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Kakutani K, Sugawara R, Tsuji T, Nakamura M, Matsumoto M, Terao C, Ikegawa S, Watanabe K
2. 発表標題 Fourteen Novel Susceptibility Loci and Genetic Architecture in Adolescent Idiopathic Scoliosis.
3. 学会等名 55th Annual Meeting of Scoliosis Research Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大伴直央, 黄 郁代, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南 昌平, 宇野耕吉, 川上紀明, 伊東 学, 米澤郁穂, 中村雅也, 松本守雄, 渡邊航太, 池川志郎
2. 発表標題 思春期特発性側弯症の遺伝子研究
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南 昌平, 宇野耕吉, 川上紀明, 伊藤 学, 米澤郁穂, 中村雅也, 松本守雄, 渡邊航太, 池川志郎
2. 発表標題 思春期特発性側弯症の拡大ゲノムワイド関連解析
3. 学会等名 第53回 日本側弯症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大伴直央, 武田和樹, 小倉洋二, 高橋洋平, 南 昌平, 宇野耕吉, 川上紀明, 伊藤 学, 中村雅也, 松本守雄, 池川志郎, 渡邊航太
2. 発表標題 遺伝子情報を用いた思春期特発性側弯症の発症予測モデル
3. 学会等名 第53回 日本側弯症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeda K, Otomo N, Ogura Y, Takahashi Y, Matsumoto M, Yong Qiu, You-Qiang Song, Paul Gerdhem, Ikegawa S, Watanabe K
2. 発表標題 A Multi-ethnic Meta-analysis Defined the Association of rs12946942 with Progression of Adolescent Idiopathic Scoliosis
3. 学会等名 Scoliosis Research Society 54th Annual Meeting & Course
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米澤嘉朗, 大伴直央, 武田和樹, 中村雅也, 松本守雄, 池川志郎, 渡邊航太
2. 発表標題 思春期特発性側弯症の GWAS より同定したリスクバリエントが与える UNCX 遺伝子の発現上昇について.
3. 学会等名 第55回日本側弯症学会学術集会
4. 発表年 2021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 航太 (WATANABE Kota) (60317170)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612)	
研究分担者	寺尾 知可史 (TERAO Chikashi) (60610459)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (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
---------	---------