

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05375

研究課題名(和文) 統合自由エネルギープロファイル解析に基づく革新的分子設計と反応制御法の開発

研究課題名(英文) Development of frontier molecular design and reaction control method based on integrated free energy profile analysis

研究代表者

麻田 俊雄 (ASADA, TOSHIO)

大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10285314

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)：自由エネルギー勾配を求める分子シミュレーション手法と反応経路最適化法を組み合わせることで、多剤耐性菌に対する最後の切り札として期待されているカルバペネム系抗生物質の一つメロペネムを分解する、耐性菌が生み出すカルバペナーゼによる分解反応メカニズムを解明するとともに、酵素を構成するアミノ酸残基の反応自由エネルギー障壁への定量的な影響を明らかにした。細菌が生み出す酵素の組成を改変することはできないが、産生された酵素内の各アミノ酸からの電場等を外場としてとらえることで、それを打ち消すことができる薬剤設計への指針を提唱することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

独自の反応経路最適化法と各アミノ酸からの反応自由エネルギー障壁への寄与解析により、全アミノ酸残基からの定量的な影響を解明することに成功した。新しい多剤耐性菌は今後も次々と未知の細菌によって生み出させることが想定される。しかしながら、本研究手法の汎用性の確立によって任意の酵素による抗生剤分解反応を阻止するような分子設計に直結し、経済的にも社会的にも大変有意義なものとなったと結論づけることができる。

研究成果の概要(英文)：We have elucidated the degradation reaction mechanism of meropenem, which is a carbapenem antibiotic expected to be the last trump card against multidrug-resistant bacteria, by the carbapenemase produced by the resistant bacteria using the free energy gradients and a reaction-path optimization methods. The effects of amino acid residues constituting the enzyme on the reaction free energy barrier was quantitatively clarified. While it is not possible to modify the structure of the enzyme produced by the bacteria, we have succeeded in proposing a guideline for drug design by considering the electric field from each amino acid in the enzyme as an external electric field.

研究分野：理論計算科学

キーワード：分子分極 原子分極 自由エネルギー 反応経路 カルバペネナーゼ メロペネム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 酵素反応の中には、カルバペネマーゼと呼ばれるカルバペネム系抗生物質を分解する酵素があり^[1]、多剤耐性菌に対抗できる新薬の開発のために、その反応メカニズムの詳細な理解が求められてきた^[2]。

(2) カルバペネマーゼなどの酵素反応は複雑系であり、これらで生じる化学反応を正しく理解するためには高い信頼度と高速性を兼ね備え、自由エネルギーを広域かつ詳細に解析できる計算解析手法を発展させる必要がある。いかにして信頼できる自由エネルギー面上の反応経路を得るかに答えなければならない。さらに、活性化自由エネルギーを支配している要因を特定し、制御することを試みなければならない課題を有していた。

2. 研究の目的

(1) 感染症予防のために、人類はペニシリンをはじめとして様々な抗生物質を生み出してきた。一方、感染症を引き起こす細菌はこれらの抗生物質を分解するために新たな抗生剤分解酵素を産生してくる。一般的に抗生剤の分解を阻止するためには、分解反応の遷移状態を引き上げることが有効であると考えられることから、酵素中における自由エネルギー反応経路最適化を行うことが必要であり目的の一つである。

(2) 酵素反応の理論計算分野において一段と存在感を発揮するためには、高い信頼性をもつ自由エネルギー解析手法の確立が急務である。そこで、研究代表者がこれまでに開発してきた独自の Charge and atom Dipole Response Kernel (CDRK), Fast Path Optimization (FPO) 法および自由エネルギー寄与分割法をカルバペネム系抗生物質を分解するカルバペネマーゼに適用し、分解を抑制する次世代抗生物質の合成に資する設計指針を提案することが第二の目的である。

3. 研究の方法

(1) 代表者・麻田らが定式化した CDRK 法を用いれば、任意の分子軌道 (MO) 計算の信頼性で高速に自由エネルギー勾配 (FEG) を求めることができるようになり、信頼できる自由エネルギー反応経路最適化が可能となる。独自の CDRK 法で自由エネルギー反応経路を得る手法は独自性を有しており、自由エネルギー面上の反応経路を得ることは、新しい機能性分子の設計にとっても不可欠である。

(2) 量子化学 (QM) 領域の計算に MO 法を用いると、電子の非局在化により QM 原子にかかる力は力場 (MM) 原子との原子ペアの寄与に明確に分割することができない^[2]。一方、CDRK 法は静電場を再現する電荷が QM 原子に割りあてられることから、QM 原子にかかる力を MM 原子との原子ペアに明確に分割できる。この利点を生かして、自由エネルギープロファイルについて寄与分割を行い、自由エネルギー障壁を制御できる分子設計と反応制御の着目点を明確にする。

4. 研究成果

(1) カルバペネマーゼとメロペネム分子のドッキング構造のモデル化

カルバペネマーゼを含む構造として、Protein Data Bank (PDB) ID コード 4GOG^[1] からアポ酵素構造を取り出し、メロペネム分子を挿入した構造を作成した。周期境界条件に関しては酵素周辺から 12.0Å 以上離れるように基本セル中に水分子 12813 分子を配置することで設定し、Na⁺ を 4 原子配置することで電気的中性を担保した。一方、酵素には AMBER99 力場、基質には General Amber Force Field、水分子には TIP3P を用いて系の力場とし、分子動力学 (MD) シミュレーションには Amber パッケージの SANDER モジュールを利用した。まず、初期構造からエネルギー最小化計算を 1000 step 行ったのち、系中の大きなゆがみを除去し、その後、温度 300K、圧力 1atm で 25ns の MD シミュレーションを行うことで、カルバペネマーゼとメロペネム分子のドッキング構造の熱平衡トラジェクトリーを得た。

(2) FEG-NEB 計算による自由エネルギー面上での反応経路最適化

熱平衡のトラジェクトリーから、結合の生成に関わる原子対の距離が近接しているコンフォメーションを選択して脱アシル化反応^[1]の反応物とした。自由エネルギー勾配で最適化を行うため、理論上は任意の構造を選択しても構わないが、計算効率には影響する。反応領域として QM 領域には脱アシル化で結合形成・開裂に直接関与する原子の隣接原子までの計 24 原子を選択した。脱アシル化反応が律速段階であることが実験的に確認されていることから、脱アシル化に

含まれる四面体中間体 (TI) 構造までの反応経路最適化を行った。QM 領域は B3LYP/6-31+G(d) レベルで扱うことで反応経路最適化に成功した。最適化された原子にかかる FEG の二乗平均平方根は、 4.0×10^{-3} (kcal/mol·Å) となった。得られた反応自由エネルギープロファイルを図 1 に示す。得られた活性化自由エネルギー障壁は 17.4kcal/mol となり実験値^[2] 16.4kcal/mol と大変近い値であった。

(3) 反応経路に沿った QM 領域の構造変化

脱アシル化に直接関与する活性サイト近接の水分子の原子 H が O から解離し、Glu の O 末端と結合する段階は beads 11 と beads 12 の間に存在し、その相対自由エネルギーは 12kcal/mol であることが分かった。また、beads 12 では水分子の O が大きく負に帯電していることから、水分子の H がプロトンとして開裂することが明らかになった。続いて、OH⁻ が近隣する正に帯電したメロペナムの C と結合生成する構造変化で遷移状態となった。この際、真空中の反応のエネルギー変化と比較すると、酵素中の反応は、4.5kcal/mol の安定化がもたらされていることも明らかにした。

(4) 自由エネルギーの変化に及ぼす各アミノ酸残基からの寄与

自由エネルギープロファイルに対する周辺アミノ酸残基からの寄与を調べるために、自由エネルギーの寄与解析を行った。結果を図 2 に示す。酵素中の反応では、反応を促進するために自由エネルギー障壁を低下させる寄与をもつアミノ酸だけではなく、反応を阻害するアミノ酸残基が明らかになった。特に大きな寄与をもたらすアミノ酸残基としては、障壁を低下させる Asp178, Arg243, Asn132 が得られた。これに対して、障壁を上げる残基として Lys73, Asp131, Thr135, Phe72 を明らかにした。主として荷電アミノ酸であることから、活性中心に対して遠距離力である静電場を生じており、これが、遷移状態の自由エネルギーを低下させることで、抗生剤を容易に分解する能力を得ていると結論できた。

(5) 創薬に向けた分子設計指針の提案

興味深いことに、活性化自由エネルギーの障壁を引き上げているアミノ酸残基 Arg243 と Asp178 は、それぞれ正と負の電荷を有しており、メロペナムの活性中心を挟んで反対側に存在していることがわかった。(図 3) 逆に、負の電荷をもつ Asp131 は活性中心に対して Arg243 と同じ側の近くに存在し、活性化自由エネルギーの障壁を引き下げる役割をしていた。つまり、電場の方向によって障壁を上げたり、下げたりすることが可能であることを示唆していることを明確に示した。このことから、分解されにくい効果的な抗生物質にするためには、Arg243 側に向かう電場が活性中心に生じる置換基を抗生物質に導入することで、外部電場による触媒活性を打ち消すことが可能になると結論づけた。

(6) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

広く QM 計算と MM 計算を組み合わせた QM/MM 法^[2]を用いることで、計算の省力化を図り分子集合体中の自由エネルギー面を得る研究がなされている。しかしながら、時間を要する QM 計算には信頼性が低い PM 法を適用するか、信頼性が低下した DFTB 法等の近似計算が用いられてきた。本研究で用いた CDRK 法は量子化学計算の中でも信頼性が高い分子軌道計算

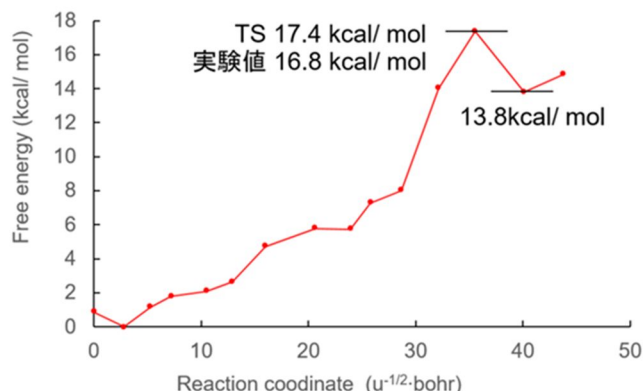


図 1 反応自由エネルギーのプロファイル。横軸が反応座標、縦軸は相対自由エネルギーを示す。

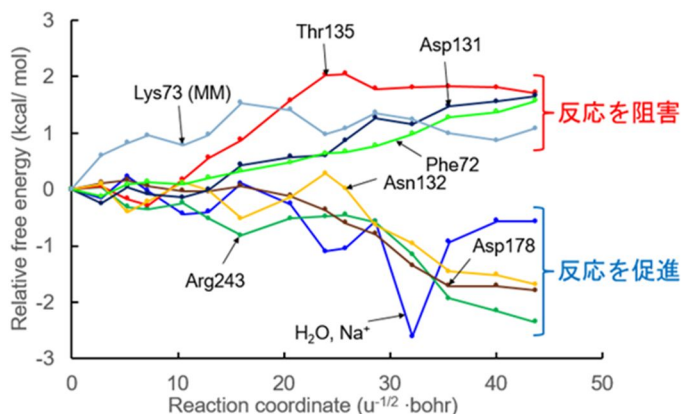


図 2 自由エネルギーの変化に及ぼす重要な周辺アミノ酸残基からの寄与。横軸が反応座標、縦軸は相対自由エネルギーを示す。

や密度汎関数法と同等の信頼性を有しつつ、1000倍以上も高速な計算が可能になることから、酵素反応にも適用可能であることが示せた点は、定量性を高めるうえで大きな前進となったことが評価されている。

(7) 今後の展望

複雑系で生じる化学反応を正しく理解するためには高い信頼度と高速性を兼ね備え、自由エネルギーを広域かつ詳細に解析できる計算解析手法を発展させる必要があることを上述した。本研究によって、我々の独自の方法を使えば、複雑系で生じる化学反応について、自由エネルギープロファイルを詳細に解析できることが示せた。しかしながら、今後、さらに広域性を高める必要があると考えている。具体的には、電場効果に限定されない酵素の全体的な特徴と自由エネルギー障壁への寄与を見つけることが大切である。このためには、Artificial Intelligence (AI) の有効な活用を加える必要がある。すでに方法はいくつも提案されているので、酵素の役割解明に活用する計画である。また、抗生物質の置換基導入については、ChemTS^[3]のような分子設計システムの構築が進んでいるので、これらの活用を試みる予定である。人類が院内感染菌などによって命を落とさない有効な抗生剤設計の効率的分子設計システムの完成をみるのが本課題の今後の長期的な展望である。

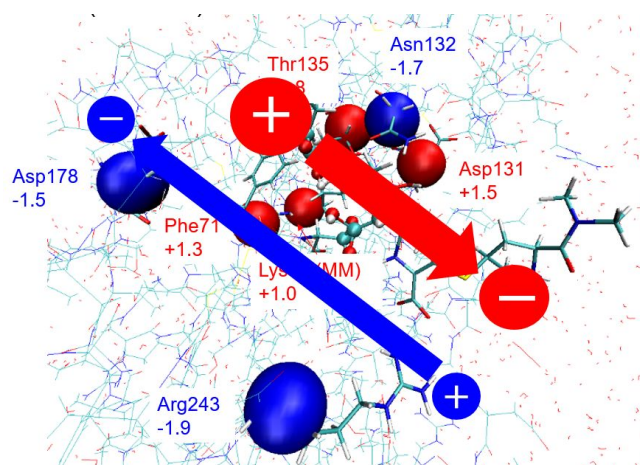


図 3 自由エネルギーの変化に及ぼす周辺アミノ酸残基からの寄与。青色と赤色の矢印はそれぞれ活性化自由エネルギーを低下および増加させる外部電場を示す。

参考文献

1. Smith, C.A., Frase, H., Toth, M., Kumarasiri, M., Wiafe, K., Munoz, J., Mobashery, S., Vakulenko, S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012** 134, 19512-19515.
2. Chudyk, E. I.; et al, *A. J. Royal Society of Chemistry.* **2014**, 50, 14736-14739.
3. X. Yang, J. Zhang, K. Yoshizoe, K. Terayama and K. Tsuda, *Science and Technology of Advanced Materials*, **2017**, 18, 972-976.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hosokawa Tomoka, Asada Toshio, Kamikawa Ken	4. 巻 124
2. 論文標題 Theoretical Examination of the Plausible Reaction Process for Stereoselective Synthesis of Hexapole Helicene via a Palladium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cyclootrimerization of [5]Helicenyli Aryne	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 652 ~ 661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.9b09533	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 Koseki Shiro, Haruta Mamoru, Sawada Nozomi, Asada Toshio	4. 巻 97
2. 論文標題 Exploring the Reaction Paths on the Potential Energy Surfaces of the S1 and T1 States in Methylene cyclopropane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Photochemistry and Photobiology	6. 最初と最後の頁 126 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/php.13326	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 Koseki Shiro, Matsunaga Nikita, Asada Toshio, Schmidt Michael W., Gordon Mark S.	4. 巻 123
2. 論文標題 Spin-Orbit Coupling Constants in Atoms and Ions of Transition Elements: Comparison of Effective Core Potentials, Model Core Potentials, and All-Electron Methods	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 2325 ~ 2339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.8b09218	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 Koseki Shiro, Haruta Mamoru, Sawada Nozomi, Asada Toshio	4. 巻 97
2. 論文標題 Exploring the Reaction Paths on the Potential Energy Surfaces of the S1 and T1 States in Methylene cyclopropane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Photochemistry and Photobiology	6. 最初と最後の頁 126 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/php.13326	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 Asada Toshio, Sawada Nozomi, Haruta Mamoru, Koseki Shiro	4. 巻 775
2. 論文標題 Climbing end image algorithm to locate transition states	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 138658 ~ 138658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cplett.2021.138658	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 Koseki Shiro, Yoshii Masaki, Asada Toshio, Fujimura Yuichi, Matsushita Takeshi, Yagi Shigeyuki	4. 巻 125
2. 論文標題 Theoretical Design of Blue-Color Phosphorescent Complexes for Organic Light-Emitting Diodes: Emission Intensities and Nonradiative Transition Rate Constants in Ir(ppy) ₂ (acac) Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 10604 ~ 10614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.1c08261	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25件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 藤村颯、永瀬隆、小林隆史、麻田俊雄、内藤裕義
2. 発表標題 量子化学計算による有機アモルファス半導体の電子物性予測 -正孔輸送材料-
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久米田元紀、谷口公哉、山本惇司、末永 悠、麻田俊雄、松井康哲、服部励太郎、東中屋美帆、大垣拓也、太田英輔、内藤裕義、池田浩
2. 発表標題 テトラチエノナフタレンの有機電界効果トランジスタにおけるアルキル鎖長効果
3. 学会等名 日本化学会第101回春期年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口貴史、麻田俊雄、小関史朗
2. 発表標題 機械学習と分子シミュレーションを用いたホール輸送材の設計
3. 学会等名 大阪府立大学研究推進機構21世紀科学研究センター2020年度分子エレクトロニックデバイス研究所 (RIMED 第22回研究会) & 機能性有機材料開発研究センター合同オンライン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福永直也、麻田 俊雄、小関史朗
2. 発表標題 熱活性化遅延蛍光 (TADF) 分子の幾何学構造に関する考察
3. 学会等名 大阪府立大学研究推進機構21世紀科学研究センター2020年度分子エレクトロニックデバイス研究所 (RIMED 第22回研究会) & 機能性有機材料開発研究センター合同オンライン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小関 史朗、澤田 望実、治田 守、麻田 俊雄
2. 発表標題 NEB法を用いた電子的励起状態における反応経路の探索
3. 学会等名 第22回理論化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麻田 俊雄、小関 史朗
2. 発表標題 アモルファス相におけるホール移動度の算出法の開発と機械学習への展開
3. 学会等名 第22回理論化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 治田 守、麻田 俊雄、小関史朗
2. 発表標題 フリーエンドアルゴリズムの改良による遷移状態の効率的な探索手法の開発
3. 学会等名 第22回理論化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麻田 俊雄
2. 発表標題 計算機シミュレーションと機械学習による高効率有機ホール輸送材料の設計
3. 学会等名 第152回微小光学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshio Asada
2. 発表標題 Theoretical study for molecular design of organic molecule with high hole mobility in amorphous phase assisted by machine learning technique
3. 学会等名 ICPAC Yangon 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 治田 守、麻田 俊雄、小関史朗
2. 発表標題 効率的な遷移状態探索のためのadaptive-end法の開発
3. 学会等名 第13回分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 貴史、麻田 俊雄、小関史朗
2. 発表標題 ホール輸送材に適した分子設計指針の開発
3. 学会等名 第13回分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎 杏奈、麻田 俊雄、小関史朗、松下 武司
2. 発表標題 TADF分子における発光スペクトルとRISC速度定数の理論的見積もり
3. 学会等名 第13回分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小関史朗、澤田 望実、治田 守、麻田 俊雄
2. 発表標題 Methylencyclopropaneの電子的励起状態における反応経路の探索
3. 学会等名 第13回分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田浩、谷口公哉、山本惇司、久米田元紀、末永悠、山口貴史、松井康哲、麻田俊雄、太田英輔、内藤裕義
2. 発表標題 機械学習・Marcus 理論・フロー光化学に基づく有機半導体材料の開発
3. 学会等名 第 30 回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷口公哉・山本惇司・久米田元紀・末永悠・山口貴史・松井康哲・麻田俊雄・太田英輔・内藤裕義・池田浩
2. 発表標題 機械学習で設計したテトラチエノナフタレン誘導体の理論シミュレーションと有機半導体特性
3. 学会等名 第46回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤邨 颯、中嶋 悠翔、永瀬 隆、小林 隆史、麻田 俊雄、内藤 裕義
2. 発表標題 ゲストーホスト発光層における状態密度分布とゲスト材料への電荷移動過程に関する研究
3. 学会等名 第46回応用物理学会春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 満田祐樹、麻田俊雄、小関史朗
2. 発表標題 自由エネルギー反応経路探索法を利用した分子動力学計算による生体膜透過係数計算手法の開発
3. 学会等名 第15回分子科学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 麻田俊雄、治田守、満田祐樹、小関史朗
2. 発表標題 NEBを用いた遷移状態構造の効果的な最適化法
3. 学会等名 第15回分子科学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤村颯、永瀬隆、小林隆史、麻田俊雄、内藤裕義
2. 発表標題 機械学習を用いた有機アモルファス半導体の正孔移動度予測
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大石怜、麻田俊雄、満田祐樹、小関史朗
2. 発表標題 薬剤耐性タンパク質による抗生物質分解反応の理論的解析
3. 学会等名 大阪府立大学研究推進機構21世紀科学研究センター2021年度分子エレクトロニックデバイス研究所 (RIMED 第23回研究会) & 機能性有機材料開発研究センター合同オンライン研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中畔慶人、小関史朗、満田祐樹、麻田俊雄
2. 発表標題 AIと分子シミュレーションによる高移動度電荷輸送材に適した分子設計システムの構築
3. 学会等名 大阪府立大学研究推進機構21世紀科学研究センター2021年度分子エレクトロニックデバイス研究所 (RIMED 第23回研究会) & 機能性有機材料開発研究センター合同オンライン研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関戸竜也、麻田俊雄、小関史朗
2. 発表標題 1-phenyl-methylenecyclopropane における光化学反応の理論的解明：励起状態の反応経路
3. 学会等名 大阪府立大学研究推進機構21世紀科学研究センター2021年度分子エレクトロニックデバイス研究所 (RIMED 第23回研究会) & 機能性有機材料開発研究センター合同オンライン研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本温貴、横山結太、服部励太郎、山口貴史、大垣拓也、太田英輔、松井康哲、麻田俊雄、内藤裕義、池田浩
2. 発表標題 有機半導体材料を志向した新規ジチエノベンゾチアゾール誘導体の合成と物性評価
3. 学会等名 大阪府立大学研究推進機構21世紀科学研究センター2021年度分子エレクトロニックデバイス研究所 (RIMED 第23回研究会) & 機能性有機材料開発研究センター合同オンライン研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大垣拓也、岡本温貴、服部励太郎、中畔慶人、佐藤寛泰、松井康哲、太田英輔、麻田俊雄、内藤裕義、池田浩
2. 発表標題 ジチエノベンゾチアゾールを基盤とした有機半導体の開発：設計、合成、および電荷輸送特性
3. 学会等名 日本化学会第102回春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 満田祐樹、麻田俊雄
2. 発表標題 自由エネルギー反応経路ネットワークとマルコフ連鎖モデルを利用したタンパク質フォールディングのクラスタリング手法開発
3. 学会等名 日本化学会第102回春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 麻田俊雄	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 500
3. 書名 計算機シミュレーションと機械学習による高効率有機ホール輸送材料の設計(2021.7)	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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