

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16910

研究課題名(和文) 遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子の同定と病態機序の解明

研究課題名(英文) Identification of a novel causative gene for hereditary spastic paraplegia and elucidation of its mechanisms

研究代表者

高 紀信 (Koh, Kishin)

山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員

研究者番号：00622557

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)：本研究ではHSP病態機序解明のために疾患の原因遺伝子の探索を進めた。ESCRT関連遺伝子がHSPにどのように関与するかに注目し研究を進めたものの、これまでの解析症例においてはESCRT関連遺伝子による新規の変異の同定には至らなかった。一方で他の遺伝性疾患の原因遺伝子による2家系を認めた。1家系目はLYST遺伝子変異によるHSP家系である。我々は4家系を見出し、これらの家系について家系調査、病態機序の検討、文献的考察を行い、報告を行った。海外から報告のあったものについては3家系含まれていることを確認している。またGRID2遺伝子変異による家系を同定し報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝性痙性対麻痺(HSP)は下肢のつっぱりや筋力低下が主体の遺伝子異常による疾患の総称である。HSPはこれまでに多くの原因遺伝子が同定されており、各遺伝子の機能を解明していくことで神経や筋の働きの解明や治療法の開発につながる。我々はHSP患者の多数の症例からHSPの病態に迫るべく研究を行った。本研究ではLYST遺伝子、GRID2遺伝子の家系を調査しHSPの病態の広がりについて検討した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we searched for disease-causing genes to elucidate the pathomechanism of HSP, focusing on how ESCRT-related genes are involved in HSP, but so far we have not identified any new mutations in ESCRT-related genes. On the other hand, we have identified two families with causative genes for other genetic diseases, the first of which is an HSP family with mutations in the LYST gene. We identified four families with LYST mutations and reported on these families after conducting genealogical studies, investigating pathogenetic mechanisms, and reviewing the literature. We have confirmed that three of the reported cases from overseas are included in the family tree. We also identified a family with a mutation of the GRID2 gene and reported it.

研究分野：遺伝性痙性対麻痺

キーワード：遺伝性痙性対麻痺 脊髄小脳変性症 LYST GRID2

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝性痙性対麻痺(以下 HSP)は厚生労働省の特定疾病に指定されており、現在治療法のない難病の一つであり、治療法の開発が求められている。HSP は多様性のある疾患群でありこれまでに数多くの原因遺伝子が報告されており SPG1 から SPG79 までが登録されている。新規原因遺伝子の同定に伴い、病態機序も多く報告されている。また、SPG の番号が付与されていないものの、臨床的に痙性対麻痺をきたす神経変性疾患も数多く報告されている。海外では SPATAX といったコンソーシアムや Spastic Paraplegia Foundation, Maddi Foundation といった基金も設立されており、治療の期待されている疾患であり研究が行われている。既知の遺伝子の病態機序の解明も行われている。また海外において HSP は運動神経を中心に障害をきたすことから ALS との関連性も多く研究されており、実際に ALS と HSP に共通して影響を与えている遺伝子も同定されている。HSP の治療法開発のために病態解明が不可欠であり、その病態の基礎にある原因遺伝子を同定し、病態機序を解明することが重要である。HSP 自体は下肢の痙性を主体とした疾患群であり、研究申請時点では SPG1-79 まで報告されていたが、本報告書作成時点では SPG89 まで報告されており、次々と新しい遺伝子が報告されてきている。HSP においてはミトコンドリア機能異常、小胞体輸送の異常、髄鞘の異常、微小管の異常、エンドソームの異常などが報告されている。本邦においては Japan Spastic Paraplegia Research Consortium(JASPAC)がゲノムリソースの収集および大規模ゲノム解析を行っており、これまでに全国から 720 検体が登録されており、488 検体の解析が終了していた。

2. 研究の目的

本研究の目的は JASPAC で収集したゲノムリソースを利用し、HSP の病態機序解明のために新規の原因遺伝子を同定することを目標としている。JASPAC は本邦の HSP のゲノム情報の収集及び自然歴の開設のために設立されており、治療法解明のために利用されることが目的の一つとなっている。昨今のゲノム解析技術の進歩に伴い、1 検体から得られるデータが膨大になってきており適切な情報処理が必要となってきている。本研究では既知の遺伝子や新規に同定された遺伝子のスクリーニングと Endosomal Sorting Complex Required for Transport(ESCRT)関連遺伝子をスクリーニングを行うこととした。ESCRT はエンドソーム内服鵜小胞体形成の際に膜の切り離しを行う複合体である。ESCRT は ESCRT-0, I, II, III の複合体から成っており、合計で 35 の蛋白から構成されている。そのうちの一つの VPS37A が SPG53 の原因であることが知られており、ESCRT が運動神経に与える影響が予測されるためである。また本邦でも報告した UBAP1 が ESCRT-I に含有されていることから、ESCRT の機能に注目し HSP の機能について研究を進めてきた。

3. 研究の方法

本研究では解析済みの 488 検体の中からは ESCRT を形成する遺伝子群の多型および変異を抽出した。ESCRT を形成する遺伝子群としては HGS, STAM, STAM2, TSG101, VPS28, VPS37A(この遺伝子は SPG53 として報告されている), VPS37B, VPS37C, VPS37D, MVB12A, MVB12B, UBAP1, SNF8, VPS25, VPS36, CHMP2A, CHMP2B(この遺伝子は ALS17 として報告されている), CHMP6, CHMP3, CHMP4A, CHMP4C, VPS4A, VPS4B, VTA1 を検索した。また既知の HSP や神経変性疾患の遺伝子についてもスクリーニングを行った。各変異に関しては、HGVD, gnomAD などの日本や海外の遺伝子情報のデータベースと照合し、一般集団にないことを確認する。変異に関しては各種の推計アルゴリズム(Polyphen2, Mutationt@ster, SIFT, CADD など)を用いて変異の病原性についても検討した。変異を抽出した遺伝子に関しては、まずは変異を有する患者の家族の協力を得て、共分離を確認し、その変異が真に疾患の原因であるかの確からしさを確認した。さらに研究期間中新規に収集した家系においても同様に原因遺伝子のスクリーニング及び探索を行った。

4. 研究成果

本研究では終了時点では 664 例について検討を行った。解析検体においては ESCRT 関連遺伝子によると思われる家系は見いだせなかった。本研究のスクリーニングを行う過程の中で HSP の中でもまれな疾患を複数同定した。また本研究でスクリーニングを行っていた症例の中で共同研究により原因遺伝子を同定した症例が含まれていた。新規に報告された SPG80 の原因遺伝子 UBAP1 が解析症例に含まれていることがわかり報告した。UBAP1 においてはナンセンス変異やフレームシフト変異による truncating 変異のみが疾患を引き起こすことが示されており、我々の症例においても同様の特徴があった。パーキンソン病の原因遺伝子としても報告されている ATP13A2 による HSP の症例を共同研究で報告した。また VCP 遺伝子、GBA2 変異による症例も共同研究で報告した。また VPS13D 遺伝子変異による HSP を報告した。VPS13D は 2018 年に小児の

常染色体潜性の脊髄小脳変性症 SCAR4 として報告された遺伝子である。スクリーニングを行った結果、複合ヘテロ接合性変異を1家系、ホモ接合性変異を2家系同定した。我々の家系においては1家系のみ失調やジストニアを認め複合型 HSP の病型であったが、他の2家系は純粋型の HSP であった。複合型、純粋型といった幅広いスペクトラムを持つ疾患であることを報告した。SPG83 の原因遺伝子である HPDL は国際共同研究で報告を行った。重症型として報告されていた NEDSWA (Neurodevelopmental disorder with progressive spasticity and brain white matter abnormalities) が知られていたが、重症度に幅があり、HSP の病型を呈することを JASPAC に登録されていた1例を加えて報告した。SPG9 は常染色体顕性遺伝形式をとる SPG9A と常染色体潜性遺伝形式をとる SPG9B があるが、SPG9A と CMT1A が同一家系内に発症した家系を見出した。ハプロタイプ解析の結果から SPG9A の発症においては ALDH18A1 の突然変異が起きた可能性が高いことを見出した。小児の免疫不全疾患として知られている Chediak-東症候群 (CHS) の原因遺伝子である LYST によっても HSP をきたすことを見出した。CHS は本邦でも10年間で10症例ほどの報告に留まる大変稀な疾患であるにもかかわらず JASPAC において3家系が LYST 遺伝子変異による HSP を発症していた。このことから LYST 遺伝子変異を有する患者が HSP に少なからず含有されている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Koh Kishin, Shimazaki Haruo, Ogawa Matsuo, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 9
2. 論文標題 A heterozygous GRID2 mutation in autosomal dominant cerebellar ataxia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-022-00204-x	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 Ando Masahiro, Higuchi Yujiro, Yuan Junhui, Yoshimura Akiko, Taniguchi Takaki, Takei Jun, Takeuchi Mika, Hiramatsu Yu, Shimizu Fumitaka, Kubota Masaya, Takeshima Akari, Ueda Takehiro, Koh Kishin, Takashima Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel heterozygous variants of SLC12A6 in Japanese families with Charcot-Marie-Tooth disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 902 ~ 911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51603	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 Hata Takanori, Nan Haitian, Koh Kishin, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 A clinical and genetic study of SPG31 in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01021-4	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 Koh Kishin, Tsuchiya Mai, Ishiura Hiroyuki, Shimazaki Haruo, Nakamura Takeshi, Hara Hideo, Suzuyama Kohei, Takahashi Makio, Tsuji Shoji, Takiyama Yoshihisa, Japan Spastic Paraplegia Research Consortium	4. 巻 67
2. 論文標題 Chediak-Higashi syndrome presenting as a hereditary spastic paraplegia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 119 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00977-z	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 Wiessner Manuela, Koh Kishin, Senderek Jan, Genomics England Research Consortium, PREPARE network	4. 巻 144
2. 論文標題 Erratum to: Biallelic variants in HPDL cause pure and complicated hereditary spastic paraplegia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 e70 ~ e70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab193	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 Koh Kishin, Takaki Ryusuke, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 21
2. 論文標題 SPG9A with the new occurrence of an ALDH18A1 mutation in a CMT1A family with PMP22 duplication: case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-021-02087-x	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 Wiessner M, Suzuki Y, Koh K, Nan H, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y, Baets J, Synofzik M, Horvath R, Houlden H, Bartesaghi L, Lee HJ, Ampatzis K, Pierson TM, Senderek J.	4. 巻 -
2. 論文標題 Biallelic variants in HPDL cause pure and complicated hereditary spastic paraplegia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab041	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 Koh Kishin, Takaki Ryusuke, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 21
2. 論文標題 SPG9A with the new occurrence of an ALDH18A1 mutation in a CMT1A family with PMP22 duplication: case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-021-02087-x	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 Nan Haitian, Takaki Ryusuke, Hata Takanori, Koh Kishin, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 -
2. 論文標題 A Nepalese family with an REEP2 mutation: clinical and genetic study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00882-x	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 Odake Yasuko, Koh Kishin, Takiyama Yoshihisa, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Yamada Masahito, Yoshita Mitsuhiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of a novel mutation in ATP13A2 associated with a complicated form of hereditary spastic paraplegia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e514 ~ e514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000514	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 Nakamura Takumi, Kawarabayashi Takeshi, Koh Kishin, Takiyama Yoshihisa, Ikeda Yoshio, Shoji Mikio	4. 巻 60
2. 論文標題 Spastic Paraplegia with Paget's Disease of Bone due to a VCP Gene Mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 141 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4617-20	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 Nan Haitian, Okamoto Kensho, Gao Lihua, Morishima Yuto, Ichinose Yuta, Koh Kishin, Hashiyada Masaki, Adachi Noboru, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 59
2. 論文標題 A Japanese SPG4 Patient with a Confirmed De Novo Mutation of the SPAST Gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2311 ~ 2315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4599-20	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 Nakamura-Shindo Keiko, Ono Kenjiro, Koh Kishin, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Takiyama Yoshihisa, Yamada Masahito	4. 巻 19
2. 論文標題 A novel mutation in the GBA2 gene in a Japanese patient with SPG46: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100238 ~ 100238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2020.100238	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 Koh Kishin, Ishiura Hiroyuki, Shimazaki Haruo, Tsutsumiuchi Michiko, Ichinose Yuta, Nan Haitian, Hamada Shun, Ohtsuka Toshihisa, Tsuji Shoji, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 8
2. 論文標題 VPS13D related disorders presenting as a pure and complicated form of hereditary spastic paraplegia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1108	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 Nan Haitian, Natori Takahiro, Ichinose Yuta, Koh Kishin, Kobayashi Fumikazu, Shindo Kazumasa, Hashiyada Masaki, Adachi Noboru, Yamagata Zentarou, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 69
2. 論文標題 Conjugal cerebellar type of multiple system atrophy: Person-to-person transmission?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 68 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2019.10.026	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 Nan Haitian, Ichinose Yuta, Tanaka Masaki, Koh Kishin, Ishiura Hiroyuki, Mitsui Jun, Mizukami Heisuke, Morimoto Masafumi, Hamada Shun, Ohtsuka Toshihisa, Tsuji Shoji, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 64
2. 論文標題 UBAP1 mutations cause juvenile-onset hereditary spastic paraplegias (SPG80) and impair UBAP1 targeting to endosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0670-9	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 Nan Haitian, Takaki Ryusuke, Shimozono Keisuke, Ichinose Yuta, Koh Kishin, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical and Genetic Study of the First Japanese FTDP-17 Patient with a Mutation of +3 in Intron 10 in the MAPT Gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2397 ~ 2400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2761-19	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 Tsuchiya Mai, Koh Kishin, Ishida Aki, Ichinose Yuta, Shindo Kazumasa, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 397
2. 論文標題 A Japanese family with a novel nonsense mutation in the spastin gene associated with both cerebellar ataxia and cognitive impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 114 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.12.025	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 Nan Haitian, Shimozono Keisuke, Ichinose Yuta, Tsuchiya Mai, Koh Kishin, Hiraide Masaki, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 58
2. 論文標題 Exome Sequencing Reveals a Novel Homozygous Frameshift Mutation in the CYP7B1 Gene in a Japanese Patient with SPG5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 719 ~ 722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1839-18	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高紀信, 嶋崎晴雄, 小川松夫, 瀧山嘉久
2. 発表標題 ヘテロ接合性GR1D2遺伝子変異による純粋小脳型優性遺伝性脊髄小脳失調症の一家系
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高 紀信, 石浦浩之, 辻省次, 瀧山嘉久, JASPAC
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺の遺伝学-update-
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ichinose Y, Nan H, Koh K, Tanaka M, Ishiura H, Mitsui J, Mizukami H, Morimoto M, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, Takiyama Y
2. 発表標題 A clinical and genetic study of SPG80, the new type of hereditary spastic paraplegia
3. 学会等名 The 61th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三橋 泉、中馬越清隆、高紀信、瀧山嘉久、玉岡晃
2. 発表標題 GBA遺伝子に新規ホモ接合性ナンセンス変異を認めた遺伝性痙性対麻痺46型の姉妹例.
3. 学会等名 第234回日本神経学会関東・甲信越地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 一瀬佑太、南 海天、高 紀信、田中真生、石浦浩之、三井 純、下邨華菜、森本昌史、濱田 駿、大塚稔久、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子候補の抽出
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高 紀信、石浦浩之、嶋崎晴雄、堤内路子、佐竹紅音、土屋 舞、南 海天、一瀬佑太、長坂高村、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 VPS13D関連疾患の臨床・遺伝学的検討
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高 紀信、石浦浩之、嶋崎晴雄、堤内路子、佐竹紅音、土屋 舞、南 海天、一瀬佑太、長坂高村、辻 省次、瀧山嘉久
2. 発表標題 VPS13D関連疾患の臨床・遺伝学的検討
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鈴木則宏	4. 発行年 2022年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 433
3. 書名 最新主要文献とガイドラインでみる脳神経内科学レビュー2022-' 23	

〔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
---------	---------