

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06515

研究課題名(和文) シャルコー・マリー・トゥース病の解明に向けたPMP22とMPZの構造生物学解析

研究課題名(英文) Structural analyses of PMP22 and MPZ to elucidate the molecular mechanism of Charcot-Marie-Tooth disease

研究代表者

坂倉 正義 (Sakakura, Masayoshi)

横浜市立大学・生命医科学研究科・准教授

研究者番号：20334336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：1型シャルコー・マリー・トゥース病(CMT1)の分子メカニズムの解明を目的として、8個のCMT1関連アミノ酸残基置換が、MPZの細胞外ドメイン(ECD)の活性および物理化学的性状に及ぼす影響について解析した。この結果、CMT1関連ECDバリエーションが、(1)多量体化異常および膜接着活性異常を示すバリエーション群と、(2)熱安定性低下・フォールディング異常を示すバリエーション群の2タイプに分類されることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、MPZのアミノ酸残基置換に起因するCMT1に対する創薬アプローチの指針が示された。N87H置換など、MPZ-ECDの多量体化・膜接着活性に対する異常を引き起こすバリエーション群に対してはECD間相互作用部位を標的とした多量体化制御薬の探索が必要と考えられる。一方、E68V置換など、ECDの安定性・フォールディングの異常を引き起こすバリエーション群に対しては薬理的シャペロンのデザインが有効であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Myelin protein zero (MPZ) is an essential protein to form peripheral myelin where it plays a role to form membrane layers by gluing membranes. Intermembrane adhesion is mediated by homophilic interactions between the extracellular domains (ECDs) of MPZ. Single amino acid substitutions in an ECD cause demyelinating neuropathy, Type 1 Charcot-Marie-Tooth disease (CMT1), with unknown mechanisms. In this study, by using an assay system named nanomyelin, we revealed that a CMT-related N87H substitution at the cis interface of the ECD 8-mer abolished the 8-mer-forming and membrane-adhesion activities. On the other hand, the CMT-related D32G and E68V substitutions did not affect membrane-stacking activity of ECD. However, the temperature-dependent changes in the CD signals of the ECD-variants revealed that the substitutions reduced the thermal stability of ECD. Reduced thermal stability may lead to impairment of the long-term stability of ECD and the layered membranes of myelin.

研究分野：構造生物学

キーワード：シャルコー・マリー・トゥース病 ミエリンタンパク質ゼロ MPZ CMT1 NMR

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1 型シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT1) は、四肢の筋力低下、感覚障害等を主症状とする遺伝性の末梢神経疾患であり、有効な治療方法・治療薬が存在しない難病である。CMT1 は、末梢ミエリンタンパク質 22 (PMP22) 遺伝子の倍化、またはミエリンタンパク質ゼロ (MPZ) 遺伝子の点変異により誘起されることが多い。これらの遺伝子異常を有する患者の末梢神経では、ミエリンの本体である脂質二重膜の多重層が形成されず、膜と膜が解離した異常構造が現れ、神経伝達速度が低下する。CMT1 を治療するためには、遺伝子異常に伴う PMP22・MPZ の変化が膜重層を阻害する分子メカニズムを明らかにし、ミエリンの正常形成を促す薬物の標的部位を見出す必要があると考えられる。

MPZ はミエリンの膜上に大量に (全ミエリンタンパク質の 50-70%) 発現する膜タンパク質であり、向かい合った膜上の MPZ の細胞外ドメイン (MPZ-ECD) が多量体を形成することにより、膜と膜を接着する。ECD 多量体化による膜接着については、結晶構造を基にした膜接着モデルが提唱されている (研究代表者らのモデルおよび Shapiro らのモデル)。CMT1 関連アミノ酸残基変異部位 (Shy, 2004) は、多量体化部位にも、多量体化部位から離れた領域にも存在しており、複数の疾患誘起メカニズムの存在が推定される。一方、研究代表者らは、MPZ-ECD が溶液中において結晶中とは異なるホモ相互作用 (S 相互作用) を形成し、この S 相互作用部位に複数の CMT1 関連変異部位が存在することを見出している。これらの CMT1 関連変異が MPZ-ECD の多量体化や膜接着活性に及ぼす影響は、未だに明らかにされていない。

PMP22 はミエリン膜中に比較的多く (2-5%) 発現する機能・構造未知のタンパク質である。PMP22 は MPZ-ECD と結合すると報告されており (Hasse, 2004) この結合が MPZ の多量体化と競合することにより膜重層を阻害する可能性が考えられるが、その詳細は解明されていない。PMP22 を起点とした CMT1 の疾患メカニズムを解明し創薬に結び付けるためには、PMP22-MPZ 間相互作用を原子レベルで解明することが必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究は、遺伝子異常に伴う MPZ のアミノ酸残基置換および PMP22 の発現量増加が、CMT1 の根幹と考えられるミエリンの脂質膜多重層の形成を阻害するメカニズムを明らかにすることを目的とする。具体的には (1) MPZ 上の CMT1 関連アミノ酸残基置換が膜重層に及ぼす影響、および (2) PMP22 が MPZ 依存的な膜重層に及ぼす影響、を解明することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) リコンビナント hMPZ-ECD の調製

ヒト由来 MPZ の細胞外ドメイン (hMPZ-ECD) のリコンビナントタンパク質 (野生型・CMT1 関連バリエーションのそれぞれについて、His-tag 付 ECD (hMPZ-ECD-His) と Tag 無し ECD (hMPZ-ECD) の発現系を構築した) は、大腸菌により発現させた。大腸菌の不溶性画分中に発現した目的タンパク質を、変性剤 (尿素) を用いて可溶化した後、透析により巻き戻し、陰イオン交換クロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) により精製した。

(2) ナノミエリン法を用いた ECD の膜接着活性の解析

脂質として、DOGS-NTA-Ni²⁺ と DMPC を含むナノディスク (ND) を調製し、その脂質膜表面に hMPZ-ECD-His を固定化した。得られた hMPZ-ECD 固定化 NLP の多量体化状態を、SEC により解析した。さらに、サイズ排除カラムから溶出した hMPZ-ECD 固定化 ND (多量体) の構造状態を、電子顕微鏡 (日本電子社製 JEM-1230) を用いて観測した。

(3) CD を用いた ECD の二次構造解析及び熱安定性解析

各 hMPZ-ECD-His バリエーションの二次構造を、CD (Jasco J-720/J-1100) を用いて 20 °C の条件において解析した。さらに、217 nm における CD シグナル強度を 20 °C から 90 °C まで、1 °C ずつ温度を上昇させて測定した。得られた変性曲線から、ソフトウェア (CDpal) を用いて、熱変性温度 (T_m) を決定した。

(4) NMR を用いた ECD の多量体化状態の解析

hMPZ-ECD の NMR 解析は、Bruker 社製 Avance III HD 500 を用いて、pH 6.4、25 または 37 °C の条件下において行った。

(5) リコンビナント PMP22 の調製

ヒト由来 PMP22 の N 末端に BRIL を融合した融合タンパク質 (BRIL-PMP22) の発現用プラスミドを構築し、酵母 *Pichia pastoris* を用いて発現を行った。30 °C の最小培地中で初期培養を行い、菌が増殖した後、ファーメンター中、20 °C 下で目的タンパク質の発現を誘導した。約 24 時間後に菌体を回収した。菌の膜画分を抽出した後、膜画分中の PMP22 を界面活性剤 DDM により可溶化し、Ni²⁺-NTA レジンおよびサイズ排除クロマトグラフィーにより精製した。

4. 研究成果

(1) ECD上の8量体形成界面におけるCMT1関連アミノ酸残基置換の解析

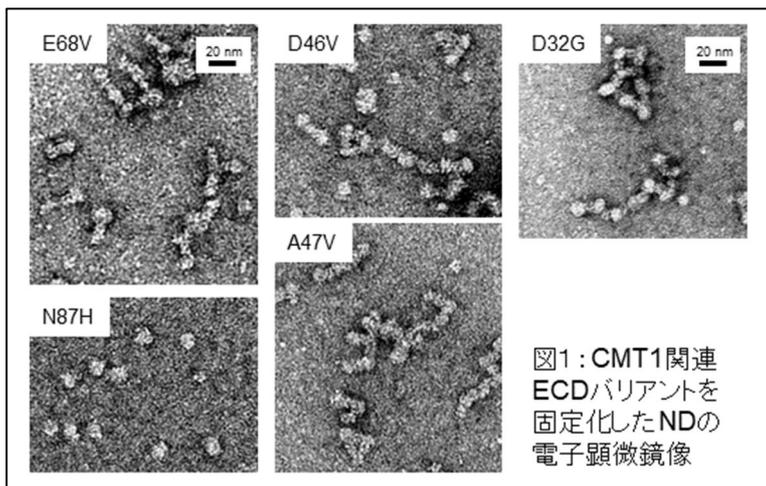
研究代表者は先行研究において、ECDが2種類のECD間ホモ相互作用(cisおよびhead-to-head相互作用)を形成することにより、2枚の脂質膜の接着に寄与することを見出している。本研究ではcis・head-to-head相互作用に加えて、ECDの結晶中において観測されたtrans相互作用部位上におけるCMT1関連アミノ酸残基置換(D32G, D46V, A47V, E68V, N87H)がECDの性状に及ぼす影響を解析した。

ECDの多量体化・膜接着活性に及ぼす影響の解析

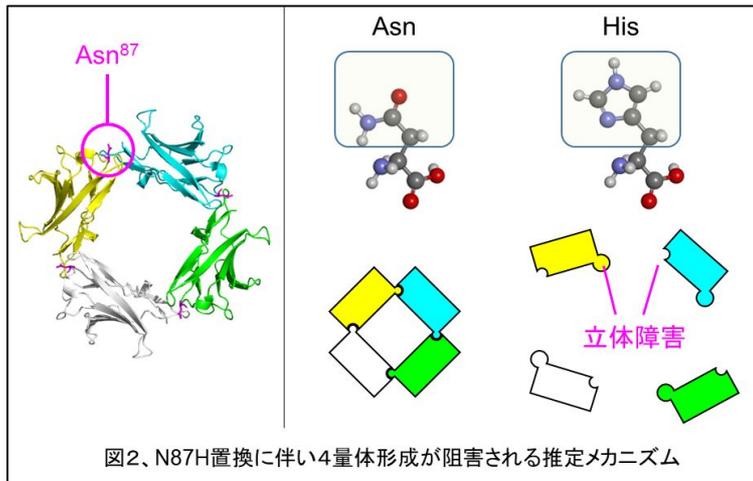
CMT関連アミノ酸残基置換であるD32G, D46V, A47V, E68V, N87H置換を導入したhMPZ-ECD-Hisをそれぞれ調製した。これらのバリエーションECDの二次構造を、CDを用いて解析した結果、いずれのバリエーションECDについても、野生型ECDと同様のβシート構造を示すスペクトルパターンが得られた。この結果から、上記CMT1関連ECDバリエーションは、いずれも野生型ECDと同様の免疫グロブリンフォールドを形成していることが示唆された。

次に、各バリエーションの多量体化状態をSECにより解析した。この結果、N87Hバリエーションについては単量体のみが、他のバリエーションについては8量体と単量体の両方が観測された。これらの結果は、N87H置換はECDの多量体化を阻害し、他の置換は多量体化に影響を及ぼさないことを示す。

さらに、各ECDバリエーションの膜接着活性を、ナノミエリン法により解析した(図1)。この結果、N87Hバリエーションを固定化したNDは分散した粒子として観測され、N87H置換によりECDの膜接着活性が失われたことが明らかとなった。他の4個のバリエーションについては、野生型と同様のナノミエリン構造(NDがECD8量体により連結された多量体構造)が観測され、これらのアミノ酸置換がECDの膜接着活性に影響を与えないことが示された。



N87はECDがリング状の4量体を形成するためのcis相互作用部位に位置し、隣り合ったECD分子のV2と近接している。N87のC_βとV2のC_{γ2}の距離は4.2Åであり、これらの原子はvan der Waals相互作用を形成していると考えられる。87位のアミノ酸がアスパラギンから嵩高いヒスチジンに置換されることにより立体障害が生じ、ECD分子間の噛み合わせが悪くなるため、4量体形成が阻害されたと考えられる(図2)。



ECDの熱安定性に及ぼす影響

の解析を行った5個のECDバリエーションのうち4個(D32G, D46V, A47V, E68V)はECDの膜接着活性に影響を与えなかった。従って、これらのバリエーションと疾患との関連性は、ECDの膜接着活性の観点からは説明できない。一方、タンパク質の不安定化も、小胞体ストレス誘起や活性タンパク質の失活速度の上昇などにより、CMT1と関係し得る。そこで、5個のECDバリエーションの二次構造の熱安定性を、CDシグナルの温度依存性を解析することにより決定した。得られた結果を図3および表1に示す。D32GおよびE68Vバリエーションの熱変性温度(T_m)は、それぞれ野生型より6°Cおよび11°C低く、D32GおよびE68V置換が、ECDの熱安定性を有意に低下させることが明らかとなった。他のバリエーションについては、野生型ECDと同等のT_m値が観測された。

D32はECD8量体の結晶構造におけるhead-to-head相互作用部位に位置し、同一ECD分子のK55と塩橋を形成している。当初、この塩橋により形成される疎水性ポケットの壁が、隣り合ったECD分子のW28との相互作用に重要と予想していたが、塩橋が形成されないと考えられるD32GバリエーションにおいてECDが8量体形成能を保持していたことから、W28との相互作用におけるD32の重要性は低いと考えられる。一方、D32はβ-ストランドCのN末端に、K55はβ-ストランドC'のC末端に位置し、D32-K55間の塩橋はこれら2本のβ-ストランドの安定化に寄

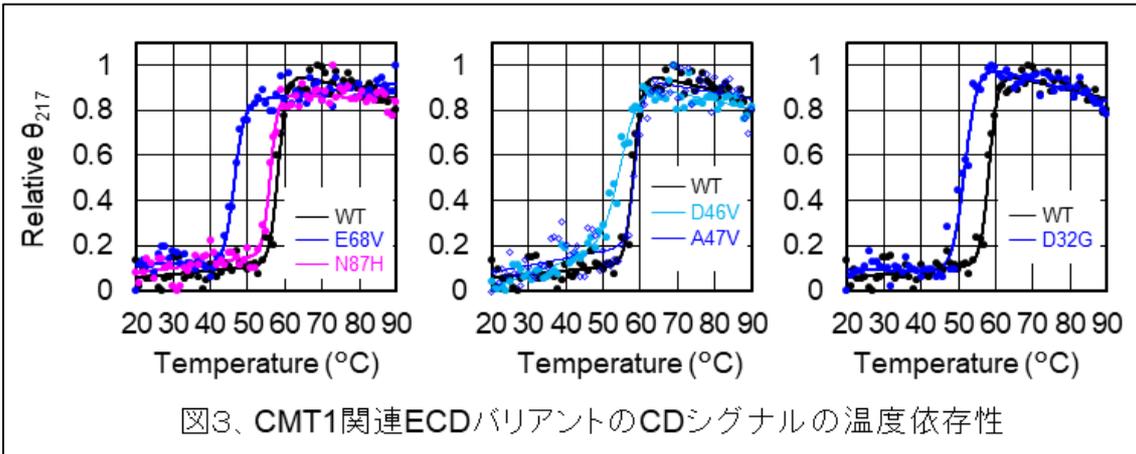


図3. CMT1関連ECDバリエントのCDシグナルの温度依存性

与していると考えられる。D32G 置換に伴う T_m の低下は、 β -ストランド C と β -ストランド C' の解離とそれに伴う ECD の部分的、あるいは全体的な unfolding を反映している可能性がある。

表1: CMT1関連ECDバリエントの熱変性温度 (T_m)

Variants	WT	D32G	D46V	A47V	E68V	N87H
T_m (°C)	58.4	52.8	54.8	57.8	47.2	54.7
Error (°C)	0.1	1.0	0.1	1.0	0.9	1.4

E68 は ECD 8 量体の結晶構造における cis 相互作用部位に位置し、隣り合った ECD 分子の S26 と近接している。E68 の C_α と S26 の C_β は 3.7 Å の距離に位置しており、van der Waals 相互作用を形成していると考えられる。E68V バリエントにおいてこの van der Waals 相互作用は維持されると考えられ、実際に E68V バリエントは 8 量体形成能を維持している。一方、E68 は C''-D ループの先端に位置しており、E68V 置換は、疎水的なバリンの側鎖を溶媒中に露出させる。この結果 ECD が部分的に不安定化され、 T_m の低下を引き起こすと考えられる。

(2) ECD 上の S 相互作用界面における CMT1 関連アミノ酸残基置換の解析

研究代表者は先行研究において、溶液中の ECD が、結晶構造において観測された 3 種類の ECD 間ホモ相互作用部位とは異なる分子表面領域において、ホモ相互作用 (S 相互作用) を形成することを見出している。S 相互作用部位は、ECD の結晶構造において、リング状の 4 量体構造の内側表面を形成しており、分子表面ではあるものの、他分子と相互作用を形成することは困難と考えられる領域である。しかし、この S 相互作用部位上に CMT1 関連アミノ酸残基置換サイトが複数存在していることから、S 相互作用は、ミエリン形成・CMT1 発症において何らかの役割を果たすと予想される。本研究では S 相互作用部位上における 3 個の CMT1 関連アミノ酸残基置換 (W72C, D80N, V84F) に焦点を絞り、これらのアミノ酸残基置換が ECD の性状および膜接着活性に及ぼす影響を解析した。

W72C バリエントの解析

W72C 置換を導入した ECD を変性巻き戻し法により調製し、リフォールディング後の ECD の存在状態を SEC により解析した。この結果、ECD の大部分が凝集体として存在していることが明らかとなった。一方、リフォールディング後の ECD の一部はジスルフィド結合により連結された二量体として存在していた。

次に、二量体化 W72C バリエントの膜接着活性を、ナノミエリン法により解析した。この結果、二量体化 W72C バリエントを固定化した ND は分散した粒子として観測され、W72C の二量体化 ECD バリエントは膜接着活性を有していないことが明らかとなった。

さらに、凝集体、および二量体を形成した W72C バリエントについて、CD を用いた二次構造解析を行った。凝集体・二量体のいずれについても、 β -シートを含むタンパク質に特徴的なスペクトルパターンが得られたが、二量体化 W72C バリエントの CD シグナル強度は野生型 ECD と比較して弱く、 β -ストランドの含有率が低いことが示唆された。一方、二量体化 W72C バリエントの立体構造状態を評価するため、NMR スペクトルの解析を行った。二量体化 W72C バリエントの ^1H - ^{15}N HSQC スペクトルにおいて、ほとんどのシグナルが、 ^1H の化学シフトが 7.5-8.5 ppm の範囲内に縮重して出現したことから、二量体化 W72C バリエントが変性状態で存在していることが示唆された。

以上の解析から、W72C アミノ酸置換は、ECD のフォールディング異常を引き起こすことにより、ECD の凝集を誘起することが示唆された。フォールディング異常により引き起こされると考えられる小胞体ストレス、または ECD の凝集体が細胞毒性を示すことが CMT1 発症に寄与する可能性が考えられる。

D80N バリエントの解析

D80N バリエーションは、SEC チャートにおいて 3 個の溶出ピークを与えた。このうち最初のピークは 8 量体、他の 2 ピークは単量体に対応することが SEC-MALS 解析により明らかとなった。8 量体化 D80N バリエーションは膜接着活性を有していた。

D80N 置換が S 相互作用に及ぼす影響を明らかにするために、NMR を用いた D80N バリエーションの解析を行った。まず、D80N バリエーションの ^1H - ^{15}N HSQC スペクトルの ECD 濃度依存性を解析した。この結果、S 相互作用部位を形成する残基において、野生型 ECD よりも大きな濃度依存的化学シフト変化が観測された。この結果は、D80N 置換型 ECD が野生型 ECD と比較して S 相互作用を形成しやすいことを示すと考えられる。次に、D80N 置換が ECD の立体構造に及ぼす影響を明らかにするために、D80N バリエーションと野生型 ECD の化学シフトの比較を行った。この結果、S 相互作用部位周辺に存在する残基由来シグナルにおいて、0.04 ppm 以上の化学シフト差が観測された。この結果は、D80N 置換が S 相互作用部位に構造変化を誘起したことを示すと考えられる。ECD の結晶構造において、D80 の δ 位の酸素原子は、隣接する β -ストランド上に位置する H20 の δ 位の窒素原子から 3.9 Å 離れた位置に存在し、これらの原子は静電相互作用を形成していると考えられる。結晶構造において H20 の側鎖のイミダゾール環は二重構造を示しており、これらの構造は χ_1 角が約 180° 異なる。D80 から離れた位置に存在するもう一方のイミダゾール環の δ 位の窒素原子は D6 の δ 位の酸素原子から 5.8 Å 離れた距離に位置しており、両者は静電相互作用を形成している。D80-H20 間の静電相互作用は、 β -ストランド B と β -ストランド E の結合、D6-H20 間の静電相互作用は、 β -ストランド A と β -ストランド B の結合を増強していると考えられる。D80N 置換に伴う負電荷の消失に伴い、D80N-H20 間の静電相互作用が失われた場合、H20 が D6 と静電相互作用を形成するコンフォメーションの存在比率が高くなると考えられる。このような構造多型の収束と、それに伴う表面構造の変化、および負電荷の消失 (D80 または D6) が、S 相互作用面を介した 2 量体形成に有利に働く可能性が考えられる。

S 相互作用により連結した二量体と推定される ECD 多量体が膜接着活性を有しているか否かは不明である。この二量体が不活性体であると仮定すると、D80N 変異に伴い、S 相互作用により連結された二量体が増加し、膜結合活性を有する 8 量体が相対的に減少すると考えられ、これがミエリン形成不全および CMT1 に寄与する可能性が考えられる。一方、二量体が膜接着活性を有する場合、二量体形成能の亢進がミエリン形成不全を招くと考えられるが、そのメカニズムは不明である。

V84F バリエーションの解析

V84F 置換型 ECD は、SEC において単量体として溶出した。また、ナノミエリン解析の結果、V84F 置換型 ECD が膜接着活性を有していないことが示された。

V84F 置換により ECD の 8 量体化能が失われるメカニズムを明らかにするため、V84F 置換型 ECD の NMR スペクトルを測定し、野生型 ECD の NMR スペクトルと比較した。この結果、V84 に近接する H86 について、化学シフトの違いが観測された。H86 は、8 量体形成界面の一つである cis 相互作用の中心に位置しており、隣接する ECD の W24 と π スタッキング相互作用を形成する。V84F 置換に伴う H86 の化学シフト変化は、V84F 置換に伴い H86 のイミダゾール環の配向が変化し、W24 との相互作用形成、および 8 量体形成が阻害されたことを示唆すると考えられる。

(3) PMP22 の解析

PMP22 が MPZ の機能に及ぼす影響を明らかにするための基盤情報を得ることを目的として、PMP22 の結晶構造解析を試みた。

PMP22 は細胞内側の膜外領域が小さく、結晶化に必要な分子間接触が不十分であると予想された。このため、PMP22 の N 末端に、膜タンパク質の結晶化促進に有効であることが報告されている BRIL を付加した BRIL-PMP22 の酵母発現系を構築した。酵母の膜中に発現した BRIL-PMP22 を精製し、結晶化を試みたが、構造決定可能な質の結晶は得られなかった。

(4) 研究の総括

本研究では研究期間全体を通じて、計 8 個の CMT1 関連アミノ酸残基置換型 MPZ-ECD の機能構造解析を行い、CMT1 関連アミノ酸残基置換の影響が、(1) 多量体化・膜接着活性に対する異常、(2) Folding・安定性に対する異常の 2 タイプに分類されることを見出した。ECD の多量体化異常を治療するためには、ECD 間相互作用部位を標的とした 8 量体形成促進薬、あるいは二量体形成阻害薬の創製が有効と考えられる。一方、Folding・安定性異常の治療戦略としては、薬理的シャペロンのデザインなどが考えられるが、このような薬物デザインを行うためには、今後 ECD のフォールディングメカニズムの解明が必要と考えられる。

本研究成果の一部は、学術論文として報告した (Sakakura, Structure, 2023)。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Sakakura Masayoshi, Tanabe Mikio, Mori Masaki, Takahashi Hideo, Mio Kazuhiro	4. 巻 31
2. 論文標題 Structural bases for the Charcot-Marie-Tooth disease induced by single amino acid substitutions of myelin protein zero	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 1452 ~ 1462.e4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.str.2023.08.016	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9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂倉正義, 三尾和弘, 田辺幹雄
2. 発表標題 NMRを用いたシャルコー・マリー・トゥース病の原因遺伝子産物ミエリンタンパク質ゼロ（MPZ）の構造解析
3. 学会等名 第61回NMR討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂倉正義, 三尾和弘, 田辺幹雄
2. 発表標題 NMRを用いたシャルコー・マリー・トゥース病の原因遺伝子産物ミエリンタンパク質ゼロ（MPZ）の構造解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂倉正義, 岡村瑚太郎, 田辺幹雄, 三尾和弘
2. 発表標題 シャルコー・マリー・トゥース病関連変異がミエリンタンパク質ゼロの機能構造に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第7回日本ミエリン研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡村瑚太郎、三尾和弘、田辺幹雄、坂倉正義
2. 発表標題 NMRを用いたシャルコー・マリー・トゥース病の原因遺伝子産物ミエリンタンパク質ゼロ (MPZ) の構造解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂倉正義、三尾和弘、田辺幹雄、高橋栄夫
2. 発表標題 シャルコー・マリー・トゥース病関連変異がミエリンタンパク質ゼロ (MPZ) の構造および機能に及ぼす影響の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂倉正義、田辺幹雄、三尾和弘、高橋栄夫
2. 発表標題 シャルコー・マリー・トゥース病関連変異型ミエリンタンパク質ゼロの機能構造解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡村瑚太郎、三尾和弘、田辺幹雄、坂倉正義
2. 発表標題 シャルコー・マリー・トゥース病の原因遺伝子産物、ミエリンタンパク質ゼロの構造解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂倉正義、岡村瑚太郎、中山未菜、練木絵実華、田辺幹雄、三尾和弘
2. 発表標題 シャルコー・マリー・トゥース病関連変異がミエリントンパク質ゼロの機能および構造に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第7回日本ミエリン研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 岡村瑚太郎、中山未菜、練木絵実華、三尾和弘、田辺幹雄、坂倉正義
2. 発表標題 シャルコー・マリー・トゥース病関連アミノ酸残基置換がミエリントンパク質ゼロ (MPZ) の機能構造に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 執筆者:59名、技術情報協会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 676
3. 書名 NMRによる有機材料分析とその試料前処理、データ解釈	

〔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	三尾 和弘 (Mio Kazuhiro) (40470041)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・ラボチーム長 (82626)	

6. 研究組織（つづき）

	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	田辺 幹雄 (Tanabe Mikio) (00716871)	大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所・特任准教授 (82118)	

	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
研究協力者	岡村 瑚太郎 (Okamura Kotaro)	横浜市立大学・理学部 (22701)	

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