

令和 6 年 6 月 18 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：21K07298

研究課題名（和文）脊髄小脳失調症42型疾患修飾治療開発と光遺伝学的手法を用いた病態基盤の解明

研究課題名（英文）Development of disease-modifying therapy for spinocerebellar ataxia type 42 and elucidation of pathophysiological basis using optogenetic methods

研究代表者

土井 宏 (DOI, Hiroshi)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：10326035

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）：本研究では、T型電位依存性カルシウムチャネル（T-VGCC）CACNA1Gのミスセンスバリエーションにより発症する脊髄小脳失調症42型（SCA42）の病態解明、治療法開発を目的とし、SCA42と同等なバリエーションをゲノム編集により導入したノックインマウスを用いて、T-VGCC阻害薬投与の効果を確認した。その結果、T-VGCC阻害薬により上記モデルマウスの失調症状、プルキンエ細胞の変性が改善することを確認した。マウス小脳のRNAシーケンス解析では、PI3K-Akt-mTORパスウェイが低下していることが示唆された。また、光遺伝学的手法を応用したin vivoプルキンエ細胞解析系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SCA42を含む脊髄小脳変性症に対しては、これまで有効な疾患修飾療法が存在しなかった。本研究では、SCA42モデルマウスの失調症状、神経変性に対しT-VGCC阻害薬投与が有効である可能性を示した。我々は、SCA42治療実現に向けて、基礎となるデータを示すことができたと考えている。SCA42自体は稀少疾患であるが、疾患修飾療法が可能となれば、脊髄小脳変性症治療全体に対して大きなインパクトがあるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to uncover the pathology of spinocerebellar ataxia type 42 (SCA42), which is caused by the missense variant p.Arg1715His in the T-type voltage-gated calcium channel (T-VGCC) CACNA1G, and to develop a treatment for SCA42. To this end, we used knock-in mice (Cacna1g_R1723H_KI mice) in which a variant corresponding to that in SCA42 was introduced by genome editing, and examined the effect of T-VGCC inhibitor on this model. As a result, we confirmed that the T-VGCC inhibitor improved the ataxia symptoms and Purkinje cell degeneration in the above model mice. In addition, RNA sequencing analysis of mouse cerebellum suggested that the PI3K-Akt-mTOR pathway was downregulated in the model mice. We also established an in vivo Purkinje cell analysis system using optogenetic techniques.

研究分野：神経内科学

キーワード：脊髄小脳変性症 カルシウムチャネル 疾患修飾療法 光遺伝学

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

代表者らは研究対象としてきた常染色体顕性脊髄小脳失調症 (SCA) 大家系において、新型 DNA シーケンサーを用いて低電位活性化型の T 型電位依存性カルシウムチャネル (VGCC) の一種である $Ca_v3.1$ をコードする *CACNA1G* のミスセンスバリエーション、p.Arg1715His (R1715H) を同定した。その病原性の証明に動物モデルの作成が必須であると考え、R1715H と同等の R1723H バリエーションを CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集により導入したノックインマウス (*Cacna1g_R1723H_KI* マウス) の作成を行った。この間他グループにより遺伝子同定の報告があり、本疾患は SCA42 と命名された。代表者らは構造モデリング、ヒト病理検体解析、培養細胞実験とともに *Cacna1g_R1723H_KI* マウスの多面的解析を行い、このバリエーションによるタンパク質凝集性には変化がないこと、行動解析において患者と同様の緩徐進行性の失調症状を示すこと、プルキンエ細胞 (PC) の進行性変性を呈すること、PC および下オリブ核神経細胞がカルシウム電流異常を含む電気生理学的異常を呈することを世界に先駆けて証明し、SCA42 の表現型を良好に再現するモデルを確立した (Hashiguchi S, Doi H, *et al.*, *Neurobiol Dis*, 2019、図 1)。これらの多面的検討において $Ca_v3.1$ の凝集は見られず、SCA42 は、SCA の多くを占めるポリグルタミン (polyQ) 病で想定されるタンパク質の品質管理機構の破綻とは異なるメカニズム、つまりカルシウムチャネル機能異常により発症するチャネルopathy であることが強く示唆された。以上の研究から代表者らは、カルシウムチャネル機能修飾薬によってカルシウム電流異常を抑制することで SCA42 の失調症状、神経変性を改善させることができる可能性があるとの考えに至り、T 型 VGCC 機能阻害薬を投与開始し、有望な結果を得つつあった。

2. 研究の目的

本研究では SCA42 の病態解明と、治療法開発を目的として研究を進める。病態解析としては RNA sequencing によって SCA42 モデルマウスの小脳における遺伝子発現変化の検索を行い、バリエーションが神経変性を惹起する機序の解明を目指す。また、in vivo で PC の発火異常を検出し、生体内での電気生理学的異常を評価する。治療法開発としては、T 型 VGCC 機能阻害薬エトスクシミド (ETX) 投与下に表現型解析、in vivo 電気生理学的解析を行うことで、チャネル機能修飾による SCA 治療の可能性について明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) *Cacna1g_R1723H_KI* マウスにおける VGCC 機能修飾薬の治療効果の検討

野生型、ヘテロおよびホモノックイン (KI) マウスに、10 週齢から 50 週齢にかけて自由飲水により ETX (0.2g/kg/day) を経口投与し、表現型に与える影響を Rotarod テスト、病理学的変化に与える影響を PC 密度の解析などにより検討した。また、ヒトへの治験へ応用する際に、発症後からの薬剤投与による効果の有無、より高容量での ETX 治療効果の評価が重要であると考え、30 週齢から 50 週齢にかけて、ゾンデを用いて、強制的に経口投与 (20mg/day) し、表現型解析を行う方針とした。

(2) *Cacna1g_R1723H_KI* マウスの RNA 発現解析

Cacna1g_R1723H_KI マウスでは進行性 PC 変性がとらえられているが、その変性機序は全く不明である。50 週齢の SCA42 マウス (野生型、ヘテロ KI、ホモ KI) 各 3 匹ずつの小脳から RNA を抽出し、RNA シークエンスを行った。網羅的に解析されたデータから発現変動遺伝子を検出し、バ

イオマーカとなりうる分子を検討した。また、G0 解析、パスウェイ解析を行った。

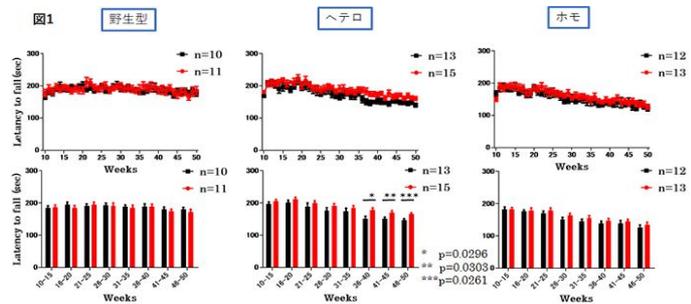
(3) *Cacna1g*_R1723H_KI マウスの in vivo PC における電気生理学的解析

急性小脳・脳幹スライスでとらえられた電気生理学的異常が、生体 PC 活動にどのような影響を与えるのかを明らかにするために in vivo で電気生理学的解析を行った。通常の細胞外ユニット記録（活動電位記録法）は正常な PC 発火パターンを前提として細胞同定を行うため、異常な発火パターンの細胞の場合、PC と同定できなくなるという問題点があった。そこで、近年開発されたチャンネルロドプシン 2 を用いた光遺伝学を応用し、青色光照射により PC が選択的に発火するトランスジェニックマウス（Ai32 × L7-Cre マウス）を本研究の対象となる *Cacna1g*_R1723H_KI マウスと交配することで、各ジェノタイプにおいて青色光照射により PC の同定を可能にしたうえで、異常な発火パターンの有無とその性質を解析した。

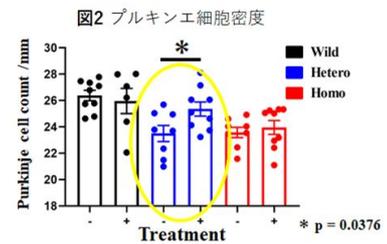
4. 研究成果

(1) *Cacna1g*_R1723H_KI マウスにおける VGCC 機能修飾薬の治療効果の検討

10 週齢から 50 週齢にかけて自由飲水による ETX (0.2g/kg/day) 投与によりヘテロ KI において Rotarod テストの成績が有意に改善しており失調抑制効果と考えられた (図 1)。また、プルキンエ細胞脱落抑制効果を認めた (図 2)。ホモ KI については効果を認めなかった。実際の疾患は顕性疾患でありヘテロ群に相当するため、有望な結果と考えられた。30 週齢から 50 週齢にかけて、ゾンデを用いた高濃度 ETX 経口投与 (20mg/day) については途中経過で、ヘテロおよびホモ KI とともに失調抑制効果を認めている (継続中)。



めなかった。実際の疾患は顕性疾患でありヘテロ群に相当するため、有望な結果と考えられた。30 週齢から 50 週齢にかけて、ゾンデを用いた高濃度 ETX 経口投与 (20mg/day) については途中経過で、ヘテロおよびホモ KI とともに失調抑制効果を認めている (継続中)。

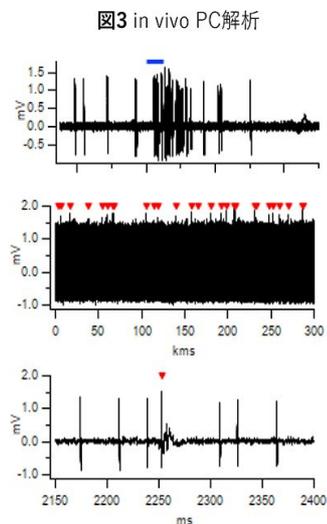


(2) *Cacna1g*_R1723H_KI マウスの RNA 発現解析

RNA シーケンスの結果、野生型マウスと比較してヘテロ KI マウスで発現が上昇している遺伝子は 13、低下している遺伝子は 19 種類、野生型マウスと比較してホモ KI マウスで発現が上昇している遺伝子は 26、低下している遺伝子は 33 種類であった。パスウェイ解析の結果、ヘテロ、ホモ KI マウスともに PI3K-Akt-mTOR signaling pathway が共通して低下していた。RNA シーケンスで発現低下を認めた *Hif3a*、*Cdkn1a* について、別の個体を用いた確認実験を行った結果 *Cdkn1a* ではヘテロ、ホモ KI マウスともに有意な低下が再現され、疾患のマーカーとなる可能性が示唆された。

(3) *Cacna1g*_R1723H_KI マウスの in vivo PC における電気生理学的解析

Ai32 × L7-Cre マウスに光照射を行い、プルキンエ細胞を同定する方法 (オプトタギング法) を確立した (図 3、青線部で光照射)。データ取得の結果、ヘテロおよびホモ KI マウスのプルキンエ細胞において、自発性の複雑スパイクの頻度が減少していることが示され、さらに研究を継続している。



単純スパイク SS 9.46 Hz
複雑スパイク CS 0.09 Hz

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Taishi Wada, Hiroshi Doi, et al.	4. 巻 95
2. 論文標題 RNA Foci in Two bi Allelic RFC1 Expansion Carriers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 607 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.26848	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 Yuichi Higashiyama・・・Hiroshi Doi, et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Reduced likelihood of the Poggendorff illusion in cerebellar strokes: a clinical and neuroimaging study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcad053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcad053	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 Akihiro Ogasawara,・・・Hiroshi Doi, Fumiaki Tanaka	4. 巻 184
2. 論文標題 Anti-inflammatory effects of siponimod on astrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 38 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.08.003	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 Satoko Miyatake, Eriko Koshimizu, Atsushi Fujita, Hiroshi Doi, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat expansion diseases using nanopore sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41525-022-00331-y	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 Yuko, Kawamoto . . . Hiroshi Doi, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Phosphorylated CRMP1, axon guidance protein, is a component of spheroids and is involved in axonal pathology in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 994676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.994676	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 Shinichi Kameyama, Takeshi Mizuguchi, Hiroshi Doi, et al.	4. 巻 114
2. 論文標題 Patients with biallelic GGC repeat expansions in NOTCH2NL C exhibiting a typical neuronal intranuclear inclusion disease phenotype	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 110469 ~ 110469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2022.110469	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 Taishi Wada . . . Hiroshi Doi, et al.	4. 巻 219
2. 論文標題 Ocular flutter as the presenting manifestation of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neurology and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 107307 ~ 107307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clineuro.2022.107307	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 Daisuke Watanabe, Hiroshi Doi, et al.	4. 巻 43
2. 論文標題 Ultrasonographic evaluation reveals thinning of cervical nerve roots and peripheral nerves in spinal and bulbar muscular atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 4267 ~ 4274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-022-05969-1	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 Shigeru Koyano, Saburo Yagishita, Mikiko Tada, Hiroshi Doi, Toshiki Uchihara, Fumiaki Tanaka	4. 巻 81
2. 論文標題 Parallel Appearance of Polyglutamine and Transactivation-Responsive DNA-Binding Protein 43 and Their Complementary Subcellular Localization in Brains of Patients With Spinocerebellar Ataxia Type 2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 535 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlac032	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 Tetsuya Asano . . . Hiroshi Doi, Fumiaki Tanaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Inhibition of Crmp1 Phosphorylation at Ser522 Ameliorates Motor Function and Neuronal Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 ENEURO.0133-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0133-22.2022	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 Satoko Miyatake, Kunihiro Yoshida, Eriko Koshimizu, Hiroshi Doi, et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1139 ~ 1150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab363	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 Komiya Hiroyasu, Takeuchi Hideyuki, Ogawa Yuki, Suzuki Kosuke, Ogasawara Akihiro, Takahashi Keita, Azuma Yasu-Taka, Doi Hiroshi, Tanaka Fumiaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Ablation of interleukin-19 improves motor function in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00785-8	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 Mizuguchi Takeshi, Toyota Tomoko, Miyatake Satoko, Mitsuhashi Satomi, Doi Hiroshi, et al.	4. 巻 144
2. 論文標題 Complete sequencing of expanded SAMD12 repeats by long-read sequencing and Cas9-mediated enrichment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab021	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 Yamaura Genpei, Ito Takeshi, Miyaji Yosuke, Ueda Naohisa, Nakae Yoshiharu, Momoo Takayuki, Nakano Tatsu, Johmura Yuji, Higashiyama Yuichi, Joki Hideto, Doi Hiroshi, Takeuchi Hideyuki, Takahashi Tatsuya, Koyano Shigeru, Yamaguchi Shigeki, Yokoyama Mutsumi, Tanaka Fumiaki	4. 巻 206
2. 論文標題 Therapeutic efficacy of heparin and direct factor Xa inhibitors in cancer-associated cryptogenic ischemic stroke with venous thromboembolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 99 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2021.08.016	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 -

1. 著者名 Lipponen Joonas, Helisalmi Seppo, Raivo Joose, Siitonen Ari, Doi Hiroshi, Rusanen Harri, Lehtilahti Maria, Ryytty Mervi, Laakso Markku, Tanaka Fumiaki, Majamaa Kari, Kytovuori Laura	4. 巻 21
2. 論文標題 Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-021-02409-z	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 該当する

1. 著者名 Fukuda Hiromi, Yamaguchi Daisuke, Nyquist Kristofor, Yabuki Yasushi, Miyatake Satoko, Uchiyama Yuri, Hamanaka Kohei, Saida Ken, Koshimizu Eriko, Tsuchida Naomi, Fujita Atsushi, Mitsuhashi Satomi, Ohbo Kazuyuki, Satake Yuki, Sone Jun, Doi Hiroshi, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NLC repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-021-01192-5	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 Kytovuori Laura, Sipila Jussi, Doi Hiroshi, Hurme-Niiranen Anri, Siitonen Ari, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi, Tanaka Fumiaki, Majamaa Kari	4. 巻 8
2. 論文標題 Biallelic expansion in RFC1 as a rare cause of Parkinson's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NPJ Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41531-021-00275-7	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 該当する

1. 著者名 Park Hongsun, Yamanaka Tomoyuki, Toyama Yumiko, Fujita Atsushi, Doi Hiroshi, Nirasawa Takashi, Murayama Shigeo, Matsumoto Naomichi, Shimogori Tomomi, Ikegawa Masaya, Haltia Matti J., Nukina Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Hornarin deposits in neuronal intranuclear inclusion disease: direct identification of proteins with compositionally biased regions in inclusions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-022-01333-8	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 Itai Toshiyuki, . . . Doi Hiroshi, Nakashima Mitsuko, Saitu Hiroto, Matsumoto Naomichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 505 ~ 513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2020-106896	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Shunta Hashiguchi, Hiroshi Doi, Masaki Okubo, Misako Kunii, Keita Takahashi, Mikiko Tada, Kenichi Tanaka, Hideyuki Takeuchi, Taro Ishikawa, Fumiaki Tanaka
2. 発表標題 Ethosuximide improves clinical and pathological phenotypes of SCA42 mouse model.
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 Masaki Okubo, Hiroshi Doi, Shunta Hashiguchi, Misako Kunii, Keita Takahashi, Mikiko Tada, Kenichi Tanaka, Hideyuki Takeuchi, Taro Ishikawa, Fumiaki Tanaka
2. 発表標題 Ethosuximide improves clinical and pathological phenotypes of SCA42 mouse model.
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土井宏、中村治子、宮武聡子、三橋里美、水口剛、大久保正紀、工藤洋祐、浅野徹也、國井美紗子、田中健一、多田美紀子、上木英人、竹内英之、松本直通、田中章景
2. 発表標題 Identification of intronic repeat expansion of RFC1 by long-read sequencer.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
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	竹内 英之 (Takeuchi Hideyuki) (30362213)	横浜市立大学・医学研究科・客員教授 (22701)	
研究分担者	田中 章景 (Tanaka Fumiaki) (30378012)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	
研究分担者	石川 太郎 (Ishikawa Taro) (50547916)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	

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	國井 美紗子 (Kunii Msako) (80725200)	横浜市立大学・医学研究科・客員講師 (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