

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 6 日現在

機関番号：83801

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591537

研究課題名(和文)非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の免疫病態解明と治療応用：自己抗原起源と抗体サブクラス

研究課題名(英文) Study of immuno-pathophysiology and application for treatment in non-herpetic acute limbic encephalitis: origin of autoantigens and subclass of antibodies

研究代表者

高橋 幸利 (Takahashi, Yukitoshi)

独立行政法人国立病院機構(静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：70262764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は、神経の機能において重要な分子であるNMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が関係して起こる脳炎である。これまで、どのようにしてNMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が作られるのかが明らかではなかった。我々はこの研究で、抗体ができるもととなる抗原が血液中や髄液中のリンパ球や血小板に由来するNMDA型グルタミン酸受容体であることを突き止めた。NMDA型グルタミン酸受容体の中のGluN2Bに対する抗体について、IgGの中のIgG1-4のサブクラス別に定量する方法を考案した。IgGの中でもIgG3が特にてんかん発作・認知機能障害・運動機能障害などの後遺症と関係していた。

研究成果の概要(英文)：Non-herpetic acute limbic encephalitis is the encephalitis related with antibodies to NMDA-type GluRs, which have important roles in CNS function. We have not revealed the immunopathology for production of antibodies to NMDA-type GluRs. In this study, we found that antigens for the antibodies derived from NMDA-type GluRs expressed on surface of lymphocytes and platelets in sera and CSF. We developed the quantitative measurement of IgG subclass of antibodies to GluN2B-NT2, and found that quantity of IgG3 subclass was related with sequelae, e.g. epilepsy, cognitive dysfunction, motor disturbance.

研究分野：神経免疫学

キーワード：GluN2B GluN1 自己抗体 IgGサブクラス Fas FasL

1. 研究開始当初の背景

我々は、グルタミン酸受容体 (GluR) のうちの記憶学習等に関与するとされる NMDA 型 GluR のサブユニットである GluN2B と、小脳プルキンエ細胞に特異的に発現するとされる GluD2 について、遺伝子組み換え技術を用いて作成した抗原による高感度自己抗体検出システム (イムノプロット法) を開発し (Takahashi, et al. Neurology 2003)、2008 年には GluN2B、GluN1 に対する抗体の ELISA による定量測定を可能にしている (特願 2008-094032)。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) は、辺縁系症状で始まり、単純ヘルペスウィルスの感染が否定できる症例で、我々は以下の研究成果を得ている。

①末梢血清中で GluN2B-NT2、GluN1-NT 抗体の増加と、脳炎経過に即した有意な経時変動をする (Takahashi, Future Neurol 2006 ; Neuroinfect 2007 ; 臨床神経学 2008)。

②髄液中の GluN2B-NT2 抗体、GluN1-NT 抗体の増加と脳炎経過に即した有意な経時変動をする。

③matrix metaloproteinase-9 (MMP-9) による血液脳関門障害が起こっている (Ichiyama & Takahashi, J Neurol 2009)。

④GluN2B、GluN1 抗体のエピトープは N 末 (細胞外ドメイン)、M3-4 間 (膜貫通部間細胞外ドメイン)、C 末 (細胞内ドメイン) と幅広く、感染病原体分子との交叉反応による抗体ではなく、NMDA 型 GluR 自身が抗原となって抗体ができています。

⑤卵巣奇形腫合併 NMDAR 脳炎では奇形腫内に GluR が発現し、自己抗原となっている (Tachibana & Takahashi, Int Med 2010)。

⑥細胞表面に GluN2B と GluN1 からなる NMDA 型 GluR 複合体を発現させた HEK 細胞において、温度依存性に NMDA 型 GluR 複合体を患者血清 IgG が細胞内へ内在化させる (Takano & Takahashi, Neuroscience Research 2011)。

2. 研究の目的

今回申請する研究では、NHALE における GluN2B 抗体の抗原起源を明らかにし、感染症から脳炎発症への免疫病態を明らかにし、発症予防、有効治療法の確立につなげたい。また、NMDA 型 GluR 抗体の IgG サブクラスを明らかにし、後遺症の少ない急性期治療法を開発したい。本研究では、NHALE の中の多数を占める、奇形種などの腫瘍を合併しない非傍腫瘍性の NHALE 症例の未解明の自己免疫病態を解明し、治療法に応用したい。

3. 研究の方法

①抗 GluR 抗体産生刺激となる GluR 自己抗原の由来の解明：

NHALE 急性期の NMDA 型 GluR 抗体産生の抗原刺激となる NMDA 型 GluR 抗原の起源を明らかにする目的で、急性期の患者血液から RNA

を抽出し、QuantiGene Plex 2.0 Assay (Magnetic Assay) kit (Veritas) を用いて GRIN2D、GRIN2A、PGK1、GAPDH、TBP、GRID2、GRIN1、GRIN2B、HPRT1、GRIN2C の発現量を検討した。

②NHALE の先行感染症期の血液検査値の検討により、血球などの変化を明らかにする。非傍腫瘍性 NHALE42 例を対象とし、一般臨床検査値の検討を行った。感染症対照は、てんかん患者で感染症状を呈した年齢・性を NNHALE に合わせた 42 例、対照は年齢・性を合わせた感染のないてんかん小児と健康成人 42 例を用いた。

③NHALE の先行感染症期の髄液検査値の検討により、血球などの変化を明らかにする。非傍腫瘍性 NHALE217 例の中で脳炎症状出現前の先行症状期の髄液データがある 17 例 (NHALE 群)、非炎症性のてんかん等で髄液検査を行った症例中 NHALE 群で年齢を可能な範囲でマッチさせた 86 例 (疾病対照群)、無菌性髄膜炎で脳炎に移行しなかった症例中 NHALE 群と年齢を可能な範囲でマッチさせた 78 例 (感染対照群) の 3 群について、髄液一般検査値を比較した。有意差検定は Mann Whitney test を用いた。

④GluN2B-NT2 抗体の IgG サブクラス別定量法の開発を行う。ELISA 法で GluN2B-NT2 抗体の IgG サブクラス別の定量測定する系を確立し、髄液 GluN2B-NT2 抗体陽性の 217 例の非傍腫瘍性 NHALE から、免疫治療前の髄液が十分保存されていた 22 例の髄液と、疾病対照 17 例の髄液を検討した。

⑤GluN2B-NT2 抗体の IgG サブクラスの値と予後の関係を明らかにする。予後は、Barthel の ADL スコア、てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害を個々のスコアで評価した。

4. 研究成果

①抗 GluR 抗体産生刺激となる GluR 自己抗原の由来の解明：

成人 NHALE16 例、小児 NHALE7 例、成人卵巣奇形腫合併脳炎 8 例、小児嚙嚙重積型脳炎 8 例、健康対照 1 例などの、急性期の患者血液から RNA を抽出し、QuantiGene Plex 2.0 Assay (Magnetic Assay) kit (Veritas) を用いて GRIN2D、GRIN2A、PGK1、GAPDH、TBP、GRID2、GRIN1、GRIN2B、HPRT1、GRIN2C の発現量を検討した。脳炎症例等で GRIN1 や GRIN2B の発現が確認できた。今後データを増やしたのち解析を進める予定である。

②NHALE の先行感染症期の血液検査値の検討
NHALE 症例の末梢血 RBC 数は、感染症対照 ($p < 0.03$)、対照 ($p < 0.05$) に比べて有意に高値であったが、発病前の日数との明らかな関係は認めなかった。リンパ球数は感染症対照 ($p < 0.01$)、対照 ($p < 0.01$) に比べて有意に低値で、発病日に向けて低下する傾向を認めた。血小板数は感染対照 ($p < 0.05$) や対照

($p < 0.01$) より有意に低値であった。Albumin 濃度は感染症対照と比べて有意差がなかったが、対照 ($p = 0.01$) より有意に低値で、発病日に向けて低下する傾向を認めた。CRP は、発病日に向けて増加する傾向を認め、対照 ($p < 0.02$) より有意に高値であったが、感染症対照 ($p < 0.01$) より有意に低かった。IgG ($p < 0.02$)、IgM ($p < 0.01$) は対照より有意に高値であったが、感染症対照とは有意差がなかった。IgA は感染症対照 ($p < 0.03$) や対照 ($p < 0.01$) より有意に高値であったが、発病日との明らかな関係は認めなかった。

③NHALE の先行感染症期の髄液検査値の検討
髄液一般検査では、NHALE の髄液細胞数は、疾病対照群に比べて有意に多く ($p < 0.0001$)、脳炎発病に向けて低下した ($p = 0.03$)。NHALE 群の髄液蛋白濃度は、感染対照群、疾病対照群に比べて有意に高値であった ($p < 0.0001$)。NHALE 群の髄液糖濃度は、感染対照群、疾病対照群に比べて有意に低値であった ($p = 0.0006$, $p = 0.0230$)。髄液糖は発病年齢が高いほど高値をとる傾向を示した ($p = 0.0168$)。NHALE 群の髄液 IgG 濃度は、疾病対照群に比べて有意に高値であった ($p < 0.0001$)。NHALE 群の髄液 albumin 濃度は、疾病対照群に比べて有意に高値であった ($p < 0.0001$)。

④G1uN2B-NT2 抗体の IgG サブクラス別定量
非傍腫瘍性 NHALE 髄液では、IgG 1-4 すべてのサブクラスが疾病対照髄液に比べて有意に高値であった。脳炎発病後の経過で見ると、発病から 10-15 病日にかけて IgG1、IgG3 のサブクラスが高値となる検体が増加、IgG4 サブクラスは徐々に低値の検体が増加した。
⑤G1uN2B-NT2 抗体の IgG サブクラスの値と予後の関係

IgG1 サブクラスは急性期入院日数 ($p = 0.03$)、てんかん発作予後 ($p = 0.01$)、認知機能予後 ($p = 0.04$) と直線的回帰が認められ、相関関係が認められた。IgG3 サブクラスは、Barthel score ($p < 0.01$)、てんかん発作予後 ($p < 0.01$)、認知機能予後 ($p < 0.01$)、運動機能予後 ($p < 0.01$) と直線的回帰が認められ、相関した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

1. Hideyuki Matsumoto, Shingo Okabe, Minako Hirakawa-Yamada, Yukitoshi Takahashi, Noboru Satoh, Yukifusa Igeta, Hideji Hashida, Steroid-responsive focal epilepsy with focal dystonia accompanied by glutamate receptor delta2 antibody, J Neuroimmunol. 2012; 249(1-2): 101-4. Epub 2012 May 19.
2. Hiroyuki Wakamoto, Yukitoshi Takahashi, Tomohiro Ebihara, Kentaro Okamoto, Masatoshi Hayashi, Takashi

Ichiyama, and Eiichi Ishii, An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. Brain & Development 2012; 34: 763-767.

3. Iwasaki Y, Okamoto A, Shoda H, Takahashi Y, Fujio K, Kawahata K, Yamamoto K. Subacute cerebellar ataxia and atrophy developed in a young woman with systemic lupus erythematosus whose cerebrospinal fluid was positive for antineuronal cell antibody. Lupus. 2012; 21(3): 324-8. Epub 2011 Sep 30.
4. Jun-ichi Takanashi, Nobuhiko Okamoto, Yuto Yamamoto, Shin Hayashi, Hiroshi Arai, Yukitoshi Takahashi, Koichi Maruyama, Seiji Mizuno, Shuichi Shimakawa, Hiroaki Ono, Reiki Oyanagi, Satomi Kubo, James Barkovich, Johji Inazawa, Clinical and radiological features of Japanese patients with severe phenotype with CASK mutations, Am J Med Genetics, 2012; 158A: 3112-3118.
5. Koji Fujita, Tatsuhiko Yuasa, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Wataru Sako, Hidetaka Koizumi, Yasuhi Iwasaki, Mari Yoshida, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients, J Neuroimmunology, 2012; 251(1-2): 90-3.
6. Koji Fujita, Tatsuhiko Yuasa, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Shuji Hashiguchi, Katsuhito Adachi, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Detection of anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, J Neurol. 2012; 259(5): 985-988.
7. Meilia M. Suriadi, Yukitoshi Takahashi, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Yushi Inouel, Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis, Epileptologia, 2012; 20: 51-61.
8. Rie Miyata, Naoyuki Tanuma, Masaharu Hayashi, Yukitoshi Takahashi, Focal encephalopathy with recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, Brain & Development, 2012; 34: 360-363.
9. Takuya Fukuoka, Hidetaka Takeda, Yasuko Ohe, Ichiro Deguchi, Yukitoshi Takahashi, Norio Tanahashi,

- Anti-glutamate receptor $\delta 2$ antibody-positive migrating focal encephalitis, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2012; 114: 1351-1354. Available online 25 April 2012,
10. Uzawa A, Mori M, Takahashi Y, Ogawa Y, Uchiyama T, Kuwabara S. Anti-N-methyl-d-aspartate-type glutamate receptor antibody-positive limbic encephalitis in a patient with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114(4): 402-4.
 11. Jun-ichi Takanashi, Yukitoshi Takahashi, Atsushi Imamura, Kazuhiko Kodama, Akimitsu Watanabe, Koji Tominaga, Kazuhiro Muramatsu, A. James Barkovich, Late delirious behavior with 2009 H1N1 Influenza: mild autoimmune-mediated encephalitis? *Pediatrics*, 2012 Apr; 129(4): e1068-71.
 12. Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Hitoshi Ikeda, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Fuminobu Susa, Open study of pranlukast add-on therapy in intractable partial epilepsy, *Brain & Development*, 2013; 35: 236-244.
 13. Jun Mine, Yukitoshi Takahashi, Yuki Mogami, Hiroko Ikeda, Yuko Kubota, Katsumi Imai, Characteristics of epilepsy and immunological markers in epileptic patients after influenza-associated encephalopathy, *Neurology Asia*, 2013; 18(1): 35-45.
 14. Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Makoto Yoneda, Misako Kunii, Atsushi Ihata, Atsuhisa Ueda, Mitsuhiro Takeno, Takashi Togo, Yoshio Hirayasu, Anti-Glutamate Receptor $\epsilon 2$ antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies --- a prevalence study in Japan, *Neurosci Lett*. 2013; 534: 217-22.
 15. Ryuta Kinno, Takahiro Yamazaki, Masahiro Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Toshiya Fukui, Eriko Kinugasa, Cerebellar symptoms in a case of acute limbic encephalitis associated with autoantibodies to [glutamate receptors \$\cdot 2\$ and \$\cdot 2\$](#) . *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013; 115(4): 481-3.
 16. Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamasaki, Jun Mine, Yuko Kubota, Katsumi Imai, Yuki Mogami, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Hirokazu Oguni, Kenji Sugai, Yoko Ohtsuka, Tateki Fujiwara, Yushi Inoue, Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood, *Brain & Development*, 2013; 35: 778-785.
 17. Taiki Kambe, Yukitoshi Takahashi, Yoshiaki Furukawa, A mild form of adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome associated with anti-glutamate receptor antibodies, *JAMA Neurology*, 2013; 70(5): 654-5.
 18. Naoto Kohno, Yuko Kawakami, Chizuko Hamada, Genya Toyoda, Hirokazu Bokura, Shuhei Yamaguchi, Yukitoshi Takahashi, A discrepancy between the clinical course and magnetic resonance imaging in a case of non-herpetic acute limbic encephalitis, *Neurology International*, 2013; 5(2): 23-7. doi: 10.4081/ni.2013.e8. Print 2013 Jun 25.
 19. Norimichi Higurashi, Mai Nakamura, Masaharu Ohfu, Masako Sakauchi, Yuji Sugawara, Mitsuhiro Kato, Daisuke Usui, Yukiko Mogami, Yumi Fujiwara, Tomoshiro Ito, Hiroko Ikeda, Yukitoshi Takahashi, Megumi Nukui, Tomoko Kirino, Yuko Tomonoh, Takahito Inoue, Kyoko Takano, Takeshi Inoue, Syuichi Shimakawa, Shinichi Hirose, PCDH19-related Female-Limited Epilepsy-Independent Clinical Entity and Differences from Dravet Syndrome, *Epilepsy Research*, 2013; 106: 191-199.
 20. Ichiro Kuki, Yukitoshi Takahashi, Shin Okazaki, Hisashi Kawawaki, Eiji Ehara, Norimitsu Inoue, Taroh Kinoshita, and Yoshiko Murakami, Case report on vitamin B6 responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency, *Neurology* 2013; 81: 1467-1469.
 21. Yukitoshi Takahashi, Yukiko Mogami, June Mine, Katsumi Imai, Yasumichi Koide, Kazumi Matsuda, Noriyuki Akasaka, Takashi Konishi, Atsushi Imamura, Yushi Inoue, Genetic variations of immunoregulatory genes associated with Rasmussen syndrome. *Epilepsy Research*, 2013; 107: 238-243.
 22. Emi Tabata, Masanori Masuda, Makoto Eriguchi, Masatoshi Yokoyama, Yukitoshi Takahashi, Keiko Tanaka, Motohiro Yukitake, Etuo Horikawa, Hideo Hara, Immunopathological significance of ovarian teratoma in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, *Eur Neurol*, 2013; 71(1-2): 42-48.
 23. Chihiro Yonee, Mitsuo Toyoshima, Yoshihiro Maegaki, Shou Hashiguchi,

- Yuichi Kodama, Yukitoshi Takahashi, Susumu Kusunoki, Yoshifumi Kawano, Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination: a case report" in its current form for publication, Neuropediatrics 2013; 44(05): 265-267.
24. Hiromasa Uchizono, Tadashi Iwasa, Hidemi Toyoda, Yukitoshi Takahashi, Yoshihiro Komada, Acute Cerebellitis Following Hemolytic Streptococcal Infection, Pediatr Neurol 2013; 49(6): 497-500.
25. Koji Fujita, Naoko Matsui, Yukitoshi Takahashi, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Tatsuhiko Yuasa, Yuishin Izumi and Ryuji Kaji, Increased interleukin-17 in the cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study of rapidly progressive dementia, Journal: Journal of Neuroinflammation, 2013; 10: 135.
26. Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo-Moreno J, Gresa-Arribas N, Barbero-Bordallo N, Kelley GR, Kyung-Ha N, Takeda A, Nagao T, Takahashi Y, Lizcano A, Carr AS, Graus F, Dalmau J. A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. Ann Neurol. 2014; 75(3): 435-41.
27. Kimura N, Kumamoto T, Takahashi Y. Brain perfusion SPECT in limbic encephalitis associated with autoantibody against the glutamate receptor epsilon 2. Clin Neurol Neurosurg. 2014; 118: 44-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.12.006.
28. Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, Takahashi Y, Tanaka K, Takahashi M. Multifocal Encephalopathy and Autoimmune-mediated Limbic Encephalitis Following Tocilizumab Therapy. Intern Med. 2014; 53(8): 879-82.
29. Kengo Moriyama, Yukitoshi Takahashi, Takashi Shiihara, Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis, Neuroradiology 2014; 56(5): 435-436. DOI 10.1007/s00234-014-1350-2.
30. Sakakibara E, Takahashi Y, Murata Y, Taniguchi G, Sone D, Watanabe M. Chronic periodic lateralised epileptic discharges and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. Epileptic Disord. Epileptic Disord. 2014; 16(2): 218-22.
31. Takeshi Kondo, Mamiko Fukata, Ayumu Takemoto, Yuichiro Takami, Motoki Sato, Noriyuki Takahashi, Tomo Suzuki, Juichi Sato, Naoki Atsuta, Gen Sobue, Yukitoshi Takahashi, Nobutaro Ban, Limbic encephalitis-associated relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation -a case report and review of the literature, Nagoya journal, 2014; 76(3-4): 361-368.
32. Nobusuke Kimura, Yukitoshi Takahashi, Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hideyuki Ootani, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Noriko Kimura, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Naotaka Usui, Yushi Inoue, Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy, Epilepsy Research, 2014; 108(10): 1845-1852.
33. Kazushi Miya, Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, Brain & Development, 2014; 36(8): 645-652.
- [雑誌論文] (計 137 件)
- [学会発表] (計 293 件)
- [図書] (計 0 件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 4 件)
- 名称: 免疫介在性てんかんの診断マーカーとしての PDCD1 遺伝子情報
 発明者: 高橋幸利
 権利者: 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
 種類: 特許出願
 番号: 特願 2012-159349
 出願年月日: 2012 年 4 月 7 日
 国内外の別: 国内
- 名称: NMDAR 抗体 IgG サブクラス測定法の開発
 発明者: 高橋幸利、西村成子
 権利者: 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
 種類: 特許出願
 番号: 特願 2013-211813
 出願年月日: 2013 年 10 月 9 日
 国内外の別: 国内
- 名称: NMDA 型グルタミン酸受容体抗体による不安モデルマウスの開発
 発明者: 高橋幸利

権利者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
種類：特許出願
番号：特願 2014-174749
出願年月日：2014年8月29日
国内外の別：国内

名称：プライマーセット及び免疫介在性てんかんの診断方法
発明者：高橋幸利
権利者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
種類：特許出願
番号：特願 2014-221632
出願年月日：2014年10月30日
国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム-20130317-

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋幸利 (TAKAHASHI, Yukitoshi)
国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部・その他部局等・その他
研究者番号：70262764

(2) 研究分担者

該当なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

該当なし ()

研究者番号：