

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07889

研究課題名(和文) 活性化グリア細胞制御による進行性多発性硬化症および多系統萎縮症の画期的治療法開発

研究課題名(英文) Novel therapy for progressive multiple sclerosis and multiple system atrophy by glial regulation

研究代表者

真崎 勝久 (Katsuhisa, Masaki)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：90612903

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)：多系統萎縮症における脱髄機序を解明するため、ギャップ結合を形成するコネクシン蛋白群に着目した。多系統萎縮症剖検15例を対象とし、リン酸化シヌクレインの蓄積がみとめられた入力線維におけるコネクシンを免疫染色した。Stage I(早期)、Stage II(中期)、Stage III(末期)に病変を病期分類し、Stage IでCx32がオリゴデンドロサイトの細胞膜から消失し、細胞質内に凝集することを見出した。Cx43はstage Iでのみ発現低下し、stage IIやstage IIIでは発現亢進していた。多系統萎縮症における早期からのコネクシン蛋白の発現異常が脱髄に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症は未だ原因不明の進行性神経変性疾患であり、病態解明や新規治療法開発が大きく期待されている。今回の研究成果は多系統萎縮症における脱髄や神経細胞脱落の病態を考える上で全く新しい機序を提唱したものであり、実際に多系統萎縮症剖検例で検討したことも大きな成果である。今後はギャップ結合やコネクシンに着目した新規治療法開発を推進する。

研究成果の概要(英文)：The pathological hallmark of multiple system atrophy (MSA) is aberrant accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in oligodendrocytes, forming glial cytoplasmic inclusions (GCIs). Extensive demyelination occurs in the olivopontocerebellar and striatonigral pathways. Glial connexins (Cxs) play critical roles in myelin maintenance, and have not been studied in MSA. We investigated glial Cx changes in 15 autopsied patients with MSA. We classified lesions into three stages: early (Stage I), intermediate (Stage II), and late (Stage III) stages. Accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in oligodendrocytes was frequently seen in Stage I but less frequently observed in Stages II and III. Even at Stage I, Cx32 was nearly absent from myelin. Cx32 was re-distributed in the oligodendrocyte cytoplasm and co-localized with GCIs. Astrocytic Cx43 was down-regulated in Stage I. Early and extensive alterations of glial Cxs occur in MSA and may accelerate demyelination.

研究分野：神経病理学

キーワード：多系統萎縮症 コネクシン ギャップ結合 グリア細胞

## 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は代表的な中枢神経脱髄疾患で、現行の疾患修飾薬は再発寛解型の再発を減らすことができるものの、二次進行型(再発の有無に関わらず障害が次第に悪化する病型)や発病時から障害が進行する一次進行型には無効であり、その病態にはオリゴデンドログリアの変性・脱落が示唆されている。多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA) は小脳、錐体外路、自律神経、錐体路など広汎な障害をきたす難治性の神経変性疾患であり、オリゴデンドログリアに凝集したリン酸化 シヌクレインが蓄積し glial cytoplasmic inclusion (GCI) を形成する。発症機序は解明されておらず有効な治療法もない。私たちは MSA 患者の脳脊髄液で GM-CSF、IL-6 などの炎症性サイトカインが有意に上昇し、MCP-1 値と罹病期間が負に相関、かつ IL-6 値と橋底部径が負に相関することを初めて見出した(Yamasaki R, et al. J Neuroinflammation 2017)。これらは MSA の初期病態における炎症の関与を強く示唆し、MSA 患者の病理で病初期から顕著なミクログリア活性化がみられることもこれを支持する(Ishizawa, et al. J Neuropathol Exp Neurol 2004)。

私たちは遺伝性パーキンソン病の原因として知られる A53T 変異 シヌクレインが強い凝集性を示し細胞障害性が高い(Ono, et al. Neurobiol Dis. 2011)ことに着目し、Tet-off システムを用いオリゴデンドログリア特異的にヒト変異 シヌクレイン A53T を任意の時期に発現させ得る遺伝子改変マウスを樹立した。本マウスは離乳後に doxycycline (DOX) を除くことで生理的髄鞘化の様々な段階でオリゴデンドログリア特異的に変異 シヌクレインを発現させ、DOX を再び加えることで発現を抑制できる。髄鞘形成期(3 週齢)に変異 シヌクレインを発現させると単麻痺/片麻痺/対麻痺/小脳失調等の多彩な症候と脳幹から腰髄にかけて顕著な脱髄と活性化ミクログリアを伴う進行型 MS 様病態を呈し、髄鞘完成期(8 週齢)から発現させると小脳失調を主徴とし小脳白質・脳幹の脱髄を呈する小脳型 MSA(MSA-C)様病態を示した。MS や MSA におけるミクログリアやアストロサイトの活性化は知られているが、その詳細な分子動態やグリア炎症の関与、更にグリア細胞の制御が疾患を修飾し得るか、治療標的として有用か、これまで十分に検討されていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、グリア細胞間でギャップ結合を形成し機能的連絡を担うコネキシン (Cx) 蛋白群に着目し、新規進行型 MS/MSA-C モデルマウスモデルを用いてグリア障害から脱髄・神経細胞死に至る機序を Cx 蛋白群の変化から検討し、新規治療標的となりうるか検討する。MSA 患者剖検例の分子病理学的解析により Cx 蛋白の発現変化を評価する。

## 3. 研究の方法

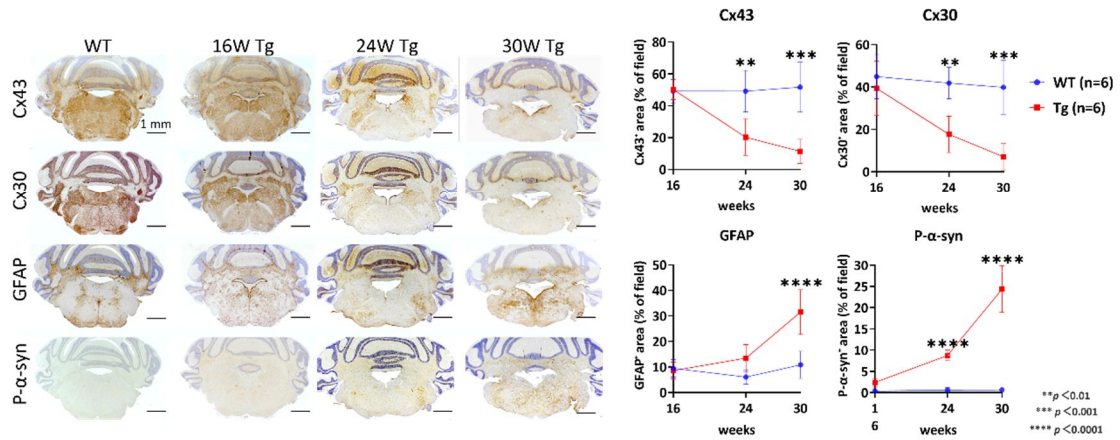
MS/MSA-C モデルマウスを発症前(16 週齢) 発症後(24 週齢) 末期(30 週齢)でそれぞれ病理学的な検討を行い、シヌクレインの発現部位におけるアストロサイトの Cx43 と Cx30、オリゴデンドロサイトの Cx32 と Cx47 の詳細な発現パターンを免疫組織化学的に評価した。

MSA 患者 15 例の剖検標本を対象に、アストロサイトの Cx43 と Cx30、オリゴデンドロサイトの Cx32 と Cx47 の詳細な発現パターンを免疫組織化学的に評価した。更に、アストロサイトマーカーとして GFAP と AQP4、オリゴデンドロサイト・髄鞘マーカーとして MAG、MOG、TPPP、マクローファージ・ミクログリアマーカーとして CD68、パラノードマーカーとして neurofascin、Caspr、claudin-11 を使用し、病変部における発現パターンを比較検討した。病変部は Klüver-Barrera (KB)染色により確認される脱髄の程度から Stage I (早期) Stage II (中期) Stage III (末期) に病期分類した。比較対象疾患として、筋ジストロフィー4 例の剖検標本を使用した。各種蛋白に対する特異一次抗体を用い酵素抗体法、蛍光抗体法による組織免疫染色を施行した。蛍光抗体法で染色した切片は共焦点レーザー顕微鏡で評価を行った。

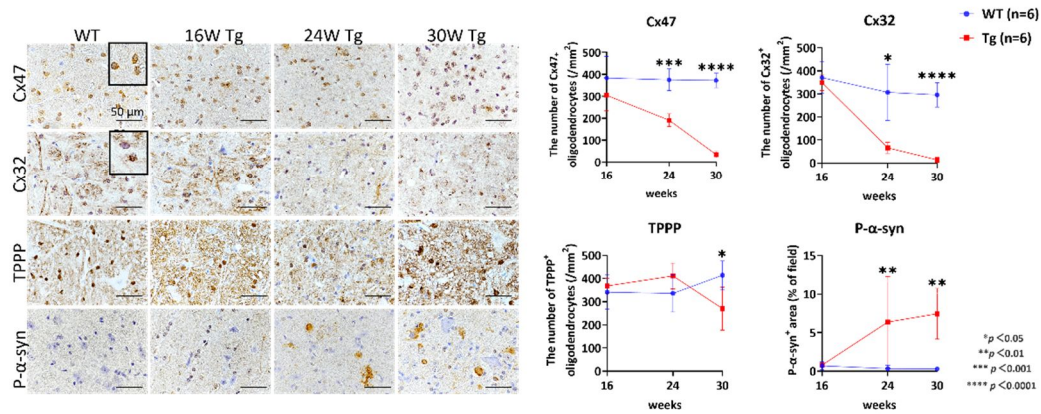
## 4. 研究成果

MS/MSA-C モデルマウスでは、発症後(24 週齢) 末期(30 週齢)でアストロサイトの Cx43 と Cx30、オリゴデンドロサイトの Cx32 と Cx47 は脳幹や脊髄のシヌクレインが蓄積する病変部で顕著に発現低下していることを見出した(図 1、図 2)。GFAP 陽性アストロサイトや TPPP 陽性成熟オリゴデンドロサイトは残存しており、Cx の発現低下は細胞死ではなく、機能的な発現低下が生じていることが示唆された。また、病変周囲の leading edge では、Cx43 の発現はむしろ増加しており、ギャップ結合がヘミチャネル化していると考えられた。ヘミチャネル阻害薬である INI-0602 を発症前から MS/MSA-C モデルマウスに投与したところ、症状の進行が軽減し、治療の効果がある可能性が示唆された。

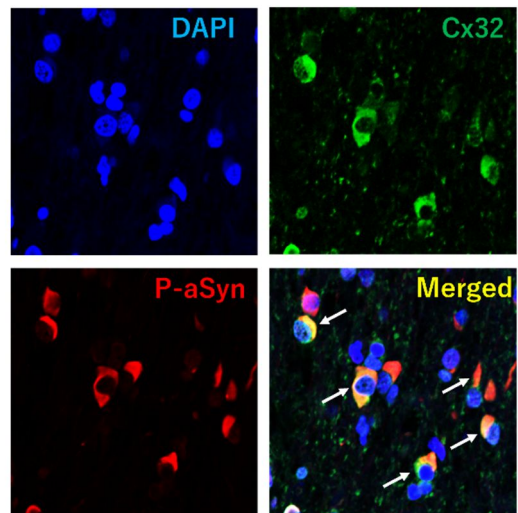
**図1 MSAマウス脳幹におけるアストロサイトCx43とCx30の広汎な脱落**



**図2 MSAマウス脳幹におけるオリゴデンドロサイトCx47とCx32の広汎な脱落**



ヒト MSA 剖検標本の検討結果として、Stage I ではリン酸化 シヌクレインの発現をオリゴデンドロサイト細胞質で豊富に認め、Stage の進行とともにリン酸化 シヌクレインの発現は低下した。TPPP 陽性成熟オリゴデンドロサイト数は Stage I では保持されていたが、Stage II と Stage III では有意に低下していた。また、髄鞘染色では MOG よりも MAG の方が先行して脱落するパターンを認め、distal oligodendrogliaopathy 型脱髄を呈している事を見出した。Stage I では、Cx32 がオリゴデンドロサイトの細胞膜や髄鞘から消失し、リン酸化 シヌクレインとともに細胞質内に凝集することを見出した(図3)。パラノードに発現する neurofascin や claudin-11 は比較的保持されており、パラノードでも Cx32 が優先して発現低下していた。Cx47 は stage II からオリゴデンドロサイト細胞膜や髄鞘から発現低下が観察されたが、Cx32 のようなリン酸化 シヌクレインとの凝集形成は認められなかった。アストロサイトの Cx43 は stage I でのみ発現低下しており、stage II や stage III ではアストログリアーシスを反映して GFAP とともに発現亢進がみとめられた。Cx30 は灰白質でのみ発現が認められており、病変部のアストログリアーシスでも発現は認められなかった。AQP4 は Stage I から全ての Stage で発現が亢進していた。Cx43-Cx47 で形成されるギャップ結合数は全ての Stage でギャップ結合数が有意に低下していた。Stage I では Cx43 が顕著に低下しており、Cx47 がヘミチャネル化している可能性が示唆された。一方で Stage III では Cx47 が顕著に低下しており、Cx43 がヘミチャネル化している可能性が考えられた。ギャップ結合は軸索の電気的興奮で発生した K イオンを血管内まで戻すために重要な役割を担い、グルコースや ATP など細胞の恒常性維持に必須の物質の細胞間移動に重要とされる。多系統萎縮症における早期からのコネクシン蛋白の発現異常が脱髄に寄与している可能性が考えられた。以上の研究成果を原著論文として発表した (Nishimura Y, et al. Brain Pathology 2023)。



**図3 ヒトMSA剖検 病変部における Cx32とリン酸化αSynの共局在**

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nishimura Y, Masaki K, Matsuse D, Yamaguchi H, Tanaka T, Matsuo E, Hayashida S, Watanabe M, Matsushita T, Sadashima S, Sasagasako N, Yamasaki R, Isobe N, Iwaki T, Kira JI.	4. 巻 33
2. 論文標題 Early and extensive alterations of glial connexins, distal oligodendroglial pathology type demyelination, and nodal/paranodal pathology are characteristic of multiple system atrophy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 e13131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bpa.13131.	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 Fukumoto S, Watanabe M, Masaki K, Matsushita T, Isobe N, Kira JI, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Choroid Plexus Volume in Multiple Sclerosis vs Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Retrospective, Cross-sectional Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	6. 最初と最後の頁 e1147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1212/NXI.0000000000001147.	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 Miyachi Y, Fujii T, Yamasaki R, Tsuchimoto D, Iinuma K, Sakoda A, Fukumoto S, Matsushita T, Masaki K, Isobe N, Nakabeppu Y, Kira JI.	4. 巻 12
2. 論文標題 Serum Anti-oligodendrocyte Autoantibodies in Patients With Multiple Sclerosis Detected by a Tissue-Based Immunofluorescence Assay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 681980
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2021.681980.	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 Une H, Yamasaki R, Nagata S, Yamaguchi H, Nakamura Y, Indiasari UC, Cui Y, Shinoda K, Masaki K, Gotz M, Kira JI.	4. 巻 18
2. 論文標題 Brain gray matter astroglia-specific connexin 43 ablation attenuates spinal cord inflammatory demyelination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12974-021-02176-1.	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 Siddiqi ZA, Nowak RJ, Mozaffar T, O'Brien F, Yountz M, Patti F; REGAIN Study Group.	4. 巻 64
2. 論文標題 Eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis previously treated with rituximab: subgroup analysis of REGAIN and its extension study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Muscle Nerve	6. 最初と最後の頁 662-669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27422.	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 Hayashida Shotaro, Masaki Katsuhisa, Suzuki Satoshi O., Yamasaki Ryo, Watanabe Mitsuru, Koyama Sachiko, Isobe Noriko, Matsushita Takuya, Takahashi Kazuya, Tabira Takeshi, Iwaki Toru, Kira Jun ichi	4. 巻 30
2. 論文標題 Distinct microglial and macrophage distribution patterns in the concentric and lamellar lesions in Bal? 's disease and neuromyelitis optica spectrum disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 1144 ~ 1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12898	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 Matsushita Takuya, Masaki Katsuhisa, Isobe Noriko, Sato Shinya, Yamamoto Ken, Nakamura Yuri, Watanabe Mitsuru, Suenaga Toshihiko, Kira Jun ichi, the Japan Multiple Sclerosis Genetic Consortium	4. 巻 7
2. 論文標題 Genetic factors for susceptibility to and manifestations of neuromyelitis optica	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 2082 ~ 2093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51147	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 Richard Chloe, Ruiz Anne, Cavagna Sylvie, Bigotte Maxime, Vukusic Sandra, Masaki Katsuhisa, Suenaga Toshihiko, Kira Jun-Ichi, Giraudon Pascale, Marignier Romain	4. 巻 143
2. 論文標題 Connexins in neuromyelitis optica: a link between astrocytopathy and demyelination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2721 ~ 2732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa227	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 Masaki Katsuhisa, Sonobe Yoshifumi, Ghadge Ghanashyam, Pytel Peter, L?pine Paula, Pernin Florian, Cui Qiao-Ling, Antel Jack P., Zandee Stephanie, Prat Alexandre, Roos Raymond P.	4. 巻 7
2. 論文標題 RNA-binding protein altered expression and mislocalization in MS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 e704 ~ e704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000000704	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 Zhao Yanan, Yamasaki Ryo, Yamaguchi Hiroo, Nagata Satoshi, Une Hayato, Cui Yiwen, Masaki Katsuhisa, Nakamuta Yuko, Iinuma Kyoko, Watanabe Mitsuru, Matsushita Takuya, Isobe Noriko, Kira Jun-ichi	4. 巻 117
2. 論文標題 Oligodendroglial connexin 47 regulates neuroinflammation upon autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2160 ~ 2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1901294117	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 Sakoda Ayako, Matsushita Takuya, Nakamura Yuri, Watanabe Mitsuru, Shinoda Koji, Masaki Katsuhisa, Isobe Noriko, Yamasaki Ryo, Kira Jun-ichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Multiple Sclerosis and Related Disorders	6. 最初と最後の頁 101872 ~ 101872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2019.101872	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 Shinoda Koji, Matsushita Takuya, Nakamura Yuri, Masaki Katsuhisa, Sakai Shiori, Nomiya Haruka, Togao Osamu, Hiwatashi Akio, Niino Masaaki, Isobe Noriko, Kira Jun-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Contribution of cortical lesions to cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61012-3	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 Matsuse Dai, Yamasaki Ryo, Maimaitijiang Guzailiayi, Yamaguchi Hiroo, Masaki Katsuhisa, Isobe Noriko, Matsushita Takuya, Kira Jun-ichi	4. 巻 349
2. 論文標題 Early decrease in intermediate monocytes in peripheral blood is characteristic of multiple system atrophy-cerebellar type	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577395 ~ 577395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2020.577395	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 Torii Youta, Iritani Shuji, Sekiguchi Hirota, Habuchi Chikako, Fujishiro Hiroshige, Kushima Itaru, Kawakami Ito, Itokawa Masanari, Arai Makoto, Hayashida Shotaro, Masaki Katsuhisa, Kira Jun-ichi, Kawashima Kunihiro, Ozaki Norio	4. 巻 223
2. 論文標題 The accumulation of advanced glycation end-products in a schizophrenic patient with a glyoxalase 1 frameshift mutation: An autopsy study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 356 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2020.09.012	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 Torii Youta, Iritani Shuji, Marui Tomoyasu, Sekiguchi Hirota, Habuchi Chikako, Fujishiro Hiroshige, Kushima Itaru, Oshima Kenichi, Niizato Kazuhiro, Hayashida Shotaro, Masaki Katsuhisa, Kira Jun-ichi, Yoshida Mari, Ozaki Norio	4. 巻 223
2. 論文標題 Morphological alteration of myelin-oligodendrocytes in a schizophrenic patient with 22q11.2 deletion syndrome: An autopsy study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 353 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2020.07.003	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西村 由宇慈, 眞崎 勝久, 松瀬 大, 山口 浩雄, 田中 辰典, 貞島 祥子, 笹ヶ迫 直一, 山崎 亮, 磯部 紀子, 岩城 徹, 吉良 潤一.
2. 発表標題 多系統萎縮症におけるconnexin蛋白群の早期かつ広範な変化と脱髄病態との関連.
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nishimura Yuji, Masaki Katsuhisa, Matsuse Dai, Yamaguchi Hiroo, Tanaka Tatsunori, Sadashima Shoko, Yamasaki Ryo, Iwaki Toru, Kira Jun-ichi.
2. 発表標題 Early loss of connexin 32 in multiple system atrophy; implication for pathogenesis of demyelination.
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 Nishimura Yuji, Masaki Katsuhisa, Matsuse Dai, Yamaguchi Hiroo, Saiga Toru, Tanaka Tatsunori, Sadashima Shoko, Yamasaki Ryo, Tanaka Kenji, Iwaki Toru, Kira Jun-ichi.
2. 発表標題 Elimination of CSF1R-positive microglia exacerbates a novel mouse model of multiple system atrophy.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 由宇慈, 眞崎 勝久, 松瀬 大, 山口 浩雄, 雑賀 徹, 田中 辰典, 田中 謙二, 山崎 亮, 貞島 祥子, 岩城 徹, 吉良 潤一.
2. 発表標題 新規小脳型多系統萎縮症モデルによる脱髄・神経細胞障害機序とグリア制御による新規治療法開発の試み.
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020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	山口 浩雄  (Yamaguchi Hiroo)  (00701830)	九州大学・大学病院・特任講師   (17102)	



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	山崎 亮 (Yamasaki Ryo)  (10467946)	九州大学・医学研究院・准教授  (17102)	
研究分担者	渡邊 充 (Watanabe Mitsuru)  (30748009)	九州大学・大学病院・助教  (17102)	
研究分担者	吉良 潤一 (Kira jun-ichi)  (40183305)	国際医療福祉大学・福岡薬学部・教授  (32206)	
研究分担者	松瀬 大 (Matsuse Dai)  (70596395)	九州大学・医学研究院・助教  (17102)	

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