

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09882

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞を用いた2型糖尿病感受性遺伝子による糖尿病発症機序の解明

研究課題名(英文) Analysis of pathogenic mechanism by susceptibility genes of T2DM using human iPS cells.

研究代表者

浅原 俊一郎 (Asahara, Shun-ichiro)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00570342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：日本人2型糖尿病原因遺伝子としてKCNQ1やEIF2AK4が同定された。我々の研究室ではこれまでにマウスを用いた解析により、Kcnq1遺伝子領域のインプリティング制御を行うnon-coding RNAであるKcnq1ot1の発現低下が膵細胞量の減少を引き起こすことを明らかにした。膵細胞不全の機序をヒトの細胞で確認すべく、我々はヒトiPS細胞を用いて2型糖尿病原因遺伝子の変異が糖尿病発症を引き起こす機序を解析した。その結果、2種類の細胞株において膵内分泌細胞までの分化が確認でき、SNPを有する細胞株においてKCNQ1OT1の発現が低下していることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究により、KCNQ1遺伝子において2型糖尿病発症のリスク因子となるSNPはKcnq1ot1発現低下に影響している可能性が考えられた。我々のこれまでの研究成果より、膵細胞におけるp57発現増加が膵細胞不全を介して2型糖尿病発症に繋がっていることがヒト細胞においても証明された。この結果、KCNQ1遺伝子のリスクアリルとなるSNPは2型糖尿病発症の予測因子として重要であり、将来的に検査項目の一つとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：It has been previously reported that KCNQ1 and EIF2AK4 were identified as T2DM susceptibility genes. We have clarified that the reduction of non-coding RNA Kcnq1ot1 expression induced pancreatic beta cell failure in Kcnq1 mutant mice. Now, we analyzed the mechanism how T2DM susceptibility gene induces diabetes using human iPS cells derived pancreatic endocrine cell. As a result, we clarified that two iPS cells were differentiated into pancreatic endocrine cells. One cell has a risk allele of T2DM susceptibility gene, and the other without risk allele. The hiPS cell with a risk allele showed a reduced expression of Kcnq1ot1 compared to pancreatic endocrine cell without a risk allele.

研究分野：糖尿病学

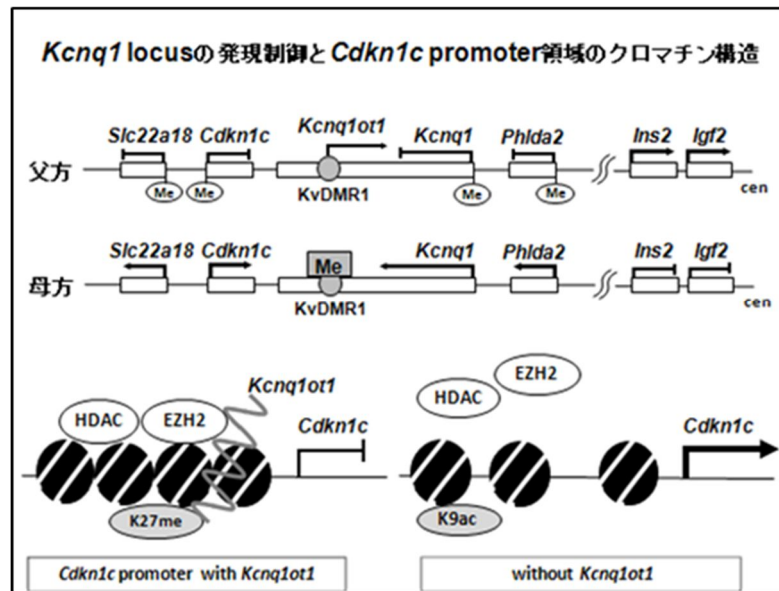
キーワード：ヒトiPS細胞 糖尿病 膵細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

*KCNQ1*遺伝子は、2008年に我が国の異なる2つのグループから2型糖尿病の危険因子として報告されたのち(Nat Genet, 2008)、世界中の民族で再現性が確認され最も注目されている2型糖尿病感受性遺伝子の一つであるが、糖尿病発症における役割については全くわかっていなかった。*KCNQ1*はカリウムチャネルの一つであることから、遺伝子欠損によりインスリン分泌能に影響が現れるものと予想されたが、全く変化を示さなかったため、申請者らは*KCNQ1*遺伝子がインプリンティング遺伝子である点に注目した。その結果、父親から変異を引き継いだ時のみエピジェネティック修飾に変化

をもたらし、膵β細胞量を減少させることを初めて明らかにした(Asahara et al, *PNAS*, 2015)(右図)。また *EIF2AK4* 遺伝子は、2009年に2型糖尿病発症との関連が報告された遺伝子である。*EIF2AK4*はGCN2と呼ばれるアミノ酸感知センサーをコードし、GCN2は細胞内のア



ミノ酸欠乏により増加したfree tRNAと結合することによって活性化され、ATF4を介した翻訳抑制に働く分子であることが既に知られている。しかしながら2型糖尿病発症に関連する分子機序については、これまで全く検討されていなかった。申請者は、膵β細胞においてGCN2が欠損、もしくは活性化されない状態ではmTORC1が恒常的に活性化され、それに対するネガティブフィードバックによってインスリンシグナルが減弱することを明らかにした。その結果、GCN2欠損マウスでは膵β細胞量が著明に減少し、耐糖能異常を呈することを確認している(Kanno, Asahara et al. *JCI Insight*, 2020)。

## 2. 研究の目的

これまでの研究成果より、*KCNQ1*遺伝子変異が*KCNQ1*遺伝子内で発現しているnon-coding RNA *Kcnq1ot1*の発現を低下させることでエピジェネティック修飾に影響を及ぼすことを明らかにしているが、これらの結果は変異マウスでの結果であり、ヒト組織において実際のリスクアリルとなるSNPでは確認できていない。実際のヒト膵島を用いることは我が国では困難であることから、ヒトiPS細胞を分化誘導することによってヒト組織の代替とすることとした。さらに、SNPの有無別でリスクアリルを判別し、それぞれの遺伝子発現解析を行うこととした。

すなわち本研究計画は、これまでにマウスで得られた2型糖尿病感受性遺伝子のリスクについての研究成果を、ヒト組織において実証することが目的である。

## 3. 研究の方法

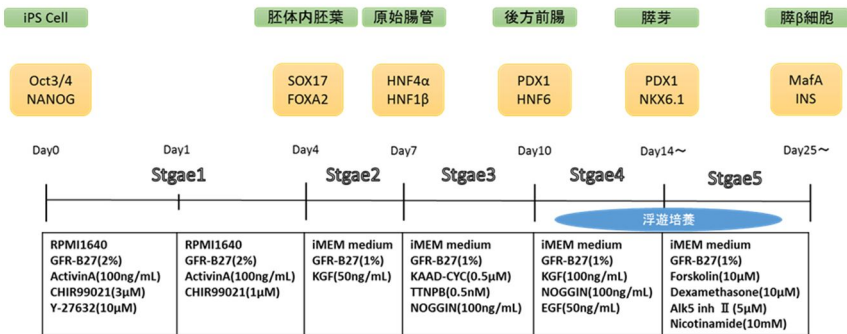
**細胞培養:** フィーダーフリーヒトiPS細胞 (FF201B7: 青井教授より供与) はStemFit AK02N (味の素)を培地として用いて、37℃、5%CO<sub>2</sub>のもと培養を行った。

**分化誘導実験:** 既報(Toyoda et al. *Stem Cell Research*, 2015)をもとに、ヒトiPS細胞からインスリン陽性細胞への分化を試みた。Stage I: 2%GFR-B27を含むRPMI1640でFF207Bを培養しつつ、100ng/ml Activin A、3uM CHIR99021を4日間投与することによって胚体内胚葉への分化を行

った。

Stage II: 1%GFR-B27を含むiMEMメEDIUMで培養しつつ、3日間50ng/ml KGF投与を行い原始腸管への分化を行った。  
 Stage III: 後方前腸まで分化誘導すべく、100ng/ml NOGGIN、0.5uM KAAD-CYC、10nM TTNPBを3日間負荷した。

### 分化誘導プロトコル



Osafune K, et al. Stem Cell Res , 2015, Kunisada Y, et al. Stem Cell Res , 2012

iPS細胞ゲノムDNA塩基配列解析: 計11クローンのiPS細胞のゲノムDNAを抽出し、KCNQ1 SNPを同定するprimer(sense 5- AAAAGTGGCAGGATTGTCTG-3、antisense 5- TGGTAGGGAACAACACTGGAGA-3)を用いて、PCRならびにsequence反応を行った。

### 4. 研究成果

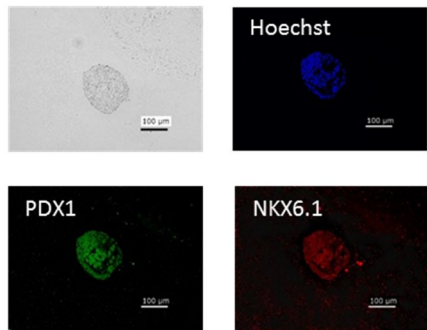
ヒトiPS細胞 (FF207B) を解凍して培養すると、日数を経るにしたがってコロニーの増大が認められた。コロニーは大きくなるにつれ分化しやすい傾向にあるため、未分化状態を維持するには継代時期が重要であると思われた。継代して3日後には、明瞭に分化したコロニーが観察された。未分化状態を維持できているか確認するため、24well plateを用いて細胞免疫染色を行ったところ、未分化マーカーであるNANOGおよびOCT3/4の発現が認められた。また、RNAを抽出しRT-PCRを行ったところ、再びNANOG、OCT3/4の発現を認め、未分化状態を維持できていることが証明された。次にiPS細胞をHEMAコートディッシュを用いて浮遊培養し胚様体形成を試みたところ、3日目には球状の凝集塊が観察され、6日目には胚様体を形成した。形成された胚様体を24 well plateに移し培養を続けると14日目には神経様に分化しているのが観察された。この細胞に対し、細胞免疫染色を行ったところ、内胚葉マーカー (SOX17、FOXA2)、中胚葉マーカー (α-SMA)、外胚葉マーカー (β-tubulin、Nestin、CDX2) それぞれの発現がみられ、iPS細胞が三胚葉に分化したことが示された。

分化誘導実験を行ったところ、Stage1である胚体内胚葉の分化マーカーとしてSOX17およびFOXA2の発現がRT-PCRと免疫染色によって確認された。

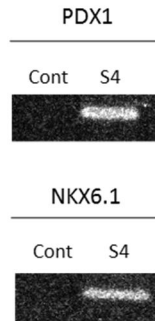
Stage2 ではHNF4α、Stage3ではPDX1の発現を免疫染色、RT-PCRによってそれぞれ確認したところ、いずれにおいても発現が確認された。さらに、浮遊培養に変更してStage4 (膵芽) への分化誘導を行ったところ、NKX6.1の発現が確認され、膵芽までの分化誘導を達成した (図3)。

さらに、ForskolinやAlk5 inhibitorを加えて培養することによって、Neurogenin3の発現が確認され、MAFAやMAFBも認められるに至った。この時点において、膵内分泌細胞まで分化誘導されていると考えられたため、InsulinおよびGlucagonの免疫染色ならびに定量PCRを行ったところ、Glucagonの有意な発現が確認された (図4)。しかしながら、Insulinの免疫染色では非特異的な反応が認められたことから、膵細胞への分化誘導に成功したとは言えず、今後もプロトコールを調整していく必要がある。

図3  
免疫染色



RT-PCR



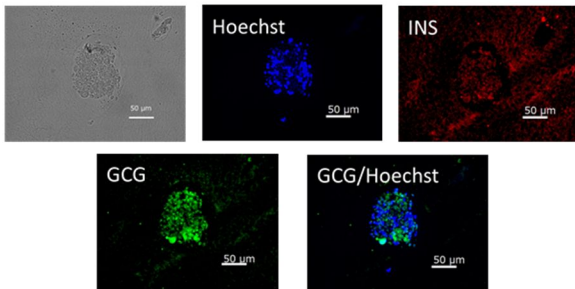
Stage4(Day20)の細胞に対する免疫染色(左)。浮遊細胞をGelで固定し切片にすることで染色した。PDX1(FITC)、NKX6.1(Cy3)の発現が確認できた。スケールバー: 100 μm RT-PCR(右)でPDX1、NKX6.1の発現が確認できた。

また、当初の目的である *KCNQ1* 遺伝子のSNPがヒトiPS細胞においても確認されるかを検討するため、抽出したゲノムDNAを用いてsequence解析を行った。その結果、現在我々が保持している11クローンのiPS細胞のうち、8クローンにおいて糖尿病発症リスクとなるSNPが存在することが明らかとなり、そのうち1つがリスクアリルをホモ

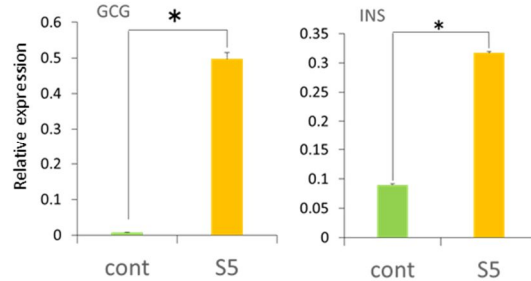
で有していた(図5)。

図4

免疫染色



Real-time RT-PCR



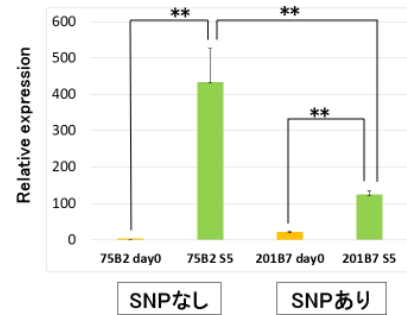
Stage5(Day52)の細胞に対する免疫染色(左)。浮遊細胞をGelで固定し切片にすることで染色した。Glucagon(GCG:FITC)の発現が確認できた。スケールバー: 50 μm \* P < 0.05

これら11クローンのうち、*KCNQ1* 遺伝子内に糖尿病リスクとなるSNPをもつ201B7株と、リスクアリルをもたない75B株をそれぞれStage5である内分泌細胞まで分化誘導し、そのうえでnon coding RNAである *Kcnq1ot1* の発現量をリアルタイムPCRで確認した。その結果、「SNPなし」の75B株では分化誘導に伴って *Kcnq1ot1* の発現量は増加することが明らかとなったが、「SNPあり」の201B7株では分化誘導した内分泌細胞においても、*Kcnq1ot1* の発現は75B株ほど上昇せず、有意に低下していることが明らかとなった(図6)。

図5

iPS細胞クローン	KCNQ1
201B7	C/T (Risk:Hetero)
73E	C/T (Risk:Hetero)
75B	T/T (non-Risk:Homo)
3AB-4	C/T (Risk:Hetero)
T/G120	T/T (non-Risk:Homo)
T/G118	T/T (non-Risk:Homo)
409B2	C/T (Risk:Hetero)
62B7	C/T (Risk:Hetero)
29A-1	C/T (Risk:Hetero)
46C-2-4	C/T (Risk:Hetero)
47C3	C/C (Risk:Homo)

図6 膵内分泌細胞におけるKCNQ1OT1の発現解析



当初の計画よりも実験計画は大きく遅れてしまった。原因としては、ヒトiPS細胞培養中にコンタミネーションが相次ぎ、一時実験をストップせざるを得なかった点が挙げられる。iPS細胞の培養・維持において、十分な管理体制が整っていなかったことが悔やまれる。実験再開後は順調に膵内分泌細胞までの分化誘導ができており、今後早い時期にインスリン陽性細胞への分化が達成できると考えている。

今回の結果より、膵内分泌細胞まで分化誘導したヒトiPS細胞では*Kcnq1ot1*発現が認められることが明らかとなり、さらにその発現には*KCNQ1*遺伝子のSNPが関与している可能性が示唆された。しかしながら、iPS細胞を使った実験では分化誘導による影響はその都度異なることから、今回の結果がSNPによって得られたものかについては不確定である。今後はゲノム編集によりSNPを変換することで*Kcnq1ot1*発現変化が起こるかどうかについても検討する予定である。

また、グルカゴン陽性細胞への分化を達成したことから、これらの細胞を用いた実験も現在計画中である。膵α細胞を用いた実験系はあまり見られないことから、再現性を確認した後に、グルカゴン陽性細胞における*KCNQ1*の役割についても検討を進めていきたいと考えている。

ヒトiPS細胞を分化誘導することによって、Glucagonを発現する膵内分泌細胞までの分化を確認した。またヒトiPS細胞において*KCNQ1*遺伝子の糖尿病発症危険因子となるSNPが確認された。リスクアリルを保有するヒトiPS細胞株を分化誘導したところ、膵β細胞量に影響を及ぼす*Kcnq1ot1*発現が減少することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yano H, Sakai M, Matsukawa T, Yagi T, Naganuma T, Mitsushima M, Iida S, Inaba Y, Inoue H, Unoki-Kubota H, Kaburagi Y, Asahara SI, Kido Y, Minami S, Kasuga M, Matsumoto M.	4. 巻 8
2. 論文標題 PHD3 regulates glucose metabolism by suppressing stress-induced signalling and optimising gluconeogenesis and insulin signalling in hepatocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 14290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32575-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 -
1. 著者名 Kanno A, Asahara SI, Kawamura M, Furubayashi A, Tsuchiya S, Suzuki E, Takai T, Koyanagi-Kimura M, Matsuda T, Okada Y, Ogawa W, Kido Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Early administration of dapagliflozin preserves pancreatic $\beta$ -cell mass through a legacy effect in a mouse model of type 2 diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Invest.	6. 最初と最後の頁 577-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12945.	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 Suzuki E, Matsuda T, Kawamoto T, Takahashi H, Mieda Y, Matsuura Y, Takai T, Kanno A, Koyanagi-Kimura M, Asahara SI, Inoue H, Ogawa W, Kido Y.	4. 巻 64
2. 論文標題 Docosahexaenoic Acid Reduces Palmitic Acid-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Pancreatic Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kobe J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 E43-E55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Asahara SI	4. 巻 10
2. 論文標題 Neuronatin and glucose-induced stress in pancreatic $\beta$ -cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Invest.	6. 最初と最後の頁 574-576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12993.	査読の有無 無
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 Asahara S I, Ogawa W.	4. 巻 10
2. 論文標題 SGLT2 inhibitors and protection against pancreatic beta cell failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-018-0374-y.	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 1.Takai T, Matsuda T, Matsuura Y, Inoue K, Suzuki E, Kanno A, Kimura-Koyanagi M, Asahara S, Hatano N, Ogawa W, Kido Y.	4. 巻 497
2. 論文標題 Casein kinase 2 phosphorylates and stabilizes C/EBP in pancreatic cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 451-456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.02.108.	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 2.Bartolome; A, Garc&iacute;a-Aguilar A, Asahara S, Kido Y, Guill&eacute;n C, Pajvani UB, Benito M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 MTORC1 Regulates both General Autophagy and Mitophagy Induction after Oxidative Phosphorylation Uncoupling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00441-17.	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 3.Kawada Y, Asahara S, Sugiura Y, Sato A, Furubayashi A, Kawamura M, Bartolome A, Terashi-Suzuki E, Takai T, Kanno A, Koyanagi-Kimura M, Matsuda T, Hashimoto N, Kido Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Histone deacetylase regulates insulin signaling via two pathways in pancreatic cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0184435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0184435.	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 Kanno A, Asahara SI, Furubayashi A, Masuda K, Yoshitomi R, Suzuki E, Takai T, Kimura-Koyanagi M, Matsuda T, Bartolome A, Hirota Y, Yokoi N, Inaba Y, Inoue H, Matsumoto M, Inoue K, Abe T, Wei FY, Tomizawa K, Ogawa W, Seino S, Kasuga M, Kido Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 GCN2 Regulates Pancreatic Cell Mass by Sensing Intracellular Amino Acid Levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 128820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.128820.	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 Katsuyama A, Kusahara S, Asahara SI, Nakai SI, Mori S, Matsumiya W, Miki A, Kurimoto T, Imai H, Kido Y, Ogawa W, Nakamura M.	4. 巻 8
2. 論文標題 En Face Slab Optical Coherence Tomography Imaging Successfully Monitors Progressive Degenerative Changes in the Innermost Layer of the Diabetic Retina	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care.	6. 最初と最後の頁 e001120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2019-001120.	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 Inoue H, Saito M, Kouchi K, Asahara SI, Nakamura F, Kido Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Association Between Mean Platelet Volume in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Macrovascular Complications in Japanese Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	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) 10.1111/jdi.13198.	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Asahara S, Ohashi Y, Kido Y
2. 発表標題 Effect of removal of glucotoxicity by SGLT2 inhibitor dapagliflozin on the gene expression in pancreatic beta cells
3. 学会等名 IDF2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Shimono N, Asahara S, Kido Y
2. 発表標題 Analysis of Pathogenic Mechanism by Susceptibility Genes of T2DM Using Human iPS Cells
3. 学会等名 77th Scientific Sessions of American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高井智子、松田友和、井上佳歩、松浦有希、鈴木江美、神野歩、木村真希、淺原俊一郎、小川渉、木戸良明
2. 発表標題 膵 細胞の小胞体ストレス誘導性アポトーシスにおけるCK2 の役割
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木江美、松田友和、川本剛士、松浦有希、高井智子、神野歩、木村真希、淺原俊一郎、小川渉、木戸良明
2. 発表標題 脂肪酸が膵 細胞の小胞体に及ぼす影響
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下野名奈子、淺原俊一郎、原瑞季、田中孝一、松田友和、木村真希、神野歩、高井智子、鈴木江美、青井貴之、木戸良明
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた2型糖尿病発症機序の解明
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上佳歩、高井智子、松田友和、鈴木江美、神野歩、木村真希、浅原俊一郎、木戸良明
2. 発表標題 膵 細胞の小胞体ストレス誘導性アポトーシスにおけるCK2 の役割
3. 学会等名 第40回分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古林鮎子、神野歩、増田勝久、吉富理紗、木村真希、松田友和、浅原俊一郎、木戸良明
2. 発表標題 高脂肪食負荷GCN2欠損マウスの膵島におけるmTORC1シグナル調節機構の解明
3. 学会等名 第40回分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田瑞姫、浅原俊一郎、下野名奈子、田中孝一、松田友和、木村真希、神野歩、高井智子、鈴木江美、青井貴之、木戸良明
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた膵内分泌細胞への分化誘導法の確立
3. 学会等名 第40回分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田瑞姫、浅原俊一郎、下野名奈子、田中孝一、松田友和、木村真希、神野歩、高井智子、鈴木江美、青井貴之、木戸良明
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた膵内分泌細胞への分化誘導法の確立
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古林鮎子、神野歩、増田勝久、吉富理紗、木村真希、松田友和、浅原俊一郎、木戸良明
2. 発表標題 高脂肪食負荷GCN2欠損マウスの膵島におけるmTORC1シグナル調節機構の解明
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asahara S, Kido Y.
2. 発表標題 Early administration of dapagliflozin preserves pancreatic beta cell mass through an epigenetic modification in a mouse model of type2 diabetes
3. 学会等名 International Congress of Diabetes and Metabolism (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo M, Kanno A, Asahara S, Kido Y.
2. 発表標題 Identification of the regulatory mechanism of mTORC1 signaling activity in pancreatic $\beta$ -cells in GCN2 knockout mice
3. 学会等名 79th American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asahara S, Kanno A, Kido Y.
2. 発表標題 Early administration of dapagliflozin preserves pancreatic beta cell mass through an epigenetic modification in a mouse model of type2 diabetes
3. 学会等名 79th American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----